

COLEÇÃO - COVID-19 NO BRASIL:
IMPACTOS E PAPEL DA EQUIPE MULTIPROFISSIONAL

Volume 1

COVID-19 e a pandemia no Brasil



© Copyright 2022. Centro Universitário São Camilo.
COVID-19 NO BRASIL: IMPACTOS E PAPEL DA EQUIPE MULTIPROFISSIONAL
Volume 1 - COVID-19 e a Pandemia no Brasil

ADMINISTRAÇÃO SUPERIOR CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO CAMILO

Prof. Me. João Batista Gomes de Lima

(Reitor)

Anísio Baldesin

(Vice-Reitor e Pró-Reitor Administrativo)

Prof. Dr. Carlos Ferrara Junior

(Pró-Reitor Acadêmico)

Produção editorial

Bruna San Gregório - Coordenadora Editorial

Cintia Machado dos Santos - Analista Editorial

Organizadores:

Vera Silvia Frangella; Fábio Mitsuo; Paulo Roberto Veiga Quemelo; Aline de Piano Ganen

Autores Volume 1:

Claudia Biasutti; Eliana de Aquino Bonilha; André Luiz de Moura; Paulo Roberto Veiga Quemelo; Luiz Cesar Peres; João Silvestre Silva Junior; Cristiane Helena Gallasch; Dyana Alves Henriques; Fábio Mitsuo Lima; Marjorie Mendes Marini; Michelangelo Juvenale; Elisabete Chapina Ohara; Ivonete Giacometti Sanches Kowalski; Lourdes Bernadete dos Santos Pito Alexandre.

C914

v.1

COVID-19 e a pandemia no Brasil, volume 1 / Vera Silvia Frangella (Org.) et al. -- São Paulo: Setor de Publicações - Centro Universitário São Camilo, 2021. - (Coleção COVID-19 no Brasil: impactos e papel da equipe multiprofissional).

100 p.

Vários autores

ISBN 978-65-86702-17-0

1. COVID-19 2. Pandemias 3. Multidisciplinar 4. Saúde - Brasil I. Frangella, Vera Sílvia II. Mitsuo, Fábio III. Quemelo, Paulo Roberto Veiga IV. Ganen, Aline de Piano V. Título

CDD: 616.2414

Ficha Catalográfica elaborada pela Bibliotecária Ana Lucia Pitta - CRB 8/9316

É PROIBIDA A REPRODUÇÃO TOTAL OU PARCIAL DE TEXTOS, FOTOS, ILUSTRAÇÕES
E INFOGRÁFICOS SEM A DEVIDA CITAÇÃO.



Envie suas perguntas para secretariapublica@saocamilo-sp.br

APRESENTAÇÃO DA COLEÇÃO

Esta coleção apresenta um compilado de temáticas importantes relacionadas a um assunto atual, emergencial, ainda em investigação, de grande interesse e que ainda causa vários e intensos impactos mundiais, tanto na vida do ser humano e suas famílias, como nas políticas de saúde, econômicas e sociais. Trata-se, portanto, de assuntos relacionados à pandemia do século XXI, causada pela COVID-19.

As temáticas apresentam-se em 3 volumes e neste primeiro são contempladas as características do vírus, o diagnóstico, o tratamento não hospitalar e a prevenção, além disso aborda as repercussões da COVID-19 no ambiente de trabalho e as mudanças na forma de atendimento, como a telessaúde e telemedicina. Esperamos que a visão multidisciplinar dos autores do volume 1 possa contribuir com o avanço do conhecimento e seja uma fonte de consulta sobre o tema COVID-19 e Pandemia no Brasil.

Dessa forma, esperamos que este material sirva como ferramenta de consulta facilitadora para a prática assistencial dos profissionais da área da saúde frente à COVID-19.

Desejamos, assim, uma ótima leitura!

COMISSÃO ORGANIZADORA

INTRODUÇÃO

5

1 - FUNDAMENTAÇÃO - A DOENÇA COVID-19: DEFINIÇÃO, SINTOMATOLOGIA, FASES DE MANIFESTAÇÃO, COMPLICAÇÕES E SEQUELAS

7

2 - OS RUMOS DA PANDEMIA DE COVID-19 NO BRASIL E NO MUNDO

17

3 - FARMACOTERAPIA AMBULATORIAL DO PACIENTE COM COVID-19

27

4 - A PANDEMIA E OS IMPACTOS NO MODELO DE ATENDIMENTO NO BRASIL: SAÚDE DIGITAL E TELESSAÚDE

34

5 - COVID-19 SOB A ÓTICA DA MEDICINA DO TRABALHO

40

6 - CORONAVÍRUS 2 - CAUSADOR DA SÍNDROME RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE (SARS-CoV2)

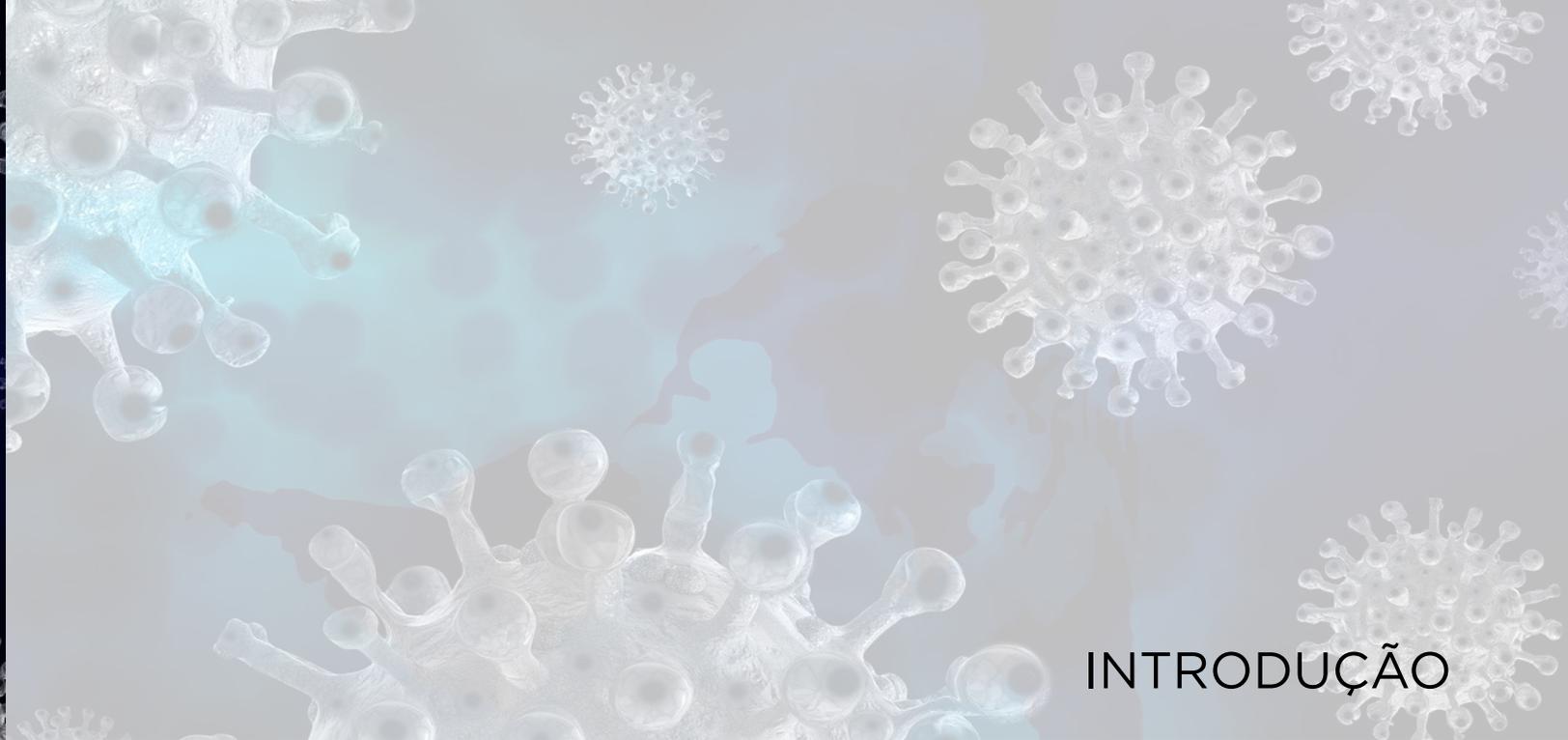
49

7 - IMUNIZAÇÃO CONTRA A COVID-19

62

REFERÊNCIAS/SOBRE OS AUTORES

83



INTRODUÇÃO

O novo Coronavírus rapidamente se disseminou através dos países, causando a pandemia do século XXI e se tornando uma nova e grande ameaça global, por conta de seus graves sintomas, complicações, alta letalidade e impactos gerados.

Enquanto ainda hoje se pesquisam as novas variantes do vírus, bem como tratamento e cura para a COVID-19, medidas continuam sendo recomendadas mundialmente, como: distanciamento social, higienização de mãos e superfícies, além do uso de máscara e de álcool em gel, implementadas desde o início da pandemia (além do lockdown) e, mais recentemente, a imunização, a fim de se tentar conter a pandemia já instalada. Apesar disso, a COVID-19 ainda é um grande desafio por conta do surgimento de novas variantes do vírus; seus impactos mundiais gerados nas políticas de saúde, econômicas e sociais; bem como à sua complexidade, altos índices de contaminação, óbitos, sequelas e comprometimentos após sua fase aguda da doença, sem falar no impacto psicológico gerado pela doença, medidas restritivas para sua prevenção e perdas dos entes queridos, além da sobrecarga e estresse dos profissionais da área da saúde que atuam na linha de frente da assistência aos acometidos pela doença. Em virtude desse cenário, muitos estudos ainda são realizados com intuito de se obter respostas seguras para a prevenção, controle e cura dessa doença.

Apesar do risco eminente de contaminação pessoal, estratégias e intervenções precisaram ser adotadas pela equipe multiprofissional de assistência aos indivíduos acometidos pela COVID-19, sendo constantemente atualizadas, visando-se auxiliar na prevenção, recuperação, melhor prognóstico desses pacientes, assim como no controle das complicações causadas pela doença.

Em seu primeiro momento, a infecção por COVID-19 acometeu principalmente a população idosa, devido à maior vulnerabilidade desses indivíduos. Estudo transversal desenvolvido por LI *et al.*, em 2020, em Wuhan, com 182 idosos, por meio da aplicação da ferramenta Mini Avaliação Nutricional (MAN), identificou que 27,5% desses participantes apresentavam risco nutricional e 52,7% desnutrição. Em combinação com esses resultados verificou-se também a ocorrência nesses idosos de: diabetes, medida da circunferência de panturrilha baixa, albumina e pré-albumina reduzidas. Esses dois últimos marcadores foram relacionados com o prognóstico e a progressão da Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA). Em contraponto, hoje também se sabe que pacientes obesos e com comorbidades, quando acometidos pela COVID-19, também apresentam piores prognósticos.

Atualmente, são consideradas populações de risco para a COVID-19 grave: portadores de doenças crônicas, como: hipertensão, diabetes, asma e doenças pulmonares, tabagistas, pessoas acima de 60 anos, gestantes, puérperas e crianças menores de 5 anos. Estudos recentes apontam que os grupos de risco com maior mortalidade por coronavírus são: obesos, renais crônicos acima do grau 3, portadores de doenças autoimunes e/ou hematológicas.

Na hospitalização, o quadro nutricional dos pacientes é diversificado, sendo a presença da desnutrição um importante fator complicador. Assim, há indivíduos hospitalizados inicialmente sem desnutrição inicial; outros com desnutrição moderada e/ou com ingestão alimentar comprometida (menor de 70%) e outros já com desnutrição grave instalada e/ou ingestão alimentar inferior a 50%, sendo que a COVID-19 compromete ainda mais esse estado nutricional admissional e, quanto mais desnutrido é o indivíduo, mais chances ele tem de complicações e pior é seu prognóstico.

Após meses de pandemia por COVID-19, relatos e uma série de casos e estudos epidemiológicos começaram a chamar a atenção para o aumento progressivo de pacientes que necessitam de cuidados de saúde após o quadro agudo da doença, a fim de tratamento de sequelas e reabilitação. Segundo o superintendente-geral da Associação Fluminense de Reabilitação, Telmo Hoelz, cerca de 23% das pessoas que adquiriram COVID-19 irão precisar de reabilitação, o que, no Brasil, corresponde a 4 milhões e 71 mil pessoas com necessidade dessa atenção. Dentre os principais motivos do atendimento em reabilitação após COVID-19, podem-se destacar: o comprometimento nutricional, a perda ponderal e de massa magra e a sarcopenia aguda, que é caracterizada como insuficiência muscular esquelética aguda, com redução da qualidade e quantidade dessas fibras musculares, afetando seriamente a funcionalidade e a qualidade de vida desses indivíduos.

Esses são, então, alguns pontos a serem detalhados no transcorrer dos capítulos desse E-BOOK, visando-se trazer informações que mostrem o papel e a importância de cada profissional da saúde e do trabalho em equipe, e que possam auxiliar na prática desses profissionais, em prol da melhor assistência prestada aos indivíduos acometidos pela COVID-19 e também aos seus familiares, propiciando melhor prognóstico, longevidade, qualidade de vida e dignidade a todos.

CAPÍTULO

1

FUNDAMENTAÇÃO -
A DOENÇA COVID-19:
DEFINIÇÃO,
SINTOMATOLOGIA,
FASES DE
MANIFESTAÇÃO,
COMPLICAÇÕES e
SEQUELAS

Claudia Biasutti

Os primeiros casos relatados de uma nova pneumonia grave foram em Wuhan, China, em dezembro de 2019. Sua disseminação, após alguns meses, para os vários continentes apresentou-se com o número de casos e mortes aumentados diariamente.

O vírus causador desta infecção inicialmente foi denominado como Novo Coronavírus 2019 (2019-nCoV) pelo Centro de Controle e Prevenção de Doenças chinês, e posteriormente renomeado pelo Comitê Internacional de Taxonomia Viral para Síndrome Respiratória Aguda Grave pelo Coronavírus 2 (SARS-CoV2), devido à sua similaridade com o SARS-CoV, já conhecido.

Em 11 de março de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) reconheceu a propagação dessa infecção como pandemia e passa então a chamar a doença relacionada a este vírus como Doença do Coronavírus 2019 (COVID-19).

Essa infecção viral é transmitida através de gotículas respiratórias e afeta primariamente o pulmão. Contudo, outros órgãos também podem ser acometidos, o que pode levar a diagnósticos tardios ou equivocados. Muitas pesquisas sobre a COVID-19 continuam sendo realizadas para melhorar o conhecimento sobre as várias apresentações clínicas desta doença, com intuito de diminuir a morbidade e mortalidade dos indivíduos infectados.

Neste capítulo serão apresentados os principais sinais e sintomas da doença, bem como as suas complicações e sequelas já descritas no momento.

Definições relacionadas à COVID-19

A COVID-19, segundo o Ministério da Saúde (MS), é uma infecção respiratória aguda causada pelo coronavírus SARS-CoV2, potencialmente grave, de elevada transmissibilidade e de distribuição global.

A definição de síndrome gripal (SG) é um quadro respiratório agudo, caracterizado por pelo menos dois dos seguintes sinais e sintomas:

- febre (mesmo que referida),
- calafrios,
- dor de garganta,
- dor de cabeça,
- tosse,
- coriza,
- distúrbios olfativos ou gustativos.

Em crianças, além dos itens anteriores, considera-se também obstrução nasal, na ausência de outro diagnóstico específico. Em idosos, deve-se considerar também critérios específicos como: síncope, confusão mental, sonolência excessiva, irritabilidade e inapetência. Na suspeita de COVID-19, a febre pode estar ausente e sintomas gastrointestinais como diarreia, podem estar presentes.

A Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) é definida como uma síndrome gripal que apresenta dispneia/desconforto respiratório ou pressão persistente no tórax, saturação de oxigênio menor que 95% em ar ambiente ou coloração azulada de lábios ou rosto. Para as crianças, os principais sintomas incluem: taquipneia (maior ou igual a 70

rpm para menores de 1 ano e maior ou igual a 50 rpm para crianças maiores que 1 ano), hipoxemia, desconforto respiratório, alteração da consciência, desidratação, lesão miocárdica, elevação de enzimas hepáticas, disfunção da coagulação, rabdomiólise, cianose central ou saturação de oxigênio de pulso (SpO₂) menor que 90-92% em repouso e ar ambiente, letargia, convulsões e dificuldade de alimentação/recusa alimentar.

Transmissibilidade do SARS-CoV2

O SARS-CoV2 pertence ao subgênero Sarbecovírus da família Coronaviridae e é o sétimo coronavírus conhecido a infectar seres humanos, sem até o momento ter sido identificado o seu reservatório silvestre.

De acordo com as evidências mais atuais, o SARS-CoV2, da mesma forma que outros vírus respiratórios, é transmitido por três modos: por contato, gotículas ou por aerossóis. A transmissão da doença pode ocorrer diretamente, pelo contato com pessoas infectadas, ou indiretamente, pelo contato com superfícies ou objetos utilizados pela pessoa infectada. A epidemiologia do SARS-CoV2 indica que a maioria das infecções se espalha por contato próximo, menos de 1 metro, principalmente por meio de gotículas respiratórias. A transmissão por partículas menores contendo o SARS-CoV2 suspensas no ar, aerossóis, na comunidade são incomuns, entretanto pode ocorrer em circunstâncias especiais como em alguns procedimentos médicos em vias aéreas.

A maioria da transmissão ocorre de pessoas sintomáticas para outras. Também já é conhecido que muitos pacientes podem transmitir a doença durante o período de incubação, geralmente 48 horas antes do início dos sintomas. Estas pessoas estão infectadas e eliminando vírus, mas ainda não desenvolveram sintomas, sendo consideradas pré-sintomáticas. Há alguma evidência de que a disseminação a partir de portadores assintomáticos é possível, embora se pense que a transmissão seja maior quando as pessoas estão pré-sintomáticas ou sintomáticas. Segundo a OMS, indivíduos assintomáticos têm muito menos probabilidade de transmitir o vírus do que aqueles que desenvolvem sintomas.

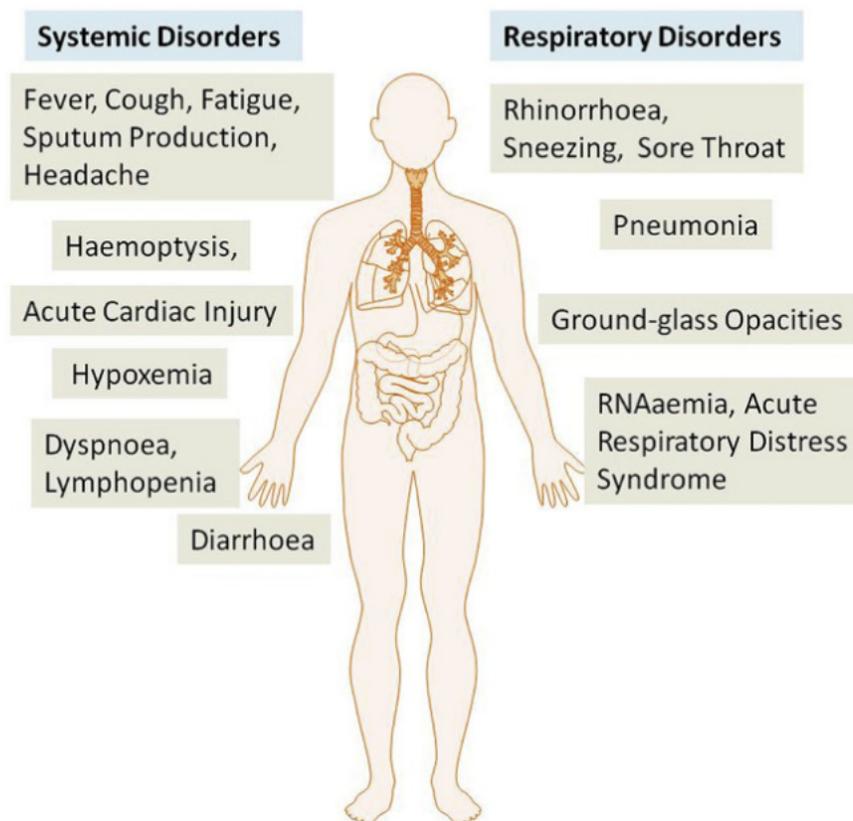
A suscetibilidade da população frente a essa infecção é geral, por ser um novo vírus e pelo seu potencial pandêmico. A imunidade após a infecção pelo SARS-CoV2 gera, na maioria da população, proteção contra reinfecção por meses. O risco de reinfecção é reduzido em 83% por pelo menos 5 meses. Em um estudo realizado no Reino Unido entre setembro de 2020 a dezembro de 2020, 0,7% dos indivíduos testados tinham sido reinfecados¹. Já em relação a imunidade desenvolvida a partir da vacinação contra o SARS-CoV2, necessita-se de mais estudos para avaliação de sua proteção a longo prazo e contra as variantes virais que estão surgindo no decorrer desta pandemia.

Sintomatologia e fases de manifestação da COVID-19

O período de incubação é definido como o tempo entre a infecção e o início dos sintomas. Para o SARS-CoV2, é estimado que seja entre 1 a 14 dias, com mediana de 5 a 6 dias.

A apresentação clínica pode variar de casos assintomáticos e manifestações clínicas leves, até quadros moderados, graves e críticos, sendo necessária atenção especial aos sinais e sintomas que indicam piora do quadro clínico que exijam a hospitalização do paciente. O Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) de Atlanta, EUA, relata que 83 a 99% dos pacientes com COVID-19 apresentam febre; 59 a 82% tosse; 44 a 70% fadiga; 40 a 80% anorexia; 31 a 40% falta de ar; 28 a 33% escarro e 11 a 35% mialgia. (Figura 1)

Figura 1: Comprometimento sistêmico e respiratório pela infecção SARS-CoV2



Fonte: Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. J Autoimmun. 2020;109:102433

A maioria das pessoas com COVID-19 desenvolveram sintomas leves (40%) ou moderados (40%), mas aproximadamente 15% podem desenvolver sintomas graves que requerem suporte de oxigênio e cerca de 5% podem evoluir para a forma crítica da doença. No Brasil, a taxa de letalidade desta doença está em torno de 2,8%².

As crianças e os adolescentes geralmente adoecem menos e têm sintomas mais leves da infecção pelo SARS-CoV2 em comparação com os adultos. Também são menos propensos a apresentar COVID-19 grave. Já as grávidas com COVID-19 parecem manifestar menos sintomas como febre, dispneia e mialgia comparadas com mulheres não grávidas em idade reprodutiva com risco maior de admissão em unidade de terapia intensiva ou necessidade de ventilação invasiva.

De uma forma geral, essa doença pode ser classificada em:

- Caso assintomático: se caracteriza por teste laboratorial positivo para COVID-19 e ausência de sintomas;
- Caso leve: se caracteriza pela presença de sintomas não específicos, como: tosse, dor de garganta ou coriza, seguido, ou não, de anosmia, ageusia, dor abdominal, febre, calafrios, mialgia, fadiga e/ou cefaleia;
- Caso moderado: os sintomas mais frequentes podem incluir desde os sinais leves da doença, como tosse persistente e febre diária, até sinais de piora progressiva como adinamia, prostração, hiporexia, diarreia, mais a presença de pneumonia sem sinais ou sintomas de gravidade;
- Caso grave: considera-se a presença de síndrome respiratória aguda grave;
- Caso crítico: os principais sintomas são: sepse, Síndrome Do Desconforto Respiratório Agudo (ARDS), insuficiência respiratória grave, disfunção de múltiplos órgãos, pneumonia grave, necessidade de suporte respiratório e internação em unidade de terapia intensiva.

O sistema respiratório é o principal local de acometimento do SARS-CoV2, sendo os sinais e os sintomas relacionados ao seu comprometimento, os mais frequentes. Alguns pacientes podem rapidamente evoluir dentro da lesão pulmonar aguda para quadros mais graves como ARDS. A mediana do intervalo entre o início dos sintomas e o desenvolvimento da dispneia, a admissão hospitalar e a presença de ARDS é de 5, 7 e 8 dias respectivamente.

Alguns indivíduos com COVID-19 parecem desafiar a base fisiológica da hipóxia e se descrevem como confortáveis sem sinais de sofrimento em ar ambiente, mesmo com a SpO₂ e a saturação arterial de oxigênio (SO₂) tão baixas quanto 62% e 69%, respectivamente, a chamada hipoxemia silenciosa. Por isso, a medida da saturação de oxigênio durante o exame físico de indivíduos com COVID-19 deve ser realizada para melhor avaliação do paciente.

Em uma revisão³ sobre as alterações pulmonares encontradas na tomografia computadorizada (TC) de tórax em 2.814 pessoas com COVID-19, o achado mais frequente foi a opacidade em vidro fosco, seguido da consolidação. Entretanto, estas alterações podem variar de acordo com o paciente e com a fase da doença. Outros achados como espessamento do septo interlobular, padrão reticular e apresentações atípicas como broncograma aéreo, espessamento da parede brônquica, nódulo, derrame pleural e linfadenomegalia, também podem estar presentes. Um estudo chinês⁴ demonstrou que em 877 indivíduos com COVID-19 leve/moderado e em 173 com doença grave, somente 17,9% e 2,9% dos pacientes, respectivamente, não apresentaram alterações radiológicas em tórax.

O SARS-CoV2 pode afetar outros órgãos além do pulmão de forma direta ou indiretamente pela resposta do hospedeiro. A enzima conversora de angiotensina 2 (ECA-2), que é o receptor principal para a entrada do vírus nas células do hospedeiro, é encontrada abundantemente no trato respiratório, mas também nas células do endotélio vascular, no coração, no intestino e nos rins. A ECA-2 participa do sistema renina-angiotensina e tem como função a conversão de angiotensina I em angiotensina II, assim como também é responsável pela vasodilatação e por processos inflamatórios. Por participar de mecanismos fisiológicos importantes, um desequilíbrio nas suas funções pode desencadear alterações em todos os sistemas.

As manifestações cardíacas de pacientes com COVID-19 podem ocorrer devido a hipoxemia e insuficiência respiratória, ao efeito direto do vírus no coração ou secundário à resposta inflamatória, às alterações metabólicas, ruptura de placa ou oclusão coronariana por trombos, como também em decorrência do uso de medicamentos. Hipertensão, miocardite aguda e fulminante, arritmias ventriculares, fibrilação atrial, hipotensão, falência cardíaca, síndrome coronariana aguda, têm sido relatadas. Em uma pesquisa⁵ em que foram avaliados 138 indivíduos com COVID-19 no período de janeiro a fevereiro de 2020, 16,7% tiveram arritmias cardíacas com risco maior naqueles que precisaram de cuidados de terapia intensiva. Menos frequentemente, dor torácica ou em aperto e palpitações sem febre podem ser os sintomas iniciais da doença. Eventualmente alguns destes pacientes irão progredir com sintomas respiratórios concomitantes. Indivíduos com COVID-19 que se recuperam da doença aguda podem, como resultado da lesão miocárdica, desenvolver arritmias e necessitarem de monitoramento e acompanhamento a longo prazo.

Alguns pacientes com COVID-19 podem apresentar somente sintomas gastrointestinais, sem aparecimento de febre ou sintomas respiratórios no início ou durante a evolução da doença. Pan e colaboradores⁶, ao avaliarem 204 indivíduos com COVID-19, observaram que 50,5% tiveram algum sintoma gastrointestinal. Dentre estes, 5,8% apresentaram somente estes sintomas, enquanto os demais desenvolveram queixas respiratórias subsequentemente. Nesta casuística, os sintomas relatados mais comuns foram: anorexia (78,64%), diarreia (34%), vômitos (3,9%) e dor abdominal (1,94%). E naqueles pacientes com sintomas gastrointestinais, foi encontrado um aumento nas enzimas hepáticas, AST e ALT, sugerindo comprometimento hepático concomitante. O mecanismo relacionado à doença em trato gastrointestinal ainda não está totalmente esclarecido, mas provavelmente está relacionada à invasão viral via receptor ACE2 presente na mucosa intestinal. A detecção de RNA viral em amostras de fezes de indivíduos com COVID-19 reforça esta possibilidade, além de estar relacionada também a uma provável transmissão fecal-oral. Já a disfunção hepática parece ser secundária ao uso de drogas hepatotóxicas, hipoxemia, inflamação sistêmica e falência de vários órgãos durante a evolução da doença.

As manifestações renais em pacientes com COVID-19 podem ocorrer por invasão direta dos podócitos e células do túbulo proximal pelo SARS-CoV2, secundário a disfunção endotelial e disfunção aguda do túbulo proximal. Hipoxemia, cascata de citocinas, rhabdomiólise, drogas nefrotóxicas e infecções concomitantes podem exacerbar a lesão renal. Nos relatos iniciais, a prevalência da injúria renal aguda (AKI) entre indivíduos com COVID-19 hospitalizados variavam

de 0,5 a 29%. Em uma coorte⁷ de 701 indivíduos com COVID-19, proteinúria (43,9%), hematúria (26,7%), creatinina elevada (14,4%), nitrogênio uréico sanguíneo elevado (13,1%) e baixa taxa de filtração glomerular (13,1%) estavam presentes no momento da admissão hospitalar com 5,1% destas pessoas desenvolvendo AKI durante o adoecimento. A AKI foi mais prevalente naqueles pacientes que já tinham lesão renal prévia. Em um outro estudo⁸ com 5.449 pacientes, 36,6% tiveram AKI com prevalência aumentada entre aqueles que necessitaram de ventilação mecânica quando comparados com os não ventilados (89,7% X 21,7%). Os pacientes que desenvolveram lesão renal durante internação hospitalar têm mais chance de evoluir para óbito.

Muitos indivíduos com COVID-19 desenvolvem sintomas neurológicos junto com os respiratórios. Os sintomas neurológicos tendem a ocorrer no início da doença, mediana de 1 a 2 dias, sendo os mais comuns: cefaleia, confusão mental, delirium, anosmia ou hiposmia, disgeusia ou ageusia, alteração do nível de consciência, ataxia e convulsão. Entre os pacientes com COVID-19 admitidos em ambiente hospitalar⁹, a prevalência de acidentes vasculares cerebrais variou de 2,5 a 5% a despeito de terem recebido profilaxia para tromboembolismo venoso. Aqueles que já tinham fatores de risco para doença cardiovascular, apresentaram maior gravidade de doença. Outras manifestações neurológicas como: encefalite viral, encefalopatia necrotizante aguda, encefalopatia tóxica infecciosa, meningite, síndrome de Guillain-Barré (GBS), síndrome Miller Fisher e polineurite cranial já foram relatados em um número pequeno de casos. O comprometimento do sistema nervoso central (SNC) em indivíduos com COVID-19 é possível devido à invasão direta dos neurônios e das células gliais pelo SARS-CoV2, bem como pela disfunção endotelial da barreira hematoencefálica. O vírus acessa o SNC por via hematogênica ou através do bulbo olfatório. O vírus pode ser detectado no líquido através do RT-PCR e em tecido nervoso em autópsias. A COVID-19 pode estar frequentemente associada a manifestações mentais e neurológicas, incluindo delírio ou encefalopatia, agitação, acidente vascular cerebral, meningoencefalite, olfato e paladar alterados, ansiedade, depressão e distúrbios do sono. Mas, em alguns casos, essas manifestações foram relatadas sem a concomitância dos sintomas respiratórios.

Complicações da COVID-19

Apesar de grande parte das pessoas com COVID-19 desenvolverem sintomas leves ou moderados, uma pequena porcentagem destes indivíduos pode apresentar a forma crítica da doença e evoluir com complicações como falência respiratória, sepse e choque séptico, tromboembolismo e/ou falência múltipla de órgãos, incluindo lesão hepática ou cardíaca aguda, requerendo cuidados intensivos. Existem condições e fatores de risco a serem considerados para o aparecimento de possíveis complicações da COVID-19 como:

- idade igual ou superior a 60 anos;
- tabagismo;
- obesidade;
- miocardiopatias de diferentes etiologias (Insuficiência cardíaca, miocardiopatia isquêmica etc.);
- hipertensão arterial;
- doença cerebrovascular;
- pneumopatias graves ou descompensadas (asma moderada/grave, DPOC);
- imunodepressão;
- doenças renais crônicas em estágio avançado (graus 3, 4 e 5);
- diabetes *mellitus*;
- doenças cromossômicas com estado de fragilidade imunológica;
- neoplasia maligna;

- cirrose hepática;
- algumas doenças hematológicas (incluindo anemia falciforme e talassemia);
- gestação.

Em relação a gravidez, a idade materna avançada, o índice de massa corpórea aumentado, ser não branca, a presença de comorbidades como hipertensão arterial ou diabetes *mellitus*, são fatores de risco para o desenvolvimento de COVID-19 grave nesta população.

A COVID-19 é uma doença sistêmica que induz no hospedeiro uma resposta inflamatória e ocasionalmente uma tempestade de citocinas. Isso pode impactar significativamente nos processos de hematopoiese e hemóstase.

Durante o início da infecção, os números de leucócitos e linfócitos podem estar normais ou diminuídos, mas com o progredir da doença, ocorre uma marcada linfopenia, especialmente naquelas pessoas que desenvolvem a tempestade de citocinas e um quadro clínico mais grave, com necessidade de cuidados de terapia intensiva e risco de desenvolver ARDS. A leucocitose em pacientes com COVID-19 pode sugerir a presença de infecção bacteriana concomitante ou uma superinfecção.

Também alterações na coagulação podem se manifestar através de trombocitopenia, do alargamento do tempo de protrombina, do baixo nível sérico de fibrinogênio, do aumento do D-dímero, sugerindo uma coagulação intravascular disseminada (CIVD), sendo mais pronunciadas nos casos mais graves da doença.

O aumento de DHL e da ferritina sérica também podem estar presentes e se correlacionarem com o grau de resposta inflamatória sistêmica. Em um estudo¹⁰ com 426 indivíduos com COVID-19, a proteína C reativa estava aumentada em 75 a 93% dos pacientes, mais frequente naqueles com doença mais grave. Uma outra pesquisa¹¹ com 1.426 pacientes demonstrou que a Interleucina-6 está presente nos casos mais graves, com o seu aumento progressivo indicando maior risco de mortalidade. Seu nível, então, pode ser considerado um importante indicador prognóstico da resposta inflamatória e da tempestade de citocinas nos pacientes com COVID-19.

As complicações trombóticas são as mais comuns na COVID-19 e contribuem significativamente para a morbidade e mortalidade desta doença. Os eventos trombóticos *in situ* ou o tromboembolismo micro e macrovascular já foram observados nos vasos do pulmão, baço, cérebro, intestino e extremidades em pacientes com COVID-19. O tromboembolismo pulmonar e a trombose venosa profunda são os eventos trombóticos mais frequentes na COVID-19, com incidência de 20 a 30% em indivíduos criticamente enfermos¹².

Alguns pacientes podem evoluir com complicações infecciosas que já estavam presentes no momento do atendimento ou apareceram durante o tratamento. Idosos e pessoas com comorbidades parecem apresentar maior risco para estas infecções. A presença de pneumonia bacteriana adquirida na comunidade é incomum nos pacientes com COVID-19, com uma prevalência que varia de 0 a 6%¹³. Já os internados com COVID-19 podem desenvolver infecções relacionadas a assistência, como por exemplo: pneumonias associadas a ventilação mecânica e infecções relacionadas ao cateter. Dentre as infecções nosocomiais, as infecções fúngicas oportunistas como aspergilose e mucormicose já foram relatadas nesta população^{14,15}.

As manifestações clínicas da COVID-19 são geralmente mais leves em crianças do que em adultos. No entanto, em 26 de abril de 2020, o Sistema Nacional de Saúde Inglês (NHS) lançou um alerta relatando uma nova apresentação clínica em crianças, caracterizada como uma síndrome hiperinflamatória que poderia levar a um quadro de falência de múltiplos órgãos e choque, denominada Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica (MIS-C) temporalmente associada à COVID-19.

A Síndrome Inflamatória Multissistêmica na criança e relacionada a exposição ao SARS-CoV2 foi primeiro reportada em abril de 2020 em 8 crianças saudáveis com choque hiperinflamatório no Reino Unido. O choque hiperinflamatório noticiado tinha características comparáveis com a doença de Kawasaki incompleta e com a síndrome do choque tóxico. Nos Estados Unidos, os casos de MIS-C foram relatados entre março de 2020 e de maio de 2020, o CDC emitiu um alerta de saúde pública e a definição de caso desta síndrome.

A definição de caso de MIS-C segundo o CDC se baseia na presença de todos os critérios listados abaixo:

- Critério 1: idade menor que 21 anos; febre relatada ou aferida maior ou igual a 38° C por pelo menos 24h; presença de 1 ou mais marcadores inflamatórios aumentados como: proteína C reativa, VHS, fibrinogênio, procalcitonina, D-dímero, ferritina, DHL, IL-6, neutrofilia, linfocitopenia, hipoalbuminemia; doença grave com necessidade de internação hospitalar; acometimento de pelo menos 2 órgãos sistêmicos como: cardiovascular, renal, respiratório, hematológico, gastrointestinal, dermatológico ou neurológico;
- Critério 2: ausência de outro diagnóstico possível;
- Critério 3: evidência de infecção ou exposição ao SARS-CoV2 através de RT-qPCR, sorologia ou teste de antígeno positivo para SARS-CoV2 ou exposição à COVID-19 dentro de 4 semanas antes do início dos sintomas;
- Febre, sintomas abdominais (dor, vômitos, diarreia), rash cutâneo, alterações na mucosa da orofaringe, choque hipotensivo, conjuntivite, disfunção cardíaca e achados mucocutâneos foram relatados como sinais e sintomas da MIS-C na literatura. Essa síndrome apresenta associação temporal com SARS-CoV2 e o desenvolvimento do quadro clínico ocorre entre 2 a 6 semanas após exposição ao vírus, sugerindo que o MIS-C seja mais uma síndrome hiperinflamatória pós-viral do que uma infecção aguda de COVID-19.

Sequelas da COVID-19

Estudos recentes têm identificado a remitência, recorrência ou persistência de sintomas relacionados à COVID-19 em pacientes recuperados, inclusive em casos leves e moderados sem história de internação hospitalar, ou mesmo em casos assintomáticos semanas após o contato com o vírus SARS-CoV2. Esses sintomas ocorrem mais frequentemente em mulheres, meia idade e naqueles com sintomas iniciais mais intensos. Este conjunto de sinais e sintomas relacionados à COVID-19 tem sido genericamente denominado como Síndrome pós-COVID-19. Outros termos estão também sendo utilizados como COVID longo e sequelas pós-agudas de COVID-19, que incluem tanto sintomas persistentes como síndromes mais tardias como o MIS-C. Para uma melhor abordagem da síndrome pós-COVID-19, uma diretriz desenvolvida em conjunto por: Instituto Nacional para Saúde e Excelência em Cuidados (NICE), Grupo Intercolégiado Escocês de Diretrizes (SIGN) e Escola Superiora Real de Clínico Gerais (RCGP), foi proposta para a classificação dos sinais e sintomas de COVID-19 de acordo com o tempo de evolução da doença:

- COVID-19 aguda: quando os sinais e sintomas ocorrem até 4 semanas;
- COVID-19 subaguda ou contínua: quando os sinais e sintomas ocorrem de 4 a 12 semanas;
- Síndrome pós-COVID-19: quando há a persistência dos sinais e sintomas por mais de 14 semanas.

Entretanto, faltam mais estudos a longo prazo sobre este tema para se ter certeza de que estas manifestações persistentes experimentadas por estes pacientes representam uma nova síndrome exclusiva da COVID-19 ou se existe uma sobreposição com a fase de recuperação de doenças similares. Grande parte dos sintomas descritos até o momento estão em consonância com os achados de outras síndromes pós-virais e com aqueles encontrados em pacientes críticos, já que uma boa parte destes indivíduos necessitaram de cuidados de terapia intensiva durante a fase aguda da doença. Outros fatores que também dificultam dimensionar a real prevalência desta síndrome, é que a maioria dos trabalhos publicados até a presente data, além de possuir seguimentos curtos de até 6 meses, utilizou diferentes idades, diferentes gravidades da infecção e diferentes características na avaliação clínica da doença. Sendo assim, há descrições de incidências que variam de 10% até um estudo de coorte que encontrou 87% dos pacientes com pelos menos 1 sintoma persistente¹⁶.

Segundo a definição da OMS (06/10/2021) a síndrome pós-COVID-19 ocorre em indivíduos com história provável ou confirmada de infecção pelo SARS-CoV2, usualmente 3 meses do início dos sintomas da COVID-19, permanecendo por pelo menos 2 meses, não podendo ser explicado por nenhum diagnóstico alternativo. Os sintomas mais comuns incluem: fadiga, falta de ar, disfunção cognitiva, mas também outros, que geralmente causam impacto na atividade diária da pessoa acometida. Os sintomas podem ser novos após recuperação da COVID-19 aguda ou persistirem desde o início da doença, mas também podem flutuar ou recair ao longo do tempo.

Apesar dos sintomas físicos mais frequentes serem a fadiga, a dispneia, dor ou aperto no peito, alterações no olfato e no paladar, a tosse, outras sequelas menos recorrentes já foram descritas como: cefaleia, artralgias, anorexia, náuseas, mialgias, insônia, alopecia, sudorese e diarreia. A literatura sobre o tema sugere que alguns sintomas se resolvem mais rapidamente que outros. Por exemplo, a febre, os calafrios, e as manifestações olfatórias/gustativas tendem a desaparecer entre 2 a 4 semanas, enquanto a fadiga, a dispneia, o aperto no peito, os déficits cognitivos e os efeitos psicológicos podem durar meses.

A astenia é uma das sequelas mais frequentes em pessoas infectadas pelo SARS-CoV2. Quando ela dura mais de 6 meses sem nenhuma explicação que a justifique, é denominada síndrome da fadiga crônica e já foi descrita em outras infecções por outros coronavírus. No caso do SARS-CoV2 não há associação de gravidade de doença aguda com a sua presença. Townsend e colaboradores¹⁷, ao avaliarem 128 pacientes na Irlanda através da escala de fadiga de Chalder (CFQ11), observaram que mais da metade destes indivíduos (52,3%) apresentavam fadiga persistente com a mediana de 10 semanas após o início dos sintomas. O sexo feminino e pessoas com diagnóstico prévio de depressão ou ansiedade possuíram maior risco de desenvolvê-la.

Dispneia e diminuição da tolerância aos exercícios foram reportadas em 10 a 40% dos pacientes hospitalizados por COVID-19 por 2 a 4 meses após a alta¹⁸. Já o aparecimento de uma nova ou de uma piora na dispneia, foi experimentado por 65,6% dos indivíduos admitidos na unidade de terapia intensiva¹⁹. Dor torácica foi relatada em até 22% dos pacientes com COVID-19 dois meses após a desospitalização¹⁶.

