



PUBLICAÇÃO OFICIAL DA DIRETORIA DE SAÚDE DA MARINHA
ARQUIVOS BRASILEIROS DE
MEDICINA NAVAL

VOLUME 81, NÚMERO 1, JANEIRO/DEZEMBRO 2020 - ISSN 0365-074X

Um mar de riquezas

A Economia Azul desponta como a nova fronteira da economia mundial. Ela se baseia no uso sustentável dos oceanos e seus recursos, voltado ao crescimento econômico, à segurança alimentar, à geração de empregos e à preservação do meio ambiente marinho.



EXPEDIENTE

ARQUIVOS BRASILEIROS DE MEDICINA NAVAL

VOLUME 81, NÚMERO 1, JANEIRO / DEZEMBRO 2020 - ISSN 0365-074X

PUBLICAÇÃO ANUAL DA DIRETORIA DE SAÚDE DA MARINHA

COMANDANTE DA MARINHA
Alt Esq ILQUES BARBOSA JUNIOR

DIRETOR-GERAL DO PESSOAL DA MARINHA
Alt Esq RENATO RODRIGUES DE AGUIAR FREIRE

DIRETOR DE SAÚDE DA MARINHA
V Alte (Md) LUIZ CLAUDIO BARBEDO FRÓES

EDITOR-CHEFE
CMG (RM1-CD) ANTONIO JATOBÁ LINS FILHO

MEMBROS DO CONSELHO
CMG (Md) MARCELO LEAL GREGÓRIO
CF (Md) ANGÉLICA MARIA SCHETTINO
CC (CD) BRUNO BITTENCOURT PEREIRA
CC (S) CARLA SALES MAIA
CT (S) ROBERTA DA COSTA ESCALEIRA

CT (S) DANIEL FILISBERTO SCHULZ
CT (S) HALLINY SIQUEIRA RUELA
CT (RM2-S) LUCIANA FRANCEZ CARIELLO
1ºTen (RM2-Md) MARIA ALICE FUSCO DE SOUZA
1ºTen (RM2-S) RACHEL ANTONIOLI SANTOS
1ºTen (RM2-S) GISELE SEABRA
1ºTen (RM2-T) SHANA PRISCILA COUTINHO BARROSO
1ºTen (RM2-S) MARLON DANIEL LIMA TONIN
1ºTen (RM2-T) VINÍCIUS RODRIGUES DE SOUZA
1ºTen (RM2-T) NATACHA MESQUITA ALMEIDA MOREIRA
SC ANDREIA JORGE DA COSTA
Dra. LÚCIA DE SIQUEIRA CAMPOS
AUGUSTO CESAR DA SILVA

CONSELHO CONSULTIVO
C Alte (Md) HUMBERTO GIOVANNI CANFORA MIES
C Alte (Md) OSCAR ARTUR DE OLIVEIRA PASSOS
C Alte (Md) JOSÉ EDMILSON FERREIRA DA SILVA
C Alte (Md) CÉSAR AURÉLIO SERRA
C Alte (Md) MARCELO ALVES DA SILVA
C Alte (Md) ANTONIO CARLOS BARBOSA NARDIN LIMA

ARQUIVOS BRASILEIROS DE MEDICINA NAVAL

Redação e Administração

Praça Barão de Ladrário, S/Nº Centro

Rio de Janeiro - RJ - BRASIL - CEP 20091-000 Tel: (21) 2104-5234

hnmd.abmn@marinha.mil.br

Periodicidade
Anual

Tiragem
2.000 exemplares – Distribuição gratuita

Capa
1ºSG-CN JOSÉ NADJAN DE ARAÚJO

Projeto gráfico / Diagramação / Editoração Eletrônica
CB-GR VALTER LUIZ DA SILVA SANTOS

Revisão de Texto
MARIFLOR ROCHA

Impressão
Base de Hidrografia da Marinha em Niterói
Tel: (21) 2189-3332

Normas para Publicação
As orientações para submissão de trabalhos estão disponíveis em <https://www.marinha.mil.br/dsm/periodicos>

Os artigos assinados e as opiniões expressas nesses artigos são de responsabilidade exclusiva dos autores.



PUBLICAÇÃO OFICIAL DA DIRETORIA DE SAÚDE DA MARINHA
**ARQUIVOS BRASILEIROS DE
MEDICINA NAVAL**

VOLUME 81, NÚMERO 1, JANEIRO/DEZEMBRO 2020 - ISSN 0365-074X

Arq. Bras. Med. Naval

Rio de Janeiro

v. 81

n. 1

p. 1-72

jan. /dez. 2020

Arquivos brasileiros de medicina naval / Diretoria de Saúde da
Marinha. – Vol. 1, n. 1 (1940)– . Rio de Janeiro: Diretoria de
Saúde da Marinha, 1940– .
v. : il.

Anual
ISSN 0365-074X

1. Brasil. Marinha - Periódicos. 2. Medicina naval - Periódicos
- Brasil. I. Brasil. Diretoria de Saúde da Marinha.

CDD 616.9802405

Sumário

Mensagem do DSM Vice-Almirante (Md) Luiz Claudio Barbedo Frões - Diretor de Saúde da Marinha	04
Editorial Capitão de Mar e Guerra (RM1-CD) Antonio Jatobá Lins Filho - Editor-chefe	05
Hospital Naval de Salvador: tradição e história CMG (Ref ^o -Md) Regis Augusto Maia Frutuoso / CF (Ref ^o -Md) Gláucia Regina Dantas Ferreira	06
SARS-CoV-2: principais aspectos sobre o novo coronavírus José Nelson S.S. Couceiro / 1 ^o Ten (T) Tailah Bernardo de Almeida / Sâmila Natiane Ferreira / Raissa Mirella dos Santos Cunha da Costa / José Roberto de Souza Almuiña / Pedro Celso Braga Alexandre / CT (Md) Bruno Vítor Martins Santiago / CMG (Md) Marcelo Leal Gregório / 1 ^o Ten (RM2-S) Shana Priscila Coutinho Barroso	18
Coronavírus: histórico e potenciais vacinas Dirlei Nico / Luciana Conde Rodrigues Maia	37
O laboratório clínico na pandemia COVID-19 CT (S) Fabio Triachini Codagnone / 1 ^o Ten (RM2-Md) Eric Colodetti Spalenza	45
Perda de peso e resultados metabólicos da gastroplastia em Y-de-Roux em homens versus mulheres CF (Md) Ricardo Silva Gruimarães / 1 ^o Ten (Md) Caroline Mafra de Carvalho Marques / CT (Md) Yasmine de Aguiar Mercante CC (Md) Beatriz Delvaux Turano Pessoa Soares / Rosa Eleonôra Salerno Soares	55
Grupos sanguíneos ABO e infecções por vírus respiratórios: impacto na suscetibilidade à COVID-19 1 ^o Ten (T) Tailah Bernardo de Almeida / Átila Duque Rossi / Cynthia Chester Cardoso	62
Lipoma intrabucal: relato de caso 1 ^o Ten (RM2-CD) Tatiana Ramires Barone / CC (Md) Villem Marlos Lopes dos Santos	68

Mensagem do Diretor de Saúde da Marinha



Apesar de em 2020 termos vivenciado tantas transformações, inovações e desafios, a revista *Arquivos Brasileiros de Medicina Naval (ABMN)* apresenta-nos mais uma edição. Em um ano marcado pela pandemia, paralisação da sociedade e da economia, apenas a ciência e o esforço empreendido pelos profissionais de saúde despontam no horizonte como faróis a iluminar o árduo caminho a seguir.


É necessária, pois, a constante troca de experiências, para sedimentar conhecimentos, que promovem o crescimento profissional de toda a nossa classe.

Nesse sentido, esta revista é uma demonstração do empenho dos militares da Área da Saúde para obter o saber oriundo de estudo metodizado, na produção de material acadêmico técnico-científico, e na disseminação dos conhecimentos obtidos, difundindo-os por meio desta, já tradicional, publicação.

O Serviço de Saúde da Marinha (SSM) é e será tão eficaz e eficiente quanto o forem seus componentes, os quais, com dedicação e profissionalismo, serão as ferramentas que possibilitarão que sejam atingidas as metas planejadas.

Ao Conselho Editorial e seu editor, meus cumprimentos pela disponibilidade e competência na preparação desta edição. Aos leitores, desejo-lhes uma proveitosa leitura.

Viva o Corpo de Saúde da Marinha!


LUIZ CLAUDIO BARBEDO FRÓES
Vice-Almirante (Md)
Diretor de Saúde da Marinha

Editorial



Em um momento muito especial por que passa toda a humanidade, no qual todo o mundo descobriu a necessidade de investir em novas propostas de vida, reinventar conceitos e se ajustar às novas necessidades para garantir sua funcionalidade e até mesmo existência, a Revista *Arquivos Brasileiros de Medicina Naval* não só cumpre seu cronograma, mas apresenta-se como uma plataforma para que profissionais do Corpo de Saúde da Marinha, além dos de diversas áreas do conhecimento científico, aqui se reúnam para apresentar seus pontos de vista e conceitos, comprometidos com a informação prestada de forma responsável. Assim, este periódico realiza seu papel de registrar estudos de forma conclusiva, como questionamentos ou ainda de confirmação de conceitos e tudo aquilo que o saber é capaz de provocar.

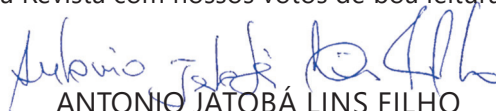
A história aponta que nos momentos desafiantes do passado, provocados pelas doenças e suas endemias e epidemias, a pesquisa, o estudo e a solidariedade da informação foram fatores preponderantes para o sucesso no desenvolvimento dos tratamentos.

Nesta edição, temos um artigo histórico sobre o Hospital Naval de Salvador bem como quatro outros relacionados à COVID-19: as principais características da doença, o histórico de vacinas, a atuação do laboratório clínico na pandemia e um relacionado a grupos sanguíneos. E mais dois: um trata da perda de peso e resultados metabólicos da gastroplastia e finalmente outro sobre lipoma intrabucal.

Agradeço o apoio recebido por todos aqueles que, na condição de gestores, editores, membros do Conselho Editorial, autores, gráfica, revisores e diagramador, tornaram possível a materialização desta proposta.

Ao Diretor de Saúde da Marinha, V ALTE (Md) Luiz Claudio Barbedo Fróes, agradeço pela designação de meu nome para esta importante e desafiadora função.

Apresento a todos a Revista com nossos votos de boa leitura!


ANTONIO JATOBÁ LINS FILHO
Capitão de Mar e Guerra (RM1-CD)
Editor-chefe

ARTIGO HISTÓRICO

Hospital Naval de Salvador: tradição e história

CMG (Ref^o-Md) REGIS AUGUSTO MAIA FRUTUOSO*¹
CF (Ref^o-Md) GLÁUCIA REGINA DANTAS FERREIRA*²

Resumo: Modernamente, a motivação para o desempenho profissional pode ser desenvolvida pelo conhecimento das origens e a conseqüente valoração das instituições desde seus primórdios. Nessa linha, visando à motivação de médicos e outros profissionais de saúde, principalmente os mais jovens, e sua identificação pessoal com o Sistema de Saúde da Marinha, narra-se a história do Hospital Naval de Salvador, um dos maiores hospitais distritais da Marinha. A partir de fatos pitorescos e pouco conhecidos, desvela-se a história da Medicina no Brasil desde a chegada do primeiro médico às terras brasileiras, acompanhando Pedro Álvares Cabral. Registra-se o período colonial e suas epidemias, chegando no desenvolvimento do império, que trouxe progresso e permitiu a criação do primeiro estabelecimento de ensino de Medicina no Brasil, a então Escola de Cirurgia da Bahia, instituída por Carta Régia de D. João em 29 de dezembro de 1815. Passando pelo império, são contadas as origens e sucessivas transformações do Hospital Naval de Salvador. Essas mudanças históricas são relembradas a partir do Largo de Nazaré, até chegar a atual localização na região portuária, sem jamais renunciar às suas tradições de assistência à família naval.

Palavras-chave: Medicina Naval; Hospitais Militares; História da Medicina.

Submetido em: 31/7/2020

Aprovado em: 20/10/2020

*Auditor médico-pericial do Centro de Perícias Médicas da Marinha. Membro titular da Academia Brasileira de Medicina Militar. Membro da Sociedade Brasileira de História da Medicina. E-mail: regisfrutuoso@gmail.com

² Auditora médico-pericial do Centro de Perícias Médicas da Marinha. E-mail: grdantas@terra.com.br

INTRODUÇÃO

A história, apesar de não responder totalmente às questões atuais, ajuda a compreender as primitivas como também as mais modernas tentativas humanas de controlar os agentes de infecções e curar as doenças epidêmicas.

Por tratar-se de revisão histórica, que visa desvelar fatos pouco conhecidos de momentos do passado da medicina militar no Brasil, cujas fontes são raras e pouco acessíveis, as estratégias de metodologia empregadas foram a pesquisa nos arquivos históricos da Diretoria do Patrimônio Histórico e Documental da Marinha (DPHDM), da Biblioteca da Marinha e da Biblioteca do Clube Naval. Além disso, a autora fez uma visita ao Museu da Misericórdia em Salvador. Os dados nessas pesquisas foram coletados e reunidos por um período aproximado de 5 anos, organizados e agora integrando o acervo pessoal dos autores. O objetivo principal, a par de condicionantes pessoais dos autores, foi recordar e revelar os primórdios do Sistema de Saúde da Marinha (SSM) para os decanos e as novas gerações.

De forma surpreendente, a história da saúde pública no Brasil, focada no Hospital Naval de Salvador (HNSa), ao revelar os primórdios da assistência médica aos militares no Brasil, com certeza poderá ser enriquecedora para todos: leigos e profissionais de saúde.

O Brasil da era colonial já foi o país das epidemias e lembrá-las pode desvendar questões relevantes de suas prevenções e manejo. Assim, essa narrativa pode começar logo após a chegada de Pedro Álvares Cabral ao Brasil e, numa licença poética, percorrer séculos e chegar ao século XXI.

Voltando aos fatos históricos: nos primeiros anos que se seguiram à descoberta do nosso país, a assistência médica era praticamente inexistente nas terras recém-descobertas, tanto para os civis como para os militares. Assim, quando os militares adoeciam eram acolhidos e tratados nas propriedades de famílias abastadas. Essa conduta, de caráter precário, não perdurou por muito tempo devido à insatisfação das famílias pelo crescente número de doentes, decorrente do aumento do tráfego marítimo, em longas travessias oceânicas, quase sempre em péssimas condições sanitárias com a consequente difusão de doenças nos novos núcleos populacionais.

Por certo, a situação descrita também foi motivo relevante para a insatisfação das famílias com a conduta pessoal dos militares doentes. A situação social do Brasil Colônia era marcada pela pobreza da maioria e tratar os doentes em casa era tarefa quase impossível. Com a criação das Santas Casas pela Coroa Portuguesa, descortinou-se uma esperança de melhor convivência para a população civil e os militares que viessem a necessitar de assistência médica.¹

Para amenizar a situação de conflito crescente, o governo da época negociou um acordo com as irmandades religiosas, estabelecendo condições determinadas para internação dos militares doentes, que ficariam sob os cuidados de cirurgiões militares, mediante uma remuneração acordada previamente.¹

Mas, mesmo assim, os leitos para tratamento médico mantidos pelas Casas de Misericórdia eram poucos e mal podiam atender os muitos doentes mais necessitados da população, onde por certo as doenças infecciosas eram prevalentes.¹

Deve ser sublinhado que na época era comum o surgimento frequente de surtos epidêmicos e de conflitos armados. Esses conflitos ocorreram na província da Bahia com a invasão holandesa e, também, no Rio de Janeiro, com a chegada da Armada Espanhola do Almirante Diogo Flores Valdez com cerca de 3 mil tripulantes e numerosos doentes a bordo. A administração pública foi, dessa forma, compelida a tomar medidas imediatas para a criação de hospitais próprios para atendimento dos militares.²

Assim, surgiram no Brasil, já na época do império, os primeiros hospitais militares destinados à tropa e sustentados pela Fazenda Real. Estavam em vários locais, até que, depois da expulsão da Companhia de Jesus e confisco dos seus bens, foram ocupadas as edificações dos antigos Colégios Jesuítas tanto na Bahia como no Rio de Janeiro.¹

O primeiro médico em terras brasileiras

O espanhol João Faras, conhecido Mestre João, foi o primeiro médico a pisar em terras brasileiras, na manhã de 27 de abril de 1500. Ele fazia parte da tripulação da nau comandada por Pedro Álvares Cabral, que zarpara de Lisboa rumo à Índia, quando foi avistada, em 22 de abril de 1500, a então Ilha de Vera Cruz, posteriormente Terra de Santa Cruz, hoje Brasil.³

Mestre João era médico de El-rei D. Manoel I. Nasceu na Galícia, era bacharel em artes e medicina, além de ser astrólogo, astrônomo e físico. Em solo brasileiro, observou as estrelas do hemisfério austral, em forma de cruz direcionadas para o sul, tendo batizado a constelação de a Cruz – o Cruzeiro do Sul.³ O Mestre João retornou à Índia, com Cabral, em 9 de

maio de 1500. Os cirurgiões, que aqui desembarcaram nas primeiras décadas de 1500, não permaneceram em nosso país.³

Novas terras, novas doenças

Como já dito, as condições sanitárias a bordo na época do Brasil Colônia eram precárias. A dieta era pobre, consistindo basicamente em biscoitos de água e sal. Os depósitos de água, vinho e alimentos, como barris, tonéis e pipas não eram hermeticamente vedados, e assim deterioravam-se com rapidez. A água doce, um bem precioso, era distribuída para cada tripulante diariamente em cotas reduzidas e para tornar-se menos turva na hora do consumo era filtrada em sacos de lona, retirando-se dela corpos estranhos.⁴

Nos porões das naus, os marujos conviviam em ambientes insalubres, repletos de ratos, baratas e percevejos. Não havia instalações sanitárias a bordo, sendo as necessidades fisiológicas realizadas pela borda, com higiene e segurança muito precárias. Muitos marujos recolhiam-se prostrados pela peste náutica ou mal de Luanda, como era conhecido o escorbuto, causado pela deficiência de vitamina C.⁴

Em contraste com o péssimo estado sanitário dos navios, a recém-descoberta Terra de Vera Cruz apresentava clima aprazível com índios sadios. O quadro nosológico dos índios brasileiros à época do descobrimento consistia em parasitoses, febres, envelenamentos, mordeduras por animais peçonhentos e traumas diversos.

Com a chegada dos negros africanos como escravos, novas doenças surgiram: a ancilostomíase, a filariose, o tracoma, febres infecciosas, o bicho da costa ou dracunlose e o maculo.²

As caravelas e os navios que chegavam às terras brasileiras e traziam os colonizadores brancos, além dos aventureiros e suas mercadorias, carregavam também para as terras recém-descobertas febres intermitentes e de origem desconhecida, a tuberculose, a lepra, a varíola, o sarampo, a escarlatina, a sarna, as doenças venéreas, principalmente a sífilis e a blenorragia.²

Brasil – terra de epidemias

O Brasil de então conviveu com várias epidemias ao mesmo tempo. Morria-se por essas terras de febre, de dor de cabeça, congestão, e até mesmo de ventos empestados. A população doente e sem assistência médica recorria em desespero aos curandeiros. Nesses tempos, o povo acreditava em feitiço, superstições de toda espécie e esperava curar seus males pela utilização de orações, banhos, despachos e chás variados.²

A medicina de então, por certo, não podia ser considerada uma ciência. Era, ao contrário, um livro de recortes variados, contendo informações – sendo que a maior parte delas e as mais valiosas haviam sido descobertas por indivíduos que não tinham a medicina como ocupação principal.

O médico americano Oliver Wendell Holmes (1809-1894), escreveu:

a medicina apropria-se de tudo, seja qual for a fonte, que possa ser de algum uso para alguém que esteja sofrendo de alguma forma, ou possa vir a enfermar-se por qualquer causa. A medicina aprendeu, de um monge, o uso do antimônio; de um jesuíta, a cura do paludismo; de um frade, como extrair a pedra bezoar; de um soldado, como tratar a gota; de um marinheiro, como evitar o

escorbuto; de um agente postal, como sondar o tubo de Eustáquio; de uma vaqueira, como evitar a varíola; e de uma velha mulher, vendedora de mercado, como catar e extrair o carrapato da sarna.⁵

O Brasil Colônia não era apenas o porto do tráfico de escravos, mas também um ponto de escala dos navios de guerra que iam para a Índia. Os decretos reais, que tratavam do estado sanitário e a dieta nos navios negreiros e nas naus de guerra, não chegavam a ser na verdade implementados. A colônia, na realidade, principalmente em Salvador, era invadida por escravos, soldados e marinheiros doentes, sempre que um desses navios chegava ao porto. Em 1548 a Coroa Portuguesa resolveu intervir mais diretamente na questão do povoamento do território brasileiro, nomeando como primeiro governador geral, Tomé de Sousa (1503-1579), que se estabeleceu na Bahia, fundando a cidade de São Salvador, capital do Brasil colonial até 1763.² Em 1549 foi fundada e iniciada a construção da cidade de Salvador, empreendida por Tomé de Sousa, que chegara à nova cidade com administradores, colonizadores e padres jesuítas.⁶

Os jesuítas, além de evangelizar os índios, os negros e até os brancos descrentes, foram durante muito tempo os médicos, boticários e enfermeiros da cidade. Os padres da Companhia de Jesus prestavam assistência aos partos, ministravam medicamentos, lancetavam, sangravam, e até mesmo identificavam as plantas de propriedades medicinais com os conhecimentos da medicina indígena.⁶

Ao longo do tempo, a riqueza da cultura da cana-de-açúcar propiciou o desenvolvimento da cidade de Salvador, com construções de

boas residências e igrejas imponentes ornamentadas com ouro. Dessa forma, naquela época, a capital da então província da Bahia tornou-se um dos principais portos do Atlântico Sul, conhecido como Porto do Brasil, já que oferecia abrigo aos navios vindos da Europa que traziam colonizadores e diversos produtos para comercialização. A cidade de Salvador foi a capital do vice-reinado do Brasil até 1763, quando a sede do governo colonial foi transferida para o Rio de Janeiro.¹

Trágico e heróico início da assistência médica aos militares na Bahia

A Santa Casa da Misericórdia teve origem em Portugal no final do século XV. No Brasil, as Santas Casas espalharam-se ao longo dos anos pelas principais cidades, com a finalidade inicial de distribuir alimentos, agasalhos, remédios para os mais necessitados, além de ajudar a dotar a colônia de estabelecimentos para a assistência hospitalar.¹

A necessidade de internação de pacientes, por aqui recém-chegados, destituídos de recursos, sem família e sem moradia, acarretou logo no século XVI a criação de hospitais nas Santas Casas da Misericórdia, segundo os moldes das estabelecidas em Lisboa.¹

No Brasil, no final do século XVI, havia em cada capitania uma irmandade com as Casas de Misericórdia e seu hospital, que muitas vezes eram sustentadas pelo governo.

