

Marileia Chaves Andrade  
Carina Silva de Freitas  
(Organizadoras)

# Imunidade e covid-19:

explorando fundamentos  
e perspectivas



# Imunidade e covid-19:

explorando fundamentos  
e perspectivas

Liga de Imunologia das Doenças  
Infecciosas e Autoimunes (LIGIA)  
da Universidade Estadual de  
Montes Claros (Unimontes)

Apoio:



**FAPEMIG**

**Universidade Estadual de Montes Claros - Unimontes**

Wagner de Paulo Santiago  
*Reitor*

Dalton Caldeira Rocha  
*Vice-Reitor*

Ivana Ferrante Rebello  
*Pró-Reitora de Ensino*

Rogério Othon Teixeira Alves  
*Pró-Reitor de Extensão*

Maria das Dores Magalhães Veloso  
*Pró-Reitora de Pesquisa*

Cláudia Luciana Tolentino Santos  
*Pró-Reitora de Planejamento, Gestão e Finanças*

Marlon Cristian Toledo Pereira  
*Pró-Reitor de Pós-Graduação*

**©Editora Unimontes**

Maria Clara Maciel de Araújo Ribeiro  
*Editora Chefe*

**Conselho Editorial**

Maria Clara Maciel de Araújo Ribeiro

Gustavo Henrique Cepolini Ferreira

Ivana Ferrante Rebello

Leandro Luciano Silva Ravnjak

Luiz Henrique Carvalho Penido

Maria da Penha Brandim de Lima

Patrícia Takaki Neves

Tânia Marta Maia Fialho

Vanessa de Andrade Royo

Marileia Chaves Andrade  
Carina Silva de Freitas  
(Organizadoras)

# Imunidade e covid-19:

explorando fundamentos  
e perspectivas

Liga de Imunologia das Doenças  
Infecciosas e Autoimunes (LIGIA)  
da Universidade Estadual de  
Montes Claros (Unimontes)



Jacqueline Duarte de Souza  
*Capa*

Maria Rodrigues Mendes  
*Diagramação*

Ângela Heloisa Benedito  
Cooperativa Revisa Plus  
*Revisão linguística*

Este livro foi selecionado por edital  
e submetido a parecer duplo cego

DOI: 10.46551/978-65-86467-61-1

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)  
(Câmara Brasileira do Livro, SP, Brasil)

---

Imunidade e COVID-19 [livro eletrônico] : explorando  
fundamentos e perspectivas / organização Marileia  
Chaves Andrade; Carina Silva de Freitas (Orgs.). --  
Montes Claros, MG : Editora Unimontes, 2024. PDF

Vários autores.  
Bibliografia.  
ISBN 978-65-86467-61-1

1. COVID-19 - Pandemia (Medicina) 2. Imunidade 3.  
Imunologia 4. Saúde pública I. Andrade, Marileia Chaves.  
II. Carina Silva de Freitas.

24-206415

CDD-614.44

---

Aline Grazielle Benitez - Bibliotecária - CRB-1/3129

**©Editora Unimontes**

Campus Universitário Professor Darcy Ribeiro  
Montes Claros - Minas Gerais - Brasil  
CEP 39401-089 - CAIXA POSTAL 126  
[www.editora.unimontes.br](http://www.editora.unimontes.br)  
[editora@unimontes.br](mailto:editora@unimontes.br)  
Filiada à



Associação Brasileira  
das Editoras Universitárias

# Prefácio

Parece que foi ontem. Dezembro de 2019: momento em que os primeiros casos de infecções graves associadas ao SARS-CoV-2 foram notificados e, rapidamente se espalharam por todo o mundo, sendo decretado estado pandêmico em menos de 90 dias pela Organização Mundial da Saúde, com o nome oficial de COVID-19.

Na verdade, foi ontem. Parecia um tempo interminável, ou a finitude de tudo! Não fazia diferença o contexto econômico, a nossa condição financeira, a raça, o gênero, a cultura, o estilo de vida; estávamos todos no mesmo lugar: isolados, cheios de medo e incertezas, lutando exaustivamente por uma vaga nos hospitais ou por um tratamento eficaz e resistindo a aceitar o distanciamento necessário, o uso das máscaras, a dor pela falta do abraço ou das perdas dos entes queridos, muitas vezes sem a possibilidade do conforto do adeus. Foi, talvez, o maior desafio da humanidade.

Este desafio deve estar bem documentado em sua diversidade de detalhes, a fim de promover letramento em saúde e minimizar o sofrimento frente a novos desafios. É com essa intenção que nasceu a ideia desta obra, a qual se propõe a fazer uma coletânea de textos que permitam ao leitor navegar, por meio de uma linguagem simples e ilustrações objetivas, pela história criada pelo novo Coronavírus, percorrendo sua estrutura, família, variantes, formas de transmissão, manifestações clínicas e epidemiologia. Para melhor compreender esse agente, os autores adentraram no mundo fascinante da imunologia, elucidando as características gerais das respostas imunes inatas e adaptativas do corpo humano frente ao COVID-19. De forma prática e esclarecedora, foram delineados os testes utilizados para o diagnóstico.

Uma ênfase especial foi dada às alergias respiratórias, devido ao fato de pacientes com essas afecções apresentarem maiores chances de complicações, e às doenças autoimunes, avançando na reflexão sobre o envolvimento do novo coronavírus no desencadeamento de autoimunidade, seja de forma transitória ou permanente.

Dentre alguns fatores de proteção, os autores refletiram ainda sobre a influência da atividade física e do estado nutricional sobre a imunidade, fazendo considerações sobre os aspectos nutricionais de pessoas com COVID-19, a importância da nutrição na recuperação dos sintomas e a complexa relação da microbiota intestinal com o sistema imune e suas contribuições na abordagem terapêutica e preventiva.

Por fim, e não menos importante, foi realizada uma abordagem sobre o impacto da pandemia na saúde mental da população, uma vez que seus efeitos ultrapassaram os limites físicos, contrabalançados pelos avanços da ciência na proteção contra esse patógeno, e contribuíram para o agravamento de doenças psiquiátricas e neurológicas.

É com essa visão simples e descomplicada que esperamos que você, leitor, avance no conhecimento deste tema, que foi e continua sendo desafiante para todos nós, e que, com certeza, em algum momento, deixou você desesperançado, mas, de forma mágica, esquecido sobre como foi ontem. Mesmo após o enfrentamento das fases mais agudas da pandemia, ainda nos cabe estar melhor preparados para os próximos desafios!

Maria Tereza Carvalho Almeida  
*Doutora em Ciências da Saúde*

# Sumário

## **9 O NOVO CORONAVÍRUS**

Francisco Ferreira de Lima Neto  
Viviane de Oliveira Vasconcelos

## **27 RESPOSTA IMUNE INATA NA COVID-19**

Francisco Ferreira de Lima Neto  
Viviane de Oliveira Vasconcelos

## **41 RESPOSTA IMUNE ADAPTATIVA NA COVID-19**

Carina Silva de Freitas  
Laura Verônica Azevedo Silva  
Lorrayne Ribeiro Farias  
Tatiele Henriques

## **50 VISITANDO AS MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA COVID-19: ALGO NOVO A SER CONSIDERADO?**

Viviane de Oliveira Vasconcelos  
Lavínya Cardoso da Silva  
Mayra Domingues Cardoso  
Vitória Louise Mendes Fonseca

## **68 DIAGNÓSTICO COVID-19**

Valter Hernando Silva  
María Júlia Gomes Marques  
Ana Paula Venuto Moura

## **79 O IMPACTO DA PANDEMIA DA COVID-19 NA SAÚDE MENTAL DA POPULAÇÃO**

Lavínya Cardoso da Silva  
Waldemar de Paula Júnior

**95 ENVOLVIMENTO DO NOVO CORONAVÍRUS  
NO DESENCADEAMENTO DE AUTOIMUNIDADE:  
TRANSITORIEDADE OU PERMANÊNCIA?**

Lucas Gabriel Pimenta Resende  
Maria Thereza Martins Pereira Mesquita  
Mateus dos Reis Zuba dos Santos  
Waldemar de Paula Júnior

**115 ALERGIAS RESPIRATÓRIAS EM PESSOAS ACOMETIDAS  
POR COVID-19**

Luany Caxangá Carneiro  
Nathália Zenaide Durães Soares  
Rhaissa Souza Dias  
Edson Rabelo Cardoso  
Talita Antunes Guimarães

**128 UM ELO ENTRE O ESTADO NUTRICIONAL E A INFECÇÃO  
PELO SARS-CoV-2**

Guilherme Carvalho Vieira  
Laylla Carolline Vieira Nobre  
Patrícia Aparecida Dias Almeida Santos  
Mariléia Chaves Andrade

**140 EVIDÊNCIAS DA ATIVIDADE FÍSICA COMO FATOR  
DE PROTEÇÃO À INFECÇÃO PELO SARS-CoV-2 E À  
GRAVIDADE DA COVID-19**

Laura Verônica Azevedo Silva  
Valter Hernando Silva  
Mariléia Chaves Andrade

**155 SOBRE AS AUTORAS E OS AUTORES**

## Capítulo 1

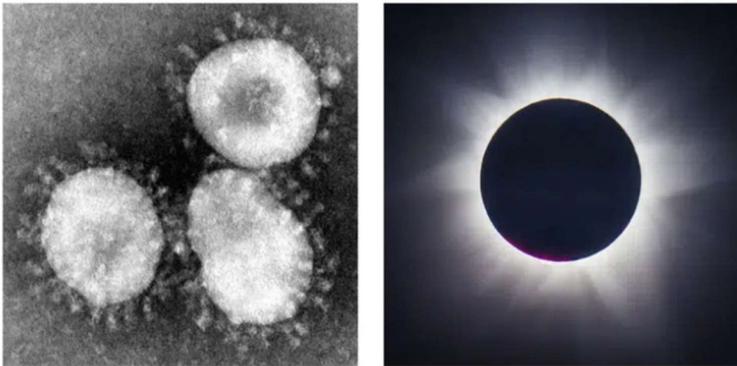
# O novo coronavírus

Francisco Ferreira de Lima Neto  
Viviane de Oliveira Vasconcelos

Em dezembro de 2019, na província chinesa de Wuhan, foi notificado o aparecimento dos primeiros casos de infecções graves associadas à pneumonia pelo *Severe Acute Respiratory Syndrome - Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)*. Os primeiros casos chamaram a atenção de entidades políticas, científicas e de saúde do mundo inteiro. O número de casos aumentou significativamente, com rápida disseminação por todos os continentes. No Brasil, o primeiro caso foi notificado em 26 de fevereiro de 2020 e, em 25 de março do mesmo ano, a Organização Mundial da Saúde (OMS) decretou estado pandêmico, anunciando, também, o nome oficial da doença como “*Coronavirus Disease 2019*” (COVID-19) (Ahn *et al.*, 2020). No mesmo dia, o Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus (ICTV) nomeou o novo vírus da família coronavírus como “SARS-CoV-2” (Jin, Y. *et al.*, 2020).

As partículas virais apresentam conformação espacial arredondada ou oval, com um diâmetro que varia entre 60 e

140 nm (Aronson, 2020). Evidencia-se, através da microscopia eletrônica, a presença de grandes projeções em sua superfície, semelhantes à uma coroa; por isso, a origem do seu nome, *corona* (coroa), embora alguns virologistas comparem “as características das projeções nas bordas” de fora do vírus com a coroa do sol (e não, como alguns sugerem, com as pontas de uma coroa) (**Figura 1**) (Aronson, 2020).



**Figura 1**- Esquerda: os vírions do coronavírus; direita: a coroa do sol vista durante um eclipse (Aronson, 2020).

Dados epidemiológicos sugerem que os primeiros casos de pessoas contaminadas pelo SARS-CoV-2, em Wuhan, estejam relacionados com um mercado de frutos do mar, no qual animais selvagens são comercializados. Embora não tenha sido encontrado hospedeiro intermediário para o novo coronavírus, pesquisa recente aponta semelhança genética entre SARS-CoV-2 e SARS-CoVZXC2, encontrado em morcegos, indicando esses mamíferos como prováveis reservatórios principais do vírus (Chan *et al.*, 2020).

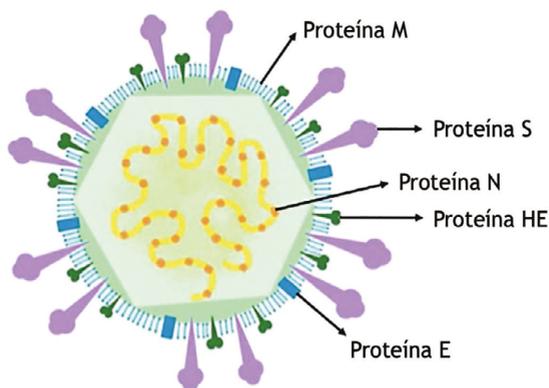
Apesar de ser possível a transmissão da COVID-19 por vários animais selvagens comercializados ilegalmente, o pangolim (*Manis spp.*) tem sido a espécie mais estudada. Um estudo recente identificou coronavírus com genomas semelhantes

ao SARS-CoV-2 em pangolins apreendidos em operações anti-contrabando no sul da China (Zhang T. *et al.*, 2020b).

Ao ser declarada como pandemia, a COVID-19 trouxe consigo grandes impactos e vários desafios para mais de 200 países, segundo dados da Organização Mundial de Saúde (OMS), com mais de 249 milhões de casos confirmados e mais de 5 milhões de mortes relatadas (WHO, 2021).

## 1. Estrutura

Os coronavírus (CoVs) pertencem à família *Coronaviridae*. São vírus envelopados e possuem genoma de RNA (Ácido Ribonucleico) de fita simples e de sentido positivo (Ren *et al.*, 2020), de 29903 pb (Yan *et al.*, 2022), variando de 26 a 32 Kb (Naqvi *et al.*, 2020). Os principais genes estruturais dos vírus codificam quatro proteínas: a nucleocapsídica (N), a *spike* (S), a do envelope (E) e a glicoproteína de membrana (M). A hemaglutinina esterase (HE) está presente em alguns CoVs, mas não é encontrada na superfície do SARS-CoV-2 (Ceraolo; Giorgi, 2020) (**Figura 2**).



**Figura 2-** Representação gráfica do SARS-CoV-2, destacando suas principais estruturas virais. Proteína M: proteína de membrana; proteína S: proteína de pico (espícula); proteína N: proteína do nucleocapsídeo; proteína HE: proteína hemaglutinina esterase; proteína E: proteína de envelope (Pires Brito *et al.*, 2020).

A proteína S é dividida em duas regiões: S1 (subunidade de ligação ao receptor) e S2 (subunidade de fusão de membranas). A região S1, por meio dos sítios de ligação, é responsável por intermediar a fusão do vírus ao receptor celular do hospedeiro, sendo determinante para a capacidade de transmissão viral (Yan *et al.*, 2022). A região S2, considerada crítica para a fusão da membrana, permanece, praticamente, inalterada, após a ligação ao ACE2 (Jackson *et al.*, 2022). Entre as regiões S1 e S2, encontram-se 77 resíduos de arginina, os quais formam um sítio de clivagem, passíveis de sofrerem ação de proteases celulares (Kumavath *et al.*, 2021).

A proteína do envelope (E) é a menor entre todas as proteínas estruturais, tendo em torno de 8 a 12 kDa, e desempenha um papel importante na patogênese, montagem e liberação do vírus, apesar de ser, abundantemente, expressa na célula hospedeira durante a replicação viral (Schoeman; Fielding, 2019). Já a proteína M, a mais abundante no envelope, participa da montagem das partículas virais, determinando, principalmente, a forma do envelope viral. Além disso, associa-se a outras proteínas estruturais virais, incluindo o nucleocapsídeo, facilitando a montagem molecular das partículas virais, bem como estando envolvida na patogênese (Neuman *et al.*, 2011).

A proteína N, envolvida na organização estrutural do nucleocapsídeo, possui, distintamente, três domínios altamente conservados: domínio N-terminal, domínio de ligação ao RNA e domínio C-terminal (McBride *et al.*, 2014). Esses três domínios podem, juntos, orquestrar a ligação do RNA, sendo o estado fosforilado um pré-requisito para desencadear um dinamismo estrutural, que facilita a afinidade entre o RNA viral e o não viral. Além de estar envolvida na organização do genoma viral, a proteína N também facilita a montagem do virião e aumenta a eficiência da transcrição do vírus (Sheikh *et al.*, 2020).

O SARS-CoV-2 é o sétimo coronavírus conhecido com capacidade de infectar seres humanos. O novo coronavírus

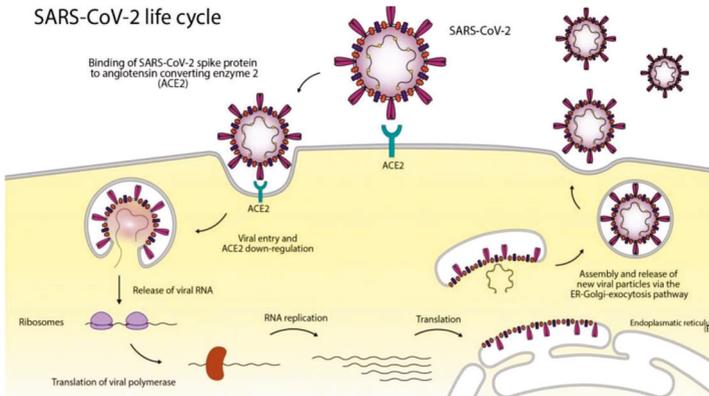
(SARS-CoV-2), SARS-CoV e *Middle Eastern Respiratory Syndrome - Coronavirus* (MERS-CoV) são os três capazes de causar doenças graves, incluindo a síndrome respiratória aguda (SRA) (Andersen *et al.*, 2020). A sequência genômica do SARS-CoV-2 contém composição semelhante em 79,0% e 51,8% ao SARS-CoV e MERS-CoV, respectivamente (Ren *et al.*, 2020).

O contágio do SARS-CoV-2 depende, principalmente, dos fatores celulares do hospedeiro infectado. A sua entrada em células hospedeiras é mediada pela interação do domínio de ligação ao receptor (RBD) da proteína S na membrana externa do vírus e a enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) na célula. O ectodomínio da proteína S liga-se ao domínio da peptidase (PD) da ACE2 (Wrapp *et al.*, 2020). Da mesma forma que outros coronavírus, o SARS-CoV-2 precisa do processamento proteolítico da proteína S para ativar a rota endocítica. Essa ativação é realizada pela protease transmembrana serina 2 (TMPRSS2), que também é essencial para a entrada do SARS-CoV-2 na célula infectada (Gralinski; Vineet, 2020).

A TMPRSS2, codificada em 21q22.3, cuja atividade transcricional é controlada por receptores androgênicos, desempenha papel específico na clivagem da glicoproteína S e, conseqüentemente, na facilitação da ativação viral. Portanto, é considerada um dos fatores cruciais para a patogênese do SARS-CoV-2. Ademais, os inibidores das serinas proteases do TMPRSS2 bloqueiam a patogenicidade do SARS-CoV-2 e possuem participação essencial na clivagem de resíduos de arginina e lisina da ACE2, aumentando, assim, o papel de ACE durante a entrada viral e absorção na célula hospedeira. Logo, a ACE2 permite a entrada e a TMPRSS2 permite a ativação da proteína S. Essas proteínas podem ser os principais alvos potenciais para a imunoterapia (Malik *et al.*, 2020; Tian *et al.*, 2020).

Após a fusão das proteínas - a do vírus e a do receptor ACE2 - ocorre a fusão da membrana lipídica do vírus com a membrana plasmática celular e o vírus ganha o interior da célula. A partir da introdução do material genético viral na célula hospedeira, uma vesícula celular é formada (endossomo);

em seu interior, o vírus é retido e multiplicado. Posteriormente, as moléculas de RNA<sup>+</sup> produzidas dentro dos endossomos são liberadas e a síntese das proteínas virais acontece (**Figura 3**) (Uzinian, 2020).



**Figura 3-** Ciclo de vida dos SARS-CoV-2: da ligação ao receptor ACE2 à liberação celular (Beyerstedt; Casaro; Rangel, 2021).

## 2. Transmissão do SARS-COV-2

O SARS-CoV-2 é transmitido, facilmente, por meio de secreções respiratórias e possui a capacidade de sobreviver em ambientes externos, podendo ser transmitido através do contato com superfícies contaminadas. Existe, ainda, a possibilidade da transmissão fecal-oral, embora não existam evidências relevantes para comprová-la (Hindson, 2020; Singhal, 2020). Assim como acontece com outros vírus respiratórios, a transmissão do SARS-CoV-2 ocorre com alta eficácia e infecciosidade, principalmente pela via respiratória. A transmissão por gotículas é a principal rota reconhecida, embora os aerossóis possam representar outra rota importante (Leung *et al.*, 2020).

As gotículas respiratórias relevantes são aquelas com diâmetro de partícula com aproximadamente 5 a 10  $\mu\text{m}$ , mas a transmissão também pode ocorrer por meio de núcleos, que

são as gotículas com diâmetro inferior a 5  $\mu\text{m}$  (OMS, 2020). Diante disso, a transmissão aérea ocorre quando há a evaporação de gotículas grandes, que podem ser transmitidas às pessoas que estão à distância, a mais de um metro. Já a transmissão através de gotículas de núcleos acontece pelo contato de menos de um metro com pessoas infectadas pelo vírus (Ong *et al.*, 2020).

Com o objetivo de evitar a transmissão do vírus, foi recomendado pela OMS o uso de máscaras e o distanciamento social. Com base nas evidências, a máscara adequada reduz a transmissão de gotículas no ambiente clínico e laboratorial. Apesar dos diversos tipos de máscara, a N95 oferece maior proteção, seguida da máscara cirúrgica (Lyu *et al.*, 2020). Algumas análises mostram que o SARS-CoV-2 pode sobreviver no ar por várias horas e permanecer em superfícies por mais de 2-3 dias. Outras medidas não farmacológicas contribuem na prevenção da transmissão, tanto de caráter individual, quanto a nível comunitário: o distanciamento social, lavagem das mãos e etiqueta respiratória são algumas alternativas que podem auxiliar na diminuição das consequências da COVID-19 sobre a saúde dos indivíduos (Garcia; Duarte, 2020; Van-Deromalen *et al.*, 2020).

O período de incubação da infecção por SARS-CoV-2 é fundamental para determinar a duração da quarentena, analisando a triagem de entrada e rastreamento de contato com o vírus. Com base em uma distribuição de Weibull, estimou-se que o período médio de incubação é de 6,4 dias (Backer *et al.*, 2020). Em outro estudo, estimou-se que o período médio de incubação foi de 5,1 dias e que 97,5% dos indivíduos infectados desenvolvem sintomas em 11,5 dias após a infecção. Consequentemente, o período de 14 dias de monitoramento ativo recomendado pelas autoridades de saúde é justificado pelas evidências (Lauer *et al.*, 2020).

### 3. Manifestações Clínicas

As manifestações clínicas causadas pelo SARS-CoV-2 incluem sintomas de infecção respiratória aguda, podendo evoluir, rapidamente, para insuficiência respiratória aguda e outras complicações (Sordi *et al.*, 2020). Alguns pacientes com a infecção por SARS-CoV-2 podem apresentar variações entre os sintomas, desde a forma leve à grave, sendo uma grande parte da população assintomática. Entre os sintomas mais comuns relatados, tem-se a febre, a tosse e a falta de ar. Os sintomas primários são febre (88%), fadiga (38%), tosse seca (68%), dor de garganta (15%), produção de expectoração (33%), dores musculares (15%) e problemas respiratórios (19%) (Cui *et al.*, 2019). Cerca de 40% dos pacientes apresentam sintomas gastrointestinais, como diarreia, vômito e anorexia e, dentre estes, 10% não mostram sinais de febre ou infecções do trato respiratório (Adhikari *et al.*, 2020; Zhang J. *et al.*, 2020a). Sintomas como fadiga, distúrbio de consciência e tontura também estão relacionados à COVID-19. Ademais, há registros de que a COVID-19 pode elevar o risco de trombose venosa (Danzi *et al.*, 2020). Além de provocar os sinais e sintomas citados acima, a infecção consegue induzir mecanismos deletérios, inibitórios e desajustados da resposta imunológica, que são efeitos ainda não esclarecidos (Sordi *et al.*, 2020).

### 4. Variantes

O SARS-CoV-2 é um vírus de RNA em rápida evolução que acumula, continuamente, mutações genômicas, à medida que se dissemina mundialmente. Os coronavírus evoluíram com um processo de revisão genética para sustentar seu longo RNA genômico e manter sua diversidade (Abu-Raddad *et al.*, 2021). Embora a taxa de evolução viral seja desacelerada pela capacidade de revisão de sua maquinaria de replicação, o vírus está evoluindo progressivamente, dando origem, assim, a

variantes mais potentes que estão, paulatinamente, superando a cepa original e se tornando globalmente dominantes (Adam, 2021).

A maioria das mutações é silenciosa, ou seja, não modifica a sequência primária de aminoácidos, a função das proteínas traduzidas ou a infectividade viral (Abdel-Moneim *et al.*, 2021). No entanto, uma única mutação, ou uma combinação de mutações, pode produzir variantes com vantagens seletivas e de sobrevivência além de melhor aptidão viral. Essas variantes mutacionais podem apresentar infecciosidade e/ou transmissibilidade, afinidade de ligação à enzima conversora de angiotensina 2 (ECA 2) humana, replicação viral, patogenicidade e risco de reinfecção aumentados (Altmann *et al.*, 2021).

Nesse cenário, as variantes emergentes podem ser consideradas como variante sob investigação – *variants under investigation* (VUI), variante de interesse – *variants of interest* (VOI), ou variante de preocupação – *variants of concern* (VOC). A Organização Mundial de Saúde (OMS) reconheceu várias VOIs, incluindo as B.1.427 e B.1.429 dos Estados Unidos da América (EUA) (Califórnia), B.1.525 do Reino Unido e Nigéria, B.1.526 dos EUA (Nova York), B.1.617.1 e B.1.617.3 da Índia, P2 do Brasil e C.37 do Peru. Além disso, a OMS classificou cinco variantes como VOCs: B.1.1.7 do Reino Unido (501Y. V1, VOC 202012/01, variante alfa), B.1.351 da África do Sul (501Y. V2, VOC 202012/02, variante beta), P.1 do Brasil (501Y. V3, VOC 202101/02, variante gama), B.1.617.2 da Índia (VOC 202104/02, delta) e B.1.1.529 de vários países (variante omicron) (Adam, 2021). Cronologicamente, as VOCs relatadas foram:

- Beta (B.1.351): documentada pela primeira vez em maio de 2020. Além da substituição D614G, essa variante apresenta outras alterações, como E484K e N501Y, que conferem a capacidade de escape imune, por efeito de infecção prévia ou vacinação. O aumento em sua transmissão foi estimado em cerca de 50% em comparação com a variante Wuhan (Morris *et al.*, 2021).

- Alpha (B.1.1.7): identificada em setembro de 2020, apresenta um aumento de 70% na transmissibilidade, consequência de alterações importantes, especificamente no RBM (N501Y) e próximo ao local de clivagem da furina (P681H) (Ong *et al.*, 2021). Tal alteração aumenta a afinidade pelo ACE2, o que impacta significativamente na infecção e transmissão, respectivamente (Morris *et al.*, 2021).
- Delta: especificada em outubro de 2020, tornou-se a variante mais comum globalmente. Suas principais alterações são D614G, E484Q e L452R. Foi relatado que essa variante tem implicações biológicas e clínicas, como aumento do risco de hospitalização, maior duração da liberação do vírus pelas pessoas infectadas, maior afinidade ao receptor ACE2, mecanismos de escape à ação dos anticorpos e transmissibilidade aumentada em 50% (Taylor *et al.*, 2021).
- Gamma (P.1): caracterizada, pela primeira vez, em novembro de 2020, destacando-se a presença de três alterações que conferem afinidade pelo receptor ACE2. São elas: K417T, E484K e N501Y, que contribuem para a sua maior transmissibilidade, estimada em 40% em relação às primeiras variantes (Morris *et al.*, 2021).
- Omicron (B.1.1.529): identificada, pela primeira vez, na África do Sul, em 09 de novembro de 2021, sendo, posteriormente, definida como um novo VOC, em 26 de novembro. Essa variante rapidamente levantou sérias preocupações em todo o mundo, principalmente pelo fato de ter mais de 50 mutações, das quais mais de 30 estavam na proteína spike. Dentre essas, quinze mutações estão no domínio de ligação ao receptor (RBD), que é responsável por interagir com o receptor ACE2 (Ai *et al.*, 2022).

## 5. Epidemiologia

Após a confirmação dos primeiros casos de COVID-19 no Brasil, houve um predomínio dos casos, inicialmente, na re-

gião Sudeste, nas cidades de São Paulo e Rio de Janeiro. Devido à insuficiência de medidas de controle e ao aumento do número de casos de infecção, a doença se espalhou, rapidamente, para o restante do país, com repercussões altamente negativas em termos de número de casos e óbitos nas regiões Norte e Nordeste (Oliveira *et al.*, 2020). Embora a doença acometa indivíduos de todas as idades (Michelozzi *et al.*, 2020), as maiores vulnerabilidades e taxas de mortalidade são de indivíduos acima de 70 anos e com comorbidades (Banerjee, 2020), tendo um aumento significativo da taxa de mortalidade acima dos 80 anos. As comorbidades associadas ao aumento da mortalidade incluem diabetes, doença cardíaca, doença renal crônica e doença pulmonar crônica, sendo o risco de infecções devido ao SARS-CoV-2, associado a algumas comorbidades, aumentado em 27-30% nos casos de hipertensão, 19% nos de diabete e 6-8% nos de doença cardíaca coronária (Wu *et al.*, 2020).

Com relação à diferença de gênero, homens com COVID-19 correm maior risco de desenvolver sintomas graves (Jin J. *et al.*, 2020). O número de homens internados é 1,1 vezes superior ao número de mulheres. As internações em unidade de terapia intensiva (UTI) são 1,8 vezes superiores no sexo masculino, e os casos confirmados de óbito são 1,5 vezes superiores em homens (Grasselli *et al.*, 2020). Fatores relacionados ao gênero, incluindo diferenças psicológicas, sociais e comportamentais, podem afetar a exposição ao SARS-CoV-2, além do início e da adesão ao tratamento, refletindo, assim, nas disparidades na taxa de mortalidade (Cataldo *et al.*, 2020).

Diferenças raciais também apresentam resultados de saúde díspares em várias condições, inclusive na COVID-19. Realidades do racismo estrutural determinaram, ao longo de décadas, o contexto socioeconômico e ambiental em que vivem muitas minorias (Brandt *et al.*, 2020). No Brasil, pretos/pardos possuem risco 1,5 vezes maior de mortalidade por COVID-19, com pequenas diferenças regionais. Esses achados po-

dem refletir a multiplicidade de regiões com diferentes níveis de desenvolvimento e heterogeneidade social. Nos Estados Unidos, as disparidades raciais na pandemia são semelhantes às encontradas no território brasileiro e mostram que os pretos no continente americano apresentam maior risco de exposição e piores desfechos relacionados à COVID-19 (Martins-Filho *et al.*, 2020).

Sobre outras minorias, a população indígena também é mais suscetível à pandemia da COVID-19. No Brasil, após o primeiro caso indígena confirmado, em 05 de junho de 2020, mais 420 casos suspeitos, 1727 confirmados e 70 óbitos foram contabilizados até a primeira semana de junho de 2020 (Palamim *et al.*, 2020). A ocorrência de casos de COVID-19 nessas populações indica que os indígenas também são vulneráveis às epidemias. Por sua exposição e condições, as políticas públicas de combate à pandemia devem considerar essas pessoas, suas características e tradições (Silva *et al.*, 2021).

## 6. Considerações Finais

A pandemia da COVID-19 lançou o mundo em uma crise sem precedentes, lutando contra um patógeno que pode permanecer na população por muito tempo. À medida que os países passam do choque de bloqueios em larga escala para um retorno gradual à normalidade, a transição será lenta e o novo normal muito diferente do passado. Esse cenário foi determinado pela plasticidade genética do genoma do SARSCoV2, a qual permitiu sua adaptação a diferentes hospedeiros e sua rápida dispersão global. As proteínas do SARS-CoV-2 desempenham, sem dúvidas, a função de proteger esse patógeno, auxiliando o vírus a se ligar às células hospedeiras, bloqueando a expressão dos genes do hospedeiro e evitando a resposta imune, facilitando a replicação e a proliferação viral. Tais conformações proteicas foram elucidadas por biólogos estruturais,

fornecendo uma visão atômica dos vários processos que ocorrem no ciclo de vida viral. Essas estruturas são importantes, não apenas para entender os mecanismos pelos quais as proteínas e seus complexos desempenham funções específicas de comutação, mas, também, para fornecer informações sobre as estratégias de evasão imune viral e o surgimento de novas cepas incomuns.

## Referências

- ABDEL-MONEIM, A. *et al.* Insights Into SARS-CoV-2 Evolution, Potential Antivirals, and Vaccines. **Virology**, n. 558, p. 1–12, 2021.
- ABU-RADDAD, L. J. *et al.* Effectiveness of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine against the B.1.1.7 and B.1.351 Variants. **The New England Journal Medical**, v. 385, n. 2, p. 187–189, 2021.
- ADAM, D. What scientists know about new, fast-spreading coronavirus variants. **Nature**, v. 594, n. 7861, p. 19-20, 2021.
- ADHIKARI, S. *et al.* Epidemiology, causes, clinical manifestation and diagnosis, prevention and control of coronavirus disease (COVID-19) during the early outbreak period: a scoping review. **Infectious Diseases of Poverty**, v. 9, n. 1, p. 1-12, 2020.
- AHN, D. G. *et al.* Current status of epidemiology, diagnosis, therapeutics, and vaccines for novel coronavirus disease 2019 (COVID-19). **Journal of Microbiology and Biotechnology**, v. 30, n. 3, p. 313–324, 2020.
- AI, J. *et al.* Omicron variant showed lower neutralizing sensitivity than other SARS-CoV-2 variants to immune sera elicited by vaccines after boost. **Emerging Microbes and Infection**, v. 11, n. 1, p. 337-343, 2022.
- ALTMANN, D. M. *et al.* Immunity to SARS-CoV-2 Variants of Concern. **Science**, v. 371, n. 6534, p. 1103–1104, 2021.
- ANDERSEN, K. G. *et al.* The proximal origin of SARS-CoV-2. **Nature Medicine**, v. 26, n. 4, p. 450-452, 2020.

ARONSON, J. K. Coronaviruses: a general introduction. **The Centre for Evidence-Based Medicine**, 2020.

BACKER, J. A. *et al.* Incubation period of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). **Euro Surveill**, v. 25, n. 5, p. 2000062, 2020.

BANERJEE, D. Age and ageism in COVID-19: Elderly mental health-care vulnerabilities and needs. **Asian Journal Psychiatric**, v. 51, p.102154, 2020.

BEYERSTEDT, S.; CASARO, E. B.; RANGEL, É. B. COVID-19: angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) expression and tissue susceptibility to SARS-CoV-2 infection. **Eur J Clin Microbiol Infect Dis**, v.40, n.5, p.905-919, 2021.

BRANDT, E. B. *et al.* Air pollution, racial disparities, and COVID-19 mortality. **The Journal of Allergy and Clinical Immunol**, v. 146, n. 1, p. 61-63, 2020.

CATALDO, C. *et al.* Gender-Related sociocultural differences and COVID-19: what influence on the effects of the pandemic? **Epidemiologia and Prevenzione**, v. 44, p. 398–399, 2020.

CERAOLO, C.; GIORGI, F. M. Genomic variance of the 2019-nCoV coronavirus. **Journal Medical and Virology**, v. 92, n. 5, p. 522-528, 2020.

CHAN, J. F. W. *et al.* Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. **Emerging Microbes & Infections**, v. 9, n. 1, p. 221-236, 2020.

CUI, J. *et al.* Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. **Nature Reviews Microbiology**, v. 17, n. 3, p. 181-192, 2019.

DANZI, G. B. *et al.* Acute pulmonary embolism and COVID-19 pneumonia: a random association? **European Heart Journal**, v. 41, n. 19, p. 1858-1860, 2020.

GARCIA, L. P.; DUARTE, E. Intervenções não farmacológicas para o enfrentamento à epidemia da Covid-19 no Brasil. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 29, n. 2, 2020.

GRALINSKI, L. E.; MENACHERY, V.D. Return of the Coronavirus: 2019-

nCoV. **Viruses**, v. 12, n. 2, p. 135, 2020.

GRASELLI, G. *et al.* Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy region, Italy. **JAMA**, v. 323, n. 16, p. 1574–1581, 2020.

HINDSON, J. COVID-19: faecal–oral transmission? **Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology**, v. 17, p. 5-259, 2020.

JACKSON, C. B. *et al.* Mechanisms of SARS-CoV-2 entry into cells. **Nature Reviews Molecular Cell Biology**, v. 23, p. 3-20, 2022.

JIN, J. M. *et al.* Gender Differences in Patients With COVID-19: focus on Severity and Mortality. **Frontiers Public Health**, p. 8-152, 2020.

JIN, Y. *et al.* Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of COVID-19. **Multidisciplinary Digital Publishing Institute Viruses**, p. 12-372, 2020.

KUMAVATH, R. *et al.* The Spike of SARS-CoV-2: Uniqueness and Applications. **Frontiers in Immunology**, v. 12, article 663912, 2021.