Em torno dos sobreviventes de COVID-19, um amplo espectro de manifestações pulmonares foi reportado e isso ficou mais aparente quando foram utilizadas provas funcionais para melhor avaliação destas sequelas. Após 3 meses da alta hospitalar, Zhao e colaboradores²⁰ encontraram alterações residuais da função pulmonar em 25,4% dos pacientes, sendo na sua maioria diminuição na capacidade de difusão, seguida da redução do volume expiratório forçado (FEV1), da capacidade vital forçada (FVC) e da capacidade pulmonar total, sugerindo presença de fibrose. Por sua vez, Moreno e colaboradores²¹ ao seguirem uma coorte mediterrânea por 10 a 14 semanas, demonstrou que as alterações à espirometria estavam presentes em 9,3% dos pacientes com o padrão desta vez obstrutivo e de intensidade leve em 63,3% dos casos. Um dado precioso para prever possível sequela respiratória é a informação fornecida pela TC de tórax, havendo uma relação entre a avaliação radiológica inicial e a permanência de alterações pulmonares a médio-longo prazo. Rogliane e colaboradores²² observaram que as alterações radiológicas se resolveram por completo durante o seguimento dos casos leves e moderados de COVID com o risco mínimo de sequelas funcionais e fibróticas. Já aproximadamente metade dos pacientes que necessitaram de internação hospitalar, mantiveram pelo menos um achado patológico na TC aos 6 meses de acompanhamento, sendo os mais importantes a opacidade em vidro fisco e a fibrose. A intensidade destes achados estava diretamente relacionada com a gravidade da doença aguda.

Sintomas gastrointestinais também podem persistir por 2 meses em até 30% destes pacientes¹⁶. Alterações olfativa e gustativa podem se estender além de 1 mês do início dos sintomas e podem afetar 11% e 9% dos pacientes após 6 meses, e 9% e 3,7% após 8 meses naqueles com COVID-19 leve, respectivamente²³. Arritmias cardíacas e persistência da pressão arterial elevada também foram relatadas após COVID-19 aguda²⁴.

A pandemia provocada pelo SARS-CoV2 também gerou um fator de estresse significativo. O medo da doença, da morte, a incerteza do futuro e o isolamento social levaram a uma piora na saúde mental da população em geral. Taquet e colaboradores²⁵ constataram que após 90 dias do diagnóstico de COVID-19, o risco de apresentar um critério para diagnóstico psiquiátrico nestes pacientes dobrava, sendo mais frequentes os transtornos de ansiedade. Os transtornos de estado de ânimo e de insônia também foram elevados. Em uma publicação do mesmo autor²⁶, no seguimento de 236.379 sobreviventes da COVID-19 durante 6 meses, observou-se que o risco para o diagnóstico de ansiedade e dos transtornos de estado de ânimo se manteve alto, embora menor que aos 3 meses. Os transtornos por abuso de substân-

cias e a insônia também foram mais comuns nestes pacientes quando comparados com aqueles que tiveram gripe ou infecções do trato respiratório. A incidência estimada de diagnóstico neurológico ou psiquiátrico nos 6 meses seguintes foi de 33,62% com 12,84% sendo o primeiro diagnóstico destas patologias. Em outro seguimento de 100 pacientes com COVID-19¹⁹, 18% afirmaram ter sofrido alterações na memória e 16% de concentração entre 30 a 70 dias após a alta hospitalar, sendo o número maior naqueles que estiveram na terapia intensiva.

Pacientes podem continuar tendo cefaleia, alterações visuais, surdez, perda do paladar e olfato, dificuldade de mobilidade, dormência nas extremidades, tremores, mialgia, perda de memória, deficiência cognitiva e mudanças de humor por até 3 meses após diagnóstico da COVID-19²⁷.

Conclusão

A pandemia do COVID-19 tem impactado de maneira importante na população mundial, com altas taxas de morbimortalidade. Apesar da melhor conhecimento sobre o SARS-CoV2 e, conseqüentemente, o desenvolvimento de medidas mais eficazes de controle e de tratamento desta infecção, o ritmo desigual da vacinação, a dificuldade de implementação de medidas de prevenção e o surgimento de novas variantes virais faz com que tenhamos que permanecer alertas ao aparecimento de quadros respiratórios.

O reconhecimento precoce dos sinais e sintomas da COVID-19 dentro do amplo espectro de apresentação é fundamental para um melhor atendimento deste paciente, tanto na fase aguda da doença como também nas possíveis sequelas relacionadas. Devido ao potencial de comprometimento de vários órgãos por este vírus, fica evidente a necessidade de um acompanhamento com uma visão interdisciplinar para se ter um cuidado integral efetivo deste indivíduo.

Mais estudos, principalmente para avaliar as sequelas da COVID-19, ainda são necessários, já que até o presente momento não se tem o real alcance desta doença a longo prazo.

CAPÍTULO

2

OS RUMOS
DA PANDEMIA
DE COVID-19
NO BRASIL
E NO MUNDO

Eliana de Aquino Bonilha

Por volta de 1918-1919 o mundo passou por uma pandemia tão catastrófica quanto a que está ocorrendo desde 2019 e persiste até o momento, causada agora pelo SARS-CoV2 ou coronavírus 2019 (COVID-19), com consequências de longo alcance para a saúde pública e economia¹.

Muitas questões difíceis de responder foram lançadas desde o início da pandemia a respeito da origem do vírus, causas, medidas para prevenção individual e coletivas que deveriam ser recomendadas, qual seria o melhor método para diagnóstico e tipos de tratamentos, considerando inclusive as novas variantes que vêm surgindo atualmente.

O desafio de esclarecer totalmente muitas dessas perguntas ainda permanecem. Contudo, foram publicados milhares de estudos de profissionais da saúde e cientistas, que têm subsidiado a assistência e políticas públicas para controle da doença. Infelizmente, até agora, nenhum tratamento ou vacinação definitivos foram encontrados e a incidência desta infecção fatal está aumentando a cada dia no mundo. A melhor forma de prevenir a COVID-19 ainda é a autoproteção e a educação de todos os membros da sociedade para adesão às medidas de contenção como lockdown e distanciamento social, proibição e restrições a viagens, fechamento de locais públicos e cancelamento de eventos coletivos. Entretanto, essas medidas de contenção postas em prática para reduzir os resultados da pandemia global, afetaram a sustentabilidade ambiental e o desenvolvimento econômico². Assim, este capítulo tem como objetivo expor a evolução da COVID-19 no mundo e em especial no Brasil, lançando luz sobre aspectos da luta contra o vírus.

O início de tudo

Os coronavírus estão por toda parte. Eles são a segunda principal causa de resfriado comum (após rinovírus) e, até as últimas décadas, raramente causavam doenças mais graves em humanos do que o resfriado comum. Ao todo, sete coronavírus humanos (HCoV) já foram identificados: HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63, HCoV-HKU1, SARS-COV (que causa síndrome respiratória aguda grave), MERS-COV (que causa síndrome respiratória do Oriente Médio) e o mais recente, novo coronavírus (que no início foi temporariamente nomeado 2019-nCoV e, em 11 de fevereiro de 2020, recebeu o nome de SARS-CoV2), responsável por causar a doença COVID-19³.

Quando tudo começou em Wuhan, província de Hubei, na China, graças à experiência ainda recente obtida com o surto de síndrome respiratória aguda grave (SARS) em 2003, os cientistas e médicos chineses trabalharam juntos e rapidamente identificaram o novo coronavírus, SARS-CoV2 como o patógeno³. Foi então, relatado um surto que iniciou em um mercado local de frutos do mar e animais vivos, que cresceu substancialmente infectando 2.761 pessoas, associando-se a 80 mortes e que gerou a infecção de 33 pessoas em 10 outros países, em janeiro de 2020³.

Uma das hipóteses da origem do SARS-CoV2 em questão é que tenha migrado para humanos a partir de morcegos, reservatório onde podem ser encontrados. Parece que a maioria dos primeiros casos teve histórico de contato com o mercado original de animais vivos, no entanto, a doença progrediu para ser transmitida por contato humano⁴.

Os casos suspeitos basearam-se, inicialmente, na ocorrência de febre e pelo menos um sinal ou sintoma respiratório, diminuição do número de linfócitos e leucócitos (embora os níveis destes últimos, às vezes, fossem normais), com histórico de viagem do indivíduo para áreas com transmissão local ou contato com caso confirmado. No entanto, a febre não necessariamente estava presente em todos os indivíduos acometidos, considerando-se que idosos ou até mesmo pessoas sem comorbidades não apresentaram esse sinal específico⁴.

A doença pode resultar em insuficiência respiratória progressiva devido a dano alveolar e até mesmo morte. A maioria das pessoas (cerca de 80%) se recupera sem precisar de tratamento hospitalar. Uma em cada seis pessoas infectadas por COVID-19 fica gravemente doente e desenvolve dificuldade de respirar, sem nenhuma melhoria óbvia após tratamento com antibióticos por três dias. As pessoas idosas e as que têm outras condições de saúde como hipertensão, problemas cardíacos e pulmonares, diabetes ou câncer, além dos obesos, têm maior risco de ficarem gravemente doentes e morrerem. No entanto, qualquer pessoa pode contrair a COVID-19 e ficar gravemente doente^{4,5}.

Muitos progressos foram alcançados no sentido de compreender a dinâmica de transmissão e duração do período de infecção por COVID -19. Segundo Rhee e colaboradores⁶ a possibilidade de um indivíduo com doença grave e moderada transmitir a infecção diminui praticamente a zero depois de 10 dias do início dos sintomas; após 15 dias no caso de indivíduos com sistema imunológico criticamente comprometido e pode chegar em 20 dias, na maioria dos casos. Entretanto, segundo os autores, há necessidade de mais estudos para confirmar estes achados em coortes maiores e mais diversificadas, para fornecer mais garantias quanto à segurança de interromper o isolamento para pacientes em estado crítico, profundamente imunocomprometidos e de alto risco, e também para definir a abordagem ideal para pacientes que se recuperaram da COVID -19⁶.

E o vírus se espalhou no mundo

Um bloqueio completo e outras medidas de quarentena (por exemplo, fechamento do comércio não essencial, ficar em casa, distanciamento social, usar máscara e luvas, lavar as mãos) foram implementadas inicialmente na cidade de Wuhan e, em seguida, em grande parte da China no meio da temporada de férias mais movimentada do ano. Embora o surto tenha sido controlado na China rapidamente, o vírus se espalhou pelo mundo, causando morbidade e mortalidade significativas, inicialmente na Itália, depois em outros países europeus, Estados Unidos, Brasil e no resto do mundo⁷.

Em 11 de março de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou a COVID -19 uma pandemia global, uma vez que tinham ocorrido mais de 118.000 casos em 114 países, de todos os continentes, 4.291 pessoas tinham perdido suas vidas e milhares estavam lutando contra o vírus e suas complicações nos hospitais. A enunciação da pandemia teve objetivo de mobilizar os países para o controle, mais do que causar medo irracional ou aceitação injustificada de que a luta acabou, levando a sofrimento desnecessário e morte⁸.

Após 18 meses de pandemia, até 2 de agosto de 2021, o número acumulado de casos notificados globalmente era superior a 198 milhões e as mortes excediam 4 milhões, estando ainda com tendência de aumento, pois em uma semana os novos casos cresceram em 8%, com mais de 55.000 mortes⁹. A tendência da ocorrência dos casos e óbitos neste período não foi homogênea nem constante, sendo que a região das Américas apresentou o maior aumento na incidência de casos, seguida pela região do Pacífico Ocidental (30% e 25%, respectivamente). A região Europeia também reportou uma evolução de aumento, porém mais lenta dos novos casos. O número de novas mortes aumentou em todas as regiões, exceto na Europa⁹.

A Figura 1 apresenta a estimativa da distribuição espacial dos óbitos, considerando a população de cada país (óbitos por 100.000 habitantes). As Américas merecem destaque, em especial a América do Sul, continente que mais notificou, no mundo, seguido da Europa e Ásia, com imensas desigualdades entre os países de cada continente¹⁰.

Na América do Sul, a maioria dos países ficou entre 64 a 128 óbitos por 100.000 habitantes. Naqueles países com menos de 1 óbito por milhão de habitantes, a epidemia foi considerada sob controle¹⁰.

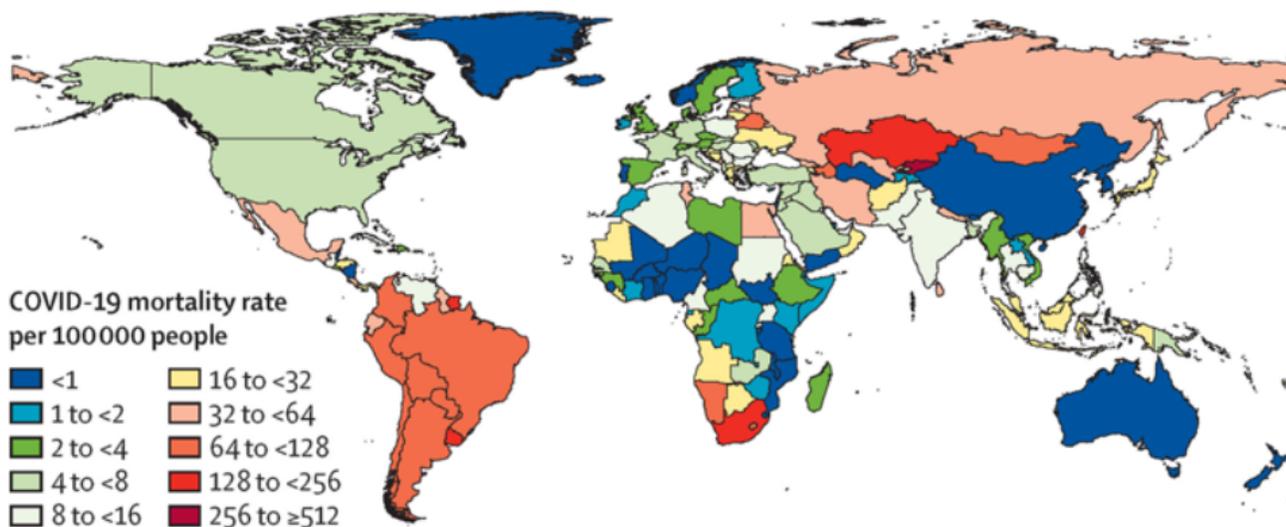


Figura 1- Coeficiente de Mortalidade por país (óbitos por 100.000 habitantes) - Estimativa do Coeficiente de Mortalidade por COVID -19 por 100 000 habitantes de 1º de junho de 2021 a agosto de 2021, por país.

Duas grandes ondas ocorreram no mundo, com número de óbitos muito superior aos casos até junho de 2020, com participação diferenciada dos continentes, destacando-se as Américas; e, entre maio e junho de 2021, destacando-se o Sudeste Asiático, como apresenta a Figura 2, baseada nas notificações de óbitos à OMS (Organização Mundial da Saúde) até 25 de julho de 2021⁹.

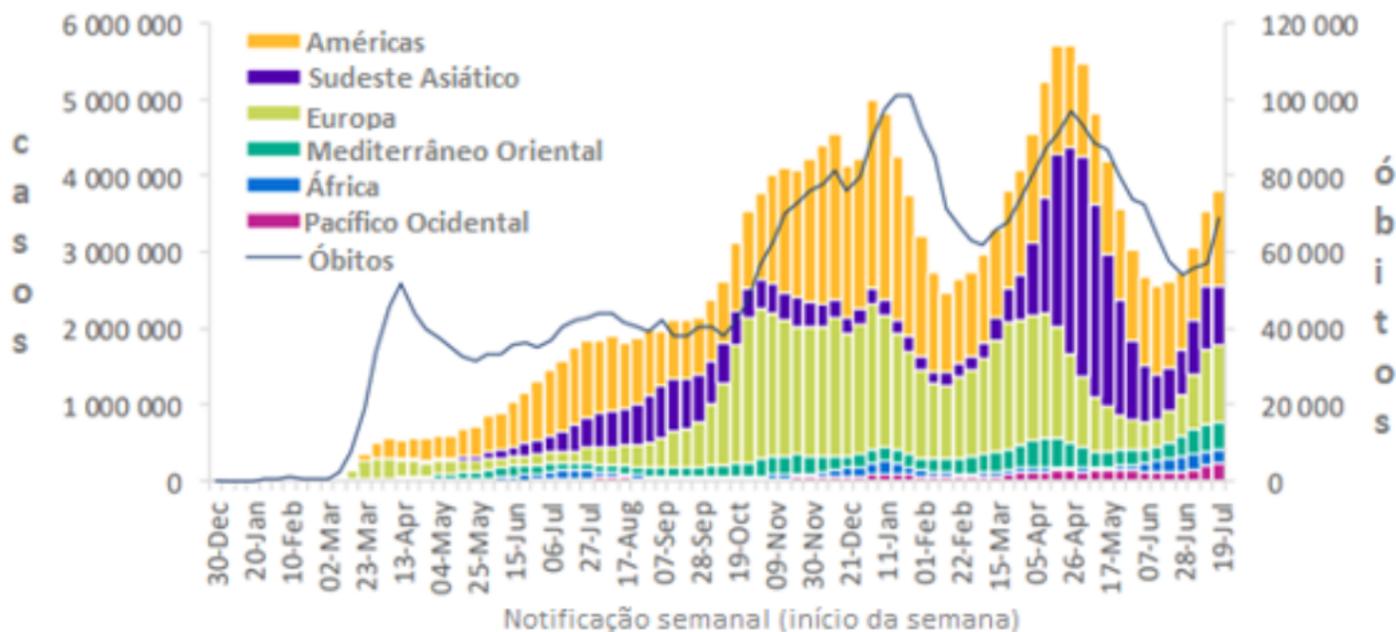


Figura 2- Casos e óbitos globais de COVID-19 notificados semanalmente à OMS, por Região do mundo até 25 de julho de 2021. World Health Organization. Boletim WHO <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-COVID-19---27-july-2021>, acesso em 03 de agosto de 2021⁹.

Muitos países observaram um padrão de duas ondas nos casos relatados da doença COVID -19 durante a pandemia de 2020, com uma primeira onda durante a primavera seguida pela atual segunda onda no final do verão e no outono. Os dados empíricos mostram que as características dos efeitos do vírus variam entre os dois períodos. Diferenças entre a faixa etária e a gravidade da doença foram relatadas. Os indivíduos internados no período da segunda onda eram mais jovens e a duração da hospitalização e a taxa de letalidade foram menores do que na primeira onda. Na segunda onda, surgiram mais crianças, além de gestantes e puérperas. Os sinais e sintomas mais frequentes em ambas as ondas foram: febre, dispneia, pneumonia e tosse, e as comorbidades com maior frequência foram doenças cardiovasculares, diabetes mellitus tipo 2 e doenças neurológicas crônicas, segundo estudo em 53 países¹¹.

A mudança para grupos de idade mais jovem pode trazer mais dificuldade em conter a pandemia. Também será necessário ficar vigilantes para a potencial repercussão de surtos, já que muitos países ou regiões estão suspendendo as medidas de controle do distanciamento¹¹.

Na primeira onda mundial da pandemia, havia um grande esforço de grande parte do mundo para bloqueio, com resultados amplamente diferenciados nos países: Israel, Nova Zelândia, Vietnã e Brunei, se aproximando da eliminação. O Reino Unido, os Estados Unidos e a China, por sua vez, parecem estabilizados. Em contraste, a Índia, outras partes do Sudeste Asiático e grande parte da América do Sul parecem estar em plena luta no seu momento mais intenso. Reverter a sorte das nações nesse cenário, portanto, exigirá o acúmulo de imunidade populacional por meio de vacinas capazes de neutralizar novas variantes virais¹³.

Os 20 países mais afetados no mundo podem ser observados na Figura 3, que representa o coeficiente de mortalidade (óbitos por 100.000 habitantes). O Brasil lidera o ranking, com 266,64 óbitos a cada 100.000 habitantes, seguido da Colômbia, Argentina, Reino Unido e México, segundo a Universidade Johns Hopkins¹³.

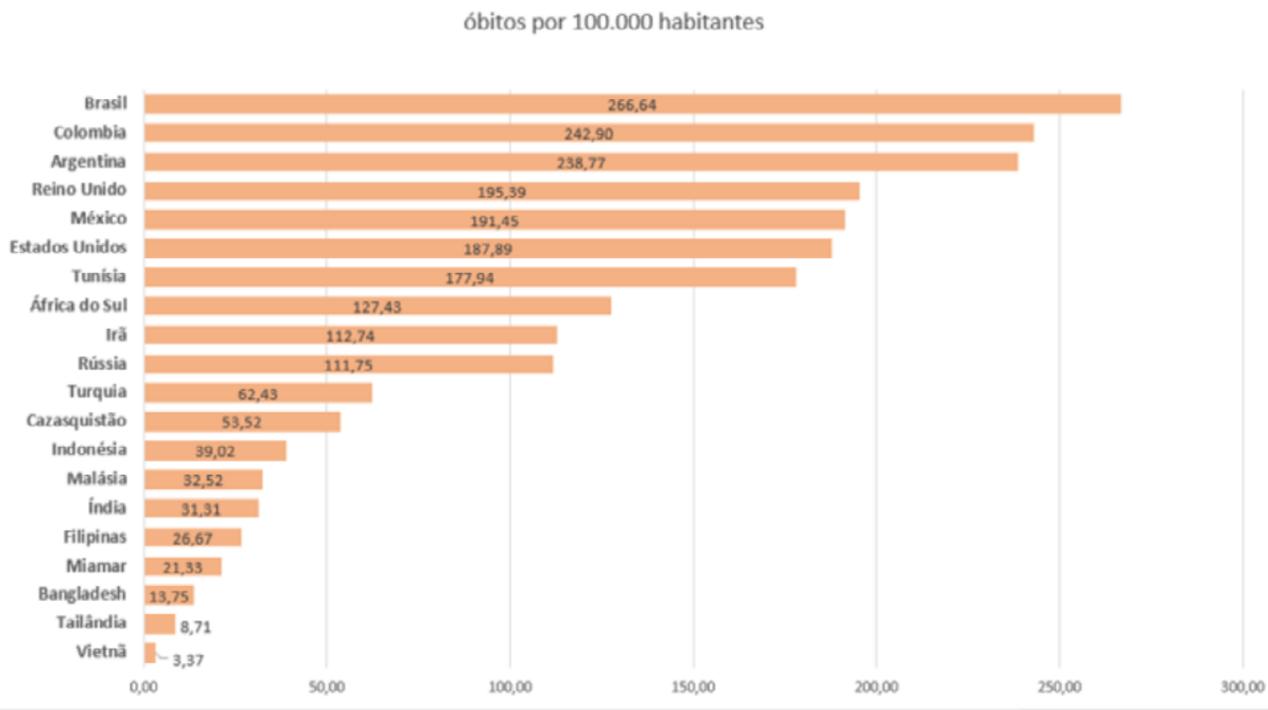


Figura 3 - Coeficiente de Mortalidade por COVID-19 (óbitos por 100.000 habitantes) nos 20 países com maior mortalidade, agosto 2021.

O coeficiente de letalidade mostra o número de mortes por 100 casos confirmados, sendo útil para monitorar a assistência. No mundo, o coeficiente de letalidade, que tem ampla variabilidade entre países, locais e métodos de estudo, pode ser considerado aproximadamente 0,15% com 1,5-2,0 bilhões de infecções (Figura 4)¹³.

Os países no topo da Figura 4 têm o maior número de mortes proporcionalmente aos seus casos de COVID-19, mas não necessariamente o maior número de mortes no geral, desde o início da epidemia.



Figura 4 - Coeficiente de letalidade por COVID-19 (óbitos por 100 casos confirmados) nos 20 países com maior número de casos do mundo, agosto 2021.

As diferenças nos números de casos e óbitos podem ser causadas por vários fatores, como a dinâmica imprevisível do SARS-CoV2, mas o comportamento humano é o principal. Os governos dos países ou das regiões específicas, bem como as pessoas individualmente, diferem em suas respostas à pandemia. Alguns seguem as precauções à COVID-19, como distanciamento físico, lavagem das mãos e uso de máscara; enquanto outros não são tão receptivos ao exigir essas medidas ou ao restringir certas atividades de alto risco, considerando como escolhas pessoais. No entanto, a relação entre esses cuidados e os casos da doença é clara: em áreas onde menos pessoas usam máscaras, mais se reúnem dentro de casa para comer ou beber, realizam práticas religiosas com celebrações e socialização, mesmo com a família, os casos da doença e óbitos estão aumentando^{12,14}.

Além disso, locais onde as pessoas vivem ou trabalham juntas também tendem a apresentar maior disseminação do coronavírus. Há muitas chances de ocorrer surtos de coronavírus em instituições de longa permanência para idosos, empresas de famílias multigeracionais, prisões, além de eventosem que uma ou mais pessoas infectadas transmitem o vírus a muitas outras. Vários feriados acontecem durante o ano, e as pessoas que os celebram querem se reunir, viajar e visitar amigos e familiares. Acrescente-se a isso, que depois de muitos meses de atividades canceladas, desafios econômicos e estresse, muitas pessoas estão frustradas e cansadas de tomar precauções contra o coronavírus. Todos esses são fatores que estão gerando picos e picos nos casos de COVID-19¹².

O controle dos casos também depende de avanços terapêuticos altamente eficazes, aumento da realização de testes e investigação dos casos positivos. A maioria dos países não testa o suficiente para garantir adequado monitoramento da pandemia, com reflexo na qualidade dos indicadores, pois os coeficientes de mortalidade e incidência ficam abaixo do real^{12, 15}.

A ampliação do número de testes é fundamental, porém deve ser acompanhada de outras medidas, como isolamento de casos diagnosticados, rastreamento de contatos e padronização nos métodos de seleção da população analisada, em conjunto com a vacinação^{12, 15}.

A epidemia de COVID-19 no Brasil

Mais de um ano e meio após o registro do primeiro caso de infecção pelo novo coronavírus no Brasil, em 3 de fevereiro de 2020, o país figura como o segundo com mais mortes por COVID-19 no mundo, apenas atrás dos Estados Unidos, e o terceiro com mais casos da doença, precedido por Estados Unidos e Índia^{16,17}. Considerando o tamanho da população, ficou também entre os maiores coeficientes de mortalidade, com 2.741 óbitos a cada milhão de habitantes, atrás somente do Peru, Hungria e República Tcheca¹².

Segundo o Painel de Monitoramento da Fiocruz, até 31 de julho o país contabilizou 556.370 óbitos e 19.917.855 casos de coronavírus, média móvel de mortes abaixo de 1 mil, após um período de 191 dias seguidos com valores superiores (média de novos casos em 7 dias: 35.239 por dia (variação em 14 dias: -8%). Desde o início da epidemia, o triste recorde de óbitos num único dia foi de 4249 em 8 de abril de 2021. O pico do número de casos notificados ao Ministério da Saúde foi de 115.228 casos em 23 de junho de 2021¹⁸.

A análise da evolução da epidemia no Brasil mostra que ocorreram 2 ondas, à semelhança de muitos países, sendo a primeira entre abril e maio de 2020. Em junho, o número de casos e mortes foi caindo, fazendo esse formato de em que, onde os indicadores foram bem inferiores aos demais países do mundo. Contudo, as taxas de incidência e mortalidade podem ser altas quando se observam as diferentes regiões e estados brasileiros, uma vez que o país possui uma população grande, distribuída de forma não homogênea no território, com diferenças culturais e geográficas que podem influenciar na adesão às medidas de contenção, além de ostentar marcantes desigualdades sociais e no acesso aos serviços de saúde¹⁹.

O início de 2021 foi marcado por uma segunda onda de COVID-19, que teve características diferentes da primeira onda, com surtos simultâneos e explosivos da COVID-19 em diferentes regiões do país que adicionaram enorme pressão a um sistema de saúde já sob pressão após um ano de pandemia, provavelmente por causa de variantes do vírus, com ampla disseminação pelo país^{19,20}. Identificada, pela primeira vez, em São Paulo, a linhagem foi achada, em seguida,

em Santa Catarina, Amazonas, Pará, Bahia, Maranhão, Paraíba, Pernambuco, Piauí e Sergipe. Análises do genoma dos vírus indicam que a variante N9 surgiu em agosto de 2020. O estado de São Paulo é apontado como o local de origem mais provável, mas também é possível que a linhagem tenha aparecido na Bahia ou no Maranhão^{19,20}.

A segunda onda apresentou número de casos muito maior, que começou em dezembro e teve o pico em março, mantendo-se em patamares elevados até junho, sucedendo pequena redução no número de óbitos em julho e aumento do número de casos. A diferenciação entre essas curvas marcou uma nova fase da pandemia no Brasil, em que há uma intensa circulação do vírus, no entanto, com maior impacto sobre as demandas de internação e sobre o número de óbitos¹⁹.

Bastos e colaboradores¹⁹ analisaram dados de internação do Sistema de Vigilância Epidemiológica da Gripe e de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SIVEP-Gripe), para comparar os dois períodos epidemiológicos. O início da segunda onda foi marcado pelo período das festas de final de ano e maior mobilidade da população, sobrevivendo o excesso de casos e a sobrecarga do sistema de saúde não apenas nas capitais, mas no interior. Neste estudo, ficou claro o aumento de desfechos negativos na segunda onda, como: mortalidade hospitalar da população geral (de 33,1% para 40,6%), aumento das internações (59%), 72% de indivíduos com hipoxemia, 74% de indivíduos em ventilação não invasiva e de 53% para ventilação mecânica invasiva. Por outro lado, a proporção de internações em unidades de terapia intensiva (UTI) permaneceu a mesma nos dois períodos (37,6%), sugerindo uma possível limitação no acesso ao cuidado intensivo¹⁹.

Ficou também evidente o aumento da carga sobre os mais jovens, com um aumento relativo de 18% na proporção de pacientes menores de 60 anos¹⁹. Este padrão ainda se configura como um patamar de alto risco de transmissão do vírus e se deve à imunização de parte da população mais vulnerável pelas vacinas e, possivelmente, à maior transmissibilidade da variante Delta, com alterações na patogenicidade e virulência²⁰.

Nesse cenário de gradativo controle, influenciado pelo avanço da vacinação, ainda que grande parte das pessoas já vacinadas receberam somente a primeira dose (59,6% da população), verificou-se queda das taxas de ocupação de leitos de UTI no SUS (dados de 26 de julho), inclusive com a retirada de leitos destinados à COVID-19 em diversos estados e capitais, esperando-se que estejam sendo deslocados para outras finalidades, condições de saúde represadas durante a pandemia²⁰.

Dezesseis estados estavam fora da zona de alerta e nove na zona de alerta intermediário, sendo que a maioria apresenta taxas entre 60% e 65%, com tendências diferenciadas, conforme predição a partir do SIVEP-Gripe, com 11 Estados com tendência de queda, 13 estáveis e somente um com 95% de probabilidade de crescimento no número de diagnósticos realizados e apontados no sistema (Figura 5).

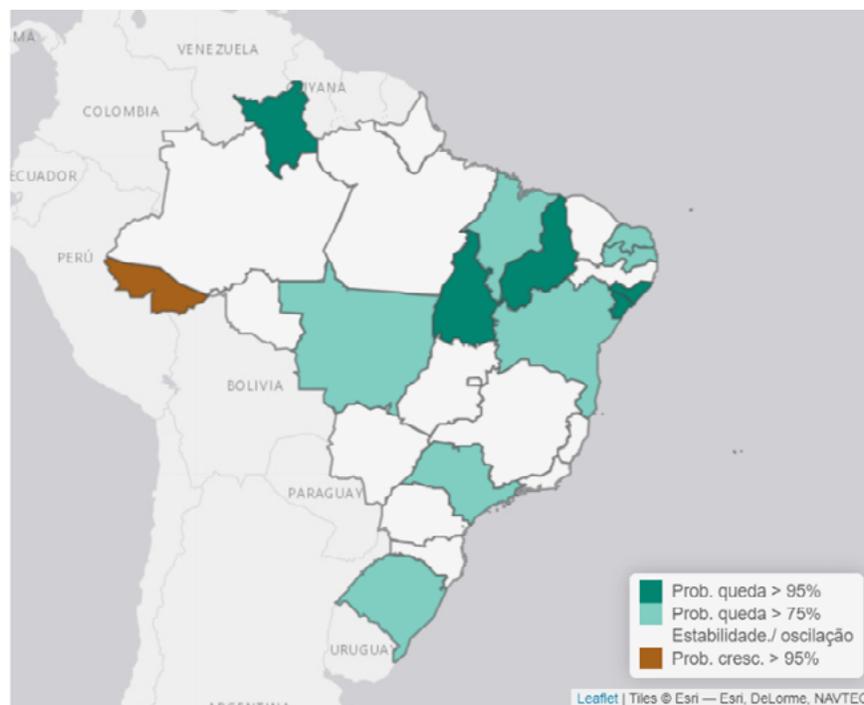


Figura 5 - Tendência a longo prazo do número de casos de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) notificados no SIVEP-Gripe, 30 julho 2021.

Diferenças nas probabilidades de queda ou crescimento à parte, segundo a plataforma SP-COVID-19 Infotrack, no Brasil como um todo, a taxa de contágio era de 0,93 em 31 de julho, com tendência de aumento (Figura 6). Entretanto, como estava inferior a 1, indica desaceleração de novos contágios, pois cada indivíduo transmite para menos de 1 indivíduo, evidenciando um controle da epidemia.

O ponto mais alto da curva de reprodução, após o início do monitoramento em dezembro de 2020, ocorreu em 2 de dezembro, com número efetivo de reprodução de 1,66. Durante períodos de poucos dias esse número ficou abaixo de 1, atingindo seu mínimo no dia 16 de julho, com número efetivo de reprodução de 0,62 (Figura 6).

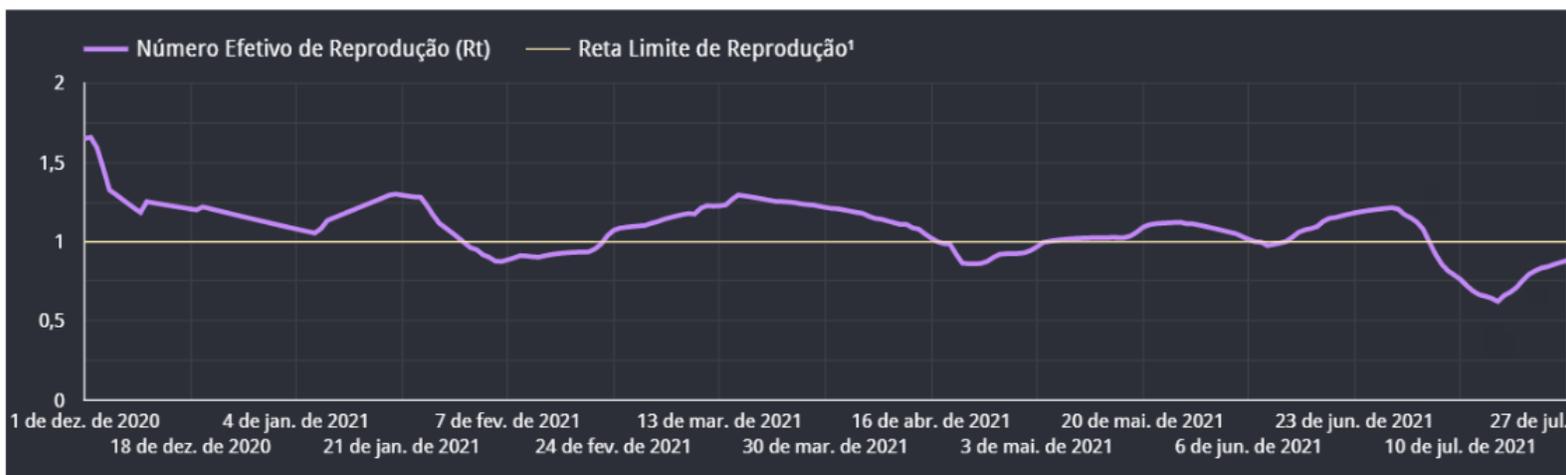


Figura 6- Taxa de contágio (número efetivo de reprodução) da COVID-19 no Brasil, dezembro 2020 a agosto 2021. Reta Limite do Índice de Contágio Rt: Valores do Rt que estão acima da reta limite representam uma aceleração na transmissão do vírus, enquanto valores que estão abaixo representam uma desaceleração.

Por outro lado, apesar de a vacinação ter imprimido uma queda nos indicadores, no Brasil esse processo ocorreu posteriormente a muitos países. Por causa do atraso na aquisição de vacinas, muitas vidas que foram perdidas poderiam ter sido poupadas ainda em 2021, com impacto entre familiares e amigos cujas vidas estão em processo de encaixe após as perdas. No acumulado da pandemia, o país com 2,7% da população mundial concentrou 12,8% das mortes por COVID-19 no mundo – também uma diferença de mais de quatro vezes em relação ao tamanho da população.

Pelo menos 79% dos óbitos não teriam acontecido se o Brasil estivesse na média da mortalidade pelo novo coronavírus, conforme estudo do epidemiologista Pedro Hallal.

A representação do excesso de óbitos, ou seja, as mortes que poderiam ser evitadas, aparecem na Figura 6, com o total de óbitos ocorridos e a projeção dos esperados, considerando a média mundial, segundo semanas epidemiológicas²³.



Figura 7 - Mortes evitáveis por COVID-19 no Brasil, segundo semanas epidemiológicas, 1/2020 a 12/2021

Consequências da pandemia na vida dos brasileiros

Ainda é cedo para mensurar todas as consequências da pandemia no Brasil, para além da perda irreparável de tantas vidas no nosso país. Contudo, temos relevantes estudos como o realizado pelo Observatório COVID-19 da Fiocruz, que apontou impacto negativo da pandemia sobre as desigualdades socioeconômicas e ao acesso às condições sanitárias para uma melhor saúde urbana como nas favelas e periferias das grandes cidades.

A manutenção do comércio e serviços em funcionamento, como medidas de proteção da economia, sem a devida compensação da população vulnerável, brasileiros que não possuem saneamento básico, nem moradia e transporte dignos, não conseguem se proteger adequadamente e acabam impactados desproporcionalmente pela doença, pois as possibilidades de prevenção ficam muito restritas, forçando os pobres a escolherem entre fome ou contaminação. Acrescenta-se a essa realidade, que toda uma geração de homens e mulheres ali residentes, em sua grande maioria negros, vivem uma condição marcada por dificuldades na inserção educacional e na vida produtiva. Para a sobrevivência, principalmente jovens, para garantir alguma renda, assumem trabalhos que não oferecem nenhuma proteção – nem social ou trabalhista, nem de exposição à saúde na pandemia²³.

Outro impacto no mundo e na vida dos brasileiros foi o fechamento das escolas, como proteção das crianças, das famílias e da sociedade. A maioria das crianças infectadas com SARS-CoV2 adquiriu a infecção dentro de sua casa, de um adulto infectado. No entanto, as escolas/centros de educação infantil foram fechadas muito cedo, como uma resposta reflexa à pandemia na maioria dos locais. Portanto, uma questão importante com a reabertura das escolas é se as crianças em idade escolar serão uma fonte de infecção para outras crianças, seus próprios pais e professores/centros de educação infantil (exercendo assim um efeito multiplicador nas proporções da pandemia) semelhante à gripe¹.

Pode-se afirmar que o fechamento das escolas foi uma medida de real importância para conter a epidemia, impedindo mortalidade ainda maior, mas de fato não foram observadas as condições da população para se adaptar a esse processo. No momento não conseguiremos retratar os resultados reais na educação, no presente e no futuro das crianças, devido ao aprofundamento das suas desigualdades, provocando um abismo dos níveis de ensino²³.

Possíveis cenários para o final dessa história

A pandemia não chegou ao fim. A população brasileira tem convivido com incidência de casos e número de óbitos ainda muito elevados, que não podem ser considerados parte da nossa realidade. A variante Delta, mais transmissível, expõe a todos à possibilidade de grande elevação de casos, pela efetividade limitada das vacinas frente a esta variante²⁰.

Não se pode também descartar a hipótese de surgimento de novas variantes, com potencial escape às vacinas disponíveis. Continua sendo fundamental, em curto espaço de tempo, o atingimento de elevada cobertura vacinal com doses recomendadas ($\geq 80\%$) da população elegível, e a manutenção de medidas não farmacológicas de controle e prevenção da doença, como usar máscara, preservar distanciamento físico, evitar aglomerações e fazer higiene frequente das mãos²⁰.

Nos países onde grande massa da população adulta foi vacinada, a qualidade de vida se assemelha ao que se poderia chamar de normal, o que deu origem à esperança do Brasil trilhar melhores dias.

As evidências da eliminação bem-sucedida de SARS-CoV2 estão se acumulando rapidamente. A eliminação pode estar próxima em Israel, um modelo de eficiência de vacinação em que os casos incidentes de SARS-CoV2 estão atualmente em 0,7% de seu maior nível histórico. Sucessos semelhantes podem ser obtidos em outras nações onde taxas de vacinação suficientemente altas foram alcançadas. A eliminação temporária do SARS-CoV2 na ausência do advento das vacinas pode muito bem ser viável, assim como foi demonstrado pela Nova Zelândia no início de agosto de 2020¹².

No entanto, o acesso diferencial à vacina, a hesitação persistente à vacinação, as variantes virais emergentes, as ondas globais mortais, comunicações incoerentes ao público em geral, podem ser obstáculos até para se imaginar um futuro próximo numa situação de endemia, isto é, um número estável de casos e óbitos²⁰.

O que seria necessário para erradicar o SARS-CoV2? Por definição, a erradicação exigiria a redução global permanente da prevalência da doença mediada pela SARS-CoV2 a zero. Para se alcançar tal resultado, imunidade de rebanho suficiente teria que ser alcançada por meio de vacinação e infecção prévia. Tanto a vacinação quanto a imunidade derivada da infecção teriam que ser altamente eficazes, duradouras, capazes de prevenir a transmissão secundária e reinfeção e proteger contra todas as formas de variantes virais presentes e futuras¹².

Certamente o mundo ainda não tem esses resultados no horizonte e pode se revelar uma meta muito ambiciosa, mesmo conhecendo a história de outras infecções que já assombraram a humanidade, como a varíola e o sarampo que foram erradicadas, um desfecho antes considerado inimaginável. Outras doenças transmitidas pelo ar, que podem ser prevenidas por vacinas, como sarampo e rubéola, foram eliminadas, ou seja, houve a redução regional e não global, da prevalência¹².

No longo prazo, à medida que a imunidade global, devido à exposição ou vacinação se torna comum, os sintomas da doença experimentados podem vir a se assemelhar aos do resfriado comum, que é provocado por coronavírus sazonais¹².

Considerações finais

Neste cenário epidemiológico, é urgente que nosso país tenha um plano de comunicação eficaz. O excesso de informações, muitas vezes conflitantes, torna difícil encontrar aquelas que são verdadeiramente úteis para orientar as pessoas, e pode dificultar a tomada de decisão por gestores e profissionais da saúde, especialmente quando não há tempo hábil para avaliar as evidências disponíveis. Ademais, o constante bombardeio de informações pode tornar as pessoas ansiosas, deprimidas, ou até mesmo exauridas e incapazes de responder às demandas que se apresentam.

São necessárias vacinas e tratamentos seguros, eficazes, acessíveis e disponíveis para minimizar a gravidade da doença, salvar vidas e reduzir ou interromper a transmissão do vírus a níveis que irão aliviar suficientemente a pressão sobre o sistema de saúde e a assistência a todas as outras doenças.

É necessária também coordenação centralizada das ações preventivas e da assistência, diretrizes de conduta e formação das equipes de saúde, com evidências científicas atualizadas em todas as regiões do Brasil, inclusive nas remotas e com menos recursos.