Dessa forma, o surgimento dessas instituições coincidiu com uma nova política de ocupação de terras conquistadas pela Coroa Portuguesa.¹

A fundação da Santa Casa da Misericórdia da Bahia teria ocorrido com a chegada do primeiro governador geral, Tomé de Sousa, em 1549, e o hospital pertencente à Misericórdia

da Bahia surgiria possivelmente anos mais tarde, durante o governo de Mem de Sá (1558-1572), um de seus provedores e benfeitores.¹

Nos tempos coloniais, foi o único nosocômio geral da Bahia e, até o século XVI, era conhecido como Hospital de Nossa Senhora das Candeias ou Hospital da Cidade de Salvador. Já no século XVII, entre 1690 e 1691, o antigo prédio do hospital foi demolido e construído outro em seu lugar, que recebeu o nome de Hospital São Cristóvão ou Hospital da Caridade. Naquela época, era composto de duas enfermarias de nomes curiosos: a Enfermaria das Chagas e a Enfermaria das Febres.¹

Os hospitais das Santas Casas dessa época recebiam doentes atacados de todos os males, desde os típicos e os portadores de outras doenças infectocontagiosas até mesmo os alienados, quando não eram recolhidos às cadeias. Também, nas Santas Casas, eram realizadas as cirurgias de então, que se limitavam naquela época quase que exclusivamente às amputações. Excetuavam-se dessa regra geral apenas os leprosos, para os quais havia os lazaretos. Os militares doentes que necessitassem de um tratamento mais prolongado ou com a possibilidade de invalidez, eram embarcados na próxima nau com destino a Portugal.¹

O crescente patrimônio da Santa Casa da Misericórdia da Bahia era resultante de doações, isenção de impostos, além de bens imóveis e apólices da dívida pública.³

Uma das tradições mais fortes da Misericórdia era a dos sepultamentos, grande fonte de rendas. Outra importante receita da Misericórdia era a farmácia. Curiosamente, a prestação de assistência médica-cirúrgica, no entanto, era gratuita.¹

Num país sempre marcado pela desigualdade social, as famílias com melhor situação financeira, quando seus membros adoeciam, tinham garantia de cuidados médicos na própria residência. Já o Hospital da Misericórdia cuidava das classes pobres, os escravos, os estrangeiros, os soldados e os marinheiros dos navios de guerra, inclusive aqueles oriundos de outros países. Também, na Santa Casa da Misericórdia eram socorridos os condenados pela Justiça e presos que adoeciam nas cadeias.¹

Pelo atendimento dos militares e marinheiros das naus, a Santa Casa era indenizada pela Coroa Portuguesa. Os marinheiros estrangeiros adoentados, que aqui aportavam, eram tratados graças a uma pequena taxa cobrada dos navios que aqui atracavam. O mesmo valor era cobrado aos senhores pelo tratamento de seus escravos. O hospital também mantinha um padre a serviço dos enfermos em tempo integral, o padre da agonia, que rezava missas nas enfermarias, ouvia confissões e ministrava os sacramentos aos moribundos.¹

Um documento datado de 28 de junho de 1694 já revelava a pobreza e a superlotação do hospital, como a sinalizar um triste legado que perdura até hoje, fornecendo uma nota curiosa no tocante à nomenclatura das enfermarias. Havia então 180 doentes internados, distribuídos nas seguintes enfermarias miseravelmente ocupadas:¹

1. Enfermaria das Febres;
2. Enfermaria de Azougue, utilizada em tratamento com mercuriais;
3. Enfermaria das Chagas, utilizada para tratamento de feridas e lesões traumáticas;
4. Enfermaria dos Convalescentes;
5. Enfermaria das Mulheres; e
6. Enfermaria dos Incuráveis.

ARQUIVOS BRASILEIROS DE MEDICINA NAVAL

Hospital Naval de Salvador: tradição e história

A enfermaria destinada aos militares comportava, à época, 70 leitos, sem local melhor em que se pudesse construir outra. Nas epidemias, principalmente a de varíola, o número de doentes crescia diariamente chegando a 400 leitos. Cada leito acomodava dois a três pacientes e outros ficavam sobre esteiras embaixo do leito. Assim, era raro escapar da morte após ser internado, mesmo por lesões e doenças simples. Por exemplo, muitos entravam no hospital para tratar pequenos ferimentos e até mesmo esses infelizes acabavam morrendo de varíola.¹

Nos primeiros anos do século XVIII, a Santa Casa de Salvador teve suas dependências ampliadas, com a construção de uma grande farmácia, um asilo de loucos e uma segunda enfermaria feminina. A farmácia, além de atender aos pacientes internados, era um dos poucos estabelecimentos na Bahia colonial que vendia medicamentos à população. Em 1750, o Vice-rei Conde de Atouguia (1700-1758), Dom Luís Pedro Peregrino de Carvalho Meneses de Ataíde,⁶ o vice-rei do Brasil, recomendou ao rei que fosse providenciado um local para estabelecimento de um hospital militar, devido às altas taxas cobradas pela irmandade e pelo precário tratamento dispensado aos militares a serviço da Coroa Portuguesa.¹

Primeiros progressos da assistência médica aos militares na Bahia

Desde o período do governo de Mem de Sá (1500-1572), os militares enfermos que necessitavam de

internação eram encaminhados para uma enfermaria do Hospital da Santa Casa da Misericórdia da Bahia. A irmandade, em alguns locais, nomeava seus hospitais com nomes de santos, como a invocar sua proteção dos céus. Pela tradição, nos seus primórdios, no caso da Bahia, chamou-se de Hospital São Cristóvão.¹

A Santa Casa dos tempos da colonização constou de uma construção de taipa, com espaços para as enfermarias de homens e mulheres, pequenos compartimentos para a direção, uma recepção, que, curiosamente, na época era chamada de Sala de Banco (figura 1), por conter bancos de madeira para as pessoas aguardarem atendimento, dormitório dos empregados, cozinha e botica. Anexo ao prédio, sempre havia uma capela ou uma igreja.¹

Figura 1 – Sala de Banco, hoje conhecida como Sala de Espera – Hospital Naval de Salvador



Fonte: Arquivo da Marinha (data desconhecida)

Em 1716, a Santa Casa da Misericórdia suspendeu o atendimento aos militares, por considerar insuficiente a proposta do governo da Corte, que oferecia pequenos valores por cada paciente internado no Hospital da

Misericórdia. Além disso, sempre era grande o número de pacientes de classes pobres e escravos que procuravam o Hospital da Santa Casa, dificultando um bom atendimento aos militares.¹

Havia, dessa forma, necessidade de um local próprio onde eles e suas famílias pudessem ter um tratamento mais adequado. A Coroa Portuguesa, como dever de Estado, tinha que cuidar da saúde de seus servidores. Assim, cada vez mais era necessário um hospital próprio para cuidar da saúde do pessoal das forças militares.¹

Em 1730, os militares doentes eram assistidos precariamente em um pequeno largo, onde existia um portão chamado Guindaste dos Padres.¹

Conforme mencionado, em 1750, o Vice-rei Conde de Atouguia recomendou ao rei um local para estabelecimento de um hospital militar, para

reduzir os custos cobrados pela irmandade, que também dispensava precário tratamento aos militares a serviço da Coroa.¹

Com a ameaça de invasão da cidade de Salvador pelos espanhóis, em 1776, determinou-se a construção de um hospital militar no outeiro de Nossa Senhora da Palma, o Hospício de Nossa Senhora da Palma, da Congregação dos Frades Agostinianos Descalços, em local que estava desabitado.⁶

Durante as reformas para adaptar o Hospício da Palma, que estava em péssimas condições, e transformar suas instalações precárias em hospital militar, a cidade de Salvador foi açoitada pelo terrível contágio das bexigas, sendo

ARQUIVOS BRASILEIROS DE MEDICINA NAVAL

Hospital Naval de Salvador: tradição e história

de imediato o convento ou hospício da Palma, modificado para socorrer os doentes vitimados por mais uma epidemia. Desafortunadamente, como foi mencionado, até os pacientes que internaram com patologias sem gravidade e pequenas feridas acabavam morrendo de varíola.⁶ Dessa forma, os vitimados pela epidemia foram transferidos para a antiga enfermaria do colégio pertencente aos jesuítas, que tinham sido expulsos pelo marquês de Pombal, localizado no Terreiro de Jesus e os convalescentes da epidemia e os portadores de outras patologias permaneceram no novo Hospital da Palma.⁶

Assim, a epidemia de varíola foi responsável pela instalação emergencial do Hospital Real Militar da Bahia (figura 2), no extinto Colégio dos Jesuítas sendo, portanto, 4 de outubro de 1799 a data exata da criação do novo hospital militar. Nesse local, veio a funcionar a Escola de Cirurgia da Bahia, iniciando-se, assim, o ensino médico no Brasil pela Carta Régia de 18 de fevereiro de 1808.⁶

A história de hospitais itinerantes

A frota que partira de Lisboa, em 27 de novembro de 1807, com destino ao Brasil, trazendo a Família Real e grande número de pessoas da Corte, foi surpreendida por um temporal que dispersou os navios de modo que a nau em que viajavam a rainha e o príncipe regente aportou à Bahia em 22 de janeiro de 1808, enquanto o resto da frota seguia para o Rio de Janeiro. Acompanhava D. João,

um médico brasileiro Cirurgião-Mor do Reino, José Correia Picanço, que teve grande importância na história da criação do ensino médico no Brasil.³

Com o intuito de reformar o ensino médico ministrado aos estudantes do primeiro estabelecimento de ensino de Medicina no Brasil, na então Escola de Cirurgia da Bahia, foi instituído por carta régia de D. João, datada de 29 de dezembro de 1815, e inaugurado em 17 de março de 1816, o Collegio Medico Cirurgico.⁶ Em 3 de outubro de 1832, foi sancionado decreto transformando o Collegio

da Palma, que se encontrava em péssimas condições, para a Caza do Trem Militar dos Afflictos, localizada no Largo dos Aflitos, próxima ao Passeio Público, em Salvador. A Caza do Trem Militar dos Afflictos era uma repartição militar do Exército, onde funcionava uma oficina militar de grande porte e armazém geral, para confecção de uniformes militares, além de fabricação e reparos de armamentos e boticas ambulantes.⁶

O Hospital Militar da Caza do Trem Militar dos Afflictos permaneceu até 24 de fevereiro de 1876, quando

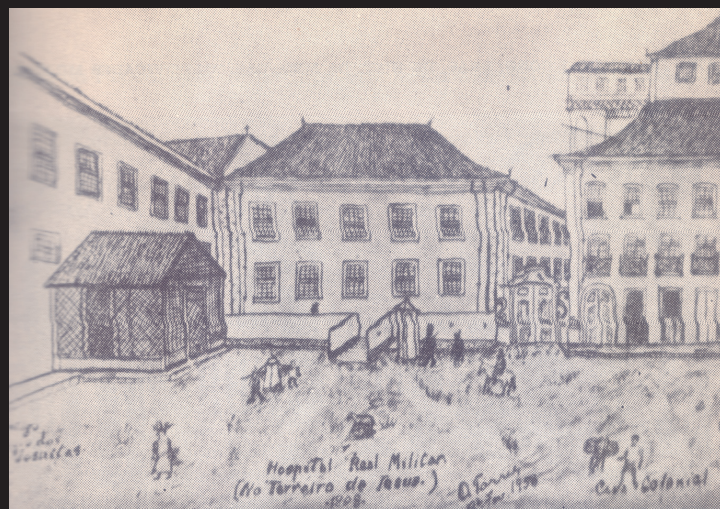
foi transferido para uma edificação denominada Solar do Barão de Castro Neves, adquirida pelo governo federal, situado no local conhecido como Pitangueiras.⁶ O Hospital Militar em Pitangueiras (figura 3) permanece até os dias de hoje, localizado na ladeira dos Galés, no bairro de Brotas, na cidade de Salvador, recebendo, ao longo do tempo, melhorias, reformas, aquisição de outro prédio, com instalação de um novo pavilhão e transformações

constantes até atingir seu estado atual.⁶

Em 3 de junho de 1947, conforme comunicação feita pela Diretoria de Saúde do Exército, passa o Hospital Militar da Bahia a ser denominado Hospital Militar de Salvador, recebendo assim o nome da cidade onde está instalado.⁶

Em 8 de julho de 1953, a Portaria nº 284 do Ministério do Exército estabelece que o Hospital Militar de Salvador, passa a se chamar Hospital Geral de Salvador (figura 4), destinado ao atendimento da família militar.⁶

Figura 2 – Hospital Real Militar localizado no Terreiro de Jesus, anexo à Faculdade de Medicina da Bahia, 1808



Fonte: Anais do 1º Congresso Brasileiro de História da Medicina Militar (1972)

Medico Cirurgico em Faculdade de Medicina, permanecendo nas instalações do antigo Colégio dos Jesuítas, no Terreiro de Jesus, em Salvador.²

Também em 1832, foi decretada a extinção dos hospitais militares e foram criados os regimentais, para estabelecerem-se próximo do quartel, ou até mesmo dentro dele. O Hospital Real Militar do ex-Colégio dos Jesuítas retornou, em meados de 1832, para o quartel da Palma.⁶

Em 1844, ocorreu a transferência do Hospital Regimental do Quartel

Hospitais militares de Salvador

Ao longo do tempo foram diversas as denominações e transferências de locais na prestação de assistência médica aos militares em Salvador:⁶

– Hospital Real Militar, instalado na enfermaria-botânica do extinto Colégio dos Jesuítas, em 4 de outubro de 1799. Funcionou até 17 de fevereiro de 1832;

– Hospital Nacional Militar e Hospital Nacional Imperial Militar, anteriormente Hospital Real Militar, de 1822 a 1825. Denominação dada desde a guerra pela Independência, ainda estabelecido no ex-Colégio dos Padres;

– Hospital Militar da Bahia, de 1825 a 1832, ainda funcionando no ex-Colégio dos Inacianos;

– Hospital Regimental da Bahia, desde 17 de fevereiro de 1832, quando retornou do ex-Colégio

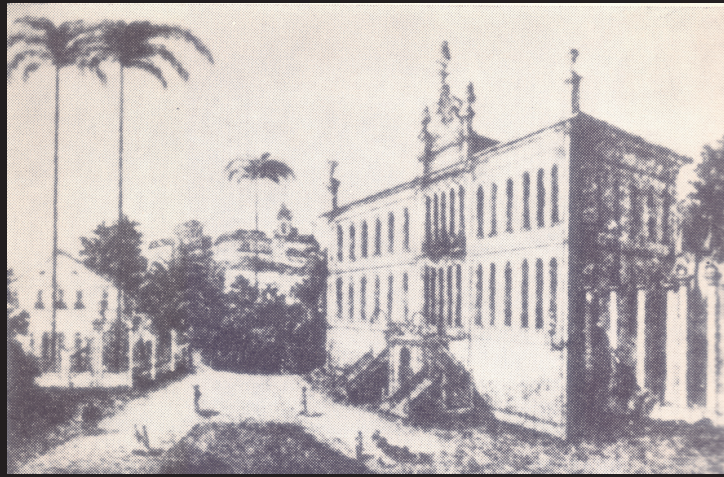
dos Jesuítas em 1º de julho do mesmo ano (1832) para o quartel da Palma;

– Hospital Militar da Bahia ou Hospital da Guarnição da província da Bahia – decreto de 25 de novembro de 1844, mudando-o do quartel da Palma para a Caza do Trem Militar dos Afflictos;

– Hospital Militar em Pitangueiras, transferência dos Afflictos para as Pitangueiras, em 24 de fevereiro de 1876, onde funciona até hoje e recebeu as seguintes denominações:

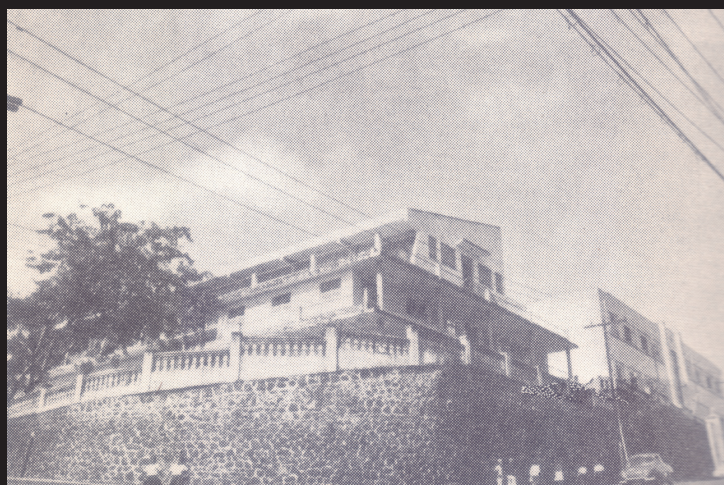
• Enfermaria Militar da Bahia – aviso de 5 de março de 1878;

Figura 3 – Fachada do Hospital Militar em Pitangueiras, 1872 – Salvador, Bahia



Fonte: Anais do 1º Congresso Brasileiro de História da Medicina Militar (1972)

Figura 4 – Fachada do Hospital Geral de Salvador em Pitangueiras, 1972 – Salvador, Bahia



Fonte: Anais do 1º Congresso Brasileiro de História da Medicina Militar (1972)

• Hospital Militar de 2ª Classe – decretos de 22 de março e de 7 de abril de 1890;

• Hospital Militar de 3ª Classe – decreto de 18 de junho de 1919;

• Hospital Militar de 1ª Classe – decreto de 31 de dezembro de 1921;

• Hospital Militar de Salvador – decreto de 14 de janeiro de 1937; e

• Hospital Geral de Salvador – Portaria nº 284, de 8 de julho de 1953 (Ministério do Exército/Comando Militar do Nordeste/Sexta Região Militar/Hospital Geral de Salvador – HGeS).

Hospital Naval de Salvador

Durante a Segunda Guerra Mundial, foram realizadas construções pela Marinha americana por toda a zona costeira do Brasil, dotando-a de bases aéreas e navais objetivando a campanha antissubmarina no Atlântico Sul e eficientes pontos de apoio na rota aérea para a África. Assim, em Salvador foram construídas pelos americanos duas bases navais.⁷

A primeira, base aeronaval que ocupou uma área ao norte da península de Paripe, na Baía de Aratu, começando a funcionar em 13 de dezembro de 1941. A função dessa unidade militar era prestar apoio aos hidroaviões das forças navais americanas que eram empregados na vigilância antissubmarina.⁷

A segunda base naval americana, chamada de Base Baker,

ocupou o terreno onde hoje está instalado o Grupamento de Fuzileiros Navais de Salvador, na área portuária da cidade. Nessa base, foi implantada uma unidade naval para apoiar os destróieres, construção de alojamento e apoio para a tripulação dos navios, e a transferência de um dique flutuante para o local.⁷

Essas instalações, após a guerra, foram entregues à Marinha do Brasil que, depois de construções e adaptações necessárias, constituíram a primeira, a atual Base Naval de Aratu e a

segunda, a ex-Base Baker, na outrora Base Naval de Salvador, até a transferência desta para a Base em Aratu.⁷

A Marinha necessitava de instalações para atendimento de seus militares, que, até então, era realizado de forma precária na Base Naval de Salvador, na zona portuária e no Hospital Militar de Pitangueiras, onde também eram prestados serviços médicos aos militares e dependentes do Exército. Assim, através do Decreto nº 17.376, de 15 de dezembro de 1944, o antigo Hospital Manoel Vitorino, propriedade da Santa Casa da Misericórdia da Bahia, construído de 1914 a 1919, situado à praça Conselheiro Almeida Couto, bairro de Nazaré, na cidade de Salvador, foi declarado de utilidade pública, para

efeitos de desapropriação, com todos os móveis, utensílios, material cirúrgico e roupa.⁷

Pela Ordem do Dia nº 033, de 30 de dezembro de 1944, do Comandante do Comando Naval do Leste, denominado Comando do 2º Distrito Naval a partir de 1945, foi então criado e instalado nesse local o Hospital Naval de Salvador.⁷

A Administração Naval concluiu que o hospital devia ser transferido para outro local, devido as suas péssimas condições estruturais, possibilitando a execução de obras emergenciais. Em 11 de julho de 1947, a Ordem do Dia nº 10, do Comando do 2º Distrito Naval, considerou o hospital extinto, sendo seu material transferido para a Base Naval de Salvador, localizada na

área portuária, bairro do Comércio, nessa época o centro da cidade de Salvador.⁷

Posteriormente, pelo Decreto nº 29.616, de 27 de julho de 1951, publicado no Diário Oficial da União de 31 de julho de 1951, retornou o HNSa (figuras 5-12) a funcionar nas antigas instalações, no Largo de Nazaré, sendo essa, portanto, a data de referência da criação do HNSa.⁷

Em 1986, foi construído na área portuária o Ambulatório Naval de Salvador, porém a distância de 1,5km entre o hospital em Nazaré e esse ambulatório ocasionava muitos transtornos, pela impossibilidade de expandir o hospital para atendimento do contingente da Marinha local. A solução encontrada foi construir um novo hospital no terreno ao lado do ambulatório.⁷

Figura 5 – Fachada do Hospital Naval de Salvador – Nazaré, Salvador, Bahia



Fonte: Arquivo da Marinha (1951)

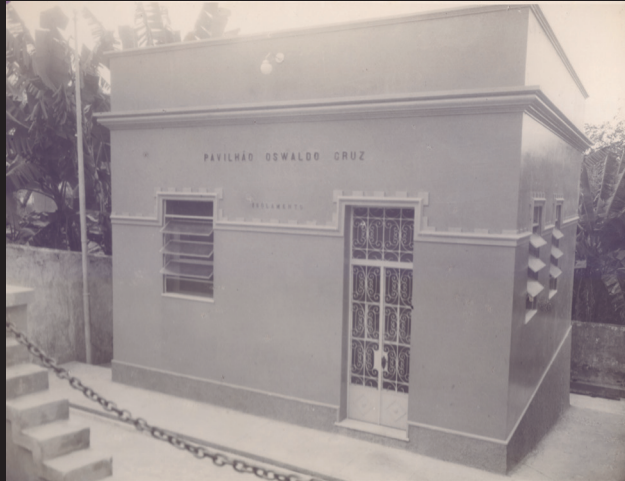
Figura 6 - Recepção - Hospital Naval de Salvador



Fonte: Arquivo da Marinha (1951)

ARQUIVOS BRASILEIROS DE MEDICINA NAVAL
Hospital Naval de Salvador: tradição e história

Figura 7 – Pavilhão de Isolamento – Hospital Naval de Salvador



Fonte: Arquivo da Marinha (1951)

Figura 8 – Visita do Governador Octávio Mangabeira (1886-1960) ao Hospital Naval de Salvador – Largo de Nazaré



Fonte: Arquivo da Marinha (1951)

Figura 9 – Pórtico do Hospital Naval de Salvador – Largo de Nazaré, Salvador



Fonte: Arquivo da Marinha (1982)

ARQUIVOS BRASILEIROS DE MEDICINA NAVAL
Hospital Naval de Salvador: tradição e história

Figura 10 – Fachada do Hospital Naval de Salvador – Largo de Nazaré, Salvador



Fonte: Arquivo da Marinha (1982)

Figura 11 – Portal do Hospital Naval de Salvador – Largo de Nazaré, Salvador



Fonte: Arquivo da Marinha (1982)

Figura 12 – Gabinete do Diretor – Hospital Naval de Salvador



Fonte: Arquivo da Marinha (1970)

ARQUIVOS BRASILEIROS DE MEDICINA NAVAL

Hospital Naval de Salvador: tradição e história

Em janeiro de 1994, foram iniciadas as obras para a construção do novo hospital da Marinha (figura 13), na avenida da França, na Cidade Baixa, na área portuária de Salvador. No dia 27 de dezembro de 1994, foram inauguradas as novas instalações do HNSa (figura 14) junto ao Ambulatório Naval, que também foi reformado. Em 21 de janeiro de 1995, houve a transferência definitiva de todas as atividades do hospital localizado no antigo prédio em Nazaré e esse foi cedido

ao governo do estado, desvinculando-se da Marinha do Brasil.⁷

A Marinha ainda possui dois postos de saúde, um localizado na Base Naval de Aratu (Departamento de Saúde), para atendimento ambulatorial e de emergências médico-odontológicas aos militares, funcionários civis e populações das ilhas vizinhas, notadamente aquelas da ilha de Maré, além dos oficiais e dependentes residentes na Vila Naval de Inema. O outro ambulatório dista 4km da Base Naval de Aratu e fica localizado na

Vila Naval da Barragem, local de residência das praças. Esses dois ambulatórios são de extrema importância no pronto atendimento de todos os servidores e dependentes devido à distância de 40km do HNSa.⁷

O HNSa, atualmente, tem como missão contribuir para a eficácia do Sistema de Saúde da Marinha atendendo aos seus usuários, no tocante à execução das atividades técnicas de Medicina Assistencial, Operativa e Pericial, nas áreas de jurisdição do Comando do 2º Distrito Naval.⁶

Figura 13 – Construção do novo Hospital Naval de Salvador – área portuária de Salvador



Fonte: Arquivo da Marinha (1994)

Figura 14 – Fachada do Hospital Naval de Salvador – bairro do Comércio, Salvador, Bahia



Fonte: Arquivo da Marinha (1994)

CONCLUSÃO

Como foi narrado, desde o Brasil Colônia, tempo de epidemias, a assistência hospitalar foi marcada pelo signo da caridade cristã. Seu primeiro objetivo era o socorro ao desvalido. Nessa época, devido à ausência de hospitais, os militares doentes curiosamente foram tratados nas propriedades de famílias abastadas, mas logo essa prática inicial revelou-se inadequada. O espírito caritativo do povo luso-brasileiro permitiu a implantação das Casas de Misericórdia com fins filantrópicos: assistir aos pobres e, também, aliviar as dores dos enfermos desamparados.