LAUER, S. A. *et al.* O período de incubação da doença coronavírus 2019 (COVID-19) de casos confirmados relatados publicamente: estimativa e aplicação. **Annals of Internal Medicina**, v. 172, n. 9, p. 577-582, 2020.

LEUNG, N. H. L. *et al.* Vírus respiratório exalado e eficácia das máscaras faciais. **Nature Medicine**, v. 26, n. 5, p. 676-680, 2020.

LYU, W. *et al.* Community Use Of Face Masks And COVID-19: Evidence From A Natural Experiment Of State Mandates In The US: Study examines impact on COVID-19 growth rates associated with state government mandates requiring face mask use in public. **Health Affairs**, v. 39, n. 8, p. 1419-1425, 2020.

MALIK, Y. S. *et al.* Emerging novel coronavirus (2019-nCoV) - current scenario, evolutionary perspective based on genome analysis and recent developments. **Veterinary Quarterly**, v. 40, n. 1, p. 68-76, 2020.

MARTINS-FILHO, P. R. *et al.* Racial Disparities in COVID-19-related Deaths in Brazil: Black Lives Matter? **Journal of Epidemiology**, v. 31, n 3, p. 239-240, 2021.

MCBRIDE, R. *et al.* The coronavirus nucleocapsid is a multifunctional protein. **Viruse**, v. 6, p. 2991-3018, 2014.

MICHELOZZI, P. *et al.* Temporal dynamics in total excess mortality and COVID-19 deaths in Italian cities. **BMC Public Health**, v. 20, n 1, p. 1325, 2020.

MORRIS, C. P. *et al.* An Update on Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Diversity in the US National Capital Region: Evolution of Novel and Variants of Concern. **Clinical Infection Disease**, ciab636, 2021.

NAQVI, A. A. T. *et al.* Insights into SARS-CoV-2 genome, structure, evolution, pathogenesis and therapies: Structural genomics approach. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease**, v. 1866, n. 10, p. 165878, 2020.

NEUMAN, B. W. *et al.* A structural analysis of M protein in coronavirus assembly and morphology. **Journal of Structural Biology**, v. 174, p. 11-22, 2011.

OLIVEIRA, R. G. *et al.* Racial inequalities and death on the horizon: COVID-19 and structural racism. **Caderno de Saúde Pública**, v. 36, n. 9, e00150120, 2020.

ONG, S. W. X. *et al.* Ar, ambiente de superfície e contaminação de equipamento de proteção individual por coronavírus 2 de síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2) de um sintomático paciente. **JAMA**, v. 323, p. 1610-1612, 2020.

OMS. Organização Mundial da Saúde. **Modos de transmissão do vírus que causa COVID-19: Implicações para as recomendações de precaução do IPC**: Scientific Brief, 27 de março de 2020. Organização Mundial da Saúde; Genebra, Suíça: 2020.

PIRES BRITO, S. B. *et al.* Pandemia da COVID-19: o maior desafio do século XXI. **Vigil Sanit Debate**, v.8, n.2, p.54-63, 2020.

PALAMIM, C. V. C. *et al.* COVID-19 in the Indigenous Population of Brazil. **Journal of Racial and Ethn Health Disparities**, v. 7, n. 6, p. 1053-1058, 2020.

REN, L. L. *et al.* Identification of a novel coronavirus causing severe

pneumonia in human: a descriptive study. **Chinese Medical Journal**, v.133, n. 9, p.1015-24, 2020.

SCHOEMAN, D.; FIELDING, B. C. Coronavirus envelope protein: Current knowledge. **Virology Journal**, p.16-69, 2019.

SHEIKH, A. *et al.* Analysis of preferred codon usage in the coronavirus N genes and their implications for genome evolution and vaccine design. **Journal of Virology Methods**, v. 277, p.113806, 2020.

SILVA, M. G. *et al.* Epidemiology of COVID-19 Among Indigenous Populations in Brazil. **Journal of Racial Ethn Health Disparities**, v. 12, p. 1-7, 2021.

SINGHAL, T. A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). **Indian Journal of Pediatrics**, v. 87, n. 4, p. 281-286, 2020.

SORDI, L. H. S. *et al.* O papel da imunidade inata na COVID-19. **Revista Ciências e Saúde**, v. 10, n. 3, p. 5-8, 2020.

TAYLOR, C. A. *et al.* Severity of Disease Among Adults Hospitalized with Laboratory-Confirmed COVID-19 Before and During the Period of SARS-CoV-2 B.1.617.2 (Delta) Predominance-COVID-NET, 14 States, January-August 2021. **Morbidity and Mortality Weekly Report**, v. 70, p. 1513-1519, 2021.

TIAN, X. *et al.* Potent binding of 2019 novel coronavirus spike protein by a SARS coronavirus-specific human monoclonal antibody. **Emerging Microbes and Infections**, v. 9, n. 1, p. 382-385, 2020.

UZINIAN, A. Coronavirus SARS-CoV-2 and Covid-19. **J Bras Patol Med Lab**, v. 56, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.5935/1676-2444.20200053>. Acesso em: 13 nov. 2021.

VAN DOREMALEN, N. *et al.* Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. **New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 16, p. 1564-1567, 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Weekly epidemiological update on COVID-19**, 9 November 2021. Disponível em: <<https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---9-november-2021>>. Acesso em: 09 Nov. 2021.

WRAPP, D. *et al.* Estrutura Cryo-EM do pico 2019-nCoV na conformação de pré-fusão. **Ciência**, v. 367, p. 1260-3, 2020.

WU, C. *et al.* Risk Factors Associated with Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. **JAMA Internal Medicine**, v. 180, n. 7, p. 1-11, 2020.

YAN, W. *et al.* Structural biology of SARS-CoV-2: open the door for novel therapies. **Signal Transduction and Targeted Therapy**, v. 7, n. 1, 2022.

ZHANG, J. *et al.* Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. **Allergy**, v. 75, n. 7, p. 1730-1741, 2020.

ZHANG, T. *et al.* Probable Pangolin Origin of SARS-CoV-2 Associated with the COVID-19 Outbreak. **Current Biology**, v. 30, n. 7, p. 1346-1351, 2020.

## Capítulo 2

# Resposta imune inata na covid-19

Francisco Ferreira de Lima Neto  
Viviane de Oliveira Vasconcelos

### 1. Características Gerais do Sistema Imune

A imunidade é dividida em resposta inata e adaptativa. A primeira é ativada desde o início de uma infecção, de modo não específico, perpetuando-se ao longo da resposta ao patógeno, enquanto a segunda é ativada numa etapa mais tardia e, especificamente, com a geração de memória imunológica (Netea *et al.*, 2019). A imunidade inata é mediada por células como monócitos, macrófagos, neutrófilos e *natural killers* (NK), enquanto linfócitos T e B representam a imunidade adaptativa (Arts *et al.*, 2006).

Anterior à imunidade inata, o organismo conta com barreiras fisiológicas, anatômicas e químicas, que constituem o primeiro contato do organismo com agentes ambientais externos, como patógenos. Após essas barreiras, nos tecidos do corpo, encontra-se abundante número de células do sistema

imune inato, que participam da fisiologia do organismo e, por conseguinte, são ativadas quando a homeostase é rompida, gerando processos inflamatórios, com mecanismos efetores robustos do sistema complemento, produção de citocinas e quimiocinas (Cruvinel *et al.*, 2010). A ativação dos mecanismos da imunidade inata baseia-se no reconhecimento de padrões moleculares associados ao patógeno - *Pathogen-Associated Molecular Pattern* (PAMP), através de receptores de reconhecimento de padrões - *Pattern Recognition Receptor* (PRR), como receptores do tipo Toll - *Toll-Like Receptors* (TLR), expressos em macrófagos, neutrófilos e células dendríticas - *Dendritic Cells* (DC). Há, também, receptores do tipo RIG-I - *Retinoic Acid-inducible Gene-1*, receptores semelhantes ao NOD - *NOD-Like Receptors* (NLR), receptores semelhantes à lectina tipo C, receptor *scavenger* e receptores N-Formil . Além disso, os receptores podem detectar moléculas produzidas pelas células do hospedeiro que indicam dano celular. Após a etapa do reconhecimento, os receptores padrão, incluindo TLRs e *RIG-I-Like Receptors* (RLRs), ativam os fatores de transcrição *Nuclear Factor-Kappa B* (NF- $\kappa$ B) e *Activator Protein 1* (AP-1), que estão relacionados à ativação de citocinas efetoras e quimiocinas pró-inflamatórias, além de fatores de transcrição *Interferon Regulatory Factor* (IRF), que estimulam a produção de interferons importantes no desenvolvimento do processo inflamatório e da resposta antiviral (Newton; Dixit, 2012).

Outro tipo de resposta desenvolvida é a ativação do sistema complemento (SC), constituído de aproximadamente trinta proteínas, com papel importante na imunidade inata e cujas funções envolvem opsonização, lise mediada pelo complexo de ataque à membrana (MAC) e quimiotaxia (Mathern; Heeger, 2015). A cascata do complemento pode ser ativada pelas vias clássica, alternativa e da lectina. Apesar de ativadas por mecanismos diferentes, essas três distintas vias de cascata enzimática convergem para a clivagem das proteínas-chave

C3 e C5, as quais levam à ativação do MAC, responsável pela lise das células-alvo (Leonardi *et al.*, 2022).

Vários fatores relacionados ao hospedeiro, ao agente infeccioso e à relação entre esses complexos domínios influenciam a resposta anti-infecciosa mediada pelo sistema imune. Portanto, pelo fato de a COVID-19 ser uma nova entidade clínica, compreender a interação entre SARS-CoV-2 e o hospedeiro tem especial relevância, por se tratar de um tema de saúde pública mundial.

## 2. Imunidade Inata Antiviral

As respostas antivirais do hospedeiro são essenciais no controle da replicação viral, limitando a disseminação dos vírus e ativando mecanismos de citotoxicidade, resultando na indução de apoptose das células infectadas (Tufan; Güler; Matucci-Cerinic, 2020). Em infecções virais, os receptores TLR, presentes na membrana nuclear, especialmente os TLR3, TLR7, TLR8 e TLR9, são capazes de detectar componentes dos vírus presentes no citoplasma da célula (Akira *et al.*, 2006). O TLR7 detecta oligonucleotídeos do *Ribonucleic Acid* (RNA) de fita simples (ssRNA), contendo sequências ricas em guanossina e uridina. O reconhecimento ocorre nos endossomos das DC plasmocitoides e células B. O TLR8 expressa-se, preferencialmente, em DC e monócitos mielóides e reconhece ssRNA (Moreno-Eutimio *et al.*, 2020). Após o reconhecimento de um vírus pela associação entre PAMP-PRR na membrana das células, a sinalização via TLR induz, por meio da molécula NFkB, a ativação gênica da inflamação, com secreção de citocinas pró-inflamatórias e moléculas coestimuladoras nas APC, fundamentais para a ativação da imunidade adaptativa (Saghazadej; Rezaei, 2020).

Os Interferons (IFN) são um amplo grupo de citocinas, divididas em três famílias, IFN-I, IFN-II e IFN-III, que são críticas

na atividade anti-infecciosa do sistema imune. A família IFN-I é bem estudada em infecções virais e inclui IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$ , IFN- $\epsilon$ , IFN- $\omega$  e IFN- $\kappa$ ; enquanto as famílias IFN-II e IFN-III incluem IFN- $\gamma$  e IFN- $\lambda$ , respectivamente (Negishi; Taniguchi; Yanai, 2018). Os interferons do tipo I (IFN- $\alpha$  e IFN- $\beta$ ), produzidos, principalmente, pelos macrófagos e pelas células dendríticas, interagem com receptores específicos, localizados em células do microambiente, estimulando a transcrição de genes que atuam, especificamente, na inibição da replicação do vírus. Além disso, os IFN-I ativam células *natural killers*, que desempenham importante papel na eliminação de células infectadas pelo mecanismo da citotoxicidade. Os IFN também regulam a expressão das moléculas do complexo principal de histocompatibilidade de classe I (MHC-I, *Major Histocompatibility Complex-I*), fundamentais no processo de apresentação de antígenos para os linfócitos T CD8+, que também desempenham papel de citotoxicidade celular, estabelecendo o início da resposta adaptativa (Grandvaux *et al.*, 2002).

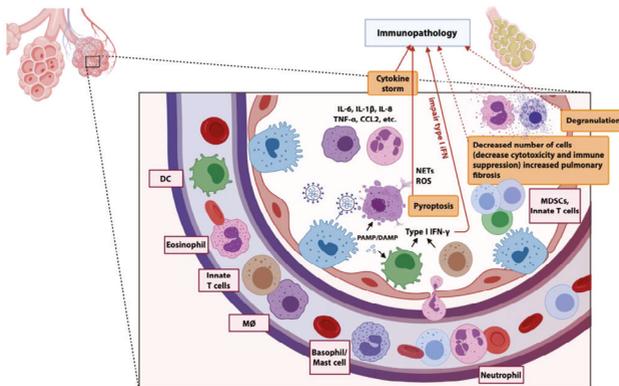
### 3. Imunidade Inata ao SARS-CoV-2

A infecção por SARS-CoV-2 desencadeia uma série de eventos que levam à ativação da resposta inflamatória, com consequente lesão pulmonar, induzindo recrutamento de células inflamatórias, como monócitos e neutrófilos. Células imunes residentes e células inflamatórias recrutadas são, intensamente, ativadas por produtos virais, levando a uma robusta produção de citocinas inflamatórias. Além disso, células infectadas pelo vírus e APC apresentarão antígenos virais, respectivamente, pela via do MHC I e MHC II, para linfócitos T CD8+ e CD4+, iniciando a ativação da imunidade adaptativa, com consequente amplificação da resposta imune específica contra o SARS-CoV-2, com produção de anticorpos neutralizantes e células de memória (Mesquita Júnior *et al.*, 2010). Na maioria

dos indivíduos, esse processo é capaz de controlar a infecção; no entanto, em algumas pessoas, pode ocorrer resposta imune disfuncional, provocando dano pulmonar grave e doença sistêmica (Tay *et al.*, 2020).

Durante a fase inicial da infecção, os vírus alcançam o parênquima pulmonar através do epitélio, proliferam-se e geram sintomas leves associados a uma resposta de células imunes residentes, como macrófagos, células dendríticas e células NK. A lesão tecidual colateral e os processos inflamatórios que se seguem provocam danos pulmonares adicionais, hipoxemia e estresse cardiovascular. A fisiopatologia da infecção por SARS-CoV-2 se assemelha à da infecção por SARS-CoV, com respostas inflamatórias potencializadas e descontroladas, tornando-se agressivas e destrutivas por si só. Portanto, sabe-se que a gravidade da doença está relacionada à infecção viral associada à resposta imune não regulada (Tay *et al.*, 2020). Logo, a imunopatologia da COVID-19 grave decorre da hiperativação da resposta imune, principalmente na imunidade inata, resultando em inflamação sistêmica descontrolada.

A tempestade de citocinas é o principal mecanismo de imunopatologia mediada por inflamação sistêmica em casos graves de COVID-19. Na maioria dos casos, a infiltração de células imunes inatas, como neutrófilos e macrófagos, aumenta nos pulmões, levando à produção maciça de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias, incluindo IL-6, IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-8, IL-17, IL-10, G-CSF, GM-CSF, IFN- $\gamma$ , IP10, MCP1, MIP1A e TNF- $\alpha$ . Além disso, marcadores inflamatórios agudos proeminentes, como reagentes de fase aguda, incluindo proteína C-reativa, lactato desidrogenase e D-dímero, também estão aumentados. A liberação de um grande número de citocinas pró-inflamatórias, quimiocinas e proteínas de fase aguda induz dano tecidual, levando à Síndrome do Desconforto Respiratório, à falência de múltiplos órgãos e, muitas vezes, à morte em pacientes com COVID-19 (Ruenjaiman *et al.*, 2021).



**Figura 1-** Representação esquemática da imunopatologia induzida por células imunes inatas em resposta à infecção viral. Em pacientes com COVID-19, o vírus induz um aumento na infiltração de células imunes inatas, incluindo neutrófilos, macrófagos, DCs, granulócitos e outras células no pulmão, levando à tempestade de citocinas (Ruenjaiman *et al.*, 2021).

A infecção por CoVs (Coronavírus) se inicia a partir da ligação da proteína S (Spike), presente no envoltório do vírus, ao receptor expresso na célula hospedeira permissiva. O receptor utilizado pelo SARS-CoV-2 é a enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2), presente em muitos tipos celulares, incluindo células epiteliais da mucosa nasal e bucal e no tecido pulmonar; portanto, no sistema respiratório superior e inferior e no trato gastrointestinal, dentre outros. Após a ligação, ocorre a fusão entre o envoltório do SARS-CoV-2 e a célula do hospedeiro, com conseqüente liberação do RNA viral no citoplasma da célula (Guo *et al.*, 2020). O genoma do SARS-CoV-2 é constituído de RNA de fita simples e representa o início da ativação da imunidade inata, por meio de receptores presentes na membrana do núcleo das células. Após a ativação, os receptores desencadeiam a secreção de IF do tipo I, do tipo III, TNF- $\alpha$  e IL 1, 6 e 18 (Vabret *et al.*, 2020). A liberação dessas citocinas inflamatórias, como IL-1 $\beta$ , na infecção pelo SARS-CoV-2, é determinada pela ativação de TLR-2, TLR-3 ou TLR-4 (Conti *et al.*, 2020).

Centenas de ISGs (interferon-stimulated genes), com

várias funções antivirais, são induzidos, o que pode levar a mais loops de amplificação. É importante ressaltar que a resposta IFN do tipo I pode ser bastante heterogênea, dependendo do estado da célula reagente (por exemplo, com relação ao seu estado metabólico ou de ativação geral) (Schonrich; Raftery, 2019), variando entre diferentes tipos celulares e microambientes. A capacidade de ajustar uma resposta IFN é crítica, porque tanto sua superativação quanto sua subativação são deletérias para o hospedeiro (Cruz *et al.*, 2017).

No contexto da infecção do epitélio respiratório por SARS-CoV-2, a expressão de genes do complemento está entre as vias biológicas mais altamente induzidas pelo vírus. Nesse cenário, a detecção de vírus desencadeia a sinalização do IFN-I, por meio da maquinaria JAK-STAT, e induz a regulação direta dos genes do complemento, incluindo C3, e do fator B. Este induz a montagem de uma convertase de ativação da via alternativa do complemento, que transforma C3 na sua forma ativa: C3a (Yan *et al.*, 2021).

Além disso, o próprio SARS-CoV-2 pode ativar o sistema complemento por ação direta, a partir da via da lectina, via clássica e via alternativa, ou causar lesão endotelial e tromboflebite que, por sua vez, ativam o sistema do complemento. As proteínas do envelope do SARS-CoV-2 ativam a via da lectina por meio da ligação à lectina ligadora de manose (Ali *et al.*, 2021) e os anticorpos IgG e IgM direcionados contra o domínio de ligação ao receptor da proteína *spike* iniciam a ativação da via clássica (Holter *et al.*, 2020), bem como desregulam, diretamente, a via alternativa, a partir da proteína S, ligando-se ao heparan sulfato e competindo com o fator H, que é um regulador negativo da atividade do complemento (Yu *et al.*, 2021).

A ativação do complemento pelo SARS-CoV-2 nos capilares aumenta a geração de C3 e C5 (Yan *et al.*, 2021). As formas ativadas C3a e C5a são anafilatoxinas, que medeiam a reação inflamatória geral. Estas potencializam a ativação de leucócitos e neutrófilos, sua adesão às células endoteliais, sua produção de citocinas pró-inflamatórias e a formação de

armadilhas extracelulares de neutrófilos - *Neutrophil Extracellular Traps* (NETs) locais. Já a C3b é uma opsonina principal, que induz marcação e absorção fagocitária de patógenos, enquanto a C5b semeia a formação do MAC, que destrói patógenos diretamente (Noris; Remuzzi, 2013). Simultaneamente, o complemento induz a ativação plaquetária, principalmente por meio da ação do MAC, e a ativação da cascata de coagulação, sobretudo por meio da ação de serino-protease 1 associada à MBL (MASP1 ou MASP2), favorecendo a formação de trombos (Macor *et al.*, 2021).

Além da resposta inata das citocinas, a infecção por SARS-CoV-2 resulta no recrutamento extensivo de monócitos, células dendríticas e neutrófilos para os pulmões. Achados patológicos indicam que quimiocinas atraentes de neutrófilos, como CXCL8, CXCL1 e CXCL2, e as quimiocinas atraentes de monócitos, CCL2 e CCL7, são induzidas (Mbongue *et al.*, 2017). Há, também, extensa diferenciação de monócitos com fenótipos inflamatórios, potencialmente impulsionados pela ativação de linfócitos T produtores de fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos (GM-CSF) (Zheng *et al.*, 2021). Esses monócitos inflamatórios são uma fonte significativa de IL-6 e outras citocinas inflamatórias, fortemente associadas à patogênese da COVID-19 (Chevrier *et al.*, 2020). Os neutrófilos exercem várias atividades anti-infecciosas, como a produção de espécies reativas de oxigênio (ERO) e as NETs, identificadas, abundantemente, nos pulmões e aspirados traqueais de pacientes que sucumbiram por COVID-19 (Zhou *et al.*, 2020).

As NETs representam redes extracelulares formadas por material genético de neutrófilos, enzimas oxidantes e proteínas microbicidas que, em conjunto, têm importante papel anti-infeccioso. Portanto, quando produzidas em excesso, podem gerar uma cascata de reações inflamatórias, a qual gera destruição de tecidos, trombose microvascular e danos permanentes no sistema respiratório, cardiovascular e renal (Veras *et al.*, 2020). A produção de ERO e NET por neutrófilos pode exacerbar a resposta deletéria à infecção. Estudos *in vitro* su-

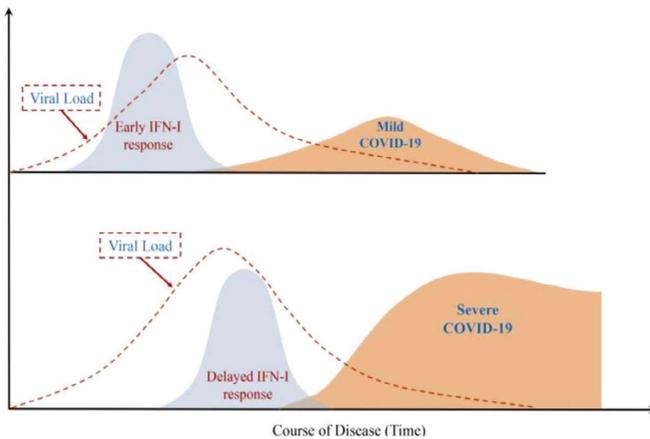
gerem que NET produzidas por neutrófilos após infecção por SARS-CoV-2 promovem a morte de células epiteliais pulmonares (Zhou *et al.*, 2020).

As células NK participam na resposta imune inata produzindo citocinas, como IFN- $\gamma$  e TNF- $\alpha$ , e induzindo a morte de células infectadas pelo vírus. No entanto, é amplamente relatado que o número geral de células NK está substancialmente reduzido no sangue de pacientes com COVID-19, em relação a controles saudáveis (Mozzini; Girelli, 2020). As células NK que estão presentes no tecido apresentam ativação robusta, com produção de altos níveis de granzima B e perforina, proteínas envolvidas na indução de apoptose, com consequente lise celular das células infectadas. Interessantemente, os níveis de expressão dessas proteínas correlacionaram-se com o aumento da produção de IL-6, sugerindo que as células NK podem desempenhar um papel na exacerbação da imunopatologia em pacientes com COVID-19 (Maucourant *et al.*, 2020).

As DCs representam um importante elo entre a imunidade inata e adaptativa e dividem-se em várias subpopulações e em dois tipos, em função do estágio de desenvolvimento: imaturo e maduro. As células dendríticas imaturas têm alta capacidade migratória no tecido periférico, capturam antígenos por endocitose e os transportam até os órgãos linfóides secundários, como linfonodos e baço. Essas células expressam PRR, que atuam como receptores de PAMP (Mudd *et al.*, 2020) e induzem o desenvolvimento de seu fenótipo maduro, o qual é responsável pela apresentação de antígenos aos linfócitos T. As células dendríticas maduras apresentam níveis elevados de moléculas do MHC de classe II e moléculas coestimuladoras, essenciais para a ativação dos linfócitos T. Nos linfonodos, as DCs apresentam o antígeno aos linfócitos T CD4<sup>+</sup> (Schorinch; Raftery, 2019) e, simultaneamente, regulam positivamente a biossíntese de moléculas coestimuladoras CD40, CD80, CD83 e CD86, que se ligam aos receptores CD28 presentes em linfócitos virgens (Th0), desencadeando a secreção de IL-12 ou IL-10 pelas DCs e diferenciação de células T em pró ou anti-inflama-

tórias, respectivamente (Mbongue *et al.*, 2017).

Em geral, os vírus são incapazes de infectar e replicar facilmente em DCs (Lu *et al.*, 2021), pois expressam pouco ou nenhum AC2 E TMRSS2. Esse também é o caso do SARS-CoV-2. As DCs podem detectar o SARS-CoV-2 e produzir diferentes citocinas pró-inflamatórias e IFNs. As DCs absorvem material viral e detectam o RNA do SARS-CoV-2, via TLR7. Esse primeiro passo estimula a produção de IFN-I, que promove o controle viral precoce. No decorrer da infecção, as DCs sanguíneas tornam-se hipofuncionais (esgotadas), sofrem apoptose e apresentam números reduzidos, limitando, assim, os níveis de IFN-I. Para pacientes com sintomas leves, essa produção inicial é capaz de promover o controle da doença. Por outro lado, indivíduos com curso grave e prolongado podem exibir graus variados de produção de IFN-I. Nesses casos, espera-se que a onda inicial de IFN-I esteja presente, mas insuficiente para conter o vírus, o que pode resultar nos desfechos desfavoráveis da doença (Greene; Zuniga, 2021).



**Figura 2-** Interação entre SARS-CoV-2 e resposta do interferon tipo I. O efeito do IFN-I no resultado da COVID-19 depende do tempo. A resposta precoce do IFN-I pode controlar o crescimento viral e produzir um estado antiviral, levando a uma forma leve da doença, enquanto a expressão tardia do IFN-I está associada à rápida replicação do SARS-CoV-2, de modo que os pacientes desenvolvem uma doença mais extensa e com gravidade clínica acentuada (Aneigoudari *et al.*, 2021).

Em conclusão, várias doenças virais visam, principalmente, a resposta imune inata, para replicar e progredir no hospedeiro. A gravidade da COVID-19 também foi associada a uma resposta imune inata significativamente baixa. O conhecimento atual sobre a infecção pelo novo coronavírus indica que o sistema imunológico desempenha um papel crucial na definição da gravidade da doença. O SARS-CoV-2 infecta, eficientemente, as células do sistema respiratório inferior, induzindo uma resposta imune local rápida, a qual danifica essa parte vital e frágil do corpo. Assim, a patogênese da COVID-19 é um reflexo tanto da replicação direta do vírus quanto da resposta resultante do hospedeiro, nas quais muitos mediadores pró-inflamatórios diferentes parecem ter um papel em desfechos desfavoráveis. A magnitude e a duração das respostas imunes podem variar entre os indivíduos devido às características genéticas ou imunológicas inerentes.

Considerando a importância da sinalização imune inata no fornecimento de proteção contra a infecção por SARS-CoV-2, a heterogeneidade genética (polimorfismos) nas moléculas envolvidas na imunidade inata pode explicar porque alguns pacientes infectados com SARS-CoV-2 são pouco sintomáticos e outros desenvolvem formas graves da doença. É importante ressaltar que estudar os fatores causais que ligam os mediadores inflamatórios e a heterogeneidade clínica é um pré-requisito para o desenvolvimento de biomarcadores e terapêuticas verdadeiramente preditivas para a COVID-19.

## Referências

AKIRA, S. *et al.* Pathogen recognition and innate immunity. **Cell**, v. 124, n. 04, p. 783-801, 2006.

ALI, Y. M. *et al.* Lectin pathway mediates complement activation by SARS-CoV-2 proteins. **Frontier Immunology**, v. 12, p. 714511, 2021.

ANAEIGOUDARI, A. *et al.* Severe Acute Respiratory Syndrome

Coronavirus 2: The Role of the Main Components of the Innate Immune System. **Inflammation**, v. 44, n.6, p. 2151-2169, 2021.

ARTS, R. J. W. *et al.* Immunometabolic circuits in trained immunity. **Seminars Immunology**, v. 28, n. 5, p. 425-30, 2006.

CHEVRIER, S. *et al.* A distinct innate immune signature marks progression from mild to severe COVID-19. **Cell Reports Medicine**, v. 2, 100166, 2020.

CONTI, P. *et al.* Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVID-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies. **Journal of Biology Regulators and Homeostatics Agents**, v. 34, n. 2, p. 327-31, 2020.

CRUVINEL, W. M. *et al.* Sistema imunitário: Parte I. Fundamentos da imunidade inata com ênfase nos mecanismos moleculares e celulares da resposta inflamatória. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 50, n. 4, p. 434-47, 2010.

CRUZ, F. M. *et al.* The biology and underlying mechanisms of cross-presentation of exogenous antigens on MHC-I molecules. **Annual Review Immunology**, v. 35, p. 149-176, 2017.

GRANDVAUX, N. *et al.* The interferon antiviral response: from viral invasion to evasion. **Current Opinion in Infectious Disease**, v. 15, n.3, p. 259-67, 2002.

GREENE, T. T; ZUNIGA, E.I. Type I Interferon Induction and Exhaustion during Viral Infection: Plasmacytoid Dendritic Cells and Emerging COVID-19 Findings. **Viruses**, v. 13, n. 9, p. 1839, 2021.

GUO, Y.R. *et al.* The origin transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019(COVID-19). **Military Medical Research**, n,7, n.1, p. 11, 2020.

HOLTER, J.C. *et al.* Systemic complement activation is associated with respiratory failure in COVID-19 hospitalized patients. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, n.117, v.40, p. 25018-25025, 2020.

LEONARDI, L. *et al.* Immunology Task Force of the Italian Society of Pediatric Allergy and Immunology (SIAP). Inherited defects in the complement system. **Pediatric Allergy and Immunology**, v. 33, Suppl 27, p. 73-76, 2022.

LU, Q. *et al.* SARS-CoV-2 exacerbates proinflammatory responses in myeloid cells through C-type lectin receptors and Tweety family member 2. **Immunity**, v. 54, p. 1304–1319, 2021.

MACOR, P. *et al.* Multiple-organ complement deposition on vascular endothelium in COVID-19 patients. **Biomedical**, v.9, p. 1003, 2021.

MATHERN, D. R.; HEEGER, P. S. Molecules Great and Small: The Complement System. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v. 10, n. 9, p. 1636-59, 2015.

MAUCOURANT, C. *et al.* Natural killer cell immunotypes related to COVID-19 disease severity. **Science Immunology**, v. 5, n. 50, eabd6832, 2020.

MBONGUE, J. C. *et al.* The Role of Dendritic Cell Maturation in the Induction of Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. **Frontiers Immunology**, v. 8, p. 327, 2017.

MESQUITA JÚNIOR, D. *et al.* Immune System – Part II Basis of the immunological response mediated by T and B lymphocytes. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 50, n. 5, p. 552-80, 2010.

MORENO-EUTIMIO, M. A. *et al.* Bioinformatic analysis and identification of single-stranded RNA sequences recognized by TLR7/8 in the SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-CoV genomes. **Microbes and Infection**, v. 22, n. 4-5, p. 226-9, 2020.

MOZZINI, C.; GIRELLI, D. The role of neutrophil extracellular traps in Covid-19: Only an hypothesis or a potential new field of research? **Thrombosis Research**, v. 191, p. 26-27, 2020.

MUDD, P. A. *et al.* Distinct inflammatory profiles distinguish COVID-19 from influenza with limited contributions from cytokine storm. **Science Advances**, v. 6, eabe3024, 2020.

NEGISHI, H., TANIGUCHI, T.; YANAI, H. The Interferon (IFN) Class of Cytokines and the IFN Regulatory Factor (IRF) Transcription Factor Family. **Cold Spring Harbor Perspectives in Biology**, v. 10, n. 11, a028423, 2018.

NETEA, M. G. *et al.* Innate and Adaptive Immune Memory: an Evolutionary Continuum in the Host's Response to Pathogens. **Cell Host and Microbe**, v. 25, n. 1, p. 13-26, 2019.

NEWTON, K.; DIXIT, V. M. Signaling in innate immunity and inflammation. **Cold Spring Harbor perspectives in biology**, v. 4, n. 3, p. a006049, 2012.

NORIS, M.; REMUZZI, G. Overview of complement activation and regulation. **Seminars in Nephrology**, v. 33, p. 479-492, 2013.

RUENJAIMAN, V. *et al.* Innate immunity in COVID-19: Drivers of pathogenesis and potential therapeutic targets. **Asian Pacific Journal of Allergy Immunology**, v. 39, n. 2, p. 69-77, 2021.

SAGHAZADEH, A.; REZAEI, N. Immune-epidemiological parameters of the novel coronavirus - a perspective. **Expert Review of Clinical Immunol**, v. 16, n. 05, p. 465-70, 2020.

SCHÖNRICH, G.; RAFTERY, M. J. Dendritic Cells (DCs) as "Fire Accelerants" of Hantaviral Pathogenesis. **Viruses**, v. 11, n. 9, p. 849, 2019.

TAY, M. Z. *et al.* The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. **Natural Review Immunology**, v. 20, n. 6, p. 363-74, 2020.

TUFAN, A.; GÜLER, A. A.; MATUCCI-CERINIC, M. COVID-19, immune system response, hyper inflammation and repurposing antirheumatic drugs. **Turkish Journal of Medical Science**, v. 50 (SI-1), p. 620-32, 2020.

VABRET, N. *et al.* Immunology of COVID-19: current state of the science. **Immunity**, v. 52, n. 6, p. 910-41, 2020.

VERAS, F. P. *et al.* SARS-CoV-2-triggered neutrophil extracellular traps mediate COVID-19 pathology. **Journal of Experimental Medicine**, v. 217, e20201129, 2020.

YAN, B. *et al.* SARS-CoV-2 drives JAK1/2-dependent local complement hyperactivation. **Science Immunology**, v. 6, n. 58, eabg0833, 2021.

YU, J. *et al.* Complement dysregulation is associated with severe COVID-19 illness. **Haematologica**, v. 107, n. 05, 2021.

ZHENG, J. *et al.* COVID-19 treatments and pathogenesis including anosmia in K18-hACE2 mice. **Nature**, v. 589, p. 603-607, 2021.

ZHOU, Y. *et al.* Pathogenic T-cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storms in severe COVID-19 patients. **National Science Review**, v. 7, p. 998-1002, 2020.

## Capítulo 3

# Resposta imune adaptativa na covid-19

Carina Silva de Freitas  
Laura Verônica Azevedo Silva  
Lorrayne Ribeiro Farias  
Tatiele Henriques

### 1. Aspectos Gerais da Resposta Imune Adaptativa na COVID-19

A imunidade adaptativa é um ganho imunológico evolutivo, que permite a amplificação e robustez da resposta imune anti-infecciosa (Murphy, 2014). Na realidade, as imunidades inata e adaptativa atuam de maneira integrada e conectada, sendo o início da ativação inespecífica pela imunidade inata, por meio de receptores de superfície, os DAMPS e PAMPS. Estes, expressos na membrana de macrófagos e células dendríticas, reconhecem padrões moleculares associados a patógenos, iniciando a resposta imune e participando da ativação da imunidade adaptativa (Abbas, 2012).

A infecção do organismo humano pelo *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2), agente etiológico da *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19), tem início após a ligação da proteína *Spike* (S) do vírus ao receptor Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ECA 2), expresso na superfície de células epiteliais do trato respiratório. A partir dessa ligação, ocorre a aproximação da superfície do vírus com a membrana citoplasmática da célula-alvo, fusão e consequente liberação do *Ribonucleic Acid* (RNA) viral no citoplasma da célula. No citoplasma, o RNA viral será reconhecido por receptores presentes na membrana nuclear, como RIG-I e TLR-3, iniciando as etapas de ativação da resposta imune inata (Paula Junior et al., 2021).

A partir da entrada do vírus no organismo humano, o sistema imune se organiza, nos seus diferentes eixos, para combater a infecção, limitar a propagação do vírus e reparar possíveis danos causados. O elo entre os dois eixos da imunidade é feito pelas células dendríticas (DC), que são apresentadoras de antígenos profissionais. As células dendríticas imaturas migram para os tecidos periféricos, nos quais podem capturar antígenos por endocitose e transportá-los para os linfonodos. Essas células são equipadas com *Pattern recognition receptors* (PRRs), como sensores para PAMPS e DAMPS (Schönrich; Raftery, 2019), e induzem o desenvolvimento de seu fenótipo maduro, responsável pela apresentação do antígeno aos linfócitos T, iniciando, assim, a resposta imune adaptativa (Cruz et al., 2017).

No processo de maturação, as células dendríticas expressam, constantemente, complexos de histocompatibilidade principal classe II (MHC-II) e moléculas co-estimuladoras, de modo a ativar células imunes específicas e ter forte capacidade de migração. Portanto, as células dendríticas são consideradas as principais células na resposta imune. Um subconjunto de células dendríticas também pode apresentar antígenos exógenos nos complexos de histocompatibilidade principal classe I (MHC-I), por meio de apresentação cruzada, levando à ativação de células T CD8+ (Jain; Pasare, 2017).