Que o caminho percorrido até agora possa servir de lição, para que os mesmos erros não sejam repetidos!

Certamente, além dos benefícios à saúde da população, todos os investimentos nessas intervenções geram importantes benefícios sociais relacionados à economia e à segurança.

CAPÍTULO

3

FARMACOTERAPIA AMBULATORIAL DO PACIENTE COM COVID-19

André Luiz de Moura

Em dezembro de 2019 surgiram casos de pacientes que desenvolveram quadro grave de pneumonia respiratória. Os relatos se iniciaram na cidade de Wuhan, província de Hubei, na República Popular da China. Naquele momento, as autoridades sanitárias foram alertadas quanto a possibilidade de se tratar de uma infecção provocada por uma nova cepa viral de coronavírus, ainda não identificada em seres humanos¹. Em janeiro de 2020, autoridades chinesas confirmaram a identificação de um novo coronavírus, que foi designado de coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV2), então responsável por provocar a doença Covid-2019². Devido a disseminação do vírus pelo mundo, em 30 de Janeiro de 2020, a Organização Mundial de Saúde (OMS) decretou a situação de emergência de saúde pública de importância internacional (ESPII)^{1,3}. No Brasil, as emergências nacionais de saúde pública (NPHE) são definidas pelo Ministério da Saúde (MS) como situações que requerem o emprego urgente de medidas de prevenção, controle e contenção de riscos, danos e agravos à saúde pública. Podem envolver situações epidemiológicas, desastres, casos de estado de calamidade pública que coloquem em risco a saúde dos cidadãos por incapacidade ou por insuficiência de atendimento à demanda e que extrapolem a capacidade de resposta das direções estadual e municipal do SUS^{4,5}.

A maioria dos indivíduos contaminados por pelo SARS-CoV2 (cerca de 80% dos casos) apresentam sintomas leves e não requerem hospitalização, portanto podem receber assistência médica por meio de teleatendimento⁶. Em adultos, a COVID-19 pode se manifestar de forma assintomática ou variando em casos com sintomas leves semelhantes a um estado de resfriado ou gripal (espirros, tosse, ligeira falta de ar e perda de olfato). Entretanto, há casos mais graves que evoluem para quadro de pneumonia infecciosa com síndrome respiratória aguda e disfunção de múltiplos órgãos, requerendo internação hospitalar e oxigenoterapia⁷. Em alguns casos, o SARS-CoV2 pode exacerbar a resposta imunológica, que pode ser caracterizada por uma diminuição no número de linfócitos, expressão aumentada de citocinas, bem como um risco maior de complicações cardiovasculares devido a endotelite em vários órgãos e Coagulação Intravascular Disseminada (DIC), que estão altamente correlacionadas com mortes por COVID-19, podendo atingir taxas de mortalidade que variam entre 26% e 86%^{7,8}.

Em decorrência da gravidade da patologia, deu-se início a uma gigantesca corrida na expectativa de se encontrar medicamentos que fossem capazes de prevenir e/ou tratar a doença. Muitas propostas surgiram, bem como controvérsias quanto aos resultados e metodologias aplicadas nos estudos.

Neste capítulo, serão abordados os principais recursos farmacológicos indicados no manejo ambulatorial de pacientes com COVID-19. É importante destacar que ainda não existe um protocolo que seja completamente estabelecido, os meios de manejo não medicamentosos e medicamentosos ainda estão em processo evolutivo, e a abordagem que aqui será descrita, se baseia em artigos e protocolos estudados até o momento em que este capítulo foi escrito. Além disto, em situações de pandemia como a que estamos vivenciando no momento, e que não é possível se estabelecer um protocolo terapêutico adequado, o uso dos medicamentos se baseia em estudos observacionais limitados⁹.

Fatores norteadores para a terapia farmacológica

Apesar dos grandes esforços, ainda não há evidências de um protocolo farmacoterapêutico que seja realmente eficaz para prevenção (com exceção das vacinas até então utilizadas) ou tratamento da COVID-19. Mesmo para casos em que os sintomas são leves, os medicamentos devem ser utilizados com base em protocolos clínicos e de pesquisas que demonstrem claramente uma metodologia adequada e resultados condizentes com a aplicabilidade¹⁰. Deve ser reforçado que mesmo medicamentos de venda livre, devem ser utilizados com cautela, pois o uso de qualquer tipo de medicação pode colocar o paciente em risco¹¹. Portanto, o uso de medicamentos para prevenção ou tratamento de pessoas que tentam se prevenir ou que tenham se contaminado pelo vírus SARS-CoV2, sintomáticos ou não, deve ocorrer de forma orientada e prescrita por um médico.

Em função do disposto anteriormente, no momento da adequação do tratamento farmacológico a equipe clínica deverá optar pelos medicamentos que estejam em conformidade com o quadro clínico do paciente, e para isto, é

estabelecido um fluxo terapêutico que leva em consideração o curso da infecção viral. Pesquisas sugerem uma proposta de evolução da infecção provocada pelo vírus SARS-CoV2; de acordo com alguns autores, a doença COVID-19 poderia evoluir em três fases distintas; na fase I ou inicial, a evolução ocorre entre o primeiro e sétimo dia do início da sintomatologia, envolve a fase de infecção celular e replicação viral. Nessa fase, cerca de 80% a 85% dos casos apresentam resolução da sintomatologia, que pode variar de assintomático (30%) a sintomas leves a moderados (55%), que podem ser manifestação de estado febril, espirros, tosse, perda de olfato e mal-estar geral. Na fase II ou estágio moderado, ocorre infecção pulmonar, podendo ou não comprometer a função deste órgão. Portanto nessa fase, o paciente desenvolve pneumonia viral, com tosse, febre e possivelmente hipóxia. Exames de tomografia computadorizada revelam infiltrações bilaterais, podendo ocorrer associação de pneumonia bacteriana e elevação significativa dos marcadores de inflamação sistêmica. Já na fase III ou hiperinflamatória predominaria a resposta inflamatória, que foi denominada por diversos especialistas como fase da tempestade de citocinas¹², onde os anti-inflamatórios esteroidais poderiam ser importantes ferramentas no controle da resposta inflamatória e imunológica^{13,14}.

Medicamentos utilizados no manejo de pacientes ambulatoriais

O enfoque deste capítulo é para o manejo farmacológico ambulatorial de pacientes contaminados com o vírus SARS-CoV2, portanto não será abordado o manejo de pacientes em estado moderado e crítico hospitalizados.

Muitos dos medicamentos em uso para tratamento de pacientes contaminados pelo vírus SARS-CoV2 são aprovados pela FDA (Federal Drug Administration e também Food and Drug Administration) e outras agências de controle de saúde, mas para outras doenças além da COVID-19. As ações farmacológicas incluindo os potenciais efeitos colaterais referentes ao uso desses medicamentos em humanos são conhecidos, e a distribuição dessas drogas para o tratamento de pacientes com COVID-19 pode ocorrer de maneira acelerada. Fármacos adicionais não aprovadas pela FDA foram desenvolvidas para vírus semelhantes e testadas em animais ou em modelos de estudo *in vitro*, por isto ainda não há evidências que deem suporte para seu uso na terapia ou prevenção de contaminação por SARS-CoV2¹¹.

Até o momento em que esta revisão foi realizada, as informações coletadas são unânimes em dizer que ainda, apesar de todos os esforços realizados por pesquisadores do mundo todo, nenhum medicamento testado se mostrou eficaz no combate ao SARS-CoV2. As vacinas que foram desenvolvidas até o momento, foram aprovadas em tempo recorde, e são os únicos fármacos que podem promover algum benefício quanto a prevenção no contágio e minimizar mortes, mas vale ressaltar que mesmo vacinado, é muito importante que ainda haja medidas de prevenção de contaminação não dependentes de medicamentos, como o uso de máscaras, lavagem das mãos com água e sabão e/ou uso de álcool em gel, além do isolamento de pacientes contaminados mesmo que assintomáticos, além do distanciamento social e diminuição do fluxo de circulação de pessoas.

Pacientes com sintomas leves devem ser submetidos a terapia farmacológica condizente com os sintomas apresentados, que podem ser, estado febril, dor, tosse seca e/ou produtiva e náusea. É sugerido que nestas condições o paciente se mantenha muito bem hidratado e receba medicamentos antitérmicos/analgésicos, antitussígenos/expectorantes e antieméticos, respectivamente. A prescrição deve ocorrer de forma criteriosa em função do quadro clínico de cada paciente.

Como no Estágio I ocorre principalmente manifestações leves em decorrência da replicação viral, não é aconselhável realizar a administração de corticosteroides, pois estes podem reduzir a capacidade de resposta imunológica do paciente. Desta forma, devem ser utilizados apenas medicamentos que controlem a sintomatologia inicial, conforme apontado acima.

Os medicamentos recomendados para o uso na fase de Estágio I são:

- 1 - Paracetamol 750 mg via oral até de 6/6h (adultos) em caso de mialgia e/ou febre e, se necessário, alternar com outro analgésico antitérmico;
- 2 - Dipirona 500 a 1000 mg via oral até de 6/6h.

No Estágio I também está proscrito o uso de medicamentos supostamente com atividade antiviral, como: Ivermectina, Nitazoxanida ou Hidroxicloroquina/Cloroquina, pois estes fármacos ainda em pesquisa, não demonstraram em estudos em humanos, nenhum benefício no tratamento da COVID-19 em qualquer estágio da doença¹⁶.

Fármacos utilizados como forma de prevenção

Até o momento em que este texto foi escrito, havia muitos conflitos em suposições sobre possíveis medicamentos que tivessem alguma ação em prevenir a contaminação pelo vírus da COVID-19, porém nenhuma das proposições foi conclusiva quanto aos benefícios e segurança terapêutica no uso destes medicamentos propostos¹⁷. A Organização Mundial da Saúde¹⁸ apresentou um ensaio clínico com quatro dos propostos medicamentos indicados em diversos estudos (remdesivir, hidroxicloroquina, interferon beta-1A e lopinavir). O estudo contou com a colaboração de 405 instituições de 30 países e com a participação de 11.300 indivíduos adultos divididos de forma randomizada em 5 grupos. De acordo com os resultados preliminares apresentados neste estudo, nenhum dos medicamentos foi eficaz em reduzir de forma significativa a mortalidade, o uso de ventilação mecânica ou o tempo de internação, seja na população geral ou nos grupos.

Lopinavir/ritonavir

O lopinavir é um inibidor da enzima protease viral utilizado no tratamento do vírus da imunodeficiência humana (AIDS) e exibe atividade *in vitro* contra o vírus SARS-CoV-1, que em 2003 causou a síndrome do desconforto respiratório agudo (SARS). A combinação com ritonavir prolonga sua meia-vida. Também mostra atividade contra o coronavírus que causa a MERS-CoV (síndrome respiratória do Oriente Médio)¹⁹.

Devido apresentar atividade contra outras cepas de coronavírus, foi suposto que poderia ser eficaz contra o SARS-CoV2. Porém, no primeiro ensaio clínico randomizado (envolvendo 199 pacientes), seu uso não promoveu melhora dos infectados quando comparado ao tratamento padrão²⁰. Este estudo apresentou como desfecho final: mortalidade, falha na melhora clínica (medida usando uma escala de 7 pontos ou alta hospitalar) e eventos adversos que levam à interrupção do tratamento. De acordo com os autores, 14% dos pacientes que receberam o tratamento com lopinavir/ritonavir não conseguiram completar o curso do tratamento de 14 dias devido principalmente a reações adversas gastrointestinais, incluindo anorexia, náusea, desconforto abdominal ou diarreia, bem como 2 episódios adversos graves de gastrite aguda. Dois voluntários também tiveram erupções cutâneas autolimitadas. O risco de lesão hepática, pancreatite, erupções cutâneas graves, prolongamento do intervalo QT e o potencial para múltiplas interações medicamentosas devido à inibição do CYP3A estão todos bem documentados com esta combinação de medicamentos⁹.

Resultados semelhantes foram mostrados em um outro estudo em que foram avaliados 99 pacientes tratados com lopinavir/ritonavir e 100 pacientes tratados com terapia padrão. Neste estudo foi demonstrado que pacientes pertencentes ao grupo que receberam os antivirais apresentaram menor mortalidade, porém quando comparados os resultados deste grupo aos resultados obtidos com o tratamento padrão, nenhuma diferença estatisticamente significativa foi observada (19,2% versus 25%, respectivamente; mortalidade em 28 dias), ainda não foram encontrados resultados positivos quanto a melhora clínica em 14 dias (45,5% com medicação versus 30% sem medicação; $p < 0,05$, intervalo de confiança de 95%)²⁰.

Devido a estes resultados citados entre outros observados e não citados neste texto, agências e órgãos como CDC, AMB, FDA entre outros, não recomendam o uso de lopinavir/ritonavir como método terapêutico preventivo ou em casos de indivíduos contaminados com sintomas leves e moderados.

Remdesivir foi o primeiro medicamento aprovado pelo FDA para o tratamento da doença COVID-19 provocada pelo vírus SARS-CoV2 em adultos hospitalizados e crianças com idade igual ou superior a 12 anos e com peso mínimo de 40 kg²¹. É um pró-fármaco que após ser ativado se porta como um potente antiviral com atividade *in vitro* contra uma variedade de vírus de RNA, incluindo MERS-CoV, SARS-CoV 1 e 2^{22, 23} e vírus da família dos filovírus (vírus Ebola, vírus de Marburg) e paramixovírus (vírus sincicial respiratório) entre outros²⁴. É pertencente ao grupo dos análogos nucleotídeos e, semelhantemente ao aciclovir, deve sofrer metabolização intracelular para que seja originado um análogo do trifosfato de adenosina ativo e capaz de inibir a RNA polimerase viral. Além disso, quando comparado aos demais antivirais demonstrou possuir boa segurança e menor número de internações¹⁴.

Há inúmeros estudos clínicos publicados descrevendo o uso de remdesivir para o tratamento de COVID-19. Entre eles Grein *et al*²⁵, avaliaram o uso de remdesivir no tratamento de pacientes internados com COVID-19; neste estudo dos 53 pacientes avaliados, 57% receberam ventilação mecânica (VM) e 8% oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO). Os resultados apontaram que a taxa de mortalidade geral foi de 13%, sendo 18% entre os pacientes em VM e 5% entre os pacientes não ventilados. O grande detalhe deste trabalho foi que os autores não utilizaram um grupo controle. Por outro lado, resultados positivos foram observados com remdesivir após o uso pela Universidade de Washington no primeiro caso de COVID-19 documentado em solo americano²⁶.

De acordo com a Sociedade de Doenças Infecciosas da América (IDSA, sigla em Inglês para Infectious Diseases Society of America), pacientes contaminados com SARS-CoV2 e com saturação de oxigênio maior que 94% que foram submetidos ao tratamento com remdesivir, em comparação com pacientes que não receberam o medicamento apresentaram um grau de evidência positiva muito baixa, além disto, a IDSA destacou preocupações com as limitações do estudo e imprecisões dos resultados. Portanto, devido às limitações do estudo e ao efeito relativamente pequeno do remdesivir em pacientes com COVID-19 moderado, a Sociedade sugere que o medicamento não seja usado rotineiramente nesses pacientes. Há necessidade de estudos mais rigorosos para avaliar os benefícios e malefícios do remdesivir em pacientes com COVID-19 moderado.

Outros fármacos com atividade antiviral em pesquisa

Molnupiravir

O molnupiravir é um fármaco desenvolvido pelo laboratório Merck, é um pró-fármaco administrado por via oral derivado do nucleosídeo N4-hidroxicitidina que se porta como agente antiviral. Seu mecanismo de ação está relacionado a introduzir erros de cópia durante a replicação do RNA viral do vírus SARS-CoV2. Resultados preliminares do estudo MOVE-OUT de fase 2^a de variação de dose (n = 2020) mostraram em uma média de 10 dias após o início dos sintomas que 24% dos pacientes inseridos no grupo placebo permaneceram com cultura positiva para SARS-CoV2; ao passo que em pacientes tratados ambulatorialmente com o molnupiravir, nenhum vírus ativo pôde ser recuperado a partir do 5º dia de estudo¹⁴.

Favipiravir

Favipiravir é um antiviral oral aprovado para o tratamento da gripe no Japão. Foi aprovado na Rússia para o tratamento de COVID-19²¹.

O favipiravir é um pró-fármaco pertencente a classe de análogo nucleotídeo de purina. O agente ativo inibe a RNA polimerase, necessária para a replicação viral, interrompendo a esse processo. A maioria dos dados pré-clínicos

obtidos com o favipiravir é derivada de sua atividade no tratamento de infecções provocadas por vírus influenza e ebola. Entretanto, este quimioterápico também demonstrou atividade ampliada contra outras cepas virais de RNA²⁷.

Na Rússia foi realizado um estudo clínico de característica adaptativa, multicêntrico, aberto, randomizado, de fase 2/3 com favipiravir em comparação com o tratamento padrão em pacientes hospitalizados com COVID-19 moderada. Em conformidade com este estudo a depuração viral no dia 5 foi alcançada em 25/40 (62,5%) dos pacientes tratados no grupo de favipiravir em comparação com 6/20 (30%) dos pacientes no grupo de tratamento padrão ($p = 0,018$). A depuração viral no dia 10 foi alcançada em 37/40 (92,5%) pacientes que tomaram favipiravir em comparação com 16/20 (80%) no grupo de tratamento padrão ($p = 0,155$)²⁸.

Outro estudo de fase 3 PRESECO (Preventing Severe COVID Disease) em andamento nos Estados Unidos, está avaliando o uso de favipiravir em pacientes com sintomas leves a moderados para prevenir a progressão da doença e hospitalização. Este estudo avaliará indivíduos assintomáticos com exposição direta (dentro de 72 horas) a um indivíduo infectado, até o momento os resultados não haviam sido apresentados¹⁴.

Oseltamivir

O oseltamivir é um fármaco antiviral inibidor de neuraminidase e amplamente utilizado no Brasil e no mundo para profilaxia e tratamento da gripe. Dada sua especificidade para uma enzima não encontrada em coronavírus, não está claro qual seria o mecanismo de ação para combater o SARS-CoV2. No entanto, em Wuhan – China, este medicamento tem sido usado em combinações de terapia antiviral³ e continua a ser explorado como uma opção terapêutica como parte de regimes de combinação. Como não há evidências claras de sua eficácia na terapia contra COVID-19, não está indicado seu uso como método de prevenção contra a contaminação por SARS-CoV2²⁷.

Nitazoxanida

O nitazoxanida é um fármaco desenvolvido primariamente como um agente anti-helmíntico, mas demonstrou possuir boa atividade antiviral e um perfil de segurança relativamente favorável ao seu uso. Estudos mostram que este fármaco possui atividade antiviral *in vitro* contra MERS e SARS-CoV2. O mecanismo de ação mais conhecido dessa droga é a sua interferência na transferência de elétrons dependente da enzima PFOR, a qual está relacionada com a produção de energia no metabolismo anaeróbio²⁹. Entretanto, alguns estudos indicam que essa droga apresenta outros modos de ação, dentre eles, destacam a inibição da entrada viral e transmissão viral de célula a célula³⁰, inibição da produção de certas citocinas como TNF-alfa, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8 e IL-10 nas células inflamatórias, potencializa a produção de IFN do tipo 1, IFN alfa e IFN beta pelas células, de modo a aumentar a atividade antiviral e elevar a sensibilidade para detecção de RNA citoplasmático^{31, 32}.

Ivermectina

A ivermectina da mesma forma que nitazoxanida, foi desenvolvida com finalidade de se portar como um agente antiparasitário com indicação inicial para tratamento de oncocercose e filariose³³. Apesar de sua ação antiparasitária, foi demonstrado que a ivermectina possui atividade antiviral *in vitro* e *in vivo* contra uma variedade de cepas virais, incluindo SARS-CoV2³⁴. Vale destacar que a atividade *in vitro* contra o vírus da COVID-19 ocorreu apenas quando a ivermectina foi utilizada em doses elevadas, bem maiores que aquelas tidas como seguras para humanos. Além destes efeitos, foi descrito que este medicamento demonstrou possuir ação anti-inflamatória em estudos *in vitro* e *in vivo*, portanto, existe a hipótese de que a ivermectina possa ter um mecanismo além de seus efeitos antivirais no tratamento de COVID-19⁹.

Estes mesmos autores sugerem que devido à incerteza de que a ivermectina realmente possa promover proteção contra a COVID-19, é desaconselhável seu uso em pacientes ambulatoriais. Além destes, a Associação Médica Brasileira, a OMS entre outras agências também alertam para o uso de ivermectina para a terapia profilática ou terapia de pacientes ambulatoriais que desenvolveram a forma leve ou assintomática de COVID-19.

Hidroxicloroquina

A hidroxicloroquina (HCQ) é um princípio ativo pertencente à classe dos compostos 4-aminoquinolina, com indicação primária para o tratamento de malária. Entretanto, se mostrou muito eficaz na terapia de doenças inflamatórias e autoimunes, o que fez com que passasse a ser utilizada na terapia de diversos tipos de reumatismo e de lúpus eritematoso sistêmico^{2,7,14}.

Estudos de mais de 40 anos vêm demonstrando que a HCQ possui atividade contra diversas cepas virais, como por exemplo, ebola, influenza e coronavírus. O interesse em utilizar este medicamento para tratamento de pacientes contaminados pelo SARS-CoV2 aumentou depois do primeiro trabalho publicado por Chen *et al.* (2019)³, realizado no Hospital Universitário da Universidade de Wuhan - China, o qual mostrou resultados positivos nesta situação. Na sequência, trabalhos realizados na França, Estados Unidos entre outros países também apontaram para uma possível positividade no emprego da HCQ em pacientes em estado grave infectados por coronavírus. Mas todos os trabalhos deixam claro que os resultados são preliminares e que necessitam de maior aprofundamento.

A indicação do uso de HCQ para prevenção e/ou tratamento contra a COVID-19 está apoiado em suposições relacionadas aos prováveis mecanismos de ação do fármaco: inibição da entrada viral, inibição da liberação viral na célula hospedeira, bloqueio da ativação de proteases endossômicas, redução da infectividade viral e modulação imunológica. Quando comparado a cloroquina, em experimentos *in vitro*, foi observado que a hidroxicloroquina foi mais potente em inibir o vírus da COVID-19¹⁴.

Vários ensaios clínicos nos Estados Unidos foram iniciados para determinar se a hidroxicloroquina reduz a taxa de infecção quando usada por indivíduos com alto risco de exposição, como profissionais de saúde de alto risco, socorristas e indivíduos que compartilham uma casa com algum paciente COVID-19 positivo. Até o momento em que este texto foi descrito, nenhum estudo apresentou dados relevantes que comprovassem a efetividade da HCQ em promover algum tipo de proteção contra a contaminação ou redução do tempo de infecção de pacientes ambulatoriais. Assim, as diversas agências de controle recomendam que a HCQ não seja utilizada com esta finalidade.

CAPÍTULO

4

A PANDEMIA E
OS IMPACTOS NO
MODELO DE
ATENDIMENTO
NO BRASIL:
SAÚDE DIGITAL
E TELESSAÚDE

Paulo Roberto Veiga Quemelo
Luiz Cesar Peres

A definição de saúde não é tão simples quanto parece, uma vez que não significa simplesmente a ausência de doença. No entanto, qualquer tentativa de definição gera por si só conflitos com pontos de vista diferentes dependendo do local e época, por isso a abordagem mais prudente é não enveredar por este caminho tortuoso e cheio de perigos¹.

Do ponto de vista histórico, podemos dizer que aquilo que consideramos como saúde sofreu inúmeras variações desde que nossos antepassados hominídeos tomaram consciência de sua individualidade e desenvolveram alguma forma de cultura. É bem provável que estes antepassados entendiam o que era a morte, mas não necessariamente o que era ter saúde. Com uma expectativa de vida pequena, se comparada ao que temos no momento, as ameaças à vida deveriam ser mais do tipo acidental ou mesmo nos conflitos entre elementos de outras famílias ou grupos, além da eterna batalha contra animais, problemas ambientais e dificuldades de acesso à alimentação. Com a sedentarização permitida pelo desenvolvimento da agricultura, grupos maiores puderam se formar, dando início ao surgimento de elaborações sobre a natureza e seus fenômenos, levando à criação de mitos, lendas e religiões. É assim que, provavelmente, começou-se a atribuir às ações externas o que não podiam compreender. As enfermidades seriam, portanto, vistas como o resultado da ação de elementos sobrenaturais, ou mesmo como castigo divino. A bem da verdade, esta visão perdura até os dias atuais em boa parte da população mundial, mesmo que mais elaborada em função do conhecimento acumulado ao longo de milênios. A natureza mística do binômio saúde-doença foi aos poucos sendo reduzida com o avanço científico nos últimos séculos, e mesmo assim ainda não foi completamente erradicada.

Registro histórico sobre a saúde no mundo ocidental pode ser encontrado na civilização helênica, através de Hipócrates, considerado o pai da medicina e cujo juramento é ainda feito nos dias atuais pelos formandos em Medicina. Hipócrates creditava a saúde ao equilíbrio entre humores (bile amarela, bile negra, sangue e fleuma), sendo a doença resultado de alterações nestes fluidos. Vários conhecimentos resultaram através de seu ensino, mesmo que ainda não dispendo dos modernos métodos científicos. Galeno, já no século II, reforça a visão hipocrática e elabora a formulação de medicamentos².

Enquanto no mundo ocidental pré-hipocrático a procura de fatores associados à saúde e doença era voltada para o mundo externo, no oriente se procurava entender o que se passava dentro do próprio corpo, em que o desequilíbrio entre componentes seria a causa das enfermidades, portanto a cura era dirigida ao retorno ao equilíbrio de forças e elementos internos. Desta forma, há similaridade entre as abordagens orientais e ocidentais pós-hipocráticas.

Durante a Idade Média no mundo ocidental, o progresso na compreensão da saúde-doença foi dificultado pela hegemonia do catolicismo, enquanto que no oriente médio houve o florescer de uma cultura muito sofisticada, não apenas na área médica, mas também em outras áreas da ciência, como a matemática e física. O destaque aqui é para o persa Avicena (Ibn Sina, c.980-1037), que muito contribuiu na medicina com dezenas de livros.

O grande impulso na saúde ocorreu com o Renascimento e o desenvolvimento do método científico, auxiliado por inovações tecnológicas, como a invenção do microscópio por Antonie van Leeuwenhoek (1632-1723), revelando um universo microscópico até então completamente desconhecido³. No entanto, a causa das doenças, ou seja, sua etiologia, continuava desconhecida e mistificada. Descobertas importantes ocorreram fora da área médica, como os estudos de Pasteur (1822-1895), que era químico e havia sido contratado para auxiliar na produção de vinho, desvendando o papel de microrganismos tanto na produção do vinho quanto na sua deterioração. Pasteur contribuiu na determinação de causas infecciosas para várias doenças, incluindo a raiva⁴ promovendo as bases para a saúde pública e higiene. Robert Koch (1843-1910), na Alemanha, investigou o papel dos microrganismos na gênese das doenças infecciosas e determinou o que veio a ser conhecido como postulado de Koch, no qual o suposto agente infeccioso deve ser isolado a partir de um ser doente, cultivado e, posteriormente, produzir a mesma enfermidade quando transferido para outro ser até então sadio⁵. Seus estudos sobre a tuberculose garantiram a ele o Prêmio Nobel de Fisiologia ou Medicina em 1905. É preciso ter em mente que até o século XIX havia ainda muitas dúvidas cruciais para o entendimento do que era saúde e a causa das doenças. Com a publicação de "A Origem das Espécies", em 1859 por Charles Darwin (1809-1882), foi possível demonstrar que os seres vivos se desenvolvem a partir de outros semelhantes, e que pequenas variações acumuladas ao longo do tempo resultam em indivíduos que, ao serem mais adaptados ao meio em que vivem, progressivamente se

transformam em espécies diferentes, o que inclui o ser humano⁶. Apesar de que naquele momento ainda não se sabia o que realmente determinava a hereditariedade, a sua importância era inegável. Assim como animais e plantas se adaptam e se transformam, o mesmo devia ocorrer com os seres microscópicos.

De maneira empírica, muitas observações resultaram em avanços inesperados, como ocorreu com a vacina. Edward Jenner (1749-1823), na Inglaterra, inoculou material raspado de lesões que surgiam nas mãos de mulheres que ordenhavam vacas e não adquiriam a varíola, conhecida como vaccinia, em um menino, o qual posteriormente mostrou-se resistente também a esta terrível enfermidade, dando assim uma enorme contribuição não apenas para esta doença, mas para o desenvolvimento de uma nova abordagem terapêutica, agora preventiva, com a imunização⁷. Robert Koch, por sua vez, em seus estudos sobre a tuberculose utilizou a tuberculina para o tratamento desta enfermidade, porém sem resultado⁵. No entanto, a utilização desta substância mostrou-se posteriormente útil para o diagnóstico desta enfermidade. Uma abordagem mais científica levou ao progressivo conhecimento da relação parasita-hospedeiro, além da produção de abordagens terapêuticas mais eficientes, como a descoberta da penicilina em 1928 por Alexander Fleming (1881-1955), que deu origem ao desenvolvimento de antibióticos, essenciais para o tratamento de doenças infecciosas⁸.

No Brasil, destacam-se, entre outros, Oswaldo Cruz (1872-1917), responsável pelo saneamento do Porto do Rio de Janeiro, bem como importantes estudos sobre a febre amarela e campanhas de vacinação; Carlos Chagas (1879-1934), com seus estudos sobre a tripanosomíase americana, conhecida como Doença de Chagas, e também descobridor do gênero *Pneumocystis*⁹ e Adolfo Lutz (1855-1940), que estudou os mecanismos de transmissão da febre amarela por mosquitos da espécie *Aedes aegypti*¹⁰.

A descoberta de como as informações genéticas são codificadas por Francis Crick (1916-2004), James Watson (1928-)¹¹ e Rosalind Franklin (1920-1958), foi um passo extremamente importante para o entendimento de condições hereditárias, bem como por abrir a possibilidade de estudos de efeitos ambientais sobre as células, que podem resultar em doenças como o câncer. Desenvolvimentos posteriores permitiram a identificação de alterações hereditárias que, deixadas seguir seu curso natural, podem levar ao desenvolvimento de diversos tipos de problemas, podendo-se citar o câncer de mama hereditário¹² e a polipose adenomatosa familiar¹³. A epidemiologia genética entra então em cena.

As condições de vida eram precárias para grande parte da população mundial até o início do século XX, que era em sua maioria rural. A crescente industrialização levou ao desenvolvimento de urbanização, resultando em novos tipos de problemas relativos à saúde, em função da precariedade sanitária. Uma nova etapa na história da saúde entra em cena, originando medidas de valor inestimável, tais como o tratamento de água e esgoto. A saúde não era mais apenas a falta de doença, mas também a segurança de que não fosse alterada. Com a crescente melhoria das condições de vida e o melhor conhecimento e controle das enfermidades infecciosas, outros fatores passaram a ser considerados como parte integrante da saúde, como a saúde mental e as condições sociais. A saúde passa então a ser um direito do cidadão, o que se materializa na forma de lei ao redor do mundo. Acesso à alimentação de qualidade, água tratada, saneamento e prevenção, particularmente com imunizações, passam a ter um grande papel na definição de saúde. Não é apenas estar livre de doenças, mas, sobretudo, ter uma rede de segurança para que a saúde não seja alterada. Esta é, no entanto, uma tarefa bastante difícil, pois há constantemente o surgimento de novas formas em que ela pode ser afetada, como o sedentarismo, a obesidade, a hipertensão arterial, a miopia por uso de telefones celulares e tablets, o isolamento social e os desequilíbrios mentais, para citar apenas alguns dos riscos atuais.

No princípio, o foco era a doença e somente muito recentemente é que se pode falar em saúde como um bem e um direito. O futuro seguramente nos brindará com novos desafios ainda nem sequer imagináveis, transformando uma vez mais aquilo que se entende como saúde.

A Telessaúde e a Saúde Digital na Pandemia

No contexto da evolução da área da saúde é importante colocar que durante a história da humanidade existiram quatro grandes revoluções, a agrícola, a científica, a econômica e a social. Todas as revoluções foram importan-

tes para a quebra de paradigmas e para trazer novas concepções que impactaram no comportamento da sociedade. É oportuno citar também as três revoluções industriais que proporcionaram um aumento significativo na produção e na evolução da sociedade. A primeira revolução industrial foi a descoberta do ferro e carvão, a segunda foi a descoberta da energia elétrica e a terceira foi a tecnológica. No início do século XXI, começou-se a discutir sobre a quarta revolução industrial, que é o conjunto de tecnologias, no qual engloba o mundo físico, o biológico e o digital, através da troca de dados, utilizando os conceitos de inteligência artificial, internet das coisas e Big Data. Estudiosos da área colocam que a quarta revolução industrial trará um impacto mais profundo e exponencial na produção e na sociedade, quando comparado com as anteriores^{2,14,15,16,17}.

Na área da saúde, os grandes hospitais e centros de atendimento, começaram a utilizar os conceitos da indústria, como forma de padronizar os processos de atendimento e melhorar a qualidade do atendimento. Atualmente a quarta revolução industrial está associada à Saúde 4.0, que também utiliza a inteligência artificial e informações de grandes bancos de dados (Big Data), com apurada análise estatística para a tomada de decisão de qual é o melhor procedimento para cada tipo de doença e paciente. Com o passar do tempo, o termo “Saúde Digital”, que é mais abrangente, deu origem a outros termos, como, o mHealth que é a saúde pelo celular, o eHealth que é a saúde pela internet, a telessaúde e telemedicina que são sistemas de atendimento à saúde de forma remota^{14,15,16,17}.

A saúde digital, a telessaúde e a telemedicina estão cada vez mais presentes na sociedade contemporânea. As discussões ao entorno do assunto vêm ganhando espaço e apontando para a necessidade de adequações e regulamentação mais apropriada. A telessaúde pode ser definida como a assistência em cuidados com a saúde que ocorre de maneira remota por meio de ferramentas de tecnologias da informação e comunicação, como telefones, smartphones e dispositivos móveis sem fio, que podem dispor da utilização de vídeos ou não. Basicamente, existem duas formas que a telessaúde pode ser realizada: a síncrona, na qual a prestação do serviço é realizada em tempo real e a assíncrona, na qual as dúvidas são enviadas via e-mail, aplicativo, chat ou qualquer outro sistema de atendimento remoto, e respondidas no prazo máximo de 72 horas. Esse modelo remoto de prestação de serviços voltados para a área da saúde, pode ser utilizado para o diagnóstico de doenças, atendimento e monitoramento de pacientes^{18,19}.

O termo telessaúde envolve todas as áreas da saúde e outras nomenclaturas mais específicas, como a telemedicina, a telenutrição, a telereabilitação ou o telemonitoramento, todas voltadas para o atendimento de forma remota^{18,20}. Muito embora não se saiba quando ocorreu o primeiro atendimento remoto, um importante marco na história foi em 1967, quando o Hospital de Massachusetts se conectou ao aeroporto da cidade de Boston. A ideia naquele momento era passar por telefone as intercorrências que ocorriam no aeroporto para o hospital que enviava as orientações sobre os cuidados e sobre a necessidade de encaminhar o paciente de ambulância para o hospital. No Brasil, a criação da Rede Universitária de Telemedicina (RUTE) para atendimento no SUS em 2005 foi um importante marco para a telessaúde. O programa permite a troca de informações via internet entre os médicos do Sistema Único de Saúde (SUS), médicos especialistas e pacientes^{19,21}.

Em um primeiro momento, o sistema de atendimento remoto veio com o objetivo de auxiliar na atenção à saúde de indivíduos em lugares de difícil acesso por profissionais especializados, principalmente na área rural do país, bem como, para transferência de conhecimento de países desenvolvidos para países em desenvolvimento, durante procedimentos cirúrgicos ou outros procedimentos específicos^{19,21}.

Nos últimos anos, com a evolução da internet e dos dispositivos eletrônicos, as possibilidades de realizar o atendimento de forma remota cresceram significativamente. As facilidades e comodidades que a telessaúde proporciona com o atendimento domiciliar em grandes metrópoles, devido aos problemas com a mobilidade urbana, bem como, devido a superlotação dos grandes centros de saúde, tem sido o ponto crucial para os países investirem na modalidade do atendimento remoto. Além disso, o atendimento via telessaúde, proporciona a redução de custos e reduz a quantidade de veículos e emissão de poluentes no meio ambiente^{22,23}.

Essa nova forma de comunicação que utiliza a tecnologia da informação para facilitar o acompanhamento, monitoramento ou atendimento remoto dos pacientes está cada vez mais presente no dia a dia do profissional da área da saúde. Em países desenvolvidos, como o Estados Unidos e alguns países da Europa, a telessaúde já era utilizada como forma de atendimento, mesmo antes da pandemia da COVID-19^{18,20}.

No Brasil, a telemedicina e a telereabilitação, por exemplo, ainda não eram totalmente regulamentadas e aprovadas pelo Conselho Regional de Medicina e pelo Conselho de Fisioterapia, o que em teoria não permitia o atendimento remoto de pacientes. Discussões sobre as questões éticas, precificação e precarização dos serviços de saúde em relação ao atendimento remoto eram pontos de debate sobre o uso do teleatendimento. Na área médica, a primeira resolução do Conselho Federal de Medicina (CRF) sobre telemedicina foi a CFM nº 1.643/2002 de agosto de 2002²⁴. Posteriormente, em 2018, veio a Resolução CFM nº 2.227/2018 que aprofundou e melhorou as regras de como deveria ser realizada a telemedicina²⁵. Entretanto, em 2019, a Resolução CFM nº 2.228/2019 revogou as resoluções anteriores com novas regras²⁶. Assim, até o ano de 2019, a prática da telemedicina era regulada pelo Conselho Federal de Medicina (CFM), mas a teleconsulta não era expressamente reconhecida pela entidade. Em março de 2020, com o agravamento da pandemia e necessidade de isolamento social, os conselhos e entidades de classe, incluindo o de medicina e fisioterapia, publicaram resoluções permitindo o atendimento não presencial de pacientes, na forma de teleconsulta, teleatendimento e telemonitoramento, um importante marco na modalidade de atendimento a distância no Brasil. Cabe citar a Portaria do Ministério da Saúde (MS) nº 467/2020 e a Lei nº 13.989/2020, que expressamente permitem a teleconsulta e o teleatendimento em caráter excepcional e transitório²⁷. Essa nova legislação, mesmo durante a pandemia trouxe ainda posições divergentes entre os profissionais da área da saúde. Adicionalmente, o Conselho Federal de Fisioterapia e Terapia Ocupacional – COFFITO, publicou a Resolução N. 516, de 20 de março de 2020, sobre teleconsulta, telemonitoramento e teleconsultoria²⁸.

Embora ainda exista controvérsias e discussões sobre o uso da telessaúde, a necessidade se fez valer e a demanda por atendimento remoto aumentou nos serviços de saúde no Brasil (figura 1). Em recente estudo publicado no Estado do Rio Grande do Sul, demonstrou-se aumento significativo (76,8%) em relação as demandas de teleconsultorias realizadas durante a pandemia (ano de 2020) em comparação com 2019, sendo 28,8% dessa demanda total decorrente de dúvidas relacionadas à própria COVID-19. Segundo os autores do estudo, a pandemia demandou uma rápida e imprescindível resposta dos serviços de saúde com a organização e treinamento de equipes para execução das atividades de telemonitoramento e teleconsultas na Atenção Primária à Saúde²⁹.

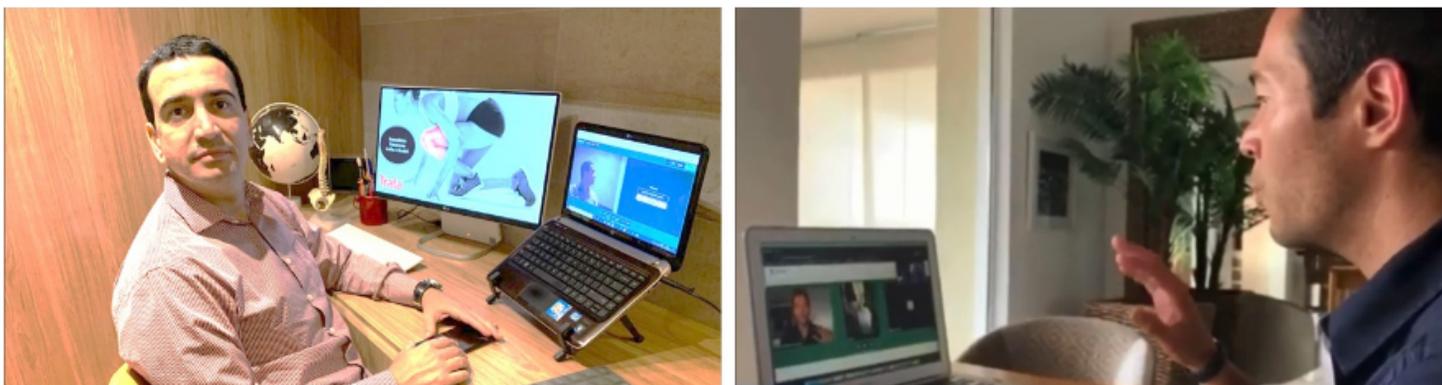


Figura 1- Teletendimento de pacientes do Instituto Trata em abril de 2020. Dr. Paulo Quemelo e Dr. Thiago Fukuda.

Segundo Maldonado e colaboradores, a telessaúde e a telemedicina podem ser um bom caminho para atender os grandes desafios do SUS que é oferecer atendimento universal e integral para a população brasileira. Além de ser um país com dimensões continentais e com uma população com mais de 210 milhões de habitantes, existem diversos locais isolados e de difícil acesso com absoluta escassez de serviços de saúde, no qual a telessaúde apresenta grande potencial de ampliar e fazer chegar as ações dos profissionais da saúde, integrando o serviço local com os grandes centros de referência, no qual pode dar suporte para ações de prevenção, diagnóstico e tratamento, promovendo a saúde integral da população, com baixo custo. Entretanto, o atendimento remoto ainda enfrenta importantes desafios que restringem o seu desenvolvimento no Brasil, como o próprio acesso à internet, computadores, smartphones e outras tecnologias que muitas vezes não são encontradas em várias regiões do país e que muitos indivíduos não têm acesso. Adicionalmente, é preciso um olhar interdisciplinar que envolve toda a área da saúde, bem com o setor de tecnologia da informação²².

Outro ponto que deve ser considerado, é a questão social e exclusão digital. Pessoas idosas, com menor renda e educação, são mais propensas a não terem internet ou mesmo não saberem utilizar um smartphone ou computador, o que pode ser um fator limitante em relação a aplicação da telessaúde²⁰. Por outro lado, com os avanços tecnológicos, como sensores sofisticados, a expansão da internet, o aumento no número de pessoas utilizando smartphone, mostra que a saúde digital e a telessaúde é um processo sem volta e que estará cada vez mais presente na sociedade²⁰. Segundo o autor, é necessário investir e conduzir mais estudos neste campo de atuação para entender melhor as vantagens e desvantagens desse modelo de atendimento remoto.