Posteriormente, foram criados hospitais próprios para tratamento dos militares. Em Salvador, os hospitais militares tiveram caráter itinerante, até a construção de

um hospital para atendimento aos militares da Marinha com privilegiada localização.

Dessa forma, a história do Hospital Naval de Salvador permeia aspectos da história do Brasil. A demanda sempre crescente a exercer forte pressão social e os desafios enfrentados pela administração naval, a quem cabe, como nos dias atuais, prover meios eficazes e abrir novas possibilidades de ação são fatos sempre marcantes na própria história da Medicina Militar no Brasil.

REFERÊNCIAS

1. Congresso Brasileiro de Medicina Militar. Anais do 1. Congresso Brasileiro de História da Medicina Militar; 1972 abr 16-21; Rio de Janeiro. Rio de Janeiro: Departamento de Documentação e História da Medicina Militar; 1972.
2. Pereira S, Frutuoso RAM. Aponta-

mentos para a história médico-pericial na Marinha do Brasil. Arq Bras Med Naval. 2011 jan/dez;72(1):10-15.

3. Britto ACN. A medicina baiana nas brumas do passado [arquivos do Instituto Bahiano de História da Medicina e Ciências Afins]. Salvador: Contexto e Arte Editorial; 2002.

4. Frutuoso RAM. Beribéri: revisão histórica e documental na Marinha do Brasil. Arq Bras Med Naval. 2010 jan/dez;71(1):8-13.

5. Calder R. O Homem e a medicina: mil anos de trevas. São Paulo: Hemus Livraria Editora; 1995.

6. Britto ACN. A assistência aos militares enfermos na Bahia desde 1549 [conferência recitada no Hospital Geral de Salvador]. Salvador: Hospital Geral de Salvador; 2011.

7. Marinha do Brasil. Base Naval de Aratu: 40 anos. Edição Comemorativa. Salvador: Marinha do Brasil; 2009.



ARTIGO ESPECIAL

SARS-CoV-2: principais aspectos sobre o novo coronavírus

JOSÉ NELSON S. S. COUCEIRO, PhD^{*1}
1º Ten (T) TAILAH BERNARDO DE ALMEIDA, PhD^{*2}
SÂMILA NATIANE FERREIRA, MSc^{*3}
RAISSA MIRELLA DOS SANTOS CUNHA DA COSTA^{*4}
JOSÉ ROBERTO DE SOUZA ALMUIÑA^{*5}
PEDRO CELSO BRAGA ALEXANDRE, PhD^{*6}
CT (Md) BRUNO VÍTOR MARTINS SANTIAGO, MSc^{*7}
CMG (Md) MARCELO LEAL GREGÓRIO^{*8}
1º Ten (RM2-S) SHANA PRISCILA COUTINHO BARROSO, PhD^{*9}

Resumo: Os coronavírus humanos (HCoVs) têm sido a segunda causa de quadros benignos de resfriado. Em dezembro de 2019, na China, surgiu uma nova variante de coronavírus, o SARS-CoV-2, que foi inicialmente descrito como uma pneumonia de agente desconhecido. A pandemia de COVID-19 parece ter começado na cidade chinesa de Wuhan e sua transmissão assustadoramente rápida para outros países resultou na declaração de uma emergência de saúde global pela Organização Mundial da Saúde. Nesta revisão, compilamos os principais dados, publicados em periódicos científicos, sobre o SARS-CoV-2 e a evolução da COVID-19 no primeiro semestre de 2020. O novo coronavírus dissemina-se principalmente pela transmissão de pessoa a pessoa, através do contato próximo. A replicação viral primária ocorre, presumivelmente, em mucosa epitelial do sistema respiratório superior, disseminando-se, em seguida, no sistema respiratório inferior e mucosa gastrointestinal. Conforme estudos clínicos, os sintomas são semelhantes a resfriados e quadros gripais, podendo evoluir para sintomas relacionados à infecção do sistema respiratório inferior, náuseas e diarreia. A implementação de medidas apropriadas de prevenção é uma parte crítica e integral do manejo clínico dos pacientes e deve ser iniciada desde a entrada dos mesmos nos locais assistenciais. É necessário o treinamento continuado de toda a equipe hospitalar para uso de equipamentos de proteção e o uso de estratégias que possibilitem a melhoria da assistência, sem expor de forma adicional os profissionais de saúde. Os testes diagnósticos para COVID-19 são essenciais para rastrear e evitar a transmissão do vírus, entender a epidemiologia e gerenciar o número de casos. Manter o desenvolvimento científico é vital para identificar e elaborar estratégias eficazes para superar essa pandemia e as próximas que certamente virão.

Palavras-chave: COVID-19; Pandemia; Síndrome Respiratória Aguda Grave.

Abstract: Human coronaviruses (HCoVs) have been the second leading cause of benign colds. A new variant of coronavirus, SARS-CoV-2, appeared in China in December 2019, which was initially described as an unknown agent for pneumonia. COVID-19 pandemic appears to have started in the Chinese city of Wuhan and its frighteningly rapid transmission to other countries resulted in the World Health Organization declaring a global health emergency. In this review, we compiled the main data about SARS-CoV-2 published in scientific journals, and the evolution of Covid-19 in the first half of 2020. The new coronavirus spreads mainly through human-to-human transmission, of those in close contact. It has been assumed

Submetido em: 28/6/2020

Aprovado em: 20/9/2020

^{*1} Biólogo - virologista. Professor adjunto do Instituto de Microbiologia Paulo de Goés. Universidade Federal do Rio de Janeiro. Doutor em Ciência (Microbiologia) pela Universidade Federal do Rio de Janeiro. E-mail: jncouceiro@micro.ufrj.br

^{*2} Bióloga - geneticista. Pesquisadora do Instituto de Estudos do Mar Almirante Paulo Moreira. Doutora em Ciências Biológicas (genética) pela Universidade Federal do Rio de Janeiro. E-mail: tailah@marinha.mil.br

^{*3} Biomédica. Técnica do Laboratório de Biologia Molecular. Instituto de Pesquisa Biomédica. Hospital Naval Marcílio Dias. Mestre em Biologia de Agentes Infecciosos e Parasitários pela Universidade Federal do Pará. E-mail: samilanatianeferreira@gmail.com

^{*4} Bióloga. Técnica do Laboratório de Biologia Molecular. Instituto de Pesquisa Biomédica. Hospital Naval Marcílio Dias. E-mail: raissam.bio@gmail.com

^{*5} Engenheiro de produção. Gerente da plataforma offshore. Diretoria de Exploração e Produção da Petrobras. E-mail: almuina@petrobras.com.br

^{*6} Biomédico - farmacologista. Professor adjunto da disciplina de Farmacologia. Instituto Biomédico - Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro. Doutor em Biologia Molecular - Imunofarmacologia pela Fundação Oswaldo Cruz. E-mail: pedro.alexandre@unirio.br

^{*7} Médico - anesthesiologista. Instrutor associado do CET/Hospital Naval Marcílio Dias. Mestre em Ciências Médicas pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro. E-mail: santiago.bruno@posgraduacao.uerj.br

^{*8} Médico - proctologista. Encarregado do Instituto de Pesquisa Biomédica. Hospital Naval Marcílio Dias. Especialista em Gestão em Saúde pela Universidade Federal do Rio de Janeiro. E-mail: leal.gregorio@marinha.mil.br

^{*9} Bióloga - virologista. Encarregada do Laboratório de Biologia Molecular. Instituto de Pesquisas Biomédicas. Hospital Naval Marcílio Dias. Doutora em Ciências Biológicas (Química Biológica) pela Universidade Federal do Rio de Janeiro. E-mail: shana.barroso@marinha.mil.br

that the primary viral replication occurs, in the epithelial mucosa of the upper respiratory system, and then spreading to the lower respiratory system and gastrointestinal mucosa. According to clinical studies, the symptoms are similar to colds and flu-like conditions, and they may progress to symptoms related to infection of the lower respiratory system, nausea and diarrhea. Implementation of appropriate preventive measures is a critical and integral part of the clinical management of patients and they must be initiated as soon as these patients enter the care settings. Continued training of the entire hospital team is necessary for the use of protective equipment and the use of strategies that enable the improvement of care, without further exposing health professionals. Diagnostic tests for COVID-19 are essential to track and prevent transmission of the virus, understand epidemiology and manage the number of cases. Maintaining scientific development is vital to identify and develop effective strategies to overcome this pandemic and others that surely will occur in future.

Keywords: COVID-19; Pandemic; Severe Acute Respiratory Syndrome.

INTRODUÇÃO

Os coronavírus humanos (HCoVs) têm sido a segunda causa de quadros benignos de resfriado, atrás somente dos rinovírus, levando ao desenvolvimento de sintomas como coriza, espirros, congestão nasal e dor de garganta, normalmente sem febre e sem sintomas sistêmicos, entretanto, podem causar esporadicamente quadros mais graves em pessoas de grupos de risco. Os HCoVs que causam resfriados em humanos são os coronavírus

229E, OC43, NL63 e HKUI.¹ Contudo, em 2002, a variante SARS-CoV (Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave) foi responsável por um grande surto em que foram observados quadros de síndrome respiratória aguda grave (SRAG), com índice de mortalidade aproximado de 9,6%. Esse surto iniciou-se na China e se espalhou no Sudoeste da Ásia, América do Norte, Europa e África do Sul. Dez anos depois, em 2012, outro coronavírus (MERS-CoV, Coronavírus da Síndrome Respiratória do Oriente Médio) foi responsável por quadros de SRAG no Oriente Médio e Coreia do Sul, com casos exportados para outros países, com nível aproximado de 35% de mortalidade. De dezembro de 2019 a janeiro de 2020, 19 casos adicionais de infecções por este coronavírus ainda foram registrados no Oriente Médio.²

Em dezembro de 2019, na China, surgiu uma nova variante de coronavírus, o SARS-CoV-2, que foi inicialmente descrito como uma pneumonia de agente desconhecido. O SARS-CoV e MERS-CoV, considerados como zoonóticos, têm sido detectados em morcegos, civetas e camelos, enquanto o SARS-CoV-2 tem sido associado a morcegos e pangolins.³ Mas também já foi demonstrada a possibilidade do SARS-CoV-2 ser um vírus panzootico, transmissível entre felinos, cobras, tartarugas e outros animais selvagens.²

Os coronavírus são classificados na ordem *Nidovirales*, família *Coronaviridae*, dividida em quatro gêneros: *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gammacoronavirus* e *Deltacoronavirus*. O SARS-CoV e o MERS-CoV pertencem ao gênero *Betacoronavirus*. O SARS-CoV-2 (inicialmente chamado

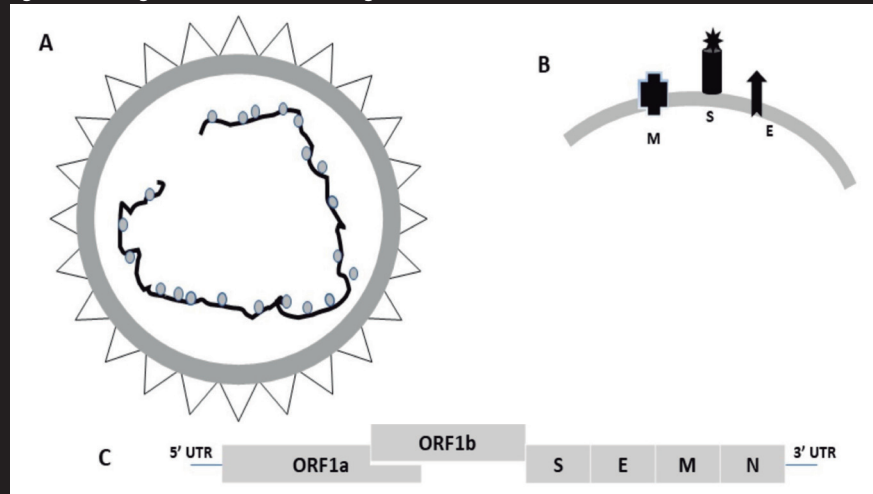
de 2019-nCoV) apresenta aproximadamente 79% de similaridade com o material genético do SARS-CoV e por isso também foi agrupado ao gênero *Betacoronavirus*. Contudo, o Comitê Internacional de Taxonomia Viral (ICTV, em inglês) até maio de 2020 não havia emitido um comunicado oficializando esta classificação.⁴

Os SARS-CoV-2 são esféricos ou pleomórficos, com diâmetro de 80 a 120 nm, possuindo um envelope glicolipoproteico, de genoma RNA de senso positivo, não segmentado, onde estão inseridas as glicoproteínas transmembranas S e E. O envelope é suportado pela proteína M, que envolve o nucleocapsídeo, de simetria helicoidal, formado de fosfoproteína N, que se liga ao RNA viral.⁵ Seu RNA possui de 26 a 32 kilobases, que dão origem a 16 proteínas não estruturais (Nsp) com diferentes atividades no ciclo replicativo do vírus, entre elas: (a) uma protease (Nsp5), que tem papel de processamento das poliproteínas; (b) proteínas com atividade nos processos de replicação e transcrição do material genético viral; (c) proteínas estruturais (S, E, M e N) e (d) proteínas acessórias. A figura 1 apresenta uma visão geral dos coronavírus e do seu genoma.

A infecção se inicia pela ligação da proteína viral S aos receptores da superfície celular como enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2). Esta interação cria uma mudança conformacional na proteína, levando à fusão entre o envelope viral e a membrana celular em um mecanismo dependente de pH ácido. Esta fusão é dependente também da clivagem da proteína S por diferentes proteases celulares.⁵

Após a fusão, ocorre a liberação do RNA viral no citoplasma, que fica então disponível para a transcrição e

Figura 1 - Visão geral dos coronavírus e seu genoma



Fonte: Os autores (2020)

Esquema da estrutura e genoma geral dos coronavírus (A), mostrando as ORFs 1a e 1b, codificadoras de proteínas não estruturais, e as ORFs codificadoras das ainda um corte do envelope viral com as três estruturas de superfície S, E e M (B) e do genoma viral (C), mostrando as ORFs 1a e 1b, codificadoras de proteínas não estruturais, e as ORFs codificadoras das proteínas S, E, M e N, esta última formadora do capsídeo viral.

Em 11 de março, a OMS declarou a COVID-19 como pandemia.⁹ Em sua primeira reunião de emergência,¹⁰ foi estimada a taxa de mortalidade da COVID-19 em cerca de 4%. Esforços colaborativos mundiais estão em andamento para entender como o SARS-CoV-2 causa a doença, na tentativa de desenvolver intervenções eficazes para controlá-lo e preveni-lo.¹¹⁻¹⁴

Até o final de julho do ano corrente, o SARS-CoV-2 chegou aos cinco continentes e infectou 17.106.007 pessoas, resultando em 668.910 mortes em todo o mundo.¹⁵⁻¹⁶ O primeiro epicentro da doença foi a China, que acumulou o maior número de infectados e mortes até fevereiro. Porém, com o rápido avanço global do vírus, a Europa identificou que o número de infectados subiu rapidamente, tornando-se o novo epicentro da COVID-19. Os países mais afetados

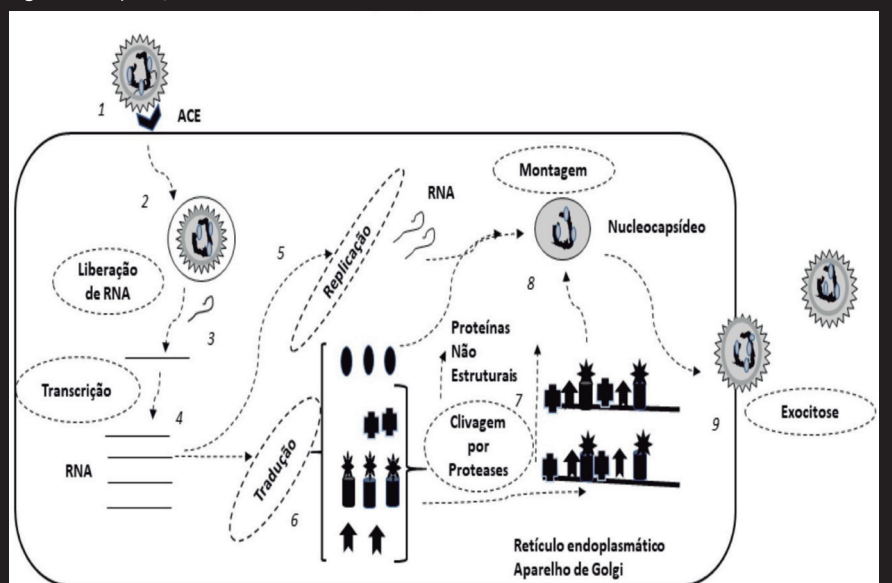
de tradução. Após a síntese de uma molécula de RNA fita simples senso negativo, essa servirá como modelo para a iniciação da transcrição de múltiplas sequências genômicas de RNA mensageiro nas células infectadas.⁵

Em seguida, as proteínas S, E e M são traduzidas e inseridas no retículo endoplasmático, movendo-se a partir daí para o complexo de Golgi. A proteína M encapsula o genoma viral, que participa juntamente com a proteína E da montagem das novas partículas virais. Estas se acumulam em vesículas, que eventualmente se unem com a membrana plasmática, ocorrendo então a exocitose para a liberação dos vírus no espaço extracelular.⁵ A figura 2 apresenta o ciclo de biossíntese dos coronavírus.

A pandemia de COVID-19 parece ter sido iniciada na cidade chinesa de Wuhan (província de Hubei)⁶ e sua transmissão assustadoramente rápida para 25 outros países⁷ resultou na declaração de uma emergência de saúde global em 30 de janeiro

de 2020 pela Organização Mundial da Saúde (OMS).⁸ Isso ocorreu apenas um mês após o primeiro caso relatado em 31 de dezembro de 2019.

Figura 2 - Replicação



Fonte: Os autores (2020)

Esquema da replicação dos coronavírus. O ciclo se inicia com a ligação vírus-célula (1), pela ligação da proteína S ao receptor celular (ACE2 é o mais indicado para SARS-CoV-2), seguindo-se a entrada do vírus (2), a fusão com liberação do RNA no citoplasma (3), a transcrição do RNA viral (4), sua replicação (5) e tradução em proteínas (6), clivagem por proteases (proteína principal: Nsp5) e formação de proteínas não estruturais (7), montagem (8) e exocitose das novas partículas virais (9).

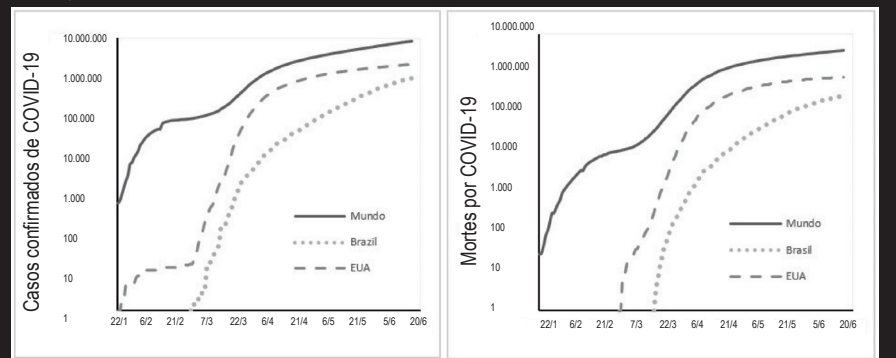
foram Itália, Espanha, França e Reino Unido.¹⁷ Logo depois, foi observado o mesmo cenário nas Américas, sendo os Estados Unidos o país com o maior número de casos e mortes confirmadas, tornando a cidade de Nova York o novo epicentro mundial da pandemia (figura 3). O Brasil já figura, em números absolutos, no 2º lugar de casos confirmados e mortes por COVID-19 no mundo. Em 16 de junho, a taxa mundial de mortalidade da COVID-19 encontrava-se em 5,4% considerando todos os países que registraram casos¹⁶ (figuras 4 e 5).