No caso da infecção por Sars-Cov-2, a proteína S, especialmente seu domínio de ligação ao receptor (RBD), pode induzir a maturação e ativação de células dendríticas. A proteína S e o RBD aumentam o número de moléculas MHC classe I e MHC classe II na membrana celular dendrítica (Wang *et al.*, 2021).

A infecção por SARS-CoV-2 pode levar à disfunção imune aguda. Dados clínicos mostraram que a porcentagem de células dendríticas no sangue periférico estava diminuída em pacientes nas fases aguda e convalescente (média de 13% e 30%). Além disso, o SARS-CoV-2, provavelmente, causa a citopenia das DCs e reduz o número de células dendríticas. O SARS-CoV-2 também diminui a função dos DCs e, conseqüentemente, promove falha na ativação da resposta adaptativa (Wang *et al.*, 2021). Particularmente, o SARS-CoV-2 limita a função das células dendríticas, uma vez que prejudica a expressão das moléculas coestimuladoras CD80 e CD86. Conseqüentemente, desampara a proliferação das células T CD4+ e CD8+, ativadas posteriormente, e a resposta adaptativa de células T ao vírus (Winheim *et al.*, 2021).

O sistema imune adaptativo consiste, basicamente, em três tipos principais de células: células B, células T CD4 + e células T CD8 +. As células B produzem anticorpos; as células T CD4 + possuem uma variedade de funcionalidades auxiliares e efetoras; as células T CD8 + matam as células infectadas (Sette; Crotty, 2021). Após o reconhecimento, ocorre transdução de sinal, por meio de reguladores transcricionais, conhecidos como Fatores Reguladores de Interferon (IRFs), estimulando a produção de interferons do tipo I (IFN-alfa e IFN-beta). Os interferons secretados interagem com seus receptores, levando à ativação da via de sinalização JAK-Stat, que controla a expressão de vários genes estimulados pelo IFN (Zhang; Wang; Cheng, 2022).

As células dendríticas plasmocitóides (pDCs) têm um papel insubstituível na primeira linha de defesa do organismo contra a replicação viral, que depende de sua capacidade

de produzir IFN-I via estimulação TLR-7/8. O IFN-I, como visto anteriormente, pode induzir uma forte resposta antiviral e limitar a replicação do vírus no estágio inicial da invasão. Ele facilita a remoção viral, induz o reparo tecidual e estende a resposta imune adaptativa ao vírus. O SARS-CoV-2 induz o IFN-1 a responder de forma menos vigorosa, quando comparado a outros vírus respiratórios de RNA (Wang *et al.*, 2023).

Após a ativação, esses receptores desencadeiam a secreção de interferons do tipo I e do tipo III, bem como do fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) e das interleucinas (IL) 1, 6 e 18. Nos linfonodos, as células dendríticas apresentam o antígeno aos linfócitos T CD4+ e, ao mesmo tempo, regulam, positivamente, a biossíntese de CD40, CD80, CD83 e CD86, que se ligam aos receptores CD28 presentes nos linfócitos Th0, desencadeando a secreção de IL-12 ou IL-10 por células dendríticas e a diferenciação de células T em células pró ou anti-inflamatórias (Lima *et al.*, 2021). A liberação dessas citocinas inflamatórias, como a IL-1 $\beta$ , durante a infecção por SARS-CoV-2, é determinada pela ativação dos receptores TLR-2, TLR-3 ou TLR-4 (Paula Junior *et al.*, 2021).

Dessa forma, o vírus da SARS-Cov-2 é, particularmente, eficaz na prevenção ou no retardo do desencadeamento de respostas imunes inatas intracelulares associadas aos interferons tipo I e tipo III. Os desequilíbrios imunológicos na COVID-19 são caracterizados por baixa produção de IFNs tipo I e liberação exacerbada de citocinas pró-inflamatórias, contribuindo para as manifestações graves da doença (Zhang; Wang; Cheng, 2022).

Portanto, o SARS-CoV-2 parece escapar do mecanismo imunológico do corpo, inibindo o número de células dendríticas, diminuindo a capacidade de suas funções e o número de moléculas de IFN produzidas, levando ao comprometimento da progressão da imunidade inata e adaptativa (Zhang; Wang; Cheng, 2022). O vírus gera, ainda, o atraso no desenvolvimento da resposta imune adaptativa, sendo um dos fatores contribuintes para casos de maior gravidade (Sette; Crotty, 2021),

uma vez que pacientes com infecção aguda por SARS-CoV-2 exibem células dendríticas defeituosas e produção reduzida de IFN- $\alpha$ , o que está associado à gravidade dos danos físicos causados pela infecção viral.

## 2. Papel da Resposta Humoral na COVID-19

A resposta imune humoral específica ao SARS-Cov-2 é constituída pela produção de anticorpos específicos à glicoproteínas da superfície viral, com destaque para a *Spike* e para a glicoproteína do nucleocapsídeo. Os anticorpos são fundamentais na resposta anti-infecciosa, pela função de neutralização específica, que consiste na ligação às proteínas de superfície do vírus, impedindo sua infectividade. Na COVID-19, há a produção de anticorpos neutralizantes das classes IgM, IgA e IgG (Nuñez *et al.*, 2022).

A detecção de anticorpos neutralizantes específicos no soro de pacientes com COVID-19 ocorre em, aproximadamente, 7 dias após a infecção para IgM, e 28 dias para IgG. Esse marco temporal é importante para a escolha adequada de testes diagnósticos imunológicos, pelo fato de a janela imunológica entre produção e detecção poder apresentar valores falso-negativos (Nuñez *et al.*, 2022).

## 3. Resposta Imune Celular contra o SARS-CoV-2

As respostas imunes duradouras surgem da ação integrada e coordenada entre linfócitos B e T de diferentes subpopulações, ambos desempenhando um papel importante. As células T atuam na infecção por SARS-CoV-2, bem como em outras infecções virais respiratórias (Nuñez *et al.*, 2022). As células T CD8+, também conhecidas como células T citotóxicas, desempenham um papel crucial na resposta imune adaptativa contra infecções virais, incluindo o SARS-CoV-2. Essas células são capazes de reconhecer e eliminar células infectadas

pelo vírus, contribuindo para o controle da infecção e para a recuperação do paciente (Abbas, 2012). Estudos têm mostrado que as células T CD8+ específicas para o SARS-CoV-2 são ativadas e aumentam em número no período de, aproximadamente, uma semana após a infecção. Essa ativação é mediada pelo reconhecimento dos peptídeos virais apresentados na superfície das células infectadas, por meio de MHC-I (Le Bert *et al.*, 2020).

A presença de células T específicas para o SARS-CoV-2 tem sido observada em uma ampla faixa de indivíduos infectados, variando de 70% a 100%. Isso sugere que a resposta das células T CD8+ é uma parte importante da resposta imune durante a infecção pelo SARS-CoV-2 (Grifoni *et al.*, 2020; Pérez; Sandoval; Altamirano, 2020). Além disso, a formação de memória das células T é um aspecto fundamental da resposta imune. Estudos têm indicado que tanto as células T CD4+ quanto as células T CD8+ podem manter uma memória imunológica duradoura após a recuperação da infecção por SARS-CoV-2. Em pacientes que se recuperaram, foi observada a presença de células T CD4+ em 100% dos casos estudados, enquanto as células T CD8+ estavam presentes em cerca de 70% dos casos. Isso sugere que a resposta imune celular, especialmente das células T CD4+ e CD8+, desempenha um papel importante na proteção contra a reinfecção e na resposta imune de longo prazo (Nuñez *et al.*, 2022).

Células T CD4+ específicas de vírus, comumente, diferenciam-se em células Th1 e células auxiliares foliculares T (Tfh). As células Th1 têm atividades antivirais, através da produção de IFN $\gamma$  e citocinas relacionadas. As células Tfh são especializadas no auxílio às células B e são críticas para o desenvolvimento da maioria das respostas de anticorpos neutralizantes, bem como as células B de memória e imunidade humoral de longo prazo (Annunziato; Romagnani, 2016; Sette; Crotty, 2022). Essas descobertas destacam a importância das células T CD8+ na resposta imune contra o SARS-CoV-2 e fornecem *insights* valiosos para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas e vacinas

eficazes contra a COVID-19 (Forthal, 2021). Apesar de toda essa complexa rede de conexões imunológicas e funções efetoras ativas, o SARS-CoV-2 ainda é capaz de evadir algumas respostas imunes, elicitando doença em indivíduos suscetíveis, com espectro clínico variando de leve a grave e fatal (Silva *et al.*, 2021; Castro-de-Araújo *et al.*, 2020).

A COVID-19 é, frequentemente, caracterizada pela presença de linfopenia, com redução das células T CD8+ e CD4+, particularmente em casos mais graves (Forthal, 2021), e estudos têm demonstrado que a presença e a atividade das células T CD8+ específicas para o SARS-CoV-2 estão associadas a melhores desfechos clínicos na COVID-19. Pesquisas lideradas por Alessandro Sette (2021) destacam a importância dessas células na eliminação da infecção viral e na redução da gravidade da doença. A ativação das células T CD8+ específicas do SARS-CoV-2 envolve o reconhecimento do antígeno viral, por meio de receptores de células T (TCR), e a interação com moléculas de MHC-I nas células infectadas (Candia *et al.*, 2021). Além disso, estudos têm investigado a relação entre a expressão do receptor ECA2, que é o receptor celular utilizado pelo SARS-CoV-2 para entrar nas células hospedeiras, e a resposta das células T CD8+. Donald Forthal (2021) e outros pesquisadores sugerem que indivíduos com maior expressão de ECA2 e baixos números de células T CD8+ podem ser mais suscetíveis a infecções graves pelo SARS-CoV-2. Isso pode ser devido à menor capacidade desses indivíduos em eliminar as células infectadas e controlar a replicação viral (Sales; Hery; Besson, 2022; Silva *et al.*, 2021).

Compreender os mecanismos de ação do sistema imunológico, como a ativação e a resposta das células T CD8+, assim como a relação entre a expressão de ECA2 e a suscetibilidade à infecção, é de extrema importância para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas e de prevenção da COVID-19. O aprimoramento dessas abordagens pode ajudar a reduzir a gravidade da doença e a melhorar os desfechos clínicos em indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2.

## Referências

- ABBAS, A. **Imunologia celular e molecular 7a edição**. [s.l.] Elsevier Brasil, 2012.
- ANNUNZIATO, F.; ROMAGNANI, S. Th1 Cells. **Encyclopedia of Immunobiology**, v. 3, p. 287–293, 2016.
- CANDIA, P. *et al.* T cells: warriors of SARS-CoV-2 infection. **Trends in immunology**, v. 42, n. 1, p. 18-30, 2021.
- CASTRO-DE-ARAÚJO, L. F. S. *et al.* Aspectos clínicos e terapêuticos da infecção da COVID-19. **Rede CoVida Ciência, Informação e Solidariedade**, 2020.
- CRUZ, F. M. *et al.* The biology and underlying mechanisms of cross-presentation of exogenous antigens on MHC-I molecules. **Annual review of immunology**, v. 35, p. 149–176, 2017.
- FORTHAL, D. Adaptive immune responses to SARS-CoV-2. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 172, p. 1–8, 2021.
- GRIFONI, A. *et al.* Targets of T cell responses to SARS-CoV-2 coronavirus in humans with COVID-19 disease and unexposed individuals. **Cell**, v. 181, n. 7, p. 1489-1501. e15, 2020.
- JAIN, A.; PASARE, C. Innate Control of Adaptive Immunity: Beyond the Three-Signal Paradigm. **The Journal of Immunology**, v. 198, n. 10, p. 3791–3800, 2017.
- LIMA, G. R. P. *et al.* Desregulação da célula dendrídica da COVID-19: uma revisão literária. **Revista Multidisciplinar em Saúde**, [S. l.], v. 2, n. 2, p. 43, 2021.
- LE BERT, N. *et al.* SARS-CoV-2-specific T cell immunity in cases of COVID-19 and SARS, and uninfected controls. **Nature**, v. 584, n. 7821, p. 457–462, 2020.
- MURPHY, K. **Imunobiologia de Janeway-8**. [s.l.] Artmed Editora, 2014.
- NUÑEZ, N. Y. Q. *et al.* COVID-19: Revisión de literatura sobre la inmunidad. **SITUA**, v. 25, n. 1, 2022.
- PAULA JUNIOR, W. D. *et al.* Immune response in acute respiratory syndrome induced by the new coronavirus. **ABCS Health Sciences**, v.

46, 2021.

PÉREZ, G. T. L.; SANDOVAL, M. L. P. R.; ALTAMIRANO, M. S. T. Participantes de la respuesta inmunológica ante la infección por SARS-CoV-2. **Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas**, v. 29, n. 1, p. 5-15, 2020.

SALES, P. H.; HERY, S. K.; BESSON, J. C. F. Aspectos fisiopatológicos envolvidos na sintomatologia da COVID-19 e suas consequências: uma revisão bibliográfica de literatura. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 13, p. 1-20, 2022.

SCHÖNRICH, G.; RAFTERY, M. J. Dendritic cells (DCs) as "fire accelerants" of hantaviral pathogenesis. **Viruses**, v. 11, n. 9, p. 849, 2019.

SETTE, A.; CROTTY, S. Adaptive immunity to SARS-CoV-2 and COVID-19. **Cell**, v. 184, n. 4, p. 861–880, 2021.

SETTE, A.; CROTTY, S. Immunological memory to SARS-CoV-2 infection and COVID-19 vaccines. **Immunological reviews**, v. 310, n. 1, p. 27–46, 2022.

SILVA C. A. *et al.* Imunopatogênese no desenvolvimento da COVID-19. **Revista Saúde & Ciência online**, v. 9, n. 1, p. 85-102, 2021.

WANG, J. S. H. *et al.* Containment, Health, and Social Policies in the Time of COVID-19 - Determinants and Outcomes of Initial Responses across 120 Countries. **Health Policy and Planning**, v. 36, n. 10, p. 1613–1624, 2021.

WANG, X. *et al.* The role of dendritic cells in COVID-19 infection. **Emerging Microbes & Infections**, v. 12, n. 1, p. 2195019, 2023.

WINHEIM, E. *et al.* Impaired function and delayed regeneration of dendritic cells in COVID-19. **PLoS pathogens**, v. 17, n. 10, p. e1009742, 2021.

ZHANG, S.; WANG, L.; CHENG, G. The battle between host and SARS-CoV-2: Innate immunity and viral evasion strategies. **Molecular therapy**, 2022.

## Capítulo 4

# Visitando as manifestações clínicas da covid-19: algo novo a ser considerado?

Viviane de Oliveira Vasconcelos  
Lavínya Cardoso da Silva  
Mayra Domingues Cardoso  
Vitória Louise Mendes Fonseca

As infecções causadas pelo novo coronavírus (*Severe Acute Respiratory Syndrome-CoronaVirus-2 - SARS-CoV-2*) têm limitado a qualidade de vida e a longevidade da população, sendo associadas a um número significativo de mortes evitáveis e morbidade em todo o mundo (RAOULT *et al.*, 2020). A infecção pelo SARS-CoV-2 resulta em uma doença denominada COVID-19 (*Coronavirus Disease-2019*), cujos portadores são classificados em três principais entidades clínicas: assintomáticos; indivíduos com doença respiratória aguda (DRA); e pacientes com pneumonia em diferentes graus de severidade (Xavier *et al.*, 2020). Nos países onde foram registrados os maiores índices de pacientes com COVID-19, foram encontrados pacientes assintomáticos com registro laboratorial confirmado

para a doença. Entretanto, os sintomas são mais evidentes em pacientes com testes moleculares positivos, manifestações respiratórias e exames de imagem compatíveis com o diagnóstico de pneumonia (Huang *et al.*, 2019).

Os registros clínicos dos pacientes no início da infecção indicam que os sintomas mais comuns são febre, tosse, mialgia e fadiga, acompanhados por secreção respiratória, dor de cabeça, hemoptise e diarreia (Huang *et al.*, 2019). Como foi observado em casos de pacientes com gripe e infecções por vírus sincicial, a maioria dos indivíduos com COVID-19 desenvolvem um quadro assintomático (Paules *et al.*, 2020).

## 1. Pacientes Assintomáticos

A infecção pelo SARS-CoV-2 não vem, necessariamente, acompanhada por sintomas, sendo muitos indivíduos assintomáticos. Interessantemente, estudos têm demonstrado que mesmo uma infecção assintomática aparente pode estar associada com anormalidades clínicas objetivas e clássicas da infecção (Sakurai *et al.*, 2020; Wang *et al.*, 2020). Em um estudo realizado com 24 pacientes que apresentaram um quadro de infecção assintomática, submetidos à tomografia computadorizada (TC) de tórax, observou-se que 50% destes apresentaram opacidades em vidro fosco típicas ou sombras irregulares, e outros 20% apresentaram anormalidades de imagem atípicas (Hu *et al.*, 2020). Ainda nesse estudo, foi observado que 05 pacientes desenvolveram febre baixa, com ou sem outros sintomas típicos, alguns dias após o diagnóstico. Em outro estudo realizado por Wang *et al.* (2020), 55 pacientes apresentaram infecção assintomática, 67% dos pacientes apresentaram pneumonia por TC na admissão e dois pacientes desenvolveram hipóxia, apresentando melhora do quadro. Dessa forma, é possível notar que, mesmo em casos assintomáticos, a infecção pela Covid-19 deixou rastros significativos em diversos sistemas do organismo de indivíduos acometidos.

## 2. Pacientes Sintomáticos

Em se tratando da infecção sintomática, há consenso de que os sintomas clínicos ocorrem, mais comumente, entre o quarto e quinto dia após a exposição. No entanto, estudos têm mostrado que o período de incubação pode se estender até 14 dias (Lai *et al.*, 2020). Nos estágios iniciais, os pacientes apresentam sintomas de infecção respiratória aguda e, em alguns casos, rapidamente desenvolvem insuficiência respiratória aguda e outras complicações graves (Li *et al.*, 2020; Zheng, 2020). A COVID-19 apresenta um prognóstico inicial com sintomas semelhantes à síndrome gripal, com febre, tosse e mialgia, dificultando diagnóstico preciso, somente realizado por critério laboratorial (Coelho *et al.*, 2022).

As manifestações clínicas mais comuns incluem febre (88,7%), tosse (67,8%), fadiga (38,1%), produção de expectoração (33,4%), falta de ar (18,6%) e dor de garganta (13,9%). Além disso, uma parcela dos pacientes manifestou sintomas gastrointestinais, como diarreia (3,8%) e vômitos (5,0%) (Guo *et al.*, 2020). Sintomas neurológicos iniciais foram relatados em alguns pacientes com COVID-19, como tontura, dor de cabeça, anosmia, mialgia, comprometimento da consciência e doenças cerebrovasculares agudas (Xie *et al.*, 2020).

À medida que a doença progride, uma série de complicações tende a aparecer, especialmente em pacientes críticos internados em UTI, incluindo choque, sepse, lesão cardíaca aguda, insuficiência renal aguda, lesão e até disfunção de múltiplos órgãos. Os pacientes podem manifestar estado mental alterado, baixo nível de oxigênio, débito urinário reduzido, pulso fraco, frio nas extremidades, pressão arterial baixa e pele manchada. Além disso, pacientes com lesão cardíaca aguda apresentaram taquicardia ou bradicardia, e pacientes críticos podem sofrer, também, acidose e aumento de lactato (Zhou *et al.*, 2020).

### 3. Manifestações Respiratórias

Tudo que se sabe até o momento é que pacientes com COVID-19 possuem acometimento, primariamente, do sistema respiratório, até mesmo pelo modo de transmissão facilitado pelas vias respiratórias, as quais demonstram alterações fisiopatológicas que identificam a presença desse agente patogênico (Akhmerov; Marban, 2020). Durante a fase inicial da infecção, os vírus se infiltram no parênquima pulmonar, proliferam-se e geram sintomas constitucionais leves, evoluindo com características de pneumonia, síndrome respiratória aguda grave (SRAG) e insuficiência respiratória, levando à falência múltipla dos órgãos (Tajbakhsh *et al.*, 2021).

A SRAG é a principal complicação em pacientes com evolução grave e pode se manifestar logo após o início da dispneia, tratando-se de uma importante manifestação, na qual o sistema respiratório torna-se incapaz de realizar suas funções básicas, podendo ser definida como a presença de uma hipoxemia arterial (PaO<sub>2</sub> inferior a 60 mmHg), acompanhada de uma hipercapnia (PaCO<sub>2</sub> superior a 45 mmHg) (Petrilli *et al.*, 2020; Wang *et al.*, 2020).

É essencial destacar que em idosos ou indivíduos com comorbidades anteriores, como obesidade, diabetes, doenças cardiovasculares e renais, a COVID-19 pode progredir de forma mais agressiva, com pneumonia e SDRA, além de disfunção cardíaca, hepática e renal (Xavier *et al.*, 2020; Bolsoni *et al.*, 2021). Os pacientes infectados podem apresentar um amplo espectro clínico, que varia desde a respiração normal percebida ("hipoxemia silenciosa"), até o comprometimento respiratório, necessitando de tratamento em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) e Ventilação Mecânica Invasiva (VMI) (Fernandes *et al.*, 2023).

Os achados de imagem do tórax sugerem o envolvimento de ambos os pulmões. A distribuição bilateral de opa-

idades em vidro fosco (GGO), com ou sem consolidação nos pulmões posteriores e periféricos, foram as alterações mais importantes, além de características diversas de imagens de TC, incluindo padrão de pavimentação em mosaico, alterações das vias aéreas e sinal de halo invertido (Ye *et al.*, 2020). Na presença de dificuldades respiratórias mais importantes, considera-se a presença de SDRA, marcada pelo aparecimento de dispneia, desconforto respiratório, pressão persistente no tórax, saturação de O<sub>2</sub> menor que 95% em ar ambiente ou coloração azulada dos lábios ou rosto (Pessanha *et al.*, 2021). Esses pacientes, tipicamente, apresentam-se com febre, tosse seca, dispneia e alterações pulmonares em imagem torácica, associados à frequência respiratória maior que 30 irpm (Loureiro *et al.*, 2020). Quadros de insuficiência respiratória, pneumonia e morte, têm sua progressão relacionada com citocinas inflamatórias: IL2, IL7, IL10, GCSF, IP10, MCP1, MIP1A e TNF $\alpha$  (Oliveira *et al.*, 2021).

Embora a infecção pelo SARS-CoV-2 afete, fundamentalmente, o trato respiratório, vários estudos observacionais sugerem que a infecção predispõe a fenômenos trombóticos de localização venosa, sendo o tromboembolismo pulmonar (TEP) o mais frequente: o SARS-CoV-2 penetra nas células epiteliais alveolares através do receptor de superfície da enzima de conversão da angiotensina 2 (ECA 2) (Zhang *et al.*, 2020); a replicação viral desencadeia a ativação do complemento, com formação de C3a e C5a, capacidade de reclutar neutrófilos, macrófagos, linfócitos e monócitos, responsáveis, por sua vez, pela liberação de citocinas pró-inflamatórias (IL-1, IL-6, IL-8 e interferon- $\gamma$ ), que favorecem a expressão do fator tissular (FT) de trombomodulina e de sinalização de adesão endotelial, ativando a fibrinólise (Yuki *et al.*, 2020) **(Figura 1)**.

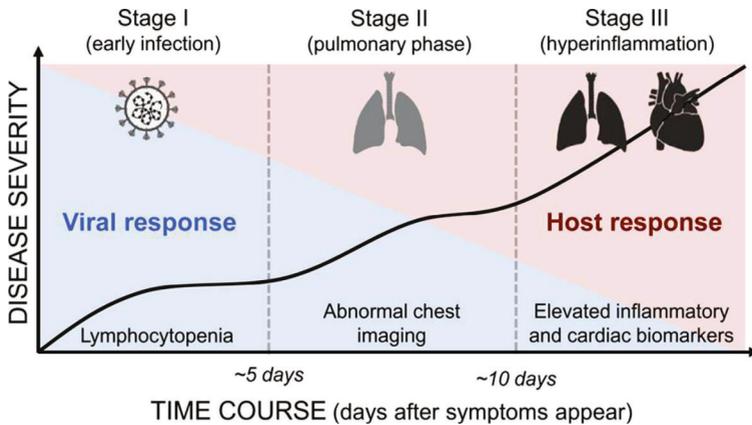


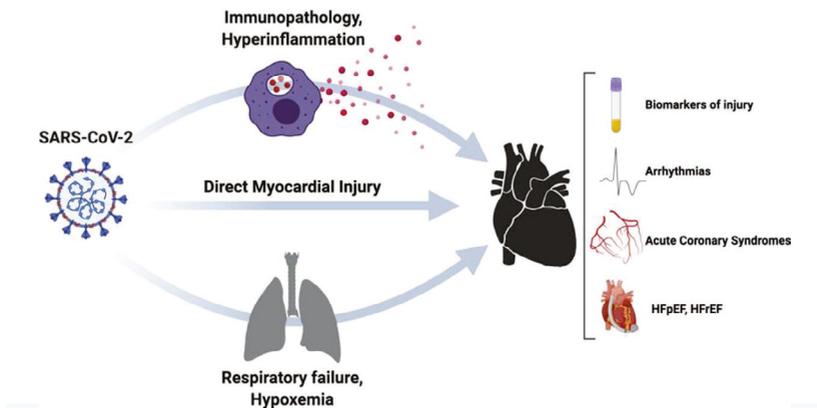
Figura 1- Progressão da fase aguda da COVID-19 (Siddiqi, Mehra 2020).

Os sintomas respiratórios se estendem ao período pós-infeccioso. Em casos críticos, pacientes pós-Covid-19 podem apresentar dispneia e fadiga em repouso e durante atividades de vida diária (AVD), disfunção muscular periférica e intolerância ao exercício, além de aumento no risco de desordem pós-traumática, ansiedade e depressão. Os dados disponíveis mostram que as sequelas atingem, também, aqueles que não tiveram a doença em sua forma severa, com restrição de volumes pulmonares, comprometimento da resistência e da difusão, além de diminuição na distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos (Gastaldi, 2021).

#### 4. Manifestações Cardíacas

As complicações cardíacas também têm se destacado dentre as manifestações mais importantes da infecção pelo COVID-19. Em um estudo realizado na China, com 138 pacientes internados, foi revelado que 16,7% desses pacientes desenvolveram arritmia e 7,2% apresentaram lesão cardíaca aguda (Ruan *et al.*, 2020). A lesão cardíaca pode ocorrer por meca-

nismos diretos ou indiretos. O mecanismo direto envolve a infiltração viral no tecido miocárdico, resultando em morte e inflamação dos cardiomiócitos. Os mecanismos indiretos incluem estresse cardíaco devido à insuficiência respiratória e hipoxemia e inflamação cardíaca secundária à hiperinflamação sistêmica grave. Biomarcadores (troponina I cardíaca e peptídeo natriurético do tipo cerebral), arritmias, infarto do miocárdio e insuficiência cardíaca são manifestações de lesão miocárdica (**Figura 2**).



**Figura 2-** Mecanismos propostos de lesão cardíaca com sequelas clínicas. HfpEH (Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada), HfrEF (Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida) (Siddiqi, Mehra 2020).

Cao *et al.* (2020) citam alterações cardíacas e cardiovasculares, incluindo arritmias, lesão miocárdica, insuficiência cardíaca e choque. Doenças tromboembólicas, como tromboembolismo venoso (TEV), incluindo trombose venosa profunda extensa (TVP) e embolia pulmonar (EP), são comuns em pacientes gravemente enfermos com COVID-19, particularmente entre pacientes na UTI, entre os quais foram relatadas taxas que variaram de 10 a 40% (Klok *et al.*, 2020). Eventos trombóticos arteriais, incluindo acidente vascular cerebral agudo (mesmo em pacientes com menos de 50 anos de idade, sem fatores de risco) e isquemia de membro, também foram relatados (Zhang

*et al.*, 2020). Além disso, pessoas com idade mais avançada ou com comorbidades são os mais afetados em casos graves, podendo ser um resultado de sua função imunológica enfraquecida. Os pacientes críticos apresentam linfonodomegalia, derrame pericárdico e derrame pleural. Essas lesões extrapulmonares podem indicar a ocorrência de inflamação grave (Li *et al.*, 2020).

## 5. Manifestações Gastrointestinais

Manifestações gastrointestinais também se tornaram muito frequentes, podendo estar associadas à infecção pelo SARS-CoV-2. As mais comuns foram diarreia, dores e desconforto abdominais, anorexia e vômitos (Cheung *et al.*, 2020). Estudos demonstraram a presença do RNA viral no sistema gastrointestinal, sendo que 50% dos pacientes com COVID-19 apresentam RNA viral detectável nas fezes, além de proteína do nucleocapsídeo viral encontrada em células epiteliais glandulares gástricas, duodenais e retais, fomentando o acometimento do sistema gastrointestinal. Esse acometimento, assim como a eliminação de RNA viral pelas fezes, pode ser explicado pelo tropismo do SARS-CoV-2 pelo epitélio gastrointestinal. O receptor da enzima conversora de angiotensina II (ACE2), que medeia a infecção por SARS-CoV-2, é expresso nas células AT2 do pulmão, bem como nas células epiteliais superiores e estratificadas do esôfago e nos enterócitos absorptivos do íleo e cólon, potencializando a infecção gastrointestinal (Silva *et al.*, 2020). O RNA viral também foi encontrado em biópsias esofágicas, gástricas, duodenais e retais, particularmente em pacientes com doença grave, sugerindo que a presença de SARS-CoV-2 no tecido gastrointestinal (GI) está associada a um curso mais grave da doença (El Ouali *et al.*, 2021).

## 6. Manifestações Dermatológicas e Neurológicas

Os achados dermatológicos em pacientes com COVID-19 não estão bem caracterizados. A real frequência das manifestações dermatológicas ainda é incerta podendo variar de 0,2 a 45%. No entanto, há relatos de manifestações cutâneas como urticária, erupções e sintomas semelhantes à catarata em pacientes acometidos pelo SARS-CoV-2. As erupções maculopapulares são as manifestações mais frequentes, sendo que a gravidade e a necessidade de tratamento específico são variáveis conforme a manifestação clínica (Seque *et al.*, 2022).

Giorgi *et al.* (2020) avaliaram 678 pacientes em hospitais na Itália e na China, com frequência de 7,8% de presença de lesões cutâneas, 44% identificadas ao diagnóstico de COVID-19 e 56% nos dias subsequentes, em média após 11,7 dias. O achado mais frequente foi o exantema (70%), seguido de lesões urticariformes (26%) e vesiculares (4%) (Seque *et al.*, 2022).

Com relação às complicações neurológicas, a encefalopatia foi a complicação mais comum da COVID-19, particularmente entre pacientes criticamente enfermos. Nestes, a encefalopatia foi relatada em um terço (Liotta *et al.*, 2020). Acidente Vascular Cerebral (AVC), distúrbios do movimento, déficits motores e sensoriais, ataxia e convulsões ocorreram com menos frequência. Estudos sugerem que a presença de sintomas de deficit cognitivo podem persistir por meses após a remissão da doença, com a perda de domínios cognitivos como memória, linguagem, concentração e visão (Crivelli *et al.*, 2022).

Outros sintomas foram relatados com maior frequência, como distúrbios do olfato e paladar, conhecidos como anosmia e disgeusia, respectivamente (Giacomelli *et al.*, 2020). Em uma meta-análise de estudos observacionais, as estimativas de prevalência combinadas para anomalias de olfato e pa-

ladar foram de 52% e 44%, respectivamente (embora as taxas tenham variado de 5 a 98% entre os estudos) (Tong *et al.*, 2020). Em uma pesquisa realizada com 202 pacientes ambulatoriais com COVID-19 leve na Itália, 64% relataram alterações no olfato ou paladar (Spinato *et al.*, 2020). Em outro estudo, 38% dos 86 pacientes que foram acompanhados relataram ausência total de olfato no momento da avaliação (Lechien *et al.*, 2020). A maioria dos distúrbios do olfato e/ou paladar associados à COVID-19 não parecem ser permanentes. Segundo Boscolo-Rizzo *et al.* (2020), em uma pesquisa de acompanhamento de 202 pacientes na Itália com COVID-19, 89% daqueles que notaram alterações de olfato ou paladar relataram resolução ou melhora em quatro semanas.

## 7. Manifestações Inflamatórias

Notavelmente, a febre não é um achado universal, mesmo entre pacientes hospitalizados. Em um estudo realizado por Huang *et al.* (2020), febre foi relatada em quase todos os pacientes, mas aproximadamente 20% tinham febre de grau baixo (< 38 °C). Em outro estudo com 1.099 pacientes de Wuhan e outras áreas da China, a febre (definida como uma temperatura axilar acima de 37,5 °C) estava presente em apenas 44% na admissão, mas acabou sendo observada em 89% durante a hospitalização (Guan *et al.*, 2020). Em um estudo com mais de 5 mil pacientes hospitalizados com COVID-19 em Nova York, apenas 31% apresentavam temperatura > 38 °C (Richardson *et al.*, 2020).

Alguns pacientes com COVID-19 grave apresentaram evidências laboratoriais de uma resposta inflamatória exuberante, com febres persistentes, marcadores inflamatórios elevados (como dímero D, ferritina) e citocinas pró-inflamatórias elevadas; essas anormalidades laboratoriais foram associadas a doenças críticas e fatais (Mehta *et al.*, 2020). Embora essas ca-

racterísticas tenham sido comparadas à síndrome de liberação de citocinas (por exemplo, em resposta à imunoterapia com células T), os níveis de citocinas pró-inflamatórias em COVID-19 são substancialmente mais baixos do que aqueles observados na síndrome de liberação de citocinas, bem como na sepse (Leisman *et al.*, 2020).

Outras complicações inflamatórias e manifestações mediadas por autoanticorpos foram descritas (Berzuini *et al.*, 2020). A síndrome de Guillain-Barré pode ocorrer, com início em 5 a 10 dias após os sintomas iniciais (Toscano *et al.*, 2020). Uma síndrome inflamatória multissistêmica, com características clínicas semelhantes às da doença de Kawasaki e síndrome do choque tóxico, também foi descrita em crianças com COVID-19. Nos adultos, essa síndrome foi caracterizada por marcadores inflamatórios marcadamente elevados e disfunção de múltiplos órgãos (em particular, disfunção cardíaca), mas com um envolvimento pulmonar mínimo (Morris *et al.*, 2020). A síndrome inflamatória multissistêmica é doença multissistêmica com amplo espectro de sinais e sintomas, caracterizada por febre persistente acompanhada de um conjunto de sintomas que podem incluir gastrointestinais – com importante dor abdominal – conjuntivite, exantema (rash cutâneo), erupções cutâneas, edema de extremidades, hipotensão, dentre outros. Os sintomas respiratórios não estão presentes em todos os casos. Há importante elevação dos marcadores inflamatórios e o quadro clínico pode evoluir para choque e coagulopatia (MS Boletim epidemiológico out 2020).

## 8. Manifestações Secundárias

As infecções secundárias não parecem ser complicações comuns do COVID-19 em geral. Embora pessoas que possuem alguma comorbidade, como obesidade, problemas cardíacos ou pulmonares, estão em maior risco de aquisição

de infecções bacterianas, virais ou fúngicas secundárias à Covid-19 (Chagas *et al.*, 2022). Em uma revisão realizada com pacientes chineses, a taxa relatada de coinfeções bacterianas ou fúngicas foi de 8%; estes, incluíram, principalmente, infecções respiratórias e bacteremia (Rawson *et al.*, 2020). Vários relatórios descreveram aspergilose invasiva presuntiva entre pacientes imunocompetentes com SDRA de COVID-19, embora a frequência dessa complicação seja incerta (Bartoletti *et al.*, 2021). Em um estudo prospectivo de 108 pacientes em ventilação mecânica para COVID-19 na Itália, a provável aspergilose foi diagnosticada em 28% dos pacientes, com base em níveis elevados de galactomanana no soro ou lavagem broncoalveolar (BAL), crescimento de *Aspergillus sp.* em culturas de LBA ou infiltrado cavitário, sem outra causa (Bartoletti *et al.*, 2021). Casos de mucormicose em pacientes com COVID-19 aguda e recente foram relatados na Índia; a incidência é incerta, mas alguns relatórios sugerem que quase 15.000 casos ocorreram até o final de maio de 2021 (Raut, 2021).

Em um estudo retrospectivo de 16 centros de saúde na Índia, os autores observaram 187 casos de mucormicose em aproximadamente 12.000 pacientes hospitalizados com COVID-19, entre setembro e dezembro de 2020 (prevalência de 0,27% no geral e 1,6% entre pacientes de UTI), sendo que a maioria dos casos envolveu a região rino-orbital (Patel, *et al.*, 2021). Nesse estudo, diabetes mellitus e administração de glicocorticoides foram fatores de risco comuns (Sen *et al.*, 2021).

## Referências

AKHMEROV, A.; MARBAN, E. COVID-19 and the Heart. **Pesquisa de Circulação**, v. 126, n. 10, p. 1443-1455, 2020.

BARTOLETTI, M. *et al.* Epidemiology of invasive pulmonary aspergillosis among COVID-19 intubated patients: a prospective study. **Clinical Infectious Diseases**, v. 73, n. 11, p. 3606-3614, 2021.