Sem sombra de dúvidas, a pandemia causada pela COVID-19 impulsionou a utilização da telessaúde no Brasil, implicando em mudanças drásticas e rápidas devido ao isolamento social. O esforço de todas as categorias profissionais para se adequar a essa nova realidade é notória e deve ser reconhecida, principalmente devido à complexidade das exigências postas pelo momento que a sociedade passa (figura 2). As mudanças na forma de atendimento que a saúde digital ou a chamada Saúde 4.0 estão trazendo são importantes, mas fica o questionamento de até onde vamos chegar? Os profissionais da área da saúde poderão ser substituídos por robôs, dispositivos eletrônicos e pela inteligência artificial? Do nosso ponto de vista, e para Jiang e colaboradores, os profissionais da área da saúde não serão substituídos por robôs ou máquinas no futuro, mas a inteligência artificial poderá auxiliar na tomada de decisões. Entretanto, os profissionais da área da saúde precisarão se adequar com o uso dessas novas tecnologias, bem como durante a comunicação com os pacientes que têm a informação na “palma da mão”. Espera-se que a tecnologia e os métodos analíticos de Big Data possam melhorar a aplicação de algoritmos de dados para auxiliar na tomada de decisões clínicas³⁰.



Figura 2 - Teleatendimento de paciente durante a pandemia da COVID-19. Paciente sendo atendida por teleatendimento pelos alunos no período de estágio do curso de Fisioterapia do Centro Universitário São Camilo, São Paulo - junho de 2020.

Considerações Finais

Países desenvolvidos já investiam antes da pandemia em tecnologias, na telessaúde e na Saúde Digital, com o objetivo de reduzir custos e atender à crescente demanda na área da saúde de forma mais eficaz. Devido a pandemia e necessidade de isolamento social, o Brasil se viu obrigado a autorizar a utilização da telessaúde como forma de prestação de serviço na área da saúde, algo que aconteceria mais cedo ou mais tarde. A tecnologia e a saúde digital são tendências inevitáveis que obriga o governo e as instituições de ensino a repensarem na formação dos futuros profissionais da área da saúde. No entanto, é importante ter cautela e fazer-se necessários mais estudos para entender melhor os efeitos e consequências dessas mudanças, de maneira a utilizá-las de forma segura e para o benefício da sociedade. Além disso, ainda existe a necessidade de regulamentação baseada na lei geral de proteção de dados (LGPD) e no *modus operandi* das diversas áreas da saúde, com a implantação de processos adequados para o atendimento remoto com qualidade e eficiência. Por fim, seguramente o futuro nos reservará novas mudanças disruptivas, no qual a sociedade deverá se adaptar novamente conforme as necessidades de cada época e tempo. Essa capacidade das pessoas e da sociedade de se reinventar e de se reorganizar, é que torna o ser humano uma espécie extraordinária.

CAPÍTULO

5

COVID-19 SOB
A ÓTICA DA
MEDICINA DO
TRABALHO

João Silvestre Silva Junior
Cristiane Helena Gallasch

A pandemia da COVID-19, doença provocada pelo coronavírus-2 da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV2), trouxe um novo cenário social que tem influenciado negativamente a saúde e segurança de trabalhadores. Conhecer os mecanismos da transmissão e caracterizar a potencial exposição ocupacional são essenciais para estimar a probabilidade de contaminação e gradação do risco nos ambientes de trabalho.

Potenciais repercussões sobre a saúde dos trabalhadores devem ser reconhecidas para embasar o planejamento das ações de atenção integral que possam contribuir para a articulação direta entre a assistência e a vigilância em saúde, voltadas para a prevenção da COVID-19 no âmbito sanitário-trabalhista.

Este capítulo apresenta uma discussão sobre o impacto da pandemia de COVID-19 no mundo do trabalho e a repercussão sobre a saúde dos trabalhadores; propõe a valorização da importância da saúde do trabalhador na construção do raciocínio clínico-epidemiológico das práticas em saúde; e indica ferramentas de proteção à saúde e prevenção de infecção no cenário pandêmico.

Por que considerar o contexto de trabalho das pessoas para o gerenciamento da COVID-19?

A COVID-19 já acometeu milhões de pessoas ao redor do globo desde o final de 2019. Em virtude de suas características de alto potencial de disseminação aérea e importante impacto na morbimortalidade das populações, tem influenciado as dinâmicas de acesso a serviços de saúde com repercussões negativas sobre diversos aspectos da sociedade¹.

Diversos fatores determinantes da situação de saúde são preditores para o desenvolvimento de sintomas ou agravamento do quadro mórbido, incluindo desde achados clínicos, imunológicos, hematológicos, bioquímicos e radiográficos, até elementos demográficos e sociais^{1,2}.

A Figura 1 ilustra um gradiente de gravidade com diversas possibilidades de desfechos que podem acometer uma pessoa infectada pelo vírus: não desenvolver sintomas clínicos, apresentar sintomatologia clínica em diferentes padrões, com ou sem necessidade de suporte por profissionais da saúde, e pode levar à morte por grave comprometimento da funcionalidade do corpo do paciente.



Figura 1. Gradiente de repercussão clínica do paciente infectado

O desenvolvimento ou agravamento dos diversos problemas de saúde, como a COVID-19, podem ser favorecidos (ou dificultados) pela interação das pessoas com fatores de risco ou de proteção. O impacto do meio ambiente social é reconhecido como um componente fundamental para dinâmicas do processo saúde-doença e o reconhecimento da sua importância auxiliar na construção de estratégias de cuidados nos diversos níveis de assistência.

A inserção dos indivíduos nos ambientes de trabalho não pode ser ignorada em virtude do efeito potencial das exposições e vivências cotidianas sobre a saúde física e mental dos trabalhadores. O estudo do trabalho permitirá apontar situações de risco para o aumento na frequência de adoecimentos, o surgimento precoce de condições negativas e/ou evolução de inesperada gravidade de quadros clínicos, cabendo o reconhecimento de agravos relacionados ao trabalho. Ao estabelecer esta relação torna-se necessário intervir sobre os ambientes laborais a fim de controlar as repercussões negativas que podem acometer aqueles submetidos a tais condições nocivas^{3,4}.

Portanto, para a elaboração de um plano de ações voltado a promover a saúde global dos trabalhadores e a prevenção das doenças, torna-se imprescindível que os profissionais responsáveis pela atenção integral reconheçam além da etiologia direta, como nas doenças infecciosas, as situações que influenciam uma maior (ou menor) predisposição ao dano. Por exemplo, considerando o SARS-CoV2 com alta transmissibilidade pelo ar, a contaminação pode ocorrer quando se está em um espaço compartilhado com alguém infectado. Então, a simples saída da residência já representa uma condição de risco, seja quando precisa utilizar o transporte público para deslocamento ou circular por ambientes de trabalho compartilhados. A provável incerteza do momento da contaminação limita ações específicas e torna a proteção um desafio complexo. Desta forma, reconhecer qualquer condição como sendo perigosa torna-se uma estratégia necessária^{5,7}.

A saúde do trabalhador é reconhecida como uma área da saúde pública que estabelece ações voltadas ao estudo, à prevenção, à assistência e à vigilância aos agravos à saúde relacionados ao trabalho. A infecção pelo SARS-CoV2 e suas repercussões devem ser incluídas no panorama geral de atenção integral ao trabalhador em virtude da possibilidade de a contaminação decorrer das exposições de risco requeridas pelo trabalho ou mesmo o impacto que a doença pode produzir sobre a capacidade laboral, demandando ausências ao trabalho.

O Ministério da Saúde⁸ justifica a necessidade de realizar a vigilância epidemiológica dos casos para:

- identificar precocemente a sua ocorrência;
- realizar a notificação e registro de casos suspeitos em serviços de saúde;
- estruturar os procedimentos de investigação laboratorial;
- monitorar e descrever o padrão de morbidade e mortalidade;
- monitorar as características clínicas e epidemiológicas do vírus SARS-CoV2;
- estabelecer as medidas de prevenção e controle;
- realizar a comunicação oportuna e transparente da situação epidemiológica no Brasil.

Como estratégia de Vigilância em Saúde do Trabalhador cabe investigar e reconhecer a COVID-19 relacionada ao trabalho, tanto para definir estratégias de prevenção de novos casos, quanto para garantir aos trabalhadores o acesso a direitos sociais^{4,6}.

O Departamento do Trabalho dos Estados Unidos da América, via Occupational Safety and Health Administration (OSHA), propôs um gradiente de risco de exposição ao coronavírus da COVID-19 no trabalho (Figura 2)^{9,10}, em que são levados em consideração múltiplas formas da contaminação ocupacional conforme a função do trabalhador, a probabilidade de contato com o agente biológico em determinados procedimentos realizados no trabalho e o contato com o público em geral.

São consideradas atividades de exposição muito alta aquelas em que há contato direto do trabalhador com pessoas suspeitas ou confirmadas de contaminação pelo SARS-CoV2 durante procedimentos médicos, necrópsias ou laboratórios, como: profissionais da saúde realizando procedimentos geradores de aerossol (por exemplo, intubação, broncoscopias, procedimentos dentários ou coleta de amostra invasiva); pessoal da saúde ou laboratório que coleta ou manipula amostras (por exemplo, culturas de lavado brônquico); trabalhadores do necrotério.

A exposição de alto risco também inclui aqueles trabalhadores expostos a fontes conhecidas ou suspeitas de SARS-CoV2, como: equipe de saúde na prestação de serviço e a equipe de apoio; trabalhadores de transporte médico;

trabalhadores funerários envolvidos na preparação de corpos para sepultamento ou cremação; contato frequente ou contínuo com colegas de trabalho ou com o público em geral, em espaços fechados ou mal ventilados.

A exposição considerada média indica um contato próximo frequente (menor que 2,0 metros, por mais de 15 minutos) com o público ou colegas de trabalho em áreas com transmissão comunitária do vírus, mesmo ocorrendo ar livre ou em espaços bem ventilados.

Atividades consideradas com menor grau de exposição são aquelas com mínimo contato com o público ou colegas durante a jornada de trabalho, mas em que exista risco de contaminação pelo SARS-CoV2 pelo deslocamento motivado por necessidade econômica ou exigência dos empregadores. Alguns exemplos incluem trabalhadores de setores administrativos e adocimentos decorrentes de contaminação no trajeto casa-trabalho-casa.

No artigo de Silva-Junior, Bandini e Dias⁴ a matriz da OSHA é utilizada para estabelecer critérios de probabilidade do estabelecimento do nexos causal dos casos de COVID-19 entre trabalhadores, conforme as exposições de risco. Condições de risco muito alto ou alto terão um nexos presumido, isto é, uma alta probabilidade de a contaminação ter ocorrido no trabalho; o nexos será provável nos trabalhos de risco médio; e é possível o nexos quando há um menor risco (Figura 2). Cabe indicar que, independentemente de como ocorreu o contato com vírus, o estudo dos mecanismos deve ser uma prática cotidiana para revisar procedimentos que não tenham sido suficientes para a proteção dos trabalhadores, a fim de evitar novos casos.



Figura 2. Relação entre níveis de risco de exposição ao SARS-CoV2 no trabalho e probabilidade de nexos nos casos de COVID-19 entre trabalhadores (SILVA-JUNIOR, no prelo)

O impacto da COVID-19 no mundo do trabalho pode ser mensurado pela quantidade de doenças relacionadas ao trabalho e a frequência na qual os cidadãos contribuintes do sistema de Previdência Social brasileiro buscaram benefício por incapacidade laborativa. Segundo o Observatório Digital de Segurança e Saúde no Trabalho, uma parceria entre a Organização Internacional do Trabalho (OIT) e o Ministério Público do Trabalho (MPT), foram notificados mais de 21 mil casos de trabalhadores infectados pelo novo coronavírus em decorrência do trabalho¹¹. Dados do Instituto Nacional do Seguro Social de 2020 indicam que esse quadro infectocontagioso emergiu como a segunda doença que mais provocou pagamento de auxílio previdenciário, com mais de 37 mil concessões no período. Este direito previdenciário decorre de afastamento do trabalho por prazo superior a quinze dias, para aqueles empregados contratados conforme a Consolidação das Leis do Trabalho (CLT). Tais dados também incluem os empregados domésticos e contribuintes individuais, como os profissionais autônomos, cujo direito ao benefício inicia no primeiro dia da incapacidade pela doença. Portanto, essa métrica tem limitações na sua interpretação, mas é utilizada para mensurar os custos do Estado com uma doença prevenível.

Sabe-se, ainda, que há um impacto não diretamente mensurável sobre os trabalhadores do mercado informal, por exemplo motoristas acionados por aplicativo e motoentregadores, que somam em torno de 50 milhões de pessoas que não estão amparadas pela legislação trabalhista e/ou previdenciária¹².

Infelizmente alguns dos trabalhadores acometidos pela doença, caracterizada ou não como ocupacional, foram a óbito. O estudo de Karlinsky e Kobak¹³ indica um excesso de mortes de 37% na população em geral no ano de 2020,

comparando com dados registrado de 2015 a 2019. Algumas ocupações foram mais acometidas, como, por exemplo, operadores de caixa de supermercado, frentistas de postos de gasolina e motoristas de ônibus, que tiveram um percentual de mortes mais de 60% acima do esperado¹⁴. Não é coincidência que tais trabalhadores também tenham sido considerados essenciais e não tiveram oportunidade de permanecerem em distanciamento social preventivo contra a contaminação pelo SARS-CoV2.

O mesmo cenário pandêmico trouxe uma redução na expectativa de vida dos brasileiros em quase dois anos¹⁵, denotando o impacto de mortes entre pessoas mais jovens e, provavelmente, trabalhadores. Cabe questionar quantos dos casos e dos óbitos pela COVID-19 poderiam não ter ocorrido se ações mais efetivas, que minimizassem a contaminação relacionada ao trabalho, tivessem sido implantadas.

O trabalho influencia a propagação da COVID-19?

O reconhecimento da presença do agente biológico causador da COVID-19 nos ambientes de trabalho vai demandar procedimentos de avaliação capazes de promover o mapeamento das condições de risco^{16,17}. Por exemplo, em um pronto atendimento de urgência e emergência há situações diversas de interação dos trabalhadores com situações de exposição ao SARS-CoV2. Um paciente contaminado e sem sintomas que busque atendimento por um quadro ortopédico pode estar em contato com o guarda de segurança, com a pessoa da recepção, alguém da equipe de enfermagem, o responsável pelo atendimento médico, equipe de radiodiagnóstico ou laboratório, entre outros. A distância entre trabalhador-paciente, o tempo de contato, o uso de barreiras, a ventilação dos ambientes são alguns dos aspectos que influenciarão uma maior ou menor exposição ocupacional de risco¹⁷. Da mesma forma, um trabalhador de um frigorífico, também assintomático e infectado, que circule pelas dependências da empresa conversando com os colegas de trabalho, alimentando-se no mesmo refeitório, tomando a mesma condução casa-trabalho-casa é um risco maior ou menor, conforme os mesmos aspectos citados acima.

Na Figura 03 são apresentadas matrizes que indicam um gradiente de risco de transmissão do SARS-CoV2, considerando diversos aspectos, como o uso (ou não) de máscara, o tempo de contato, o tipo de ambiente e a característica do contato entre as pessoas¹⁸. Esta classificação pode auxiliar a caracterizar as piores condições, que serão aquelas priorizadas no momento de programar as ações de proteção aos trabalhadores suscetíveis à contaminação¹⁷.

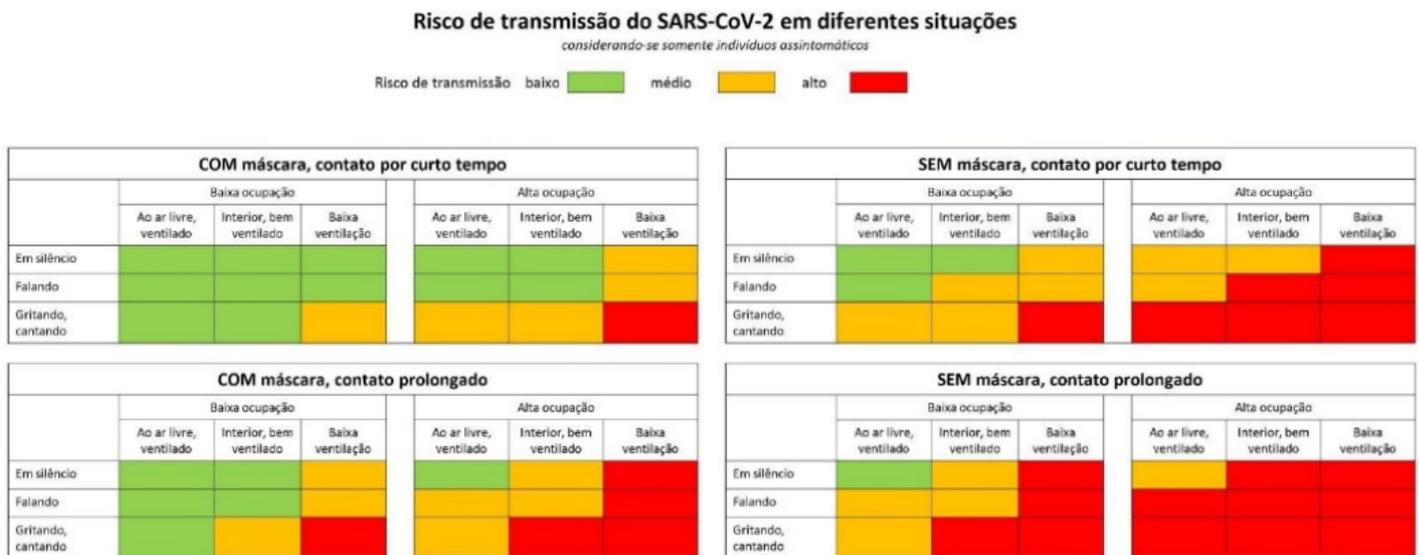


Figura 3. Risco de transmissão do SARS-CoV2 em diferentes situações considerando-se somente indivíduos assintomáticos (Traduzido por Ana Cristina Ostermann e Cássia Mabell Ostermann-Witt de Jones et al, 2020).

No Brasil existem legislações que obrigam as empresas a realizar antecipação e reconhecimento dos riscos ocupacionais, a fim de proceder com avaliação, controle e monitoramento de exposição dos trabalhadores. A Norma Regulamentadora (NR) 09 – “Avaliação e controle das exposições ocupacionais a agentes físicos, químicos e biológicos”¹⁹, que compõe o capítulo V da Consolidação das Leis do Trabalho, indica que esta avaliação deve considerar:

- a) descrição das atividades; b) identificação do agente e formas de exposição; c) possíveis lesões ou agravos à saúde relacionados às exposições identificadas; d) fatores determinantes da exposição; e) medidas de prevenção já existentes; e f) identificação dos grupos de trabalhadores expostos.

A comprovação da exposição e o dimensionamento desta nos grupos de trabalhadores subsidiará o equacionamento das medidas de prevenção.

Enquanto essa é uma regulamentação para todas as empresas, existe uma legislação que regula a segurança e saúde no trabalho em serviços de saúde, denominada NR 3220. Entende-se por serviços de saúde “...qualquer edificação destinada à prestação de assistência à saúde da população, e todas as ações de promoção, recuperação, assistência, pesquisa e ensino em saúde em qualquer nível de complexidade”. Esta NR traz aspectos mais específicos da gestão do risco biológico, caracterizando seus agentes como microrganismos, geneticamente modificados ou não, as culturas de células, os parasitas, as toxinas e os príons. Portanto, reconhece o SARS-CoV2 como um agente biológico de risco ocupacional.

No estudo e caracterização da exposição é importante considerar:

- a) fontes de exposição e reservatórios; b) vias de transmissão e de entrada; c) transmissibilidade, patogenicidade e virulência do agente; d) persistência do agente biológico no ambiente; e) estudos epidemiológicos ou dados estatísticos; f) outras informações científicas.

Em uma situação com a pandemia em curso, a transmissão comunitária do vírus dificulta a certeza da contaminação ocupacional em empresas que não são classificadas como serviços de saúde. Entretanto, utilizar esta justificava como única resposta possível nas investigações de casos de COVID-19 entre trabalhadores pode indicar uma imperícia profissional, pois os ambientes são parte da comunidade onde circulam os trabalhadores contaminados e aspectos como ausência de ventilação, pouco distanciamento e higienização ineficiente podem favorecer a disseminação da infecção.

Podemos controlar a pandemia por meio de estratégias multiprofissionais nos ambientes de trabalho?

A mitigação da transmissão viral no local de trabalho pode ser alcançada com o estabelecimento de medidas preventivas e de proteção a fim de manter a segurança dos profissionais potencialmente expostos²¹⁻²². O Instituto Nacional de Segurança e Saúde Ocupacional dos Estados Unidos (National Institute for Occupational Safety and Health - NIOSH) propõe que o controle dos riscos ocupacionais pode ser realizado por meio de uma hierarquia de ações com um gradiente de eficácia de proteção (Figura 4)²³.



Figura 4. Hierarquia de Controle de Riscos (NIOSH, 2020).

Obviamente que a ação mais eficaz é a eliminação do perigo, ou seja, do vírus dos ambientes de trabalho. Essa foi a justificativa para a recomendação do teletrabalho (home office), na qual se mantém o trabalhador distante do ambiente de trabalho. Quando isso não é possível, uma outra forma de aplicar a eliminação é evitar a circulação de pessoas contaminadas com potencial de disseminar o microrganismo. Neste processo, o rastreamento visa identificar e monitorar os contatos próximos de casos confirmados de COVID-19 para identificar oportunamente indivíduos infectados assintomáticos, a fim de recomendar o isolamento domiciliar para interromper as cadeias de transmissão, diminuindo o número de casos novos de COVID-19. Portanto, os contatos, que são reconhecidos como pessoas que estiveram em contato próximo a um caso confirmado de COVID-19 durante o seu período de transmissibilidade devem ser objeto de acompanhamento, preferencialmente por meio de teleatendimento^{8,17}.

A estratégia de substituição é mais aplicada aos riscos de natureza química e física, não sendo aplicável ao contexto da proteção ao novo coronavírus.

Entre os diversos controles de engenharia^{17,24}, citamos:

- delimitação de áreas específicas para circulação de casos suspeitos ou confirmados de COVID-19 (“covidários”) nos serviços de saúde;
- regulação de ventilação adequada;
- otimização de desinfecção de instalações e equipamentos;
- instalação de barreiras físicas que permitam contato protegido;
- criação de áreas de procedimentos com pressão negativa;
- sinalização com alerta de áreas de isolamento

Os controles administrativos vão desde a orientação de pacientes e clientes quanto à obrigatoriedade de uso de máscara cirúrgica dentro da instituição e manutenção do distanciamento físico, até a organização das escalas de trabalho para reduzir o tempo de exposição a ambientes de risco mais elevados. Também são medidas que visam mudar o método de trabalho o treinamento das equipes de triagem de serviços de saúde para procedimentos e o isolamento de casos suspeitos, desenvolvimento de planos de comunicação quanto às medidas de prevenção e controle que devem ser adotadas, treinamento para o uso correto dos equipamentos de proteção individual (inclusive, retirada e descarte) e substituição de reuniões presenciais com grupos de pessoas por atividades a distância. O nível menos eficaz no controle de risco é o fornecimento de equipamentos de proteção individual (EPI), sendo que muitas vezes esta é a opção de primeira escolha quando se pretende estabelecer um plano de segurança no trabalho. É fundamental que a indicação seja específica quanto às características da condição de risco, para garantir a melhor proteção possível. Por exemplo, durante os procedimentos de geração de aerossol, o trabalhador deve utilizar proteção corporal adequada, incluindo aventais de isolamento com protetores de cabeça, máscaras faciais de respiradores com filtro (FFP2/N95), traje de proteção, luvas, botas e protetores para os pés^{17,22,24}.

Qual a responsabilidade dos empregadores na gestão da saúde dos trabalhadores?

Políticas de rastreamento e vigilância, como afastamento de trabalhadores doentes e sensibilização para que fiquem em isolamento domiciliar, devem contar com o apoio dos gestores das empresas para que sua implantação seja possível. A NR 07, sobre o Programa de Controle Médico de Saúde Ocupacional²⁵, indica a necessidade de empresas públicas e privadas estabelecerem estratégias e ações para proteger e preservar a saúde de seus empregados em relação aos riscos ocupacionais. A efetividade do PCMSO pode ser alcançada por meio de corretas avaliações de risco e construção de gerenciamento capazes de proteger os trabalhadores, cabendo à equipe de saúde o monitoramento por meio de vigilância.

A Figura 5 ilustra o método do queijo suíço para proteção contra o SARS-CoV2 que inclui diversas estratégias que, quando aplicadas ao mesmo tempo reduzem a chance de infecção²⁶. São indicadas responsabilidades individuais, como seguir as orientações de distanciamento físico, praticar a higiene das mãos e etiqueta respiratória, uso de máscaras; mas também imputa responsabilidades coletivas que, nos ambientes de trabalho, devem ser pactuadas com os empregadores, como as estratégias de engenharia e administrativas.

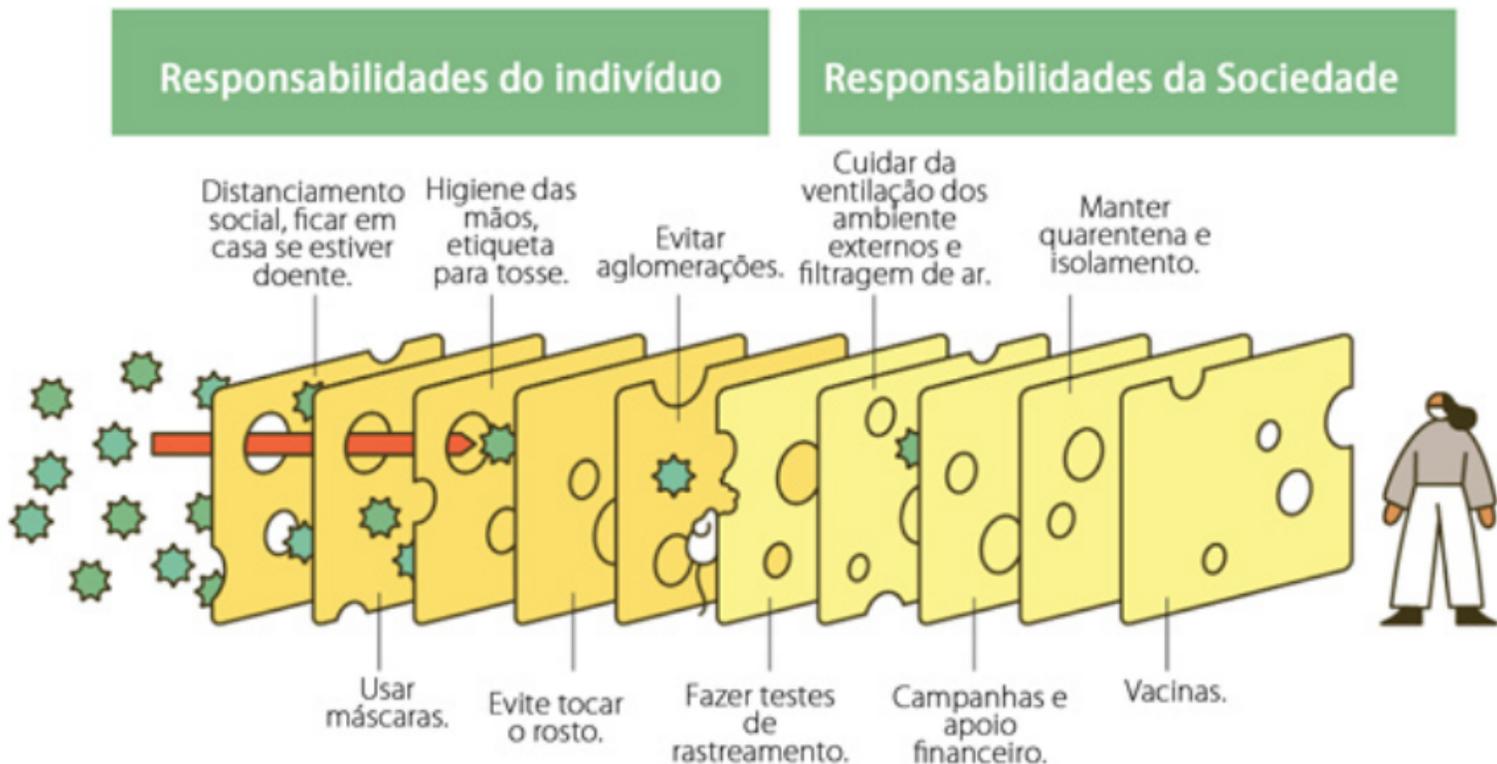


Figura 5. Método do queijo suíço para proteção contra o SARS-CoV2

O acesso às vacinas trouxe um novo e importante fator de proteção no contexto da pandemia, com o início da vacinação contra COVID-19 a partir de janeiro de 2021. A imunização é uma ação preconizada pela NR32 a ser desenvolvida nos serviços de saúde²⁰. Considerando o risco alto ou muito alto da infecção entre os trabalhadores deste setor, tanto aqueles responsáveis pela assistência, quanto aqueles que dão suporte aos serviços, o Plano Nacional de Imunização (PNI) reconheceu a prioridade no acesso ao imunizante. Porém, cabe ressaltar que o estímulo à vacinação efetiva deve ser uma prática de proteção em todas as empresas, a fim de garantir a imunidade coletiva, auxiliando no controle da propagação da doença.

Do ponto de vista clínico, sabe-se que a COVID-19 pode se estender além do quadro agudo promovendo sequelas por prazo indeterminado tanto no domínio físico quanto no cognitivo. Este quadro, conhecido como COVID-19 pós-aguda²⁷, demanda aos serviços de saúde das empresas processos de reintegração ao trabalho e intervenção para adaptação das condições laborais, a fim de acolher trabalhadores com prejuízos na capacidade para o trabalho. Portanto, a inclusão de ações de acompanhamento em médio e longo prazo precisam ser implantadas como parte de um programa específico de promoção da manutenção da saúde.

Por fim, além do risco de infecção, aspectos da mudança nos processos de trabalho, em especial as longas jornadas e a demanda quantitativa de atendimentos nos serviços de saúde, podem impactar negativamente a saúde mental dos trabalhadores expostos. O risco de adoecer e de transmitir a doença também são fatores estressores que podem levar a sofrimento, desgaste e adoecimento. Estratégias combinadas de ação, que incluam a mitigação do vírus nos espaços de trabalho, a promoção de condição laboral menos estressante e o acolhimento às demandas psicoemocionais dos trabalhadores podem favorecer tanto a saúde quanto o bem-estar, a qualidade de vida e a produtividade.

Considerações finais

A pandemia de COVID-19 promoveu diversas e intensas modificações na sociedade, inclusive no mundo no trabalho. Importantes questões de saúde pública foram incluídas na agenda de empregadores e empregados, sendo

necessário o apoio da equipe técnica para a tomada de decisões que podem impactar coletivos de trabalhadores. Cabe compreender as necessidades e especificidades dos diferentes ramos setoriais, a fim de desenvolver ações de proteção à saúde global das pessoas e prevenção dos agravos, inclusive daqueles que, em um primeiro momento, não sejam considerados relacionados ao trabalho.

Considerando a sociedade brasileira, que tem como característica um mercado de trabalho na qual muitos profissionais estão na informalidade das relações trabalhistas com supressão de direitos fundamentais, deve-se fortalecer as ações de Saúde do Trabalhador no Sistema Único de Saúde (SUS). Por meio da Rede Nacional de Atenção Integral à Saúde do Trabalhador (Renast) torna-se possível a vigilância dos locais de trabalho que contribua para reduzir a propagação do vírus no nosso país e o adoecimento e morte de trabalhadores.

A Política Nacional de Saúde e Segurança no Trabalho (PNSST) é um pacto do Estado com a sociedade e deve ser aplicada no cenário da pandemia de COVID-19. Os responsáveis pelos domínios da saúde, do trabalho e da previdência social devem estar engajados em prol da proteção dos trabalhadores formais e informais do país, expostos a um vírus que promove danos incomensuráveis ao indivíduo, à sua família, comunidade e sociedade.

CAPÍTULO

6

CORONAVÍRUS 2 - CAUSADOR DA SÍNDROME RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE (SARS-CoV2)

Dyana Alves Henriques
Fábio Mitsuo Lima
Marjorie Mendes Marini
Michelangelo Juvenale

A maioria das doenças humanas causada por vírus tem uma origem zoonótica, podendo saltar frequentemente (vírus Influenza A de aves) ou esporadicamente (vírus Ebola) de animais para humanos. Coronavírus é uma diversa família de vírus envelopados com genoma de RNA fita simples senso positivo, capazes de infectar uma grande gama de aves e mamíferos, como porcos, animais domésticos, camelos, roedores e morcegos. Até 2019 haviam documentados 6 coronavírus humanos, todos com origem zoonótica: 4 associados a quadros com infecções sazonais leves do sistema respiratório, conhecidas popularmente como resfriados; e 2 altamente patogênicas, causando infecções respiratórias graves, podendo ocasionar na morte do indivíduo - SARS-CoV e MERS-CoV. No início de 2020 um novo coronavírus foi identificado como agente causal de um surto de pneumonia grave (coronavírus disease 2019 - COVID-19), na província de Wuhan, na China, denominado de SARS-CoV2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2)¹.

Morcegos são conhecidos como reservatórios de vírus que causam doenças em humanos, sendo apontados como hospedeiros naturais dos coronavírus (CoV), uma vez que são encontrados de forma ubíqua, com uma população em constante crescimento nesses mamíferos. Em outros animais o CoV apresenta um crescimento com padrão semelhante ao observado em epidemias. Apesar dos morcegos serem considerados reservatórios naturais do CoV a transmissão zoonótica parece envolver um hospedeiro intermediário para o salto para seres humanos, como os dromedários no caso do MERS-CoV e de um pequeno mamífero asiático conhecido como civeta, no caso da SARS-CoV^{1,2}.

No caso do SARS-CoV2 ainda não está claro como o vírus passou a infectar humanos e se houve a participação de um hospedeiro intermediário. Para tentar desvendar qual a origem do SARS-CoV2 foi criada uma força tarefa com pesquisadores internacionais e chineses, institutos de pesquisa, coordenada pela Organização Mundial de Saúde (OMS). Os resultados dessas pesquisas podem ser encontrados na página da OMS (<https://www.who.int/publications/m/item/who-convened-global-study-of-the-origins-of-SARS-CoV2>). Os primeiros casos de COVID-19 foram identificados em dezembro de 2019 em Wuhan, uma cidade com bom sistema de vigilância epidemiológico, sendo que 70% dos casos iniciais foram ligados a um mercado local que comercializa frutos do mar, vegetais, carne e animais vivos. O mercado foi fechado e amostras coletadas, sendo que não foram detectados SARS-CoV2 nos animais e carnes do local, apenas em amostras ambientais. Desta forma, permanece pouco claro se a contaminação inicial ocorreu no mercado ou se o mercado funcionou como um amplificador da transmissão de humanos para humanos, uma vez que tem um grande número de funcionários e frequentadores. Ao revisar os dados epidemiológicos e analisar a sequência de amostras isoladas de pacientes do início do surto fica evidente que os primeiros casos não podem ser rastreados ao mercado de Wuhan. Baseado nas análises moleculares dos dados de sequenciamento os pesquisadores sugerem que o surto começou algumas semanas antes, provavelmente em novembro de 2019³.

Na tentativa de encontrar os reservatórios naturais do SARS-CoV2 foram realizados sequenciamentos genômicos do vírus e comparados por análises filogenéticas com CoV isolados de diferentes animais, especialmente os morcegos. Já foram identificados diversos SARS-CoV em morcegos *Rhinolophus spp*, sendo que na espécie *R. affinis* foi encontrado um vírus (RaTG13) com 96,2% de identidade com o SARS-CoV2, a maior identidade relatada até agosto de 2021. Os pangolins (*Manis javanica*) foram apontados como um possível hospedeiro intermediário. Entretanto os SARS-CoV isolados de pangolins apresentam uma identidade de 91,02% com o SARS-CoV2, indicando uma maior proximidade filogenética entre o SARS-CoV2 e os CoV isolados de morcegos^{1,3}.

Apesar de até o presente momento não ser possível identificar como ocorreu o salto do SARS-CoV2 para os seres humanos, se houve um salto direto ou a participação de hospedeiros intermediários, fica clara a importância de doenças zoonóticas. Fatores antropogênicos, como urbanização, desmatamento e sobreposição de habitats humanos e de animais criam condições favoráveis para recombinação viral e adaptação a vários animais antes da transmissão para os seres humanos^{2,3}.

Classificação taxonômica e estrutura da partícula viral

O SARS-CoV2 pertence ao gênero *Betacoronavirus*, táxon no qual as espécies causadoras de doenças em humanos como SARS-CoV-1, MERS-CoV (Middle East respiratory syndrome), HKU1 e HCoV-OC43 estão inseridas. Este gênero pertence à subfamília *Orthocoronavirinae*, família *Coronaviridae*, ordem *Nidovirales* e, nesta classificação, também estão os gêneros *Alphacoronavirus*, *Deltacoronavirus* e *Gammacoronavirus*⁴.

O gênero *Alphacoronavirus* agrupa espécies virais que causam doenças em diferentes mamíferos, como o FeCoV (Coronavírus felino entérico) e o FIPV (Vírus da peritonite infecciosa felina) este último bastante virulento; e as espécies de coronavírus humanos NL-63 e a 229E, responsáveis por quadros de resfriado. Os outros dois gêneros não agrupam coronavírus causadores de doenças em mamíferos⁴.

As características que levam a designação dos coronavírus referem-se ao formato circular da partícula onde, em sua superfície, estão inseridas espículas com um bulbo em sua porção terminal. Este aspecto remete a uma coroa, do latim *corona*, termo que cunhou o nome da família.

Os coronavírus são os maiores vírus de RNA, variando entre 100 e 160 nm de diâmetro. A partícula do SARS-CoV2 é envelopada e mede cerca de 140 nm. O genoma de RNA está associado à fosfoproteína N para formar um nucleocapsídeo longo, flexível e helicoidal. Sem o envelope, os nucleocapsídeos aparecem como estruturas tubulares estendidas de 14 a 16 nm.

O envelope glicolipoproteico, formado pela bicamada lipídica da célula após a liberação do vírus, envolve o nucleocapsídeo e possui duas espículas inseridas. As espículas longas, com cerca de 20 nm, são formadas pela glicoproteína S (Spike) e as espículas curtas, conhecidas como HE (Hemaglutinino-Esterase), estão presentes em alguns coronavírus. O envelope viral também possui a proteína M (Transmembrana), que atravessa três vezes a bicamada lipídica, e a proteína E (Envelope), presente em quantidades bem menores em comparação com as demais (Figura 1).

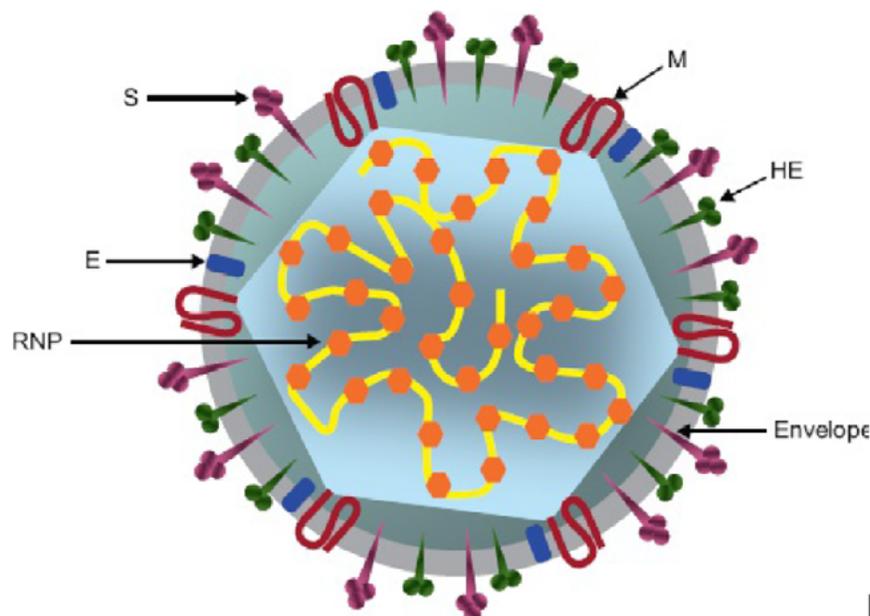


Figura 1 - Esquema da partícula viral dos coronavírus. A proteína S é a glicoproteína Spike, presente em todos os coronavírus e responsável pelo reconhecimento da célula suscetível. A proteína E, presente em pequenas quantidades no envelope, está associada ao processo de montagem da partícula. A proteína Matriz (M) é responsável por determinar o sítio de brotamento do vírus. HE, nem sempre presente, provoca hemaglutinação e pode induzir a adsorção, e a proteína N está associada ao RNA viral formando a ribonucleoproteína (RNP)⁵.

Todos os coronavírus possuem genoma RNA fita simples, única (não segmentado) e polaridade positiva. O RNA do SARS-CoV2 possui cerca de 29 kb3, sendo capeado e adenilado. Na extremidade 5' está a sequência L (Líder) com cerca de 65-98 bases seguida pelo gene 1, o qual compreende 2/3 do genoma e possui duas sequências de leitura abertas (ORF, Open Reading Frame) sobrepostas (ORF 1a e ORF1b). A RNA polimerase RNA dependente (ou polimerase viral ou transcriptase viral) está presente na ORF1b. Sequencialmente, estão distribuídos os genes que codificam as proteínas estruturais (SP, Structural protein): S, E, M e N (Figura 2). Quando a proteína HE é codificada, seu gene fica entre a polimerase e a proteína S.

As ORFs 1a e 1b são inicialmente traduzidas em uma poliproteína precursora do complexo de transcrição-replicação. Essa estratégia de replicação, em que há um mecanismo de controle temporal da síntese das proteínas não estruturais versus estruturais é utilizada por diferentes famílias de vírus RNA (+) (ex.: *Togaviridae*, *Astroviridae*, *Caliciviridae* e *Arteriviridae*) e pode sugerir uma vantagem evolutiva para os vírus⁵.

O complexo de transcrição-replicação é composto por 16 proteínas não estruturais (NSP, Non structural protein), sendo a RNA polimerase dependente de RNA uma delas, bem como enzimas envolvidas no processamento, modificação e correção de erros (função proofreading) do RNA, tão importantes para manter a integridade genômica.

Além dos genes codificantes, o RNA genômico dos coronavírus possuem regiões denominadas de sequências intragênicas, presentes nas extremidades 5' de cada ORF e compostas por cerca de sete nucleotídeos. Essas sequências impedem a transcrição do RNA subgenômico caso ocorram mutações nesses pontos.

As proteínas estruturais estão distribuídas no 1/3 restante do genoma, mais próximas à extremidade 3'. Pelo menos, outras cinco ORFs presentes nesta porção, codificam genes acessórios reconhecidos para SARS-CoV2, porém sem funções muito bem determinadas. São elas: ORF3a, ORF6, ORF7a, ORF7b e ORF8. As ORF3b e ORF9b parecem atuar como antagonistas da expressão do interferon, semelhante ao que ocorre no SARS-CoV-1.

No ciclo de replicação dos coronavírus, essas proteínas acessórias são altamente variáveis mesmo entre vírus da mesma espécie, parecem estar envolvidas na modulação da resposta imunológica do hospedeiro e são determinantes da patogenicidade viral⁶.