Dinâmica da transmissão

Segundo o Center for Disease Control and Prevention (CDC, EUA), o SARS-CoV-2 tem se espalhado facilmente, sendo transmitido de forma mais eficiente que o vírus da influenza. O novo coronavírus dissemina-se principalmente pela transmissão de pessoa a pessoa, pelo contato próximo entre indivíduos (até 1 metro de distância). Isso porque os sintomas respiratórios, como tosse ou espirros, produzem gotículas de secreções potencialmente infectadas que podem atingir a mucosa (boca ou nariz) ou conjuntiva (olhos) de qualquer indivíduo que esteja próximo. Ademais, é descrita a presença de material genético do vírus em amostras fecais de pacientes com COVID-19, o que sugere provável transmissão pela via fecal-oral, apesar desta ainda não ter sido confirmada.¹⁸

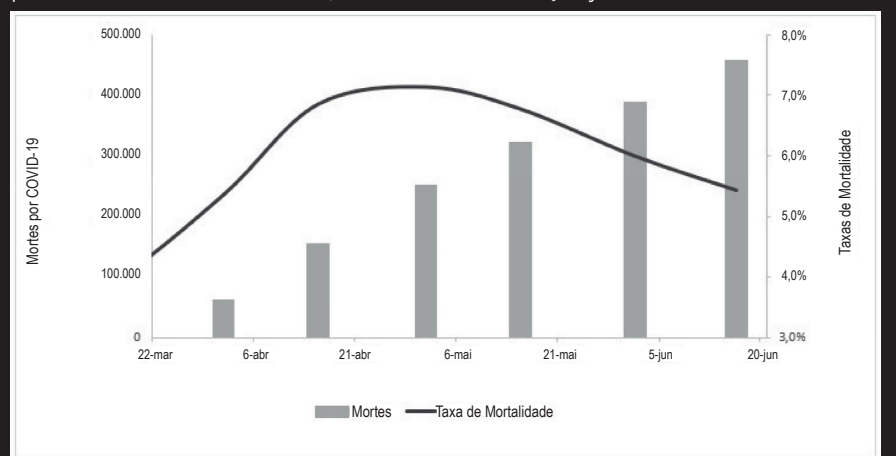
A transmissão por aerossóis também é possível, onde são geradas partículas com diâmetro menor que 5 µm e que permanecem em suspensão no ar por um variável período de tempo, podendo ser transmitidas para indivíduos a distâncias maiores que 1 metro. Este tipo de transmissão ocorre em

Figura 3 - Número total de casos confirmados de COVID-19 no mundo comparados ao Brasil e aos Estados Unidos (A) e número total de óbitos por COVID-19 (B) entre 22 de janeiro a 16 de junho de 2020



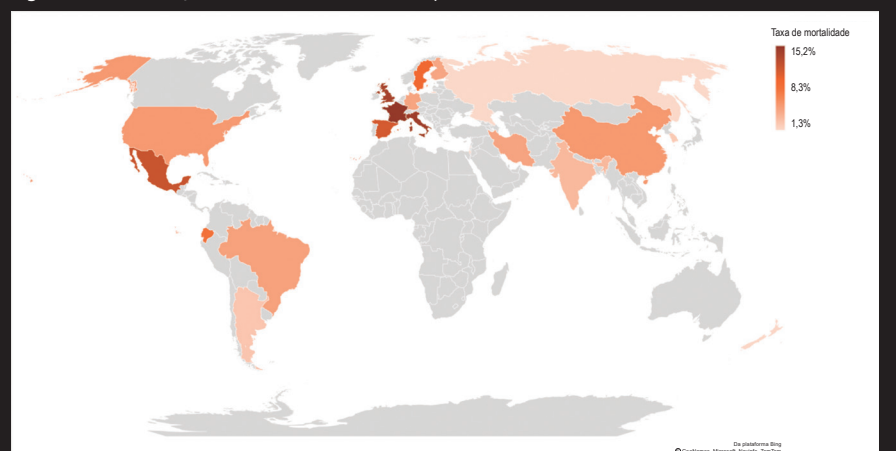
Fonte: Os autores (2020)

Figura 4 - Número de óbitos no mundo por COVID-19 x taxa de mortalidade (número de óbitos pelo número de casos confirmados) entre os meses de março a junho de 2020



Fonte: Os autores (2020)

Figura 5 - Distribuição da taxa de mortalidade por COVID-19 no mundo



Fonte: Os autores (2020)

circunstâncias específicas, como nos seguintes procedimentos: intubação endotraqueal, broncoscopia, aspiração aberta, administração de tratamento nebulizado, ventilação manual antes da intubação, virar o paciente para a posição prona, desconectar o paciente do ventilador, ventilação não invasiva por pressão positiva, traqueostomia e ressuscitação cardiopulmonar.

Uma outra forma de transmissão seria através de fômites contaminados, na qual o indivíduo toca superfícies contaminadas com o vírus e em seguida toca sua própria boca, nariz ou olhos. Em relação a uma possível transmissão de animais para o ser humano, acredita-se que a chance dessa forma de contágio ocorrer seja baixa. Contudo, alguns estudos demonstram que o vírus é capaz de ser transmitido do ser humano para o animal em determinadas situações.¹⁹

Alguns trabalhos demonstraram a presença do material genético viral em amostras de ar de locais onde se encontravam internados pacientes com COVID-19. Contudo, a detecção do material genético, o RNA viral, não é capaz de caracterizar a viabilidade viral, isto é, se o mesmo é transmissível. Novos estudos são necessários para uma melhor caracterização da presença de partículas virais em amostras ambientais.²⁰

Recentemente tem sido discutido o papel e o impacto na transmissão viral dos indivíduos assintomáticos. É importante diferenciá-los dos pré-sintomáticos, indivíduos que não exibem sintomas no momento da testagem, porém apresentam sintomatologia mais tardiamente ao longo da infecção. Estudos sugerem que indivíduos assintomáticos possuem uma chance muito menor de transmitir o vírus do que aqueles que

desenvolvem sintomas. Contudo, os estudos que visam à compreensão da transmissibilidade a partir de assintomáticos são difíceis de conduzir, uma vez que requerem testagem de uma grande parte da população.²¹

Patogênese

A replicação viral primária ocorre, presumivelmente, em mucosa epitelial do sistema respiratório superior, disseminando-se, em seguida, no sistema respiratório inferior e mucosa gastrointestinal, conduzindo a um nível médio de carga viral. Nesta fase, em alguns pacientes, a infecção permanece controlada e assintomática. Já em outros, são observados quadros não respiratórios com lesão aguda de fígado e coração, insuficiência renal, diarreia e acometimento de múltiplos órgãos.²²

Devido ao perfil variado de expressão da proteína ACE2, determinados sítios e órgãos do corpo humano mostram-se mais susceptíveis à infecção pelo SARS-CoV-2, como mucosa nasal, brônquios, pulmões, coração, esôfago, rins, estômago, bexiga, íleo e até tecidos testiculares.²²⁻²³ Quadros de esteatose microvascular moderada e mais baixas atividades lobular e portal do fígado podem estar associados à infecção viral ou ao uso de drogas durante o tratamento.²⁴ Quadros de trombocitopenia e coagulação intravascular disseminada, provocados pela desregulação da cascata de coagulação com formação alveolar ou sistêmica de coágulos de fibrina, também podem ser observados.²⁵

No que diz respeito aos sintomas respiratórios relacionados à COVID-19, é descrito na literatura que as proteínas virais ORF1ab, ORF10 e ORF3a ligam-se à porção heme da cadeia β

da hemoglobina, com dissociação do ferro e formação de porfirina, levando a um menor carreamento de oxigênio e dióxido de carbono. Isso conduziria a uma intensa inflamação de células pulmonares, pela sua inabilidade na troca destes elementos. Foi também proposto que a formação de complexos entre a proteína viral ORF8, proteínas E de envelope e porfirinas estaria envolvida no processo de patogênese, pela inibição da via anabólica de heme.²⁶

A evolução do quadro infeccioso leva os pulmões a apresentarem dano bilateral difuso nos alvéolos, com observação de exsudatos celulares. Deste modo, são observadas células sinciciais multinucleadas com pneumócitos atípicos, de tamanho aumentado, identificando-se grandes núcleos e citoplasma granular nos espaços alveolares, indicando efeito da replicação viral. A secreção massiva da mucosa em ambos pulmões foi observada em casos fatais de COVID-19. Os pulmões poderão ainda apresentar as seguintes alterações: descamação de pneumócitos, edema pulmonar, formação de membrana hialina e infiltrados inflamatórios intersticiais, formados especialmente por linfócitos, revelando um quadro de SRAG. Tal condição impede que o oxigênio e a circulação cheguem aos pulmões, levando à mortalidade por transtornos respiratórios e lesão aguda deste órgão.²⁷

Uma maior suscetibilidade a esta síndrome já foi associada a fatores genéticos humanos e à ação de citocinas inflamatórias. Mais de 40 genes, tais como ACE2, interleucina 10 (IL-10), interleucina 6 (IL-6), interleucina 8 (IL-8), fator de necrose tumoral (TNF) e o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), têm sido associados ao desenvolvimento e aparecimento de SRAG.

Tais fatores genéticos poderiam então ser utilizados como biomarcadores, além de explicarem molecularmente a doença e serem utilizados como instrumentos de tratamento da COVID-19. Além disso, na SRAG também ocorre a ativação do sistema complemento por vias clássica, alternada e via lectinas, conduzindo ao acúmulo de neutrófilos e macrófagos e à liberação de citocinas (IL-1, IL-6, IL-8, IL-21 e TNF- α).²³⁻³⁸

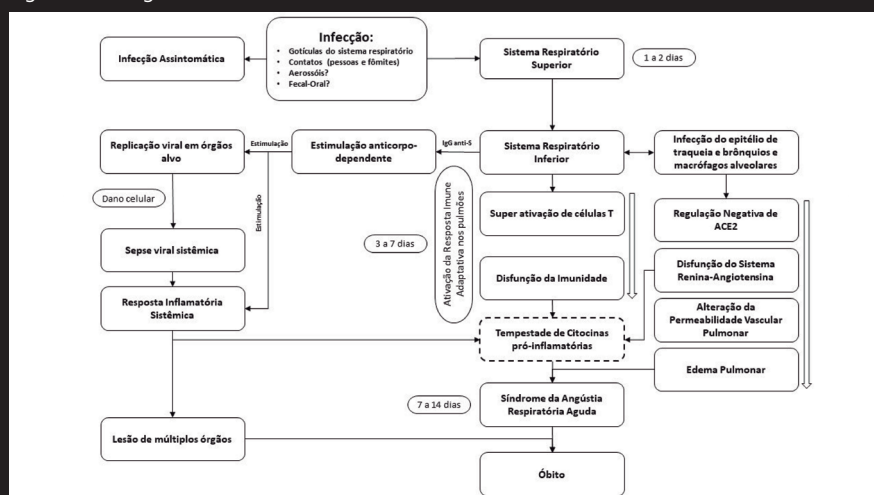
Uma resposta inflamatória pulmonar exacerbada pode ser observada durante a infecção por SARS-CoV-2. A rápida replicação viral e o consequente dano celular, a regulação negativa e a perda de atividade de ACE2, a estimulação anticorpo-dependente da infecção viral e da resposta inflamatória (ADE, *antibody dependent enhancement*) já foram observados em outros vírus e são responsáveis pela inflamação agressiva causada por SARS-CoV-2. O ADE tem sido descrito como capaz de promover a captação viral através da ligação com a porção Fc de anticorpos antiproteína S, facilitando a resposta inflamatória e a replicação viral persistente nos pulmões.²³⁻²⁴ O ataque inicial de replicação viral rápida pode causar a morte massiva de células do epitélio e endotélio, além de extravasamento vascular, desencadeando a produção exuberante de citocinas e quimiocinas, chamada de “tempestade de citocinas”. A perda da função de ACE2 pulmonar pela sua ligação ao vírus tem sido proposta como associada à lesão pulmonar aguda, com a disfunção do sistema renina-angiotensina, o que estimula a inflamação e causa permeabilidade vascular.²⁴

É relatado na literatura que alguns pacientes possuem produção precoce de anticorpos neutralizantes,

podendo experimentar inflamação persistente e até mesmo morte súbita, enquanto outros são capazes de suplantar a resposta inflamatória e eliminar o vírus.²⁷⁻²⁸ A linfopenia já é descrita como um possível fator de risco para a gravidade e mortalidade da doença. Células T CD4+ e T CD8+ periféricas mostram redução e hiperativação em pacientes severos. Altas concentrações de células T CD4+ pró-inflamatórias e grânulos citotóxicos de células T CD8+ também estão presentes, sugerindo resposta imune antiviral e superativação de células T.²³ A figura 6 esquematiza a patogênese em COVID-19.

infecção do sistema respiratório superior” como dor de garganta (13,9% dos casos) e rinorreia (8,5% dos casos), “sintomas relacionados à infecção do sistema respiratório inferior”, dispneia (23,1% dos casos), tosse (70% dos casos), expectoração (31,7% dos casos) e “hemoptise” (2% dos casos), que podem ser acompanhados de “sintomas gastrointestinais”, náuseas/vômitos (5,6% dos casos) e diarreia (7,6% dos casos). Em linhas gerais, a febre está presente em 85% dos casos, 45% deles na fase inicial da infecção, a tosse em 67,7% dos casos, com expectoração em 33,4% dos casos.^{3,24,29}

Figura 6 - Patogênese da COVID-19



Fonte: Os autores (2020)

Esquema da patogênese da infecção da COVID-19, que se inicia pelo contato com materiais originados de sistema respiratório, talvez também do sistema gastrointestinal, com replicação no sistema respiratório superior (1 a 2 dias), atingindo o sistema respiratório inferior, levando à regulação negativa de ACE2, à superativação de células T (ativação de resposta imune adaptativa, 3 a 7 dias), à estimulação anticorpo dependente (ADE, por anticorpos anti-S), e, a partir daí, à resposta inflamatória sistêmica, à tempestade de citocinas, conduzindo à síndrome respiratória aguda grave (SRAG, 7 a 14 dias) e óbito.²³

Sintomas clínicos

Conforme estudos clínicos, os sintomas da patogênese viral se iniciam em “sintomas constitucionais” febre (85,1% dos casos), mialgia (41,9% dos casos), dor de cabeça (12,4% dos casos), fadiga (41,7 dos casos) e calafrios (11,45 dos casos), posteriormente surgem “sintomas relacionados à

Foram ainda observadas complicações como eventos tromboembólicos venosos, inclusive embolia pulmonar.³⁰ Sobre o tempo de pro-trombina aumentado está associado à observação de coagulação vascular disseminada.²⁵ Em relação ao desenvolvimento de sintomas gastrointestinais, ainda não está bem esclarecido

se ocorrem por infecção direta do trato gastrointestinal, envolvimento neurológico ou ação de citocinas.²⁵

Entre os sintomas neurológicos associados à infecção por COVID-19, ainda que tenha sido provada invasão do cérebro, estão a isquemia ou o derrame cerebral, as tonteiras, o estado mental alterado, a síndrome de Guillain-Barré, os distúrbios musculoesqueléticos e a encefalopatia necrotizante aguda.³⁰ A anosmia e ageusia, observadas em cerca de 53% dos casos, possivelmente ocorrem devido à invasão do sistema nervoso central.³¹

Eventos cardiovasculares têm sido observados, tais como: miocardite, pericardite com redução da função sistólica, arritmia cardíaca, insuficiência cardíaca e síndrome coronariana aguda. Além disso, hiperemia conjuntival e aumento da presença de secreções oculares ocorreu em 32% dos pacientes analisados em um estudo clínico chinês, com RT-PCR positivo em lágrimas.³⁰

Diagnóstico laboratorial

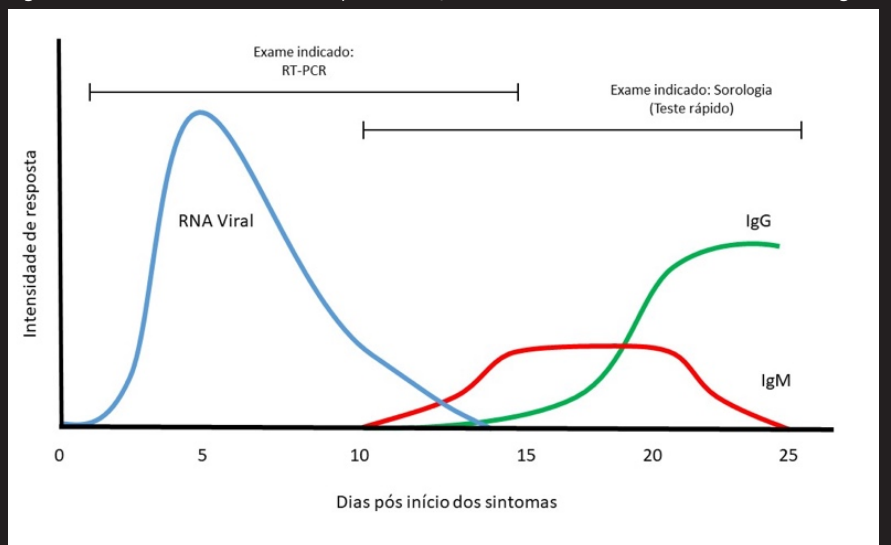
Os testes diagnósticos para COVID-19 são essenciais para rastrear e evitar a transmissão do vírus, entender a epidemiologia e gerenciar o número de casos. O diagnóstico clínico da COVID-19 é feito, na maioria das vezes, pela avaliação dos sintomas, aliados a testes sorológicos e a exames de imagem, principalmente a tomografia computadorizada. Porém, a forma mais segura, considerada como “padrão-ouro” para o diagnóstico de vírus, é a análise da presença do material genético viral (RNA) no indivíduo.³²

Dois tipos de testes têm sido amplamente utilizados para o diagnóstico da COVID-19: o RT-PCR

(Reação em Cadeia da Polimerase com Transcrição Reversa), que detecta a presença do material genético viral e os testes imunodiagnósticos, que detectam a presença de anticorpos contra o SARS-CoV-2. A figura 7 sumariza os períodos indicados para os dois tipos de teste.

reação de PCR envolve inicialmente a ligação de sequências específicas a esse DNA que é encontrado somente no vírus e, em seguida, a amplificação dessa região, criando cópias da mesma. Um sinal fluorescente é gerado toda vez que essa amplificação acontece, o que indica a presença do

Figura 7 - Períodos considerados ideais para realização do teste molecular (RT-PCR) e o teste sorológico



Fonte: Os autores (2020)

As curvas representam uma medida de tempo e intensidade de resposta observadas em diferentes artigos.^{24,29,42-43}

RT-PCR

O teste molecular conhecido como RT-PCR consiste na amplificação, ou seja, multiplicação rápida de fragmentos do material genético do vírus, o RNA viral, tratando-se então de um método de detecção direta do vírus. Este tipo de teste é realizado a partir de amostras do sistema respiratório, em que são utilizados *swabs* naso e orofaríngeos para colher secreções do trato respiratório, ou mais recentemente saliva. A partir desse material é feita a reação de RT-PCR e identificado se o material genético do SARS-CoV-2 está presente ou não.³²

Após a coleta da amostra, o RNA viral é extraído e convertido em uma molécula de DNA complementar. A

material genético viral, caracterizando aquela amostra como positiva. Caso o vírus não esteja presente na amostra, não ocorre amplificação e conseqüentemente não é gerado um sinal fluorescente, o que caracteriza então uma amostra como negativa para o coronavírus.³³

Um resultado do RT-PCR positivo para SARS-CoV-2 geralmente confirma o diagnóstico de COVID-19, uma vez que o número de falsos-positivos (indivíduos negativos que são erroneamente diagnosticados como positivos) para esse tipo de testagem é baixo. Ademais, tal método apresenta menos chances de falsos-negativos quando comparado a outros testes disponíveis no mercado, ou seja, uma menor chance de que indivíduos

positivos para COVID-19 sejam erroneamente diagnosticados como negativos. Ainda assim, um resultado negativo no RT-PCR não exclui uma possível infecção por SARS-CoV-2. Se o teste inicial for negativo, mas a suspeita de COVID-19 permanecer, a OMS recomenda reamostragem e teste de vários locais do trato respiratório.³⁴

A recomendação do CDC, centro de referência internacional em diagnóstico de doenças virais, é que este tipo de teste seja realizado principalmente em pacientes que estejam nos primeiros dias após a infecção, na fase aguda da doença. No entanto, estudos demonstram que a duração da detecção do RNA vai de 13 a 22 dias após o início dos sintomas.³⁵

Testes imunodiagnósticos

Os testes imunodiagnósticos ou sorológicos constituem a maior parte dos popularmente chamados “testes rápidos” e visam à detecção de anticorpos, as imunoglobulinas M e/ou G (IgM e/ou IgG), contra o coronavírus. Esses anticorpos são produzidos naturalmente pelas pessoas que estão infectadas pelo vírus ou foram expostas aos antígenos.³⁶

Esses tipos de testes são feitos com o uso de amostras de sangue, soro ou plasma. A metodologia utilizada é chamada de imunocromatografia, que é a geração de cor a partir de uma reação química entre antígeno (substância estranha ao organismo, no caso o vírus) e anticorpo (elemento de defesa do organismo, mais especificamente IgM e IgG).³⁶

Diferentemente do RT-PCR que caracteriza a fase aguda da doença, os testes sorológicos auxiliam a determinar se o indivíduo foi previamente infectado, ainda que essa pessoa

nunca tenha apresentado sintomas. Os anticorpos são produzidos dias ou até mesmo semanas após a infecção viral. Já é descrito na literatura que, para alguns indivíduos com diagnóstico positivo de COVID-19 confirmado por RT-PCR, quando realizado teste imunológico, não é detectada a presença de anticorpos. Alguns trabalhos sugerem que a maioria dos pacientes inicia a produção de anticorpos contra o coronavírus somente após a segunda semana do início dos sintomas.³⁷

Dessa forma, segundo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), o teste rápido é mais indicado a partir de 10 dias após o início dos sintomas.³⁶ É demonstrado na literatura que a maioria dos pacientes com COVID-19 testa positivo para IgG em até 19 dias após o início dos sintomas e que IgM e IgG são detectados nesses pacientes simultânea ou sequencialmente. Os testes rápidos sorológicos diferenciam entre si quanto ao limite de detecção, ao desempenho esperado e ao tempo de leitura.³⁸

É importante destacar que o Centro de Controle e Prevenção de Doenças dos Estados Unidos (CDC) e a ANVISA atualmente não recomendam o uso de teste sorológico como único subsídio para diagnóstico da fase aguda da COVID-19 e enfatizam que este tipo de testagem deve ser utilizado para apoiar a avaliação de indivíduos que se apresentam na fase tardia da doença, quando usados em conjunto com os testes de detecção viral. Os testes sorológicos não têm função de diagnóstico (confirmação ou descarte) de infecção pelo coronavírus.³⁸

Até a presente data, não é totalmente claro se um teste sorológico positivo indica que o indivíduo está imune contra a COVID-19. Portanto,

a recomendação da OMS é que, neste momento, testes sorológicos não sejam utilizados para determinar se um indivíduo está imune ao novo coronavírus ou não, ou ainda que os mesmos estejam livres de uma possível reinfeção.³⁴

No mês de abril de 2020, a ANVISA permitiu que testes rápidos para a detecção de anticorpos para o SARS-CoV-2 fossem comercializados em farmácias. Para o teste rápido, a coleta de sangue é feita a partir de uma lesão puntiforme no dedo e, em seguida, a amostra é colocada em um dispositivo de teste, que dará o resultado entre 10 e 30 minutos. Ainda que o acesso aos testes rápidos tenha sido facilitado, a ANVISA autoriza a utilização destes testes rápidos apenas para o uso profissional, não se tratando então de um autoteste.³⁹

Quando se pensa na epidemiologia da COVID-19, os testes rápidos são extremamente úteis para determinar a proporção de indivíduos previamente infectados com SARS-CoV-2 em uma população, podendo assim auxiliar na caracterização de regiões que tenham um maior número de infecções. Independentemente do teste utilizado para diagnóstico da COVID-19, ressalta-se a importância de que para concluir se há ou não a presença do SARS-CoV-2, os resultados de tais testes devem ser interpretados por um profissional de saúde capacitado e treinado para tal finalidade.³⁹

Antivirais

O uso de fármacos para tratar a COVID-19 não é consenso dentro da comunidade científica, apesar de já existirem inúmeros estudos que abordam os efeitos de diferentes drogas. Existem sete substâncias que estão sendo usadas em grandes

testes clínicos neste momento e que parecem exibir um promissor efeito inibitório sobre a entrada da célula e a replicação viral do SARS-CoV-2:

(a) cloroquina e hidroxiclороquina, drogas estas com eficácia reconhecida no tratamento da malária e de doenças autoimunes; (b) remdesivir (GS-5734), uma nova substância produzida para tratar a infecção por vírus Ebola; (c) lopinavir/ritonavir, medicamentos já utilizados para tratamento do HIV; (d) favipiravir, droga produzida no Japão para atuar contra vírus

da influenza; (e) ivermectina, um potente antiparasitário de uso veterinário e humano e que já demonstrou eficácia contra diversos vírus como o da influenza A e o vírus da dengue; e (f) nitazoxanida, potente antiparasitário e antibiótico, que já demonstrou eficácia também contra subtipos do vírus da influenza (figura 8).