BERZUINI, A. *et al.* Red cell-bound antibodies and transfusion requirements in hospitalized patients with COVID-19. **Blood**, v. 136, n. 6, p. 766, 2020.

BOLSONI-LOPES, A. *et al.* Obesity and covid-19: a reflection on the relationship between pandemics. **Revista Gaúcha de Enfermagem**, v. 42, n. spe, p. e20200216, 2021.

BOSCOLO-RIZZO, P. *et al.* Evolution of Altered Sense of Smell or Taste in Patients With Mildly Symptomatic COVID-19. **JAMA Otolaryngology Head & Neck Surgery**, v. 146, n. 8, p. 729-732, 2020.

BRASIL, Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico, Secretaria de Vigilância em Saúde, vol. 51, maio. 2020. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/edicoes/2020/boletim-epidemiologico-vol-51-no20/view>. Acesso em: 18 mar. 2024.

CAO, J. *et al.* Clinical Features and Short-term Outcomes of 102 Patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. **Clinical Infectious Diseases**, v. 71, n. 15, p. 748-755, 2020.

CHAGAS, P. *et al.* Perfil das infecções secundárias em pacientes internados acometidos pelo COVID-19: uma revisão bibliográfica. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 16, p. e436111638558, 2022.

CHEUNG, K. S. *et al.* Gastrointestinal Manifestations of SARS-CoV-2 Infection and Virus Load in Fecal Samples From a Hong Kong Cohort: Systematic Review and Meta-analysis. **Gastroenterology**, v. 159, n. 1, p. 81-95, 2020.

COELHO, M. M. F. *et al.* Contexto de trabalho e manifestações clínicas da COVID-19 em profissionais de saúde. **Acta Paulista de Enfermagem**, v. 35, p. eAPE0163345, 2022.

CRIVELLI, L. *et al.* Cognitive consequences of COVID-19: results of a cohort study from South America. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 80,

n. 3, p. 240-247, 2022.

EL OUALI, S. *et al.* Gastrointestinal manifestations of COVID-19. **Cleveland Clinic Journal of Medicine**, v. 90, n. 8, 2021.

FERNANDES, E. S. *et al.* Ventilação protetora na síndrome do desconforto respiratório agudo causada pela COVID-19: o manejo do fisioterapeuta. **Journal of Health and Biological Sciences**, v. 11, n. 1, p. 1-7, 2023.

GASTALDI, A. C. Fisioterapia e os desafios da Covid-19. **Fisioterapia e Pesquisa**, v. 28, n. 1, p. 1-2, 2021.

GIACOMELLI, A. *et al.* Self-reported Olfactory and Taste Disorders in Patients With Severe Acute Respiratory Coronavirus 2 Infection: A Cross-sectional Study. **Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America**, v. 71, n. 15, p. 889–890, 2020.

GIORGI, V. *et al.* Cutaneous manifestations related to coronavirus disease 2019 (COVID-19): A prospective study from China and Italy. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 83, n. 2, p. 674-675, 2020.

GUAN, W. *et al.* Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. **The New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 18, p. 1708-1720, 2020.

GUO, Y. R. *et al.* The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status. **Military Medical Research**, v. 7, n. 1, p. 11, 2020.

HU, Z. *et al.* Clinical characteristics of asymptomatic 24 infections with COVID-19 screened among close contacts in Nanjing, China. **Science China Life Sciences**, v. 63, n. 5, p. 706-711, 2020.

HUANG, C. *et al.* Clinical features of patients infected with novel coronavirus in Wuhan, China. **Lancet**, v. 395, n. 10223, p. 497-506, 2020.

KLOK, F. A. *et al.* Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. **Thrombosis Research**, v. 191, p. 145-147, 2020.

LAI, C. C. *et al.* Asymptomatic carrier state, acute respiratory disease, and pneumonia due to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): Facts and myths. **Journal of Microbiology Immunology and Infection**, v. 53, n. 3, p. 404-412, 2020.

LECHIEN, J. R. *et al.* Loss of Smell and Taste in 2013 European Patients With Mild to Moderate COVID-19. **Annals of Internal Medicine**, v. 173, n. 8, p. 672-675, 2020.

LEISMAN, D. E. *et al.* Cytokine elevation in severe and critical COVID-19: a rapid systematic review, meta-analysis, and comparison with other inflammatory syndromes. **The Lancet Respiratory Medicine**, v. 8, n. 12, p. 1233-1244, 2020.

LI, K. *et al.* The clinical and chest CT features associated with severe and critical COVID-19 pneumonia. **Investigative Radiology**, v. 55, n. 6, p. 327-331, 2020.

LIOTTA, E. M. *et al.* Frequent neurologic manifestations and encephalopathy-associated morbidity in Covid-19 patients. **Annals of Clinical and Translational Neurology**, v. 7, n. 11, p. 2221-2230, 2020.

LOUREIRO, C. M. C. *et al.* Alterações Pulmonares na COVID-19. **Revista Científica Hospital Santa Izabel**, v. 4, n. 2, p. 89-99, 2020.

MEHTA, P. *et al.* COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. **Lancet**, v. 395, n. 10229, p. 1033-1034, 2020.

MORRIS, S. B. *et al.* Case series of multisystem inflammatory syndrome in adults associated with SARS-CoV-2 infection - United Kingdom and United States, march-august 2020. **Morbidity and Mortality Weekly Report**, v. 69, n. 40, p. 1450-1456, 2020.

OLIVEIRA, T. F. *et al.* Covid-19: Revisão Narrativa. **Revista Artigos. Com**, v. 25, p. e4252, 2021 .

PATEL, A. *et al.* Multicenter epidemiologic study of Coronavirus disease-associated mucormycosis, India. **Emerging Infectious Diseases**, v. 27, n. 9, p. 2349-2359, 2021.

PAULES, C. I. *et al.* Coronavirus Infections- More Than Just the Common Cold. **JAMA**, v. 323, n. 8, p. 707-708, 2020.

PESSANHA, K. F. *et al.* COVID-19: Infecção Respiratória aos Distúrbios Cardiovasculares. **Revista Científica da Faculdade de Medicina de Campos**, v. 16, n. 1, p. 79-89, 2021.

PETRILLI, C. M. *et al.* Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. **British Medical Journal**, v. 369, p. m1966, 2020.

RAOULT, D. *et al.* Coronavirus infections: Epidemiological, clinical and immunological features and hypotheses. **Cell Stress**, v. 4, n. 4, p. 1-10, 2020.

RAUT, A. *et al.* Rising incidence of mucormycosis in patients with COVID-19: another challenge for India amidst the second wave? **The Lancet**, v. 9, n. 8, E77, 2021.

RAWSON, T. M. *et al.* Bacterial and Fungal Coinfection in Individuals With Coronavirus: A Rapid Review To Support COVID-19 Antimicrobial Prescribing. **Clinical Infection Disease**, v. 3, n. 9, p. 2459-2468, 2020.

RICHARDSON, S. *et al.* Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. **JAMA**, p. 323-2052, 2020.

RUAN, Q. *et al.* Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. **Intensive Care Medicine**, v.46, n. 5, p. 846-848, 2020.

SAKURAI, A. *et al.* Natural History of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection. **The New England Journal of Medicine**, v. 383, p. 885-886, 2020.

SEN, M. *et al.* Mucor in a Viral Land: A Tale of Two Pathogens. **Indian Journal of Ophthalmol**, v. 69, p. 244-252; 2021.

SEQUE, C. A. *et al.* Skin manifestations associated with COVID-19. **Anais Brasileiro de Dermatologia**, v. 97, p. 75-88; 2022.

SIDDIQI, H. K., MEHRA, M. R. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. **J Heart Lung Transplant**, v.39, n.5, p.405-407, 2020.

SILVA, F. A. F. da *et al.* COVID-19 gastrointestinal manifestations: a systematic review. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 53:e20200714; 2020.

SPINATO, G. *et al.* Alterations in Smell or Taste in Mildly Symptomatic Outpatients With SARS-CoV-2 Infection. **JAMA**, p. 323:2089; 2020.

TAJBAKSH, A. *et al.* COVID-19 and cardiac injury: clinical manifestations, biomarkers, mechanisms, diagnosis, treatment, and follow up. **Expert Review Anti Infective Therapy**, v. 19, n. 3, p. 345-357, 2021.

TONG, J. Y. *et al.* The Prevalence of Olfactory and Gustatory Dysfunction in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. **Otolaryngol Head and Neck Surgery**, p. 16-3; 2020.

TOSCANO, G. *et al.* Guillain-Barré Syndrome Associated with SARS-CoV-2. **The New England Journal of Medicine**, v. 382, p. 2574-2576, 2020.

WANG, Y. *et al.* Clinical Outcomes in 55 Patients With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Who Were Asymptomatic at Hospital Admission in Shenzhen, **Chinese Journal of Clinical Infectious Diseases**, v. 221, n. 11, p. 1770-1774, 2020.

XAVIER, A. R. *et al.* COVID-19: Manifestações Clínicas e Laboratoriais na Infecção pelo Novo Coronavírus. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 56 p. 1-9; 2020.

XIE, P. *et al.* Severe COVID-19: A Review of Recent Progress With a Look Toward the Future. **Front Public Health**, v. 13, n. 8, p. 189; 2020.

YE, Z. *et al.* Chest CT manifestations of new coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pictorial review. **European of Radiology**, v. 30, n. 8, p. 4381-4389; 2020.

YUKI, K. *et al.* COVID-19 pathophysiology: A review. **Clinical Immunology**, v. 215, p. 108427, 2020.

ZHANG, Y. *et al.* Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19. **The New England Journal of Medicine**, p. 382: e38, 2020.

ZHENG, J. SARS-CoV-2: an Emerging Coronavirus that Causes a Global Threat. **International Journal of Biological Sciences**, v. 16, n. 10, p. 1678-1685; 2020.

ZHOU, M. *et al.* Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a clinical update. **Frontiers of Medicine**, v. 14, p. 126-125; 2020.

## Capítulo 5

# Diagnóstico covid-19

Valter Hernando Silva  
Maria Júlia Gomes Marques  
Ana Paula Venuto Moura

### 1. Diagnóstico Laboratorial

Os exames laboratoriais definem, em grande parte, as decisões médicas, podendo ajudar a prevenir complicações de diversas doenças. Os resultados de exames laboratoriais fornecem informações que, além do diagnóstico, podem contribuir para melhores prognósticos, prevenção e definição de tratamentos, evitando, em alguns casos, a necessidade de procedimentos mais invasivos. Neste capítulo, serão abordados os testes laboratoriais utilizados e desenvolvidos para o diagnóstico da COVID-19. Inicialmente, será apresentada uma breve introdução sobre o sequenciamento do vírus SARS-CoV-2, para melhor compreensão dos testes laboratoriais utilizados, seguido dos tipos de métodos existentes.

Para que seja possível o desenvolvimento de testes laboratoriais visando à identificação de um patógeno viral ou

à produção de anticorpos pelos indivíduos infectados, faz-se necessário, entre outras análises, conhecer a estrutura molecular dele. O vírus SARS-CoV-2, causador da COVID-19, é um vírus de RNA que pode ser transmitido de pessoa para pessoa, através de partículas e gotas transportadas pelo ar, infectando pneumócitos tipo 2 e células epiteliais brônquicas ciliadas, usando, para tal, receptores ACE2 (Morales *et al.*, 2020).

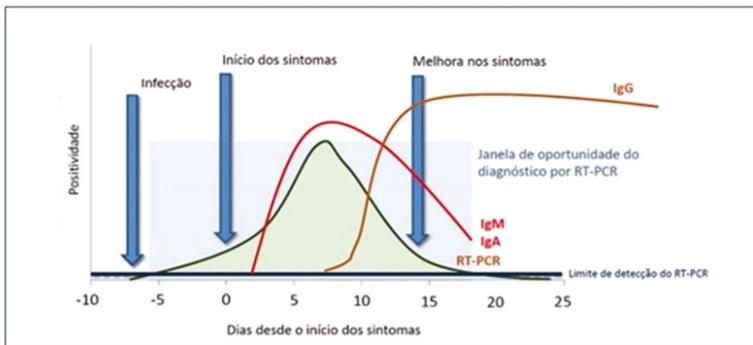
A primeira sequência do genoma do SARS-CoV-2 foi obtida com precisão, usando-se a tecnologia de sequenciamento de RNA metagenômica (Wu *et al.*, 2020.). Nesse sentido, o sequenciamento do SARS-CoV-2 foi essencial para a caracterização do vírus, possibilitando que os ensaios sobre o diagnóstico molecular fossem desenvolvidos com maior eficácia e rapidez e fornecendo, assim, dados sobre o rastreamento e propagação do patógeno pelo mundo (OMS, 2022).

O SARS-CoV-2 apresenta alto e rápido poder de replicação e disseminação, podendo infectar dezenas de pessoas em poucas horas. Assim, no contexto da pandemia mundial da COVID, foi necessário adotar medidas para diminuir a transmissão, sendo fundamental traçar estratégias eficazes de diagnóstico para identificar os indivíduos infectados e, assim, colocá-los em isolamento social, a fim de diminuir a propagação do vírus (Freitas *et al.*, 2020). Como uma das principais abordagens no combate à pandemia de Covid-19, a disponibilidade de ensaios específicos e confiáveis para o genoma viral SARS-CoV-2 e suas proteínas é fundamental para identificar a infecção em populações suspeitas e fazer diagnósticos em indivíduos sintomáticos ou assintomáticos (Zhou *et al.*, 2022).

A infecção por SARS-CoV-2 é dividida em três estágios, de acordo com a evolução dos sintomas. No primeiro estágio, ocorre um período de incubação assintomático, geralmente com baixa carga viral. O segundo estágio é caracterizado pela presença de sintomas não graves, podendo, ou não, ocorrer aumento na carga viral. No estágio final, a carga viral

encontra-se elevada e o paciente pode apresentar sintomas respiratórios graves. Dessa forma, torna-se necessário o uso de diferentes métodos diagnósticos, uma vez que nem sempre o vírus será facilmente detectado (Reis; Santos, 2020).

O diagnóstico da infecção pelo SARS-CoV-2 pode ser realizado por meio de duas metodologias distintas: (1) método molecular qRT-PCR (reação em cadeia da polimerase com transcriptase reversa quantitativa) e (2) testes rápidos, que podem detectar anticorpos ou os antígenos do vírus (proteínas) (Pascarella *et al.*, 2020). A diferença entre elas, além da técnica utilizada, está relacionada, principalmente, com o estágio da infecção.



**Figura 1-** Estágios da infecção por SARS-CoV-2 (Lippi *et al.*, 2020).

Embora o uso da qRT-PCR para a detecção do ácido nucleico viral do SARS-CoV-2 continue sendo o teste mais valioso, em termos de especificidade, retorno rápido, capacidade de alto rendimento e confiabilidade, ainda apresenta alto custo e necessidade de laboratórios bem equipados e equipe qualificada, sendo assim, menos utilizado nos países em desenvolvimento. Atualmente, o uso dos testes que detectam a presença de anticorpos deixou de ser indicado, uma vez que há relatos de pacientes que, mesmo com alta carga viral, não

apresentaram níveis de anticorpos elevados (Figueredo *et al.*, 2022). Assim, o teste rápido mais eficaz e de custo menos elevado que o teste RT-PCR passou a ser o teste imunocromatográfico, que detecta a presença de antígenos virais nas secreções da nasofaringe do indivíduo infectado (Oliveira *et al.*, 2021). Nos itens a seguir, serão descritos os testes moleculares para a COVID-19 e os testes rápidos.

## 2. Testes Moleculares

Os testes moleculares são exames de natureza genética, e, de acordo com as diretrizes da OMS, o RT-qPCR (reação de transcriptase reversa seguida de reação em cadeia da polimerase) é, atualmente, o método padrão-ouro, por possibilitar uma maior eficácia no diagnóstico, além de ser um teste sensível e conseguir identificar o material genético do vírus de uma forma muito precisa, sendo possível detectar porcentagens mínimas pela amplificação do material genético. Ademais, o teste permite a identificação de novas cepas, que são as alterações na estrutura viral, sendo uma estratégia do vírus para se adaptar e se tornar mais resistente (Maleki *et al.*, 2022).

Esse teste deve ser realizado na fase aguda, sendo indicado entre o 1º e 5º dia de sintomas, a partir de uma amostra do raspado do swab nasofaríngeo. Essa técnica transforma o RNA em DNA, através da reação isotérmica. É uma metodologia dividida em duas etapas, sendo que na primeira, a amostra é submetida a reações para a extração do material genético. Já na segunda, após a extração, a amostra é colocada em placas contendo reagentes específicos para pesquisa e identificação do novo coronavírus. Essa placa é submetida a alterações de temperatura em termociclador e, se tiver material genético do novo coronavírus, ele será amplificado, multiplicado e utilizado para análises dos transcritores por fluorimetria (Oliveira, 2022).

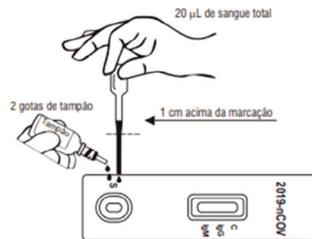
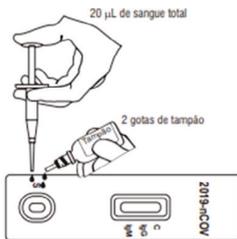
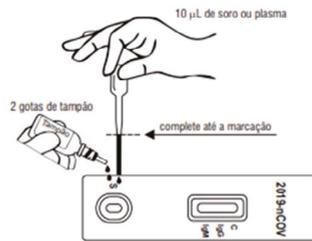
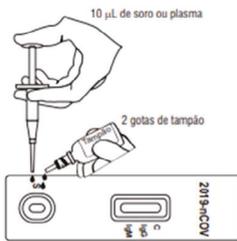
As vantagens dessa técnica é a alta sensibilidade analítica (limite de detecção) e a especificidade analítica (menor interferência de outras substâncias ou antígenos). As limitações são associadas com o custo elevado, quando comparado com outros testes, por utilizar equipamentos e reagentes específicos. Na fase pré-analítica, deve-se atentar aos fatores que influenciam nas amostras, como coleta, transporte e armazenamento, podendo interferir, diretamente, no resultado final da análise. Além de a sua realização ser complexa e necessitar de equipamentos que poucos laboratórios têm disponíveis, a realização pode variar de 6 a 24 horas (Adams, 2022).

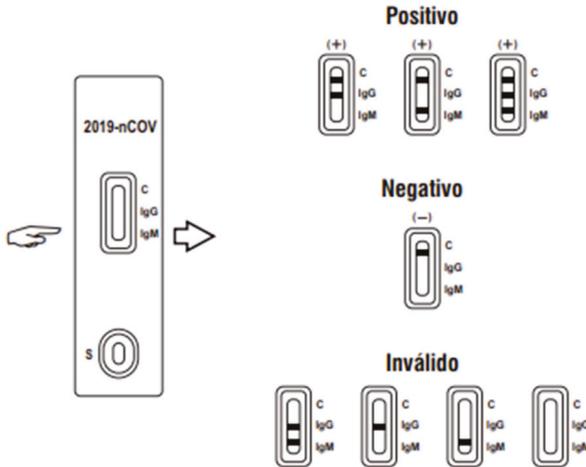
### 3. Testes Rápidos

Com a rápida disseminação da COVID-19 em escala mundial e a sobrecarga do sistema de saúde, tornou-se imprescindível a realização do diagnóstico de forma rápida e segura (Wang *et al.*, 2020), para servir de orientação aos profissionais de saúde, no sentido de solicitar o isolamento e a permanência no período de quarentena (Lake, 2020) a fim de contribuir para a contenção da disseminação da doença (OMS, 2022). Nesse contexto, vale ressaltar que os testes rápidos possuem inúmeras vantagens: resultado obtido em aproximadamente 15 minutos (Xu *et al.*, 2020); exames de fácil coleta e execução, não necessitando de profissionais de saúde altamente qualificados; não necessitam de equipamentos sofisticados nem grande quantidade de reagentes; e apresentam baixo custo.

Os testes rápidos para a COVID-19 utilizam a técnica de imunocromatografia para detectar a presença de antígenos virais ou anticorpos. Esses testes são realizados em um cassete plástico, que contém uma pequena cavidade. Nessa cavidade, são adicionadas algumas gotas da amostra do indivíduo que está sendo testado, podendo ser sangue (no caso da detecção de anticorpos) ou secreção da nasofaringe (detecção de antígenos). A amostra percorre uma fita absorvente dentro do cassete, até chegar à área onde está o reagente. Quando

o reagente, já contendo a amostra, entra em contato com os anticorpos ou antígenos adsorvidos a uma tira de nitrocelulose, ocorre uma reação, que resulta em uma mudança de cor. Essa mudança de cor é observada e utilizada para indicar se o teste é positivo ou negativo para a presença do vírus ou de anticorpos. Ressaltamos aqui que a detecção de anticorpos não é um diagnóstico eficaz, devido a fatores explicados anteriormente. Sendo assim, atualmente o teste rápido mais utilizado é o que detecta a presença de antígenos do vírus. Além disso, o cassette também possui uma linha controle, que também deve mudar de cor durante o teste. Se a linha controle não apresentar alteração de cor, o teste é considerado inválido. A seguir, são apresentadas figuras esquemáticas, que ilustram o processo de realização de um teste rápido imuno- cromatográfico.





**Figura 2-** Representação esquemática de um teste rápido convencional para detecção de anticorpos (ANVISA, 2021).

### 3.1 Testes Baseados na Pesquisa de Anticorpos

Os testes para detecção de anticorpos são os indicados para estágios mais avançados da doença, pois os anticorpos Imunoglobulina M (IgM) e Imunoglobulina G (IgG) são detectados após 10 ou 14 dias de infecção nas amostras sanguíneas. Ou seja, não é indicada a realização do teste logo quando os sintomas surgem, porque mesmo que o indivíduo esteja infectado com o vírus, o resultado será negativo (Castejon *et al.* 2021).

Com o lançamento da vacina, os testes de anticorpos (que detectam a resposta do hospedeiro à infecção ou vacinação) podem ser ferramentas de vigilância úteis para informar à política pública, mas não devem ser usados para fornecer prova de imunidade, pois os correlatos de proteção permanecem obscuros. Os testes de anticorpos podem ser inespecíficos

e causar resultados falso-positivos; pode ser difícil determinar se a soropositividade é induzida por vacina ou naturalmente (Peeling *et al.*,2022).

### 3.2. Testes Baseados na Pesquisa de Antígenos

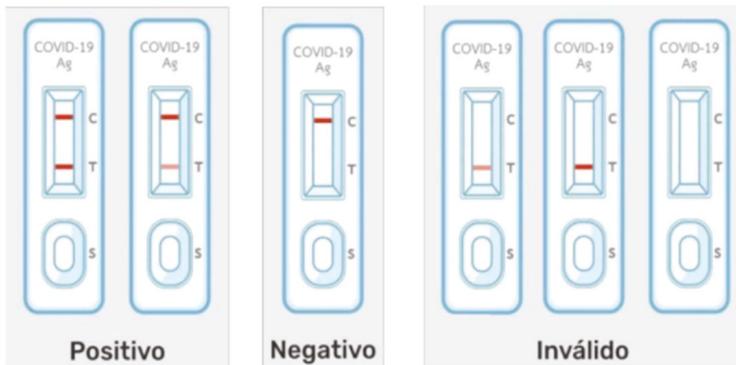
Esses testes são projetados para detectar proteínas virais em swabs nasais em apenas 15 minutos e fornecem resultados altamente específicos, que podem ser lidos diretamente de um cartão de teste (Araújo *et al.*,2022). No entanto, os resultados falso-negativos permanecem sendo um problema, devido à sua sensibilidade ainda mais baixa, em comparação com os testes de diagnóstico molecular. Um estudo recente demonstrou que, embora os testes rápidos de antígeno possam detectar a infecção por SARS-CoV-2, somente 11,1% apresentaram resultados positivos entre 45,7% de amostras clínicas testadas positivas por qRT-PCR (Mak *et al.*, 2020).

Os testes de antígeno estão disponíveis como ensaios laboratoriais de alto rendimento ou como testes de detecção rápida (Ag-RDTs), que podem ser lidos visualmente. São mais acessíveis e fáceis de usar do que os testes moleculares e podem fornecer resultados em 15 a 20 minutos. Ao contrário dos testes moleculares, os Ag-RDTs podem ser fabricados como testes de fluxo lateral de uso único na casa dos milhões por mês, tornando mais fácil para as empresas atenderem à demanda global (Peeling *et al.*,2022).

### 3.3 Auto-testes

Com a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) Anvisa nº 595, de 28 de janeiro de 2022, autorizou-se a utilização de autotestes para a detecção de antígeno, com a pretensão de um resultado informativo, porém, não conclusivo para o diagnóstico, com a possibilidade da utilização por parte da

população leiga. A resolução autoriza a comercialização em farmácias e estabelecimentos de saúde, facilitando a população a ter acesso ao diagnóstico e tomar medidas preventivas, caso o teste apresente resultado positivo. O autoteste deve ser realizado entre o 1º e 7º dia de sintoma, ou a partir do 5º dia do contato com o indivíduo com infecção, podendo ser realizado com a coleta de saliva ou swab nasal (Brasil, 2022).



**Figura 3-** Leitura do resultado do autoteste (Brasil, 2022).

Para as principais doenças infecciosas, como malária, síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), entre outras, incluindo a COVID-19, testes rápidos ou moleculares estão disponíveis e geralmente são fornecidos a baixo custo para países em desenvolvimento (conforme definido pela OMS). Os testes de laboratório para essas doenças, geralmente, são realizados em laboratórios de referência, em programas apoiados pelo governo ou financiados por doadores (Baron, 2019).

### Referências

ADAMS, N. M. *et al.* COVID-19 diagnostics for resource-limited settings: Evaluation of “unextracted” qRT-PCR. **Journal of Medical Virology**, v. 93, n. 1, p. 559–563, 2022.

ANVISA. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária**. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/arquivos-noticias-anvisa/>. Acesso em: 20 de Agosto de 2022.

ARAÚJO, E. S. A. *et al.* Análise econômica da incorporação do teste rápido de antígeno para covid-19 versus rt-pcr como estratégia de diagnóstico de pacientes sintomáticos no pronto atendimento de uma operadora de saúde do Brasil. **Revista Brasileira de Doenças Infecciosas**, V.26, P.101781, 2022.

BARON, E.J. *et al.* Clinical Microbiology in Underresourced Settings. **Clin Lab Med**, 2019.

BRASIL. **Ministério da Saúde**. Disponível em: <https://www.saude.gov.br/>. Acesso em: 25 ago, 2023.

CASTEJON, M. J. *et al.* Avaliação do desempenho de teste rápido e de dois imunoenaios automatizados para Sars-CoV-2. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 57, p.1-10,2021.

FIGUEIREDO, S. A. *et al.* Diagnóstico da COVID-19 em laboratórios de análises clínicas. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 1, 2022.

FREITAS, A. *et al.* Assessing the severity of COVID-19. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 29, n. 2, 2020.

FREITAS, A.R.R.F *et al.* Análisis de la gravedad de Covid-19. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 29, n. 2, 2020.

LAKE, M. A. *et al.* What we know so far: COVID-19 current clinical knowledge and research. **Clinical medicine**, v.20 n.2, P.124, 2020.

LIPPI, G. *et al.* Potential preanalytical and analytical vulnerabilities in the laboratory diagnosis of coronavirus disease 2019 (COVID-19). **Clin Chem Lab Med**. 2020.

MAK, G.C. *et al.* Avaliação do teste rápido de antígeno para detecção do vírus SARS-CoV-2. **J Clin Virol**. 2020.

MALEKI, B.; ZOHREH, H. A precise review on NAATs -based diagnostic assays for COVID-19: A motion in fast POC molecular tests. **European**

**Journal of Clinical Investigation**, v. 52, n. 11, 2022.

MORALES, A. J. R. *et al.* Travel and the 2019 novel coronavirus. **Travel Med Infect Dis**, v.33, p.101578, 2020.

OLIVEIRA, C. F. *et al.* METODOLOGIA PARA TESTES RÁPIDOS OU LABORATÓRIOS REMOTOS DE COVID-19. **Semana Acadêmica do Curso de Medicina da UFFS - Campus Chapecó**, v. 4, n. 4, p.23, 2021.

OLIVEIRA, M. *et al.* TESTES DIAGNÓSTICOS PARA O SARS-COV-2: UMA REFLEXÃO CRÍTICA. **Química Nova**, 2022.

OMS. **Organização Mundial de Saúde**, 2021.

PASCARELLA, G. *et al.* COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review. **Journal of internal medicine**, v.288, n.2, p.192-206, 2020.

PEELING, R.W. *et al.* Diagnostics for COVID-19: moving from pandemic response to control. **Lancet**. 2022.

REIS, A. A. D. S; Santos, R. D. S. O padrão ouro no diagnóstico molecular na COVID19: O que sabemos sobre a soberania deste método? O padrão ouro no diagnóstico molecular para COVID19: O que sabemos sobre a soberania deste método?. **Revista Brasileira de Revisão de Saúde**, v. 3, p. 5986–5992, 2020.

WANG, X. *et al.* Challenges to the system of reserve medical supplies for public health emergencies: reflections on the outbreak of the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) epidemic in China. **Bioscience trends**, v.14 n.1, p.3-8, 2020.

WU, F. *et al.* new coronavirus associated with human respiratory disease in China. **Nature**. 2020.

XU, W. *et al.* The diagnostic value of joint detection of serum IgM and IgG antibodies to 2019-nCoV in 2019-nCoV infection. **Chinese Journal of Laboratory Medicine**, p.230-233, 2020.

ZHOU, Y. *et al.* Advancements in detection of SARS-CoV-2 infection for confronting COVID-19 pandemics. **Lab Invest**. 2022.

## Capítulo 6

# O impacto da pandemia da covid-19 na saúde mental da população

Lavínya Cardoso da Silva  
Waldemar de Paula Júnior

### 1. O Complexo Conceito De Saúde Mental

O conceito de “saúde mental” é amplo e nem sempre é de fácil definição ou identificação. No entanto, da mesma forma que a “saúde” não é apenas a ausência de doença, a saúde mental é mais do que apenas a ausência de perturbação mental (Alves *et al.*, 2018). Uma das definições mais amplamente utilizadas para a saúde mental é a da Organização Mundial da Saúde (OMS), que a define como “um estado de bem-estar, no qual o indivíduo percebe suas próprias habilidades, pode lidar com o estresse normal de vida, trabalhar de forma produtiva e frutífera e ser capaz de contribuir para a sua comunidade”. Essa definição indica que a ausência de transtornos mentais não é o suficiente para experimentar uma boa saúde mental (Fusar-Poli *et al.*, 2020).

Mas, o que pode, então, influenciar a saúde mental? Além dos fatores subjetivos, pontuam-se os fatores socioculturais, ou seja, expectativas da sociedade e do meio cultural, as influências da família, de amigos e modelos de papéis sociais; fatores psicológicos e processos cognitivos, como o nível de resiliência a fatores estressores; fatores biológicos, relacionados à genética, ao metabolismo; e/ou fatores externos, que influenciam o organismo. Nesse sentido, a saúde mental não é apenas a ausência de doença mental. Saúde mental positiva envolve um sentido de bem-estar psicológico, que anda de mãos dadas com uma percepção saudável de si mesmo e de suas relações sociais (Ribeiro *et al.*, 2020).

Nos últimos tempos, a saúde mental comunitária tornou-se o padrão para o tratamento de pessoas com doenças mentais, com envolvimento significativo de todas as partes interessadas, incluindo pacientes, suas famílias, profissionais, governos, principais autoridades de saúde pública e as próprias comunidades. Os serviços comunitários de saúde mental são enfatizados no Plano de Ação de Saúde Mental da OMS, nas Prioridades de Controle de Doenças do Banco Mundial e no Plano de Ação da Associação Psiquiátrica Mundial. Esse processo levou ao desenvolvimento de sistemas públicos de saúde mental, baseados em métodos científicos e evidências baseadas em boas práticas (Bajraktarova *et al.*, 2020).

Houve várias iniciativas da OMS para a integração da saúde mental na atenção primária nas últimas duas décadas, tornando o cuidado integrativo o novo padrão de atendimento para pessoas com doenças mentais. No entanto, diferentes modelos estão sendo implementados em todo o mundo. Sun e colaboradores (2018) relatam que a inclusão de médicos de cuidados primários (PCPs) para problemas comuns de saúde mental, como transtornos de humor e ansiedade, é de cerca de 15 a 25% nos países ocidentais e 5% na China.

## 2. Principais Doenças Mentais na Pandemia da COVID-19

As doenças mentais são condições que envolvem mudanças na emoção, pensamento e/ou comportamento. As doenças mentais estão associadas à angústia e/ou problemas de funcionamento em atividades sociais, de trabalho ou familiares. Tanto a ansiedade quanto a depressão são consideradas como as doenças do século XXI, por estarem no topo das estatísticas das doenças que mais afetam a população, tanto em nível nacional, quanto mundial, tendo aumentado em tempos de pandemia (Ribeiro *et al.*, 2020).

### 2.1 Ansiedade

A ansiedade é uma experiência emocional, em função da previsão de situações futuras, ou da presença de situações consideradas como desagradáveis para o indivíduo (Cruz *et al.*, 2010). Trata-se de um sentimento vago e desagradável de medo e apreensão, que é caracterizado por tensão, falta de conforto e intensa aflição (Castillo *et al.*, 2000). O transtorno configura-se por um sentimento geral de perigo, advertindo as pessoas de que há algo a ser temido. Refere-se a uma inquietação, que pode traduzir-se em manifestações de ordem fisiológica e cognitiva. Como manifestações fisiológicas, pode-se citar agitação, hiperatividade e movimentos precipitados; como manifestações cognitivas, surgem atenção e vigilância redobradas a determinados aspectos do meio, bem como pensamentos de possíveis desgraças. Essas manifestações podem ser passageiras ou podem constituir uma maneira estável e permanente de reagir e sua intensidade pode variar de níveis imperceptíveis a níveis extremamente elevados (Batista *et al.*, 2005).

A ansiedade é considerada uma patologia quando se manifesta de forma exagerada e/ou desproporcional ao estímulo ansiogênico (Soares *et al.*, 2017). Desse modo, é correto afirmar que a ansiedade patológica está associada a baixos

níveis de qualidade de vida, bem como a notórias deficiências sociais, educacionais e ocupacionais (Mululo *et al.*, 2012). A desordem da ansiedade é considerada a doença mental mais comum em todo o mundo, sendo o diagnóstico psiquiátrico mais corrente em todo o globo, afligindo entre 10-30% da população mundial (Badgular *et al.*, 2010; Netto *et al.*, 2009).

Durante a pandemia da *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19), foi observado grande número de indivíduos altamente preocupados com questões financeiras, saúde, medo de adoecer ou de morrer, e em relação ao trabalho, seja em conseguir ou perder o emprego. Diversas situações vêm assolando a população em nível mundial, sejam elas grandes ou pequenas, e têm gerado níveis altos de ansiedade na sociedade. Portanto, a OMS (2020), a fim de minimizar os prejuízos, adverte sobre a necessidade de divulgação de informações de fontes fidedignas e atualizadas, evitando notícias falsas, as popularmente chamadas de “*fake news*” (Lima, *et al.*, 2020).

Moretti (2020) reforça a importância do comprometimento pessoal com o bem-estar. É preciso ser seletivo e sábio nas escolhas dos conteúdos absorvidos pelos diversos meios, mídias, jornais, noticiários, redes sociais etc. Dessa forma, os autores sugerem a importância de se estar conectado consigo mesmo, de conhecer e compreender suas emoções e, através do autoconhecimento, construir boas habilidades emocionais. Assim, quando frente a um evento estressor, um manejo mais assertivo das emoções será desenvolvido.

## 2.2 Depressão

O transtorno depressivo trata-se da apresentação de um sentimento de tristeza ou humor deprimido; perda de interesse ou prazer em atividades antes apreciadas; alterações no apetite, perda, ou ganho, de peso não relacionadas à dieta; dificuldade para dormir, ou dormir em excesso; perda de energia ou aumento da fadiga; baixa autoestima e presença

de sentimento de culpa, podendo chegar, em casos mais graves, em pensamentos de morte ou suicídio (DSM-V, 2014).

O mundo passou por uma pandemia devastadora, causada pelo SARS-CoV-2, um vírus de alta transmissibilidade. O principal meio para se proteger era o isolamento social. Muitos não estavam sabendo lidar com a mudança repentina de hábitos e rotina, o que gerou uma série de pensamentos negativos. Beck e Alford (2016) propõem o modelo cognitivo para a depressão, no qual a tríade cognitiva consiste na visão negativa de si mesmo, sendo que a pessoa tende a ver-se como inadequada ou inapta; e na visão negativa do futuro, o que parece estar cognitivamente vinculado ao grau de desesperança. Quando tais pensamentos se associam à ideação suicida, a desesperança torna-se mais intensa e a morte pode ser compreendida pelos pacientes depressivos como alívio para a dor ou sofrimento psicológico ou como saída diante de uma situação considerada impossível de ser suportada (Powell *et al.*, 2008).