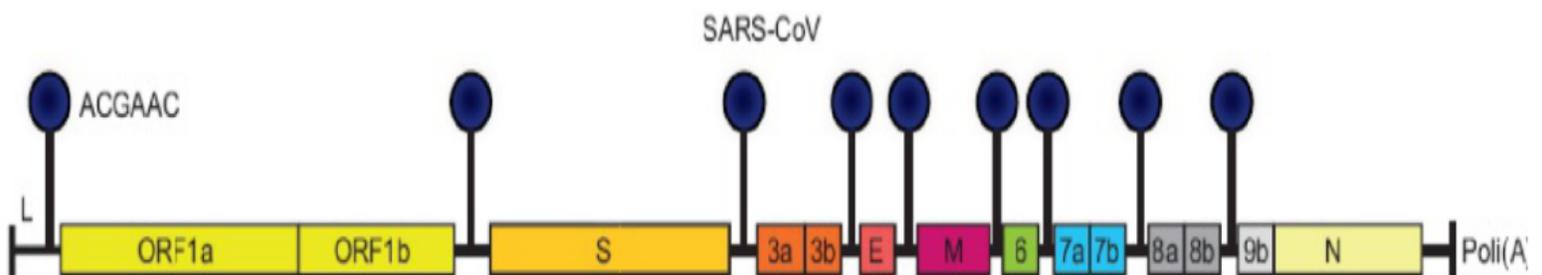


Figura 2 - Estrutura genômica dos vírus SARS-CoV. Extremidade 5' apresenta o CAP e a sequência líder (L) a qual está presente em todas as RNA subgenômicos. Segue-se uma região não traduzida variando entre 200-400 nucleotídeos. Região semelhante está presente na extremidade 3', seguida da cauda poli (A). As sequências dessas regiões são importantes para a replicação e transcrição do RNA. A sequência genômica possui 14 ORFs que são traduzidas a partir de um único RNAm⁵.

A primeira etapa do ciclo de replicação viral é a adsorção, quando o vírus se liga ao receptor específico presente na superfície da célula hospedeira (Figura 3). A célula que possui esse receptor é classificada como susceptível. O receptor pode ser expresso por diferentes tipos celulares e, deste modo, o vírus pode infectar diferentes tecidos. Entretanto, além de suscetível, a célula precisa ser também acessível, ou seja, estar presente nos locais de replicação primária para que o vírus consiga infectá-la. Essas características celulares influenciarão diretamente na carga viral, patogenicidade e virulência.

No caso do SARS-CoV2, o receptor celular ao qual a proteína S (Spike) se liga é a enzima conversora da angiotensina 2 (ECA-2), proteína expressa nos pulmões, coração, rins, intestino delgado e outros tecidos⁷.

A proteína S é homotrimérica e seu domínio S1, exposto em sua superfície, contém o domínio de ligação ao receptor (RDB, Receptor-Binding Domain) ECA-2. Concomitantemente, a proteína S precisa ser clivada por proteases presentes na célula hospedeira para dar sequência ao ciclo e permitir a penetração viral. A TMPRSS2 (Transmembrane Protease Serine 2), uma serina protease de superfície, parece ser a principal, embora outras proteases também sejam utilizadas nesta etapa. TMPRSS2 é expressa no trato respiratório, contribuindo para a disseminação e a patogênese.

O domínio transmembrana S2 da Spike possui o peptídeo de fusão, necessário para promover a fusão do envelope viral à membrana celular ou à membrana endossomal, e assim completar a etapa de penetração.

Em seguida, o desnudamento do RNA genômico acontece no citoplasma e a tradução das ORFs 1a e 1b se inicia. As poliproteínas são processadas e separadas, gerando NSPs individuais para a formação do complexo de transcrição-replicação. Esse complexo deve sintetizar uma fita de RNA complementar ao genômico, de polaridade negativa, o qual servirá como modelo para a iniciação da transcrição de múltiplas sequências de RNAm. Outra importante função do complexo de transcrição-replicação é a biogênese das organelas de replicação. Este processo não está completamente elucidado, porém, sabe-se que determinadas NSPs associadas aos fatores da célula do hospedeiro, promovem o desvio de endomembranas para a formação dessas organelas. Ao que parece, essas organelas de replicação são características da replicação dos coronavírus, fornecendo um ambiente propício, com concentrações adequadas das macromoléculas necessárias para a síntese do RNA, além de evitarem a exposição dos produtos intermediários gerados durante a replicação, como o RNA de fita dupla, facilmente reconhecido por elementos citoplasmáticos da imunidade inata⁷.

Durante a síntese do RNA de polaridade negativa, o complexo de transcrição-replicação interrompe a transcrição nas sequências regulatórias da transcrição (TRS, Transcription Regulatory Sequence), localizadas upstream na maioria das ORFs próximas a extremidade 3'. Nestes elementos TRS, a síntese da fita negativa é interrompida e reiniciada no TRS adjacente a próxima sequência L, localizada cerca de 70 nucleotídeos da extremidade 5' do genoma.

Essa descontinuidade na síntese das fitas de RNA de polaridade negativa resulta na produção de um conjunto de RNA subgenômicos utilizados como modelos para a síntese de vários segmentos de RNAm, necessários para a tradução das proteínas estruturais e acessórias. Deste modo, embora os RNAm do coronavírus sejam estruturalmente policistrônicos, considera-se que, funcionalmente, sejam monocistrônicos, exceto o RNA das primeiras ORFs presentes no gene 1.

Observações de microscopia eletrônica revelaram que o sítio principal de replicação dos vírus está em vesículas entre o retículo endoplasmático (RE) e o complexo de Golgi (ERGIC, Endoplasmatic Reticulum to Golgi Intermediate Compartment). Proteínas estruturais traduzidas são translocadas para dentro do RE e do ERGIC, onde irão interagir com a ribonucleoproteína recém-sintetizada, dando início a etapa de montagem.

Estudos bioquímicos indicaram que as proteínas M e E presentes no envelope viral, são essenciais para a liberação das partículas. A proteína M determina o sítio para a realização das etapas de replicação e montagem da progênie, enquanto a proteína E está localizada no ERGIC. Algumas moléculas da proteína E podem ser transportadas para a superfície celular, mas o seu papel na montagem ainda não está bem esclarecido.

Posteriormente, as proteínas virais S e HE são incorporadas no vírion, por interações com a proteína M, formando um complexo ternário S-M-HE. O brotamento ocorre no lúmen das vesículas secretórias do complexo de Golgi, onde as partículas virais sofrem alterações morfológicas durante o processo de maturação, para a formação dos vírions, ou seja, das partículas virais completas e infectivas.

A progênie formada se acumula em vesículas que, eventualmente, se unem com a membrana plasmática, ocorrendo a exocitose para a sua liberação no espaço extracelular (Figura 3).

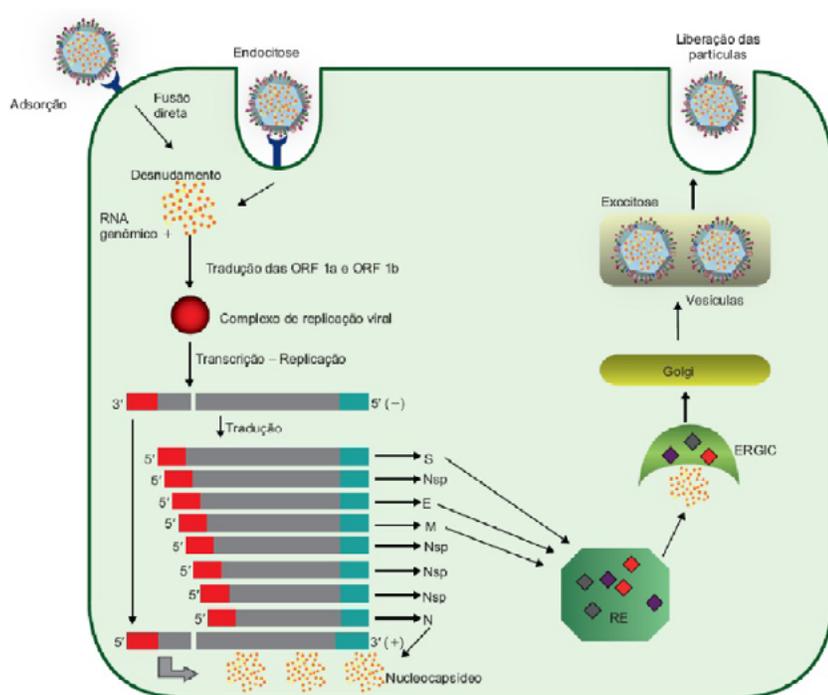


Figura 3 - Ciclo de replicação dos coronavírus: A adsorção ocorre a partir da ligação entre a proteínas S presente no envelope viral e o receptor ECA-2 na superfície da célula susceptível. A penetração viral acontece por meio de fusão do envelope à membrana celular ou por endocitose e posterior fusão do envelope à membrana endossomal. O desnudamento acontece no citoplasma e, a partir da exposição do RNA genômico de polaridade +, inicia-se a tradução das ORFs 1a e 1b, presentes no gene 1. As proteínas não estruturais geradas formarão o complexo de transcrição-replicação. A transcrição dos RNAs subgenômicos, a partir da fita de polaridade negativa, bem como a replicação do RNA genômico ocorrem nas organelas de replicação. As proteínas estruturais traduzidas são translocadas para o interior do RE e a associação ao nucleocapsídeo ocorre

ao longo do deslocamento pelo ERGIC, para completar a montagem da progênie. O brotamento ocorre no lúmen das vesículas secretoras, assim como a maturação dos vírions. Finalmente, a liberação da célula infectada acontece por exocitose. RE= Retículo Endoplasmático; ERGIC= ER-Golgi intermediate compartment⁵.

Variantes de SARS-CoV2

Durante a infecção por SARS-CoV2, o vírus penetra nas células do hospedeiro, inicia a replicação de seu genoma e a produção de produtos genômicos. A concentração viral aumenta rapidamente durante o período de incubação e, após o início dos sintomas, a concentração viral começa a diminuir. As mutações adquiridas durante a fase de replicação viral serão carregadas pelos vírions do hospedeiro transmissor para o receptor. Deste modo, os vírus acumulam mutações quando são transmitidos entre pessoas, assim a taxa de mutação pode ser utilizada para estimar a taxa de transmissão, fornecendo preciosas informações epidemiológicas e acompanhar a dispersão do vírus⁸.

Durante a replicação do material genético, ocorrem erros de inserção de nucleotídeos, conhecidos como mutações, sendo que as enzimas DNA polimerase e RNA polimerase apresentam uma taxa de erro de 10^{-5} e 10^{-4} , respectivamente. A RNA polimerase que catalisa a replicação do RNA não possui um mecanismo de correção de erros de inserção ou um mecanismo de reparo de pareamento como é observado na replicação do DNA, desta forma, o potencial para mutação de RNA é maior. Sendo assim, o vírus de RNA tem uma taxa de mutação maior que o vírus de DNA. Entretanto a RNA polimerase do SARS-CoV2 tem a capacidade de reparo de erros, apresentando uma taxa de mutação menor que a maioria dos vírus de RNA. Apesar disto, o genoma do vírus apresenta uma moderada taxa de mutação, podendo adquirir uma mutação a cada duas semanas⁹.

Desde o anúncio do primeiro sequenciamento genômico do SARS-CoV2, um grande número de genomas de isolados de diferentes partes do mundo tem sido sequenciado regularmente, permitindo comparações com o genoma de referência, acompanhando a ocorrência de mutações. Essa mutação é uma mudança na sequência de nucleotídeos do vírus. Entretanto, essa mudança nem sempre irá causar uma mudança no fenótipo, pois podem ocorrer em regiões não codificadoras ou mesmo não alterar o aminoácido codificado. Mas, se a mutação ocorrer em uma região codificadora, poderia levar à alterações na sequência e estrutura de proteínas, gerando impacto no fenótipo viral (taxa transmissão, virulência ou antigenicidade) e criaria uma nova variante⁹.

A vigilância genômica para detecção de variantes de SARS-CoV2 tem-se baseado na sequência do gene Spike. Como dito anteriormente, a proteína homotrimérica Spike é crucial para a entrada do vírus na célula, determinando o tropismo celular, promovendo a fusão do envelope viral com a membrana celular, além de conter o domínio de ligação ao receptor (RBD) que liga ao receptor ACE-2. Mutações no gene que codificam para a proteína Spike têm o potencial para alterar o fenótipo viral, especialmente quando ocorrem em um dos seis resíduos-chave de contato do domínio RBD. A mutação é uma consequência natural do processo de replicação viral. Desta forma, quanto maior a replicação viral, permitida por altas taxas de transmissão, maior será a probabilidade de uma mutação ocorrer em um ponto-chave do genoma viral, dando a origem a uma nova variante^{3,9}.

Entender quais variantes e o porquê elas são preocupantes requer uma análise epidemiológica genômica e da evolução viral. As variantes de SARS-CoV2 são divididas em dois grupos pela OMS3: variantes de interesse (Variants Of Interest - VOI) e variantes preocupantes (Variants Of Concern - VOC).

As VOI contêm mutações que predizem alterações nas características virais (transmissibilidade, severidade da doença, escape imune, diagnóstico ou terapêutico) que foram identificadas em transmissões comunitárias e que sugerem um risco para a saúde pública mundial. Em agosto de 2021 quatro variantes eram consideradas como VOI pela OMS: Eta, Iota, Kappa e Lambda.

As variantes que foram classificadas como VOI, mas que demonstraram estar associadas a alterações na saúde pública mundial, são reclassificadas como variantes preocupantes. Essas variantes aumentam a transmissão do SARS-CoV2, causando impacto na epidemiologia da COVID-19 e/ou aumentam a virulência ou apresentação clínica da doença e/ou levam a diminuição da eficácia das medidas sociais e de saúde pública ou diagnósticos, vacinas, terapêuticas disponíveis. Em agosto de 2021 quatro variantes são classificadas como VOC: Alpha, Beta, Gamma e Delta (Tabela 1). Vale ressaltar que essas quatro variantes apresentam mutação na proteína Spike. Do ponto de vista epidemiológico as quatro variantes têm uma maior capacidade de transmissão que outras variantes e estão associadas com uma piora no quadro epidemiológico nas regiões onde emergiram, resultando num aumento do número de casos e aumentando a pressão no sistema de saúde. Entretanto, não existem evidências que estas variantes causem doença mais severa ou aumentem a morte associada a COVID-19.

Denominação OMS	Alteração de aminoácido	Local e data de identificação	Classificação pela OMS
Alpha	+S:484K +S:452R	Reino Unido - setembro 2020	18/12/2020
Beta	+S:L18F	África do Sul - maio de 2020	18/12/2020
Gamma	+S:681H	Brasil - novembro de 2020	11/01/2021
Delta	+S:417N	Índia - outubro de 2020	VOI: 04/04/2021 VOC: 11/05/2021

Fonte: Adaptada da OMS: <https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV2-variants/>

O diagnóstico molecular é considerado o padrão ouro para COVID-19 por demonstrar diretamente a presença do RNA viral em amostras respiratórias como secreções da nasofaringe ou orofaringe. A técnica utilizada é conhecida como RT-qPCR e se baseia em duas reações consecutivas. Na primeira, utiliza-se a enzima transcriptase reversa para converter o genoma viral de RNA em cDNA (DNA complementar). Sobre o produto da primeira reação realiza-se amplificação do DNA, em tempo real, utilizando-se DNA polimerase e sonda fluorescente TaqMan.

Como demonstrado na Figura 4, um swab de algodão é inserido na nasofaringe de onde é coletada a secreção. Para garantir a qualidade do teste e evitar falsos negativos por degradação do RNA, o material é acondicionado em tampão de lise ou solução salina estéril e mantido a temperaturas que variam entre 2°C a 8°C por até 72 horas. A etapa seguinte é a da extração do RNA viral, a qual se torna crítica tanto para a agilidade na liberação do resultado como no risco de contaminação do manipulador. Uma vez extraído, o RNA é convertido em cDNA pela ação da transcriptase reversa. Este produto poderá ser amplificado em milhões de cópias pela ação da DNA polimerase em ciclos repetidos de temperatura, a partir de oligonucleotídeos iniciadores específicos e utilizando marcadores fluorescentes. A determinação do sinal de fluorescência indica a presença do ácido nucleico viral e, conseqüentemente, a presença de SARS-CoV2 na amostra. Além disso, como a medida de fluorescência é diretamente proporcional à quantidade de DNA presente, esta técnica é também quantitativa. Esse fato é especialmente importante em casos de COVID-19, pois é possível determinar a carga viral dos pacientes quando se utiliza controles adequados^{10,11}.

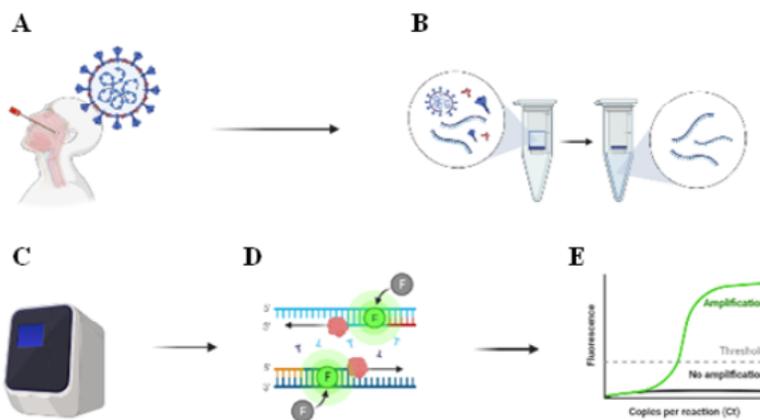


Figura 4- Diagnóstico molecular de SARS-CoV2 por RT-qPCR. A: secreções das vias respiratórias são coletadas por meio de swab e armazenadas em tampão de lise até o momento do processamento da amostra. B: Extração e purificação do RNA viral a partir de secreções das vias respiratórias. Utiliza-se kits comerciais padronizados para extração de ácidos nucleicos em colunas de afinidade. C: A amostra extraída é submetida à transcrição reversa por meio da ação da enzima transcriptase reversa em termociclador devidamente ajustado para ciclagem de temperatura. D: A partir do cDNA gerado na reação anterior,

realiza-se a PCR em tempo real com oligonucleotídeos iniciadores específicos e sondas fluorescentes que anelam em regiões internas ao gene a ser amplificado. A clivagem da sonda permite a detecção da fluorescência. E: O sinal de fluorescência é captado e é possível construir um gráfico da relação entre fluorescência e número de cópias do vírus.

Até o momento foram testadas, por RT-qPCR, amostras de diferentes locais, tais como nasofaringe, orofaringe, aspirado do trato respiratório superior e inferior, lavado bronco alveolar, amostra de escarro e saliva. Como o vírus se move em direção às porções inferiores do trato respiratório após uma semana de infecção, é muito importante escolher, sempre que possível, os locais mais profundos para a coleta de material. Amostras de swab anal têm sido utilizadas para monitorar o tempo de quarentena que o paciente deve observar para poder voltar a ter convívio com outras pessoas¹¹.

Diversas empresas, institutos de pesquisa e universidades desenvolveram seus próprios testes de RT-qPCR, direcionando à amplificação para genes alvo distintos do SARS-CoV2. Um resumo dos genes alvo utilizados e aprovados pela Organização Mundial da Saúde é mostrado na tabela 2. Como observado na figura 2, o genoma do SARS-CoV2 é formado por 14 ORFs funcionais que codificam proteínas estruturais. A premissa para a escolha do gene alvo e a região a ser amplificada é a de que tal sequência nucleotídica exista exclusivamente no genoma de SARS-CoV2, conferindo especificidade ao método. Os genes mais utilizados são ORF1ab, RdRP (RNA-dependent RNA polymerase) que faz parte do primeiro, gene N que codifica o nucleocapsídeo e gene E que codifica a proteína do envelope viral.

Instituição	Gene alvo
China CDC, China	ORF1ab, N
Instituto Pasteur, França	Dois alvos em RdRP
EUA CDC, EUA	Três alvos em RdRP
Charité, Alemanha	RdRP, E, N
HKY, Hong Kong	ORF1b-nsp14, N
Instituto Nacional de Saúde, Tailândia	N

Fonte: Adaptada da OMS: <https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV2-variants/>

Para aumentar a especificidade do método, alguns laboratórios e kits comerciais propõem a amplificação de mais de um gene, multiplexando a reação. Os resultados mostraram especificidade de 95% quando o teste foi realizado em amostras contendo outros vírus respiratórios como Influenza e diferentes coronavírus¹². O limite de detecção da técnica pode chegar a 0,01 unidades formadoras de placa (PFU) por mililitro¹³ e a sensibilidade foi estimada também em 95%. A tabela 3 mostra a sequência dos oligonucleotídeos iniciadores e da sonda fluorescentes utilizados em testes aprovados pelo OMS.

Gene alvo	Primer Senso (5' - 3')	Primer Antissenso (5' - 3')	Sonda
RdRP	GTGARATGGTCAT GTGTGGCGG	CARATGTTAAASACACTA TTAGCATA	CAGGTGGAACCTC ATCAGGAGATGC
E	ACAGGTACGTTAA TAGTTAATAGCGT	ATATTGCAGCAGTA CGCACACA	ACACTAGCCATCCTT ACTGCGCTTCG
N	GGGGAACCTCTCC TGCTAGAAT	CAGACATTTTGCTC TCAAGCTG	TTGCTGCTGCTTG ACAGATT
ORF1ab	CCCTGTGGGTT TTACTTAA	ACGATTGTGCATCA GCTGA	CCGTCTGCGGTATGTG GAAAGGTTATGG
ORF1b-nsp14	TGGGGYTTTACR GGTAACCT	AACRCGCTTAACA AAGCACTC	TAGTTGTGATGCWA TCATGACTAG

Fonte: Adaptada da OMS: <https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV2-variants/>

No Brasil, principalmente no início da pandemia, houve muitas restrições de acesso a testes de RT-qPCR, principalmente em locais distantes dos grandes centros urbanos. Seja pela escassez de kits comerciais, falta de mão de obra especializada, falta de equipamento adequado, alta demanda de testes ou preço elevado do exame, é um consenso que os casos de COVID-19 foram subnotificados no país¹⁴. O monitoramento da progressão da pandemia é fundamental para o planejamento de ações, tais como o uso de recursos financeiros e as medidas de controle de circulação de pessoas. A Coreia do Sul, baseado em sua experiência com MERS em 2015, promoveu uma intensa testagem da população o que facilitou a identificação de locais de possíveis novos surtos. Aliado à inteligência artificial e análise de Big Data, foi possível rastrear pessoas que tiveram contato com infectados e, assim, isolá-las. Com essas medidas, o país conseguiu combater eficazmente a pandemia¹⁵.

Diante disso, novos testes de identificação direta do vírus foram desenvolvidos para minimizar o déficit da testagem no país. Um teste rápido, de aproximadamente 60 minutos, que requer poucos instrumentos e com análise visual do resultado é a RT-LAMP (amplificação isotérmica mediada por loop com transcrição reversa). Neste teste não há as etapas de extração e purificação do RNA viral e conjuntos de primers são utilizados para amplificar a amostra em uma temperatura fixa (isotérmica)¹⁶. Apesar de não substituir a RT-qPCR, este teste pode ser utilizado no rastreamento rápido de casos suspeitos.

Uma estratégia inovadora recentemente desenvolvida foi de identificar, em amostras respiratórias, peptídeos proteotípicos do nucleocapsídeo de SARS-CoV2, tais como DGIIVVATEGALNTPK e HSGFEDELSEVLENQSSQAEK. A técnica utiliza cromatografia líquida acoplada a um espectrômetro de massas. Uma prova de conceito realizada com 985 amostras previamente analisadas por RT-qPCR mostrou especificidade de até 97% e sensibilidade compatível com o padrão ouro. Em laboratórios com grande capacidade de processamento de amostras e com auxílio de automação, esta técnica pode ser valiosa para dar vazão ao grande número de testes requeridos¹⁷.

Bases da resposta imune antiviral e do diagnóstico sorológico em COVID-19

A pandemia de COVID-19, dentre os muitos aspectos a serem conjecturados, nos mostra quão vulneráveis somos. A disseminação de cepas de SARS-CoV2 e de casos ganha, a cada dia, contornos indesejáveis conforme ilustra o já famoso mapa de monitoramento elaborado pela Johns Hopkins University (<https://coronavirus.jhu.edu/map.html>). Isto, por si, justifica a atenção para os processos imunes e para o diagnóstico, também imunológico – como parte do resolutivo almejado pelo paciente ou mesmo como medida de saúde pública.

A acurácia no diagnóstico de infecções virais é das melhores “substâncias” a oferecer à sociedade, pois melhora a capacidade do médico de tomar decisões acerca do tratamento adequado, de estimar a progressão da doença e também de prevenir o uso indevido de antibióticos¹⁸. E o diagnóstico em si, consiste tecnicamente de 3 vertentes: (1) detecção direta do micro-organismo ou de seus elementos constituintes (vírions, antígenos virais ou ácidos nucleicos virais) no material fornecido pelo paciente, como descrito na seção anterior; (2) isolamento do vírus em células cultivadas, seguido pela identificação do isolado e (3) detecção, quantificação de imunoglobulinas (anticorpos) no soro do paciente (testes sorológicos)¹⁹.

Esta última das vertentes tem por base a resposta imune do indivíduo infectado, que se estabelece não apenas pela simples produção de imunoglobulinas – há um intrincado conjunto de elementos do Sistema Imune (SI) em ação constante, principalmente, a considerar: células com capacidade de destruição direta daquelas infectadas por vírus (ação citotóxica), citocinas e as já mencionadas imunoglobulinas^{20,21}.

Como um breve recordatório da ciência básica, é interessante salientar que o SI trabalha na direção da homeostase, portanto, disporá de mecanismos refinados para remover vírus que adentraram ao organismo.

De modo a tornar clara essa ideia é conveniente um exercício simples de abstração: ao infectar uma pessoa, um vírus é capaz de dar seguimento a uma série de ações para invadir (também infectar) suas células – e no meio intracelular desencadeia reações para sua replicação. Contudo, apesar do dano imposto a estas células, as células do SI não detectarão sua presença, a não ser que proteínas virais – proteínas estranhas ao próprio – sejam de algum modo

evidenciáveis: isso se torna possível por meio de moléculas do Complexo de Antígenos Leucocitários Humanos (HLA, do inglês Human Leukocyte Antigens) de classe-1, que expõem determinantes antigênicos virais na superfície da célula infectada^{20,22}.

Benlyamani *et al.* indicam, por exemplo, a regulação negativa das moléculas de HLA-DR em monócitos circulantes de pacientes criticamente doentes de COVID-19 – em linfopenia profunda e outras diferenças funcionais – como uma importante condição de imunossupressão para a resposta do hospedeiro²³.

Algumas regiões africanas, testemunham documentações variadas nos casos de COVID-19 – em algumas mais, em outras menos casos que o esperado – com taxas de mortalidade mais altas ou mesmo mais baixas²⁴. A associação, então, a alelos HLA, é um “pensamento imunológico” inevitável e pode ser esclarecedora quanto à suscetibilidade e a gravidade das infecções virais também neste caso.

Tavasolian *et al.*²⁵ especulam que a variabilidade HLA em uma população pode estar correlacionada com a incidência de COVID-19, pois a primeira exposição ao antígeno influencia a consequência da exposição subsequente. Assim, propõem, por isso, uma teoria que incorpora antígenos HLA, chamada efeito “pecado antigênico original (OAS, do inglês original antigenic sin)”, levando à apresentação de peptídeos virais que poderiam explicar a suscetibilidade ou resistência às infecções por SARS-CoV2.

O que Tavasolian *et al.*²⁵ argumentam em defesa de sua tese está fundamentado na imunidade pré-existente para determinantes antigênicos conservados do vírus SARS: a explicação lógica para OAS se traduz simplesmente em uma resposta imune secundária cruzada, quando a memória de um antígeno está presente e ocorre a partir de uma infecção anterior.

Shkurnikov *et al.*²⁶ realizaram estudo com uma grande coorte de pacientes – ao longo do estudo, muitos faleceram por COVID-19 e suas complicações. As características clínicas desses pacientes indicam que o genótipo HLA, a idade e as doenças de base são os fatores de risco mais importantes para óbito: a mediana de idade dos pacientes falecidos foi de 73 anos. Reafirmam que a idade avançada é um dos mais fortes preditores de morte em pacientes com SARS – a maioria dos pacientes falecidos com idade superior a 60 anos eram homens (61,5%): a presença do alelo HLA-A*01:01 foi associada a alto risco, enquanto HLA-A*02:01 e HLA-A*03:01 contribuíram principalmente para baixo risco. A homozigose também foi reveladora de elevado risco de morte: em relação ao HLA-A*01:01, por exemplo, acompanhou mortes precoces; quanto ao HLA-A*02:01, apenas um homocigoto morreu antes dos 60 anos de idade.

Linfócitos T-CD8 reconhecem estas células infectadas por vírus por meio de uma proteína de superfície, o receptor de célula-T (TCR, do inglês T-cell receptor). Cada célula T-CD8, também chamada “linfócito-T citotóxico” (CTL, do inglês cytotoxic T-lymphocyte) – em razão de sua ação deletéria para a célula infectada (célula-alvo) – tem um TCR que pode reconhecer especificamente um peptídeo (determinante antigênico) viral ligado a uma molécula de HLA classe-1. A partir deste reconhecimento, estes linfócitos citotóxicos inserem perforina (uma proteína) na membrana da célula-alvo, formando “poros”. Esses poros permitem a entrada de outros fatores de modo a provocar a destruição da célula. Enzimas denominadas “granzimas” armazenadas nos grânulos também são liberadas e entram nas células-alvo através dos orifícios feitos pela perforina. Outro fator citotóxico liberado é granulinsina, que ataca diretamente a membrana externa da célula-alvo, destruindo-a por lise^{20,22}.

Ainda assim, as ações antivirais das CTLs não cessam: os linfócitos T-CD8 possuem em sua superfície a proteína ligante de Fas (FasL), que se liga à molécula Fas na célula infectada e induz sua apoptose (morte programada). Outrossim, de modo favorável à resposta e ao próprio indivíduo, a proteína FasL ainda é capaz de receber sinais que facilitam a proliferação de células T-CD8+ antígeno-específicas²⁷⁻²⁹.

Li *et al.*³⁰ conduziram, em fevereiro de 2020, um estudo no Wuhan Union Hospital, envolvendo 32 pacientes confirmados com COVID-19 e 37 voluntários saudáveis pareados por idade: foi realizada a quantificação de células-NK, células-T CD4+, células-T CD8+ e células-NKT – tais células se encontravam significativamente reduzidas em pacientes com sintomas graves.

Outros dois dados adicionalmente importantes – e nada convenientes – para doentes de COVID-19: a expressão elevada de moléculas reguladoras, como CD244, e de morte programada-1 (PD-1), em células NK e células T; diminuição de moléculas efetoras citotóxicas séricas, incluindo perforina e granzima-A.

A interação com o antígeno viral produz ativação do linfócito citotóxico e tem como consequência a liberação de citocinas, como fator de necrose tumoral (TNF, do inglês tumor necrosis factor) e interferon-gama (IFN- γ) (31,32). De modo geral, as citocinas têm por função a comunicação intercelular a distância, mas neste caso, aumentam a sinalização de superfície para as células infectadas, contribuindo para os mecanismos de morte³³.

Em verdade, IFN pode inibir muitos estágios da replicação do vírus: entrada, transcrição, replicação, tradução, montagem ou saída viral. Mais especificamente, todos os efeitos celulares do IFN são executados por proteínas induzidas, codificadas por genes estimulados por interferon (ISGs, do inglês interferon stimulated genes), que podem apresentar transcrição regulada positivamente pela ação do próprio IFN. Os ISGs atuam individualmente ou em combinação com outros ISGs para inibir a replicação de vírus³⁴.

Os vírus são micro-organismos adaptáveis e desenvolveram modos de evitar as ações de vigilância por células-T. Alguns subvertem as moléculas de HLA de modo que não cheguem à superfície da célula para expor peptídeos virais. Assim sendo, a CTL "não sabe" que há um vírus parasitando uma outra célula. Contudo, outra célula do SI - a célula natural killer (NK) - é especializada em destruir células que têm um número reduzido de moléculas HLA classe-1. Os mecanismos de citotoxicidade são semelhantes aos desenvolvidos pela CTL, porém, com algumas particularidades⁸.

O SI humano desenvolve atividade antiviral por parte do Sistema Complemento (SC): acionadas distintamente, as vias constituintes deste sistema molecular de lise são verificadas para vírus causadores de várias doenças. A via clássica, por exemplo, é atuante nas infecções por herpesvírus (HSV-1 e HSV-2), vírus de febre amarela (YFV), vírus da imunodeficiência humana (HIV) influenza-A (H1N1); a via alternativa já foi constatada para vírus Epstein-Barr (EBV) e vírus do sarampo (MV); a via da lectina é ativa para o vírus de dengue (DENV), vírus de hepatite-C (HCV) e também YFV. Estas ações resultam em dano direto ao envelope fosfolipídico destes vírus³⁵.

Holter *et al.*³⁶ defendem a ideia de que a hiperativação da resposta imune inata desencadeia o grave estado de apresentação dos casos de COVID-19, para a qual o SC é peça-chave. E esse pensamento é sustentado por seu trabalho, em que avaliaram pacientes com COVID-19 internados em hospital - portanto, casos merecedores de atenção: na admissão, os níveis sC5b-9 e C4d foram significativamente maiores nos indivíduos com SARS se comparados àqueles sem insuficiência respiratória, o que leva à conclusão de ativação sistêmica consistente do SC.

De modo a ressaltar um aspecto da Imunologia mais essencial, importante para o entendimento da resposta anti-SARS-CoV2, é interessante a leitura do trabalho de Cohen *et al.*³⁷, em que afirmam ser C4d um produto da ativação de C4, sem caráter funcional definido. Embora a presença da molécula C4d possa até ser interpretada principalmente como um traço de ativação da via clássica, também pode ser derivada da via da lectina: a formação de um complexo molecular constituído pela lectina ligadora de manose (MBL, do inglês mannose binding protein) ou mesmo por ficolíinas, com ligantes de carboidratos na superfície de uma ampla variedade de patógenos, resulta na ativação da via da lectina e na clivagem de C4. Consequentemente, C4d pode ser gerado sem ligação prévia de anticorpo.

Os trabalhos de Gao *et al.*³⁸ e de Ali *et al.*³⁹ corroboram os dados sobre a participação da via da lectina na resposta a SARS-CoV2. Considerando a constituição do vírus, a proteína-N viral, proteína do nucleocapsídeo, ativa a via da lectina por meio das proteases associadas a MBL-2 (MASP2, do inglês mannose-binding lectin MBL-associated serine protease-2). Gao *et al.*³⁸ ainda afirmam que em estágios mais avançados de COVID-19, a via clássica também pode ser ativada, por complexos imunes e proteína-C reativa. A proteína S, por sua vez, considerada o antígeno imunodominante de SARS-CoV2 e alvo de anticorpos específicos⁴⁰, ativa a via alternativa, mas há pormenores a serem esclarecidos⁴¹.

Outra resposta imune antiviral é a humoral, que conta com a produção de imunoglobulinas, glicoproteínas especializadas destinadas à neutralização^{42,43} - tais moléculas podem agir até mesmo antes que os vírus tenham a chance de infectar uma célula: os anticorpos "naturais" poliespecíficos fornecem proteção precoce, independente da resposta auxiliada por células-T, contudo, há possibilidade de cruzamento com respostas imunes dependentes destas células, que induzem memória humoral por linfócitos-B e plasmócitos de longa vida, que secretam anticorpos específicos com boa avidéz, mesmo na ausência de vírus⁴⁴.

Outro mecanismo concernente aos anticorpos para o clearance viral é a ativação de fagócitos - uma molécula de anticorpo ligada a um vírus se liga a receptores Fc na superfície destas células e dispara sinais para a endocitose, tornando-a facilitada, o que se compreende como fenômeno de opsonização⁴⁵. A célula assim engolfa e destrói o vírus.

O Ministério da Saúde do Brasil⁴⁶ adota como critério de diagnóstico laboratorial para COVID-19 os testes imunológicos com resultado “reagente” para IgM, IgA e/ou IgG realizado pelos seguintes métodos: ensaio imunoenzimático (ELISA, do inglês enzyme-linked immuno-sorbent assay), imunocromatografia por teste rápido para detecção de anticorpos, imunoensaio por quimioluminescência (CLIA, do inglês chemiluminescent immunoassay) ou eletroquimioluminescência (ECLIA, também do inglês electrochemiluminescent immunoassay).

Independentemente do método processado na técnica diagnóstica, esses testes convergem para a resposta humoral anti-SARS-CoV2. Um dos primeiros estudos concluídos neste aspecto foi o de Long *et al.*⁴⁷, publicado em abril de 2020, com uma coorte de quase 300 indivíduos: constataram que 19 dias após o início dos sintomas, 100% dos pacientes testaram positivo para imunoglobulina G (IgG) antiviral; que a soroconversão para IgG e IgM ocorreu simultânea ou sequencialmente; e que os títulos de IgG e IgM estabeleceram, ambos, um platô ao redor de 6 dias após a soroconversão. Ademais, a resposta de anticorpos IgM tende a diminuir na terceira semana da doença, enquanto a resposta de anticorpos IgG tende a persistir e é mantida em pacientes com COVID-19. Para os casos graves, há tendência de resposta mais vigorosa de títulos de ambas imunoglobulinas. Contudo, é importante ressaltar que o tempo de ocorrência desses anticorpos em pacientes varia muito e essa variação no tempo pode estar associada à idade ou mesmo a uma comorbidade⁴⁸.

Sterlin *et al.*⁴⁹ mediram as respostas humorais agudas ao SARS-CoV2, incluindo a frequência de células secretoras de anticorpos e a presença de anticorpos neutralizantes específicos para SARS-CoV2 no soro, saliva e fluido bronco-alveolar de 159 pacientes com COVID-19. A resposta humoral inicial específica para SARS-CoV2 foi dominada por anticorpos classe IgA. A expansão periférica de plasmablastos de IgA com potencial de homing na mucosa foi detectada logo após o início dos sintomas e atingiu o pico durante a terceira semana da doença; e esta imunoglobulina contribuiu para a maior neutralização de vírus em comparação com IgG. Embora suas concentrações séricas específicas tenham diminuído notavelmente um mês após o início dos sintomas, a IgA neutralizante permaneceu detectável na saliva por bastante tempo – até 73 dias após os sintomas.

De modo a acrescentar reflexões à consideração anterior, é interessante a leitura do trabalho de Galipeau *et al.*⁵⁰, que afirmam permanecerem estáveis os títulos de anticorpos neutralizantes, de 75 dias a 6 meses de pós-início de sintomas, em indivíduos convalescentes COVID-19 com um amplo espectro de gravidade da doença.

Belogiannis *et al.*⁵¹ seguem a proposta que um subconjunto de casos leves ou assintomáticos com anticorpos indetectáveis pode eliminar o vírus de forma citotóxica dependente de células-T, embora as células B desempenhem importante papel. Para eles, a antigenemia/viremia subdiagnosticada pode ocultar a resposta humoral, possivelmente por meio da formação de imunocomplexos. Seu relato, do primeiro caso de soroconversão de início tardio detectado após o declínio nos níveis de antigenemia/viremia, sustenta sua hipótese. Concluem que casos de COVID-19 classificados como não respondedores podem não ser representativos e ainda refletir o mascaramento de anticorpos devido a antigenemia/viremia prolongada.

Dadas as muitas variantes consideradas como “de preocupação” para SARS-CoV2³, é interessante apontar para diferentes espectros da resposta humoral, do diagnóstico à imunização: os dados do estudo de coorte de Anchini *et al.*⁵², envolvendo 60 trabalhadores da área de saúde, fornecem evidências de que os indivíduos vacinados podem não estar igualmente protegidos – o achado mais notável deste estudo é o título de anticorpos neutralizantes significativamente mais baixo contra a linhagem beta, em comparação com o vírus Wuhan-Hu-1 (cepa original). Ademais, trata-se de uma variante menos sensível a soros de pessoas imunizadas.

Em um texto elegante, Post *et al.*⁵³ trazem bastante lucidez ao panorama imunológico, argumentando que a vasta literatura sobre as respostas imunes humorais a SARS-CoV2 é de variável qualidade, com considerável heterogeneidade de métodos, participantes do estudo, resultados medidos e ensaios utilizados. Embora a dinâmica do anticorpo de fase aguda seja até bem descrita, os padrões de longo prazo ainda não são compreendidos.

Os pacientes com COVID-19 compreendem, em última análise, o alvo de todo texto que se escreve a respeito, pois apresentam uma miríade de sintomas, variando de doença respiratória leve a grave, que muitas vezes pode ser fatal. As cepas derivadas da evolução do vírus na natureza podem aprimorar seu modo de transmissão e trazer dificuldades de caracterização, de diagnóstico e também de controle. O objetivo maior, portanto, é compartilhar o máximo possível de conhecimento de modo a se evitar o indesejado. Medidas de contenção da transmissão, fármacos antivirais, vacinas e a experiência no manejo de pacientes estão nos capítulos a seguir.

CAPÍTULO

7

IMUNIZAÇÃO CONTRA A COVID-19

Elisabete Chapina Ohara
Ivonete Giacometti Sanches Kowalski
Lourdes Bernadete dos Santos Pito Alexandre

Os seres humanos são continuamente expostos a diversos agentes infecciosos como vírus, bactérias, fungos e parasitas. Na proteção contra esses agentes, o sistema de defesa inicial independe de estímulos prévios e compreende as barreiras físicas (pele e mucosas), as barreiras fisiológicas (glândulas sudoríparas, lágrima, saliva, acidez gástrica, peristaltismo intestinal) e a resposta imune natural ou inespecífica (fagocitose, interferon). Nos casos em que a resposta inespecífica é insuficiente para controlar a ação dos agentes infecciosos, ao longo de alguns dias ou semanas desenvolve-se a resposta imune específica contra o agente agressor, também chamada de adquirida ou específica com participação de linfócitos B (produção de anticorpos) e linfócitos T (resposta celular). Na fase de resposta primária são produzidos inicialmente imunoglobulinas da classe M (IgM) que desaparecem em alguns dias ou semanas e, posteriormente, da classe G (IgG) que podem persistir por toda a vida. As IgGs serão produzidas rapidamente toda a vez que o organismo tiver contato com o mesmo agente no futuro (resposta secundária). A partir dos microrganismos patogênicos pode-se produzir substâncias biológicas modificadas laboratorialmente com objetivo de induzir imunidade para prevenção de doenças (vacinas)^{1,2}.

Vacinas são usadas com o objetivo de controle de diversas doenças imunopreveníveis há aproximadamente dois séculos. Vacinas virais e bacterianas tanto as atenuadas como as inativadas protegem o organismo contra doenças estimulando a produção específica de anticorpos e de células de memória. Mas a persistência dos anticorpos pode ser limitada, por isso as vacinas conferem proteção por tempo limitado e precisam ser aplicadas doses de reforço. Por outro lado, na reexposição ou revacinação a resposta é mais rápida e potente (resposta secundária)¹.