A cloroquina e a hidroxiclороquina

A cloroquina (CQ) e a hidroxiclороquina (HCQ) são drogas produzidas para o tratamento da malária, que pertencem à classe das 4-aminoquinolinas. Esses fármacos foram posteriormente introduzidos no tratamento empírico de várias doenças autoimunes como lúpus e artrite reumatoide, por terem sido descritos mecanismos anti-inflamatórios.⁴⁰ São administrados por via oral, com

boa absorção, apresentam alta biodisponibilidade e têm um elevado volume de distribuição plasmático e uma longa meia-vida de eliminação.⁴¹

de ativação da imunidade adaptativa; 3. inibição da síntese e liberação de citocinas inflamatórias como TNF α (3). Em ensaio *in vitro* contra SARS-CoV-2,

HCQ foi mais potente que CQ na inibição da infecção viral de células Vero.⁴² Estudo anterior, havia demonstrado um potente efeito antiviral da CQ contra SARS-CoV, antes ou depois da exposição celular ao vírus. Isto poderia sugerir tanto um efeito profilático, quanto terapêutico da substância.⁴³

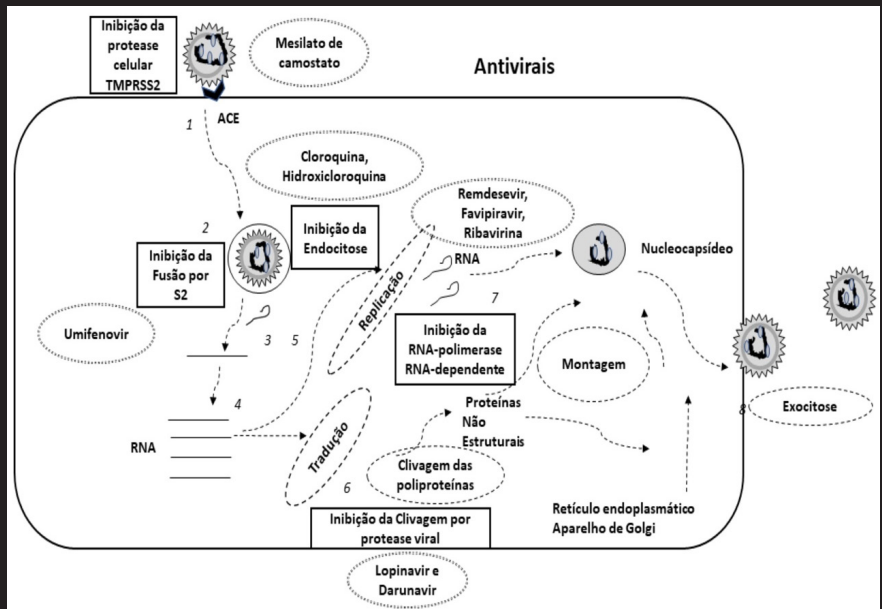
O remdesivir

O remdesivir

é uma nova droga antiviral originalmente usada para tratamento contra os vírus Ebola e Marburg.⁴⁴ O metabólito ativo é capaz de inibir a ação da RNA-polimerase viral e, em última instância, impedir a transcrição do material viral e replicação do mesmo. A administração se dá exclusivamente por via endovenosa, devido ao seu alto metabolismo de primeira passagem. Ademais, a liberação muscular lenta e imprevisível deste fármaco inviabiliza o uso da via intramuscular. Segundo estudos em animais, a excreção do remdesivir se dá predominantemente por via renal e biliar.⁴⁵

Classificado como um inibidor de amplo espectro de vírus de RNA, incluindo membros da família coronavírus, mostrou-se eficaz na inibição e prevenção de MERS-CoV em modelos com primatas.⁴⁶ Além disso, alguns

Figura 8 - Representação simplificada do ciclo de vida do SARS-CoV-2 e potenciais alvos dos medicamentos



Fonte: Os autores (2020)

CQ e HCQ são bases fracas e têm a tendência de se acumularem em ambientes ácidos, em células que contêm melanina, como os olhos e a pele e também em órgãos parenquimatosos como pulmão, fígado e rins, além do coração e músculo esquelético. São metabolizados no fígado pelo complexo de enzimas do citocromo P450 e podem gerar interação medicamentosa com outras drogas.⁴⁰

CQ e HCQ parecem exibir três efeitos no SARS-CoV-2: 1. bloqueio do vírus na célula, por competição à ligação da proteína S do capsídeo viral com ACE2; 2. por serem básicas, CQ e HCQ utilizam o interior dos lisossomos como reservatório, alterando assim o processo de digestão celular e por consequência da apresentação de antígenos, reduzindo o processo

estudos *in vitro* demonstram benefícios deste fármaco no tratamento de COVID-19.⁴⁶⁻⁵⁰ Dados preliminares com aproximadamente 1.000 pacientes hospitalizados com evidência de acometimento pulmonar sugeriram maior rapidez na recuperação de pacientes em uso de remdesivir quando comparados aos que utilizaram placebo.⁵¹

De acordo com o protocolo utilizado no tratamento de Ebola, o esquema terapêutico consiste em uma dose inicial de ataque de 200 mg IV seguido de 9 a 13 dias de uma dose de manutenção de 100 mg IV para pacientes com 40 kg ou mais. Vale ressaltar que embora não existam evidências bem fundamentadas sobre o uso de remdesivir em hepatopatas e renais crônicos, não foram observadas alterações relevantes em pacientes com acometimento renal ou hepático agudo de intensidade grave a moderada associado ao vírus Ebola em uso de remdesivir nas doses estabelecidas em protocolo supracitado.^{45,49}

O lopinavir/ritonavir

Lopinavir e ritonavir são fármacos da classe dos inibidores de protease viral, desenvolvidos para tratamento do vírus da imunodeficiência humana (HIV). São utilizados em sinergismo, pela elevada ação de inibição das enzimas do complexo CYP450 que tem o ritonavir, aumentando assim a meia-vida e tempo de ação do lopinavir. Conhecido pelo nome comercial Kaletra, o comprimido combinado é administrado por via oral e eliminado principalmente pela via hepatobiliar.⁴⁴

A combinação mostrou atividade contra o coronavírus pela inibição da protease tipo 3-quimiotripsina.⁵² Estudos *in vitro* e duas séries de caso mostraram vantagens no uso

do lopinavir/ritonavir para tratamento de SARS.⁵³⁻⁵⁵ Em estudo com 199 pacientes, dos quais 99 receberam lopinavir/ritonavir (LPV/r) e 100 receberam tratamento padrão, não foi encontrada superioridade clínica ou diminuição da mortalidade no grupo em uso do antirretroviral em relação ao grupo controle. Outro estudo com 86 pacientes positivos para SARS-CoV-2 com sintomas de leve a moderados, dos quais 34 foram tratados com LPV/r, 35 com arbidol e 17 não receberam nenhum tipo de antiviral, também não demonstrou benefício no uso destes dois fármacos em relação ao grupo controle. Em verdade, mais pacientes do grupo em tratamento com lopinavir/ritonavir evoluíram com deterioração do quadro em relação aos outros grupos.⁵⁶⁻⁵⁷

Em estudos envolvendo pacientes com coronavírus, as doses utilizadas têm variado de 200 mg/100 mg a 400 mg/100 mg de LPV/r, duas vezes ao dia, em um período total de 14 dias. Não há necessidade de ajuste renal ou hepático, embora seja recomendada atenção em pacientes hepatopatas graves.⁵⁵

O favipiravir

O favipiravir é um pró-fármaco, derivado de pirazina carboxiamida, tendo como metabólito ativo o favipiravir ibofuranosil-5'-trifosfato, este metabólito é um análogo base nitrogenada purina e interfere na replicação viral pela incorporação no RNA viral e, com isso, inibindo a RNA polimerase viral. Possui um amplo espectro antiviral aprovado inicialmente para tratamento do vírus da influenza no Japão.⁵⁰⁻⁵¹

Uma revisão recente sobre o tema demonstrou relativa segurança no uso de favipiravir, sendo os efeitos

adversos mais comuns as manifestações gastrointestinais e a elevação sérica de ácido úrico, sendo este último mais preocupante. O medicamento é administrado por via oral e possui metabolização e excreção hepática. O esquema terapêutico pode variar, sendo que o aprovado para tratamento de influenza no Japão é uma dose de ataque de 1.600 mg em duas tomadas no primeiro dia de tratamento evoluindo para 600 mg a cada 12 horas, completando um total de 5 dias.⁵⁸

Outro estudo sobre a eficácia antiviral em 80 pacientes, 35 em uso de favipiravir e 45 em uso de lopinavir/ritonavir, utilizando a mesma dosagem preconizada para tratamento de influenza, com um período total de 14 dias, evidenciou redução precoce da carga viral e melhora no padrão da imagem radiológica do tórax. Entretanto, os resultados encontrados podem ser questionados, por tratar-se de um estudo não randomizado e aberto com um número amostral total reduzido.⁵⁹ Em um trabalho prospectivo, multicêntrico, randomizado, controlado e aberto realizado com um total de 240 pacientes em três hospitais chineses, 120 em uso de favipiravir e 120 em uso de arbidol, o favipiravir mostrou-se eficaz na redução do tempo de recuperação clínica, levando à melhora da tosse e febre em períodos mais curtos.⁶⁰

A ivermectina

A ivermectina é um fármaco membro da família das avermectinas, que são compostos produzidos por *Streptomyces avermitilis*. Ivermectina apresenta variadas atividades frente uma ampla gama de parasitas intra e extraintestinais, além de agir como antiviral, antibacteriano e antitumoral. O mecanismo de ação contra parasitas intestinais se dá pela ligação em canais

proteicos controlados por glutamato e GABA, hiperpolarizando as células do protozoário e causando paralisia e morte. O papel como agente antiviral é descrito por inibir o transporte nuclear proteico pelo bloqueio do heterodímero importina $\alpha/\beta 1$, inibindo a translocação de várias espécies de proteínas virais, indispensáveis para replicação de vírus de RNA.⁶¹

Foi observado em um estudo que doses de 5 μM de ivermectina foram capazes de inibir a replicação de SARS-CoV-2 *in vitro*, entre 24-48 h, sem apresentar toxicidade, sugerindo que a droga possa atuar no início da infecção.⁶² Há hipótese de que uma combinação terapêutica com uso de HCQ e ivermectina poderia exercer um efeito sinérgico inibitório sobre o vírus. Nesta combinação, HCQ atuaria inibindo a entrada do vírus na célula hospedeira, enquanto a ivermectina poderia aumentar a atividade antiviral por inibir a replicação.⁶³

A nitazoxanida

A nitazoxanida ou 2-(acetiloxi) N-(5-nitro-2-tiazolil) benzamida foi inicialmente desenvolvida como antiparasitário. O fármaco e seu metabólito ativo, tizoxanida, atuam contra uma grande variedade de bactérias anaeróbias. Ademais, estudos revelaram um amplo espectro de atividade antiviral, incluindo 16 variações do vírus da influenza A e uma do influenza B.⁶⁴

O mecanismo de ação como antiviral frente aos vírus da influenza está relacionado ao bloqueio de maturação da hemaglutinina viral. Além disso, a droga mostrou atividade em células mononucleares, ao aumentar a produção da via do IFN-1 com produção de INF alfa e beta pelas células da imunidade inata e não imunes, respectivamente, do hospedeiro.

Nitazoxanida parece ainda suprimir a produção de citocinas pró-inflamatórias e células polimorfonucleares plasmáticas e IL-6.⁶⁵

Tanto a nitazoxanida quanto seu metabólito ativo demonstraram efeitos inibitórios contra MERS-CoV e outros coronavírus em mecanismo sugerido de supressão da proteína viral N.⁶⁶ Ademais, já foi demonstrado que em uma dose de 600 mg 2 vezes ao dia, por 5 dias, foi capaz de reduzir a duração dos sintomas de pacientes com infecção aguda não complicada por influenza.⁶⁷

Vacinas

O desenvolvimento de vacinas para COVID-19 está ocorrendo de forma acelerada. Nunca a ciência viu tantos testes sendo realizados em tão pouco tempo. A sequência genética do SARS-CoV-2 foi publicada no dia 11 de janeiro de 2020 e já em 16 de março foram iniciados testes clínicos em humanos da primeira vacina candidata. Até maio de 2020, aproximadamente 70% das possíveis vacinas para COVID-19 estão sendo desenvolvidas por entidades privadas. Em 8 de abril de 2020, 73 estudos se encontravam em estágio exploratório, fase de pesquisa/laboratorial na qual é avaliada a melhor composição para a vacina. Em 9 de junho de 2020, o panorama oficial apresentado pela OMS incluía 10 vacinas candidatas em fase de análise clínica e 126 em fase de análise pré-clínica (testes em animais para comprovação de resultados de ensaios *in vitro*).⁶⁸

As vacinas em desenvolvimento têm como base a utilização de diferentes abordagens, como o uso de ácido nucleico (DNA ou RNA), partículas semelhantes a vírus (VLP), peptídeos, vetores virais, proteínas

recombinantes, vírus atenuados ou vírus inativados. Até 9 de junho de 2020, entre as 126 vacinas candidatas em fase pré-clínica, 16 eram baseadas em RNA mensageiro (RNAm), nove em VLP, 47 em proteínas recombinantes, 17 em vetores virais não replicantes, 15 em vetores virais replicantes, cinco em vírus inativados, três em vírus atenuados e outras baseadas em tecnologia não revelada.⁶⁹ As vacinas candidatas em estágio mais avançado estão apresentadas no quadro 1.

No que diz respeito às vantagens de cada plataforma de tecnologia utilizada, as vacinas desenvolvidas com base em DNA e RNAm oferecem grande flexibilidade na manipulação de antígenos e a possibilidade de desenvolvimento rápido. Um exemplo é a vacina mRNA-1273, baseada no RNAm viral, que teve seus testes clínicos iniciados em apenas 2 meses após a identificação da sequência viral.⁶⁸⁻⁶⁹ Já vacinas baseadas em vetores virais têm possibilidade de alto nível de expressão de proteínas, são indutoras de forte resposta imune, além de apresentar estabilidade por longo prazo. Aquelas baseadas em proteínas recombinantes, por já serem plataformas comuns de vacinas utilizadas para profilaxia de outras infecções virais, possuem uma maior capacidade de produção em larga escala.⁶⁸⁻⁶⁹

Medidas preventivas para profissionais de saúde

O surto da COVID-19 se tornou uma ameaça clínica para a população e, sobretudo, aos profissionais de saúde em todo o mundo.⁷⁰ Entende-se que para diminuir os danos associados, são necessárias medidas de controle de infecção e saúde pública, com a finalidade de limitar a disseminação viral.⁷¹ A implementação imediata de

ARQUIVOS BRASILEIROS DE MEDICINA NAVAL
SARS-CoV-2: principais aspectos sobre o novo coronavírus

Quadro 1: Descrição das vacinas candidatas para SARS-CoV-2 em estágio mais avançado de desenvolvimento

Vacinas e suas plataformas de tecnologia		Grupo desenvolvedor	Estudo Clínico 1: Fase Clínica 2 (NCT04405076)
RNA mensageiro(s) em nanopartículas de lipídeos	Vacina de RNA-mensageiro expressando glicoproteína S	Moderna, Inc. & National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID)	Estudo Clínico 1: Fase Clínica 2 (NCT04405076)
	(desenvolvimento por simulação computacional)	(mRNA-1273)	Estudo Clínico 2: Fase Clínica I (NCT04283461)
	Vacina de RNA-mensageiros	BioNTech/Fosun Pharma/Pfizer	Fase Clínica I/2 (2020-001038-36) / (NCT04368728)
Vacina de DNA baseada na expressão da glicoproteína S em plasmídeos + adjuvante		Inovio Pharmaceuticals	Fase Clínica I (NCT04336410)
Adenovírus 5 como vetor na expressão de proteína S		CanSino Biological Inc./Beijing Institute of Biotechnology	Estudo Clínico 1: Fase Clínica 2 / (ChiCTR2000031781)
		(Ad5-CoV)	Estudo Clínico 2: Fase Clínica I / (ChiCTR2000030906)
Vetor viral não replicante		University of Oxford/AstraZeneca	Estudo Clínico 1: Fase Clínica 2b/3 / (2020-001228-32)
			Estudo Clínico 2: Fase Clínica I/2 / (2020-001072-15)
Vírus inativados		Wuhan Institute of Biological Products/Sinopharm	Fase Clínica I/2 (ChiCTR2000031809)
		Beijing Institute of Biological Products/Sinopharm	Fase Clínica I/2 (ChiCTR2000032459)
		Institute of Medical Biology, Chinese Academy of Medical Sciences	Fase Clínica I (NCT04412538)
Vírus inativados + alumina		Sinovac	Fase Clínica I/2 (NCT04383574) / (NCT04383574)
Glicoproteína S em nanopartículas + Proteína M como adjuvante		Novavax	Fase Clínica I/2 (NCT04368988)

Fonte: WHO. *Draft Landscape of COVID-19 candidate vaccines (2020)*. Disponível em: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>. Acesso em: 12 jun 2020.

Fase Clínica 1 (avaliação da segurança e resposta imunológica em grupo de 20 a 80 pessoas, em geral adultos saudáveis), Fase Clínica 2 (avaliação em grupo de 100 a 300 indivíduos que apresentam a doença, com o objetivo de ter mais dados de segurança e iniciar a avaliação da eficácia da vacina).

medidas apropriadas de prevenção é uma parte crítica e integral do manejo clínico dos pacientes e deve ser iniciada desde a entrada dos mesmos nos locais assistenciais. As precauções incluem: higiene das mãos; uso de equipamentos de proteção individual (EPIs) para evitar o contato direto com sangue, fluidos corporais, secreções (incluindo secreções respiratórias) e pele não intacta.⁷⁰

Certos procedimentos, particularmente aqueles associados ao gerenciamento de vias aéreas, podem gerar aerossóis contendo vírus (quadro 2). Dessa forma, ao realizar esse tipo de procedimento, o profissional de saúde deve estar paramentado com os EPIs necessários para esse tipo de manipulação. Recomenda-se, também, que uma sala com sis-

tema de ventilação adequado seja designada para o atendimento de pacientes críticos, principalmente na impossibilidade de salas com pressão negativa, ideais para essas situações.⁷²⁻⁷³

Os EPIs contra gotículas (óculos e protetores faciais) são apropriados quando se está a menos de dois metros do paciente. Além disso, os profissionais de saúde devem utilizar a paramentação básica tradicional. O paciente também deve usar uma máscara facial cirúrgica resistente a líquidos.

Esse tipo de equipamento é recomendado quando os procedimentos de geração de aerossóis estão sendo realizados e, depois disso, até que as trocas de ar reduzam a carga viral suficientemente.⁷⁴

A Escola de Saúde Pública Inglesa recomenda que as precauções

aéreas sejam usadas em “locais quentes” onde o procedimento de geração de aerossóis é realizado regularmente, em caso de suspeita de pacientes com COVID-19 - incluindo unidade de terapia intensiva, sala de cirurgia, salas de ressuscitação de emergência e enfermarias obstétricas (onde as mães estão nos estágios finais do trabalho de parto). Nessas configurações, o traje normal é complementado por uma vestimenta impermeável (capote ou avental), enquanto as luvas são trocadas ao final da manipulação de cada paciente⁷⁴ (figura 9).

Higienização das mãos

A higienização das mãos é uma medida importante e deve ser ativamente aplicada. Os géis para lavagem das mãos à base de álcool devem

Quadro 2: Procedimentos que causam geração de aerossóis

Aerossóis respiratórios
Intubação traqueal, extubação e procedimentos relacionados (1)*
Ventilação não invasiva (2)*
Traqueostomia e via aérea frontal do pescoço (3)*
Ventilação com máscara facial (4)*
Todas as formas de ventilação com pressão positiva das vias aéreas (independentemente do modo) se a via aérea não estiver selada
Aspiração traqueal aberta
Broncoscopia e lavagem broncoalveolar
Indução de escarro
Oxigênio nasal de alto fluxo
Certos procedimentos de perfuração dentária
Inserção de sonda nasogástrica
Compressões torácicas e/ou ressuscitação cardiopulmonar
Aerossóis provenientes de fluidos como sangue ou tecidos
Procedimentos de cirurgia nos quais são utilizados dispositivos de alta velocidade (por exemplo, lavagem de pulso, perfuração, esternotomia)
Manipulação de amostras como <i>swabs</i> , sangue, aspirado traqueal e lavado brocoalveolar

Fonte: Os autores (2020)

*Os números entre parênteses indicam a ordem decrescente de classificação do risco para os quatro principais procedimentos, conforme relatado por Tran *et al.* (2012).⁷⁵

estar localizados perto de todas as estações de trabalho.⁷⁶ A higiene das mãos deve ser realizada meticulosamente de acordo com as diretrizes padrão, especificamente após a remoção das luvas; após contato com áreas sujas ou contaminadas e após cada contato com o paciente. Ademais, também é importante eludir o contato físico além do estritamente necessário para exame do paciente, bem como evitar passar as mãos no rosto, nariz e boca.⁷⁷

Máscaras

As máscaras cirúrgicas resistentes a líquidos são usadas para proteger contra gotículas respiratórias. Quando usadas pelo paciente e equipe, minimizam a dispersão de gotículas grandes diminuindo assim a transmissão por gotículas e por contato. Estima-se uma redução de risco de pelo menos 80%.⁷⁴

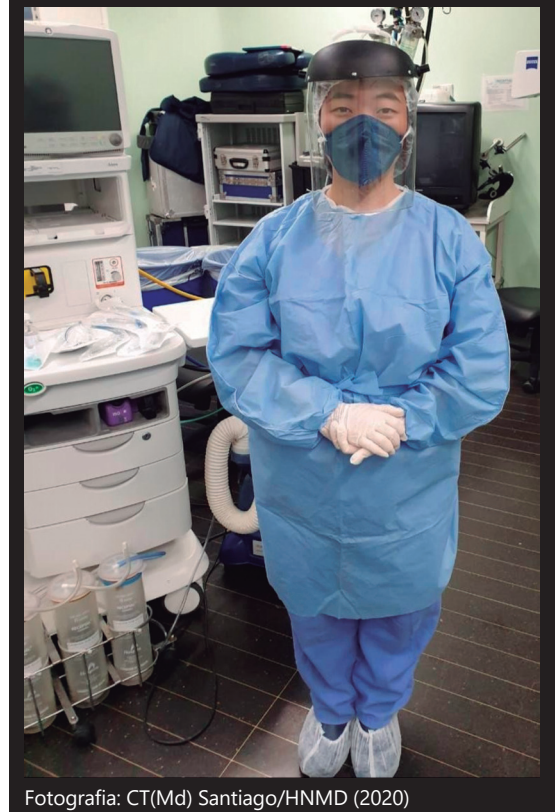
Os termos máscaras faciais de filtragem PFF2, PFF3 e N95 são usados em referência às máscaras de

filtragem de alto desempenho. As máscaras PFF2/3 e N95 não funcionam a menos que estejam bem ajustadas à face e criem uma vedação. Todos os membros relevantes da equipe devem realizar testes de ajuste de máscara individuais antes de serem usados em serviço clínico. As máscaras devem ser verificadas antes de cada uso, ou seja, o usuário deve confirmar sua integridade antes de entrar na área de risco. A OMS recomenda que as máscaras PFF2/3 e N95 possam ser usadas, se não estiverem danificadas, por até 4 horas.⁷⁸⁻⁷⁹

Protetores faciais

Os protetores faciais são uma barreira de plástico transparente que cobre

Figura 9 - EPI adequado para o profissional de saúde para precaução de partículas geradas através de aerossóis: uso da máscara N95, luvas impermeáveis, capa cirúrgica e proteção facial



Fotografia: CT(Md) Santiago/HNMD (2020)

o rosto, têm função de proteger olhos, boca e nariz da infecção viral e reduzem a chance de autoinoculação, evitando que o usuário toque no rosto.