Embora sentimentos como medo, ansiedade e tristeza sejam compreendidos como normais em momentos de pandemia, deve se atentar ao limiar dessa normalidade, pois, quando em excesso, é importante a procura de auxílio para manter o equilíbrio da saúde mental. Com o intuito de minimizar esses sentimentos, os meios de comunicação anunciaram notícias positivas sobre o enfrentamento da pandemia e programas de lazer, *lives*, eventos religiosos e outras atividades *online*, por ressaltarem as emoções e gerarem um estado de coesão em grupo, mesmo no distanciamento social (Lima, *et al.*, 2020).

### 3. Grupos Populacionais Suscetíveis a Doenças Mentais

Apesar de terem possibilidade de atingir pessoas de todas as idades, ambos os sexos, diferentes etnias e doutrinas religiosas, existem grupos de indivíduos mais vulneráveis a doenças mentais. As pessoas idosas foram, particularmente, propensas a doenças mentais durante a pandemia, por apre-

sentarem maior vulnerabilidade quando infectados pelo SARS-CoV-2, devido à deficiência no sistema imunológico e a alterações no trato respiratório em decorrência da idade. Nesse contexto, evidencia-se que o distanciamento social, apesar de extremamente necessário, impactou o estado emocional dos indivíduos, com destaque para a população idosa.

O envelhecimento, por si só, traz grandes desafios adaptativos, pela condição subjacente associada, como luto, perdas afetivas, declínio de status social e incapacidades funcionais. Assim, esses desafios, combinados aos sentimentos de solidão e restrição social, podem acarretar alterações do humor, levando a quadros de doenças mentais no idoso. Além do grande medo e insegurança ocasionados nos indivíduos idosos em função de integrarem o grupo de risco para a Covid-19, também ocorre a dificuldade com o manejo de tecnologias, o que colabora, ainda mais, para o declínio da saúde mental, visto que a interação virtual auxilia, significativamente, na manutenção da sociabilidade em tempos de isolamento (Pecoits, *et al.*, 2021).

Além disso, a estabilidade no trabalho sofreu grandes perturbações durante a pandemia da COVID-19. Pessoas empregadas estavam sob imenso estresse mental em relação à segurança do emprego durante crises econômicas. Segundo Baker *et al.* (2020), 144 milhões de profissionais estavam empregados nos EUA e aproximadamente 10% deles estavam empregados em ocupações nas quais a exposição à COVID-19 ou o risco de infecção pelo SARS-CoV-2 poderia ocorrer em pelo menos uma vez por semana.

Os surtos de Covid-19 levantam problemas semelhantes para os usuários dos serviços e equipes de saúde em termos do impacto psicológico decorrente do aumento da carga de trabalho, da necessidade de proteção pessoal e do receio de uma possível auto-infecção (Kisely *et al.*, 2020). Esses fatores interferem e podem gerar sentimentos de solidão e desamparo, estresse, irritabilidade, fadiga física e mental. Ademais, a sobrecarga de trabalho e os sintomas relacionados ao estresse

tornam os profissionais de saúde especialmente vulneráveis ao sofrimento psicológico, o que aumenta a chance de desenvolverem distúrbios psiquiátricos (Kang *et al.*, 2020; Xiang *et al.*, 2020).

Pessoas com história pregressa e familiar psiquiátrica são particularmente propensas a doenças mentais, pois a maioria dos transtornos psíquicos tem fatores genéticos em sua gênese. Atualmente, 18,57% da população adulta americana apresenta problemas de saúde mental. Isso equivale a 45 milhões de pessoas nos Estados Unidos (Bhattacharjee *et al.*, 2016). As consequências relacionadas ao isolamento ou distanciamento social, o enfrentamento da doença ou as situações caóticas relacionadas ao luto da perda de familiares e/ou amigos causaram grande impacto na sociedade quanto à saúde mental (Ribeiro *et al.*, 2020).

#### 4. COVID-19 e Doenças Mentais

Na história da humanidade, pandemias com consequências catastróficas têm ocorrido em intervalos regulares, sendo a gripe espanhola de 1918 uma das últimas relatadas. Em função da globalização, nos últimos anos, tem ocorrido maior disseminação de agentes patológicos em todo o mundo. Mais recentemente, surtos de síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), zika, síndrome respiratória aguda grave (SARS), síndrome respiratória por coronavírus do Oriente Médio (MERS) e ebola chamaram a atenção do planeta para a complexidade da contenção dessas infecções, gerando grande impacto econômico, político e psicossocial. Estudos conduzidos durante e após essas epidemias, especialmente SARS (2003) e Ebola (2014), evidenciaram o medo generalizado, com reações desproporcionais da população em geral, levando ao aumento de transtornos por estresse pós-traumático, ansiedade e depressão (Nabuco *et al.*, 2020; Shuja *et al.*, 2020; Gardner *et al.*, 2015; Blakey *et al.*, 2020).

Desde o primeiro caso clínico, no final de 2019, até a declaração de pandemia em março de 2020, a COVID-19 afetou, profundamente, vários setores da comunidade global. Além das consequências negativas para a saúde, com a implementação de medidas estritas de quarentena, o bloqueio também interrompeu as redes sociais e devastou a economia global. Como resultado, há uma preocupação crescente de que a pandemia tenha afetado a saúde mental da população em geral (Chen *et al.*, 2021).

Além disso, desde o início da pandemia, foram impostas ações e normas para o controle da disseminação viral, visando reduzir o contato interpessoal nos principais locais de elevado fluxo de pessoas, como nos espaços de convívio comunitário, comércios, empresas, escolas, transportes públicos, eventos esportivos, culturais e religiosos. O uso de máscaras e os cuidados de higiene também foram medidas que mudaram o cotidiano das pessoas e essa nova realidade proporcionou a descontinuação das relações sociais (Casagrande *et al.*, 2020).

Nesse sentido, ficar em casa seria a solução para proteger a população do contágio e, nesse período, surgem, então, as angústias, ansiedades, preocupações, temor, pânico e, conseqüentemente, as mudanças na qualidade do sono, pois, este já não tem mais efeito reparador como antes. Ademais, surgiram cansaço, tédio e conflitos que as famílias precisavam enfrentar e as incertezas sobre o dia de amanhã. Todos esses fatores são, sem dúvidas, redutores da qualidade de vida e bem-estar, colocando em risco a saúde física e mental das pessoas. (Brasil, 2020)

Segundo Mello & Teixeira (2012), o ser humano necessita se relacionar com os outros, pois é a partir dessa interação que ele se desenvolve, aprende, ensina, cria vínculos, incrementa-se e constrói novos conceitos. No entanto, essa socialização foi alterada no início do ano de 2020, colocando o mundo em quarentena; ou seja, um isolamento social necessário para conter a pandemia, retirando muitas pessoas do “modo automático” ou “zona de conforto”. Com isso, a população passou

a viver momentos de apreensões, pânico e ansiedade, em nível mundial (Ribeiro *et al.*, 2020).

Nessa situação, o medo, a tristeza, a ansiedade e a preocupação são reações consideradas comuns e compreensíveis, que podem se manifestar em todas as pessoas. Entretanto, em alguns casos, podem se prolongar e se tornar mais agravantes ou incapacitantes, levando a um aumento dos transtornos psíquicos na população (Brooks *et al.*, 2020). É válido ressaltar, ainda, a ocorrência de transtornos de adaptação, que se caracterizam pela tentativa do organismo em manter-se em homeostase, frente a situações adversas. Essa situação também pode trazer consequências graves na saúde física e mental (Lipp *et al.*, 2020).

Outro ponto relevante diz respeito aos impactos que a pandemia e as medidas associadas a ela geraram na saúde mental coletiva. Um surto repentino de uma doença sempre representa uma ameaça à saúde mental das pessoas afetadas e de seus contatos próximos. Pacientes confirmados, pacientes suspeitos, profissionais de saúde e aqueles com contato próximo aos pacientes podem ter prevalência maior de ansiedade, depressão, sentimentos de raiva e outros problemas psicológicos associados (Mz *et al.*, 2020).

Apesar de a COVID-19 ter se destacado como uma patologia que predomina no sistema respiratório, muitos estudos demonstram seu impacto neurológico e psiquiátrico. Demonstrou-se a capacidade de neuro-invasão e neurotoxicidade do SARS-CoV-2, pela entrada direta no sistema nervoso central (SNC), via barreira hematoencefálica, ou por meio de transporte axonal retrógrado. A presença do vírus no SNC e sua toxicidade é capaz de provocar lesões neuronais consideráveis, que podem evoluir para complicações como acidentes vasculares encefálicos (AVE), comprometimento da visão, epilepsia, encefalite, aneurisma, síndrome de Guillain-Barré, entre outras doenças (Sultana *et al.*, 2020; Mao *et al.*, 2019; Natoli *et al.* 2020).

Uma pesquisa realizada pelo Ministério da Saúde sobre a saúde mental da população brasileira mostrou que 74% dos

entrevistados relataram ansiedade, 26,8% relataram depressão na sua forma moderada e 12,3% relataram depressão na sua forma grave durante a pandemia da COVID-19 (Brasil, 2020). Outros estudos encontraram resultados semelhantes, com aumento expressivo e preocupante dos problemas de saúde mental durante esse período, com indicativos de que, ao longo do tempo, os sintomas psicológicos tendem a ser intensificados e transformados em problemas neurológicos e neuromusculares (Barros *et al.*, 2020; Mz *et al.*, 2020; Amorim *et al.*, 2021).

À medida que a pandemia da COVID-19 progride, evidências mostram que a infecção pelo novo coronavírus pode evoluir com neuro-invasão e afetar o SNC de várias maneiras (Desforges *et al.*, 2019). Estudos têm demonstrado que as manifestações neurológicas durante a infecção podem ser causadas diretamente pelo vírus no SNC e seus efeitos neurotóxicos, e também por desregulação da rede de citocinas, transmigração de células imunológicas periféricas e resposta auto imune pós-infecciosa. A presença do SARS-CoV-2 no SNC provoca infiltração de células imunes do hospedeiro e ativação de vias inflamatórias, podendo resultar em consequências trombóticas que contribuem para o dano tecidual e causam microangiopatia (Ellul *et al.*, 2020; Nalleballe *et al.*, 2020; Varga *et al.*, 2020).

Dessa forma, é notório que alguns pacientes recuperados de COVID-19 apresentam sequelas neurológicas, como acidente vascular cerebral isquêmico, hemorragia intracerebral, hemorragia subaracnóidea, trombose de seio venoso, vasculite cerebral, encefalopatia, encefalite, convulsões, síndromes neuropsiquiátricas (psicose, síndrome neuro cognitiva semelhante à demência, alterações de personalidade, cata-tonia, ansiedade, depressão, síndrome de fadiga crônica e estresse pós-traumático), síndrome de Guillain Barré, síndrome de Miller Fisher, neurite braquial, miastenia gravis, neuropatia periférica, miopatia, miosite e neuromiopatia do doente crítico (Sultana *et al.*, 2020).

Além disso, manifestações neuropsiquiátricas pós-infecção têm sido descritas, em virtude, principalmente, das medi-

das de restrição e isolamento social, necessárias à contenção da transmissão viral. Dentre elas, as mais recorrentes são o estresse pós-traumático, depressão, solidão, raiva, ansiedade, sintomas obsessivos-compulsivos, transtornos do humor, cefaleia e transtornos do sono (Nalleballe *et al.*, 2020).

Taquet *et al.* (2021) realizaram um estudo de coorte, o qual demonstrou a associação entre o novo coronavírus (SARS-CoV-2) e doenças psiquiátricas e neurológicas. A metodologia dessa pesquisa se baseou na análise do tempo de diagnóstico da infecção viral até o surgimento dos sintomas neurológicos e psiquiátricos. Os autores observaram que a incidência aproximada dessas manifestações após seis meses da doença foi de 33,6%. Ainda, em relação à análise individual, houve ocorrência de 0,56% para hemorragia intracraniana, 2,1% para acidente vascular cerebral isquêmico, 0,1% para parkinsonismo, 0,67% para demência, 17,4% para transtorno de ansiedade e 1,4% para transtorno psicótico. Szcześniak *et al.* (2021) analisaram um estudo com 40.469 pacientes diagnosticados com COVID-19, em que 22,5% deles expressaram sintomas neuropsiquiátricos, incluindo cefaleia (3,7%), insônia (3,4%), encefalopatia (2,3%), doença cerebrovascular (1%), depressão (3,8%) e ideação suicida (0,2%).

Outro importante achado na literatura diz respeito à elevada ocorrência de transtornos psiquiátricos em indivíduos que contraíram COVID-19 (Tarsitani *et al.*, 2021). Butler *et al.* (2020) atestaram que sintomas neuropsiquiátricos, particularmente delírio, já eram comuns em surtos anteriores de outros coronavírus, de doença respiratória aguda grave (SARS) e da síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS) e que, até agora, a COVID-19 parece seguir um padrão semelhante. Nos casos atuais, pacientes têm manifestado delírio como sendo a síndrome neuropsiquiátrica aguda mais comum e sendo a única ou o primeiro sintoma clínico característico de apresentação de COVID-19 em idosos, especialmente naqueles com demência. O delírio está, ainda, associado a piores prognósticos, sendo, especialmente, prevalente entre os pacientes

que requerem cuidados intensivos. Anormalidades cognitivas e comportamentais foram relatadas em um terço dos pacientes após a alta hospitalar (Butler *et al.*, 2020).

Em suma, no que diz respeito à saúde mental, intervenções através de cronogramas de atividades podem ser implementadas, a fim de manter a população ativa por meio de exercícios, mantendo um equilíbrio mental e físico. A Comissão Nacional de Saúde da China enfatiza que pacientes com COVID-19, curados ou com a doença em curso, necessitam de cuidados da saúde mental e que esse suporte deve ser estendido a seus familiares, além de médicos e enfermeiros que prestam cuidados a pacientes contaminados (Eb, *et al.*, 2020).

## Referências

ALVES, A. A. M.; RODRIGUES, N. F. R. Determinantes sociais e económicos da Saúde Mental. **Revista portuguesa de saúde pública**, v. 28, n. 2, p. 127–131, 2018.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5**. Tradução: Maria Inês Corrêa Nascimento, 5a ed., Artmed, 2014. [Recurso eletrônico]. Disponível em: [https://books.google.com.br/books?hl=pt-BR&lr=&id=QL4rDAAAQBAJ&oi=fnd&pg=PT13&dq=DSM+V&ots=nS\\_CrGB9GS&sig=FFLyJESWM5Bnvzz8VlwY\\_MIsP0M&redir\\_esc=y#v=onepage&q=DSM%20V&f=false](https://books.google.com.br/books?hl=pt-BR&lr=&id=QL4rDAAAQBAJ&oi=fnd&pg=PT13&dq=DSM+V&ots=nS_CrGB9GS&sig=FFLyJESWM5Bnvzz8VlwY_MIsP0M&redir_esc=y#v=onepage&q=DSM%20V&f=false).

AMORIM, T. M. *et al.* Alterações no sistema nervoso central e suas manifestações neuropsiquiátricas em pacientes pós COVID-19. **Revista Eletrônica Acervo Científico**, v. 30, p. e8310, 2021.

BADGUJAR, V. B.; SURANA, S. J. Anxiolytic effects of Dolichandrone falcata Seem., Bignoniaceae, stem-bark in elevated plus maze and marble burying test on mice. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 20, n. 5, p. 773-780, 2010.

BAJRAKTAROV, S. *et al.* Community mental healthcare: new developments and innovative strategies. **Curr Opin Psychiatry**, p. 491-500, 2020.

BAKER, M. G. *et al.* Estimando a carga de trabalhadores dos Estados

Unidos expostos a infecções ou doenças: um fator chave para conter o risco de infecção por COVID-19. **PLoS One**, v. 15, n. 4, 2020.

BARROS, M. B.; DE A. *et al.* Relato de tristeza/depressão, nervosismo/ansiedade e problemas de sono na população adulta brasileira durante a pandemia de COVID-19. **Epidemiologia e serviços de saúde: Revista do Sistema Único de Saúde do Brasil**, v. 29, n. 4, p. e2020427, 2020.

BATISTA, M. A. *et al.* Sintomas de ansiedade mais comuns em adolescentes. **Vetor Editora Psico-Pedagógica**, p. v.6 n.2, 2005.

BECK, A. T.; Alford, B. A. Depressão: causas e tratamento. **Artmed Editora**, 2016.

BHATTACHARJEE, B.; ACHARYA, T. The COVID-19 pandemic and its effect on mental health in USA - A review with some coping strategies. **The Psychiatric quarterly**, v. 91, n. 4, p. 1135–1145, 2016.

BLAKEY, S. M. *et al.* Posttraumatic safety behaviors: Characteristics and associations with symptom severity in two samples. **Traumatology**, v. 26, n. 1, p. 74–83, 2020.

BRASIL. Segunda etapa da pesquisa inédita realizada pelo Ministério da Saúde abordou procura por atendimento profissional e consumo de álcool e drogas. **Ministério da saúde**, 2020.

BROOKS, S. K. *et al.* The psychological impact of quarantine and how to reduce it: Rapid review of the evidence. **SSRN Electronic Journal**, 2020.

BUTLER, M. *et al.* Neuropsychiatric complications of covid-19. **BMJ**, p. 371:m3871, 2020.

CASAGRANDE, M. *et al.* The enemy who sealed the world: effects quarantine due to the COVID-19 on sleep quality, anxiety, and psychological distress in the Italian population. **Sleep medicine**, v. 75, p. 12–20, 2020.

CASTILLO, A. R. G. L. *et al.* Transtornos de ansiedade. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v.22(2), p. 20-23, 2000.

CHEN P. J. *et al.* Uma visão geral da saúde mental durante a pandemia de COVID-19. **De Gruyter**, 2021.

CRUZ, *et al.* Ansiedade nos estudantes do ensino superior. Um Estudo com Estudantes do 4o Ano do Curso de Licenciatura em Enfermagem da Escola Superior de Saúde de Viseu. **Repositório Científico do Instituto Politécnico de Viseu**, 2010.

DESFORGES, M. *et al.* Human coronaviruses and other respiratory viruses: Underestimated opportunistic pathogens of the central nervous system? **Viruses**, v. 12, n. 1, p. 14, 2019.

EB, M. L. Psychological and neuropsychiatric implications of COVID-19. **European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience**, v. 271, n. 2, p. 235–248, 2021.

ELLUL, M. *et al.* Neurological associations of COVID-19. **SSRN Electronic Journal**, 2020.

FUSAR-POLI, P. *et al.* What is good mental health? A scoping review. **European neuropsychopharmacology: the journal of the European College of Neuropsychopharmacology**, v. 31, p. 33–46, 2020.

GARDNER, P. J.; MOALLEF, P. Psychological impact on SARS survivors: Critical review of the English language literature. **Psychologie canadienne [Canadian psychology]**, v. 56, n. 1, p. 123–135, 2015.

KANG, L. *et al.* Impact on mental health and perceptions of psychological care among medical and nursing staff in Wuhan during the 2019 novel coronavirus disease outbreak: A cross-sectional study. **Brain Behav Immun**, v. S0889-1591, n. 20, p. 30348-2, 2020.

KISELY, S. *et al.* Occurrence, prevention, and management of the psychological effects of emerging virus outbreaks on healthcare workers: rapid review and meta-analysis. **BMJ**. v. 369: m16422020, 2020.

LIMA, S. O. *et al.* Impactos no comportamento e na saúde mental de grupos vulneráveis em época de enfrentamento da infecção COVID-19: revisão narrativa. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, n. 46, p. e4006, 2020.

LIPP, M. L. Stress e transtornos mentais durante a pandemia da COVID-19 no Brasil. **Revista da Academia Paulista de Psicologia**, v. 40, n. 99, p. 180–191, 2020.

MAO, L. *et al.* Neurologic manifestations of hospitalized patients with Coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. **JAMA neurology**, v. 77, n. 6, p. 683–690, 2019.

MORETTI, S. A.; NETA, M. L. G; BATISTA, E.C. Nossas vidas em Meio à Pandemia da COVID-19: Incertezas e Medos Sociais. **Revista Enfermagem e Saúde Coletiva-REVESC**, v. 4, n. 2, p. 32–41, 2020.

MELLO, E. F.; TEIXEIRA, A. C. A interação social descrita por Vigotsky e sua possível ligação com a aprendizagem colaborativa através das Tecnologias de Rede. **IX ANPED, Seminário de Pesquisa em educação da região Sul**, 2012.

MOURA, A. *et al.* FATORES ASSOCIADOS À ANSIEDADE ENTRE PROFISSIONAIS DA ATENÇÃO BÁSICA. **Revista portuguesa de enfermagem de saúde mental**, n. 19, 2018.

MULULO, S. C. *et al.* A review on predictors of treatment outcome in social anxiety disorder. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, 34(1): 92-100, 2012.

MZ, A. Epidemic of COVID-19 in China and associated Psychological Problems. **Asian Journal of Psychiatry**, v. 51, p. 1–7, 2020.

NABUCO, G. *et al.* O impacto da pandemia pela COVID-19 na saúde mental: qual é o papel da Atenção Primária à Saúde? **Revista Brasileira de Medicina de Família e Comunidade**. 2020.

NALLEBALLE, K. *et al.* Spectrum of neuropsychiatric manifestations in COVID-19. **Brain, behavior, and immunity**, v. 88, p. 71–74, 2020.

NATOLI, S. *et al.* Does SARS-Cov-2 invade the brain? Translational lessons from animal models. **European journal of neurology: the official journal of the European Federation of Neurological Societies**, v. 27, n. 9, p. 1764–1773, 2020.

NETTO, S. M. *et al.* Anxiolytic-like effect of Rauvolfia ligustrina Willd: ex Roem. & Schult., Apocynaceae, in the elevated plus-maze and hole-board tests. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 19(4), p. 888-892, 2009.

OMS; OPAS. Doença causada pelo novo coronavírus. **Folha informativa COVID-19**, 2020.

PECOITS, R. V. *et al.* O impacto do isolamento social na saúde mental dos idosos durante a pandemia da COVID-19. **REVISTA AMRIGS**, 2021.

POWELL, V. B. *et al.* Terapia cognitivo-comportamental da depressão. **Brazilian Journal of Psychiatry**, v. 30, p. s73–s80, out. 2008.

RIBEIRO, E. G. *et al.* Saúde Mental na Perspectiva do Enfrentamento à COVID -19: Manejo das Consequências Relacionadas ao Isolamento Social. **Rev Enfermagem e Saúde Coletiva, Faculdade São Paulo** , p. 47-57, 2020.

SHUJA, K. H. *et al.* COVID-19 pandemic and impending global mental health implications. **Psychiatria Danubina**, v. 32, n. 1, p. 32-35, 2020.

SOARES, J. A. *et al.* Avaliação da atividade ansiolítica do extrato seco das folhas de *Momordica charantia* L. em ratas wistar. **Anais do Congresso de Ensino, Pesquisa e Extensão da UEG**, v.3 , 2017.

SULTANA, S.; ANANTHAPUR, V. COVID-19 and its impact on neurological manifestations and mental health: the present scenario. **Neurological sciences: official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology**, v. 41, n. 11, p. 3015-3020, 2020.

SUN, K. S. *et al.* Perspectivas chinesas sobre cuidados primários para transtornos mentais comuns: barreiras e implicações políticas. **Int J Soc Psychiatry**, v. 64, p. 417-426, 2018.

SZCZĘŚNIAK, D. *et al.* The SARS-CoV-2 and mental health: From biological mechanisms to social consequences. **Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry**, v. 104, n. 110046, p. 110046, 2021.

TAQUET M, *et al.* 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records. **Lancet Psychiatry**, v.8(5), p.416-427, 2021.

TARSITANI, L. *et al.* Post-traumatic stress disorder among COVID-19 survivors at 3-month follow-up after hospital discharge. **Journal of general internal medicine**, v. 36, n. 6, p. 1702-1707, 2021.

VARGA, Z. *et al.* Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. **Lancet**, v. 395, n. 10234, p. 1417-1418, 2020.

XIANG, Y. *et al.* Timely mental health care for the 2019 novel coronavirus outbreak is urgently needed. **Lancet Psychiatry**, v. 7, n. 3, p. 228-229, 2020.

## Capítulo 7

# Envolvimento do novo corona-vírus no desencadeamento de autoimunidade: transitoriedade ou permanência?

Lucas Gabriel Pimenta Resende  
Maria Thereza Martins Pereira Mesquita  
Mateus dos Reis Zuba dos Santos  
Waldemar de Paula Júnior

### 1. Autotolerância

O sistema imunológico atua na resposta contra inúmeros patógenos que podem ser nocivos à saúde humana. Para realizar esse papel tão importante, algumas células desse sistema, mais especificamente os linfócitos B e T, possuem a capacidade de responder a uma grande variedade de antígenos, em função da geração da alta variabilidade de reconhecimento dos receptores de membrana (Khan; Ghazanfar, 2018). A diversidade de receptores de células B (BCR, *B Cell Receptor*)

e de células T (TCR, *T Cell Receptor*) é gerada a partir de um processo aleatório, denominado "recombinação somática nos genes", que codifica as informações para a síntese dessas proteínas. Esse mecanismo é fundamental, porque possibilita que os linfócitos B e T reajam a um número irrestrito de antígenos, encontrados durante toda a vida de um ser vivo (Takaba; Takayanagi, 2017).

Devido a essa aleatoriedade e à vasta diversidade de combinações possíveis entre os genes envolvidos na produção dos seus receptores, ocasionalmente, podem ser gerados, nos órgãos linfoides centrais, timo e medula óssea, linfócitos autorreativos: células B e T capazes de gerar resposta imune contra o próprio organismo (Amendt; Jumaa, 2022).

Considerando a capacidade de o sistema imune reconhecer autoantígenos, mecanismos de autotolerância evoluíram para que suas ações evitem reações autoimunes destrutivas, que poderiam comprometer a homeostase fisiológica, com prejuízos à saúde humana (Amendt; Jumaa, 2022). Nesse contexto, o desenvolvimento e a organização do sistema imune de atividades distintas contra autoantígenos e antígenos exógenos foi denominado, por muitos anos, de "self" (próprio)/ "no-self" (não-próprio) *differentiation* (Eisenberg, 2003). Portanto, a autoimunidade patológica é uma desordem no sistema imunológico de um indivíduo, caracterizada pela resposta de linfócitos B ou T a antígenos teciduais do organismo humano, devido à diminuição ou perda de mecanismos da autotolerância.

A autotolerância pode ser compreendida como uma regulação da resposta imune adaptativa contra autoantígenos ubíquos ou órgão-específicos (Yang *et al.*, 2020). A autotolerância é um dos mecanismos mais importantes da atividade imunológica, responsável por impedir um maior grau de diferenciação de linfócitos autorreativos que possam desencadear doenças autoimunes (Kumar *et al.*, 2019). Dessa forma, a autoimunidade é uma consequência direta de um ou mais erros nos

mecanismos de tolerância, central ou periférica, envolvendo o sistema imune adaptativo (Eisenberg, 2003).

Durante o processo de maturação e desenvolvimento dos linfócitos B e T, os mecanismos de autotolerância, que ocorrem nos órgãos linfoides, geram células com atividades reguladoras aos antígenos do organismo e eliminam as autorreativas (Geenen, 2021).

As células T iniciam o processo de formação na medula óssea, de onde saem progenitores, que migram pela corrente sanguínea e alcançam o córtex tímico, recebendo o nome de tímócitos, onde iniciarão o processo de maturação. O timo é um órgão linfóide primário, no qual ocorrem eventos importantes de seleção linfocitária, resultando na gênese da diversidade de reconhecimento dos Linfócitos T, produzindo células tolerogênicas a autoantígenos e reativas a antígenos exógenos ao organismo (Geenen, 2021). Já as células B se desenvolvem na própria medula óssea, onde são geradas.

Os mecanismos de tolerância são indispensáveis para a manutenção da homeostase do organismo. Ambos os linfócitos são alvos dos mecanismos de tolerância central e periférica. Nos órgãos linfoides centrais, essas células irão passar pelos mecanismos de tolerância central, nos quais o número de clones autorreativos decai drasticamente, por meio de mecanismos moleculares de testagem da reatividade dos receptores dessas células a autoantígenos; caso elas sejam reativas a esses antígenos, elas são deletadas, induzidas ao estado de anergia ou, no caso de células T, especificamente células TCD4, que não sofrem esses processos, se tornam células T reguladoras (Treg). Essas células desempenham funções importantes para o sistema imune, como regular respostas imunes e manter a tolerância, uma vez que deficiências nessas células ou nas suas funções levam ao desenvolvimento de respostas imunes exacerbadas, rejeição a transplantes e ao desenvolvimento de doenças autoimunes (Chen *et al.*, 2021).

A tolerância central não é perfeita e alguns clones autorreativos podem escapar dos seus mecanismos e atingir a periferia, onde serão alvos de outros mecanismos de tolerância, como anergia clonal, ignorância, deleção, exaustão e senescência, para garantir que células autorreativas não desenvolvam respostas imunes e, conseqüentemente, dano ao organismo (Khan; Ghazanfar, 2018).

Vale ressaltar que os mecanismos patológicos que induzem o desenvolvimento de autoimunidade e de doenças autoimunes ainda não estão totalmente esclarecidos (Khan; Ghazanfar, 2018).

## 2. Autoimunidade

Tolerância é um conceito bastante utilizado para a coexistência de substâncias estranhas no organismo humano sem a geração de resposta imune. Essa ligação complexa do sistema pode ser, facilmente, quebrada, gerando a autoimunidade. Dessa forma, a autoimunidade pode caracterizar o conjunto da suscetibilidade dos genes, a uma resposta externa que não gera, de maneira eficiente, uma resposta imune (Yang *et al.*, 2018). Portanto, a autoimunidade pode ser compreendida como uma resposta imune desencadeada contra algum antígeno que seja do próprio hospedeiro (Khan; Ghazanfar, 2018). O organismo humano não possui distinção completa entre o próprio e o não-próprio. Quando há diferenciação errada, ocorrem complicações e respostas que, se não tratadas, por exemplo, através da autotolerância, tornam-se irreversíveis. Essas respostas autorreativas compõem mais de 80 reações inflamatórias, distúrbios que, coletivamente, são chamados de doenças autoimunes (DA) (Yang *et al.*, 2020) Para que uma DA seja desenvolvida, é necessário que haja uma combinação de fatores de suscetibilidade: imunológica, genética, hormonal e ambiental.

O principal componente conhecido relacionado à manifestação das doenças autoimunes com influência genética

é o complexo de histocompatibilidade de membrana (MHC). Como é ele quem garante o primeiro sinal de apresentação do antígeno ao sistema imune, é perceptível sua importância no processo de autoimunidade, sendo uma característica, comumente, compartilhada por membros de uma mesma família. Além, e por causa, disso, baixas expressões de MHC aumentam o limiar de reconhecimento de autoantígenos pelo próprio organismo, contribuindo para o surgimento de novas patologias (Yang *et al.*, 2018). Por outro lado, sabe-se que pessoas diferentes possuem MHC diferentes entre si, o que aumenta a complexidade do campo de estudo, dificultando a análise e busca por padrões característicos de geração das doenças autoimunes.

Uma causa geradora e alternativa das DA é a expressão do MHC promovido por citocinas e hormônios com secreção além da normalidade, como interferon- $\alpha$  e cortisol. Um exemplo é a exposição da glândula tireoide às células imunológicas do corpo, causando, primeiramente, um excesso na produção hormonal, seguida da dificuldade dessa mesma produção, devido ao ataque do organismo contra suas próprias células (Nóbrega *et al.*, 2021).

Fatores ambientais representam os fatores mais prevalentes no desencadeamento da autoimunidade, correspondendo a mais de 70% dos casos de perda da tolerância do organismo (Souza *et al.*, 2010). Esses fatores incluem a microbiota intestinal, infecção e agentes físicos externos, como os vírus. Infecções por microrganismos estimulam a expressão das moléculas B7 das células apresentadoras de antígeno, que se ligam ao CD28 das células autorreativas, contribuindo para o desenvolvimento de DA. Por isso, as infecções são importantes fatores associados ao desenvolvimento de doenças autoimunes, por se favorecerem do baixo nível de defesa imunológico do organismo, combinado com a expressão patogênica. Além disso, o mimetismo molecular contribui, sobremaneira, nesse fator, por associar a estrutura do patógeno com as células hospedeiras, devido a sua semelhança.

Como contextualização, a glicoproteína CTLA-4 é a principal reguladora contra a ativação de células T autorreativas. Ela é homóloga ao CD28, sendo ambas estruturas linfocitárias que possuem receptores para CD80 e CD86, dois membros da família B7. A ligação B7-CD28 gera o segundo sinal, reduzindo o limiar de sinalização dos receptores de células T (TCR), tendo, como consequência, a sobrevivência contra as citocinas e proliferação desse linfócito autorreativo. A CTLA-4, nesse processo, é importante por vários motivos: (1) possui maior afinidade pela molécula B7 e, portanto, sobressai-se, eficientemente, contra seu equivalente, quando em grandes concentrações; (2) possui ação inibitória contra os linfócitos autorreativos, transmitindo sinal negativo à célula após a ligação, o que induz à regulação positiva, aumentando a adesão celular e substituindo o sinal de parada dos TCRs (Yang *et al.*, 2018); e (3) a carência de CTLA-4 é um desestímulo à função dos linfócitos T reguladores, podendo acarretar uma doença linfoproliferativa, caracterizada pela expansão monoclonal e acúmulo de linfócitos aparentemente maduros.

### 3. Doenças Autoimunes

A perda dos mecanismos de tolerância é um aspecto central nas doenças autoimunes, incluindo o lúpus eritematoso sistêmico, a hepatite autoimune e a síndrome de Guillain-Barré. Normalmente, o sistema imunológico possui mecanismos de regulação que evitam a resposta imune contra os próprios tecidos do organismo. Entretanto, em condições autoimunes, esses mecanismos falham e o sistema imunológico passa a reconhecer, erroneamente, os tecidos do próprio corpo como invasores, desencadeando uma resposta imune prejudicial. A compreensão dos fatores que contribuem para essa perda de tolerância é essencial para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais eficazes no tratamento de doenças autoimunes.

### 3.1 Esclerose Múltipla

A esclerose múltipla (EM) é uma doença crônica que afeta o sistema nervoso central. Ela causa lesões no cérebro e na medula espinhal, levando a problemas físicos e cognitivos. A EM ocorre, principalmente, em adultos jovens, com maior incidência em mulheres. Os sintomas variam amplamente e podem incluir fadiga, fraqueza muscular, problemas de equilíbrio, distúrbios visuais e dificuldades cognitivas. Embora não haja cura para a EM, existem tratamentos disponíveis para controlar os sintomas e retardar a progressão da doença. O diagnóstico é baseado em exames clínicos e de imagem, como a ressonância magnética. É importante um acompanhamento médico regular para um manejo adequado da EM e melhor qualidade de vida (Ghasemi *et al.*, 2017).

### 3.2 Diabetes

A diabetes mellitus (DM) é um distúrbio metabólico caracterizado por hiperglicemia crônica, causada por anormalidades na secreção ou ação da insulina. Existem diferentes tipos de DM, sendo os mais comuns o tipo 1 (T1DM) e o tipo 2 (T2DM). O T1DM é uma doença autoimune em que as células beta do pâncreas são destruídas, resultando na deficiência de insulina. O T2DM ocorre devido à resistência à insulina e diminuição da produção de insulina. A DM requer um manejo cuidadoso, envolvendo controle dos níveis de glicose, adoção de um estilo de vida saudável e, em alguns casos, uso de medicamentos. O tratamento adequado é essencial para prevenir complicações a longo prazo associadas à DM, como doenças cardiovasculares e neuropatias. A conscientização sobre a DM e a adoção de medidas preventivas são fundamentais para lidar com essa doença crônica (Kharroubi; Hisham, 2015).

### 3.3 Lúpus Eritematoso Sistêmico

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença autoimune que afeta vários órgãos do corpo. É caracterizado pela presença de autoanticorpos direcionados contra antígenos nucleares. A etiologia do LES ainda é desconhecida, mas, fatores genéticos, imunológicos, endócrinos e ambientais desempenham um papel importante. O LES afeta, principalmente, mulheres, em idade reprodutiva, mas, também, pode ocorrer em crianças e idosos. Os sintomas variam amplamente e podem incluir erupções cutâneas, artrite e fadiga. O diagnóstico é baseado na combinação de manifestações clínicas e testes laboratoriais, como a detecção de anticorpos antinucleares. O tratamento do LES visa prevenir danos aos órgãos e alcançar a remissão da doença. Embora tenham ocorrido avanços nos tratamentos, o LES ainda causa morbidade significativa e pode levar a complicações graves, como doenças cardiovasculares, infecções e doenças renais (Fava; Michelle, 2019).

### 3.4 Doença de Graves

A doença de Graves é uma doença autoimune que afeta a glândula tireoide, resultando na produção excessiva de hormônios tireoidianos e sendo a principal causa de hipertireoidismo. A doença ocorre, mais frequentemente, em pessoas com histórico familiar positivo e pode ser influenciada por fatores ambientais e hormonais. O diagnóstico é feito através de exames de sangue para avaliar os níveis hormonais da tireoide, como o TSH, T4 livre e T3 livre. O tratamento pode envolver o uso de medicamentos antitireoidianos, terapia com iodo radioativo ou cirurgia. O controle do hipertireoidismo é essencial para prevenir complicações a longo prazo (Fava; Michelle, 2019).