No Brasil, o sucesso da Campanha de Erradicação da Varíola fortaleceu o Ministério da Saúde brasileiro e abriu espaço para a construção - com base técnica e com apoio político e institucional - de programas de Estado para controle de doenças infecciosas por vacinação. O Programa Nacional de Imunização (PNI) lançado em 1973, consolidou-se ao longo do tempo, registrando-se resultados favoráveis no controle de doenças imunopreveníveis, sendo considerado um dos pontos altos das ações de saúde pública no Brasil e um dos melhores programas de imunização do mundo³. O PNI organiza a política de vacinação da população brasileira em ações coordenadas e compartilhadas com secretarias estaduais e municipais de saúde, normatizando, oferecendo e controlando a administração de mais de 20 diferentes vacinas definidas pelo Calendário Nacional de Vacinação^{1,4}.

A pandemia COVID-19 constitui-se numa ameaça global que estressou e comprometeu seriamente os sistemas de saúde, particularmente no que diz respeito a assistência de populações mais vulneráveis. No Brasil, o enfrentamento da pandemia exigiu respostas rápidas e sem precedentes que mostrou fragilidades e fortalezas do Sistema Único de Saúde (SUS). O SUS coordenou esforços concentrados tanto em ações curativas quanto preventivas, buscando alocar de forma eficiente os recursos disponíveis para atender a essa demanda e passou a ser mais valorizado pela população⁵.

Múltiplas medidas foram recomendadas pelo setor de saúde em todo o mundo visando o controle da disseminação da COVID-19, particularmente no período que antecedeu a disponibilidade e início da vacinação. Foi dada ênfase a intervenções não-farmacêuticas como distanciamento social, uso de máscaras, lavagem de mãos e uso de álcool gel 70%. No entanto, a aderência populacional, mesmo em países como Estados Unidos, foi considerada heterogênea e insuficiente⁶. No Brasil, a adoção dessas medidas foi inexecutável para uma porção significativa da população que vive em situação de vulnerabilidade com barreiras financeiras, habitação inadequada, precariedade de saneamento, transporte público insuficiente e dificuldades de acesso ao sistema de saúde. Apesar de importantes, essas medidas não são suficientes para controlar a pandemia⁷.

As pesquisas sobre a COVID-19 evoluíram rapidamente, com uma notável compreensão dos mecanismos imunológicos envolvidos na doença, que culminaram com terapias mais eficientes para tratamento de casos graves e desenvolvimento de vacinas⁸. Era evidente, desde os primeiros meses da pandemia, que programas de vacinação deveriam ser implementados de forma rápida e global assim que vacinas seguras estivessem disponíveis⁹. Até março de 2021, havia 182 vacinas COVID-19 em fase pré-clínica de pesquisa e 81 em fase clínica, das quais 21 em ensaios clínicos fase III. Até julho de 2021 encontram-se aprovadas emergencialmente e distribuídas para pela Campanha Nacional de Vacinação do Ministério da Saúde as vacinas: 1) produzida pela parceria Sinovac/Butantan (Coronavac); 2) produzida pela

parceria Fundação Oswaldo Cruz/AstraZeneca; 3) produzida pela AstraZeneca, disponibilizada pelo consórcio internacional Covax Facility; 4) produzida pela Pfizer/Wyeth; 5) produzida pela Jansen e disponibilizada pelo consórcio Covax Facility¹⁰.

O Plano Nacional de Operacionalização da Vacinação Contra a COVID-19, foi desenvolvido pelo Ministério da Saúde por intermédio do PNI do Departamento de Imunizações e Doenças Transmissíveis da Secretaria de Vigilância em Saúde em parceria com o Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS), Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (CONASEMS), Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS), sociedades científicas e conselhos de classe. O plano considera a alta transmissibilidade da doença para calcular que 60% a 70% da população precisa ser vacinada para interromper a circulação do vírus e que é necessário vacinar pelo menos 85% da população para interromper a transmissão. Devido à ainda baixa disponibilidade de vacinas no mercado mundial, foi necessário priorizar a vacinação inicialmente para os grupos mais vulneráveis como idosos e pessoas com algumas comorbidades (buscando reduzir a morbimortalidade causada pela doença) e proteção da força de trabalho dos serviços de saúde essenciais. Em sequência foram vacinados profissionais de segurança e educação. O programa encontra-se em desenvolvimento, mas até julho de 2021, apenas cerca de 20% da população foi vacinada¹⁰. A experiência internacional mostra que, assim como na adoção de medidas de proteção não farmacológicas, a adesão à vacinação requer diversas estratégias para reduzir as preocupações das pessoas sobre os riscos da vacina e facilitar o acesso. A ênfase recomendada é na educação em saúde, com campanhas contínuas mostrando a segurança das vacinas e sua eficácia⁶.

Nesse capítulo serão descritos os conceitos fundamentais sobre agentes imunizantes, conservação de imunobiológicos, indicações de imunização e efeitos adversos. Em seguida será abordado as especificidades dos imunobiológicos disponíveis e aprovados para uso contra a COVID-19, com ênfase na composição e apresentação, conservação, indicações, esquema de aplicação, eficácia e efeitos adversos. Serão também descritas as boas práticas na imunização contra a COVID-19, incluindo as atribuições funcionais da enfermagem na vacinação, rotina diária na manutenção do ambiente e rotinas de atendimento ao usuário. Finalmente, será descrito um programa geral de avaliação de imunizações e as especificidades do programa contra a COVID-19.

Conceitos fundamentais gerais

Objetivo da imunização

Imunização tem como objetivo levar a proteção imunobiológica contra as doenças de caráter infeccioso. A imunização é uma ferramenta comprovada para controle e eliminação de doenças infecciosas que ameaçam a vida e estima-se evitar entre 2 e 3 milhões de mortes a cada ano. No processo de imunização ocorre a resposta secundária, pois o organismo já conta com a presença de linfócitos B e T memória. A aplicação prática de uma resposta imunológica secundária é o uso de vacinas: o organismo tem um contato inicial com agentes atenuados e/ou com uso de outras tecnologias fornecidos pelas imunizações e, diante de um agente agressor *in natura*, terá uma melhor defesa pelas células de memória, fazendo com que na grande maioria dos casos não apareçam sintomas ou sinais clínicos ou estes sejam frustrados¹¹.

Agentes imunizantes: natureza e composição

As células humanas, quando infectadas por vírus (SARS-CoV2), são identificados pelos sistemas imunes tanto pela primeira linha de defesa do organismo como pela segunda linha de defesa; iniciando a produção de polipeptídeos produzidos em resposta a microrganismos e outros antígenos, que medeiam e regulam reações imunológicas e inflamatórias. A produção de citocinas pode ser produzida pelo corpo todo, e a produção geralmente é despertada pela presença de um antígeno¹².

As citocinas enviam sinais de uma célula para outra, alteram o comportamento celular de maneiras diferentes e regulam a resposta imunológica do corpo diante a uma ameaça em potencial, que pode ser um patógeno. O sistema imunológico inato envolve citocinas diferentes, as quimiocinas influenciam o movimento das células imunes por quimiotaxia e podem atrair essas células para locais de lesão ou infecção¹³.

Os interferons têm uma variedade de funções, previnem a replicação viral e a ativação de macrófagos e células NK. As interleucinas 2, 4 e 5 (IL-2, IL-4 e IL-5) estimulam o crescimento e o desenvolvimento de uma variedade de células imunes¹³.

Os imunobiológicos, por sua vez, são produtos farmacológicos fabricados a partir de microrganismos vivos, subprodutos ou componentes, capazes de produzir uma imunização de forma ativa ou passiva. São produtos termolábeis, sensíveis ao calor, ao frio e à luz. Dessa forma, a manter sua potência, devem ser armazenados, transportados, organizados, monitorados, distribuídos e administrados adequadamente¹⁴.

Imunidades envolvidas no combate às doenças e na utilização dos imunobiológicos contra a COVID-19

O Sistema Imunológico é capaz de reconhecer o que faz parte do organismo e o agente agressor, e por conta disso, o defende contra agentes infecciosos. A defesa é composta de reações iniciais da imunidade inata e pelas respostas tardias da imunidade adaptativa. A imunidade inata é formada por barreiras físicas, químicas e biológicas. A imunidade adaptativa é responsável pela produção de anticorpos (linfócitos B) e responsável por mediar a imunidade celular (linfócitos T); ao entrar em contato com o agente infeccioso, os antígenos específicos são reconhecidos, os linfócitos proliferam e se diferenciam em células efetoras e de memória imunológica¹¹.

O patógeno invade o organismo, as células dendríticas são as principais responsáveis pela captura e apresentação dos antígenos para os linfócitos T nos órgãos linfoides, estimulando a ativação de linfócitos T CD8+ (citotóxicos) e dos linfócitos T CD4+ (auxiliares) do tipo 1, cuja função é a produção de citocinas, para ativação de macrófagos e células B. As células dendríticas são consideradas uma ligação importante entre o sistema imune inato e o adaptativo¹².

Origem e controle do produto

A palavra vacina vem do latim *vaccinus*, de *vacca* (vaca). A primeira vacina foi criada em 1796, pelo inglês Edward Jenner, que introduziu um soro de varíola bovina em um menino e conseguiu imunizá-lo. Em 1885, Louis Pasteur criou a vacina contra raiva. Em 1960, Albert Sabin, descobriu a vacina contra a paralisia. A vacinação no Brasil surgiu no início do século XX. A primeira campanha de vacinação em massa em território brasileiro ocorreu em 1904, quando o governo criou a Lei da Vacina Obrigatória, e que visava imunizar a população contra a varíola. A ação foi coordenada por Oswaldo Cruz¹⁵.

As vacinas para serem utilizadas nos serviços de saúde, passam por um processo longo, desde o desenvolvimento do produto, os estudos pré-clínicos e clínicos (fases I, II e III), até a sua aprovação e registro sanitário. No Brasil, o órgão responsável pela avaliação dos resultados de segurança e eficácia de uma vacina e seu registro é a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Os imunológicos recebem o registro por órgão competente do Ministério da Saúde, que avalia adequação dos imunobiológicos de interesse à saúde referente ao regime de vigilância sanitária ao qual se submete, mediante análise do processo de petição. O processo avalia a relação documental prevista na legislação, constatando conformidade RDC Nº 55, de 16 de dezembro de 2010; à Anvisa compete estabelecer, coordenar e monitorar os requisitos mínimos para o registro de produtos biológicos, entre eles as vacinas¹⁶.

As fases de desenvolvimento exigidas por essa RDC são:

- Fase exploratória ou laboratorial: Fase inicial ainda restrita aos laboratórios. Momento em que são avaliadas dezenas e até centenas de moléculas para se definir a melhor composição da vacina.
- Fase pré-clínica ou não clínica: Após a definição dos melhores componentes para a vacina, são realizados testes em animais para comprovação dos dados obtidos em experimentações *in vitro*.
- Fase clínica: Segundo a Agência de Medicina Europeia (EMA), um estudo ou ensaio clínico é “Qualquer investigação em seres humanos, objetivando descobrir ou verificar os efeitos farmacodinâmicos, farmacológicos, clínicos e/ou outros efeitos de produto(s) e/ou identificar reações adversas ao(s) produto(s) em investigação, com o objetivo de averiguar sua segurança e/ou eficácia”. Esta etapa é dividida em outras três:

1. Fase 1: É a primeira avaliação do produto e tem como objetivo principal analisar a segurança e se induz alguma resposta imunológica. O grupo de voluntários costuma ser pequeno, de 20 a 80 pessoas – em geral, adultos saudáveis.
2. Fase 2: Nesse momento, o objetivo é avaliar a eficácia e obter informações mais detalhadas sobre a segurança. O número de pacientes que participa é de algumas centenas.
3. Fase 3: Aqui, o objetivo é avaliar a eficácia e a segurança no público-alvo, aquele ao qual se destina a vacina, ou seja, se ela realmente protege da doença. O número de voluntários aumenta, chegando a milhares.
4. Fase 4: Após a aprovação pela Anvisa, o laboratório obtém o registro que o autoriza a produzir e distribuir a vacina em todo o território nacional. Como os estudos clínicos são realizados com um número de pessoas inferior ao que receberá a vacina, o laboratório continua acompanhando os resultados, a exemplo do que ocorre com outros medicamentos. O objetivo é monitorar a ocorrência dos eventos adversos.

Todas as fases são conduzidas pelo laboratório fabricante e os resultados, quando apresentadas a eficácia e segurança da vacina, passam a integrar um dossiê que é encaminhado para a apreciação da Anvisa. Esse acompanhamento também é realizado pelo Ministério da Saúde, por meio do Sistema de Vigilância de Eventos Adversos Pós-Vacinação (EAPV) do Programa Nacional de Imunizações (PNI)¹³.

As vacinas são analisadas pelo Grupo Técnico de Produtos Biológicos (GT-PB). No Brasil, é o Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS) por meio do GT-PB que tem a responsabilidade oficial exclusiva sobre a fiscalização e o controle de qualidade dos imunobiológicos. A fiscalização dos imunobiológicos é realizada lote a lote, de acordo com normas internacionais. Os laudos são enviados para o PNI, que distribui os soros e vacinas para mais de cinco mil municípios do Brasil¹⁷.

Contraindicações gerais e específicas¹¹

As vacinas de bactérias atenuadas ou vírus atenuados, em princípio, não devem ser administradas a pessoas:

- Com imunodeficiência congênita ou adquirida;
- Acometidas de neoplasia maligna;
- Em tratamento com corticosteroides em dose alta (equivalente a prednisona na dose de 2mg/kg/dia ou mais, para crianças, ou de 20 mg/dia ou mais, para adultos terapêuticas imunodepressoras (quimioterapia antineoplásica, radioterapia etc.); grávidas (salvo situações de alto risco de exposição a algumas doenças virais imunopreveníveis, como, por exemplo, febre amarela);
- Ressalte-se que, mesmo em países onde o abortamento por possível infecção do feto conta com respaldo legal, a vacinação inadvertida durante a gravidez não constitui indicação para a sua interrupção;
- Situações em que se recomenda o adiamento da vacinação¹³:

O adiamento da imunização deve se dar segundo as seguintes orientações:

- Até três meses após o tratamento com imunodepressores ou com corticosteróides em dose alta. Esta recomendação é válida inclusive para vacinas produzidas com microrganismos mortos (inativados) ou seus componentes, pela possível inadequação da resposta;
- Administração de imunoglobulina, sangue ou derivados, devido à possibilidade de que os anticorpos presentes nesses produtos neutralizem o vírus vacinal. Esta recomendação é válida para as vacinas contra a sarampo, a caxumba e a rubéola. As vacinas contra a caxumba e a rubéola não devem ser administradas nas duas semanas que antecedem ou até três meses após o uso de imunoglobulina, sangue ou derivados.

Quanto à vacina contra o sarampo, a interferência com a resposta sorológica pode ser mais prolongada;

- Durante a evolução de doenças agudas febris graves, sobretudo para que seus sinais e sintomas não sejam atribuídos ou confundidos com possíveis eventos adversos das vacinas.

Falsas contraindicações à vacinação

São falsas contraindicações de vacinação:

- Afecções comuns, como doenças infecciosas ou alérgicas do trato respiratório superior como tosse e/ou coriza; diarreia leve ou moderada; doenças da pele (lesões impetiginosas esparsas; escabiose);
- História e/ou diagnóstico clínico pregresso de tuberculose, hepatite B, coqueluche, difteria, tétano, poliomielite, sarampo, caxumba, rubéola e febre amarela, no que diz respeito à aplicação das respectivas vacinas;
- Desnutrição;
- Uso de qualquer tipo de antimicrobiano;
- Vacinação contra a raiva;
- Doença neurológica estável (exemplo: convulsão controlada) ou pregressa, com sequela presente. Antecedente familiar de convulsão. Tratamento sistêmico com corticosteroides nas seguintes situações: curta duração (inferior a duas semanas), independentemente da dose; doses baixas ou moderadas, independentemente do tempo; tratamento prolongado, em dias alternados, com corticosteroides de ação curta; doses de manutenção fisiológica;
- Alergias (exceto as relacionadas com os componentes das vacinas);
- Prematuridade ou baixo peso ao nascimento. Nestes casos não se deve adiar o início da vacinação (exceção: vacina BCG);
- Internação hospitalar.

Eventos adversos

A farmacovigilância de vacinas e de outros imunobiológicos é o processo de detecção, avaliação, compreensão, prevenção e comunicação de eventos adversos pós vacinação ou qualquer outro problema relacionado à vacina ou à imunização.

Conservação dos imunobiológicos – cadeia de frio

Instâncias de Armazenamento

A estrutura da Rede de Frio permeia as três esferas administrativas (Nacional, Estadual/Regional e Municipal) organizando-se em instâncias com fluxos de distribuição e armazenamento basicamente verticalizados¹⁴.

A Instância Nacional é simbolizada pela Coordenação Geral do PNI (CGPNI), unidade que faz a gestão e é a estrutura técnico-administrativa da Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS) do Ministério da Saúde (MS), sendo responsável pelo funcionamento das atividades de imunização que cabem à federação, como: avaliação da situação epidemiológica da doença, atualização e acompanhamento dos Calendários de Vacinação Nacional, elaboração dos planos de ação e estratégias de vacinação, bem como elaboração de normas técnicas; desenvolvimento dos sistemas de informação, como o DATASUS, que tem por finalidade auxiliar a gestão da Coordenação do PNI, bem como o gerenciamento destes sistemas, subsidiando técnicos e gestores no que se refere às ações de vacinação do país; entre outras.

A Instância Estadual está organizada em 27 centrais estaduais de armazenamento e distribuição de imunobiológicos, localizadas nas capitais das unidades federadas do Brasil e sob responsabilidade técnico-administrativa das coordenações estaduais de imunizações das secretarias estaduais de Saúde. A Instância Estadual mantém um planejamento compartilhado com a Instância Nacional, em função dos Calendários de Vacinação Nacional e da situação epidemiológica. O planejamento visa ao abastecimento otimizado, considerando-se a demanda específica da unidade federada, às capacidades de armazenamento da Central Estadual de Rede de Frio (Cerf) e à distribuição na logística da cadeia de frio às centrais vinculadas.

As Secretarias Estaduais de Saúde têm como subordinados a Instância Regional que incorpora as Centrais Regionais de Rede de Frio (CRRFs) ocupando posição estratégica para distribuição. A Instância Regional possui uma relação de Municípios de sua área de abrangência, que assumem responsabilidades compatíveis com as centrais estaduais, observada a estrutura hierarquizada da Rede de Frio. Dispõem de uma área estruturada para armazenamento dos imunobiológicos geridos no âmbito de sua abrangência, de almoxarifado para outros insumos, de área de acesso aos veículos de carga, de área destinada ao recebimento, à preparação e à distribuição dos imunobiológicos, desenvolvem às atividades de apoio administrativo, técnico especializado, logístico e de ensino e pesquisa.

A Instância Municipal encontra-se a Central Municipal de Rede de Frio (CMRF), integrada na estrutura organizacional da Secretaria Municipal de Saúde. As competências na Instância Municipal estão relacionadas ao planejamento integrado e ao armazenamento de imunobiológicos recebidos da Instância Estadual/Regional para utilização na sala de vacinação.

A Instância Local é representada pela sala de vacinas, reservada às funções operacionais de vacinação e que está em contato direto com o usuário final desta cadeia. A instância final da rede de frios é a sala de vacinação e estas estão localizadas nas unidades e serviços da Rede de Atenção Básica de Saúde e hospitais que ocupam posição estratégica em relação à Rede de Frio. Os imunobiológicos são armazenados em câmaras frias, na temperatura entre +2°C e +8°C, sendo o ideal +5°C. O abastecimento de imunobiológicos deverá ser programado mensalmente, e de acordo com quantitativo populacional de sua abrangência. Nas atividades extramuros, campanhas e/ou situações emergenciais como surtos, os imunobiológicos deverão ser solicitados à esfera municipal, assim como a seleção e dimensionamento dos equipamentos e insumos. Os freezers exclusivos devem ser utilizados para guarda das bobinas reutilizáveis, em número suficiente às demandas locais. A sala de vacinas deve ser climatizada, com aparelhos de ar-condicionado.

Controle e Monitoramento da Temperatura

A Central Nacional de Armazenamento e Distribuição de Insumos (Cenadi) é o complexo logístico que representa o nível central da cadeia de frio (responsabilidade do Ministério da Saúde). Possui 17.600 m² de área refrigerada em temperatura de +2° C a +8° C e 2.646 m² de área de congelados em temperatura de -25°C, além de 800 m² de área de temperatura controlada entre +16° C a +17°C para atividades de preparo de recebimento e distribuição. Os imunobiológicos adquiridos pela CGPNI ficam, a princípio, armazenados todos Cenadi, passando pelo controle de qualidade do Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS), para posterior distribuição às instâncias estaduais. O INCQS realiza o controle da qualidade por meio da análise das amostras de todos os lotes dos imunobiológicos, sejam eles nacionais ou importados.

Na Centrais Regionais e Centrais Municipais os imunobiológicos são armazenados em espaços com temperatura de -25°C a -15°C e +2°C a +8°C. Na instância local, os imunobiológicos são conservados na temperatura +2°C a +8°C; sendo o ideal +5°C.

O PNI recomenda a utilização de instrumentos que realizam o registro contínuo das temperaturas máxima e mínima registradas nos equipamentos durante determinado período de tempo. Para controle e monitoramento da temperatura utiliza-se o termômetro de momento, com máxima e mínima, digital com cabo extensor: utilizado em refrigeradores domésticos e caixas térmicas de uso diário; o termômetro analógico de momento, máxima e mínima: utilizado também em refrigeradores domésticos e caixas térmicas de uso diário; o termômetro de registro gráfico: disponível nas

câmaras refrigeradas; o termômetro de infravermelho com mira a laser: também chamado de pirômetro, este instrumento mede a temperatura por meio de raio laser e independe de contato físico. É um sistema móvel que não requer intervalo de tempo mínimo para o equilíbrio térmico entre o termômetro e o objeto a ser mensurado.

Equipamentos de refrigeração utilizados na instância local (Unidade de Saúde)

No nível local (sala de vacinas) o armazenamento dos imunobiológicos é realizado em equipamentos como as câmaras refrigeradas, os refrigeradores domésticos e em insumos como as caixas térmicas¹⁴.

As câmaras refrigeradas são os equipamentos recomendados para o armazenamento e o acondicionamento de imunobiológicos presentes no PNI, concedem maior precisão no ajuste da temperatura, certificando, assim, a manutenção dos produtos em condições adequadas de conservação. Na câmara refrigerada os imunobiológicos podem ser organizados em bandejas sem que haja a necessidade de diferenciá-los por tipo ou compartimento; pois a temperatura se distribui uniformemente no interior do equipamento, entretanto, os produtos com prazo de validade mais curto devem ser dispostos na frente dos demais frascos.

Os refrigeradores de uso doméstico não são mais recomendados para o armazenamento de vacinas, pois não atendem aos critérios de segurança e qualidade no que se refere à manutenção da temperatura adequada para a conservação dos imunobiológicos.

O freezer é indicado na Cadeia de Frio para o armazenamento das bobinas reutilizáveis necessárias à conservação dos imunobiológicos em caixas térmicas para transporte e/ou procedimentos nas salas de vacinação.

As caixas térmicas poliestireno de poliuretano são utilizadas para o acondicionamento de imunobiológicos de uso diário na sala de vacinação, para vacinação extramuros ou quando se realiza a limpeza do equipamento de refrigeração.

Cuidados gerais com equipamentos de refrigeração destinados à conservação de vacinas¹⁴

Freezers ou congeladores:

- Fazer a leitura da temperatura diariamente no início da jornada de trabalho da manhã, da tarde e no final do dia, registrando-as no formulário próprio;
- Não deixar a porta aberta sem necessidade, somente para acondicionamento e retirada de imunobiológicos e gelo reciclável;
- Certificar-se de que a porta está vedando adequadamente, usando-se uma tira de papel com 3cm de largura, aproximadamente;
- Coloca-se a tira de papel entre a borracha da porta e a geladeira. Se ao puxar o papel a borracha apresentar resistência, a vedação está adequada, porém, se o papel sair com facilidade, deverá ser trocada a borracha. Este teste deverá ser feito em vários pontos da porta, especialmente nos quatro ângulos;
- Fazer o degelo a cada 30 dias ou sempre que for necessário; não deixar acumular gelo nas paredes, em espessura maior que 0,5cm, porque isto compromete a conservação das vacinas, vez que o gelo é um material isolante e não deixa passar o frio;
- Usar tomada exclusiva para cada equipamento;
- Alarme de temperatura com discador telefônico para câmaras, geladeiras e freezers;
- Fazer a leitura da temperatura interna, diariamente, no início da jornada de trabalho, no início da tarde e no final do dia, com equipamento disponível (termômetro, termógrafo ou equipamento de automação);
- Testar os alarmes antes de sair, ao final da jornada de trabalho;

- Verificar, diariamente, se a carga de tinta e o disco dos termógrafos acabaram;
- Usar equipamento de proteção individual para trabalhar dentro da câmara: calça, casaco com capuz, botas, luvas;
- Não deixar a porta aberta por mais de um minuto ao colocar ou retirar imunobiológicos. E somente abrir a câmara depois de fechada a antecâmara;
- Certificar-se, uma vez ao mês, de que a vedação da porta da câmara é adequada, isto é, se sua borracha não apresenta ressecamento, não tem qualquer reentrância, abaulamento em suas bordas e a trava de segurança está em perfeito funcionamento;
- Observar para que a luz interna da câmara não permaneça acesa quando não houver pessoas trabalhando em seu interior. A luz é grande fonte de calor;
- No final do dia de trabalho, certificar-se de que a luz interna foi apagada; de que todas as pessoas tenham saído, caso a câmara seja grande; de que a porta da câmara esteja fechada corretamente;
- Fazer a limpeza da câmara com pano úmido; quando necessário utilizar sabão neutro, mantendo-a sempre limpa;

Imunobiológicos sob suspeita:

- Em qualquer situação, os imunobiológicos devem ser examinados para se verificar:
- Presença de substâncias estranhas;
- Alteração da cor ou consistência do produto;
- Condições inadequadas de conservação (estoque, transporte);
- Alteração da temperatura ideal (entre +2°C e +8°C);
- Falta de controle de temperatura por período superior a 24 horas;
- Lote relacionado ao aumento da ocorrência de eventos adversos pós-vacinais.

Quando tiver um Imunobiológicos sob suspeita:

- Suspender de imediato a utilização do imunobiológico, mantendo-o sob refrigeração adequada;
- Identificar o imunobiológico sob suspeita, registrando o número do lote, procedência, quantidade, data da validade do lote, local e condições de armazenamento;
- Registrar o problema identificando a causa no formulário padronizado de Avaliação de Imunobiológicos sob suspeita; encaminhar pela Coordenação Estadual do PNI à Coordenação Geral do Programa Nacional de Imunizações;
- Submeter a processos de análise e/ou reteste;
- Contatar a Rede de Frio imediatamente superior (local para o municipal, regional ou estadual, de acordo com a situação do estado);
- O imunobiológico sob suspeita poderá ser remetido à instância imediatamente superior, devidamente acondicionado em caixas térmicas e acompanhado do documento de devolução, assinado pelo responsável;

Especificidades dos imunobiológicos disponíveis e aprovados pela OMS contra a COVID-19

A população mundial está submetida à pandemia da COVID-19 desde 2020 e a imunização das populações contra o vírus SARS-CoV2 é uma das intervenções necessárias e mais importantes para controlar a pandemia.

Entre as intervenções para controle da pandemia indicadas estão as não farmacológicas, como: distanciamento social, etiqueta respiratória e de higienização das mãos, uso de máscaras, limpeza e desinfecção de ambientes, isolamento de casos suspeitos e confirmados e quarentena dos contatos dos casos de COVID-19. Ademais, é recomendado, ainda, a vacinação contra a COVID-19¹⁸.

O impacto das vacinas COVID-19 na pandemia depende de vários fatores. Isso inclui a eficácia das vacinas; com que rapidez elas são aprovadas, fabricadas e entregues; o possível desenvolvimento de outras variantes e quantas pessoas são vacinadas¹⁹. Apesar da importância da imunização, ser vacinado não significa jogar fora as medidas preventivas e colocar em risco a nossa saúde e a dos outros, até porque ainda não se sabe até que ponto as vacinas protegem não só contra as doenças, mas também contra as infecções e a transmissão. Essas medidas devem ser utilizadas de forma integrada, a fim de controlar a transmissão do SARS-CoV2, permitindo também a retomada gradual das atividades desenvolvidas pelos vários setores e o retorno seguro do convívio social¹⁸.

A vacinação deve ser realizada e sua cobertura monitorada pela Saúde Pública, principalmente, devido ao surgimento de inúmeras mutações ocorridas no vírus, fato que vem a ser um evento natural e esperado dentro do processo evolutivo dos vírus e que é acelerado pela alta transmissibilidade e incidência da doença em várias partes do mundo e que pode, eventualmente, interferir na imunogenicidade das vacinas desenvolvidas até então^{20*}.

Na Região das Américas a Rede Regional de Vigilância Genômica de COVID-19 tem contribuído com a realização do sequenciamento genômico através dos Laboratórios Nacionais de Saúde Pública – Fundação Oswaldo Cruz – Fiocruz/RJ, Instituto Evandro Chagas – IEC/PA e Instituto Adolfo Lutz – IAL/SP, no Brasil, e Instituto de Saúde Pública, no Chile²¹.

O mundo todo vem trabalhando com muita agilidade na pesquisa e testagem de inúmeros imunobiológicos contra o vírus SARS-CoV2. Segundo a OMS há o desenvolvimento de mais de 200 vacinas experimentais no mundo e 60 delas em fase de testes clínicos¹⁹.

Tecnologias utilizadas para fabricação dos imunobiológicos contra a COVID-19

São várias tecnologias e plataformas que estão sendo utilizadas na fabricação das vacinas contra a COVID-19, entre as quais o que segue^{20,**}:

- Vacinas de ácido nucléico (DNA, RNA): vacinas que usam um ou mais genes do coronavírus para induzir uma resposta imune;
- Vacinas de vetores virais: vacinas que usam um vírus (vetor replicante ou não replicador) para transportar genes de coronavírus para as células e provocar uma resposta imune;
- Vacinas baseadas em proteínas: vacinas que usam uma proteína de coronavírus ou um fragmento de proteína (subunidade de proteína) para induzir uma resposta imune;
- Vacinas de vírus inteiros: vacinas que usam uma versão enfraquecida (atenuada) ou vírus inativado para induzir uma resposta imune;

*Desde a identificação inicial do SARS-CoV2 até o momento, foram compartilhadas mais de 387.500 sequências genômicas completas no mundo todo, por meio de bancos de dados de acesso público. A capacidade de monitorar a evolução viral quase em tempo real tem impacto direto na resposta de saúde pública à pandemia de COVID-19 (<https://iris.paho.org/handle/10665.2/53213> - [acesso 05/07/21]).

**Em estudo sobre vacinas contra doenças infecciosas em humanos, observou-se que vacinas experimentais em avaliação pré-clínica têm 7% de probabilidade de entrar no mercado; uma vez iniciada a avaliação clínica, esse número sobe para 17% (https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/53896/OPSFPLIMCOVID-19210023_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y - [acesso 05/07/21]).

Tradicionalmente o tempo estimado para o desenvolvimento de uma nova vacina leva, em média, dez anos, uma vez que é um processo longo e complexo. No entanto, as vacinas contra a COVID-19 são o culminar de anos de pesquisa em novas tecnologias e são baseadas nas lições aprendidas com o trabalho de desenvolver vacinas contra SARS e MERS, também ocasionadas por coronavírus, bem como no desenvolvimento de vacinas contra o ebola.

Segundo a OPS, dada a pandemia atual de COVID-19, as instituições, os investigadores e fabricantes comerciais vêm trabalhando na velocidade máxima, objetivando contar com vacinas seguras e efetivas no prazo de 12 a 18 meses aproximadamente. Observe a figura abaixo em que se comparam os prazos para viabilização de imunobiológicos em épocas normais e na atual pandemia de COVID-19.

Embora os ensaios tenham mostrado que várias vacinas COVID-19 têm altos níveis de eficácia, como todas as outras vacinas, as vacinas COVID-19 não são 100% eficazes. A OMS está trabalhando para ajudar a garantir que as vacinas aprovadas sejam tão eficazes quanto possível, para que possam ter o maior impacto na pandemia¹⁹.

Imunobiológicos aprovados pela Organização Mundial de Saúde

Os imunobiológicos contra a COVID-19, aprovados pela OMS, são atualmente 7 (sete) e podem ser identificados no quadro a seguir:

Status of COVID-19 Vaccines within WHO EUL/PQ evaluation process (20 January 2021)									
	Manufacturer	Name of Vaccine	NRA of Record	Platform	EOI accepted	Pre-submission meeting held	Dossier accepted for review ¹	Status of assessment ²	Anticipated decision date ³
1.		BNT162b2/COMIRNATY (INN tozinameran)	EMA	Nucleoside modified mRNA	✓	✓	✓	Finalized	31/12/20
2.	Zhifei Longcom, China	Recombinant Novel Coronavirus Vaccine (CHO Cell)	NMPA	Recombinant protein subunit	Not accepted Product in Phase III				
3.	IMBCAMS, China	SARS-CoV-2 Vaccine, Inactivated (Vero Cell)	NMPA	Inactivated	Not accepted, still under development				
4.		AZD1222	Core – EMA Non-COVAX	recombinant replication defective chimpanzee adenovirus expressing the SARS-CoV-2 S surface glycoprotein	✓	✓	✓	In progress Core data Non-Covax. Covax data to be reviewed as EMA post approval change	Earliest by EMA End of Jan-Feb 2021 (non- Covax) Additional nodes in March/ April for Covax
5.		AZD1222	MFDS KOREA	=	✓	✓	Tentative 18 and 29 Jan 2021 (CMC for SK Bio)	Core data (non-Covax) in progress	Earliest 2 nd half Feb 2021
6.		Ad26.COV2.S	EMA	recombinant, replication-incompetent adenovirus type 26 (Ad26) vectored vaccine encoding the (SARS-CoV-2) Spike (S) protein	✓	✓	Rolling data to EMA. Dec, Feb, Apr (critical data), May	Not yet started. Use abridged procedure relying on EMA	Earliest May – June 2021
7.		SARS-CoV-2 Vaccine (Vero Cell), Inactivated (InCoV)	NMPA	Inactivated, produced in Vero cells	✓	✓	End of Dec 2020	In progress	Earliest March
8.		SARS-CoV-2 Vaccine (Vero Cell), Inactivated	NMPA	Inactivated, produced in Vero cells	✓	✓	13.Jan2021 (under screening)		Earliest March
9.		Sputnik V	Russian NRA	Human Adenovirus Vector-based Covid-19 vaccine	Additional information submitted – under assessment	✓	22.Jan2021 discussion on content and format		
10.	Vector State Research Centre of Virology and Biotechnology	EpiVacCorona	Russian NRA	Peptide antigen	Letter received not EOI				
11.		Ad5-nCoV		Recombinant Novel Coronavirus Vaccine (Adenovirus Type 5 Vector)	Additional information requested	26.Jan 2021			
12.		mRNA-1273	EMA	mRNA-based vaccine encapsulated in lipid nanoparticle (LNP)	Expected in Feb 2021				Estimated end of Feb 2021
13.	Serum Institute of India	Covishield (ChAdOx1_nCoV-19)	DCGI	recombinant ChAdOx1 adenoviral vector encoding the Spike protein antigen of the SARS-CoV-2	✓	08Jan 2021	13 Jan (Under screening)		Mid Feb 2021
14.			NMPA	No pre-submission meeting yet					
15.			EMA	No pre-submission meeting yet					

Fonte: ²²OMS. https://extranet.who.int/pqweb/sites/default/files/documents/Status_COVID_VAX_20Jan2021_v2.pdf [acesso 05/07/21]

Imunobiológicos autorizados para uso no Brasil

Somente em 17 janeiro de 2021, foram autorizadas duas vacinas contra a COVID-19 para uso emergencial no Brasil pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), uma do laboratório Sinovac (China), em parceria com o Instituto Butantan, e outra do laboratório Serum (Índia), em parceria com a Universidade Oxford, cuja tecnologia faz parte do acordo entre o laboratório AstraZeneca e Bio-Manguinhos/Fiocruz¹⁸.

Mais recentemente entrou no "cardápio" do PNI, a Cominarty, vacina da norte-americana Pfizer desenvolvida em parceria com o laboratório alemão BioNTech. A vacina foi aprovada pela Anvisa para uso definitivo no Brasil em 23 de fevereiro. O imunizante desenvolvido e fabricado pela Janssen-Cilag, braço farmacêutico da norte-americana Johnson & Johnson, é o único já aprovado para uso emergencial no país aplicado em dose única –foi aprovado em 31 de março.

A Anvisa concedeu, no início de junho, autorização para uso de mais duas vacinas contra a COVID-19. Uma delas é a de importação excepcional da Covaxin, desenvolvida pela farmacêutica indiana Bharat BioTech, e a Sputnik V, desenvolvida pelo Instituto Galameya de Pesquisa, da Rússia, que é feita também segundo a tecnologia de vetor viral não replicante, mas com uma diferença: em vez de um, são dois adenovírus diferentes.

Quadro 1 - Vacinas aprovadas contra COVID-19 no Brasil até julho/21^{23,24}.

VACINA	APROVAÇÃO EMERGENCIAL	AVALIAÇÃO DEFINITIVA	RESPONSVEIS	ARMAZENAMENTO	TECNOLOGIA	INTERVALO ENTRE AS DOSES	EFICÁCIA
CORONA-VAC	17 de janeiro	12 de março	Sinovac (China) e Instituto Butantan (Brasil)	de 2°C a 8°C (após aberto o frasco utilizar em 6 horas)	vírus inativado	14 a 28 dias (a partir de 12 anos)	62,3%, com 21 dias entre as doses
ASTRAZENECA	17 de janeiro	12 de março	AstraZeneca, Oxford e Fiocruz	de 2°C a 8°C (após aberto o frasco utilizar em 6 horas)	vetor viral (adenovírus recombinante)	De 4 a 12 semanas (a partir de 18 anos e não aplicar em gestantes)	71% após a 1ª dose; 86% após o reforço
PFIZER		23 de fevereiro	Pfizer e BioNTech	de 2°C a 8°C por cinco dias; de -25°C a -15°C por até 14 dias; de -90°C a -60°C por período maior	RNA mensageiro (mRNA)	até 12 semanas (a partir de 12 anos)	95% após a dose de reforço
JANSSEN	31 de março		Johnson e Johnson	de 2°C a 8°C (após aberto o frasco utilizar em 6 horas)	vetor viral (vetores de adenovírus sorotipo 26)	dose única (a partir de 18 anos)	67% para quadros leves; 76,7% para casos graves duas semanas após a aplicação

SPUTNIK V	4 de junho		Instituto Gamaleya (Rússia)	-18°C	vetor viral (dois adenovírus D-26 e D-5)	21 dias, mas pode ser estendido para (uso permitido adultos ≥ 18 anos e < 60 anos e impróprio para gestantes, puérperas, lactantes e indivíduos com comorbidades)	91%
COVAXIN	4 de junho		Bharat Biotech (Índia)	temperatura ambiente por uma semana	vírus inativado	4 semanas (uso permitido indivíduos adultos ≥ 18 anos e < 60 anos e não deverá ser utilizada em gestantes, puérperas, lactantes e indivíduos com comorbidades)	78%

Especificidades relativas às vacinas atualmente disponíveis no Brasil²³

INSTITUTO BUTANTAN/SINOVAC (CORONAVAC)

Do que é feita: Trata-se de uma vacina de vírus inteiro inativado, portanto, não é capaz de causar a doença. É composta pelo vírus inativado SARS-CoV2 e excipientes, como hidróxido de alumínio, hidrogenofosfato dissódico, di-hidrogenofosfato de sódio, cloreto de sódio, água para injetáveis e hidróxido de sódio.

Indicação: Vacina para uso em homens e mulheres a partir de 18 anos.

Contraindicação:

- Alergia a qualquer um dos componentes presentes na vacina;
- História de anafilaxia após dose anterior;

Grupos com precaução para a vacinação:

- Pacientes que usam imunoglobulina humana devem ser vacinados com pelo menos um mês de intervalo;
- Assim como ocorre com outras aplicações intramusculares, deve haver cautela na aplicação da vacina em pessoas com trombocitopenia, coagulopatias ou em vigência de terapia anticoagulante, uma vez que nesses indivíduos pode ocorrer sangramento e hematoma após a administração;
- Pessoas que já tiveram COVID-19 devem ser vacinadas desde que estejam restabelecidas e tenham se passado pelo menos quatro semanas do início dos sintomas ou do resultado positivo no exame RT-PCR;
- Imunossuprimidos: como toda vacina inativada, a CoronaVac é geralmente utilizada com segurança em pessoas imunossuprimidas, inclusive em tratamento de câncer. Ainda assim, a decisão de vacinar deve ser individualizada, compartilhada entre o paciente e o(a) médico(a) que o acompanha;

Esquemas de doses: Duas doses, com intervalo de duas a quatro semanas. A orientação é a de que o esquema vacinal seja continuado sempre com o mesmo fabricante.

Via de aplicação: Intramuscular, na região deltoide.

Cuidados antes, durante e após a vacinação:

- Verificar histórico de COVID-19. Se houver, é necessário aguardar o completo restabelecimento e no mínimo quatro semanas após o início dos sintomas (ou do primeiro resultado positivo no exame de RT-PCR);
- Em caso de febre, deve-se adiar a vacinação até que ocorra a melhora;
- Compressas frias podem ser usadas para aliviar eventuais reações no local da aplicação;
- Qualquer evento adverso após a vacinação (EAPV), independentemente da gravidade, deve ser notificado;
- Sintomas de eventos adversos graves ou persistentes, que se prolongam por mais de 24 a 72 horas (dependendo dos sintomas), devem ser investigados para verificação de outras causas;
- É recomendando um intervalo de 14 dias entre a administração da vacina COVID-19 e qualquer outra vacina, inclusive a de gripe.

Efeitos e eventos adversos: Os estudos demonstraram que a vacina tem um bom perfil de segurança. A frequência geral de ocorrências de eventos adversos solicitados (locais e sistêmicos) até sete dias após a segunda dose foi de 50,8% nos adultos de 18 a 59 anos e de 36,4% nos idosos – maiores de 60 anos. A reação mais comum observada nos dois grupos foi dor no local da aplicação, que ocorreu em 40,1% dos adultos e 27,8% dos idosos. Outros eventos adversos muito comuns foram cefaleia, fadiga, febre, mialgia, calafrios, anorexia, diarreia, náusea, tosse, artralgia, prurido, rinorreia e congestão nasal, além de eventos locais como prurido, eritema e edema. Não ocorreu nenhum evento adverso grave.

FIOCRUZ/UNIVERSIDADE DE OXFORD/ASTRAZENECA

Do que é feita: A vacina contém partículas virais do vetor adenovírus recombinante de chimpanzé, deficiente para replicação (ChAdOx1), que expressa a glicoproteína SARS-CoV2 Spike (S), além dos excipientes: L-Histidina, cloridrato de L-histidina monoidratado, cloreto de magnésio hexaidratado, polissorbato 80, etanol, sacarose, cloreto de sódio, edetato dissódico di-hidratado (EDTA) e água para injetáveis. Este produto contém organismos geneticamente modificados (OGMs).