Para a proteção ideal o anteparo deve se estender abaixo do queixo, lateralmente às orelhas, e não deve haver nenhum espaço entre a testa e a proteção. Os protetores podem ser reutilizados indefinidamente e são facilmente limpos com água e sabão ou desinfetantes comuns. Seu uso também é descrito como um lembrete para manter o distanciamento social.⁶⁰

Importância do treinamento e das ferramentas de simulação na prevenção de crises

Durante a pandemia, faz-se necessário o treinamento continuado de toda a equipe: médicos; enfermeiros; fisioterapeutas e técnicos de enfermagem, com o objetivo de elaborar estratégias que possibilitem a melhoria da assistência, sem expor de forma adicional os profissionais de saúde. Neste cenário, as estratégias de simulação realística (laboratórios de ensino e centros de simulações) configuram uma excelente maneira de integração entre os diferentes membros da equipe, possibilitando um ambiente seguro e controlado, além de garantirem o desenvolvimento de habilidades técnicas e não técnicas (figura 10).

Essas estratégias são úteis para avaliar o desempenho do grupo no gerenciamento de crises, fornecendo *feedback* em tempo real a todos os integrantes ao término de cada tarefa como, por exemplo, na construção de cenários fictícios para o manejo de uma via aérea difícil não antecipada ou para o treinamento da colocação e retirada do EPI (momentos críticos para a contaminação do profissional de saúde).⁸¹

É desafiadora a assistência ao paciente com suspeita ou diagnóstico de COVID-19, pois todos os serviços devem ter os fluxos e processos bem definidos para o atendimento desses pacientes, além de proverem o material para a proteção dos profissionais envolvidos, visando diminuir a transmissão viral.⁸²

CONCLUSÃO

O SARS-CoV-2 se propagou rapidamente e é possível que estejamos frente ao maior desafio da humanidade no século XXI. As repercussões da pandemia não estão ocorrendo apenas na biomédica e epidemiológica, mas também temos grandes repercussões e impactos sociais nas áreas econômicas, políticas, culturais e históricas sem precedentes na história recente das epidemias. Medidas eficazes sanitárias, diagnósticas e hospitalares rápidas e com base científica sólida são essenciais para preservar a população.

A comunidade científica vem trabalhando diuturnamente em busca de fármacos, vacinas e melhores protocolos para atendimento aos acometidos pelo novo vírus. Espera-se que em breve já tenhamos uma vacina sendo aplicada na população e que estudos clínicos randomizados tragam consenso às questões que vêm sendo levantadas sobre fármacos utilizados no combate à doença.

Atualmente o isolamento social, uso de máscaras e protetores faciais, além do cuidado com a higiene pessoal e de superfícies continuam sendo medidas importantíssimas para desacelerar o contínuo crescimento do número de casos.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos às técnicas do Laboratório de Biologia Molecular do Instituto de Pesquisas Biomédicas do Hospital Naval Marcílio Dias e aos alunos da Escola de Medicina e Cirurgia

Figura 10 - Simulação de intubação orotraqueal utilizando dispositivo de barreiras na Clínica de Anestesiologia do HNMD



Fotografia: CT(Md) Santiago/HNMD (2020)

ARQUIVOS BRASILEIROS DE MEDICINA NAVAL
SARS-CoV-2: principais aspectos sobre o novo coronavírus

da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro pelas colaborações durante a elaboração dessa revisão.

REFERÊNCIAS

1. Fung TS, Liu DX. Human Coronavirus: Host-Pathogen Interaction. *Annu Rev Microbiol* [Internet]. 2019 Set 8 [acesso em: 3 ago 2020]; 73(1):529-57]. Disponível em: <https://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev-micro-020518-115759>
2. World Health Organization. Emergencies preparedness. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) – The Kingdom of Saudi Arabia. [Geneva]: World Health Organization; 2020 [acesso em: 5 ago 2020]. Disponível em: <https://www.who.int/csr/don/24-february-2020-mers-saudi-arabia/en/>
3. Kakodkar P, Kaka N, Baig M. A Comprehensive Literature review on the clinical presentation, and management of the pandemic Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Cureus*. 2020;12(4):e7560.
4. Yong-Zhen Z, Holmes EC. A Genomic perspective on the origin and emergence of SARS-CoV. *Cell* [Internet]. 2020 [acesso em: 9 ago 2020];181(2):223–7. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.03.035>
5. Malik YA. Properties of coronavirus and SARS-CoV-2. *Malays J Pathol*. 2020;42(1):3–11.
6. Wang C, Horby PW, Hayden FG, Gao GF. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *Lancet*. 2020;395(10223):470–3.
7. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Coronavirus Disease 2019: COVID-19 World Map Global COVID-19 [Internet]. 2020 [acesso em: 11 ago 2020]; 2019:1–5. Disponível em: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/global-covid-19/world-map.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2F2019-ncov%2Fcases-updates%2Fworld-map.html
8. World Health Organization. Statement on the second meeting of the International Health Regulations (2005). Emergency Committee regarding the outbreak of novel coronavirus (2019-nCoV) [Internet]. [Geneva]: World Health Organization; 2020 [acesso em: 13 ago 2020]. Disponível em: [https://www.who.int/news-room/detail/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/news-room/detail/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-(2019-ncov))
9. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 situation report 51. 11 março 2020 [Internet]. [Geneva]: World Health Organization; 2020 [acesso em: 10 ago 2020]. Disponível em: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
10. World Health Organization. Statement on the meeting of the international health regulations emergency committee regarding outbreak of novel coronavirus (2019-nCoV) [Internet]. [Geneva]: World Health Organization; 2020 [acesso em: 10 ago 2020]. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2014/ebola-20140808/en/>
11. Chaolin H, Yeming W, Xingwang L, Lili R, Jianping Z, Yi H, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497–506.
12. Heymann DL. Data sharing and outbreaks: best practice exemplified. *Lancet* [Internet]. 2020 [acesso em: 15 ago 2020];395(10223):469–70. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30184-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30184-7)
13. Xin L, Xiu-Jie W. Potential inhibitors against 2019-nCoV coronavirus M protease from clinically approved medicines. *J Genet Genomics*. 2020;47(2):119–21.
14. Peng Z, Xing-Lou Y, Xian-Guang W, Ben H, Lei Z, Wei Z, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* [Internet]. 2020 Mar 3 [acesso em: 13 ago 2020];579(7798):270–3. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41586-020-2012-7> doi: <http://dx.doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>
15. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) Situation Report 193. [Geneva]: World Health Organization; 2020 [acesso em: 11 ago 2020]. Disponível em: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200731>
16. Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. Cumulative cases [Internet]. [Baltimore]: Johns Hopkins Coronavirus Resource Center; 2020 [acesso em: 11 ago 2020]. p. 1-13. Disponível em: <https://coronavirus.jhu.edu/data/cumulative-cases>
17. Jing Y, Minghui L, Gang L, Kevin Lu Z. Monitoring transmissibility and mortality of COVID-19 in Europe. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2020 [acesso em: 11 ago 2020]; 95:311–5. Disponível em: [https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712\(20\)30182-X/fulltext](https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712(20)30182-X/fulltext) doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.050>
18. Bo Li, Jing Y, Faming Z, Lili Z, Xiqian W, Lin L, et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol*. 2020;109(5):531–8.
19. Centers for Disease Control and Prevention. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): How COVID-19 spreads [Internet]. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; 2020 [acesso em: 13 ago 2020]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prevent-getting-sick/how-covid-spreads.html>
20. World Health Organization. Modes of transmission of virus causing COVID-19: implications for IPC precaution recommendations. Scientific brief [Internet]. 2020 [acesso em: 17 ago 2020]. Disponível em: <https://www.who.int/publications/m/item/modes-of-transmission-of-virus-causing-covid-19-implications-for-ipc-precaution-recommendations>

ARQUIVOS BRASILEIROS DE MEDICINA NAVAL
SARS-CoV-2: principais aspectos sobre o novo coronavírus

- 2020];20:1-3. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/modes-of-transmission-of-virus-causing-covid-19-implications-for-ipc-precaution-recommendations>
21. World Health Organization. Transmission of COVID-19 by asymptomatic cases [Internet]. [Geneva]: World Health Organization; 2020 [acesso em: 17 ago 2020]. Disponível em: <http://www.emro.who.int/health-topics/corona-virus/transmission-of-covid-19-by-asymptomatic-cases.html>
22. Kumar S, Maurya VK, Prasad AK, Bhatt MLB, Saxena SK. Structural, glycosylation and antigenic variation between 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) and SARS coronavirus (SARS-CoV). *Virus Disease* [Internet]. 2020 [acesso em: 11 ago 2020];31(1):13–21. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s13337-020-00571-5> doi: <https://doi.org/10.1007/s13337-020-00571-5>
23. Risitano AM, Mastellos DC, Huber-Lang M, Yancopoulou D, Garlanda C, Ciceri F, et al. Complement as a target in COVID-19? *Nat Rev Immunol* [Internet]. 2020 [acesso em: 22 ago 2020];20(6):343–4. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41577-020-0320-7> doi: <http://dx.doi.org/10.1038/s41577-020-0320-7>
24. Yuefei J, Haiyan Y, Wangquan J, Weidong W, Shuaiyin C, Weiguo Z, et al. Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of covid-19. *Viruses*. 2020;12(4):1–17.
25. Giannis D, Ziogas IA, Gianni P. Coagulation disorders in coronavirus infected patients: COVID-19, SARS-CoV-1, MERS-CoV and lessons from the past. *J Clin Virol* [Internet]. 2020 [acesso em: 25 ago 2020];127(January):104362. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1386653220301049>
26. Wenzhong L, Hualan L. COVID-19: attacks the 1-beta chain of hemoglobin and captures the porphyrin to inhibit human heme metabolism. *ChemRxiv*. 2020;(1):31.
27. Imai Y, Kuba K, Penninger JM. The discovery of angiotensin-converting enzyme 2 and its role in acute lung injury in mice. *Exp Physiol*. 2008;93(5):543–8.
28. Yajing F, Yuanxing C, Yuntao W. Understanding SARS-CoV-2-mediated inflammatory responses: from mechanisms to potential therapeutic tools. *Virol Sin* [Internet]. 2020 [acesso em: 21 ago 2020];12250. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs12250-020-00207-4> doi: <https://doi.org/10.1007/s12250-020-00207-4>
29. Xiao H, Fengxiang W, Liang H, Lijuan W, Ken C. Epidemiology and clinical characteristics of COVID-19. *Arch Iran Med* [Internet]. 2020 [acesso em: 28 ago 2020];23(4):268–71. Disponível em: <http://www.aimjournal.ir/Article/aim-15538> doi: <https://doi.org/10.34172/aim.2020.09>
30. Vetter P, Vu DL, L’Huillier AG, Schibler M, Kaiser L, Jacquerioz F. Clinical features of covid-19. *BMJ* [Internet]. 2020 [acesso em: 27 ago 2020];369(April):1–2. Disponível em: <https://www.bmj.com/content/369/bmj.m1470> doi: <http://dx.doi.org/doi:10.1136/bmj.m1470>
31. Lee Y, Min P, Lee S, Kim SW. Prevalence and duration of acute loss of smell or taste in COVID-19 patients. *J Korean Med Sci*. 2020;35(18):1–6.
32. Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A. Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2. *JAMA*. 2020;2019:2019–21.
33. Hadaya J, Schumm M, Livingston EH. Testing Individuals for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA*. 2020;323(19):2020.
34. World Health Organization. Immunity passports in the context of COVID-19. [Geneva]: World Health Organization; 2020 [acesso em: 26 ago 2020] p. 1–6. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/immunity-passports-in-the-context-of-covid-19>
35. Xu K, Chen Y, Yuan J, Yi P, Ding C, Wu W, et al. Factors associated with prolonged viral RNA shedding in patients with COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2020;71(15):799–806.
36. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Covid-19: saiba mais sobre testes rápidos [Internet]. [Brasília]: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2020 [acesso em: 29 ago 2020]. p. 7–10. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/noticias>
37. World Health Organization. Advice on the use of point-of-care immunodiagnostic tests for COVID-19 [Internet]. [Geneva]: World Health Organization; 2020 [acesso em: 20 ago 2020]. p. 1–6. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/advice-on-the-use-of-point-of-care-immunodiagnostic-tests-for-covid-19>
38. Long QX, Liu BZ, Deng HJ, Wu GC, Deng K, Chen YK, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. *Nat Med*. 2020;26(6):845–8.
39. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Saiba mais sobre testes rápidos em farmácias. 2020;1–8. [acesso em: 29 ago 2020]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/noticias>
40. Schrezenmeier E, Dörner T. Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology. *Nat Rev Rheumatol* [Internet]. 2020 [acesso em: 25 ago 2020];16(3):155–66. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41584-020-0372-x> doi: <http://dx.doi.org/10.1038/s41584-020-0372-x>
41. Tönnesmann E, Kandolf R, Lewalter T. Chloroquine cardiomyopathy—a review of the literature. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2013;35(3):434–42.
42. Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, et al. In vitro antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome

ARQUIVOS BRASILEIROS DE MEDICINA NAVAL
SARS-CoV-2: principais aspectos sobre o novo coronavírus

- Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis*. 2020; 2:1–25.
43. Cheng VC, Edwards KM, Gandhi R, Muller WJ. Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19 Authors. *Infect Dis Soc Am*. 2020;9(2):56–75.
44. Şimşek Yavuz S, Ünal S. Antiviral treatment of covid-19. *Turkish J Med Sci*. 2020;50(SI-1):611–9.
45. Mulangu S, Dodd LE, Davey RT, Mbaya OT, Proschan M, Mukadi D, et al. A randomized, controlled trial of Ebola virus disease therapeutics. *N Engl J Med*. 2019;381(24):2293–303.
46. de Wit E, Feldmann F, Cronin J, Jordan R, Okumura A, Thomas T, et al. Prophylactic and therapeutic remdesivir (GS-5734) treatment in the rhesus macaque model of MERS-CoV infection. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2020;117(12):6771–6.
47. Grein J, Ohmagari N, Shin D, Diaz G, Asperges E, Castagna A, et al. Compassionate use of remdesivir for patients with severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;2327–36.
48. Delang L, Neyts J. Medical treatment options for COVID-19. *Eur Hear J Acute Cardiovasc Care*. 2020;204887262092279.
49. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*. 2020;323(18):1824–36.
50. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res*. 2020;30(3):269–71.
51. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Preliminary Report. *N Engl J Med*. 2020;383(10):994.
52. Patel AB, Verma A. COVID-19 and angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers. *JAMA [Internet]*. 2020 Mar 24 [acesso em: 29 de ago de 2020];11(8):875–9. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2763803>
53. Costanzo M, De Giglio MAR, Roviello GN. SARS CoV-2: recent reports on antiviral therapies based on lopinavir/ritonavir, darunavir/umifenovir, hydroxychloroquine, remdesivir, favipiravir and other drugs for the treatment of the new coronavirus. *Curr Med Chem*. 2020;27(00).
54. Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, Low JG, Tan SY, Loh J, et al. Epidemiologic features and clinical course of patients infected with SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA*. 2020;323(15):1488–94.
55. Barlow A, Landolf KM, Barlow B, Yeung SYA, Heavner JJ, Claassen CW, et al. Review of emerging pharmacotherapy for the treatment of coronavirus disease 2019. *Pharmacotherapy*. 2020;40(5):416–37.
56. Ahsan W, Javed S, Bratty M Al, Alhazmi HA, Najmi A. Treatment of SARS-CoV-2: how far have we reached? *Drug Discov Ther*. 2020;14(2):67–72.
57. Yueping L, Zhiwei X, Weiyin L, Weiping C, Cai W, Chunyan W, et al. An exploratory randomized controlled study on the efficacy and safety of lopinavir/ritonavir or arbidol treating adult patients hospitalized with mild/moderate COVID-19 (ELACOI). *Med*. 2020;1–33.
58. Du YX, Chen XP. Favipiravir: Pharmacokinetics and Concerns About Clinical Trials for 2019-nCoV Infection. *Clin Pharmacol Ther*. 2020;108(2):242–7.
59. Qingxian C, Minghui Y, Dongjing L, Jun C, Dan S, Xia J, et al. Experimental treatment with favipiravir for COVID-19: an open-label control study. *Engineering [Preprint]*. 2020 [acesso em: 11 de set de 2020]. p. 5–11. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2095809920300631?via%3Dihub> doi:<https://doi.org/10.1016/j.eng.2020.03.007>
60. Chang C, Yi Z, Jianying H, Yin P, Zhanshum C, Jianyuan W, et al. Favipiravir versus arbidol for COVID-19: a randomized clinical trial. *medRxiv [Preprint]*. 2020;2020.03.17.20037432.
61. Sharun K, Dhama K, Patel SK, Pathak M, Tiwari R, Singh BR, et al. Ivermectin, a new candidate therapeutic against SARS-CoV-2/COVID-19. *Ann Clin Microbiol Antimicrob [Internet]*. 2020 [acesso em: 01 set 2020];19(1):23. Disponível em: <https://ann-clinmicrob.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12941-020-00368-w> doi: <https://doi.org/10.1186/s12941-020-00368-w>
62. Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Res [Internet]*. 2020 Jun [acesso em: 09 set 2020];178:104787. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0166354220302011>
63. Patri A, Fabbrocini G. Hydroxychloroquine and ivermectin: a synergistic combination for COVID-19 chemoprophylaxis and treatment? *J Am Acad Dermatol [Internet]*. 2020 Jun [acesso em: 09 set 2020];82(6):e221. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0190962220305570>
64. Rossignol J. Nitazoxanide: a first-in-class broad-spectrum antiviral agent. *Antiviral Res [Internet]*. 2014 Oct [acesso em: 09 set 2020];110:94–103. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0166354214002137>
65. Rossignol J-F. Nitazoxanide, a new drug candidate for the treatment of Middle East respiratory syndrome coronavirus. *J Infect Public Health [Internet]*. 2016 May [acesso em: 10 set 2020];9(3):227–30. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1876034116300181>

ARQUIVOS BRASILEIROS DE MEDICINA NAVAL
SARS-CoV-2: principais aspectos sobre o novo coronavírus

66. Cao J, Forrest JC, Zhang X. A screen of the NIH clinical collection small molecule library identifies potential anti-coronavirus drugs. *Antiviral Res* [Internet]. 2015 [acesso em: 11 set 2020];114:1–10. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0166354214003313> doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.antiviral.2014.11.010>
67. Haffizulla J, Hartman A, Hoppers M, Resnick H, Samudrala S, Ginocchio C, et al. Effect of nitazoxanide in adults and adolescents with acute uncomplicated influenza: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2b/3 trial. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2014 Jul [acesso em: 29 jul 2020];14(7):609–18. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1473309914707170>
68. World Health Organization. Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines [Internet]. [Geneva]: World Health Organization; 2020. [acesso em: 29 jul 2020]. Disponível em: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines%0D>
69. Thanh Le T, Andreadakis Z, Kumar A, Gómez Román R, Tollefsen S, Saville M, et al. The COVID-19 vaccine development landscape. *Nat Rev Drug Discov* [Internet]. 2020 [acesso em: 29 jul 2020];19(5):305–6. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/d41573-020-00073-5> doi: <http://dx.doi.org/10.1038/d41573-020-00073-5>
70. Dias VM de CH, Carneiro M, de Lacerda Vidal CF, Corradi M de FD Ben, Brandão D, da Cunha CA, et al. Orientações sobre diagnóstico, tratamento e isolamento de pacientes com COVID-19. *J Infect Control* [Internet]. 2020 [acesso em: 30 jul 2020];9(2):56–75. Disponível em: <http://jic-abih.com.br/index.php/jic/article/view/295/pdf>
71. Schuchmann AZ, Schnorrenberger BL, Chiquetti ME, Gaiki RS, Raimann BW, Maeyama MA. Isolamento social vertical X isolamento social horizontal: os dilemas sanitários e sociais no enfrentamento da pandemia de COVID-19. *Brazilian J Heal Rev*. 2020;3(2):3556–76.
72. World Health Organization. Modes of transmission of virus causing COVID-19: implications for IPC precaution recommendations. Scientific brief [Internet]. 2020 [acesso em: 30 jul 2020];19:1–3. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/modes-of-transmission-of-virus-causing-covid-19-implications-for-ipc-precaution-recommendations>.
73. Bourouiba L. Turbulent gas clouds and respiratory pathogen emissions: potential implications for reducing transmission of COVID-19. *JAMA*. 2020;323(18):1837–8.
74. Basseal JM, Westerway SC, McAuley T. COVID-19: Infection prevention and control guidance for all ultrasound practitioners. *Australas J Ultrasound Med*. 2020;23(2):90–5.
75. Tran K, Cimon K, Severn M, Pessoa-Silva CL, Conly J. Aerosol generating procedures and risk of transmission of acute respiratory infections to healthcare workers: a systematic review. *Plos One*. 2012 April 26 [acesso em: 15 out 2020];7(4):e35797. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0035797> doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0035797>
76. Canelli R, Connor CW, Gonzalez M, Nozari A, Ortega R. Barrier enclosure during endotracheal intubation. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 May 14 [acesso em: 29 jul 2020];382(20):1957–8. Disponível em: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMc2007589>
77. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* [Internet]. 2020 [acesso em: 30 jul 2020];395(10223):507–13. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30211-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30211-7/fulltext) doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
78. World Health Organization. Rational use of personal protective equipment for coronavirus disease 2019 (COVID-19) and considerations during severe shortages: interim guidance, 6 April 2020 [Internet]. [Geneva]: World Health Organization; 2020 [acesso em: 31 jul 2020]. 28 p. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331695>
79. Jr LJR, Cheng J, Shenal B V, Hodgson M. Respirator tolerance in health care workers to. *JAMA*. 2009;6–8.
80. Perencevich EN, Diekema DJ, Edmond MB. Moving personal protective equipment into the community. *JAMA* [Internet]. 2020 Jun 9 [acesso em: 31 jul 2020];323(22):2252. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2765525>
81. Lockhart SL, Naidu JJ, Badh CS, Duggan L V. Simulation as a tool for assessing and evolving your current personal protective equipment: lessons learned during the coronavirus disease (COVID-19) pandemic. *Can J Anesth* [Internet]. 2020 [acesso em: 07 set 2020];67(7):895–6. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs12630-020-01638-z> doi: <https://doi.org/10.1007/s12630-020-01638-z>
82. Wong J, Goh QY, Tan Z, Lie SA, Tay YC, Ng SY, et al. Preparing for a COVID-19 pandemic: a review of operating room outbreak response measures in a large tertiary hospital in Singapore. *Can J Anesth*. 2020;67(6):732–45.