### 3.5 Síndrome de Guillain-Barré

A síndrome de Guillain-Barré é uma doença autoimune que causa inflamação no sistema nervoso periférico. É desencadeada por uma infecção anterior, embora já existam relatos atuais, na literatura, de casos dessa síndrome que são associados a algumas vacinas, como a da pólio e a da Influenza H1N1. A possível relação entre as vacinas e a doença é a resposta imune alterada contra proteínas específicas que possuem semelhança aos vírus. No que se refere às vacinas para Covid-19, como a AstraZeneca, ainda se têm poucas informações. No entanto, não se pode descartar essa relação, embora fatores apontem que as chances de associação são baixas (Zaccariotti *et al.*, 2022). Os sinais se manifestam quando o sistema imunológico ataca a bainha de mielina e os axônios dos nervos periféricos. A doença apresenta sintomas como fraqueza muscular, paralisia facial e falta de reflexos. Pode afetar pessoas de todas as idades, sendo mais comum em homens. O diagnóstico é, geralmente, baseado nos sintomas clínicos e pode ser desafiador no início. O curso da doença é, em geral, monofásico e a maioria dos pacientes se recupera completamente ou quase completamente ao longo do tempo. No entanto, alguns casos podem resultar em incapacidade permanente (Ghaseemi *et al.*, 2017).

## 4. COVID-19 nas Doenças Autoimunes

Desde dezembro de 2019, a pandemia da *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19) desencadeada pelo novo coronavírus, *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2), trouxe impactos para todas as esferas da sociedade, principalmente à saúde. De impacto global, até maio de 2023, alcançou 650 milhões de casos confirmados e mais de 6,6 milhões de mortes, três anos depois de seu início (Kuczma *et al.*, 2021). A COVID-19 tornou-se o objetivo de estudo em

várias áreas do conhecimento, buscando ampliar o controle da transmissão e o manejo clínico de doentes, o que foi dificultado pela alta capacidade de transmissão. Algumas espécies de coronavírus também são responsáveis pela Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS) e pela Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS), que, respectivamente, são estudadas desde 2003 e 2012 (Zhou *et al.*, 2021).

Os membros da família *Coronaviridae*, à qual pertence o SARS-CoV-2, possuem os maiores genomas de todos os vírus de RNA. Eles apresentam proteínas estruturais, incluindo a proteína *Spike* (S), a proteína de membrana (M) e a proteína do envelope (E), além da proteína do nucleocapsídeo (N). Dentre elas, a proteína S apresenta maior importância, devido ao seu papel na infectividade do vírus e por sua imunogenicidade (Zhou *et al.*, 2021).

A proteína *Spike* possui duas subunidades: S1 e S2. A S1 é responsável pela ligação aos receptores e possui dois domínios: o terminal-N, que está diretamente associado ao reconhecimento de ácidos siálicos em receptores de superfície celular glicosilados (Kirchdoerfer *et al.*, 2016) (S1-NTD), e o terminal-C, que se liga à enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2, *Angiotensin Converting Enzyme 2*) (S1-CTD). Esta última está relacionada ao processo ativo de entrada do vírus nas células humanas; já a subunidade S2 está associada à fusão de membrana, e ambas contribuem para o aumento da produção de mediadores pró-inflamatórios na célula alvo, por meio, sobretudo, do complexo proteico NFK- $\beta$ . Este representa um fator de transcrição associado às respostas inflamatórias durante uma infecção. A proteína S ativa esse fator, por meio de ligantes dos receptores semelhantes ao Toll, aumentando o nível de IL-8. Da mesma forma, o aumento de mediadores pró-inflamatórios resulta na interação da proteína *Spike* com células imunes, como monócitos, possibilitando a manifestação de células *natural killers*, neutrófilos e outros monócitos, no local de infecção (Zhou *et al.*, 2021).

A proteína M, responsável por dar forma ao envelope viral, é capaz de suprimir a produção de Interferons do tipo I (IFN- $\alpha$  e IFN- $\beta$ ), ação observada a partir da enzima luciferase, dirigida pelo promotor do IFN- $\beta$ . O Interferon possui funções de inibir a replicação viral e a proliferação celular. A proteína do envelope E, um pequeno polipeptídeo, desempenha um papel decisivo na indução inflamatória. Seus terminais de amina causam a virulência, ou seja, a capacidade que o vírus tem de se multiplicar dentro de um organismo, e seus canais iônicos são os responsáveis pela ocorrência do edema (Zhou *et al.*, 2021). Por último, a proteína do nucleocapsídeo possui ação inibitória tanto contra a expressão de IFN- $\beta$  quanto em sua supressão durante a imunidade inata.

Existem diversas proposições para explicar o papel de agentes infecciosos, como vírus, no desencadeamento de doenças com patogênese autoimune, ainda que transitória. Dentre elas, destaca-se o mimetismo celular, um evento que envolve ativação de linfócitos B e T por antígenos virais com semelhanças estruturais a autoantígenos. Algumas proteínas do organismo, denominadas chaperonas, fundamentais em processos fisiológicos de transcrição e tradução proteicas, apresentam, em determinado domínio estrutural, sequências de aminoácidos similares a proteínas do SARS-CoV-2 (Vahabi; Ghazanfari; Sepehrnia, 2022). O mimetismo permite a alteração da autotolerância do organismo por esse vírus, e as tentativas do organismo para eliminá-lo podem acabar gerando autoimunidade, a partir de uma hiperativação dos sistemas imunológicos inato e adaptativo. Uma prova disso é a aparição de mais de 3,700 proteínas, encontradas na análise de 20.000 proteínas humanas, com pelo menos seis aminoácidos semelhantes às proteínas do SARS-CoV-2. Destas, 17 são proteínas chaperonas que, se reconhecidas pelo sistema imune humano, podem desencadear uma reação autoimune (Vahabi; Ghazanfari; Sepehrnia, 2022).

A hiperativação do sistema imune pode ser reconhecida como outro grande fator influenciado pela COVID-19. Os

vírus, como patógenos, têm a predisposição de gerar respostas imunes e alterar a imunidade do hospedeiro, interagindo com essas respostas. Na COVID-19, ocorre um processo chamado “síndrome de liberação de citocinas” (*cytokine storm*) (Vahabi; Ghazanfari; Sepehrnia, 2022), caracterizado pela alta disponibilidade de macrófagos, monócitos e células dendríticas, liberando várias citocinas, como as interleucinas 1, 6 e 10, além dos fatores de necrose tumoral  $\alpha$  e  $\beta$ . A conjugação dessas citocinas causa eosinopenia e leucopenia, que é a diminuição das taxas de eosinófilos e leucócitos no sangue, respectivamente, além da redução de células TCD8+, *natural killers* e células Th. Paralelamente, há um aumento da atividade das células B e Th17, o que promove a maturação de linfócitos e o recrutamento de neutrófilos, gerando, então, um quadro hiperinflamatório inespecífico e generalizado. Nos pulmões, essa hiperinflamação causa a Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA) e a falência de outros órgãos, a partir da necessidade de ativação das respostas imunológicas inespecíficas do sistema circulatório, contribuindo para maior permeabilidade vascular, coagulopatias e possíveis acidentes vasculares cerebrais (Vahabi; Ghazanfari; Sepehrnia, 2022).

Alguns vírus, portanto, têm alta capacidade de induzir atividade autoimune em organismos suscetíveis. Dentre essas atividades, encontram-se alguns mecanismos de hipersensibilidade, com ênfase nas do tipo II e IV. Acredita-se que a hipersensibilidade do tipo II ocorra a partir da produção de anticorpos que, após a infecção viral, levam a uma lesão tecidual, por meio de uma reação cruzada. Na hipersensibilidade do tipo IV, sugere-se que células T ativadas contra o vírus acabem conduzindo à geração de um ambiente inflamatório, pela danificação de um tecido próprio ou através do ataque de células próprias, diretamente (Yazdanpanah; Rezaei, 2022).

Há discussões que indicam que o SARS-CoV-2 medeia um estado hiperinflamatório, resultando em reações autoimunes, como lesão vascular devido à deposição de imunocomplexos, característico da hipersensibilidade do tipo III, e a intensifica-

ção da síndrome infecciosa, decorrente de novas exposições ao antígeno por aprimoramento dependente de antígeno (ADEs). Então, ocorre a formação de complexos imunes de IgG que, potencialmente, aumentam a replicação viral nas células que expressam o receptor Fc (Yazdanpanah; Rezaei, 2022). A análise de ADEs pelo anticorpo anti-Spike na Síndrome Respiratória Aguda Grave Coronavírus reforça seu papel na autoimunidade associada à COVID-19. É importante ressaltar que essa autoimunidade é condicionada à presença do vírus e está fora do controle imunológico normal.

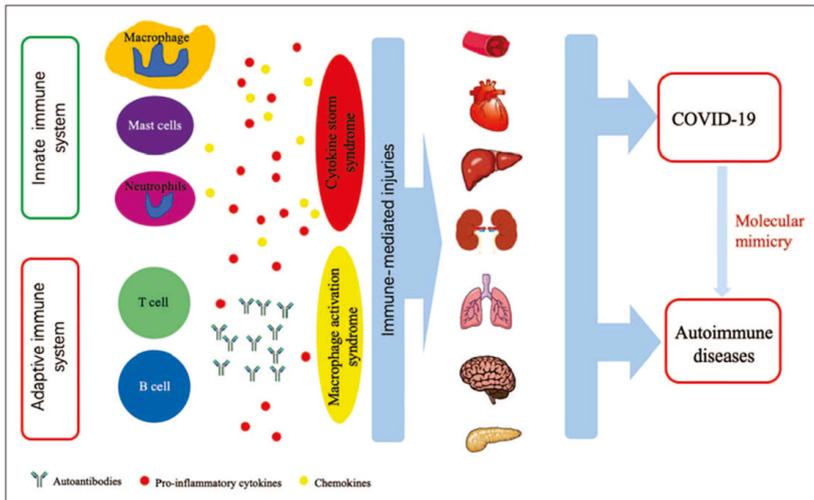
## 5. Relação entre a COVID-19 e as Doenças Autoimunes

O desenvolvimento de doenças autoimunes é complexo, e, apesar do conhecimento de fatores associados à sua gênese, a interação entre eles também deve ser considerada, o que dificulta ainda mais o esclarecimento etiológico das doenças. Sabe-se que predisposição genética, respostas imunes inapropriadas e fatores ambientais, por exemplo, patógenos bacterianos, parasitários e virais, são importantes elementos envolvidos na etiopatogenia das doenças autoimunes (Hussein; Rahal, 2019). As infecções causadas por vírus apresentam uma relação complexa, com diferentes doenças autoimunes, como o lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide e doença celíaca, entre outros (Gracia-Ramos; Martin-Nares; Hernández-Molina, 2021), visto que alguns vírus são capazes de causar ativação inespecífica de linfócitos B e T, produção de citocinas e autoanticorpos (Sacchi *et al.*, 2021). Desordens no organismo, referente ao aumento de autoanticorpos e de reações inflamatórias constantes relacionadas às desregulações no sistema imune por defeitos nos mecanismos de autotolerância, são características marcantes das doenças autoimunes (Liu; Sawalha; Lu, 2021).

Os vírus da Hepatite C, Hepatite B, Chikungunya e Herpes são alguns exemplos de vírus com importante papel na gênese de doenças autoimunes, e pesquisas recentes sugerem que o

SARS-CoV-2 também induz um perfil de resposta autoimune em pacientes com COVID-19 (Gracia-Ramos; Martin-Nares; Hernández-Molina, 2021).

Estudos sugerem que o perfil de imunidade ao SARS-CoV-2 é semelhante àquele das doenças autoimunes (Liu; Sawalha; Lu, 2021), como pode ser visualizado na **Figura 1**. Há relação entre a COVID-19 e doenças autoimunes, como hiperativação celular, respostas imunes adaptativas descontroladas, distúrbios vasculares e trombóticos (Mohkhedkar; Venigalla; Janakiraman, 2021). Essas observações reforçam a hipótese de que existe um elo entre a COVID-19 e o desenvolvimento da autoimunidade, ainda que transitória.



**Figura 1-** Semelhanças entre as respostas imunes causadas por doenças autoimunes e pela COVID-19. Ambas as doenças apresentam um quadro de sintomas que afetam diferentes órgãos e sistemas do organismo, causando danos aos mesmos. A produção exagerada de citocinas, ativação exacerbada de células imunes e o rompimento da tolerância imunológica são os principais fatores que acarretam danos aos órgãos e sistemas do organismo, comprometendo, assim, a sua homeostasia. A COVID-19 apresenta a capacidade de desencadear reação cruzada no organismo por meio de mimetismo molecular, ocasionando fenômenos de autoimunidade nos pacientes dessa doença (Adaptado de Liu; Sawalha e Lu, 2021).

Reforçando essa observação, pacientes diagnosticados com COVID-19 apresentaram produção aumentada de autoanticorpos, típicos de doenças autoimunes, como anticorpos antinucleares (ANA), anticoagulante lúpico, anticorpos contra interferon (IFN – I), antifosfolipídeos (APL), fator reumatoide, entre outros (Gracia-Ramos; Martin-Nares; Hernández-Molina, 2021; Liu; Sawalha; Lu, 2021). Com isso, a presença desses autoanticorpos nos pacientes com COVID-19 pode ser associada a um fator que reforça a interação dessa doença com as doenças autoimunes.

Os vírus são capazes de quebrar os mecanismos de tolerância quando infectam um organismo e diversos mecanismos são propostos para explicar esse fenômeno, dentre eles, pode-se destacar o mimetismo molecular (Smatti *et al.*, 2019). O SARS-CoV-2 é capaz de provocar a produção de anticorpos de reação cruzada, por meio do mimetismo molecular (**Figura 1**). Assim, ele pode ser um dos desencadeadores de autoimunidade (Liu; Sawalha; Lu, 2021; Mohkhedkar; Venigalla; Janakiraman, 2021).

Desde o surgimento da pandemia mundial no ano de 2020, vem se investigando o surgimento de doenças autoimunes em pacientes com COVID-19, como a Síndrome de Guillian-Barré e a Síndrome de Miller Fisher, caracterizadas por ataxia, arreflexia e oftalmoplegia, associadas à infecção causada pelo novo coronavírus (Salle, 2021).

A artrite reumatoide é uma doença reumática inflamatória crônica, comum e multifatorial que, na grande maioria dos pacientes, está associada a dois fatores principais: a presença de autoanticorpos contra resíduos de citrulina e de alelos DR nos antígenos leucocitários humano (HLA), que são responsáveis pela expressão de um epítopo relacionado a um alto risco de desenvolver doenças reumáticas. A infecção causada pelo SARS-CoV-2 pode ser uma possível causa do desenvolvimento de sintomas da artrite reumatoide, sendo um possível agente causador da doença (Perrot *et al.*, 2021). Vários casos de artrite reumatoide foram diagnosticados após a infecção pelo

SARS-CoV-2, reforçando a hipótese de o vírus contribuir para o desenvolvimento desta afecção (Yokogawa *et al.*, 2021).

Em alguns países do mundo, da Europa, Ásia e América do Norte, pacientes que tiveram COVID-19 relataram manifestações clínicas de vasculites, sendo alguns durante a infecção e, outros, após sua recuperação (Gracia-Ramos; Martin-Nares; Hernández-Molina, 2021). As vasculites compreendem um grupo de doenças que possuem origem autoimune, as quais, normalmente, acometem adultos, mas não estão restritas apenas a esse grupo etário. Elas são inflamações específicas nas paredes dos vasos sanguíneos e, diferente do que se imagina, não se restringem apenas à pele, podendo ocorrer em outros órgãos do organismo (Shavit; Alavi; Sibbald, 2018).

Algumas outras doenças autoimunes vêm sendo relacionadas à infecção pelo SARS-CoV-2, como as miosites ou miopatias inflamatórias idiopáticas (MII), que são um grupo diversificado de doenças autoimunes que apresentam diversas manifestações clínicas, mas cuja principal característica é a fraqueza muscular, sendo esta considerada um sintoma clássico para essas enfermidades. As MII são um sintoma raro da COVID-19 e vêm sendo relacionadas a uma miosite viral, causada pela invasão de miócitos ou indução de autoimunidade (Lundberg *et al.*, 2021; Saud *et al.*, 2021). As miosites associadas à COVID-19 variam de dermatomiosite típica, rabdomiólise e aflição paraespinal, com dor nas costas (Saud *et al.*, 2021).

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença autoimune que afeta diversos sistemas do corpo humano. Sua etiologia ainda não é muito clara, mas acredita-se que fatores ambientais, pré-disposição e desregulações imunológicas influenciem no surgimento dessa doença (Murphy, 2022). Casos de SLE associados à COVID-19 foram relatados em diferentes continentes, como América do Norte, África, Ásia e Europa, demonstrando possível relação entre essas duas doenças (Gracia-Ramos; Martin-Nares; Hernández-Molina, 2021). Foi relatado um caso de uma paciente infectada com o SARS-CoV-2 e que fez o tratamento para a doença; após, desenvolveu sintomas

de LES, indicando que o vírus pode induzir o organismo a produzir autoanticorpos, como já visto para outras doenças, ou atuar no desenvolvimento de sintomas de LES subclínico (Zamani; Moeini Taba; Shayestehpour, 2021), demonstrando um possível elo entre as duas enfermidades.

## Referências

AMENDT, T.; JUMAA, H. Adaptive tolerance: Protection through self-recognition. **BioEssays**, v. 44, n. 3, p. 2100236, 2022.

CHEN, X. et al. Rapamycin facilitates differentiation of regulatory T cells via enhancement of oxidative phosphorylation. **Cellular Immunology**, v. 365, p. 104378, 2021.

EISENBERG, R. Mechanisms of autoimmunity. **Immunologic research**, v. 27, p. 203-217, 2003.

FAVA, A.; MICHELLE, P. "Systemic lupus erythematosus: Diagnosis and clinical management." **Journal of autoimmunity**, v. 96, p. 1-13, 2019.

GEENEN, V. The thymus and the science of self. In: **Seminars in Immunopathology**. Berlin/Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, p. 5-14, 2021.

GHASEMI, N. et al. "Multiple Sclerosis: Pathogenesis, Symptoms, Diagnoses and Cell-Based Therapy." **Cell journal**, v. 19, n.1, p. 1-10, 2017.

GRACIA-RAMOS, A. E.; MARTIN-NARES, E.; HERNÁNDEZ-MOLINA, G. New onset of autoimmune diseases following COVID-19 diagnosis. **Cells**, v. 10, n. 12, p. 3592, 2021.

HUSSEIN, H. M.; RAHAL, E.A. The role of viral infections in the development of autoimmune diseases. **Critical reviews in microbiology**, v. 45, n. 4: p. 394-412, 2019.

KHAN, U.; GHAZANFAR, H. T lymphocytes and autoimmunity. **International review of cell and molecular biology**, v. 341, p. 125-168, 2018.

KHARROUBI, A. T; HISHAM M. D. "Diabetes mellitus: The epidemic of the century." **World journal of diabetes**, v. 6, n. 6, p. 850-67, 2015. doi:10.4239/wjd.v6.i6.850.

KIRCHDOERFER, R. N. Pre-fusion structure of a human coronavirus spike protein. **Nature**, v. 531, p. 118–121, 2016.

KUCZMA, M. P. *et al.* Self and microbiota-derived epitopes induce CD4+ T cell anergy and conversion into CD4+ Foxp3+ regulatory cells. **Mucosal immunology**, v. 14, n. 2, p. 443-454, 2021.

KUMAR, P. *et al.* Restoring self-tolerance in autoimmune diseases by enhancing regulatory T-cells. **Cellular immunology**, v. 339, p. 41-49, 2019.

LIU, Y.; SAWALHA, A. H.; LU, Q. COVID-19 and autoimmune diseases. **Current opinion in rheumatology**, v. 33, n. 2, p. 155, 2021.

LUNDBERG, I. E., *et al.* Idiopathic inflammatory myopathies. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 7, n. 1, p. 86, 2021.

MOHKHEDKAR, M.; VENIGALLA, S. S. K.; JANAKIRAMAN, V. Untangling COVID-19 and autoimmunity: Identification of plausible targets suggests multi organ involvement. **Molecular Immunology**, v. 137: p. 105-113, 2021.

NÓBREGA, C. C. *et al.* TIREOIDITE DE HASHIMOTO: ASPECTOS IMUNOLÓGICOS E PATOGÊNICOS. **Revista Multidisciplinar em Saúde**, v. 2, n. 2, p. 68-68, 2021.

MURPHY, L. Systemic lupus erythematosus: overview, management and COVID-19. **British Journal of Nursing**, v. 31, n. 7, p. 348-355, 2022.

PERROT, L. *et al.* First flare of ACPA-positive rheumatoid arthritis after SARS-CoV-2 infection. **The Lancet Rheumatology**, v. 3, n. 1, p.6-8. 2021.

SACCHI, M. C. *et al.* SARS-CoV-2 infection as a trigger of autoimmune response. **Clinical and translational science**, v. 14, n. 3, p. 898-907, 2021.

SALLE, V. Coronavirus-induced autoimmunity. **Clinical Immunology**, v. 226, 108694, 2021.

SAUD, A. et al. COVID-19 and myositis: what we know so far. **Current Rheumatology Reports**, v. 23, p. 1-16, 2021.

SHAVIT, E.; ALAVI, A.; SIBBALD, R. G. Vasculitis—what do we have to know? A review of literature. **The international journal of lower extremity wounds**, v. 17, n. 4, p. 218-226, 2018.

SMATTI, M. K. et al. Viruses and autoimmunity: a review on the potential interaction and molecular mechanisms. **Viruses**, v. 11, n. 8, p. 762, 2019.

SOUZA, A. W. S. et al. Sistema imunitário: parte III. O delicado equilíbrio do sistema imunológico entre os pólos de tolerância e autoimunidade. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 50, p. 665-679, 2010.

TAKABA, H.; TAKAYANAGI, H. The mechanisms of T cell selection in the thymus. **Trends in immunology**, v. 38, n. 11, p. 805-816, 2017.

VAHABI, M.; GHAZANFARI, T.; SEPEHRNIA, S. Molecular mimicry, hyperactive immune system, and SARS-COV-2 are three prerequisites of the autoimmune disease triangle following COVID-19 infection. **International Immunopharmacology**, p. 109-183, 2022.

YANG, L. et al. T cell tolerance in early life. **Frontiers in Immunology**, v. 11, p. 576261, 2020.

YANG, S. et al. The molecular basis of immune regulation in autoimmunity. **Clinical Science**, v. 132, n. 1, p. 43-67, 2018.

YAZDANPANA, N.; REZAEI, N. Autoimmune complications of COVID-19. **Journal of medical virology**, v. 94, n. 1, p. 54-62, 2022.

YOKOGAWA, N. et al. Case of acute arthritis following SARS-CoV-2 infection. **Annals of the rheumatic diseases**, v. 80, n. 6, e101-e101, 2021.

ZACCARIOTTI, A. J. *et al.* SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ APÓS VACINAÇÃO CONTRA COVID-19: UM RELATO DE CASO. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 26, p. 102075, 2022.

ZAMANI, B.; MOEINI TABA, S. M., SHAYESTEHPOUR, M. Systemic lupus erythematosus manifestation following COVID-19: a case report. **Journal of Medical Case Reports**, v. 15, n. 1, p. 1-4, 2021.

ZHOU, S. *et al.* Emerging roles of coronavirus in autoimmune diseases. **Archives of Medical Research**, v. 52, n. 7, p. 665-672, 2021.

## Capítulo 8

# Alergias respiratórias em pessoas acometidas por covid-19

Luany Caxangá Carneiro

Nathália Zenaide Durães Soares

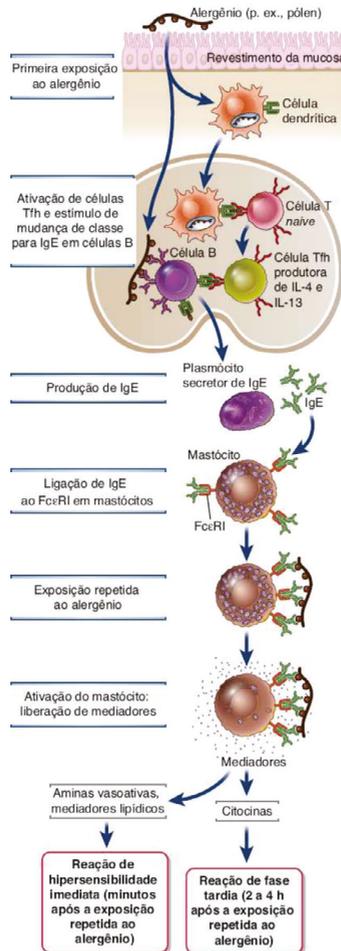
Rhaissa Souza Dias

Edson Rabelo Cardoso

Talita Antunes Guimarães

### 1. Alergias Respiratórias

As alergias respiratórias englobam asma e rinite alérgica. Elas são caracterizadas por uma reação de hipersensibilidade tipo I (**Figura 1**), resultado da interação de alérgenos ambientais com anticorpos IgE específicos (IgE). Essas alergias apresentam um forte caráter genético, tendo, portanto, maior incidência em indivíduos com histórico familiar alérgico, sem preferência por sexo ou raça, provocando grande impacto na qualidade de vida dos indivíduos afetados (Brazil *et al.*, 2020).



**Figura 1-** Sequência de eventos nas reações de hipersensibilidade imediata (Abbas; Lichtman; Pillai, 2023).

A asma é uma doença respiratória crônica, imunomediada, inflamatória e altamente complexa, caracterizada pela obstrução das vias aéreas, resultando em uma limitação do fluxo aéreo, devido ao aumento do fluxo sanguíneo brônquico, vasodilatação, congestão e hiperpermeabilidade microvascular, com edema e líquido intraluminal (Alves *et al.*, 2022;

Lambrecht *et al.*, 2019). A maioria dos pacientes asmáticos são atópicos e apresentam um padrão alérgico de inflamação das vias aéreas (Jhonston, 2020).

A asma pode se manifestar em qualquer idade, sendo mais comum durante o início da infância (Schramm Neto *et al.*, 2022). O paciente asmático pode apresentar sintomas respiratórios, tais como sibilância, respiração rápida e curta, aperto no peito e tosse, que variam com o tempo e a intensidade, associados à variação do fluxo expiratório (Alves *et al.*, 2022).

O mecanismo de ação da asma consiste na inalação de partículas alérgicas externas. Em um indivíduo com predisposição a desenvolver uma resposta imune exacerbada, ocorre uma maior diferenciação do linfócito T auxiliar - Th0 na subpopulação de linfócitos T auxiliares CD4<sup>+</sup> (Th2). Nos linfonodos regionais, os alérgenos são apresentados para os linfócitos Th2 que, ao serem ativados, secretam mediadores químicos, como histamina, leucotrienos e interleucinas (IL), incluindo IL-4, IL-5, IL-13, fator de necrose tumoral (TNF) e fator quimiotático de eosinófilos (Rodrigues *et al.*, 2021; Schramm Neto *et al.*, 2022).

A ação da IL-4 nos linfócitos B promove a sua diferenciação em plasmócitos produtores de IgE, que vão se fixar a receptores de alta afinidade na membrana de células inflamatórias, como linfócitos, basófilos, eosinófilos, neutrófilos e macrófagos. Em um contato posterior com o mesmo antígeno, este pode ligar-se às moléculas de IgE presentes nos mastócitos, nos eosinófilos e nos basófilos, desencadeando a liberação de seus mediadores, histamina e heparina, e a liberação de novos mediadores, como prostaglandinas e leucotrienos, dando início ao processo inflamatório alérgico (Todo-bom; Pinto, 2006; Rodrigues *et al.*, 2021). A **figura 2** ilustra os mecanismos patológicos da asma (Pawankar, 2013).

A histamina é uma amina pré-formada, chamada de mediador primário; já os derivados da cascata do ácido araquidônico, leucotrienos e prostaglandinas, são chamados de mediadores secundários, liberados por mastócitos (Couto *et al.*,

2023).A histamina está presente em basófilos e plaquetas, apresentando diversas funções fisiológicas, em diferentes órgãos e sistemas. Dentre as suas funções, está a vasodilatação, com aumento da permeabilidade vascular e queda da resistência vascular periférica, com conseqüente diminuição da pressão arterial. Além disso, a histamina induz a contração do músculo liso em diferentes órgãos, como pulmões, útero e estômago, estimulando, também, neste último, a secreção de ácido gástrico (Thangam *et al.*, 2018; Couto *et al.*, 2022).

O portador de asma leve, geralmente, apresenta-se com dispneia associada a exercícios físicos, leve taquipneia, saturação maior que 95% e presença de moderados sibilos. O asmático moderado, comumente, apresenta-se com dispneia ao falar, ortopneia, taquipneia e taquicardia moderada, sibilos difusos, estado mental agitado e saturação entre 91% a 95% (Silva; Dias, 2012; Rodrigues *et al.*, 2021). O asmático grave, por sua vez, apresenta-se com dispneia em repouso, incapacidade de deitar-se, frequência respiratória maior que 30 irpm (incursões respiratórias por minuto), presença de sibilos difusos, tanto expiratórios como inspiratórios, frequência cardíaca maior que 120 bpm (batimentos por minuto), estado mental agitado e saturação menor que 91%. Na maioria das vezes, o quadro grave leva o paciente à emergência, e há necessidade de internação para controle (Jhonston, 2020; Silva; Dias, 2012).

O tratamento para os asmáticos é realizado de forma não farmacológica e farmacológica. A abordagem não farmacológica envolve uma mudança no estilo de vida, pois o paciente terá de evitar os gatilhos (*triggers*) que desencadeiam as crises asmáticas (Rodrigues *et al.*, 2021). Esses gatilhos podem ser os mais variados possíveis, como alérgenos inaláveis, infecções de via aérea superior (IVAS), mudanças abruptas do clima, exposição à fumaça de tabaco/outros irritantes, bem como estresse (Alves *et al.*, 2022).

A intervenção farmacológica na asma é dividida em dois grupos: os fármacos de alívio e os controladores. Dentre

os fármacos de alívio, existem os beta 2 ( $\beta_2$ ) agonistas de curta duração; o brometo de ipratrópio; teofilina e os corticosteroides sistêmicos, enquanto os controladores são, principalmente, os  $\beta_2$  agonistas de longa duração e os glicocorticoides inalatórios, que são usados para controle da inflamação (Loureiro et al., 2018).

Na crise asmática, os  $\beta_2$  agonistas de curta duração são a primeira escolha e agem por meio do relaxamento do músculo liso dos brônquios, otimizando o transporte mucociliar e diminuindo o extravasamento de fluido pela microcirculação. Os anticolinérgicos, como o brometo de ipratrópio, são utilizados em associação aos  $\beta_2$  de curta duração, a fim de otimizar o alívio durante a crise de asma. O corticoide sistêmico é mais utilizado em pacientes que chegam na emergência com indícios de insuficiência respiratória e rebaixamento sensorio (Gosens; Gross, 2018).

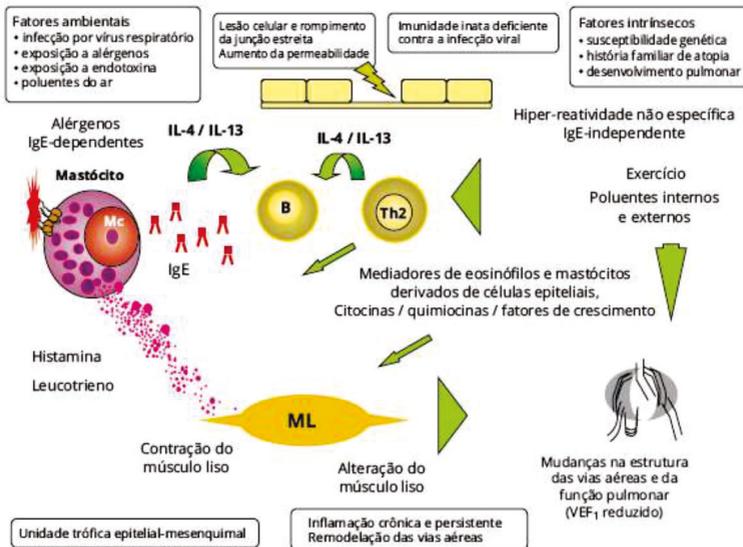


Figura 2- Mecanismos patológicos da asma (Pawankar, 2013).

Outra forma de alergia respiratória é a rinite alérgica. A

rinite é definida como uma inflamação da mucosa de revestimento nasal, apresentando os sintomas de obstrução nasal, rinorreia anterior e posterior, espirros, prurido nasal e hiposmia. Sua ocorrência pode ser sazonal ou perene (Pawankar, 2013; Mangaraviti *et al.*, 2021).

No início dessa inflamação, ocorre a sensibilização inicial, em que o processamento dos alérgenos pelas células dendríticas (CDs) e a exposição aos linfócitos T promovem a diferenciação para o perfil Th2, que irá produzir as IL-4 e IL-13 para atuarem sob os linfócitos B, que se diferenciarão e produzirão IgE específicos para alérgenos, além da IL-5, que vai ativar os eosinófilos. O IgE se liga a seu receptor de alta afinidade (FcεRI), principalmente quando em ligação cruzada com os alérgenos presentes nos basófilos e mastócitos (Lambrecht *et al.*, 2019). Após a sensibilização, ocorre a ligação do alérgeno ao IgE dos mastócitos da mucosa, que faz com que ele degranule e libere substâncias, como as prostaglandinas, a histamina e os leucotrienos (Galvão; Castro, 2005). A **figura 3** ilustra os mecanismos inflamatórios da rinite (Pawankar, 2013). As substâncias liberadas provocam efeitos como a dilatação dos vasos sanguíneos locais; a atração de eosinófilos e neutrófilos para o local reativo; aumento da permeabilidade dos capilares, com perda de líquido para os tecidos; e contração das células da musculatura lisa (Galvão; Castro, 2005). Assim, as alergias respiratórias são desencadeadas por uma reação de hipersensibilidade tipo I, em que os alérgenos interagem com os IgE específicos (Galvão; Castro, 2005).

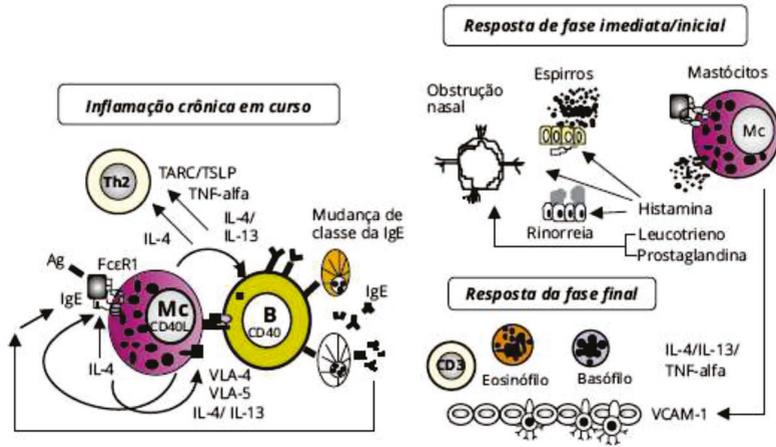


Figura 3- Mecanismos inflamatórios na rinite alérgica (Pawankar, 2013).

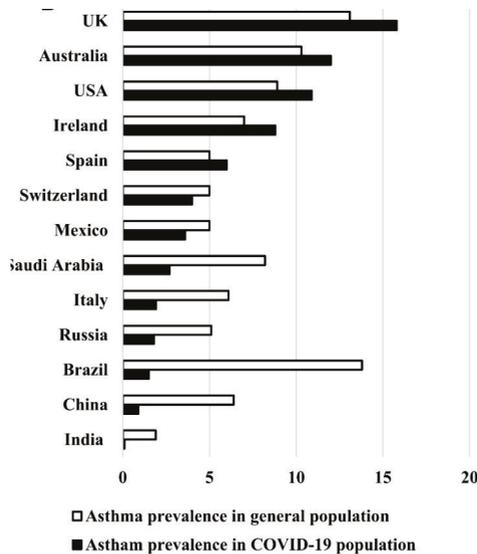
## 2. Relação das Alergias Respiratórias com o SARS-CoV-2

Em 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou a pandemia da CoronaVirus Disease–2019 (COVID-19), evidenciando os grupos de vulnerabilidade à infecção pelo novo CoronaVirus, *Severe Acute Respiratory Syndrome–CoronaVirus-2* (SARS-CoV-2). Dentre esses grupos de vulnerabilidade, estão: idosos, obesos, diabéticos e indivíduos com condições inflamatórias crônicas, como pacientes com alergias respiratórias, destacando-se os pacientes asmáticos crônicos (Tanque; Andrade; Capucci, 2022). Com isso, foram introduzidas novas diretrizes clínicas para o manejo dos pacientes asmáticos durante a pandemia (Tanque; Andrade; Capucci, 2022). A inflamação brônquica nos indivíduos asmáticos os torna, provavelmente, mais suscetíveis a infecções respiratórias. O tratamento para manter os quadros de asma estáveis e medidas de prevenção são estratégias importantes, que devem ser adotadas por esses pacientes (Kim; Jin; Kim, 2020; Tanque; Andrade; Capucci, 2022).