Indicação: Vacina para uso em homens e mulheres a partir de 18 anos.

Contraindicação:

- Alergia a qualquer um dos componentes presentes na vacina;
- História de anafilaxia após dose anterior da vacina;
- Pessoas que apresentaram trombose venosa ou arterial maior, associadas à plaquetopenia após receberem a primeira dose.

Precauções para a vacinação: A vacinação com a vacina COVID-19 (recombinante) não é recomendada durante a gravidez e a amamentação, pois os dados são insuficientes para fundamentar um risco associado com a vacina.

Esquema de doses: Duas doses de 0,5 ml, com intervalo entre 4 e 12 semanas. A orientação é a de que o esquema vacinal seja continuado sempre com o mesmo fabricante.

Via de aplicação: Intramuscular, no músculo deltoide.

Cuidados antes, durante e após a vacinação:

- Antes da vacinação, é preciso questionar a mulher sobre a possibilidade de gravidez;
- A vacinação deve ser postergada na presença de enfermidade febril aguda grave;
- Quadros infecciosos mais leves como um resfriado e/ou febre de baixo grau não devem retardar a vacinação;
- Também é preciso saber sobre o histórico de COVID-19 nos últimos 30 dias;
- Compressas frias são indicadas para aliviar a reação no local da aplicação;
- Se necessário, analgésicos e/ou antipiréticos (por exemplo, produtos contendo paracetamol) podem ser usados para minimizar o desconforto;
- Qualquer evento adverso após a vacinação (EAPV), independentemente da gravidade, deve ser notificado;
- Sintomas de eventos adversos graves ou persistentes, que se prolongam por mais de 24 a 72 horas (dependendo do sintoma), devem ser investigados para verificação de outras causas;
- É recomendando um intervalo de 14 dias entre a administração da vacina COVID-19 e qualquer outra vacina, inclusive a de gripe.

Efeitos e eventos adversos: Os eventos adversos mais comuns foram sensibilidade no local da injeção (> 60%); dor no local da injeção, cefaleia, fadiga (> 50%); mialgia e mal-estar (> 40%); estado febril, calafrios (> 30%); e artralgia, náusea (> 20%). A maioria das reações adversas foi de intensidade leve a moderada e usualmente resolvida dentro de poucos dias após a vacinação. Os eventos foram mais leves e menos comuns em idosos (idade igual ou acima 65 anos). Da mesma forma, frequência e intensidade dos eventos foram menores na segunda dose. Raros casos de eventos adversos com formação de trombo foram reportados na literatura mundial, mas o perfil de risco benefício da vacina é ainda favorável. No Brasil, a taxa foi de 0,89 evento tromboembólico para cada 100.000 doses aplicadas, taxa inferior à esperada para a população em geral. Não há, até o momento, evidências de que a vacina aumente o risco para esses eventos ou comprovação de relação causal com a vacinação. De todo modo, os profissionais da saúde devem ficar atentos aos sinais e sintomas de trombose ou tromboembolismo associados a plaquetopenia, para tratá-los de acordo com as recomendações disponíveis. Além disso, o vacinado deve ser informado sobre os sinais e sintomas que indicam a necessidade de atendimento médico imediato. São eles: dispneia, dor torácica, edema de membro inferior, dor abdominal persistente, cefaleia intensa e persistente, turvação visual e petéquias fora do local da vacinação.

Do que é feita: A vacina utiliza a plataforma de vetores virais não replicantes, a mesma da vacina Fiocruz/Oxford/AstraZeneca. Nela, os pesquisadores inserem apenas o gene que codifica a produção de proteína S, responsável pela ligação do novo coronavírus (SARS-CoV2) com as nossas células, dentro de outro vírus que não causa doença nas pessoas, e este ainda é modificado para que seja incapaz de se replicar dentro do nosso organismo e causar alteração no genoma de nossas células. Esse vírus “carreador” do código genético que instrui a formação da proteína S é, portanto, apenas um vetor da informação genética para que as células humanas passem a fabricar a proteína S. Após a vacinação e a entrada do vetor vacinal na célula humana, esse gene que codifica a proteína S é transformado em uma molécula chamada RNA mensageiro (mRNA), que contém instruções para a produção de proteínas S, o que ocorre fora do núcleo das nossas células, onde está o nosso genoma. Essas proteínas produzidas se fixam na superfície celular. A partir desse momento, o sistema imunológico começa a atuar em diferentes “frentes”:

- os chamados linfócitos T auxiliares detectam o agente estranho e recrutam os linfócitos B, que produzirão anticorpos específicos contra a proteína S;
- os linfócitos B entram em contato diretamente com a proteína S da superfície das células “vacinadas” e produzem os anticorpos;
- outro tipo de linfócitos T, chamados citotóxicos (ou assassinos), também são recrutados e destroem diretamente qualquer estrutura que exiba a proteína S;
- as células “vacinadas”, ao morrerem, liberam fragmentos da proteína S que também são identificados pelo nosso sistema imune, desencadeando toda a resposta vacinal.

Indicação: Pessoas a partir de 18 anos.

Contraindicação:

- Alergia a qualquer um dos componentes presentes na vacina;
- História de anafilaxia após dose anterior da vacina

Precauções para a vacinação:

- Gestantes e lactantes: não há resultados de estudos com estes grupos até o momento. No entanto, diante da situação epidemiológica da COVID-19, é necessário avaliar se os benefícios da vacinação superam os riscos potenciais. A decisão deve ser compartilhada entre a paciente e o médico. É importante ressaltar que a vacina não tem capacidade para causar COVID-19;
- Diante da pandemia, qualquer vacinação deve ser postergada na presença de quadros respiratórios, febris ou não, independente da intensidade, até que se passem 14 dias do fim dos sintomas;
- Verificar histórico de COVID-19. Se houver, é necessário aguardar o completo restabelecimento e no mínimo quatro semanas após o início dos sintomas (ou do primeiro resultado positivo no exame de RT-PCR);

Esquema de doses: Dose única, de 0,5 ml.

Via de aplicação: Intramuscular, no músculo deltoide.

Cuidados antes, durante e após a vacinação:

- Antes da vacinação, é preciso questionar a mulher sobre a possibilidade de gravidez;
- Diante da pandemia, qualquer vacinação deve ser postergada na presença de quadros respiratórios, febris ou não, independente da intensidade, até que se passem 14 dias do fim dos sintomas;
- Verificar histórico de COVID-19. Se houver, é necessário aguardar o completo restabelecimento e no mínimo quatro semanas após o início dos sintomas (ou do primeiro resultado positivo no exame de RT-PCR);
- Compressas frias são indicadas para aliviar a reação no local da aplicação;
- Se necessário, analgésicos e/ou antipiréticos (por exemplo, produtos contendo paracetamol) podem ser usados para minimizar o desconforto;
- Qualquer evento adverso pós-vacinação (EAPV), independentemente da gravidade, deve ser notificado;
- Sintomas de eventos adversos graves ou persistentes, que se prolongam por mais de 24 a 72 horas (dependendo do sintoma), devem ser investigados para verificação de outras causas;
- É recomendando um intervalo de 14 dias entre a administração da vacina COVID-19 e qualquer outra vacina, inclusive a de gripe.

Efeitos e eventos adversos:

- O perfil de segurança da vacina foi considerado aceitável, com base nos dados de curto prazo disponíveis. As reações observadas foram locais e sistêmicas, leves e moderadas, transitórias, autolimitadas e bem toleradas. Houve relatos de febre baixa em 9% dos vacinados e de febre alta em 0,2%. A reatogenicidade foi menor em adultos a partir de 65 anos;
- Raros casos de eventos adversos com formação de trombo e plaquetopenia foram reportados. Uma possível explicação deste fenômeno seria uma resposta imunológica semelhante ao quadro conhecido como HIT (trombocitopenia induzida pela heparina). O perfil de risco-benefício da vacina ainda é favorável, mas diversos países da Europa passaram a não recomendar esta vacina para mulheres abaixo de 55 ou 60 anos, dependendo do país. A situação continuará a ser monitorada.

Conservação: Deve ser conservada entre -25°C e -15°C por até 24 meses a partir da data de fabricação. Estudos demonstraram que é possível armazenamento por até três meses em temperaturas de 2°C a 8°C. Após aberta, a vacina pode ser usada em até seis horas, desde que refrigerada entre 2°C e 8°C. Não deve ser congelada ou exposta à luz.

PFIZER/BIONTECH (COMIRNATY)

Do que é feita: A vacina utiliza a tecnologia de RNA mensageiro (mRNA) sintético, que “ensina” o nosso organismo a fabricar a proteína S do SARS-CoV2, responsável pela ligação do vírus com as nossas células. Por ser muito instável, o mRNA é recoberto por uma capa de lipídios (tipo de gordura) que o protege. A molécula não contém outra informação, não é capaz de realizar qualquer outra tarefa e não penetra no núcleo de nossas células. Dessa forma, não consegue causar a COVID-19 ou qualquer alteração em nosso genoma. Uma vez que a vacina é injetada e capturada pelas células apresentadoras de antígeno, a partir das “instruções” do mRNA são fabricadas as proteínas S do novo coronavírus que, então, são transportadas até a superfície da célula, onde os processos de defesa são desencadeados: os chamados linfócitos T auxiliares detectam a proteína estranha e recrutam os linfócitos B, responsáveis pela produção de anticorpos:

- os linfócitos B entram em contato com a proteína S da superfície e produzem os anticorpos específicos contra ela, que neutralizarão o novo coronavírus (SARS-CoV2);

- outras células de defesa chamadas linfócitos T citotóxicos (ou assassinos) reconhecem e destroem diretamente qualquer estrutura que exiba a proteína S em sua superfície;
- quando a célula que absorveu o mRNA morre, a proteína S e seus fragmentos liberados podem ser identificados pelo nosso sistema de defesa que também desencadeia todo o processo.

Indicação: Vacina para uso em homens e mulheres a partir de 16 anos. Recentemente, foi solicitada ao FDA – órgão regulatório dos Estados Unidos – autorização para uso em adolescentes acima de 12 anos baseado em um estudo com 2260 indivíduos que demonstrou excelente resposta neste grupo etário.

Contraindicação:

- Alergia a qualquer um dos componentes presentes na vacina;
- Histórico de anafilaxia após dose anterior.

Precauções para a vacinação:

- Histórico de anafilaxia ou problemas respiratórios após vacinação com qualquer vacina;
- Histórico de síncope (desmaio) após injeção;
- Diante da pandemia, qualquer vacinação deve ser postergada na presença de quadros respiratórios, febris ou não, independente da intensidade, até que se passem 14 dias do fim dos sintomas;
- Verificar histórico de COVID-19. Se houver, é necessário aguardar o completo restabelecimento e no mínimo quatro semanas após o início dos sintomas (ou do primeiro resultado positivo no exame de RT-PCR);
- Assim como ocorre com outras aplicações intramusculares, deve haver cautela na aplicação da vacina em pessoas com trombocitopenia, coagulopatias ou em vigência de terapia anticoagulante, uma vez que nesses indivíduos pode ocorrer sangramento e hematoma após a administração.

Esquemas de doses: Duas doses. O Ministério da Saúde, baseado em experiência bem-sucedida no Reino Unido, adotou o intervalo de 12 semanas entre elas. A orientação é a de que o esquema vacinal seja continuado sempre com o mesmo fabricante.

Via de aplicação: Intramuscular, na região deltoide.

Conservação: A vacina pode ser armazenada em temperaturas entre -90°C a -60°C por até 6 meses. Para possibilitar o transporte aos diferentes países ou locais de aplicação, a fabricante desenvolveu uma embalagem que permite acondicionar a vacina por até 30 dias, com auxílio de gelo seco, desde que a manutenção correta seja realizada. Em refrigerador comum, entre 2°C e 8°C , a vacina pode ser usada em até 5 dias. O Food and Drug Administration (FDA) – órgão regulatório dos Estados Unidos – aprovou, a partir de informações sobre estabilidade enviadas pelo fabricante, o armazenamento dos frascos entre -25°C e -15°C por até duas semanas. A temperatura permite maior flexibilidade no gerenciamento da distribuição e administração da vacina, uma vez que freezers e refrigeradores farmacêuticos conseguem atingi-la.

Cuidados antes, durante e após a vacinação:

- Antes da vacinação é preciso questionar a mulher sobre a possibilidade de gravidez;

- Verificar histórico de COVID-19. Se houver, é necessário aguardar o completo restabelecimento e no mínimo quatro semanas após o início dos sintomas (ou do primeiro resultado positivo no exame de RT-PCR);
- Diante da pandemia, qualquer vacinação deve ser postergada na presença de quadros respiratórios, febris ou não, independente da intensidade, até que se passem 14 dias do fim dos sintomas;
- Compressas frias podem ser usadas para aliviar eventuais reações no local da aplicação;
- Qualquer evento adverso após a vacinação (EAPV), independentemente da gravidade, deve ser notificado;
- Sintomas de eventos adversos graves ou persistentes, que se prolongam por mais de 24 a 72 horas (dependendo do sintoma), devem ser investigados para verificação de outras causas;
- É recomendando um intervalo de 14 dias entre a administração das vacinas COVID-19 e qualquer outra vacina, inclusive a de gripe.

Efeitos e eventos adversos:

- Reações muito comuns (ocorrem em 10% dos vacinados): dor e inchaço no local de injeção, cansaço, dor de cabeça, dor muscular, dor nas articulações, calafrios e febre;
- Reações comuns (ocorrem entre 1% e 10% dos vacinados): vermelhidão no local de injeção e náusea;
- Reações incomuns (ocorrem entre 0,1% e 1% dos vacinados): aumento dos gânglios linfáticos (ou ínguas), sensação de mal-estar, dor nos membros, insônia e prurido no local de injeção;
- Reação rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos vacinados): paralisia facial aguda;
- Desconhecida (não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis): reação alérgica grave (anafilaxia), hipersensibilidade, diarreia, vômito e dor nas extremidades (braço).

Avaliação do programa de imunizações geral contra a COVID-19

A ação da vacina na cadeia de transmissão da doença busca interromper o elo do hospedeiro suscetível, transformando-o em imunizado e, se o hospedeiro imunizado soro converter, em não suscetível. A compreensão desse processo nos leva a entender o porquê devemos buscar atingir a população-alvo e não perder oportunidades de vacinação realizada com qualidade. Entretanto, a imunização não leva somente a uma consequência individual, mas, também, coletiva.

A avaliação da qualidade do PNI se faz através de dois momentos interdependentes, ou seja, de desenvolvimento do trabalho e a de da mudança ou transformação ocorrida numa realidade.

A avaliação de como está sendo desenvolvido o trabalho é alcançada através do acompanhamento contínuo das atividades, buscando conferir se as ações estão sendo realizadas segundo as normas técnicas desejadas, retificando os procedimentos quando necessário, informando aos supervisionados sobre mudanças técnicas, administrativas e políticas e através da satisfação dos usuários e motivos de não adesão ao programa²⁵.

A avaliação dos resultados ou do impacto provocado pela vacinação, ou seja, da diminuição dos casos de morbidade e/ou mortalidade das doenças imunopreveníveis, só é possível se forem mantidos as coberturas vacinais altas e homogêneas e, conseqüentemente, com baixa taxa de abandono²⁵.

A cobertura vacinal é o termo que se refere ao percentual da população que está vacinada. Quanto mais pessoas receberem determinada vacina, maior será a cobertura vacinal. A eliminação ou controle de qualquer doença imunoprevenível depende da obtenção desse índice de sucesso. Um exemplo clássico do resultado de alta cobertura vacinal é o da varíola, doença que assolava o mundo matando aos milhares. Depois do esforço mundial para vacinar praticamente todas as pessoas, o vírus por fim desapareceu e agora a varíola é apenas parte da história. O mesmo resul-

tado é pretendido no combate a outras doenças graves, como a poliomielite (paralisia infantil), o sarampo, a rubéola e a hepatite B, por exemplo. Para acabar com elas, é necessário que a maior parte da população esteja vacinada. Mas para a erradicação ou controle não basta apenas atingir altas coberturas vacinais, é preciso mantê-las até que o agente causador da doença esteja eliminado. Mesmo que em determinado momento ocorram apenas poucos casos de alguma doença graças à vacinação, se a população parar de se vacinar, cada vez mais pessoas ficarão desprotegidas e outras tantas serão infectadas, voltando a espalhar a doença, e assim, em pouco tempo, todo o progresso obtido ao longo dos anos estará perdido²⁶. A fórmula da cobertura vacinal é:

$$\text{Cobertura vacinal} = \frac{\text{n}^{\circ} \text{ de dose aplicadas de vacina}}{\text{População-alvo de vacinação}} \times 100$$

Quadro 2 - Recomendação do MS²⁷ de valores enquanto parâmetros de boa cobertura vacinal:

VACINA	% DE COBERTURA VACINAL DESEJADA
Influenza (sazonal)	80
Papilomavírus (HPV)	80
Bacilo de Calmette Guérin (BCG)	90
Rotavírus humano (VORH);	90
DTP/Hib/HB (Penta)	95
Poliomielite inativada - VIP/poliomielite atenuada oral - VOP (Poliomielite)	95
Pneumococo 10-valente (Pneumo 10); Pneumocócica 23-valente (Pneumo 23)	95
Meningocócica conjugada C (Meningo C); Meningocócica A, C, W, Y	95
Sarampo, rubéola e caxumba (Tríplice viral)	95
Sarampo, caxumba, rubéola e varicela atenuada (Tetra viral)	95
Hepatite A	95
Hepatite B	95
Febre amarela (FA)	100
Dupla adulto (dT)	100
Duplo adulto pertussis acelular (dTpa)	100

Fonte: Adaptado de MS²⁷.

A Homogeneidade de coberturas vacinais: é um indicador que, em geral, é utilizado no âmbito dos estados e do país. Estima a proporção de municípios com coberturas adequadas.

$$\text{Homogeneidade} = \frac{\text{N}^\circ \text{ de municípios com coberturas adequadas para determinada vacina}}{\text{Número total de municípios}} \times 100$$

A taxa de abandono é um indicador que mede a adesão do usuário ao programa de imunizações. Aplica-se para vacinas de esquemas multidoso. Para se avaliar a situação deste indicador, utilizam-se os parâmetros estabelecidos pelo PNI, considerando-se as taxas de abandono baixas (aquelas inferiores a 5%), médias (aquelas que são $\geq 5\%$ e $< 10\%$) e altas ($\geq 10\%$)²⁵.

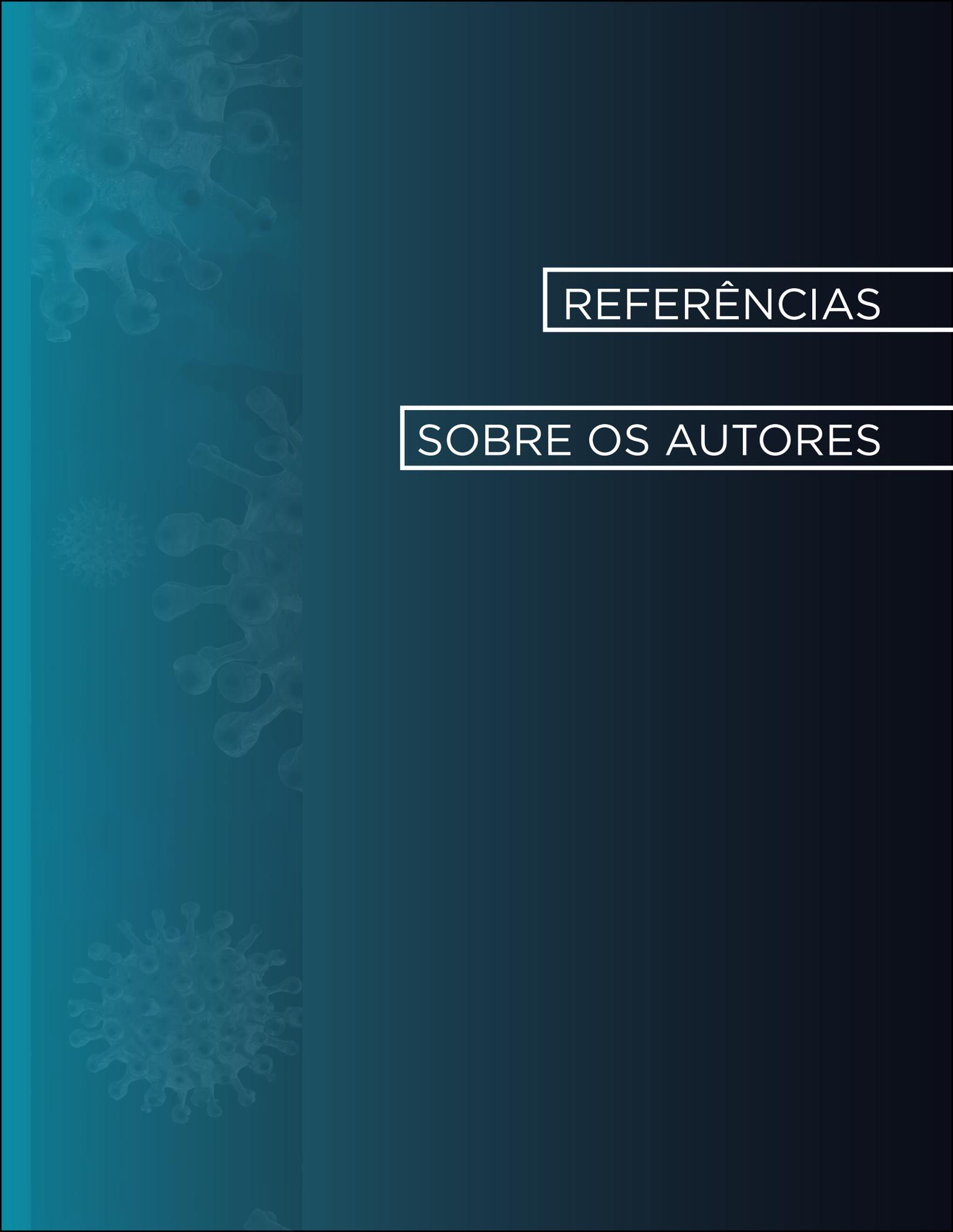
$$\text{Taxas de abandono} = \frac{\text{N}^\circ \text{ de 1}^\text{as} \text{ doses} - \text{n}^\circ \text{ de últimas doses}}{\text{N}^\circ \text{ de 1}^\text{as} \text{ doses}} \times 100$$

Todos os indicadores devem ser avaliados regularmente por esfera de gestão do PNI com o propósito de orientar a tomada de decisão.

Com relação as vacinas contra a COVID-19 ainda estão em estudo qual deverá ser a cobertura vacinal a ser alcançada para o efetivo controle da doença, entretanto, é sabido que com o uso de vacinas que necessitam mais de uma dose deve ser mantida a taxa de abandono bem baixa para que a vacinação surta o efeito esperado.

Conclusão e interrogações

Cabe destacar que ainda não há estudos que comprovem a efetividade da vacina como bloqueio da transmissão da doença, assim não há orientação para vacinação de bloqueio em caso de contactantes e/ou aglomerado de casos, segundo o Guia de Vigilância Epidemiológica | Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional pela Doença pelo Coronavírus 2019 - COVID-19. Considerando ainda a possibilidade de surgimento de variantes que impliquem menor efetividade das vacinas contra a COVID-19 e o atual cenário de transmissão comunitária em todo o país, ainda não é possível orientar o retorno às atividades regulares em indivíduos devidamente vacinados. Apenas após a vacinação de parcela expressiva da população e controle efetivo da pandemia será possível considerar o relaxamento de medidas de proteção individual, especialmente para os indivíduos pertencentes aos grupos de maior risco. Portanto, ressalta-se a necessidade de manutenção das medidas não farmacológicas na prevenção da infecção pelo vírus da COVID-19, conforme descrito anteriormente.



REFERÊNCIAS

SOBRE OS AUTORES

Referências

- 1- Graham MS, Sudre CH, May A, Antonelli M, Murray B, Varsavsky T et al. *Changes in symptomatology, reinfection, and transmissibility associated with the SARS-CoV2 variant B.1.1.7: An ecological study.* Lancet Public Health. 2021;6:e335-e345.
- 2- Ministério da Saúde. Painei Coronavírus [homepage na internet]. Óbitos confirmados [acesso em 25 nov 2021]. Disponível em: <https://covid.saude.gov.br/>
- 3- Ye Z, Zhang Y, Wang Y, Huang Z, Song B. *Chest CT manifestations of new coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pictorial review.* Eur Radiol. 2020;30:4381-4389.
- 4- Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J et al. *Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China.* N Engl J Med. 2020; 382:1708-1720.
- 5- Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J et al. *Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China.* JAMA.2020; 323:1061-1069.
- 6- Pan L, Mu M, Yang P, Sun Y, Wang R, Yan J et al. *Clinical Characteristics of COVID-19 patients with digestive symptoms in Hubei, China: a descriptive, cross-sectional, multicenter study.* Am J Gastroenterol. 2020;115:766-773.
- 7- Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L et al. *Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19.* Kidney Int. 2020; 97:829-838.
- 8- Hirsch JS, Ng JH, Ross DW, Sharma P, Shah HH, Barnett RL et al. *Acute Kidney injury in patients hospitalized with COVID-19.* Kidney Int. 2020; 98:209-218.
- 9- Bridwell R, Long B, Gottlieb M. *Neurologic complications of COVID-19.* Am J Emerg Med. 2020; 38:1549.e3-1549.e7.
- 10- Lippi G, Plebani M. *Laboratory abnormalities in patients with COVID-19 infection.* Clin Chem Lab Med CCLM. 2020; 58:1131-1134.
- 11- Aziz M, Fatima R, Assaly R. *Elevated interleukin-6 and severe COVID-19: a meta-analysis.* J Med Virol. 2020;92:2283-2285.
- 12- Middeldorp S, Coppens M, Van Haaps TF, Foppen M, Vlaar AP, Müller MCA et al. *Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19.* J Thromb Haemost. 2020; 18:1995-2002.
- 13- Kubin CJ, McConville TH, Dietz D, Zucker J, May M, Nelson B et al. *Characterization of bacterial and fungal infections in hospitalized patients with coronavirus disease 2019 and factors associated with health care-associated infections.* Open Forum Infect Dis. 2021;8(6):ofab201.
- 14- Chong WH, Neu KP. *Incidence, diagnosis and outcomes of COVID-19-associated pulmonar aspergillosis (CAPA): a systematic review.* J Hosp Infect. 2021;113:115-129.
- 15- Singh AK, Singh R, Joshi SR, Misra A. *Mucormycosis in COVID-19: a systematic review of cases reported worldwide and in India.* Diabetes Metab Syndr. 2021;15(4):102146.
- 16- Carfi A, Bernabei R, Landi R. *Persistent symptoms in patients after acute COVID-19.* JAMA. 2020;324:603-605.
- 17- Townsend L, Dyer AH, Jones K, Dunne J, Mooney A, Gaffney F et al. *Persistent fatigue following SARS-CoV2 infection is common and independent of severity of initial infection.* PloS One. 2020;15:e0240784.

- 18- Bellan M, Soddu D, Balbo PE, Baricich A, Zeppego P, Avanzi GC et al. *Respiratory and psychophysical sequelae among patients with COVID-19 four months after hospital discharge*. JAMA Netw Open. 2021; 4(1):e2036142.
- 19- Halpin SJ, McIvor C, Whyatt G, Adams A, Harvey O, McLean L et al. *Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: a cross-sectional evaluation*. J Med Virol. 2021; 93:1013-1022.
- 20- Zhao Y, Shang Y, Song W, Li Q, Xie H, Xu Q, et al. *Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of COVID-19 survivors three months after recovery*. EclinicalMedicine 2020;25:100463.
- 21- Moreno-Pérez O, Merino E, Leon-Ramirez J, Andrés M, Ramos JM, Arenas-Jiménez J et al. *Post-acute COVID-19 syndrome. Incidence and risk factors: A Mediterranean cohort study*. J Infect. 2021;82:378-383.
- 22- Rogliani P, Calzetta L, Coppola A, Puxeddu E, Sergiacomi G, D'Amato D et al. *Are there pulmonary sequelae in patients recovering from COVID-19?* Respir Res. 2020; 21:286.
- 23- Garrigues E, Janvier P, Kherabi Y, Le Bot A, Hamon A, Gouze H et al. *Post-discharge persistente symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19*. J. Infect. 2020;81(6):e4-e6.
- 24- Saeed S, Tadic M, Larsen TH, Grassi G, Mancia G. *Coronavirus disease 2019 and cardiovascular complications; focused clinical review*. J. Hypertens. 2021;39(7):1282-1292.
- 25- Taquet M, Luciano S, Geddes JR, Harrison PJ. *Bidirectional associations between COVID-19 and psychiatric disorder: retrospective cohort studies of 62.354 COVID-19 cases in the USA*. Lancet Psychiatry. 2021;8:130-140.
- 26- Taquet M, Geddes JR, Husain M, Luciano S, Harrison PJ. *6-Month neurological and psychiatric outcomes in 236.379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records*. Lancet Psychiatry. 2021;8:416-427.
- 27- Lu Y, Li X, Geng D, Mei N, W PY, Huang CC et al. *Cerebral micro-structural changes in COVID-19 patients-an MRI-based 3-month follow-up study*. EclinicalMedicine. 2020; 25:100484.

Claudia Biasutti

Médica formada pela Universidade Federal do Espírito Santo. Mestrado em Doenças Infecciosas e Parasitárias. Atualmente é médica infectologista concursada lotada no Núcleo Especial de Vigilância Epidemiológica da Secretaria Estadual de Saúde do Espírito Santo; médica Infectologista concursada lotada no serviço de Infectologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal do Espírito Santo, preceptora da Residência Médica pela Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Espírito Santo. Supervisora da Residência Médica de Infectologia da Universidade Federal do Espírito Santo.

<http://lattes.cnpq.br/5167273491992355>

Referências

- 1 - Wald ER, Schmit KM, and Gusland DY. *A Pediatric Infectious Disease Perspective on COVID-19*. *Clinical Infectious Diseases* 2021 72 (9):1660-1666 (May)
- 2 - Sarkodie, S.A., Owusu, P.A. *Global assessment of environment, health and economic impact of the novel coronavirus (COVID-19)*. *Environ Dev Sustain* 23, 5005-5015 (2021). <https://doi.org/10.1007/s10668-020-00801-2>
- 3 - Organização Pan-Americana da Saúde. *Histórico da Pandemia COVID-19*. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/covid19/historico-da-pandemia-COVID-19>
- 4 - Zhou P, Yang X, Wang X, Hu B, Zhang L, Zhang W et al. *A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin*. *Nature*, Vol 579 (12: 270-273) 2020. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>
- 5 - Organização Pan-Americana da Saúde. *Folha informativa sobre COVID-19*. [acessado 2021 Ago 02]. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/covid19>
- 6 - Rhee C, Kanjilal S, Baker M, Klompas M. *Duration of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV2) infectivity: when is it safe to discontinue isolation?* *Clinical Infectious Diseases* 2021:72 (15 April) • 1467 -1474
- 7 - World Health Organization. *COVID-19 Weekly Epidemiological Update*. Edition 48, published 13 July 2021. Disponível em: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-COVID-19---13-july-2021>
- 8 - World Health Organization. *WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020*. Disponível em: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-COVID-19---11-march-2020>
- 9 - World Health Organization. *COVID-19 Weekly Epidemiological Update*. 2021. Edition 50, published 27 July 2021. Disponível em: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-COVID-19---27-july-2021>
- 10 - Bollyky T, Murray CJL, Reiner RC. *Epidemiology, not geopolitics, should guide COVID-19 vaccine donations*. *The Lancet* 2021 398 (10295):97-99 (July). DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01323-4. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(21\)01323-4/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)01323-4/fulltext)
- 11 - Maps & Trends Mortality Analyses. Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. [Acessado 01 agosto 2021]. Disponível em: <https://coronavirus.jhu.edu/data/mortality>
- 12 - Fan G, Yang Z, Lin Q, Zhao S, Yang L, He D. *Decreased Case Fatality Rate of COVID-19 in the Second Wave: A study in 53 countries or regions*. *Transboundary and Emerging Diseases*, 2021 68(2) 213-215 March. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/tbed.13819>
- 13 - Ioannidis, JPA. *Reconciling estimates of global spread and infection fatality rates of COVID-19: An overview of systematic evaluations* *Eur J Clin Invest*. 2021(51):e13554: 1-13. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/eci.13554>
- 14 - Kofman A, Kantor R; Adashi EY. *Potential COVID-19 Endgame Scenarios: Eradication, Elimination, Cohabitation, or Conflagration?* *JAMA*. 2021;326(4):303-304. doi:10.1001/jama.2021.11042 July 8, 2021. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2781945>
- 15 - Maragakis LL. *What causes a spike in coronavirus cases?* Johns Hopkins University. Disponível em <https://www.hopkinsmedicine.org/health/conditions-and-diseases/coronavirus/first-and-second-waves-of-coronavirus>

16 - Pilecco FB, Coelho CG, Fernandes QHR, Silveira IH, Pescarini JM, Ortelan N, et al. *O efeito da testagem laboratorial nos indicadores de acompanhamento da COVID-19: uma análise dos 50 países com maior número de casos*. Epidemiol Serv Saúde [preprint]. 19pg Disponível em: <https://doi.org/10.1590/s1679-49742021000200002>

17 - Brasil. Ministério da Saúde. *Painel coronavírus*. [acessado 2021 Ago 03]. Disponível em <https://covid.saude.gov.br/>

18 - Portal Monitora Covid. Fundação Oswaldo Cruz | ICICT | LI [acessado 2021 Ago 02]. Disponível em: <https://bigdata-covid19.icict.fiocruz.br/>

19 - Bastos LSL; Ranzani OT; Souza TML; Hamacher S; Bozza FA. *COVID-19 hospital admissions: Brazil's first and second waves compared*. Lancet respiratory 9 (8): E82-E83, AUGUST 01, 2021. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00287-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00287-3)
<https://virological.org/t/a-potential-SARS-CoV2-variant-of-interest-voi-harboring-mutation-e484k-in-the-spike-protein-was-identified-within-lineage-b-1-1-33-circulating-in-brazil/645>

20 - Brasil. Ministério da Saúde. Fundação Oswaldo Cruz. *Boletim Observatório COVID-19 – Boletim Extraordinário, 28 de julho de 2021*. Disponível em: https://agencia.fiocruz.br/sites/agencia.fiocruz.br/files/u35/boletim_extraordinario_2021-julho-28-red.pdf

21 - Brasil. Ministério da Saúde. Fundação Oswaldo Cruz. *Fiocruz – Infogripe*. [Acessado 01 agosto 2021]. Disponível em: <http://info.gripe.fiocruz.br/>

22 - Casaca W et al. *Painel SP COVID-19*. Info Tracker. Centro de Ciências Matemáticas Aplicadas à Indústria (CeMEAI) da Universidade de São Paulo; Universidade Estadual Paulista. Disponível em <https://datastudio.google.com/s/hNns-BOWcakc>. Acesso em 01 de agosto de 2021.

23 - Brasil. Ministério da Saúde. Fundação Oswaldo Cruz. *Radis 2021 (226):1-36 julho* Disponível em: https://radis.ensp.fiocruz.br/phocadownload/revista/Radis226_web.pdf

24 - Hotez PJ, Batista C, Amor YB, Ergonul O, Figueroa JP, Gilbert S et al. *Global public health security and justice for vaccines and therapeutics in the COVID-19 pandemic*. EclinicalMedicine [internet] 2021, september 39 (101053): 1. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101053>

Disponível: [https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370\(21\)00333-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370(21)00333-3/fulltext)

Eliana de Aquino Bonilha

Graduada em Nutrição pelo CUSC (1982) e Administração de Empresas pela Universidade Presbiteriana Mackenzie (1986); Mestre em Ciências da Saúde pela Unifesp (2001). Nutricionista da Prefeitura do Município de São Paulo (1983 a 2020) Coordenadora de Epidemiologia e Informação (CEInfo) da Secretaria Municipal da Saúde. Docente do curso de graduação em Nutrição do CUSC.

<http://lattes.cnpq.br/2444859694953024>

CAPÍTULO 3

Referências

- 1 - OPAS. *Alerta Epidemiológico COVID-19: aumento de hospitalizações e mortes entre pacientes com menos de 60 anos de idade (26 de abril de 2021)* / COVID-19 Epidemiological Alert: increase in hospitalizations and deaths among patients with less than 60 years of age (April 26, 2021) Organização Pan-Americana da Saúde. Brasília; OPAS; 26 abr. 2021.
- 2 - Conitec. *Diretrizes Brasileiras para Tratamento Hospitalar do Paciente com COVID-19 – Capítulo 2: Tratamento Farmacológico*. Ministério da Saúde: Brasília. 2021.
- 3 - Chen N, Zhou M, Dong X, et al. *Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study*. Lancet 2020; 395:507–13.
- 4 - Presidência da República Casa Civil (Subchefia para Assuntos Jurídicos). *DECRETO Nº 7.616, DE 17 DE NOVEMBRO DE 2011*. Dispõe sobre a declaração de Emergência em Saúde Pública de Importância Nacional - ESPIN e institui a Força Nacional do Sistema Único de Saúde - FN-SUS. Disponível em: < http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2011-2014/2011/decreto/d7616.htm>
- 5 - Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, et al. *Vigilância de casos de doença coronavírus em 2019 - Estados Unidos, 22 de janeiro a 30 de maio de 2020*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep . 2020; 69. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/pdfs/mm6924e2-H.pdf>> .
- 6 - CDC. *Symptoms of COVID-19*. Updated Feb. 22, 2021. Disponível em: < <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-n-cov/symptoms-testing/symptoms.html#print>>
- 7 - Falavigna M, Colpani V, Stein C, Azevedo LCP, Bagattini AM, Brito GV, Chatkin JM, Cimerman S, Corradi MFDB, Cunha CAD, Medeiros FC, Oliveira Junior HA, Fritscher LG, Gazzana MB, Gräf DD, Marra LP, Matuoka JY, Nunes MS, Pachito DV, Pagano CGM, Parreira PCS, Riera R, Silva A Júnior, Tavares BM, Zavascki AP, Rosa RG, Dal-Pizzol F. *Guidelines for the pharmacological treatment of COVID-19. The task-force/consensus guideline of the Brazilian Association of Intensive Care Medicine, the Brazilian Society of Infectious Diseases and the Brazilian Society of Pulmonology and Tisiology*. Rev Bras Ter Intensiva. 2020 Jun;32(2):166-196. doi: 10.5935/0103-507x.20200039.
- 8 - Tang W, Cao Z, Han M, Wang Z, Chen J, Sun W, et al. *Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open-label, randomized, controlled trial*. BMJ. 2020;369:m1849.
- 9 - Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, Lavergne V, Baden L, Cheng VC, Edwards KM, Gandhi R, Gallagher J, Muller WJ, O'Horo JC, Shoham S, Murad MH, Mustafa RA, Sultan S, Falck-Ytter Y. *Diretrizes da Sociedade de Doenças Infecciosas da América para o Tratamento e Manejo de Pacientes com COVID-19*. Infectious Diseases Society of America 2021 ; Versão 5.2.0. Disponível em <https://www.idsociety.org/practice-guideline/COVID-19-guideline-treatment-and-management/> . Acessado em DAY MONTH YEAR.
- 10 - Fiocruz. *COVID-19, Manejo da infecção causada pelo novo coronavírus: Módulo 3 Manejo clínico: atenção especializada*. Disponível em <<https://mooc.campusvirtual.fiocruz.br/rea/coronavirus/modulo3/aula4.html>>
- 11 - Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. *Cartilha para a promoção do uso racional de medicamentos*. Brasília : Ministério da Saúde, 2015. 28 p
- 12 - Ragab D, Salah Eldin H, Taeimah M, Khattab R, Salem R. *The COVID-19 Cytokine Storm; What We Know So Far*. Front Immunol. 2020; 11:1446. Published 2020 Jun 16. doi:10.3389/fimmu.2020.01446

- 13 - Siddiqi HK, Mehra MR. *COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal*. *J Heart Lung Transplant*. 2020 May;39(5):405-407. doi: 10.1016/j.healun.2020.03.012.
- 14 - Díaz E, Amézaga Menéndez R, Vidal Cortés P, Escapa MG, Suberviola B, Serrano Lázaro A, Marcos Neira P, Quintana Díaz M, Catalán González M. *Pharmacological treatment of COVID-19: Narrative review of the Working Group in Infectious Diseases and Sepsis (GTEIS) and the Working Groups in Transfusions and Blood Products (GTTH)*. *Med Intensiva (Engl Ed)*. 2021 Mar;45(2):104-121.
- 15 - Secretaria Municipal da Saúde de Ribeirão Preto. *Diretrizes para o Manejo Terapêutico de Pacientes com COVID-19*. 23 de jul. de 2020. Disponível em: < <https://www.ribeiraopreto.sp.gov.br/files/ssaude/pdf/covid-diretriz-manejo-terapeutico.pdf>>
- 16 - Nota Técnica COSEMS/SP nº 09/2020. *Manejo clínico e tratamento farmacológico de casos leves e moderados da COVID 19 - evidências científicas para orientar a tomada de decisão*, <http://www.cosemssp.org.br/wp-content/uploads/2020/07/NOTA-T%C3%89CNICA-09-MANEJOCL%C3%8DNICO-E-FARMACOL%C3%93GICO-COVID19.pdf>, acessado em 20 de julho de 2020
- 17 - Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde; Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovações em Saúde; Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde; Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e *Diretrizes Terapêuticas. Diretrizes para Diagnóstico e Tratamento da COVID-19*. Brasília : Ministério da Saúde, 398p.
- 18 - World Health Organization. WHO Living guideline: *Drugs to prevent COVID-19*. Interim guidance, 2 March 2021. Disponível em: < <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-prophylaxes-2021-1>>
- 19 - Kim UJ, Won EJ, Kee SJ, Jung SI, Jang HC. *Combination therapy with lopinavir/ritonavir, ribavirin and interferon- α for Middle East respiratory syndrome*. *Antivir Ther*. 2016;21(5):455-9. doi: 10.3851/IMP3002.
- 20 - Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, Ruan L, Song B, Cai Y, Wei M, Li X, Xia J, Chen N, Xiang J, Yu T, Bai T, Xie X, Zhang L, Li C, Yuan Y, Chen H, Li H, Huang H, Tu S, Gong F, Liu Y, Wei Y, Dong C, Zhou F, Gu X, Xu J, Liu Z, Zhang Y, Li H, Shang L, Wang K, Li K, Zhou X, Dong X, Qu Z, Lu S, Hu X, Ruan S, Luo S, Wu J, Peng L, Cheng F, Pan L, Zou J, Jia C, Wang J, Liu X, Wang S, Wu X, Ge Q, He J, Zhan H, Qiu F, Guo L, Huang C, Jaki T, Hayden FG, Horby PW, Zhang D, Wang C. *A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe COVID-19*. *N Engl J Med*. 2020 May 7;382(19):1787-1799. doi: 10.1056/NEJMoa2001282
- 21 - Scott J Bergman, PharmD, FC CP, FID SA, BCPS, BCI DP. "COVID-19 treatment: investigational drugs and other therapies." *Medscape*, Apr 02, 2021. Disponível em: <https://alijansazazdravlje.com/wp-content/uploads/2021/04/COVID-19-Treatment-Investigational-drugs-and-other-therapies.pdf>
- 22 - Lo MK, Jordan R, Arvey A, et al. *GS-5734 and its parent nucleoside analog inhibit Filo-, Pneumo-, and Paramyxoviruses*. *Sci Rep* 2017; 7: 43395
- 23 - Sheahan TP, Sims AC, Graham RL, et al. *Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses*. *Sci Transl Med* 2017; 9(396)
- 24 - E. De Wit, F. Feldmann, J. Cronin, R. Jordan, A. Okumura, T. Thomas, et al. *Prophylactic and therapeutic remdesivir (GS-5734) treatment in the rhesus macaque model of MERS-CoV infection*. *Proc Natl Acad Sci U S A.*, 117 (2020), pp. 6771-6776
- 25 - Grein J, Ohmagari N, Shin D, Diaz G, Asperges E, Castagna A, Feldt T, Green G, Green ML, Lescure FX, Nicastri E, Oda R, Yo K, Quiros-Roldan E, Studemeister A, Redinski J, Ahmed S, Bernett J, Chelliah D, Chen D, Chihara S, Cohen SH, Cunningham J, D'Arminio Monforte A, Ismail S, Kato H, Lapadula G, L'Her E, Maeno T, Majumder S, Massari M, Mora-Rillo M, Mutoh Y, Nguyen D, Verweij E, Zoufaly A, Osinusi AO, DeZure A, Zhao Y, Zhong L, Chokkalingam A, El-boudwarej E, Telep L, Timbs L, Henne I, Sellers S, Cao H, Tan SK, Winterbourne L, Desai P, Mera R, Gaggar A, Myers RP, Brainard DM, Childs R, Flanigan T. *Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe COVID-19*. *N Engl J Med*. 2020 Jun 11;382(24):2327-2336. doi: 10.1056/NEJMoa2007016
- 26 - Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, and the Washington State 2019-nCoV Case Investigation Team, et al. *First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States*. *N Engl J Med*. 2020 Mar 5. 382 (10):929-936

- 27 - Quintanilha DO. *COVID-19: quais as principais terapias em estudo?* Abril, 2020. Disponível em: < <https://pebmed.com.br/COVID-19-quais-as-principais-terapias-em-estudo/>>
- 28 - Ivashchenko AA, Dmitriev KA, Vostokova NV, Azarova VN, Blinow AA, Egorova AN, Gordeev IG, Ilin AP, Karapetian RN, Kravchenko DV, Lomakin NV, Merkulova EA, Papazova NA, Pavlikova EP, Savchuk NP, Simakina EN, Sitdekov TA, Smolyarchuk EA, Tikhomolova EG, Yakubova EV, Ivachtchenko AV. *AVIFAVIR for Treatment of Patients With Moderate Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Interim Results of a Phase II/III Multicenter Randomized Clinical Trial*. Clin Infect Dis. 2021 Aug 2;73(3):531-534. doi: 10.1093/cid/ciaa1176.
- 29 - Barlow A, Landolf KM, Barlow B, Yeung SYA, Heavner JJ, Claassen CW, Heavner MS. *Review of Emerging Pharmacotherapy for the Treatment of Coronavirus Disease 2019*. Pharmacotherapy. 2020 May;40(5):416-437. doi: 10.1002/phar.2398. Epub 2020 May 6. PMID: 32259313; PMCID: PMC7262196
- 30 - Stahlmann R, Lode H. *Medication for COVID-19-an Overview of Approaches Currently Under Study*. Dtsch Arztebl Int. 2020 Mar 27;117(13):213-219. doi: 10.3238/arztebl.2020.0213.
- 31 - Kelleni MT. *Nitazoxanide/azithromycin combination for COVID-19: A suggested new protocol for early management*. Pharmacol Res. 2020 Jul;157:104874. doi: 10.1016/j.phrs.2020.104874.
- 32 - Moreti GV, Lima MSP, Araújo MTS, Moura AL, Becker C, Estrela HFG. *Nitaxozanida: uma breve revisão inserida no contexto do COVID-19*. 2021 Mar / Apr v.4, n.2. DOI:10.34119/bjhrv4n2-155
- 33 - Padhy BM, Mohanty RR, Das S, Meher BR. *Therapeutic potential of ivermectin as add on treatment in COVID 19: A systematic review and meta-analysis*. J Pharm Pharm Sci. 2020;23:462-469. doi: 10.18433/jpps31457
- 34 - Formiga FR, Leblanc R, de Souza Rebouças J, Farias LP, de Oliveira RN, Pena L. *Ivermectin: an award-winning drug with expected antiviral activity against COVID-19*. J Control Release. 2021 Jan 10;329:758-761. doi: 10.1016/j.jconrel.2020.10.009.