APLICATIVO DA MARINHA



Disponível para IOS e Android



/marinhaoficial



/mboficial



/marmilbr



/marinhaoficial



@marinhaoficial



REVISÃO DE LITERATURA

Coronavírus: histórico e potenciais vacinas

DIRLEI NICO*¹

LUCIANA CONDE RODRIGUES MAIA*²

Resumo: O novo coronavírus foi reportado no final de 2019 na China (Wuhan), de onde se disseminou a passos largos globalmente. Neste trabalho serão abordados aspectos referentes ao histórico, à biologia e medidas de controle e tratamento desse novo vírus que foi denominado SARS-CoV-2 e causa a COVID-19. O novo coronavírus é capaz de apresentar a forma assintomática, provocar uma síndrome respiratória aguda severa ou uma forma mais branda da doença, caracterizada por sintomas comuns como tosse seca e febre. A pandemia causada pelo SARS-CoV-2 tem provocado severos problemas no sistema de saúde mundial devido à velocidade de propagação do vírus, facilidade de transmissão e deficiência na absorção dos casos graves que necessitam internação hospitalar. O SARS-CoV-2 é um vírus que possui tropismo pela mucosa do trato respiratório e precisa do receptor ACE-2 (enzima conversora da angiotensina 2), presente na superfície de células endoteliais, cardíacas, pulmonares e renais; para entrar nas células hospedeiras e promover sua replicação. A população mais atingida pela forma grave da COVID-19, normalmente, apresenta comorbidades como diabetes, pressão alta, problemas cardíacos e respiratórios. Foram utilizados artigos científicos de revistas científicas importantes por meio de pesquisa na base de dados do PubMed em 2020, durante maio, junho e julho. Diante da gravidade da atual pandemia, o mundo tem concentrado esforços e compartilhado conhecimento científico de forma jamais vista. A descoberta de uma ou mais vacinas seguras e eficientes no combate à COVID-19 seria a melhor perspectiva de controle da pandemia.

Palavras-chave: Coronavirus, Infecções por Cononavirus; Vacinas; Plasma.

Abstract: The new coronavirus was reported in late 2019 in China (Wuhan), from where it has spread rapidly and globally. In this work, aspects related to the history, biology, control and treatment measures of this new virus that was named SARS-CoV-2 and causes COVID-19 will be addressed. The new coronavirus is capable of being asymptomatic, causing a severe acute respiratory syndrome, or a milder form of the disease characterized by common symptoms such as dry cough and fever. The SARS-CoV-2 pandemic has caused severe problems in the global health system due to the speed of the virus spreading, easiness of transmission, and deficiency in the absorption of severe cases requiring hospitalization. SARS-CoV-2 is a virus that has tropism through the mucosa of the respiratory tract and it needs the ACE-2 receptor (Angiotensin converting enzyme 2), which is present on the surface of endothelial, cardiac, pulmonary and kidneys in order to enter host cells, and promote their replication. Usually, the severe form of COVID-19 has mostly affected the population that already has comorbidities such as diabetes, high blood pressure, heart, and breathing problems. In order to pursue this review, a research has been undertaken using the PUBMED database extracting articles from May, June, and July 2020.. Faced with the seriousness of the current pandemic, the world has concentrated efforts and shared scientific knowledge in an unprecedented way. The discovery of one or more safe and efficient vaccines to combat COVID-19 would be the best prospect for controlling the pandemic.

Keywords: Coronavirus, Coronavirus Infections; Vaccines; Plasma.

Submetido em: 31/7/2020

Aprovado em: 21/9/2020

*Farmacêutica e bioquímica. Professora adjunta do Instituto de Microbiologia Paulo de Góes. Departamento de Microbiologia Geral. Universidade Federal do Rio de Janeiro. E-mail: dirlei@micro.ufrj.br

²Bióloga. Pós-doutoranda no Instituto de Microbiologia Paulo de Góes. Departamento de Imunologia. Universidade Federal do Rio de Janeiro. E-mail: lucianaconde@biof.ufrj.br

INTRODUÇÃO

A recente pandemia causada pelo SARS-CoV-2 (Síndrome respiratória severa aguda por coronavírus 2, do inglês *severe acute respiratory syndrome 2* - Coronavirus) tem mobilizado esforços de toda a comunidade científica em busca de intervenções terapêuticas seguras e estratégias vacinais eficientes. A Organização Mundial de Saúde (OMS) nomeou oficialmente a doença causada pelo SARS-CoV-2 de COVID-19 (doença do coronavírus – 2019, do inglês *Coronavirus disease* – 2019). Até 21 de julho de 2020 foram registrados mais de 15 milhões de casos e 600 mil mortes no mundo, destacando o Brasil como o segundo país com maior número de casos e óbitos, apresentando mais de 2 milhões de casos e 80 mil mortes.¹ No entanto, as infecções por coronavírus (CoVs) não apresentam uma novidade científica, de fato, nas últimas duas décadas têm emergido pontualmente quadros de infecção respiratória e intestinal em humanos e animais.²

Em 2003, um CoV foi identificado como o causador da SARS (síndrome respiratória severa aguda, do inglês *Severe Acute Respiratory Syndrome*), classificada como pandemia após causar pneumonia em 30 países, totalizando aproximadamente 800 mortes.³ Até esse período, o CoV não era considerado uma ameaça para humanos. O vírus foi isolado em cultura de células e detectado utilizando amplificação do material genético pela técnica de reação em cadeia da polimerase (PCR). Na época, a OMS informou que a epidemia de SARS teria iniciado na Ásia, com a maioria dos casos ocorridos na China, logo depois atingindo outros continentes. Os pacientes infectados

apresentaram quadro de infecção aguda e conversão sorológica para IgG vírus-específicos.⁴

Logo após, foi identificado um CoV em uma criança de 8 meses que sofria de pneumonia e, posteriormente, em outras quatro crianças. O sorogrupo envolvido nessas infecções foi chamado de HCoV-NL e promoveu hospitalização das crianças que testaram positivo.⁵ O grupo de Hoek *et al.*⁶ descreveu em 2004, o HCoV-NL63, outro CoV capaz de infectar humanos, isolado de uma criança de 7 meses de idade acometida por bronqueolite e conjuntivite.⁶ Em 2012, outra caracterização de um CoV capaz de infectar humanos foi descrita na Arábia Saudita. A identificação foi feita a partir de um isolado clínico (escarro) de um homem de 60 anos que apresentou pneumonia aguda, falência renal e óbito.⁷ Os sintomas apresentados pelo indivíduo foram semelhantes àqueles encontrados nos pacientes com SARS em 2003. Esse novo coronavírus ficou famoso no mundo como o MERS-CoV (síndrome respiratória do Oriente Médio – Coronavírus, do inglês *Middle East respiratory syndrome coronavirus*). Os dados laboratoriais confirmaram até dezembro de 2018, 2.266 casos e 804 mortes em 27 países causados por MERS-CoV. A maioria dos casos (1.888) e mortes (730) reportados foram exclusivos da Arábia Saudita.⁸ A infecção em humanos foi descrita como uma provável zoonose, originária de dromedários.⁹

No final do ano de 2019 começamos a vivenciar uma pandemia por um novo coronavírus denominado SARS-CoV-2, que provoca a COVID-19. O vírus foi noticiado primeiramente na China (Wuhan) em dezembro de 2019 e se espalhou rapidamente pelo mundo. A COVID-19

é caracterizada pela ocorrência de sintomas comuns como febre, cansaço e tosse seca. Além disso, podem ser apresentados outros sintomas: dor de cabeça, dor de garganta, congestão nasal, conjuntivite, diarreia, erupção cutânea e perda de paladar e/ou olfato.¹⁰ Sintomas mais graves podem ser desenvolvidos por uma parte menor dos infectados, incluindo dificuldade de respirar e pneumonia severa que evoluem mal e com muitas complicações. Evidências radiológicas mostram aspecto de vidro fosco, compatível com pneumonia atípica.¹¹ Geralmente a gravidade está associada a comorbidades, como pressão alta, diabetes, câncer, problemas cardíacos e pulmonares.¹⁰ Este artigo de revisão tem como objetivo principal, gerar uma fonte de informações sobre o novo coronavírus e sinalizar as vacinas em estudo mais promissoras.

MATERIAIS E MÉTODOS

Este trabalho trata-se de uma revisão de bibliografia realizada através de pesquisa na base de dados PubMed no ano de 2020, durante os meses de maio, junho e julho. As pesquisas foram realizadas utilizando as palavras-chave: COVID-19, Coronavírus e SARS-CoV-2, onde os artigos científicos encontrados foram elencados no critério de inclusão conforme sua importância científica na área de vacinologia e no desenvolvimento da vacina contra o COVID-19 conforme julgamento dos autores. Para a seleção dos artigos científicos, foi considerado o escopo da revista, seu fator de impacto e a data mais recente de publicação.

Coronavírus e sua biologia

Os CoVs são vírus envelopados com fita única de RNA de sentido positivo, pertencentes à família

Coronaviridae e são categorizados taxonomicamente em quatro diferentes gêneros, representados pelas letras do alfabeto grego *alpha* (α), *beta* (β), *gamma* (γ) e *delta* (δ): alphacoronavirus, betacoronavirus, gammacoronavirus e deltacoronavirus.¹² São muito diversos fenotípica e genotipicamente, possuindo um genoma de 26–32 kb de comprimento. Entre os quatro gêneros, apenas os alphacoronavirus e betacoronavirus são descritos como capazes de infectar humanos causando sintomatologia branda a severa.² O nome “corona” foi dado após a observação por meio do microscópio eletrônico das projeções da superfície do vírus aparentando uma coroa.

Atualmente existem sete CoVs que são capazes de infectar seres humanos e gerar sintomatologia clínica em adultos e crianças, são eles: HCoV-229E e HCoV-NL63, do gênero alphacoronavirus; HCoV-HKU1, HCoV-OC43, MERS-CoV, SARS-CoV e o recém-descrito SARS-CoV-2, do gênero betacoronavirus.¹³ Os CoVs apresentam potencial zoonótico, com diversos animais envolvidos como hospedeiros ou reservatórios naturais. Estudos filogenéticos demonstram que os alphacoronavirus e betacoronavirus estão associados a morcegos e roedores, enquanto os gammacoronavirus e deltacoronavirus de aves como seu principal reservatório.¹⁴⁻¹⁵ De fato, estudos destacaram as espécies HCoV-229E e HCoV-NL63 provenientes de morcegos, sendo o HCoV-229E com a participação dos dromedários como hospedeiros intermediários.¹⁶⁻¹⁹

Vacinas mais promissoras no mundo

As vacinas são uma das principais invenções da humanidade, diretamente responsáveis pelo aumento

da expectativa de vida da população nos últimos séculos. Seu sucesso pode ser comprovado por mais de 200 anos, desde o experimento inicial de Edward Jenner em 1796, levando à subsequente erradicação da varíola no mundo.

Em 11 de março de 2020 a COVID-19 foi caracterizada pela OMS como pandemia, trazendo toda a atenção da comunidade científica mundial para o desenvolvimento de vacinas seguras e eficazes contra a doença.¹ Segundo a OMS, em 6 de julho de 2020, havia um total de 149 vacinas candidatas em estudo, entre elas, 19 se encontram em fase de avaliação clínica e 130 em fase de avaliação pré-clínica.²⁰

Atualmente, grande parte das vacinas candidatas com grande potencial, se baseiam na proteína de superfície S, chamada de *spike*, que é uma glicoproteína de membrana do tipo I.²¹⁻²³ A proteína *spike* se liga ao receptor da enzima conversora de angiotensina-2 (ACE-2) com alta afinidade e desta forma promove a entrada do vírus nas células do sistema respiratório humano.²³⁻²⁴ Monócitos e macrófagos expressam a ACE-2 em sua superfície, e, conseqüentemente, podem ser infectados pelo SARS-CoV-2.²⁵ Após sua entrada na célula humana, o vírus utiliza a célula hospedeira para sua replicação até causar sua destruição. A infecção por SARS-CoV-2 mostrou causar produção exacerbada de citocinas por monócitos e macrófagos, fenômeno chamado de tempestade de citocinas, envolvendo as citocinas IL-6, IL-1 β , IL-10, TNF, GM-CSF, IL-17, MCP-3 e IL-1ra, levando ao aparecimento de febre, inflamação aguda e síndrome de resposta inflamatória sistêmica, que pode provocar falência múltipla de órgãos.²⁶

As vacinas que se encontram em estágios mais avançados contra o SARS-CoV-2 são: a vacina da empresa Moderna, RNAm-1273 (RNA mensageiro sintético) que expressa a proteína *spike*, encapsulada em uma nanopartícula lipídica;²⁷⁻²⁸ vacina ChAdOx1 nCoV-1929 desenvolvida pela Universidade de Oxford e pela empresa AstraZeneca, composta por um vetor de adenovírus não replicante e a sequência da proteína *spike* do SARS-CoV-2; e a vacina PiCoVacc, utilizando vírus purificados inativados (Sinovac Biotech Ltd.).³⁰

A empresa de biotecnologia Moderna é pioneira no desenvolvimento de vacinas de RNAm. A vacina produzida pela empresa, RNAm-1273, possui estudo de fase I incluindo 45 adultos saudáveis de 18-55 anos de idade. Os voluntários receberam duas doses da vacina com 28 dias de intervalo. Foram aplicadas três concentrações diferentes (25 μ g, 100 μ g, ou 250 μ g), portanto cada grupo experimental foi composto por 15 indivíduos. A produção de anticorpos foi detectada após a primeira dose vacinal, demonstrando efeito dose-dependente, onde os maiores índices de produção de anticorpos específicos se encontravam nos indivíduos dos grupos que receberam a vacina em maiores concentrações. Após a segunda dose todos os títulos de anticorpos apresentaram um grande aumento em todas as doses vacinais e apresentaram poder neutralizante em dois ensaios diferentes. Efeitos adversos gerais foram reportados em mais de 50% dos indivíduos, incluindo fadiga, dor de cabeça, mialgia e dor no local da injeção. Efeitos adversos sistêmicos também foram reportados, mais comuns após a segunda dose vacinal,

sendo notáveis na maior concentração de vacina utilizada em 21% dos indivíduos deste grupo.²⁸

A vacina ChAdOx1 nCoV-19 mostrou ser imunogênica em camundongos e macacos rhesus promovendo resposta imune humoral e celular. O estudo em macacos rhesus chama atenção pela capacidade deste modelo animal se aproximar bastante ao humano. No grupo de macacos rhesus imunizados com dose única da ChAdOx1 nCoV-19 e desafiados com $2,6 \times 10^6$ TCID50 (dose infectante média capaz de infectar tecido de cultura, do inglês *Median tissue culture infectious dose*) de SARS-CoV-2, foi encontrada carga viral significativamente reduzida no lavado bronqueoalveolar e tecido do trato respiratório em relação ao grupo controle. Nenhum quadro de pneumonia foi observado nos animais imunizados.³¹ Esta vacina possui a vantagem de possuir uma versão chamada ChAdOx1 MERS, que demonstrou ser protetora contra MERS-CoV em primatas não humanos na forma de dose única.²⁹ No modelo murino, a ChAdOx1 nCoV-19 aparentou induzir forte resposta imune humoral e celular entre 9 a 14 dias após a imunização. Altos níveis de anticorpos neutralizantes foram detectados nos animais imunizados e uma forte resposta sistêmica de perfil TH1, apresentando produção de altos níveis de citocinas IFN- γ e TNF- α , e baixos níveis de citocinas IL-4 e IL-10.³¹

A análise da resposta imune celular da vacina ChadOx1 nCoV-19 apontou aumento do IFN- γ nos animais imunizados após 1 dia do desafio. No modelo de macacos rhesus, a vacina ChadOx1 nCoV-19 levou à produção de anticorpos vírus-específicos e neutralizantes encontrados 14 dias após a imunização. Ainda, foi avaliada

a presença do RNA subgenômico, que indica replicação viral. O RNA genômico foi alto nos pulmões do grupo controle e o RNA subgenômico em dois de três animais controles. No entanto, o RNA genômico foi encontrado significativamente em menor concentração nos animais vacinados, demonstrado em apenas um dos nove animais imunizados. As análises patológicas foram realizadas 7 dias após o desafio, onde nenhum animal vacinado apresentou alterações pulmonares, demonstrando análise histológica com aspecto normal. A carga viral também foi avaliada no tecido pulmonar de todos os animais de todos os grupos experimentais.³¹ Tais resultados sugerem que a vacina ChadOx1 nCoV-19 promove eficácia na prevenção de danos pulmonares quando usada em dose única.

A vacina produzida pela empresa Sinovac Biotech Ltd. é uma vacina de vírus inativados purificados, estudada por grupos de pesquisadores chineses, chamada PiCoVacc30 que tem apresentado resultados promissores. Foi reportada produção de anticorpos neutralizantes em camundongos, ratos e primatas não humanos. Nos testes, foram administradas três doses utilizando duas doses diferentes (3 μ g ou 6 μ g) que promoveram proteção parcial quando utilizadas 3 μ g ou completa (6 μ g) em macacos rhesus desafiados com SARS-CoV-2, indicando uma boa candidata para uso em humanos. Em estudos pré-clínicos *in vitro* e modelos de desafio, foram isoladas cepas de SARS-CoV-2 de lavado fluido bronqueoalveolar de 11 pacientes hospitalizados, entre eles pacientes da China (5), Itália (3), Suíça (1), Reino Unido (1) e Espanha (1). A obtenção do estoque de vírus foi feita em cultura de células

Vero, sendo produzido um total de 50 litros de cultura e feita a inativação com β -propiolactona, purificados por filtração seguida de cromatografia. Após imunização, na segunda e terceira semana, foram encontrados títulos altos de IgG específicos e, interessante, esses títulos foram semelhantes aos encontrados em pacientes humanos recuperados de COVID-19. Após o desafio com 10^6 TCID50 SARS-CoV-2, os macacos que receberam 6 μ g de vacina apresentaram proteção, demonstrando poucas alterações morfológicas pulmonares, significativa redução de carga viral e ausência de carga viral na faringe, região anal e pulmão 7 dias após o desafio. Não foram observadas reações como febre, perda de peso, perda de apetite ou desorientação mental. Com isso, foi demonstrada em macacos rhesus a segurança e proteção da vacina PiCoVacc na dosagem de 6 μ g.³⁰

No Brasil, encontra-se em testes clínicos tanto a vacina PiCoVacc quanto a ChAdOx1 nCoV-19. Nosso país se torna um importante local para testes clínicos pois se encontra na fase de intensa circulação e transmissão do SARS-CoV-2. Dessa forma, a proteção promovida pelas vacinas em estudo pode ser testada de forma mais eficiente e realista.

Perfil de resposta imune que uma vacina contra COVID-19 deveria apresentar

Quando se fala de desenvolvimento de vacinas, vários passos importantes precisam ser determinados. O conhecimento da biologia do microrganismo envolvido e correlatos de proteção são essenciais. No caso do MERS-CoV, foram encontradas evidências da importância da resposta imune inata, incluindo IFN e outras

citocinas. Também foi reportada a importância da resposta imune celular mediada por células T CD8+, as quais desempenham papéis essenciais na defesa do hospedeiro e em sua recuperação.³¹ Estudos comparativos entre anticorpos produzidos e células T em casos humanos com MERS, demonstraram que uma resposta de células T CD8+ foi encontrada mesmo na ausência de anticorpos.³² Demonstrando que, possivelmente, uma vacina para a COVID-19 também necessite de uma forte resposta imune celular associada à resposta mediada por anticorpos.

Imunidade de rebanho

A imunidade de rebanho é um conceito muito discutido quando se trata de proteção da população induzida pela imunização por uma vacina. Está sendo muito cogitado o seu papel na evolução da pandemia por SARS-CoV-2 pelos diversos países e cidades pelo mundo. O conceito de imunidade de rebanho implica a proteção indireta da população suscetível ao patógeno quando uma grande parte da população já se encontra imune.³³ Ou seja, uma certa porcentagem suficiente de indivíduos já entrou em contato com o patógeno natural ou artificialmente (no caso de uma vacina) sendo capaz de bloquear a circulação do vírus, e, dessa forma, conferir proteção àqueles que não tiveram contato com o patógeno. Por consequência, a prevalência do patógeno em questão declina.³³

Para SARS-CoV-2, de acordo com Randolph e Barreiro,³⁴ 2020; seria necessária uma taxa de 67% da população infectada para aquisição da imunidade de rebanho para declínio da incidência de infecção. Para chegar a esse número é necessário aplicar a

seguinte fórmula matemática: $1-1/R_0$, onde R_0 corresponde à média do número de infecções secundárias promovidas por um indivíduo infectado.³⁴

Estudo com plasma convalescente.

O passado ajudando o futuro!

Na ausência de uma vacina com eficácia protetora ou de um tratamento adequado e seguro, a utilização de técnicas antigas como a imunização artificial passiva com soro contendo anticorpos neutralizantes torna-se uma alternativa atraente no tratamento de doenças humanas infecciosas graves. A eficácia desta prática pode ser comprovada no tratamento de doenças de origem bacterianas que promovem infecções respiratórias (*Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae*), difteria, coqueluche, tétano e, principalmente, nas infecções virais (Ebola, raiva, hepatites, viroses respiratórias).³⁵ A utilização de plasma convalescente consiste na transfusão de plasma contendo anticorpos específicos e com capacidade neutralizante oriundos de indivíduos recuperados da doença em questão para indivíduos em estado grave, potencialmente neutralizando o patógeno circulante.³⁵

Recentemente com o surgimento de surtos causados pelo vírus Ebola em vários países da África, estudo demonstrou sucesso no uso de plasma convalescente como tratamento. De acordo com Griensven *et al.*³⁶ todos os 84 pacientes tratados com plasma convalescente apresentaram duração mais curta dos sintomas do que o grupo controle sem reações adversas graves associadas ao uso deste tratamento.³⁶ A possibilidade de sucesso com a transferência de plasma convalescente também foi explorada no tratamento

de infecções respiratórias agudas de etiologias virais. Pacientes portadores de SARS e influenza grave mostraram redução da mortalidade quando o plasma convalescente foi administrado logo após o início dos sintomas, sem demonstrar efeitos adversos.³⁷ Arabi *et al.*³⁸ demonstrou que o uso de plasma convalescente no tratamento de indivíduos acometidos com MERS-CoV também foi eficaz, diminuindo os sintomas e, por isso, foi indicado como terapia potencial.