Um biomarcador importante para a análise da asma no SARS-CoV-2 é a eosinopenia. Os eosinófilos são leucócitos circulantes importantes na atividade antiviral, devido aos seus efeitos pró-inflamatórios. Os eosinófilos ativados expressam moléculas do Complexo Principal de Histocompatibilidade de classe II (MHC-II) e moléculas coestimuladoras, que podem funcionar como células apresentadoras de antígenos para antígenos virais, levando à ativação de células T e à secreção de citocinas (Lindsley; Schwartz; Rothenberg, 2020).

A patogênese da eosinopenia é complexa, incluindo supressão da produção e liberação de eosinófilos da medula óssea, juntamente com apoptose mediada por interferon e expressão atenuada de quimiocinas. Ainda não está elucidado se a eosinopenia está, diretamente, relacionada ao processo da doença COVID-19, especialmente, em relação a pacientes com asma (Lipworth; Chan; Kuo, 2021). Entretanto, os pacientes com asma e eosinofilia apresentam um risco aumentado de exacerbações da asma induzidas por vírus, e há evidências crescentes de que esses pacientes podem, realmente, ter respostas inatas reduzidas contra os vírus respiratórios (Lindsley; Schwartz; Rothenberg, 2020).

Em geral, na maioria dos países do mundo, não foi relatado que pacientes com asma apresentaram taxas mais altas de infecção por COVID-19 em comparação com a população geral. Há uma grande diferença na incidência de COVID-19 em pacientes com asma entre diferentes áreas e países, com alguns deles relatando baixas taxas de COVID-19 com asma, provavelmente, devido a vários fatores, incluindo a consciência de autoproteção rigorosa e baixa proporção de fenótipos (Skevaki *et al.*, 2020). A figura 4 mostra a prevalência de asma (%) entre pacientes com COVID-19 em comparação com a população geral em vários países (Skevaki *et al.*, 2020).



**Figura 4-** Prevalência de asma (%) entre pacientes com COVID-19 em comparação com a população geral em vários países (Skevaki *et al.*, 2020).

Não se sabe ao certo se a asma é ou não um fator de risco para a COVID-19, porém, é certo que o controle insuficiente da asma predispõe à maior gravidade e exacerbação induzida por vírus. Assim, o controle ideal da asma reduzirá, inevitavelmente, o risco de desfechos graves nessa doença (Skevaki *et al.*, 2020; Carvalho *et al.*, 2020).

Especula-se que, na patogênese da COVID-19, ocorra a formação de complexos imunes, devido à alta quantidade de antígenos (Ag). As reações imunes envolvem uma ativação repetida da via clássica do sistema complemento, com inflamação persistente e lesões teciduais, em um quadro típico de hipersensibilidade a complexos imunes (Manzo, 2020; Layton *et al.*, 2021; Tanque; Andrade; Capucci, 2022). Esse quadro pode ser agravado, tornando-se persistente e, potencialmente, letal, pelos poluentes ambientais. A adsorção de vírus estável em partículas poluentes pode levar a um aumento da concentra-

ção local de vírus, capaz de induzir uma espécie de “viremia persistente” que, há muito tempo, é conhecida por determinar um quadro típico de hipersensibilidade de imunocomplexos, no qual a cascata de complemento clássica ativada seria o fator crucial da doença (Manzo, 2020; Tanque; Andrade; Capucci, 2022).

Supõe-se que, na ausência de uma alta carga viral, o COVID-19 evolui para um quadro menos grave, solucionável por fatores naturais e/ou farmacológicos. Já uma alta carga viral desencadeia os mecanismos de hipersensibilidade (Manzo, 2020; Skevaki *et al.*, 2020). A hipersensibilidade difusa de complexos imunes pode desencadear diversos achados, como a lesão microvascular sistêmica. Segundo Mahdi (2020), esse complexo imune antígeno-anticorpo (Ag-Ac) se deposita no pulmão, promovendo a ativação do complemento pela via clássica e a formação do complexo de ataque à membrana (MAC).

Acredita-se que a patogênese da COVID-19 envolve outros tipos de hipersensibilidade, tais como hipersensibilidade do tipo IV e do tipo II, e essas são comparadas com as respostas observadas em outras doenças autoimunes induzidas por vírus. Essas reações podem ocorrer mesmo que o vírus tenha pouco ou nenhum efeito citopático (Icenogle; Spokane, 2020).

Também foram observados raros casos de anafilaxia. A anafilaxia é o tipo mais grave de hipersensibilidade, sendo causada pela ativação de mastócitos e basófilos via ligação de receptores de membrana celular a IgE, com subsequente liberação de mediadores inflamatórios, ocasionando sintomas graves, como inchaço, sibilos, dificuldade respiratória, desmaio e/ou outros sintomas alérgicos (Wollina *et al.*, 2022).

É crucial que os pacientes com doenças alérgicas, como asma e rinite alérgica, mantenham sua medicação de controle, evitando-se um maior risco de exacerbações da asma, reduzindo a necessidade de acesso ao pronto-socorro e hospitalização, fatores de risco para exposição e disseminação do coronavírus (Morais *et al.*, 2020).

Por fim, acredita-se que indivíduos com asma, mesmo possuindo uma inflamação crônica, não tiveram casos mais graves comparados a pacientes sem asma, mas é importante atentar-se a três fatores: os estudos referem-se às pessoas com forma leve e moderada da asma e com a doença sob controle. Pessoas com forma grave da asma, crises recorrentes e/ou que não fazem tratamento adequado, estão mais sujeitas a complicações da COVID-19, e, como algumas doenças aumentam as chances de complicações, a COVID-19 também se manifesta de forma grave em qualquer comorbidade (Lindsley; Schwartz; Rothenberg, 2020).

## Referências

ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H.; PILLAI, S. H. I. V. **Imunologia Celular e Molecular**. 10 ed. Rio de Janeiro. Guanabara. 2023.

ALVES, A. K. de S. Manejo da asma infantil: uma revisão narrativa. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 1. n. 11, 2022.

BRAZIL, S. dos S, *et al.* O impacto das alergias respiratórias em pessoas acometidas por covid-19: uma revisão integrativa. **Revista Multidisciplinar em Saúde**, v. 2. n. 4, 2020.

CARVALHO, J. C, *et al.* Asma e COVID-19: atualizações. **Revista Portuguesa de Imunoalergologia**, v. 28, n. 2, p. 97-109, 2020.

COUTO, S, *et al.* Mastócitos e síndrome de ativação mastocitária: o que há de novo? **Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia**. v. 7, n. 1, p. 69-77, 2023.

GALVÃO, C. E. S.; CASTRO, F. F. M. As alergias respiratórias. **Revista de Medicina**. v. 84, n. 1, p. 18-24, 2005.

GOSENS, R; GROSS, N. The mode of action of anticholinergics in asthma. **European respiratory journal**. v. 52, n. 4, 2018.

ICENOGLU, T. M. D; SPOKANE, W. A. COVID-19: Infection or Autoimmunity. **Frontiers in Immunology**. v. 11, n. 2055, 2020.

JHONSTON, S. L. Asthma and COVID-19: Is asthma a risk factor for severe outcomes? **Allergy**. v. 75, n. 7, p. 1543-1545, 2020.

KIM, S.; JIN, H. J; KIM, S. R. Management of severe asthma during the COVID-19 pandemic in Korea. **Allergy, Asthma & Immunology Research**. v. 12, n. 5, p. 897-901, 2020.

LAMBRECHT, B. N. *et al.* The Cytokines of Asthma. **Immunity Review**. v. 50, n. 1, p. 975-991, 2019.

LAYTON, D. *et al.* Type I Hypersensitivity in Ferrets Following Exposure to SARS-CoV-2 Inoculum: Lessons Learned. **ILAR Journal**. v. 62, n 1-2, p. 232-237, 2021.

LINDSLEY, A. W; SCHWARTZ, J. T; ROTHENBERG, M. E. Eosinophil responses during COVID-19 infections and coronavirus vaccination. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**. v. 147, n 1, p. 1-7, 2020.

LIPWORTH, B.; CHAN, R.; KUO, C. R. W. Type 2 asthma inflammation and COVID-19: A double edged sword. **The journal of allergy and clinical immunology: in practice**, v. 9, n. 3, p. 1163-1165, 2021.

LOUREIRO, C. C. *et al.* Omalizumab for Severe Asthma: Beyond Allergic Asthma. **BioMed Research International**, 2018.

MAHDI, B. M. COVID-19 type III hypersensitivity reaction. **US National Library of Medicine National Institutes of Health**, v. 140, 109763, 2020.

MANGARAVITI, R. B. *et al.* Fatores e efeitos associados à asma e rinite alérgica na qualidade de vida - uma revisão da literatura. **Revista Brasileira de Revista de Saúde**. v. 4, n. 2, p. 5131-5142, 2021.

MANZO, G. COVID-19 as an Immune Complex Hypersensitivity in Antigen Excess Conditions: Theoretical Pathogenetic Process and Suggestions for Potential Therapeutic Interventions. **Frontiers in immunology**, v. 11, 566000, 2020.

MORAIS, A. M. *et al.* Asthma and the Coronavirus Disease 2019 Pandemic: A Literature Review. **International Archives of Allergy and Immunology**. v. 181, n. 9, p. 680-688, 2020.

PAWANKAR, R. Perspectivas atuais sobre inflamação e

remodelamento das vias aéreas na asma e na rinite alérgica.

**Brazilian Journal of Allergy Immunology**. v. 1, n. 5 p. 243-252, 2013.

RODRIGUES, A. S. *et al.* Abordagem geral da asma: uma revisão narrativa. **Revista Eletrônica Acervo Médico**, v. 1, n. 2, 2021.

SCHRAMM NETO, F. A. R. *et al.* Asma e seus aspectos fisiopatológicos: revisão integrativa da literatura. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 14, 2022. SILVA, E. C. F.; DIAS, G. A. C. Patogenia da asma. **Revista HUPE**. v. 12, n. 2, p. 31-40, 2013.

SKEVAKI, C, *et al.* Asthma-associated risk for COVID-19 development. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**. v. 146, n. 6, p. 1295-1301, 2020.

TANQUE, G. R; ANDRADE, M. C; CAPUCCI, V. S. Alergias respiratórias e COVID-19: uma investigação da coexistência clínica e sua relação com práticas complementares de prevenção e tratamento. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 14, 2022.

THANGAM, E. B. *et al.* The role of histamine and histamine receptors in mast cell-mediated allergy and Inflammation: The hunt for new therapeutic targets. **Frontiers in Immunology**, v. 9, 2018.

TODO-BOM, A.; PINTO, A. M. Fisiopatologia da asma grave. **Revista portuguesa de imunoalergologia**. v. 14. n. 2. p. 43-48, 2006.

WOLLINA, U.W.E, *et al.* Cutaneous and hypersensitivity reactions associated with COVID-19 vaccination- a narrative review. **Wien Med Wochenschr**. v. 172, n. 3. p. 63-69, 2022.

## Capítulo 9

# Um elo entre o estado nutricional e a infecção pelo Sars-Cov-2

Guilherme Carvalho Vieira  
Laylla Caroline Vieira Nobre  
Patrícia Aparecida Dias Almeida Santos  
Mariléia Chaves Andrade

### 1. Relação da Microbiota Intestinal com o Sistema Imune

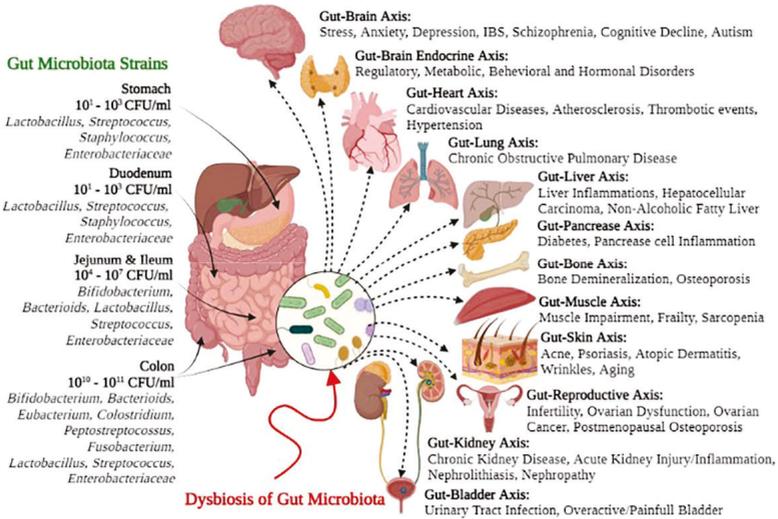
O intestino, há muito tempo, deixou de ser um órgão reconhecido apenas no processo de digestão e absorção, para assumir importante papel imunológico, devido a sua participação nas respostas anti-infecciosas e na autoimunidade fisiológica. A função imune do intestino depende de três componentes: barreira intestinal, tecido linfoide associado ao intestino (GALT, *Gut Lymphoid-Associated Tissue*) e microbiota (Guarner, 2006). A microbiota regula vários aspectos do sistema imune inato e adaptativo, ajudando na maturação e competência

imunológica do organismo humano contra patógenos, estabelecendo uma potente relação simbiótica (Kayama; Okumura; Takeda, 2020).

O adequado funcionamento da microbiota intestinal depende de uma composição estável entre os organismos que a compõem, dentre eles, filos bacterianos como *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Proteobacteria* e outros. Logo, alterações entre os diferentes grupos bacterianos autóctones, ou proliferação de novos grupos, podem levar a um desequilíbrio de abundância e diversidade, contribuindo para um estado de disbiose.

A colonização homeostática intestinal tem um papel importante na estimulação do desenvolvimento do sistema imune local e sistêmico, além de contribuir para funções imunológicas como síntese e secreção de IgA secretória e geração da resposta da célula T CD4 reguladora (Walker, 2002). Por sua vez, a disbiose ocorre quando há algum desequilíbrio, causando o predomínio das bactérias, potencialmente, patogênicas sobre as bactérias benéficas, e tem sido associada à suscetibilidade a infecções e desordens imunes (Cristofori *et al.*, 2021; Miyauchi *et al.*, 2023). Em outras palavras, esse desequilíbrio acarreta uma cascata de alterações nas funções do organismo, que antes atuavam de forma harmônica, levando a processos inflamatórios e, conseqüentemente, favorecendo a permeabilidade intestinal.

Quando o revestimento intestinal é comprometido, os microrganismos do intestino ultrapassam o local de interface que, normalmente, ocupam, para atingir outros nichos nos tecidos ou órgãos. À medida que as bactérias se acumulam nessas áreas, suas toxinas e metabólitos secretados podem levar a reações inflamatórias que danificam os tecidos e contribuem com a gênese ou agravamento de várias doenças, como exemplificado na **Figura 1**.



**Figura 1-** Disbiose microbiana no intestino está associada a processos inflamatórios que influenciam na gênese ou agravamento de doenças em vários órgãos ou tecidos (Afzaal et al., 2022).

## 2. Influência do Estado Nutricional sobre a Imunidade

O estado de saúde é, especialmente, coordenado pelo funcionamento adequado do sistema imune do indivíduo. Destarte, para o efetivo e apropriado funcionamento do sistema imune, é necessário que nutrientes (como glicose, aminoácidos e ácidos graxos) sejam ingeridos na quantidade e qualidade apropriadas pelo indivíduo. Quando o estado nutricional se altera, o organismo fica suscetível a infecções e, conseqüentemente, a desordens imunológicas. Em diferentes diagnósticos, é mister o papel da desnutrição nas complicações do quadro clínico relacionado com a baixa competência imunológica, atraso no processo de cicatrização, risco elevado de complicações cirúrgicas e infecciosas, maior probabilidade de desenvolvimento de lesões por pressão, aumento no tempo de internação e do risco de mortalidade (Correia; Waitzberg, 2003).

Em se tratando de quadros clínicos da *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19), de acordo com Yeoh *et al.* (2019), o prognóstico da infecção relaciona-se, fortemente, ao estado nutricional dos indivíduos infectados pelo *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2). Ainda, pacientes com quadro clínico grave apresentam sistema imune descompensado, com intensa resposta inflamatória da imunidade inata e uma imunodeficiência da imunidade adaptativa. Redução da quantidade e função de células T altera a liberação de citocinas e causa ativação pró-inflamatória, o que predispõe a infecções e ao aumento da suscetibilidade a doenças infecciosas (Yao *et al.*, 2021).

Segundo Martindale *et al.* (2020), ainda não se tem recomendações para uma terapia nutricional especializada em pacientes com COVID-19, por isso, há a indicação de que o manejo nutricional do paciente infectado deva ser semelhante ao paciente admitido com comprometimento pulmonar em Unidade de Terapia Intensiva (UTI). Além disso, o Ministério da Saúde adverte que essas decisões devem ser tomadas por uma equipe multiprofissional. Dessa forma, um sistema imune íntegro é fator de extrema importância para prevenir complicações em caso de infecção com o SARS-CoV-2.

### **3. A Importância do Estado Nutricional na Prevenção, Risco de Infecção e Progressão da COVID-19**

Há muito se sabe que manter uma dieta saudável, com níveis apropriados de diversos micronutrientes e macronutrientes no organismo, é condição fundamental para a manutenção da competência imunológica (Galmés; Serra; Palou, 2020).

Na pandemia da COVID-19, com ausência de profilaxia medicamentosa eficaz e avanço ainda vagaroso da vacinação, destaca-se a importância de atitudes, práticas e condutas para a manutenção da competência imunológica pelo fortalecimento do organismo, como estratégia preventiva

natural. Nesse sentido, uma dessas condutas baseia-se na solidez do estado nutricional para permitir a funcionalidade imune eficiente e hábil nas suas atividades anti-infecciosas (Gombart; Pierre; Maggini, 2020).

A literatura científica avança no nível de evidência sobre o papel da vitamina D no funcionamento do sistema imune (Sassi; Tamone; D'amelio, 2018). No processo infeccioso pelo SARS-CoV-2, a vitamina D apresentou-se como importante elemento com ação na diminuição da produção de citocinas altamente inflamatórias. Alguns estudos apontam que manter um nível adequado de vitamina D pode ter importante benefício protetor, impedindo a progressão da infecção pelo SARS-CoV-2 (Ali, 2020; Ilie; Stefanescu; Smith, 2020). No entanto, ainda são necessários estudos mais robustos para se comprovar esse papel da vitamina D na COVID-19 e não é aconselhável a suplementação aleatória de vitamina D, sem avaliação da real necessidade e não-acompanhada de orientação médica, pois níveis, exageradamente, elevados no organismo podem ter efeitos adversos não desejáveis (Marik; Kory; Varon, 2020).

Estudos apontam que a quantidade apropriada de minerais e vitaminas no organismo pode auxiliar, positivamente, para que o indivíduo desenvolva um melhor prognóstico da COVID-19. O estado nutricional apropriado de vitaminas (D, A, C, Folato, B6 e B12) e minerais (zinco, ferro, selênio e cobre) apresenta impacto direto e indireto na robustez da resposta imune (Galmés; Serra; Palou, 2020; Pecora *et al.*, 2020; Shakoor *et al.*, 2021).

#### **4. Aspectos Nutricionais de Pacientes com COVID-19**

O estado nutricional pode significar um fator importante na suscetibilidade ao desenvolvimento da COVID-19 (Grant *et al.*, 2020). Apesar de não poder afirmar que há uma relação causal, pacientes com COVID-19 grave apresentam maior deficiência de vitamina D e selênio. A vitamina D reduz o risco

de infecções virais graves ao auxiliar a produção de peptídeos antimicrobianos no epitélio respiratório (Im *et al.*, 2020), além de regular positivamente os mediadores anti-inflamatórios, condição fundamental para regulação da resposta hiperinflamatória nos pacientes graves com COVID-19. Isso evidencia que os pacientes com deficiência de vitamina D podem ser mais suscetíveis ou mesmo vulneráveis a serem infectados com SARS-CoV-2, e ainda apresentarem maior probabilidade de desenvolver sintomas graves (Rhodes *et al.*, 2021).

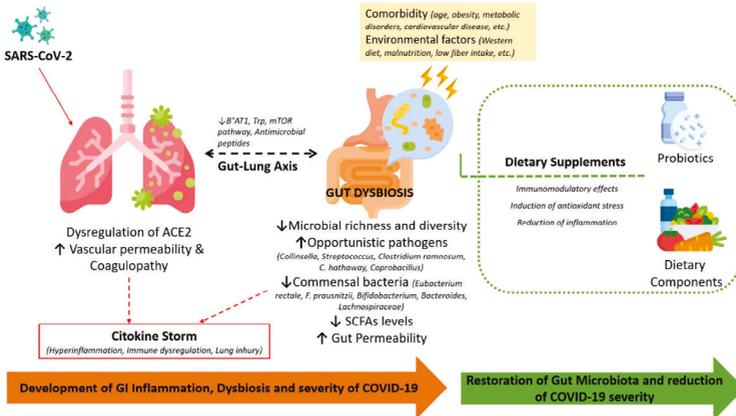
De um modo geral, pesquisas apontam que a deficiência de vitamina D ou selênio pode diminuir a competência imune na resposta contra o SARS-CoV-2 e possibilitar a progressão para COVID-19 grave, mas não excluem que outros nutrientes não avaliados também possam atuar na imunocompetência, uma vez que esta é um somatório de várias influências. Mas, sem dúvida, pacientes deficientes em vitamina D e selênio, e, provavelmente, outras deficiências nutricionais, podem apresentar alteração de competência imune favorecendo a progressão do vírus e desenvolvimento de COVID-19 grave (Bae; Kim, 2020; Akhtar *et al.*, 2021; Shomburg, 2021).

## 5. Dieta, Microbiota, Sistema Imune e COVID-19

A composição da microbiota intestinal desempenha um papel fundamental na modulação da resposta imunológica do organismo. Estudos têm demonstrado que uma alimentação equilibrada e rica em fibras, vitaminas e minerais favorece o crescimento de bactérias benéficas no intestino, promovendo uma microbiota saudável e diversificada (Bibbo *et al.*, 2016). Por outro lado, uma dieta desfavorável, caracterizada por alimentos ultraprocessados, gorduras saturadas e açúcares refinados, pode levar a alterações na composição da microbiota intestinal, resultando em disbiose e inflamação crônica de baixo grau.

A disbiose intestinal tem sido associada a uma resposta imunológica desregulada, com maior susceptibilidade a infecções virais e pior prognóstico. Estudos recentes têm mostrado que uma microbiota intestinal equilibrada desempenha um papel importante na modulação da resposta inflamatória sistêmica e na regulação da resposta imunológica específica à infecção pelo SARS-CoV-2 (Yeoh *et al.*, 2021). Uma microbiota saudável pode auxiliar na redução da inflamação excessiva e na promoção de respostas imunológicas mais eficientes.

Portanto, além de garantir a ingestão adequada de nutrientes essenciais, é essencial adotar uma alimentação que promova a saúde da microbiota intestinal. Incluir alimentos ricos em fibras, como frutas, vegetais e grãos integrais, e alimentos fermentados, como iogurte e chucrute, pode ajudar a manter a diversidade e o equilíbrio da microbiota. Essas medidas podem contribuir para uma melhor resposta imunológica diante da infecção pelo SARS-CoV-2, bem como, potencialmente, atenuar a gravidade da COVID-19. A **Figura 2** demonstra o impacto da disbiose intestinal na patogênese da COVID-19.



**Figura 2-** Impacto da disbiose intestinal na patogênese da COVID-19 e os benefícios de suplementos dietéticos na restauração da microbiota e da homeostase imunológica (Rocchi *et al.*, 2022).

## 6. O Papel da Nutrição na Recuperação dos Sintomas da COVID-Longa

A nutrição saudável exerce influência positiva sobre os efeitos da COVID-19 a longo prazo. No entanto, sabe-se que a população, de um modo geral, tem o hábito de ingerir dietas ricas em gorduras saturadas, açúcares e carboidratos refinados em todo o mundo (Cordain *et al.*, 2005). Esses alimentos podem induzir um estado lipotóxico e ativar o sistema imune inato por meio dos receptores do tipo Toll, *Toll-LikeReceptors* (TLR), especificamente TLR-4, expressos em macrófagos, células dendríticas e neutrófilos. Desse modo, haverá ativação de vias de sinalização inflamatória canônica, resultando na síntese de mediadores pró-inflamatórios e outras moléculas efetoras (Rogerio; Calder, 2020). Em se tratando da infecção pelo SARS-CoV-2 no trato respiratório superior e inferior, um organismo com desequilíbrio metabólico por uma alimentação desbalanceada pode ter uma repercussão relacionada ao maior estímulo migratório de monócitos/macrófagos para o tecido pulmonar em pacientes com COVID-19, causando intenso dano alveolar (Xu *et al.*, 2020).

O consumo de dietas ricas em gorduras saturadas, carboidratos refinados, açúcares e baixos níveis de fibra, interfere no sistema imune adaptativo, comprometendo as funções dos linfócitos T e B por uma elevação do estresse oxidativo. Mas como ocorre esse fenômeno? O consumo excessivo desses alimentos dificulta a maturação dos linfócitos T e B, induzindo as células B a entrarem em apoptose, reduzindo o número de linfócitos efetores e a geração de linfócitos de memória (Gramza-Michałowska, 2020). Com a imunodepressão, há um favorecimento da inflamação crônica pelo comprometimento da resposta antiviral, prejudicando também o clareamento viral (Qin *et al.*, 2020).

Em relação aos grupos de risco da infecção pelo SARS-CoV-2, como obesos e diabéticos, o desequilíbrio nutricional

pode desencadear uma série de consequências indiretas a longo prazo, como possíveis impactos na função neurológica, além de danos pulmonares. Indivíduos mais vulneráveis podem experimentar uma resposta neuroinflamatória exacerbada e persistente devido a eventos inflamatórios periféricos.

## 7. Considerações Finais

Em conclusão, é evidente a importância do estado nutricional do indivíduo na relação com o sistema imune. Destaca-se o papel dos micronutrientes como, por exemplo, as vitaminas (D, A, C, Folato, B6 e B12) e minerais (zinco, ferro, selênio e cobre) na competência imunológica. Na outra via, um alto nível de gorduras saturadas, carboidratos refinados, açúcares e baixos níveis de fibra interferem na competência imune, contribuindo para a vulnerabilidade do organismo, sendo um agravante na luta contra o SARS-CoV-2 e COVID-19.

Reconhecer a interação entre dieta, microbiota intestinal e resposta imunológica é de extrema importância na abordagem terapêutica e preventiva da COVID-19. Mais estudos são necessários para aprofundar nossa compreensão dessa relação complexa, fornecendo subsídios para estratégias alimentares personalizadas que possam otimizar o estado nutricional, a saúde da microbiota e a resposta imunológica diante da infecção pelo SARS-CoV-2.

## Referências

AFZAAL, M. *et al.* Human gut microbiota in health and disease: Unveiling the relationship. **Frontiers in Microbiology**, v.26, n.13, p.99900, 2022.

AKHTAR, S. *et al.* Nutritional perspectives for the prevention and mitigation of COVID-19. **Nutrition Reviews**, v.79, n.3, p.289-300, 2021.

ALI, N. Role of vitamin D in preventing of COVID-19 infection, progression and severity. **Journal of Infection and Public Health**, v.13, n.10, p.1373-1380, 2020.

BAE, M., KIM, H. Mini-Review on the Roles of Vitamin C, Vitamin D, and Selenium in the Immune System against COVID-19. **Molecules**, v.25, n. 22, p.5346, 2020.

BIBBÒ, S. *et al.* The role of diet on gut microbiota composition. **European Review for Medical and Pharmacological Sciences**, v.20, n.22, p.4742-4749, 2016.

CORDAIN, L. *et al.* Origins and evolution of the Western diet: health implications for the 21st century. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v.81, n.2, p.341-54, 2005.

CORREIA, M.I., WAITZBERG, D.L. The impact of malnutrition on morbidity, mortality, length of hospital stay and costs evaluated through a multivariate model analysis. **Clinical Nutrition**, v. 22, n.3, p.235-39, 2003.

CRISTOFORI, F. *et al.* Anti-Inflammatory and Immunomodulatory Effects of Probiotics in Gut Inflammation: A Door to the Body. **Frontiers in Immunology**, v. 26, n.12, p.578386, 2021.

GALMÉS, S.; SERRA, F.; PALOU, A. Current State of Evidence: Influence of Nutritional and Nutrigenetic Factors on Immunity in the COVID-19 Pandemic Framework. **Nutrients**, v. 12, n.9, p.2738, 2020.

GOMBART, A. F.; PIERRE, A.; MAGGINI, S. A Review of Micronutrients and the Immune System-Working in Harmony to Reduce the Risk of Infection. **Nutrients**. v.12, n.1, p.236-277, 2020.

GRAMZA-MICHAŁOWSKA, A. The Effects of Ultra-Processed Food Consumption-Is There Any Action Needed? **Nutrients**, v.12, n.9, p.2556, 2020.

GRANT, W.B. *et al.* Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths. **Nutrients**, v.12, n.4, p.988, 2020.

GUARNER, F. Enteric flora in health and disease. **Digestion**, v. 73, n.1, p. 5-12, 2006.

ILIE, P. C.; STEFANESCU, S.; SMITH, L. The role of vitamin D in the prevention of coronavirus disease 2019 infection and mortality. **Aging Clinical and Experimental Research**, v.32, n.7, p.1195-1198, 2020.

IM, J.H. *et al.* Nutritional status of patients with COVID-19. **International Journal of Infectious Diseases**, v.100, p. 390–393, 2020.

KAYAMA H., OKUMURA R., TAKEDA, K. Interaction Between the Microbiota, Epithelia, and Immune Cells in the Intestine. **Annual Review of Immunology**, v.26, n.38, p.23-48, 2020.

MARIK, P. E.; KORY, P.; VARON, J. Does vitamin D status impact mortality from SARS-CoV-2 infection? **Medicine in Drug Discovery**, v.6, p.100041, 2020.

MARTINDALE, R. *et al.* Nutrition Therapy in Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, v.44, n.7, p.1174-1184, 2020.

MIYAUCHI, E. *et al.* The impact of the gut microbiome on extra-intestinal autoimmune diseases. **Nature Reviews Immunology**, v.23, n.1, p.9-23, 2023.

PECORA, F. *et al.* The Role of Micronutrients in Support of the Immune Response against Viral Infections. **Nutrients**, v.12, n.10, p. 3198, 2020.

QIN, C. *et al.* Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. **Clinical Infectious Diseases**, v.71, n.15, p.762-768, 2020.

RHODES, J. M. *et al.* Perspective: Vitamin D deficiency and COVID-19 severity - plausibly linked by latitude, ethnicity, impacts on cytokines, ACE2 and thrombosis. **Journal of Internal Medicine**, v. 289, n.1, p.97-115, 2021.

ROCCHI, G. *et al.* Gut Microbiota and COVID-19: Potential Implications for Disease Severity. **Pathogens**, v.11, n.9, p.1050, 2022.

ROGERO, M. M.; CALDER, P. C. Obesity, Inflammation, Toll-Like Receptor 4 and Fatty Acids. **Nutrients**, v.10, n.4, p.432, 2020.

SASSI, F.; TAMONE, C.; D'AMELIO, P. Vitamin D: Nutrient, Hormone, and Immunomodulator. **Nutrients**, v.10, n.11, p.1656, 2018.

SCHOMBURG, L. Selenium Deficiency Due to Diet, Pregnancy, Severe Illness, or COVID-19-A Preventable Trigger for Autoimmune Disease. **International Journal of Molecular Sciences**, v.22, n.16, p.8532, 2021.

SHAKOOR, H. *et al.* Immune-boosting role of vitamins D, C, E, zinc, selenium and omega-3 fatty acids: Could they help against COVID-19? **Maturitas**, v.143, p.1-9, 2021.

WALKER, W. A. Development of the intestinal mucosal barrier. **J Pediatr Gastroenterol Nutr**, v.34, p.S33-39, 2002.

XU, Z. *et al.* Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. **The Lancet Respiratory Medicine**, v.8, n.4, p.420-422, 2020.

YAO, C., *et al.* Cell-Type-Specific Immune Dysregulation in Severely Ill COVID-19 Patients. **Cell Reports**, v.34, n.1, p.108590, 2021.

YEOH, Y.K. *et al.* Gut microbiota composition reflects disease severity and dysfunctional immune responses in patients with COVID-19. **Gut**, v.70, n.4, p.698-706, 2021.

## Capítulo 10

# Evidências da atividade física como fator de proteção à infecção pelo sars-cov-2 e à gravidade da covid-19

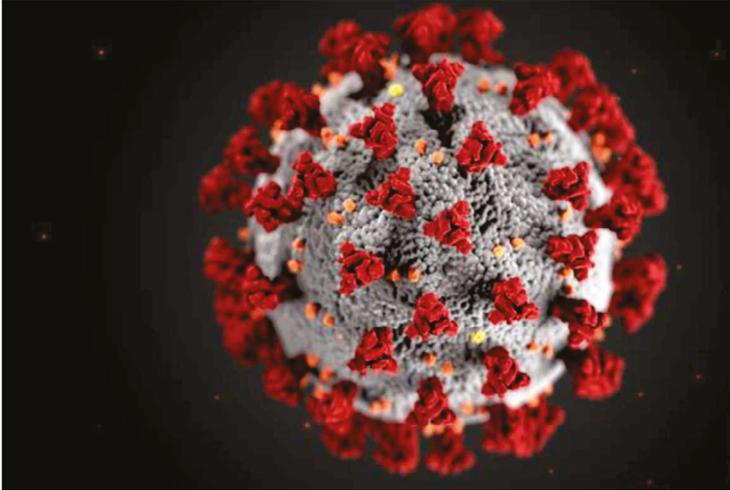
Laura Verônica Azevedo Silva  
Valter Hernando Silva  
Mariléia Chaves Andrade

### 1. Uma Visão Geral do SARS-CoV-2 e COVID-19

O Coronavírus-2, da síndrome respiratória aguda grave, *Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2)*, é o agente responsável pela recente pandemia global, que impactou os sistemas sociais, envolvendo, não somente a saúde, mas a economia, a educação, as relações de trabalho e a prestação de serviços, dentre outros (Kirtipal *et al.*, 2020).

Coronavírus são vírus com uma cadeia de *Ribonucleic Acid (RNA)* linear, sentido positivo de leitura, e recebem esse nome em função da projeção de proteínas em seu envoltório,

com aparência semelhante a uma coroa (Kirtipal; Bharadwaj; Kang, 2020; Mulabbi; Tweyongyere; Byarugaba, 2021), como demonstrado na **Figura 1**. O coronavírus humano, *Human Coronavirus* (HCoV), pertence à família *Coronaviridae*, com dezenas de espécies responsáveis por múltiplas doenças respiratórias de gravidade variável, como resfriados, bronquites e pneumonia.



**Figura 1-** Aspecto estrutural e morfologia do SARS-CoV-2 (Lopez, 2020).

Historicamente, o primeiro isolamento de um HCoV ocorreu na década de 1960, em decorrência de um surto de doenças respiratórias em estudantes de medicina na Universidade de Chicago (Hamre; Procknow, 1966). Passadas algumas décadas, a primeira grande preocupação de transmissão de HCoV como uma emergência mundial foi relacionada ao vírus da síndrome respiratória aguda (SARS), que ocorreu em novembro de 2002, em Foshan, China e, conseqüentemente, transformou-se em uma infecção global, com uma taxa de letalidade de 10%. Em junho de 2012, a síndrome respiratória ressurge ainda mais fatal na região do Oriente Médio, com uma taxa de mortalidade estimada em 35%.

A terceira incidência de caráter emergencial de HCoV, causada por uma nova cepa com alta homologia em relação ao SARS-CoV original, apresentando comportamento rápido de infecção, proliferação e disseminação, está mais pulsante em nossa memória, tendo ocorrido em 2019, na província chinesa de Wuhan (Muralidar *et al.*, 2020). O vírus SARS-CoV-2 é o agente etiológico da doença respiratória aguda grave, que foi nomeada de *Coronavirus Disease-2019* (COVID-19) pela Organização Mundial de Saúde (OMS), em 11 de fevereiro de 2020, tornando-se pandêmica em março do referido ano (Who, 2020). Na tentativa de mitigar a expansão e a gravidade da COVID-19, medidas de isolamento e distanciamento social foram tomadas para conter a disseminação do vírus e a contaminação de pessoas por todo o mundo, resultando na suspensão de várias atividades coletivas, envolvendo trabalho, estudo, entretenimento, lazer e esportes (Bezerra, 2020).

## **2. Relação da Atividade Física com a Incidência e/ou Gravidade da Infecção pelo SARS-CoV-2: Estado da Arte**

Sistematicamente, os estudos vêm demonstrando que a atividade física (AF) regular proporciona inúmeros benefícios para a saúde física e mental, estimulando pessoas em todo o mundo a se conscientizarem da importância de práticas contínuas que rompem com o sedentarismo, desde caminhadas ao ar livre, esportes em praças, parques e AF monitorada (Abreu *et al.*, 2022). A realização de atividades físicas, regularmente, previne as doenças crônicas não transmissíveis, como diabetes, hipertensão e obesidade, além de melhorar a frequência cardíaca, ventilação pulmonar e perfil lipídico (Bottcher, 2019). Nos idosos, a sua prática pode alentar sua autonomia para realizar atividades diárias básicas e essenciais, bem como diminuir o risco para o desenvolvimento de doenças ou complicações de agravos de saúde relacionados aos sistemas cardiovascular e endócrino (Faustino; Neves, 2020). No entanto, com a pandemia da COVID-19 e a ausência de medicamentos de eficácia

comprovada, o Brasil adotou, em março de 2020, algumas medidas não farmacológicas de enfrentamento à infecção pelo SARS-CoV-2, como o distanciamento e isolamento social ou quarentena, ocasionando mudanças de hábitos nas atividades cotidianas, como na rotina de trabalho e educação e na prática de atividades físicas (Mattos *et al.*, 2020).