André Luiz de Moura

Graduado em Farmácia - Habilitação Bioquímica pela Universidade Metodista de Piracicaba - UNIMEP; Mestrado em Biologia Funcional e Molecular pela Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP. Doutorado em Ciências - Área de concentração em Farmacologia, pela Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP. Docente em curso de graduação (Enfermagem, Farmácia, Fisioterapia, Nutrição e Odontologia) desde 2003, em curso *Lato Sensu* desde 2008. Foi coordenador do curso de Farmácia da Universidade Braz Cubas no período de 2004 a 2010. Atualmente é coordenador do curso de Farmácia e supervisor do estágio em Atenção Farmacêutica e Farmácia Clínica; Professor convidado dos cursos de Atenção Farmacêutica e Farmácia Clínica nas Instituições: IPOG, Universidade Estácio de Sá, Universidade Municipal de São Caetano do Sul, Centro Universitário São Camilo, Fundação ABC.

<http://lattes.cnpq.br/5355321140431427>

Referências

- 1 - WHO, World Health Organization. *Human rights and health*. 29 December 2017. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/human-rights-and-health>
- 2 - Scliar, M. *História do conceito de saúde*. Physis: Rev Saude Colet. 2007;17(1):29-41.
- 3 - Lane N. *The unseen world: reflections on Leeuwenhoek (1677) "Concerning little animals"*. Phil. Trans. R. Soc. B 370:20140344
- 4 - Pasteur I J. *An Interview of 1882*. Medical History. 1996;40:373-377.
- 5 - Koch R A. *further communication on a Remedy for Tuberculosis (Translated from the original article published in the Deutsche Medicinische Wochenschrift and published as a Special Supplement to the British Medical Journal)*, Ind Med Gaz 1891;26(1):16-20.
- 6 - Darwin CR. *The Origin of Species, Wordsworth Edition*, Hertfordshire, 1988.
- 7 - Smith KA. *Edward Jenner and The small pox vaccine*. Frontiers in Immunol, 2011;2(21).
- 8 - Fleming A. *Penicillin*. Br Med J. 1941;13(2):386.
- 9 - Chagas C. *Nova tripanozomíage humana: estudos sobre a morfológia e o ciclo evolutivo do Schizotrypanum cruzi n. gen., s. sp., agente etiológico de nova entidade mórbida do homem*. Mem Inst Osw Cruz 1909;1(2).
- 10 - Benchimol JL. *O Brasil e o mundo germânico na medicina e saúde pública (1850-1918): uma história a Voo de pássaro*. História (São Paulo). 2013;32(2):105-138.
- 11 - Watson JD, Crick FHC. *A structure for deoxyribose nucleic acid*. Nature. 1953;171:737-8.
- 12 - Apostolou P, Fostira F. *Hereditary Breast Cancer: The Era of New Susceptibility Genes*. BioMed Res Internat. 2013;11
- 13 - Monahan KJ, et al. *Guidelines for the management of hereditary colorectal cancer from the British Society of Gastroenterology (BSG)/Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland (ACPGBI)/ United Kingdom Cancer Genetics Group (UKCGG)* Gut 2020;69:411-444.
- 14 - Schwab K. *A quarta revolução industrial*. São Paulo: EDIPRO, 2019.
- 15 - Abreu CEM. et al. *Indústria 4.0: Como as Empresas Estão Utilizando a Simulação para se Preparar para o Futuro*. Rev Cienc Exatas Tecnol. 2017;12(12):49-53.
- 16 - Celi LAG, Fraser HSF, Nikore V, Osorio JS, Paik K. *Global Health Informatics: Principles of eHealth and mHealth to improve quality of care*. The MIT press, Cambridge, Massachusetts Institute of Technology, London, England, 2017.
- 17 - Edwards EA. et al. (2016). *Gamification for health promotion: systematic review of behaviour change techniques in smartphones apps*. BMJ Open. 6(10), e012447.
- 18 - Moffet H. et al. *Patient Satisfaction with In-Home Telerehabilitation After Total Knee Arthroplasty: Results from a Randomized Controlled*. Trial Telemed J E Health. 2017;23(2):80-87.
- 19 - Silva AB. *Telessaúde no Brasil - conceitos e aplicações*. 1ª. ed. Rio de Janeiro: DOC, 2014. v. 1. 88p.
- 20 - Dorsey ER, Topol EJ. *State of Telehealth*. N Engl J Med. 2016;375(2):154-61.

- 21 - Silva AB, Morel CM, Morales IHS. *Proposta conceitual de telessaúde no modelo da pesquisa translacional*. Rev Saude Publica. 2014;48(2):347-356.
- 22 - Maldonado, JMSV, Marques AB, Cruz, A. *Telemedicine: challenges to dissemination in Brazil*. Cad Saude Publica. 2016;32(2): e00155615.
- 23 - World Bank. *Information; Communication Technologies; Infodev (Program). Information and communications for development 2012: Maximizing mobile*. World Bank Publications, 2012.
- 24 - Brasil. Conselho Federal de Medicina. Resolução CFM nº 1.643/2002, de 07 de agosto de 2002. Define e disciplina a prestação de serviços através da Telemedicina. Brasília, 2020.
- 25 - Brasil. Conselho Federal de Medicina. Resolução CFM nº 2.227/2018, de 13 de dezembro de 2018. Define e disciplina a telemedicina como forma de prestação de serviços médicos mediados por tecnologias. Brasília, 2018.
- 26 - CFM. Conselho Federal de Medicina. Resolução CFM nº 2.228/2019, de 06 de fevereiro de 2019. Revoga a Resolução CFM nº 2.227, publicada no D.O.U. de 6 de fevereiro de 2019, Seção I, p.58, a qual define e disciplina a telemedicina como forma de prestação de serviços médicos mediados por tecnologias, e restabelece expressamente a vigência da Resolução CFM nº 1.643/2002, publicada no D.O.U. de 26 de agosto de 2002, Seção I, p.205. Brasília, 2019.
- 27 - Brasil. Presidência da República. Lei nº 13.989/2020, de 15 de abril de 2020. Dispõe sobre o uso da telemedicina durante a crise causada pelo coronavírus (SARS-CoV2). Brasília: DOU, 2020.
- 28 - Conselho Federal de Fisioterapia e Terapia Ocupacional – COFFITO. (2020a). Resolução nº 516, de 20 de março de 2020. Dispõe sobre Teleconsulta, Telemonitoramento e Teleconsultoria. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, Brasília. Recuperado em 24 de abril de 2020.
- 29 - Silva RS, Schmtiz CAA, Harzheim E. et al. *O Papel da Telessaúde na Pandemia COVID-19: Uma Experiência Brasileira*. Cienc Saude Colet. 2021;26(6):2149-2157.
- 30 - Jiang F, Jiang Y, Zhi H, et al. *Artificial intelligence in healthcare: past, present and future*. Stroke Vasc Neurol. 2017;2(4):230-243.

Paulo Roberto Veiga Quemelo

Graduado em Fisioterapia pela Universidade de Franca, mestre e doutor em Ciências Médicas pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP-USP), pós-doutorado em Fisioterapia pela Florida International University - USA. Tem experiência com gestão de clínicas, com ensino e pesquisa. Atualmente é avaliador de Cursos do Banco de Avaliadores do SINAES - INEP/MEC, atua como supervisor de estágio em ortopedia e ministra aulas nas disciplinas de Ortopedia, Disciplinas de Ortopedia, Ergonomia e Cinesioterapia do curso de Fisioterapia do Centro Universitário São Camilo.

<http://lattes.cnpq.br/0327264114077448>

Luiz Cesar Peres

Médico pela Faculdade de Medicina de Jundiaí (1981), especialista em Anatomia Patológica (Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo), mestrado e doutorado em Patologia Humana (Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo), pós-doutorado em Patologia Pediátrica (Universidade de Bristol, Reino Unido). Livre-Docente em Patologia Humana (Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo), graduação em Patologia Pediátrica Avançada (International Pediatric Pathology Association) e Fellow of the Royal College of Pathologists, United Kingdom, atuando como especialista em Patologia Fetal e Pediátrica no Sheffield Children's NHS Foundation Trust e Nottingham University Hospital, ambos no Reino Unido.

Referências

- 1 - Vattimo EFQ, Lunardi MC [org]. *Manual do Cremesp de melhores práticas clínicas na COVID-19*. São Paulo: Conselho Regional de Medicina do Estado de São Paulo, 2020. 165 p. Disponível em: https://www.cremesp.org.br/library/modulos/flipbook/livros/manual_do_cremesp_de_melhores_praticas_clinicas_na_COVID-19/index.html
- 2 - Marin BG, Aghagoli G, Lavine K, Yang L, Siff EJ, Chiang SS, et al. *Predictors of COVID-19 severity: a literature review*. *Reviews in medical virology*. 2021; 31(1):1-10. DOI: <https://doi.org/10.1002/rmv.2146>
- 3 - Dias EC [Org]. *Doenças relacionadas ao trabalho: manual de procedimentos para serviços de saúde*. Brasília: Ministério da Saúde do Brasil, 2001.
- 4 - Silva-Junior JS, Bandini M, Dias EC. *COVID-19 relacionada ao trabalho: como reconhecer e notificar*. Cadernos Saúde Coletiva (no prelo).
- 5 - Almeida IM. *Proteção da saúde dos trabalhadores da saúde em tempos de COVID-19 e respostas à pandemia*. *Rev. bras. saúde ocup.* 2020;45:e17. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/scielopreprints.140>.
- 6 - Jackson Filho JM, Assunção AA, Algranti E, Garcia EG, Saito CA, Maeno M. *A saúde do trabalhador e o enfrentamento da COVID-19*. *Rev bras saúde ocup.* 2020;45:e14.
- 7 - Teixeira CFS et al. *A saúde dos profissionais de saúde no enfrentamento da pandemia de COVID-19*. *Ciênc. saúde coletiva*. 2020;25(9):3465-3474.
- 8 - Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. *Guia de Vigilância Epidemiológica: emergência de saúde pública de importância nacional pela doença pelo coronavírus 2019 – COVID-19*. Brasília: SVS/MS, 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus/publicacoes-tecnicas/guias-e-planos/guia-de-vigilancia-epidemiologica-COVID-19/@download/file/Guia%20de%20Vigil%C3%A2ncia%20Epidemiol%C3%B3gica%20COVID-19.pdf>
- 9 - U.S. Department of Labor. Occupational Safety and Health Administration. Hazard Recognition. Disponível em: <https://www.osha.gov/coronavirus/hazards>
- 10 - U.S. Department of Labor. Occupational Safety and Health Administration. *Guidance on Preparing Workplaces for COVID-19*. OSHA 3990-03 2020. Disponível em: <https://www.osha.gov/Publications/OSHA3990.pdf>
- 11 - Smartlabbr *Observatório Digital de Segurança e Saúde no Trabalho*. Disponível em <https://smartlabbr.org/sst/localidade/0?dimensao=covid> Acesso em 07 dez 2021.
- 12 - Brasil. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE. *Pesquisa nacional por amostra de domicílios contínua - PNAD. Trimestr Móvel, Jan-Mar, 2020*. Rio de Janeiro: Indicadores IBGE; 2020.
- 13 - Karlinsky A, Kobak D. *Tracking excess mortality across countries during the COVID-19 pandemic with the World Mortality Dataset*. *Elife*. 2021;10:e69336. Disponível em [doi:10.7554/eLife.69336](https://doi.org/10.7554/eLife.69336)
- 14 - Soares M. *Mortes entre caixas, frentistas e motoristas de ônibus aumentaram 60% no Brasil no auge da pandemia*. El País. 5 abr 2021. Disponível em <https://brasil.elpais.com/brasil/2021-04-05/caixas-frentistas-e-motoristas-de-onibus-registram-60-a-mais-de-mortes-no-brasil-em-meio-ao-auge-da-pandemia.html>
- 15 - Aburto JM, Schöley J, Kashnitsky I, Zhang L, Rahal C, Missov TI, et al. *Quantifying impacts of the COVID-19 pandemic through life-expectancy losses: a population-level study of 29 countries*. *Int J Epidemiol*. 2021:dyab207. doi: 10.1093/ije/dyab207.

- 16 - Larochelle MR. "Is It Safe for Me to Go to Work?" Risk Stratification for Workers during the COVID-19 Pandemic. *N Engl J Med*. 2020.
- 17 - OMS - Organización Mundial de la Salud; OIT - Organización Internacional del Trabajo. *Prevenção y mitigación de la COVID-19 en el lugar de trabajo*. 2021. Disponible en <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/341672/WHO-2019-nCoV-Workplace-actions-Policy-brief-2021.1-spa.pdf>
- 18 - Jones NR, Qureshi ZU, Temple RJ, Larwood JPJ, Greenhalgh T, Bourouiba L. *Two metres or one: what is the evidence for physical distancing in COVID-19?* *BMJ*. 2020;370:m3223. doi: 10.1136/bmj.m3223.
- 19 - Brasil. Ministério da Economia. Secretaria Especial de Previdência e Trabalho. *Portaria SEPRT n.º 6.735, de 10 de março de 2020*. NR-09 - Avaliação e controle das exposições ocupacionais a agentes físicos, químicos e biológicos. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, Brasília, DF, 12 mar. 2020.
- 20 - Brasil. Ministério do Trabalho e Emprego. *Portaria n.º 485, de 11 de novembro de 2005*. NR 32 - Segurança e Saúde no Trabalho em Serviços de Saúde. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, Brasília, DF, 16 nov. 2005.
- 21 - Gallasch CH, Cunha ML, Souza Pereira LA, Silva-Junior JS. *Prevenção relacionada à exposição ocupacional do profissional de saúde no cenário de COVID-19*. *Revista Enfermagem UERJ*. 2020;28:49596.
- 22 - Ministério da Saúde. *Secretaria de Vigilância em Saúde. Recomendações de proteção aos trabalhadores dos serviços de saúde no atendimento de COVID-19 e outras síndromes gripais*. Brasília: MS, 2020. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus/publicacoes-tecnicas/recomendacoes/recomendacoes-de-protecao-aos-trabalhadores-do-servico-de-saude.pdf/@download/file/Recomenda%C3%A7%C3%B5es%20de%20prote%C3%A7%C3%A3o%20aos%20trabalhadores%20do%20servi%C3%A7o%20>
- 23 - Centers for Disease Control and Prevention. *The National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH). Hierarchy of Controls*. Disponível em: <https://www.cdc.gov/niosh/topics/hierarchy/default.html>
- 24 - WHO - World Health Organization; ILO - International Labour Organization. *COVID-19: Occupational health and safety for health workers*. 2021. Disponível em https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-HCW_advice-2021.1
- 25 - Brasil. Ministério da Economia. Secretaria Especial de Previdência e Trabalho. *Portaria SEPRT n.º 6.734, de 09 de março de 2020*. NR 7 - Programa de Controle Médico de Saúde Ocupacional - PCMSO. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, Brasília, DF, 13 mar. 2020.
- 26 - Roberts S. *The Swiss Cheese Model of Pandemic Defense Published*. *New York Times*, 5 dez 2020. Disponível em: <https://www.nytimes.com/2020/12/05/health/coronavirus-swiss-cheese-infection-mackay.html>
- 27 - Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, et al. *Post-acute COVID-19 syndrome*. *Nat Med*. 2021;27:601-615. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01283-z>

João Silvestre Silva Junior

Médico. Especialista em Medicina do Trabalho e em Medicina Legal e Perícia Médica. doutor e mestre em Saúde Pública. Professor do Departamento de Medicina do Centro Universitário São Camilo.

<http://lattes.cnpq.br/8530016527502011>

Cristiane Helena Gallasch

Enfermeira. Especialista em Enfermagem do Trabalho e em Work Disability Prevention, Doutora em Enfermagem. Professora Adjunta da Faculdade de Enfermagem da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

<http://lattes.cnpq.br/9489955506695365>

Referências

- 1 - Singh J, Pandit P, McArthur AG, Banerjee A, Mossman K. *Evolutionary trajectory of SARS-CoV2 and emerging variants*. Virol J. 13 de agosto de 2021;18(1):166.
- 2 - Zhou H, Ji J, Chen X, Bi Y, Li J, Wang Q, et al. *Identification of novel bat coronaviruses sheds light on the evolutionary origins of SARS-CoV2 and related viruses*. Cell. 19 de agosto de 2021;184(17):4380-4391.e14.
- 3 - World Health Organization [Internet]. *Coronavirus disease (COVID-19)* [citado 31 de agosto de 2021]. Disponível em: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
- 4 - International Committee on Taxonomy of Viruses. ICTV. *Taxonomy* [Internet]. [citado 31 de agosto de 2021]. Disponível em: <https://talk.ictvonline.org/taxonomy/>
- 5 - Costa LJ. *Estratégias de replicação dos vírus*. In: *Virologia Humana*. Rio de Janeiro: Santos, NSO, Romanos MTV, Wigg MD; 2015. (Guanabara Koogan).
- 6 - Arya R, Kumari S, Pandey B, Mistry H, Bihani SC, Das A, et al. *Structural insights into SARS-CoV2 proteins*. J Mol Biol. 22 de janeiro de 2021;433(2):166725.
- 7 - V'kovski P, Kratzel A, Steiner S, Stalder H, Thiel V. *Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV2*. Nat Rev Microbiol. 28 de outubro de 2020;1-16.
- 8 - Jonsson H, Magnusson OT, Melsted P, Berglund J, Agustsdottir AB, Eiríksdottir B, et al. *Molecular benchmarks of a SARS-CoV2 epidemic*. Nat Commun. 15 de junho de 2021;12:3633.
- 9 - Yi H, Wang J, Wang J, Lu Y, Zhang Y, Peng R, et al. *The Emergence and Spread of Novel SARS-CoV2 Variants*. Front Public Health. 2021;9:1017.
- 10 - Oliveira BA, Oliveira LC de, Sabino EC, Okay TS. *SARS-CoV2 and the COVID-19 disease: a mini review on diagnostic methods*. Rev Inst Med Trop São Paulo [Internet]. 29 de junho de 2020 [citado 31 de agosto de 2021];62. Disponível em: <http://www.scielo.br/j/rimts/a/7r4dYzS8rhQdmZbxf4mZkzB/?lang=en>
- 11 - Yüce M, Filiztekin E, Özkaya KG. *COVID-19 diagnosis -A review of current methods*. Biosens Bioelectron. 15 de janeiro de 2021;172:112752.
- 12 - Padhye NS. *Reconstructed diagnostic sensitivity and specificity of the RT-PCR test for COVID-19* [Internet]. 2021 fev [citado 31 de agosto de 2021] p. 2020.04.24.20078949. Disponível em: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.24.20078949v2>
- 13 - Saúde BM da. *Acurácia dos testes diagnósticos registrados na ANVISA para a COVID-19*. Maio de 2020 - Atualização D. maio de 2020 [citado 31 de agosto de 2021]; Disponível em: <https://covid19-evidence.paho.org/handle/20.500.12663/1597>
- 14 - Prado MF do, Antunes BB de P, Bastos L dos SL, Peres IT, Silva A de AB da, Dantas LF, et al. *Analysis of COVID-19 under-reporting in Brazil*. Rev Bras Ter Intensiva. 24 de junho de 2020;32:224-8.
- 15 - Balilla J. *Assessment of COVID-19 Mass Testing: The Case of South Korea* [Internet]. Rochester, NY: Social Science Research Network; 2020 mar [citado 31 de agosto de 2021]. Report No.: ID 3556346. Disponível em: <https://papers.ssrn.com/abstract=3556346>

- 16 - Huang WE, Lim B, Hsu C-C, Xiong D, Wu W, Yu Y, et al. *RT-LAMP for rapid diagnosis of coronavirus SARS-CoV2*. *Microb Biotechnol*. 2020;13(4):950–61.
- 17 - Cardozo KHM, Lebkuchen A, Okai GG, Schuch RA, Viana LG, Olive AN, et al. *Establishing a mass spectrometry-based system for rapid detection of SARS-CoV2 in large clinical sample cohorts*. *Nat Commun*. 3 de dezembro de 2020;11(1):6201.
- 18 - Pretorius M, Venter M. *Diagnosis of Viral Infections*. In: Green RJ, organizador. *Viral Infections in Children*. Volume I [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2017 [citado 31 de agosto de 2021]. p. 151–82. Disponível em: https://doi.org/10.1007/978-3-319-54033-7_6
- 19 - Burrell CJ, Howard CR, Murphy FA. *Laboratory Diagnosis of Virus Diseases*. *Fenner Whites Med Virol*. 2017;135–54.
- 20 - Jose Maria Navarro and Mercedes Perez-Ruiz. *Antiviral Immunity*. *Curr Immunol Rev Discontin*. 2011;7(1):19–24.
- 21 - Burger E. *Resposta imune a patógenos*. In: *Imunologia*. 2o ed Rio de Janeiro: Calich VLG, Vaz CAC; 2009.
- 22 - Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. *Imunologia Celular e Molecular*. 8o ed. São Paulo; 2015.
- 23 - Ihsane Benlyamani, Fabienne Venet, Remy Coudereau, Morgane Gossez, Guillaume Monneret. *Monocyte HLA-DR Measurement by Flow Cytometry in COVID-19 Patients: An Interim Review - Benlyamani - 2020 - Cytometry Part A - Wiley Online Library* [Internet]. [citado 31 de agosto de 2021]. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cyto.a.24249>
- 24 - Rice BL, Annapragada A, Baker RE, Bruijning M, Dotse-Gborgbortsi W, Mensah K, et al. *Variation in SARS-CoV2 outbreaks across sub-Saharan Africa*. *Nat Med*. março de 2021;27(3):447–53.
- 25 - Tavasolian F, Rashidi M, Hatam GR, Jeddi M, Hosseini AZ, Mosawi SH, et al. *HLA, Immune Response, and Susceptibility to COVID-19*. *Front Immunol*. 2021;11:3581.
- 26 - Shkurnikov M, Nersisyan S, Jankevic T, Galatenko A, Gordeev I, Vechorko V, et al. *Association of HLA Class I Genotypes With Severity of Coronavirus Disease-19*. *Front Immunol*. 2021;12:423.
- 27 - Suzuki I, Fink PJ. *The dual functions of Fas ligand in the regulation of peripheral CD8+ and CD4+ T cells*. *Proc Natl Acad Sci*. 15 de fevereiro de 2000;97(4):1707–12.
- 28 - Strasser A, Jost PJ, Nagata S. *The Many Roles of FAS Receptor Signaling in the Immune System*. *Immunity*. 20 de fevereiro de 2009;30(2):180–92.
- 29 - Welsh RM, Bahl K, Marshall HD, Urban SL. *Type 1 Interferons and Antiviral CD8 T-Cell Responses*. *PLOS Pathog*. 5 de janeiro de 2012;8(1):e1002352.
- 30 - Li M, Guo W, Dong Y, Wang X, Dai D, Liu X, et al. *Elevated Exhaustion Levels of NK and CD8+ T Cells as Indicators for Progression and Prognosis of COVID-19 Disease*. *Front Immunol*. 2020;11:2681.
- 31 - Kuwano K, Kawashima T, Arai S. *Antiviral Effect of TNF- and IFN- α Secreted from a CD8+ Influenza Virus-Specific CTL Clone*. *Viral Immunol*. 1o de janeiro de 1993;6(1):1–11.
- 32 - Guidotti LG, Chisari FV. *Cytokine-mediated control of viral infections*. *Virology*. 1o de agosto de 2000;273(2):221–7.
- 33 - Peteranderl C, Herold S. *The Impact of the Interferon/TNF-Related Apoptosis-Inducing Ligand Signaling Axis on Disease Progression in Respiratory Viral Infection and Beyond*. *Front Immunol*. 2017;8:313.
- 34 - Subramanian G, Kuzmanovic T, Zhang Y, Peter CB, Veleparambil M, Chakravarti R, et al. *A new mechanism of interferon's antiviral action: Induction of autophagy, essential for paramyxovirus replication, is inhibited by the interferon stimulated gene, TDRD7*. *PLOS Pathog*. 30 de janeiro de 2018;14(1):e1006877.
- 35 - Agrawal P, Nawadkar R, Ojha H, Kumar J, Sahu A. *Complement Evasion Strategies of Viruses: An Overview*. *Front Microbiol*. 2017;8:1117.
- 36 - Holter JC, Pischke SE, Boer E de, Lind A, Jenum S, Holten AR, et al. *Systemic complement activation is associated with respiratory failure in COVID-19 hospitalized patients*. *Proc Natl Acad Sci*. 6 de outubro de 2020;117(40):25018–25.

- 37 - Cohen D, Colvin RB, Daha MR, Drachenberg CB, Haas M, Nickeleit V, et al. *Pros and cons for C4d as a biomarker*. *Kidney Int*. 1o de abril de 2012;81(7):628-39.
- 38 - Gao T, Hu M, Zhang X, Li H, Zhu L, Liu H, et al. *Highly pathogenic coronavirus N protein aggravates lung injury by MASP-2-mediated complement over-activation* [Internet]. 2020 jun [citado 31 de agosto de 2021] p. 2020.03.29.20041962. Disponível em: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.29.20041962v3>
- 39 - Ali YM, Ferrari M, Lynch NJ, Yaseen S, Dudler T, Gragerov S, et al. *Lectin Pathway Mediates Complement Activation by SARS-CoV2 Proteins*. *Front Immunol*. 2021;12:2645.
- 40 - Premkumar L, Segovia-Chumbez B, Jadi R, Martinez DR, Raut R, Markmann AJ, et al. *The receptor-binding domain of the viral spike protein is an immunodominant and highly specific target of antibodies in SARS-CoV2 patients*. *Sci Immunol* [Internet]. 11 de junho de 2020 [citado 31 de agosto de 2021]; Disponível em: <https://www.science.org/doi/abs/10.1126/sciimmunol.abc8413>
- 41 - Yu J, Yuan X, Chen H, Chaturvedi S, Braunstein EM, Brodsky RA. *Direct activation of the alternative complement pathway by SARS-CoV2 spike proteins is blocked by factor D inhibition*. *Blood*. 29 de outubro de 2020;136(18):2080-9.
- 42 - Justiz Vaillant AA, Jamal Z, Ramphul K. *Immunoglobulin*. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [citado 31 de agosto de 2021]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513460/>
- 43 - Murphy K, Travers P, Walport M. *Imunobiologia de Janeway*. 8o ed. porto alegre; 2014.
- 44 - Dörner T, Radbruch A. *Antibodies and B cell memory in viral immunity*. *Immunity*. setembro de 2007;27(3):384-92.
- 45 - Thau L, Asuka E, Mahajan K. *Physiology, Opsonization*. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [citado 31 de agosto de 2021]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534215/>
- 46 - COVID-19 - CONASEMS [Internet]. *Pós-Covid: desafios no cuidado*. [citado 31 de agosto de 2021]. Disponível em: <https://www.conasems.org.br/COVID-19/>
- 47 - Long Q-X, Liu B-Z, Deng H-J, Wu G-C, Deng K, Chen Y-K, et al. *Antibody responses to SARS-CoV2 in patients with COVID-19*. *Nat Med*. junho de 2020;26(6):845-8.
- 48 - Vafaeinezhad A, Atashzar MR, Baharlou R. *The Immune Responses against Coronavirus Infections: Friend or Foe?* *Int Arch Allergy Immunol*. 5 de maio de 2021;1-14.
- 49 - Sterlin D, Mathian A, Miyara M, Mohr A, Anna F, Claër L, et al. *IgA dominates the early neutralizing antibody response to SARS-CoV2*. *Sci Transl Med*. 20 de janeiro de 2021;13(577):eabd2223.
- 50 - Galipeau Y, Greig M, Liu G, Driedger M, Langlois M-A. *Humoral Responses and Serological Assays in SARS-CoV2 Infections*. *Front Immunol*. 2020;11:610688.
- 51 - Belogiannis K, Florou VA, Fragkou PC, Feros S, Chatzis L, Polyzou A, et al. *SARS-CoV2 antigenemia/viremia masks seroconversion in a COVID-19 patient* [Internet]. 2021 jan [citado 31 de agosto de 2021] p. 2021.01.26.21250561. Disponível em: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.01.26.21250561v1>
- 52 - Anichini G, Terrosi C, Gandolfo C, Gori Savellini G, Fabrizi S, Miceli GB, et al. *SARS-CoV2 Antibody Response in Persons with Past Natural Infection*. *N Engl J Med*. 1o de julho de 2021;385(1):90-2.
- 53 - Post N, Eddy D, Huntley C, Schalkwyk MCI van, Shrotri M, Leeman D, et al. *Antibody response to SARS-CoV2 infection in humans: A systematic review*. *PLOS ONE*. 31 de dezembro de 2020;15(12):e0244126.

Dyana Alves Henriques

Graduação em Ciências Biológicas pela Universidade Federal de Viçosa (2000), mestrado em Microbiologia Agrícola pela mesma Universidade (2003) e, doutorado em Ciências, pela Universidade de São Paulo (2008), na área de Microbiologia. Atualmente é bióloga microbiologista na Unidade Veterinária Especializada Dognostic, professora da Universidade de Mogi das Cruzes - curso de Medicina - e do Centro Universitário São Camilo - cursos de Biomedicina, Farmácia E Medicina. Atuou como Bióloga da Coordenação de Vigilância em Saúde (COVISA) e como colaboradora em cursos de Biossegurança promovidos pelos Ministérios da Saúde e da Agricultura.

<http://lattes.cnpq.br/9817133193510065>

Fábio Mitsuo Lima

Graduação em Ciências Biológicas Modalidade Médica pela Universidade Federal de São Paulo (2005), doutorado em Microbiologia e Imunologia pela Universidade Federal de São Paulo (2011) e pós-doutorado pela mesma universidade (2013). Atualmente, atua como Coordenador de Pesquisa e como docente do Centro Universitário São Camilo, nos cursos de graduação em Biomedicina e Farmácia, e como pesquisador parceiro do setor de Pesquisa e Desenvolvimento do Grupo Fleury. Tem experiência na área de Bioquímica e Biologia Molecular, atuando principalmente nos seguintes temas: proteômica, espectrometria de massas, genômica e recombinação cromossômica.

<http://lattes.cnpq.br/2949452791604297>

Marjorie Mendes Marini

Graduação em Ciências Biológicas, mestrado e doutorado em Ciências Biológicas (Microbiologia) e pós-doutorado no departamento de Microbiologia, Imunologia e Parasitologia da UNIFESP. Atualmente é professora do Centro Universitário São Camilo no curso de Biomedicina e do Eixo da Saúde. Além de participar como pesquisadora principal de projeto de pesquisa intitulado "Análise genômica comparativa de bactérias da microbiota intestinal" desenvolvido no Centro Universitário São Camilo.

<http://lattes.cnpq.br/3132107478587633>

Michelangelo Juvenale

Graduação em Ciências Biológicas. Especialização em Análises Clínicas e em Imunologia. Mestrado em Imunologia. Doutorado em Imunologia Atualmente é docente na Faculdade Santa Marcelina e no Centro Universitário São Camilo. Desde 2011, regente das disciplinas de Imunologia Clínica/Imunologia Clínico-Diagnóstica do curso de Biomedicina do Centro Universitário São Camilo; desde 2013, regente das disciplinas de Imunologia e Alergologia Clínica, Microbiologia Aplicada à Clínica e Fisiologia do curso de Medicina da Faculdade Santa Marcelina.

<http://lattes.cnpq.br/5620430574610863>

CAPÍTULO 7

Referências

- 1 - BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. *Manual de Normas e Procedimentos para Vacinação*. Brasília, 2014. 176p.
- 2 - Homma A, Martins RM, Jessouroum E, Silva O. *Desenvolvimento tecnológico: elo deficiente na inovação tecnológica de vacinas no Brasil*. História, Ciências, Saúde – Manguinhos, vol. 10 (supl. 2), 671-96, 2003.
- 3 - Temporão JG. *O Programa Nacional de Imunizações (PNI): origens e desenvolvimento*. História, Ciências, Saúde – Manguinhos, vol. 10 (supl. 2), 601-17, 2003.
- 4 - Goias. Secretaria Estadual de Saúde. *Guia prático de imunizações para trabalhadores da sala de vacinação*. Goiânia, 2021. 59p.
- 5 - Busquat A, Akerman M, Mendes A, Louvison M, Frazão P, Narvai PC. *Pandemia de COVID-19: o SUS mais necessário do que nunca*. Revista USP. N. 128, p.13-26, 2021.
- 6 - Wells CR, Galvani AP. *The interplay between COVID-19 restrictions and vaccination*. Lancet Infect Dis. 21(8); 1053-4, 2021.
- 7 - Fiocruz. *A gestão de riscos e governança na pandemia por COVID-19 no Brasil*. Fiocruz, 20 de maio de 2020. 78p.
- 8 - Vabret N, Britton GJ, Gruber C, et al. *Immunology of COVID-19: current state of the science*. Immunity. 52(6):910-941, 2020.
- 9 - DeRoo SS, Pudalov NJ, Fu LY. *Planning for a COVID-19 vaccination program*. JAMA. 323(24):2458-9, 2020.
- 10 - Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. *Plano Nacional de Operacionalização da Vacinação Contra a COVID-19 (9ª Ed.)*. Brasília, 2021. 104p.
- 11 - Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. *Manual de Normas e Procedimentos para Vacinação / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis*. – Brasília : Ministério da Saúde, 2014. https://bvsmms.saude.gov.br/bvsm/publicacoes/manual_procedimentos_vacinacao.pdf [acesso em 03/09/21]
- 12 - Brandão, S. C. S. et al. *COVID-19, imunidade, endotélio e coagulação: compreenda a interação*. Recife. 2020. https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/Ebook_COVID-19__imunidade__endotelio_e_coagulacao.pdf [acesso em 03/09/21]
- 13 - Isabella Ballalai, Flavia Bravo. *Imunização: tudo o que você sempre quis saber*. Rio de Janeiro: RMCOM, 2016. <https://sbim.org.br/images/books/imunizacao-tudo-o-que-voce-sempr-quis-saber-200923.pdf>. [acesso em 03/09/21]
- 14 - Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. *Manual de rede de frio / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica*. – 4. ed. – Brasília : Ministério da Saúde, 2013. *Manual-RedeFrio_2013.pdf* (saude.gov.br). [acesso em 03/09/21]

- 15 - Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. *Programa Nacional de Imunizações (PNI) : 40 anos / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica*. – Brasília : . Ministério da Saúde, 2013. Programa_Nacional_Imunizacoes_pni40.pdf (saude.gov.br). [acesso em 03/09/21].
- 16 - Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. *Manual de vigilância epidemiológica de eventos adversos pós-vacinação / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis*. – 3. ed. – Brasília : Ministério da Saúde, 2014. manual-eventos-adversos-pos-vacina--ao-dez14-web.pdf (saude.gov.br). [acesso em 03/09/21]
- 17 - FioCruz. Instituto Nacional de Controle em Saúde. 2021. *Produtos biológicos Fiocruz.br*. [acesso em 03/09/21].
- 18 - Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. *Guia de vigilância epidemiológica: emergência de saúde pública de importância nacional pela doença pelo coronavírus 2019 – COVID-19 / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde*. – Brasília: Ministério da Saúde, 2021.
- 19 - OMS - *Coronavirus disease (COVID-19): Vaccines*. [https://www.who.int/news-room/q-a-detail/coronavirus-disease-\(COVID-19\)-vaccines](https://www.who.int/news-room/q-a-detail/coronavirus-disease-(COVID-19)-vaccines) - [acesso 05/07/21].
- 20 - OPS - *Atualização epidemiológica: Ocorrência de variantes de SARS-CoV2 nas Américas*. (20 de janeiro de 2021). https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/53896/OPSFPLIMCOVID-19210023_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y: [acesso 05/07/21].
- 21 - OMS. *Status of COVID-19 Vaccines within WHO EUL/PQ evaluation process (20 January 2021)*. Disponível em: https://extranet.who.int/pqweb/sites/default/files/documents/Status_COVID_VAX_20Jan2021_v2.pdf.
- 22 - Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. *Boletim Epidemiológico Especial Doença pelo Novo Coronavírus – COVID-19*. Semana Epidemiológica 26 - 27/06 à 03/07/21.
- 23 - Brasil. Agência Sanitária de Vigilância Sanitária. *Vacinas - COVID-19*. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/paf/coronavirus/vacinas> [acesso 15/07/21]
- 24 - Sociedade Brasileira de Imunizações. SBIM. *COVID-19*. Disponível em: <https://sbim.org.br/COVID-19>. [acesso 15/07/21]
- 25 - Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. *Manual de Normas e Procedimentos para Vacinação / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis*. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014.
- 26 - Ballalai, I; Bravo, F. *Imunização: tudo o que você sempre quis saber*. Rio de Janeiro: RMCOM, 2016.
- 27 - Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. *Coberturas vacinais no Brasil: período de 2010-2014*. Brasília: Ministério da Saúde, 2015.

Elisabete Chapina Ohara

Graduação em Enfermagem com Licenciatura. Mestrado em Gerontologia e doutorado em Programa de Estudos Pós-Graduados em Ciências Sociais. Especialista em Saúde da Família, Obstetrícia e Educação em Saúde. Atualmente é professora de ensino superior no Centro Universitário São Camilo.

<http://lattes.cnpq.br/4173577038028717>

Ivonete Giacometti Sanches Kowalski

Graduação em Enfermagem, mestrado em Educação (Psicologia da Educação) e doutorado em Educação (Psicologia da Educação). Atualmente é professora titular de Políticas de Saúde, Enfermagem da Família, Práticas Educativas em Saúde e Projeto Técnico-Científico Interdisciplinar da Universidade Paulista (UNIP), Professora Assistente B nas disciplinas Educação, Prevenção e Promoção na Saúde do Idoso e Estágio Supervisionado em Gestão de Enfermagem Saúde Pública I do Centro Universitário São Camilo em São Paulo. Tem experiência na área de Enfermagem, com ênfase em Metodologia Científica, Enfermagem em Saúde Coletiva, Administração Hospitalar e Enfermagem do Trabalho.

<http://lattes.cnpq.br/3043074085906867>

Lourdes Bernadete dos Santos Pito Alexandre

Graduação em Enfermagem, Graduação em Enfermagem com Licenciatura, Especialização em UTI, Especialização em Saúde Pública, Especialização em Epidemiologia para os Serviços de Saúde e Especialização em Ativação do Processo de Mudança na Formação de Profissionais de Saúde. Mestrado em Enfermagem em Saúde Coletiva e doutorado em Ciências. Atualmente é professora de Enfermagem do Centro Universitário São Camilo. Enfermeira aposentada pela Prefeitura Municipal de São Paulo.

<http://lattes.cnpq.br/1566256597579421>



ISBN: 978-65-86702-17-0



9 786586 702170