Diante da histórica importância do exercício físico para a saúde integrada do organismo, houve interesse generalizado da comunidade científica para analisar o impacto do isolamento social sobre a qualidade de vida, saúde mental e atividade física, dentre outros. Sobre esse tema, destaca-se o trabalho de Moraes *et al.* (2022), que estudaram fatores de risco associados à gravidade da COVID-19 em adultos jovens e verificaram que 73,3% dos participantes do estudo eram sedentários, sendo que 53,3% apresentaram fadiga e 22,2% necessitaram de internação hospitalar.

É sabido que a AF regular diminui a incidência de infecções virais do trato respiratório (Song *et al.*, 2020; Green *et al.*, 2023), mas uma relação específica com a infecção pelo SARS-CoV-2 ainda não havia sido esclarecida. A partir de 2021, aumenta o número de publicações e interesse científico sobre a relação da AF *versus* COVID-19. Os estudos de base populacional para avaliar essa relação têm usado estratégias e ferramentas epidemiológicas, e o crescente interesse científico sobre o tema, com aumento de evidências, levou o *Center for Disease Control and Prevention* (CDC) dos Estados Unidos a considerar a inatividade física como um alto fator de risco para o desenvolvimento de quadros graves de COVID-19 (Pitanga *et al.*, 2022).

Foi demonstrado que indivíduos de 18 a 80 anos que possuíam um hábito de realização de atividades físicas apresentaram uma menor probabilidade de testar positivo para a infecção pelo SARS-CoV-2 (Green *et al.*, 2023). Em outro interessante estudo realizado com mais de 76 mil voluntários, os participantes que realizavam práticas de atividade física tiveram menos positividade de infecção pelo vírus. Observou-se, ain-

da, uma redução da gravidade da COVID-19, do tempo de hospitalização e da associação com a mortalidade (Lee *et al.*, 2022). No Brasil, Pitanga *et al.* (2022) realizaram um estudo com os participantes do projeto Estudo Longitudinal da Saúde do Adulto (ELSA), para analisar a associação entre AF de lazer e autorrelato da infecção pelo SARS-CoV-2. Os autores demonstraram que a prática regular de AF pode reduzir as complicações causadas pelo SARS-CoV-2, especialmente, entre aqueles que usaram práticas específicas para se proteger durante a pandemia.

### **3. Atividade Física e seu Papel na Imunidade ao SARS-CoV-2**

A ciência tem acumulado evidências de que a prática de AF ao longo da vida é associada a uma melhora da função cardiovascular, reduzindo a resistência vascular periférica, aumentando o diâmetro arterial e promovendo a melhora da complacência arterial, beneficiando, também, a função pulmonar e otimizando a dinâmica do sistema respiratório. Um sistema cardiorrespiratório mais resistente proporciona um melhor aporte de oxigênio aos músculos que estão constantemente ativos, potencializando as funções metabólicas, físicas, imunológicas e anti-inflamatórias e aumentando a qualidade de vida do indivíduo (Furtado *et al.*, 2021; Lira *et al.*, 2021).

A comunidade científica mundial da área da saúde, em uníssono, enfatizou a importância da manutenção da AF regular durante a pandemia, mesmo em condições de isolamento social, principalmente, por seu papel fundamental, não apenas no condicionamento físico e na saúde mental, mas, também, na saúde imunológica do organismo.

A prática regular de AF auxilia, de tal modo, na manutenção da imunovigilância e imunocompetência (Nieman, 2021) que indivíduos mais ativos demonstram ter resposta imune mais efetiva no reconhecimento e eliminação de uma ampla diversidade de patógenos (bactérias, vírus, fungos etc.). Alguns

estudos demonstraram que o exercício físico possui efeito positivo na homeostase imunológica, resultando em equilíbrio anti-inflamatório durante as variadas sessões de exercício, podendo representar uma estratégia não farmacológica complementar de prevenção e tratamento de doenças crônicas (Bartlett *et al.*, 2018; Scheffer; Latini, 2020; Wang *et al.*, 2020). Ainda, cada sessão de exercício físico, de moderado a vigoroso, durante 30 a 60 minutos, melhora a imunovigilância contra patógenos, estimulando a troca contínua de importantes populações de leucócitos ativados entre a circulação e os tecidos (Nieman, 2021), como neutrófilos, macrófagos, células natural killers (NK) e linfócitos T e B.

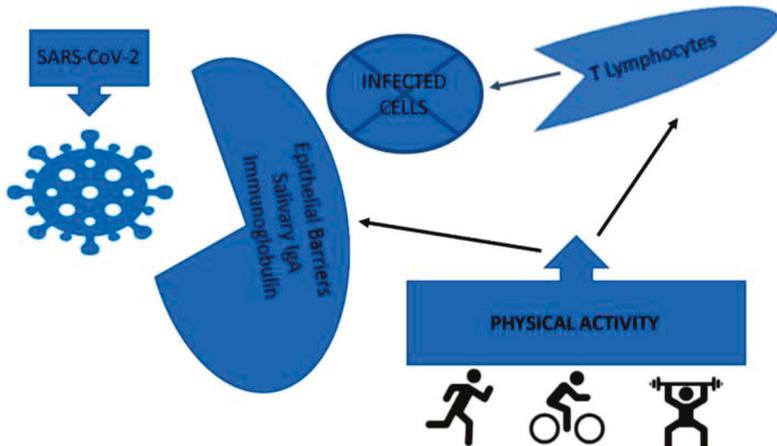
A imunidade contra a infecção pelo SARS-CoV-2 apresenta as etapas primária e secundária, respectivamente, mediadas pela imunidade inata e adaptativa. O conhecimento da imunidade ao vírus é fundamental para clarificar se os estímulos imunológicos desencadeados durante a atividade física leve, moderada ou intensa teriam papel protetor, ou não, na COVID-19.

A sinalização imune inata e a formação de inflamassomas, bem como a resposta inflamatória decorrente, são mecanismos importantes durante a infecção viral. No entanto, um mecanismo de *feedback* negativo durante a ativação do sistema imune inato deve ser induzido para que se consiga um mecanismo de regulação rigoroso, uma vez que a ativação excessiva pode levar à inflamação sistêmica e danos aos tecidos (Lee; Channappanavar; Kanneganti, 2020). O SARS-CoV-2 possui mecanismos para evitar a indução das respostas imunes inatas iniciais, bloqueando os interferons (IFN) antivirais do tipo 1 e permitindo a rápida replicação do vírus.

De um modo geral, no que se refere à imunidade inata, o treinamento físico resulta na adaptação imediata e tardia de várias funções dos macrófagos, como a produção aumentada de espécies reativas de oxigênio, *Reactive Oxygen Species* (ROS), após exercícios intensos. Estudos apontaram que o exercício físico de intensidade aguda aumentou o número de cé-

lulas NK, sua citotoxicidade e a produção de citocinas, como a IFN- $\gamma$  (Furtado *et al.*, 2021); já os exercícios de intensidade moderada podem estimular a capacidade fagocitária de macrófagos e neutrófilos (Barbosa; Rodrigues, 2020).

A imunidade adaptativa tem papel fundamental no controle das infecções virais, pela ação citotóxica dos linfócitos T CD8+ e pela produção de citocinas inflamatórias pelos linfócitos T CD4+ e anticorpos neutralizantes pelos linfócitos B. Os linfócitos T e B apresentam uma resposta entre 6 a 10 dias após o início dos sintomas. Tal resposta é vigorosa, induzindo o aumento da imunidade celular e a produção de anticorpos específicos contra o SARS-CoV-2 e resultando na diminuição da carga viral (Sette; Crotty, 2021). Estudo de Pitanga *et al.* (2022) atribuiu, parcialmente, o resultado de redução do risco de infecção por SARS-CoV-2 em indivíduos fisicamente ativos a uma maior concentração de células imunes, como linfócitos T, além do aumento dos níveis de IgA salivar, importante barreira imunológica da mucosa, como demonstrado na **Figura 2**.



**Figura 2-** Efeito do Impacto da Atividade Física sobre a Imunidade Celular e Barreira da Mucosa na Proteção contra a Infecção pelo SARS-CoV-2 (Pitanga *et al.*, 2022).

Uma vez que pessoas de meia-idade, idosos hipertensos, obesos e diabéticos têm um *status* imunológico alterado pela idade ou pelo desequilíbrio metabólico das doenças, eles também apresentam maior probabilidade de desenvolver sintomas agravados do SARS-CoV-2 (Bajaj *et al.*, 2021; Drucker, 2021). Em vista disso, a atividade física é uma estratégia não farmacológica para o tratamento de doenças relacionadas ao sedentarismo e indução da manutenção da imunocompetência (Scheffer; Latini, 2020). Apesar da pandemia alterar o estilo de vida das pessoas, impossibilitando-as de frequentar áreas abertas e fechadas, atualmente, no ano de 2023, com a redução do número de casos de COVID-19, o direito de ir e vir retornou a sua normalidade. Por isso, recomenda-se a prática regular de exercícios físicos, o que resulta não apenas em benefícios para o corpo, mas, também, para a saúde mental, reduzindo transtornos mentais e/ou seus sintomas, como a ansiedade e a depressão.

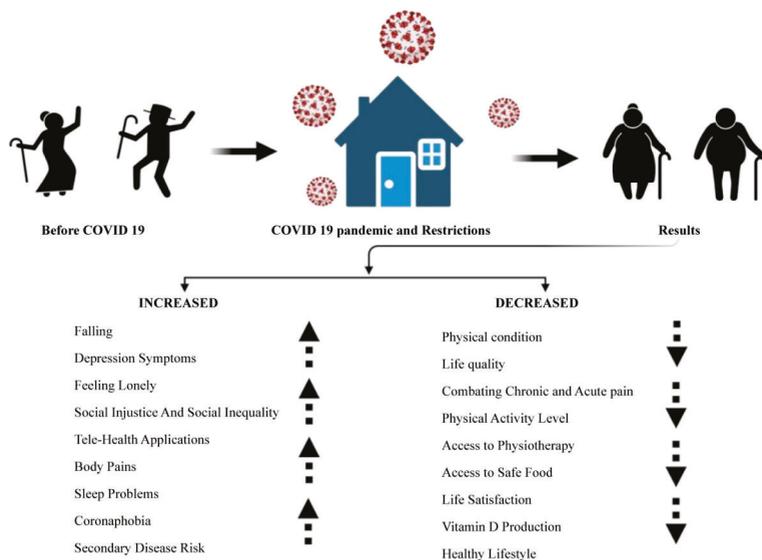
#### 4. Atividade Física e Saúde Mental na COVID-19

Em uma situação pandêmica, com a orientação da realização do isolamento social, incertezas sobre o futuro, problemas sociais e econômicos, impactam a saúde mental da população mundial. Apesar de ser uma estratégia importante para o controle da propagação do vírus, há uma relação direta entre o tempo de isolamento social e a gênese de doenças psiquiátricas.

A prática regular de AF associa-se, positivamente, à qualidade de vida, sendo descrita na literatura como uma medida não farmacológica para o tratamento e prevenção de diversas doenças e proporcionando inúmeros benefícios, tanto para a saúde física, como para a mental (Pitanga *et al.*, 2021). Ringin *et al.* (2022) demonstraram que o comportamento sedentário foi, indiretamente, associado à disfunção cognitiva

subjetiva, com implicações na gravidade da depressão.

Os idosos representaram um dos principais grupos de vulnerabilidade para transtornos mentais durante a pandemia da COVID-19, por estarem no grupo etário de risco, pelas comorbidades geriátricas, pela redução da participação em grupos religiosos ou espirituais pelo isolamento familiar, além de vários outros fatores, sumarizados na **Figura 3**. No entanto, esse grupo encontrou na AF a atenuação de sintomas de ansiedade e solidão (Pereira-Ávila *et al.*, 2021).



**Figura 3-** Efeito da COVID-19 nos idosos (Şevgin; Alptekin; Şevgin, *et al.*, 2021).

## 5. Atividade Física e Reabilitação da COVID Longa e Pós-COVID-19

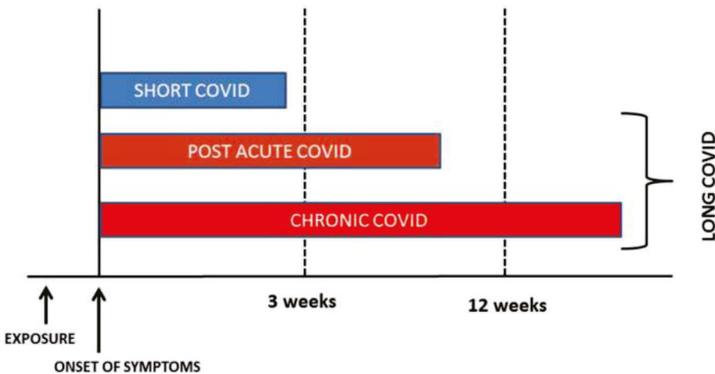
No início da pandemia da COVID-19, ainda não havia questionamento sobre a probabilidade de sintomas duradouros da doença. No entanto, com o passar dos meses e maior

aprofundamento acerca da morbidade de longo prazo, a COVID Longa ganhou destaque e necessidade de conhecimento ampliado. O autorrelato da pesquisadora britânica Elisa Perego também auxiliou no maior interesse sobre o tema.

A chamada “COVID Longa” é uma condição multissistêmica, que causa diversos sintomas: fadiga, falta de ar, tosse, dor no peito, palpitações, febre, dor de cabeça, dores musculares, problemas gastrointestinais e perda do paladar e do olfato, dentre outros (Filho; Lima, 2021).

Outro aspecto de manutenção dos sintomas a ser considerado é a condição pós-COVID, com intensidade de sintomas para muitos pacientes. No entanto, alguns pesquisadores propõem que essa entidade clínica faça parte de uma fase aguda ou inicial da própria COVID Longa. As estimativas apontam que 13% dos pacientes com COVID-19 apresentam sintomas que duram mais de 28 dias e 4,5% relatam duração superior a 8 semanas (Nieman, 2021; Nalbandian *et al.*, 2021).

Quanto à nomenclatura, Raveendran, Jayadevan e Sashidharan (2021) propuseram uma divisão da COVID Longa em 02 (duas) fases, como demonstrado na **Figura 4**, relacionadas ao tempo de duração dos sintomas: COVID Pós-Aguda (sintomas de 3-12 semanas) e COVID Crônica, com sintomas que perduram por mais de 12 semanas (Filho; Lima, 2021).



**Figura 4-** Classificação da COVID Longa (Raveendran; Jayadevan; Sashidharan, 2021).

O desequilíbrio imunológico causado por infecções virais pode estar associado aos sintomas crônicos, como ocorre na síndrome da fadiga crônica (SFC) e na mialgia em pacientes com encefalomielite, o que pode ocorrer também na COVID Longa. Atividade física, com aumento gradual na carga total, é recomendada para pacientes com SFC e mialgia, para reduzir a fadiga, melhorar a qualidade de vida em geral e evitar o agravamento dos sintomas. Os pesquisadores acreditam que essas possam ser diretrizes importantes para pacientes com COVID Longa (Nieman, 2021).

Deve-se considerar que não há diretrizes de retorno ao exercício, mas o repouso e nenhum exercício por 2 semanas, a partir de um resultado de teste positivo de COVID-19, é incentivado, sob a orientação de uma equipe de saúde (Nieman, 2021). Em suma, observa-se que há importantes dados que dão suporte à adoção de estratégias e medidas de saúde pública, no sentido de facilitar o acesso e a manutenção da atividade física durante a pandemia da COVID-19, com benefícios para todas as idades e contribuições para o fortalecimento físico, mental e imunológico, tão essenciais para o enfrentamento da doença.

## Referências

ABREU, J. M. *et al.* Effects of Physical Activity and Exercise on Well-Being in the Context Of the COVID-19 Pandemic. **Plos One**, v.17, n.01, e0260465, 2022.

BAJAJ, V. *et al.* Aging, Immunity, and COVID-19: How Age Influences the Host Immune Response to Coronavirus Infections? **Frontiers in Physiology**, v.12, n.11, p.e5714162021, 2021.

BARBOSA, S. F.; RODRIGUES, J. M. L. J. Resposta Imunológica ao Exercício Físico: Análise de Atividades Físicas de Alta e Moderada Duração. **Revista Multidisciplinar em Saúde**, v.1, n.3, p.89, 2020.

BARTLETT, D. B. *et al.* Ten Weeks Of High-Intensity Interval Walk Training is Associated With Reduced Disease Activity and Improved Innate Immune Function in Older Adults With Rheumatoid Arthritis: A Pilot Study. **Arthritis Research and Therapy**, v.20, n.01, p.127, 2018.

BEZERRA, A. C. V. *et al.* Fatores associados ao comportamento da população durante o isolamento social na pandemia de COVID-19. **Revista Ciência e Saúde Coletiva**, v.15 (suppl 1), 2020.

BOTTCHEER, L. B. Atividade Física como Ação para Promoção da Saúde. **Revista Gestão e Saúde**, p. 98-111, 2019.

DRUCKER, D. J. Diabetes, obesity, metabolism, and SARS-CoV-2 infection: the end of the beginning. **Cell Metabolism**, v.33, n.03, p.479-498, 2021.

FAUSTINO, A. M.; NEVES, R. Benefícios da Prática de Atividade Física em Pessoas Idosas: Revisão de Literatura. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v.12, n.5, p.e3012, 2020.

FILHO, A. S.; LIMA, A. COVID Longa e Pós-COVID. Subsecretaria de Saúde Gerência de Informações Estratégicas em Saúde. **Conecta-SUS**, Goiás, 2021.

FURTADO, G. E. *et al.* Sustaining Efficient Immune Functions With Regular Physical Exercise in the COVID-19 Era and Beyond. **European Journal of Clinical Investigation**, v. 51, n. 5, p. e13485, 2021.

GREEN, I. *et al.* A Higher Frequency of Physical Activity is Associated With Reduced Rates of SARS-CoV-2 Infection. **European Journal of General Practice**, v.29, n.2, p.2138855, 2023.

HAMRE, D.; PROCKNOW, J. J. A new virus isolated from the human respiratory tract. **Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine**, v.121, n.1, p.190-193, 1996.

KIRTIPAL N.; BHARADWAJ, S.; KANG, S. G. From SARS to SARS-CoV-2, insights on structure, pathogenicity and immunity aspects of pandemic human coronaviruses. **Infection, Genetics and Evolution**, v.85, p.104502, 2020.

LEE, K. H. *et al.* Physical Activity and the Risk of SARS-CoV-2 Infection, Severe COVID-19 Illness and COVID-19 Related Mortality in South Korea: A Nationwide Cohort Study. **British Journal of Sports Medicine**, v. 56, n.16, p. 901-912, 2022.

LEE, S.; CHANNAPPANAVAR, R.; KANNEGANTI, T. D. Coronaviruses: Innate Immunity, Inflammasome Activation, Inflammatory Cell Death, And Cytokines. **Trends in Immunology**, v.41, n.12, p.1083-1099, 2020.

LIRA, F. S. *et al.* Modulatory Effects of Physical Activity Levels on Immune Responses and General Clinical Functions in Adult Patients with Mild to Moderate SARS-CoV-2 Infections-A Protocol for an Observational Prospective Follow-Up Investigation: Fit-COVID-19 Study. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v.18, n.24, p.13249, 2021.

LOPEZ, C.T. High-Resolution Virus Pictures Help Researchers Develop Vaccines. **DOD News**, 2020. Disponível em: <https://www.defense.gov/News/Feature-Stories/Story/Article/2115411/high-resolution-virus-pictures-help-researchers-develop-vaccines/> Acesso em: 15 out. 2022.

MATTOS, S. M. *et al.* Recomendações de Atividade Física e Exercício Físico Durante a Pandemia COVID-19: Revisão de Escopo sobre Publicações no Brasil. **Revista Brasileira de Atividade Física e Saúde**, v. 25, p.1-12, 2020.

MORAES, T. N. S. *et al.* Fatores de Risco Associados a Pior Gravidade dos Sintomas da COVID-19 em Adultos Jovens. **Revista Educação em Saúde**, v. 10, n. 2, 2022.

MULABBI, E. N.; TWEYONGYERE, R.; BYARUGABA, D. K. The history of the emergence and transmission of human coronaviruses. **Onderstepoort Journal of Veterinary Research**, v.88, n.1, p.e1-e8, 2021.

MURALIDAR, S. *et al.* The emergence of COVID-19 as a global pandemic: Understanding the epidemiology, immune response and potential therapeutic targets of SARS-CoV-2. **Biochimie**, v.179, p.85-100, 2020.

NALBANDIAN, A. *et al.* Post-Acute COVID-19 Syndrome. **Nature Medicine**, v.27, p.601-615, 2021.

NIEMAN, D. C. Exercise Is Medicine for Immune Function: Implication for COVID-19. **Current Sports Medicine Reports**, v.20, n.8, p.395-401, 2021.

PEREIRA-ÁVILA, F. M. V. *et al.* Factors Associated with Symptoms of Depression Among Older Adults During the COVID-19 Pandemic. **Texto & Contexto - Enfermagem**, v. 30, p.e20200380, 2021.

PITANGA, F. J. G. *et al.* Atividade Física e Mortalidade por COVID-19 na Capital Brasileira: Uma Análise Ecológica. **Revista Brasileira de Medicina Esportiva**, v.27, n.6, p.573–577, 2021.

PITANGA, F. J. G. *et al.* Leisure Time Physical Activity and SARS-CoV-2 Infection Among ELSA-Brasil Participants. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v.19, n.21, p.14155, 2022.

RAVEENDRAN, A. V.; JAYADEVAN. R.; SASHIDHARAN, S. Long COVID: An overview. **Diabetology & Metabolic Syndrome**, v.15, n.3, p.869-875, 2021. Erratum in: **Diabetology & Metabolic Syndrome**, v.16, n.5, p.102504, 2022. Erratum in **Diabetology & Metabolic Syndrome**, v.16, n.12, p.102660, 2022.

RINGIN, E. *et al.* Psychological-Health Correlates of Physical Activity and Sedentary Behaviour During the COVID Pandemic. **Mental Health and Physical Activity**, v.23, p.100481, 2022.

SCHEFFER, D. D. L.; LATINI, A. Exercise-Induced Immune System Response: Anti-Inflammatory Status on Peripheral and Central Organs. **Biochimica et Biophysica Acta: Molecular Basis of Disease**, v.1866, n.10, p.165823, 2020.

SETTE, A.; CROTTY, S. Adaptive immunity to SARS-CoV-2 and COVID-19. **Cell**, v.184, n.4, p. 861-880, 2021.

ŞEVGIN, O.; ALPTEKIN, H. K.; ŞEVGIN, K. The Weak Ring of the COVID-19 Pandemic: The Elderly (A Literature Review). **Journal of Geriatric Medicine and Gerontology**, v.7, p.111, 2021.

SONG, Y. *et al.* Benefits of Exercise on Influenza or Pneumonia in Older Adults: A Systematic Review. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v.17, n.8, p.2655, 2020.

WANG, J. *et al.* Exercise Regulates the Immune System. **Advances in Experimental Medicine and Biology**, v.1228, p.395-408, 2020.

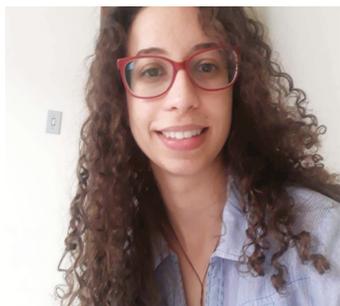
WHO. **World Health Organization**, 2020. Disponível em: <<https://www.who.int/>> Acesso em: 18 out. 2022.

## ▲ Sobre as autoras e os autores



### **Ana Paula Venuto Moura**

Doutora em Parasitologia pela UFMG em 2016, com mestrado em Ciências da Saúde pela Unimontes em 2009 e graduação em Ciências Biológicas pela PUC-MG em 1991. Realiza pesquisa com Doenças Infecciosas e Parasitárias, com foco em Leishmanioses e Doença de Chagas, com ênfase em diagnóstico e biologia molecular de parasitos, infecção experimental e novos alvos vacinais. Professora no Departamento de Biologia Geral e nos Programas de Pós-Graduação em Biotecnologia (PPGB) e Ciências da Saúde (PPGCS) na Universidade Estadual de Montes Claros (Unimontes). Membro da Liga de Imunologia das Doenças Infecciosas e Parasitárias da Unimontes.



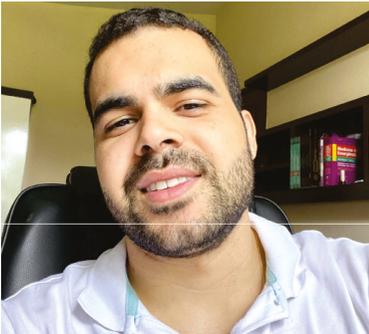
### **Carina Silva de Freitas**

Estudante do curso de medicina na Universidade Estadual de Montes Claros (Unimontes), tem interesse pelas áreas de fisiopatologia das doenças infecciosas, mecanismos imunes relacionados às doenças inflamatórias e infecciosas, medicina tropical, interação parasito-hospedeiro, saúde coletiva e medicina social. Atualmente é extensionista na Liga de imunologia das Doenças Infecciosas e Autoimunes da Unimontes.



### **Edson Rabelo Cardoso**

Possui mestrado em Biologia Celular pelo departamento de Morfologia da Universidade Federal de Minas Gerais (2007) e licenciatura plena e bacharel em Ciências Biológicas pela Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais (2004). Tem experiência na área de Morfologia, Bioquímica e Microbiologia, com ênfase em Embriologia, Biologia Celular, Histologia e Biologia da Reprodução. Atualmente é professor do curso de Medicina da FUNORTE.



### **Francisco Ferreira de Lima Neto**

Estudante de graduação de medicina na Universidade Estadual de Montes Claros. Participou ativamente da pesquisa científica, sendo parte dos projetos “Avaliação de leucócitos do sangue periférico em pacientes com COVID-19” (2020/2021) e “Panorama Nacional das Doenças Tropicais Negligenciadas e Participação do Estado de Minas Gerais neste Contexto” (2021/2022). Agraciado com bolsas de pesquisa BIC/UNI e FAPEMIG em ambos os projetos. Contribuiu como monitor na disciplina “Imunologia e Mecanismos de Agressão e Defesa” no ano letivo de 2021. Minha dedicação também se estendeu às ligas acadêmicas, onde participou ativamente da “Liga de Imunologia das Doenças Infecciosas e Autoimunes” por três anos e assumiu a diretoria em ambas as associações, incluindo a “Liga Acadêmica Norte Mineira de Clínica Médica”.



### **Guilherme Carvalho Vieira**

Mestrando em História pelo Programa de Pós-Graduação em História (PPGH) e Graduado em Educação Física Licenciatura, ambos, pela Universidade Estadual de Montes Claros UNIMONTES. Membro do grupo de Estudos em História do Esporte e da Educação Física GEHEF/CNPq e também do Laboratório de Estudos Pesquisas e Extensão do Lazer -LUDENS da UNIMONTES. Participou da Liga de Imunologia das Doenças infecciosas e Autoimunes - LIDIA da Unimontes. Foi representante discente no Conselho de Ensino, Pesquisa e Extensão (CEPEX) da UNIMONTES.



### **Laura Verônica Azevedo Silva**

Estudante de graduação do curso de Ciências Biológicas Bacharelado pela Universidade Estadual de Montes Claros. Atua no laboratório de Bioinformática e Bioprodutos na área de produtos naturais no controle de parasitas. Integra o corpo diretório da Liga de Imunologia e Doenças Infecciosas e Autoimunes da Unimontes atuando como Vice- Secretária.



### **Lavinya Cardoso da Silva**

Graduanda em Enfermagem pela Universidade Estadual de Montes Claros – UNIMONTES. Participante do Programa Institucional de Iniciação Científica Voluntária (ICV) e membro da Liga de Imunologia das Doenças Infecciosas e Autoimunes (LIDIA) da Universidade Estadual de Montes Claros.



### **Laylla Caroline Vieira Nobre**

Mestranda em Alimentos e Saúde pelo Instituto de Ciências Agrárias - UFMG. Licenciada em Ciências Biológicas pela Universidade Estadual de Montes Claros - UNIMONTES. ICV - Laboratório de Genética da Conservação; IC no Laboratório de Ecologia Vegetal; Participação no programa PIBID/Unimontes. Atuou como membro da Liga de Imunologia das Doenças Infecciosas e Autoimunes.



### **Lorrayne Ribeiro Farias**

Possui graduação em Ciências Biológicas Licenciatura pela Universidade Estadual de Montes Claros (2023). Atuou no projeto PIBID como bolsista, e desenvolveu um projeto de iniciação científica voluntária durante a graduação. Participa como membro da Liga de Imunologia das Doenças Infecciosas e Autoimunes (LIDIA) criada pelo departamento de Fisiopatologia da Universidade Estadual de Montes Claros.



### **Luany Caxangá Carneiro**

Estudante de graduação do curso de Medicina pela Universidade Estadual de Montes Claros (UNIMONTES). Já atuou como membro da Liga de Imunologia das Doenças Infecciosas e Autoimunes da Unimontes.



### **Lucas Gabriel Pimenta Resende**

Estudante de graduação do curso de Enfermagem pela Universidade Estadual de Montes Claros.



### **Maria Júlia Gomes Marques**

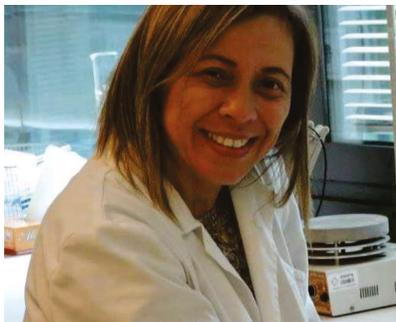
Licenciada em Ciências Biológicas pela Universidade Estadual de Montes Claros - UNIMONTES. Atuou como bolsista do Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica da Unimontes - BIC/UNI e estagiária do Laboratório de Micropropagação (LAM) da UNIMONTES. Auxiliou no desenvolvimento de pesquisas relacionadas às espécies vegetais do cerrado.

Atuou como monitora da disciplina de Histologia por 1 ano. Lecionou por 3 anos consecutivos no Projeto de Extensão Núcleo de Atividades para a Promoção de Cidadania - NAP. Integrante da Liga de Imunologia das Doenças Infecciosas e Autoimunes - LIDIA. Atualmente é mestranda no Programa de Pós-Graduação em Botânica Aplicada pela Universidade Estadual de Montes Claros.



### **Maria Thereza Martins Pereira Mesquita**

Estudante de graduação do curso de Ciências Biológicas - Bacharelado pela Universidade Estadual de Montes Claros.



### **Marileia Chaves Andrade**

Possui graduação em Ciências Biológicas pela Universidade Federal de Minas Gerais (1995), mestrado em Imunologia pela Universidade Federal de Minas Gerais (1999), doutorado em Imunologia pela Universidade Federal de Minas Gerais (2003), e pós-doutorado pelo Centro de Pesquisa René Rachou-FIOCRUZ-MG (2006). Professora da Universidade Estadual de Montes Claros-UNIMONTES, integrante do corpo docente do Programa de pós-graduação em Ciências da Saúde (PPGCS). Membro da Liga de Imunologia das Doenças Infecciosas e Autoimunes da Unimontes.



### **Mateus dos Reis Zuba dos Santos**

Estudante do sétimo período do Curso de Ciências Biológicas da Universidade Estadual de Montes Claros – UNIMONTES. Integrante do Laboratório de Bioinformática e Bioprodutos (LaBio), onde atua como pesquisador desenvolvendo pesquisas relacionadas a Bioprodutos e óleos de castanhas do Cerrado. Atualmente realiza estágio na MSD Saúde Animal no site Montes Claros, no setor de Controle de Qualidade Biológico.



### **Mayra Domingues Cardoso**

Graduanda de Enfermagem pela Universidade Estadual de Montes Claros (Unimontes-MG) com previsão de conclusão em dezembro de 2026.



### **Nathália Zenaide Durães Soares**

Graduada em Ciências Biológicas Licenciatura pela Universidade Estadual de Montes Claros e mestranda no Programa de Pós Graduação em Alimentos e Saúde na Universidade Federal de Minas Gerais.



### **Patricia Aparecida Dias Almeida Santos**

Estudante do curso de Educação Física-Bacharelado na Universidade Estadual de Montes Claros. Integrante do Grupo de Estudos e Pesquisas em Neurociência, Exercício, Saúde e Esportes (GENESEs - Unimontes)/ Extencionista no Curso Estratégias de Redução de Comportamento Sedentário em Instituições de Longa Permanência para Idosos (ILPIs) e integrante da

Liga de Imunologia das Doenças de Infecciosas e Autoimunes, e estagiária do Laboratório de Exercício Unimontes.



### **Rhaisa Souza Dias**

Estudante de Enfermagem - Bacharelado na Universidade Estadual de Montes Claros (UNIMONTES). Atuante na pesquisa e no campo prático da enfermagem. Atualmente, realiza estágio extracurricular no Hospital Universitário Clemente de Faria, com foco no Bloco Cirúrgico, até 2024. Membro ativo da Liga Acadêmica de

Metabolismo e Diabetes (LAMBDA), participando de atividades relacionadas ao ensino, pesquisa e extensão. Integrou a Liga Acadêmica de Imunologia das Doenças Infecciosas e Autoimunes (LIDIA) da Unimontes por dois anos. Dedicase também à comunidade através do estágio extracurricular na Secretaria Municipal de Saúde de Montes Claros, no projeto “Imuniza MOC: Eu participo”, colaborando com a organização da Mostra Científica de Enfermagem da UNIMONTES.



### **Talita Antunes Guimarães**

Graduada em Farmácia Bioquímica/Industrial com especialização em Farmacologia Clínica pela Universidade Estadual de Montes Claros (Unimontes), mestrado em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Federal de Alfenas (UNIFAL) e doutorado em Ciências da Saúde pela Unimontes. Atualmente é professora da educação superior na Universidade Estadual de Montes Claros,

na Faculdade de Ciências Odontológicas (FCO) e no Centro Universitário FIPMoc (UNIFIPMOC) nos cursos de medicina, farmácia e enfermagem, atuando nas áreas de fisiologia, farma-

ciologia, patologia clínica e nos módulos de Mecanismos de Agressão e Defesa e Funções Fisiológicas e na orientação de trabalho de conclusão de curso. É membro da Liga de Imunologia das Doenças Infecciosas e Autoimunes da Unimontes, e revisora do periódico Revista Unimontes científica (RUC).



### **Tatiele Henriques**

Graduada em Ciências Biológicas bacharelado na Universidade Estadual de Montes Claros (UNIMONTES), atualmente mestranda do programa de pós-graduação de botânica aplicada (PPGBOT) na Unimontes.



### **Valter Hernando Silva**

Graduando em farmácia pelo Centro universitário UNIFIPMOC, sendo atualmente presidente da Liga de Imunologia das Doenças Infecciosas e Autoimunes da UNIMONTES, e diretor científico da liga Acadêmica de letramento em saúde da UNIMONTES. Aluno voluntário de iniciação científica no grupo de pesquisa em metabolismo e saúde do programa de pós-graduação em ciências da saúde PPGCS.



### **Vitória Louise Mendes Fonseca**

Graduada em Ciências Biológicas Licenciatura pela Universidade Estadual de Montes Claros (2023), é membro da Liga de Imunologia das Doenças Infecciosas e Autoimunes. Atuou no projeto PIBID e realizou Iniciação Científica Voluntária na área de Imunologia. Atualmente realiza pesquisa sobre Metodologias Ativas para o ensino de Imunologia na Educação Básica e Superior através de produções cinematográficas e atua como professora no Ensino Médio da Educação Básica e Pré-Vestibular.



### **Viviane de Oliveira Vasconcelos**

Bióloga, formada pela Universidade Federal de Juiz de Fora, MG, doutorado em Parasitologia pela Universidade Federal de Minas Gerais. Professora dos cursos da área de Saúde da Universidade Estadual de Montes Claros. Participa da Liga de Imunologia de Doenças Infecciosas e Autoimunes. Professora Permanente do Curso de Pós-graduação em Botânica Aplicada pela Unimontes. Tem experiência nas áreas de controle parasitários e vetores das principais doenças infecciosas e parasitárias utilizando produtos de origem vegetal.



**Waldemar de Paula Júnior**

Graduação em Farmácia Bioquímica pela Universidade de Ribeirão Preto (1997), mestrado em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Federal do Paraná (2004) e doutorado em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Federal de Ouro Preto (2022). Atualmente é professor de educação superior, do departamento de Fisiopatologia da Universidade Estadual de Montes Claros (UNIMONTES), na área de imunologia e no módulo Mecanismos de Agressão e Defesa e Coordenador da Liga de Imunologia das Doenças Infeciosas e Autoimunes.

**©Editora Unimontes**  
Campus Universitário Professor Darcy Ribeiro  
Montes Claros - Minas Gerais - Brasil  
CEP 39401-089 - CAIXA POSTAL 126  
[www.editora.unimontes.br](http://www.editora.unimontes.br)  
[editora@unimontes.br](mailto:editora@unimontes.br)



Apoio:



ISBN 978-65-86467-61-1