O uso potencial de plasma convalescente na infecção pelo SARS-CoV-2 surge como uma estratégia interessante em casos pontuais. De acordo com Tiberghien *et al.*,³⁹ o tratamento com plasma convalescente seria indicado no início da infecção em pacientes que se encontram no grupo de risco, como idosos e pacientes com baixa saturação de oxigênio (abaixo de 94%). O tratamento iniciado até o 5º dia de infecção parece ser o mais indicado, com volume de duas unidades de 200-250 ml de transfusão de plasma em pacientes com peso entre 50 e 80 kg. A infusão deve ser lenta e sob monitoramento rigoroso.³⁹

No Brasil, podemos citar ensaios clínicos em andamento para certificação do uso seguro de plasma convalescente. Esses ensaios estão sendo realizados por instituições renomadas e de grande prestígio como o Hospital Israelita Albert Einstein, o Hospital Sírio Libanês, a Universidade de São Paulo (USP) e a Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto.

CONCLUSÃO

Todas as doenças causadas por CoVs em humanos demonstraram ser doenças zoonóticas com importante impacto epidemiológico e na

saúde coletiva, nos alertando para uma melhor avaliação da relação ambiente-vírus-hospedeiro, assim como, uma reflexão dos hábitos humanos. Destaca-se a participação do morcego como um importante hospedeiro para coronavírus revelando ser um elo importante na transmissão para humanos, já que sua presença nesse ciclo foi evidenciada na grande maioria dos casos que surgiram ao longo dos últimos anos. Torna-se uma prioridade tomar conhecimento de medidas que possam evitar a transmissão no futuro próximo de viroses de animais para humanos. Neste contexto, o desenvolvimento de novas técnicas de sequenciamento genético rápido e eficiente demonstram um papel de fundamental investimento científico.

A emergência do SARS-CoV-2 trouxe à superfície a importância da valorização da ciência como um pilar na construção estruturada de medidas eficientes de controle e combate a epidemias e pandemias que podem surgir repentinamente e provocar um processo de devastação mundial irreparável. Até o momento, nenhum tratamento se mostrou eficaz e seguro contra a COVID-19. Diversas vacinas estão em fase de testes pré-clínicos de estudo e um seleto número de vacinas candidatas encontram-se em uma corrida nunca vista na comunidade científica.

A descoberta de uma ou mais vacinas, que sejam eficientes e seguras, é a medida de controle mais eficaz que se possa ter em mãos para controle de uma pandemia. Com a inserção do processo de vacinação em massa da população, uma cobertura vacinal ampla e suficiente acarretará, de forma mais rápida, a imunidade de rebanho necessária para

bloquear a circulação do SARS-CoV-2. Paralelamente a isso, são necessários estudos *in vitro* e *in vivo* de interação entre vírus-hospedeiro para desvendar os muitos mistérios que ecoam sem respostas neste momento. Do mesmo modo, deveria ser promovido um grande suporte ao estudo de drogas no tratamento da COVID-19. Esses modelos de estudo levam tempo e precisam de investimento e dedicação árdua, sendo primordial o alinhamento entre ciência e política de governo.

REFERÊNCIAS

1. Worldometer [Internet]. Dover: [Dax]; 2020 [acesso em 21 jul 2020]. Disponível em: <https://www.worldometers.info/coronavirus/>
2. Junejo Y, Ozaşlan M, Safdar M, Khailany RA, Rehman S, Yousaf W, et al. Novel SARS-CoV-2/COVID-19: origin, pathogenesis, genes and genetic variations, immune responses and phylogenetic analysis. Gen Rep [Internet]. 2020 [acesso em: 21 jul 2020];20:100752. Disponível em: <https://www.elsevier.com/locate/genrep>
3. Peiris JS, Guan Y, Yuen KY. Severe acute respiratory syndrome. Nat Med [Internet]. 2004 [acesso em: 21 jul 2020];10(12 Suppl):S88-97. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nm1143> doi: <https://doi.org/10.1038/nm1143>
4. Drosten C, Gunther S, Preiser W, Werf S, Brodt HR, Becker S, et al. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. N Engl J Med. 2003;348(20):1967-76.
5. Fouchier RA, Hartwig NG, Bestebroer TM, Niemeyer B, de Jong JC, Simon JH, et al. A previously undescribed coronavirus associated with respiratory disease in humans. Proc Natl Acad Sci U S A [Internet]. 2004 [acesso em: 21 jul 2020];101(16):6212-6. Disponível em: <https://www.pnas.org/content/101/16/6212> doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.0400762101>

PubMed PMID: 15073334; PubMed Central PMCID: PMC395948.

6. van der Hoek L, Pyrc K, Jebbink MF, Vermeulen-Oost W, Berkhout RJ, Wolthers KC, et al. Identification of a new human coronavirus. Nat Med [Internet]. 2004 [acesso em: 21 jul 2020];10(4):368-73. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nm1024> doi: <https://doi.org/10.1038/nm1024> PubMed PMID: 15034574; PubMed Central PMCID: PMC7095789.

7. Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, Osterhaus AD, Fouchier RA. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. N Engl J Med [Internet]. 2012 [acesso em: 21 jul 2020];367(19):1814-20. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1211721> doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1211721>. Epub 2012 Oct 17. Erratum in: N Engl J Med. 2013 Jul 25;369(4):394. PubMed PMID: 23075143.

8. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): WHO MERS Global Summary and Assessment of Risk, August 2018 [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2018 [acesso em: 20 jun 2020]. Disponível em: https://www.who.int/csr/disease/coronavirus_infections/risk-assessment-august-2018.pdf

9. Memish ZA, Cotten M, Meyer B, Watson SJ, Alshafi AJ, Al Rabeeah AA, et al. Human infection with MERS coronavirus after exposure to infected camels, Saudi Arabia, 2013. Emerg Infect Dis [Internet]. 2014 [acesso em: 21 jul 2020];20(6):1012-5. Disponível em: https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/20/6/14-0402_article doi: <https://doi.org/10.3201/eid2006.140402>. PubMed PMID: 24857749; PubMed Central PMCID: PMC4036761.

10. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients

- infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* [Internet]. 2020 [acesso em: 21 jul 2020];395(10223):497-506. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30183-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30183-5/fulltext) doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
11. Xu XW, Wu XX, Jiang XG, Xu KJ, Ying LJ, Ma CL, et al. Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series. *BMJ* [Internet]. 2020 [acesso em: 21 jul 2020];368:m606. Disponível em: <https://www.bmj.com/content/368/bmj.m606> doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.m606>
12. Weiss SR, Navas-Martin S. Coronavirus pathogenesis and the emerging pathogen severe acute respiratory syndrome coronavirus. *Microbiol Mol Biol Rev* [Internet]. 2005 [acesso em: 21 jul 2020];69(4):635-64. Disponível em: <https://mmbr.asm.org/content/69/4/635> doi: <https://doi.org/10.1128/MMBR.69.4.635-664.2005>
13. Corman VM, Muth D, Niemeyer D, Drosten C. Hosts and Sources of Endemic Human Coronaviruses. *Adv Virus Res* [Internet]. 2018 [acesso em: 21 jul 2020];100:163-88. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0065352718300010?via%3Dihub> doi: <https://doi.org/10.1016/bs.aivir.2018.01.001>
14. Woo PC, Lau SK, Lam CS, Lau CC, Tsang AK, Lau JH, et al. Discovery of seven novel Mammalian and avian coronaviruses in the genus deltacoronavirus supports bat coronaviruses as the gene source of alphacoronavirus and betacoronavirus and avian coronaviruses as the gene source of gammacoronavirus and deltacoronavirus. *J Virol* [Internet]. 2012 [acesso em: 21 jul 2020];86(7):3995-4008. Disponível em: <https://jvi.asm.org/content/86/7/3995> doi: <https://doi.org/10.1128/JVI.06540-11>
15. Su S, Wong G, Shi W, Liu J, Lai ACK, Zhou J, et al. Epidemiology, genetic recombination, and pathogenesis of coronaviruses. *Trends Microbiol* [Internet]. 2016 [acesso em: 21 jul 2020];24(6):490-502. Disponível em: [https://www.cell.com/trends/microbiology/fulltext/S0966-842X\(16\)00071-8?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0966842X16000718%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/trends/microbiology/fulltext/S0966-842X(16)00071-8?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0966842X16000718%3Fshowall%3Dtrue) doi: <https://doi.org/10.1016/j.tim.2016.03.003>
16. Li W, Shi Z, Yu M, Ren W, Smith C, Epstein JH, et al. Bats are natural reservoirs of SARS-like coronaviruses. *Science* [Internet]. 2005 [acesso em: 21 jul 2020];310(5748):676-9. Disponível em: <https://science.sciencemag.org/content/310/5748/676> doi: <https://doi.org/10.1126/science.1118391>
17. Corman VM, Baldwin HJ, Tateno AF, Zerbinati RM, Annan A, Owusu M, et al. Evidence for an Ancestral Association of Human Coronavirus 229E with Bats. *J Virol* [Internet]. 2015 [acesso em: 21 jul 2020];89(23):11858-70. Disponível em: <https://jvi.asm.org/content/89/23/11858> doi: <https://doi.org/10.1128/JVI.01755-15>
18. Dijkman R, van der Hoek L. Human coronaviruses 229E and NL63: close yet still so far. *J Formos Med Assoc* [Internet]. 2009 [acesso em: 21 jul 2020];108(4):270-9. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0929664609600668?via%3Dihub> doi: [https://doi.org/10.1016/S0929-6646\(09\)60066-8](https://doi.org/10.1016/S0929-6646(09)60066-8)
19. Corman VM, Eckerle I, Memish ZA, Lijander AM, Dijkman R, Jonsdottir H, et al. Link of a ubiquitous human coronavirus to dromedary camels. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2016 [acesso em: 21 jul 2020];113(35):9864-9. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24857749/> doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1604472113>
20. World Health Organization. Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines [Internet]. [Geneva]: World Health Organization; 2020 [acesso em: 28 jul 2020]; Disponível em: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>
21. Cavanagh D. Structural polypeptides of coronavirus IBV. *J Gen Virol* [Internet]. 1981 [acesso em: 21 jul 2020];53(Pt 1):93-103. Disponível em: <https://www.microbiologyresearch.org/content/journal/jgv/10.1099/0022-1317-53-1-93> doi: <https://doi.org/10.1099/0022-1317-53-1-93>
22. Hussain A, Kaler J, Dubey AK. Emerging pharmaceutical treatments of novel COVID-19: a Review. *Cureus* [Internet]. 2020 [acesso em: 21 jul 2020];12(5):e8260. Disponível em: <https://www.cureus.com/articles/32407-emerging-pharmaceutical-treatments-of-novel-covid-19-a-review> doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.8260>
23. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh CL, Abiona O, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science* [Internet]. 2020 [acesso em: 21 jul 2020];367(6483):1260-3. Disponível em: <https://science.sciencemag.org/content/367/6483/1260> doi: <https://doi.org/10.1126/science.abb2507>
24. Li W, Moore MJ, Vasilieva N, Sui J, Wong SK, Berne MA, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature* [Internet]. 2003 [acesso em: 21 jul 2020];426(6965):450-4. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nature02145> doi: <https://doi.org/10.1038/nature02145>
25. Zhou L, Opalinska J, Sohail D, Yu Y, Mo Y, Bhagat T, et al. Aberrant epigenetic and genetic marks are seen in myelodysplastic leukocytes and reveal Dock4 as a candidate pathogenic gene on chromosome 7q. *J Biol Chem* [Internet]. 2011 [acesso em: 21 jul 2020];286(28):25211-

23. Disponível em: <https://www.jbc.org/content/286/28/25211> doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M111.235028>
26. Wang J, Jiang M, Chen X, Montaner LJ. Cytokine storm and leukocyte changes in mild versus severe SARS-CoV-2 infection: review of 3939 COVID-19 patients in China and emerging pathogenesis and therapy concepts. *J Leukoc Biol* [Internet]. 2020 [acesso em: 21 jul 2020];108(1):17-41. Disponível em: <https://jlb.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/JLB.3COVR0520-272R> doi: <https://doi.org/10.1002/JLB.3COVR0520-272R>
27. Tu YF, Chien CS, Yarmishyn AA, Lin YY, Luo YH, Lin YT, et al. A Review of SARS-CoV-2 and the Ongoing Clinical Trials. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2020 [acesso em: 21 jul 2020];21(7):2657. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/7/2657> doi: <https://doi.org/10.3390/ijms21072657>
28. Jackson LA, Anderson EJ, Roupheal NG, Roberts PC, Makhene M, Coler RN, et al. An mRNA Vaccine against SARS-CoV-2: preliminary report. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 [acesso em: 21 jul 2020];NEJMoa2022483. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2022483> doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2022483>
29. van Doremalen N, Haddock E, Feldmann F, Meade-White K, Bushmaker T, Fischer RJ, et al. A single dose of ChAdOx1 MERS provides protective immunity in rhesus macaques. *Science Adv* [Internet]. 2020 [acesso em: 21 jul 2020];6(24):eaba8399. Disponível em: <https://advances.sciencemag.org/content/6/24/eaba8399> doi: <https://doi.org/10.1126/sciadv.aba8399>
30. Gao Q, Bao L, Mao H, Wang L, Xu K, Yang M, et al. Development of an inactivated vaccine candidate for SARS-CoV-2. *Science* [Internet]. 2020 [acesso em: 21 jul 2020];369(6499):77-81. Disponível em: <https://science.sciencemag.org/content/369/6499/77> doi: <https://doi.org/10.1126/science.abc1932>
31. van Doremalen N, Lambe T, Spencer A, Belij-Rammerstorfer S, Purushotham JN, Port JR, et al. ChAdOx1 nCoV-19 vaccination prevents SARS-CoV-2 pneumonia in rhesus macaques. *BioRxiv* [Preprint]. 2020 [acesso em: 21 jul 2020]:2020.05.13.093195. Disponível em: doi: <https://doi.org/10.1101/2020.05.13.093195>
32. Zhao J, Alshukairi AN, Baharoon SA, Ahmed WA, Bokhari AA, Nehdi AM, et al. Recovery from the Middle East respiratory syndrome is associated with antibody and T-cell responses. *Sci Immunol*. 2017;2(14).
33. Fine PE. Herd immunity: history, theory, practice. *Epidemiol Rev*. 1993;15(2):265-302.
34. Randolph HE, Barreiro LB. Herd Immunity: Understanding COVID-19. *Immunity*. 2020;52(5):737-41.
35. Keller MA, Stiehm ER. Passive immunity in prevention and treatment of infectious diseases. *Clin Microbiol. Rev*. 2000;13(4):602-14.
36. van Griensven J, Edwards T, de Lamballerie X, Semple MG, Gallian P, Baize S, et al. Evaluation of convalescent plasma for Ebola virus disease in Guinea. *N Engl J Med*. 2016;374(1):33-42.
37. Mair-Jenkins J, Saavedra-Campos M, Baillie JK, Cleary P, Khaw FM, Lim WS, et al. The effectiveness of convalescent plasma and hyperimmune immunoglobulin for the treatment of severe acute respiratory infections of viral etiology: a systematic review and exploratory meta-analysis. *J Infect Dis* 2015;211(1):80-90.
38. Arabi YM, Hajeer AH, Luke T, Ravi-prakash K, Balkhy H, Johani S, et al. Feasibility of using convalescent plasma immunotherapy for MERS-CoV infection, Saudi Arabia. *E Inf Dis* [Internet]. 2016 Sept [acesso em: 19 out 2020];22(9):1554-61. Disponível em: https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/22/9/15-1164_article doi: <http://dx.doi.org/10.3201/eid2209.151164>.
39. Tiberghien P, de Lamballerie X, Morel P, Gallian P, Lacombe K, Yazdanpanah Y. Collecting and evaluating convalescent plasma for COVID-19 treatment: why and how? *Vox Sang*. 2020;115: 488-94.



REVISÃO DE LITERATURA

O laboratório clínico na pandemia COVID-19

CT(S) FABIO TRIACHINI CODAGNONE*¹
1º Ten (RM2-Md) ERIC COLODETTI SPALENZA*²

Resumo: Introdução: Em março de 2020 a Organização Mundial de Saúde declarou a pandemia COVID-19 (sigla oriunda do inglês, Corona Vírus Disease), recomendando que o foco dos países deveria ser detectar, proteger, tratar e reduzir a transmissão do vírus SARS-CoV-2. A partir desse contexto, diversos métodos laboratoriais foram produzidos, comercializados e aprovados para o uso, sem que validações laboratoriais prévias fossem realizadas, o que resultou em baixa acurácia diagnóstica. **Objetivo:** Este estudo tem por objetivo realizar uma breve revisão sobre os principais métodos de diagnóstico laboratorial da infecção pelo SARS-CoV-2 (Coronavírus), técnicas utilizadas, aspectos clínico-laboratoriais e suas limitações. **Metodologia:** Nesta revisão a busca bibliográfica foi desenvolvida em bases de dados como o Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) e Scientific Electronic Library Online (SciELO) entre os meses de dezembro de 2019 a junho de 2020. Foram consultadas as seguintes palavras-chave: Diagnosis, Laboratory Test, Coronavirus Infections, Betacoronavirus, Polymerase Chain Reaction, Immunoglobulin M, Immunoglobulin G e suas respectivas traduções para o português. A partir dessa pesquisa foram selecionados 28 artigos, os quais embasaram esta revisão. **Conclusão:** A análise da literatura permite-nos concluir que a utilização sequencial de métodos diretos e indiretos apresenta-se como a melhor estratégia para um diagnóstico preciso na COVID-19.

Palavras-chave: Testes Laboratoriais; Coronavirus; Sorologia; Carga Viral.

Abstract: Introduction: By March 2020, the World Health Organization announced Corona Virus Disease (COVID-19) as a global pandemic. They encourage countries to detect, prevent and treat, to reduce the spread of SARS-CoV-2 infection. On that scenario, several laboratory tests was developed, commercialized and authorized to use, despite no performance evidence, and it reveals low diagnostic accuracy. **Objective:** This study brief a narrative review on the main methods for laboratory diagnosis of SARS-CoV-2 (Coronavirus) infection, its techniques, clinical and laboratory aspects and limitations. **Methodology:** This review from bibliographic research on databases such as the Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) and Scientific Electronic Library Online (SciELO), between the months of December 2019 to June 2020. The following keywords were used for the search: Diagnosis, Laboratory Test, Coronavirus Infections, Betacoronavirus, Polymerase Chain Reaction, Immunoglobulin M, Immunoglobulin G and their translations into Portuguese. From this research, 28 articles were selected, which supported this review. **Conclusion:** The analysis of the literature shows as the best strategy for an accurate diagnosis in COVID-19 is a combined use of direct and indirect methods.

Keywords: Laboratory Test; Coronavirus; Serology; Viral Load.

Submetido em: 6/7/2020

Aprovado em: 21/9/2020

*¹Farmacêutico-Bioquímico. Encarregado da Divisão de Laboratório e Farmácia da Escola de Aprendizizes Marinheiros do Espírito Santo. Mestre em Farmacologia/Neurociência pela Universidade Federal do Paraná. E-mail: codagnone@marinha.mil.br

*² Médico. Ajudante da Divisão de Medicina da Escola de Aprendizizes Marinheiros do Espírito Santo. Especialista em Informática em Saúde.

INTRODUÇÃO

A COVID-19 é uma doença causada por um vírus denominado coronavírus (SARS-CoV-2) capaz de gerar um processo infeccioso com repercussões clínicas diversas, alta transmissibilidade e mortalidade considerável. Surgiu na China, em dezembro de 2019, e se expandiu muito rapidamente em diversos países no mundo.¹⁻⁴

Diante desta pandemia de repercussões incertas em diversas atividades da vida humana, estratégias têm sido direcionadas para a redução da transmissão viral, para o correto diagnóstico dos portadores assintomáticos e sintomáticos e na busca por tratamentos efetivos, o que tem exigido grandes esforços das mais diversas áreas das ciências médicas.⁵

Neste cenário, aparentemente caótico, entra o laboratório clínico fornecendo suporte às decisões clínicas e epidemiológicas.³⁻¹²

É sabido que 70% das decisões médicas são baseadas a partir de dados de exames complementares, sejam eles de análises clínicas e/ou imagem.¹³⁻¹⁵

Para que essas decisões sejam tomadas adequadamente, faz-se necessário o conhecimento pormenorizado de cada exame, de suas potencialidades e de suas limitações, de forma que idiossincrasias sejam evitadas.

Partindo das premissas anteriores, o objetivo deste artigo é fazer uma breve revisão dos principais métodos de diagnóstico laboratorial disponíveis para a COVID-19, em especial métodos diretos (detecção do vírus ou antígeno viral) e indiretos (detecção de anticorpos de diferentes classes). Os dados foram obtidos da literatura científica e selecionados com base nas percepções dos autores

a partir das experiências clínico-laboratoriais em suas rotinas diárias. As questões aqui levantadas poderão servir como base para que estudos posteriores possam ser conduzidos de forma sistemática, bem como contribuir para que a prática laboratorial seja aprimorada na COVID-19.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão de literatura cuja pesquisa bibliográfica foi desenvolvida em bases de dados como o Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) e Scientific Electronic Library Online (SciELO). O período de busca ocorreu de dezembro de 2019 a junho de 2020 e foram consultadas as seguintes combinações de palavras-chave: Diagnosis, Laboratory Test, Coronavirus Infections, Betacoronavirus, Polymerase Chain Reaction, Immunoglobulin M, Immunoglobulin G e suas respectivas traduções para o português. De um universo de 76 artigos, após a leitura dos seus resumos, foram selecionados 28 que de alguma forma corroborassem com a visão crítica dos autores. Foram selecionados artigos tanto na língua inglesa, quanto na língua portuguesa. Foram acrescidos, ainda, artigos de autoria dos autores e análises técnicas de entidades e comitês profissionais da área de análises clínicas e medicina laboratorial.

DISCUSSÃO DE RESULTADOS

O Vírus

O SARS-CoV-2 é uma coleção de moléculas com o genoma RNA que codifica cerca de 25 proteínas virais necessárias para infectar humanos e se replicar. Entre elas, a glicoproteína *spike* (S), a qual reconhece uma enzima humana no estágio

inicial da infecção, e duas proteases, que clivam proteínas virais e humanas: a RNA-polimerase, que sintetiza o RNA viral e a endorribonuclease.^{16,17}

A cápsula viral, em formato esférico com aproximadamente 100-120 nM, apresenta externamente uma bicamada lipídica que é sensível aos ácidos graxos (sabão, por exemplo). No interior está alojada a fita única com o genoma codificado por um RNA.¹⁶⁻¹⁷

Entre o conjunto de proteínas estruturais do SARS-CoV-2, as seguintes proteínas adquirem grande importância para a formação da arquitetura viral:

- Glicoproteína *spike* de superfície (S);
- Proteína de membrana (M);
- Glicoproteína de envelope (E);
- Proteína de nucleocapsídeo (N).

A proteína mais abundante é a M, já a proteína E é uma pequena proteína de membrana fundamental para formação e replicação viral. A denominada proteína S (do inglês *spike* – espícula em português), parece apresentar um papel preponderante para a “invasão” celular. Esta proteína apresenta diferentes domínios de ligação a receptores, em especial domínios de fusão e domínios transmembranas que permitem a ligação aos receptores da Enzima Conversora da Angiotensina 2, provavelmente a principal via de entrada no hospedeiro humano.¹⁶⁻¹⁷

O papel da proteína S na infectividade sugere um importante alvo para o desenvolvimento para testes diagnósticos baseados em antígenos, sendo que o conhecimento da estrutura viral é de extrema importância para a compreensão de como cada método laboratorial poderá se apresentar em termos de acurácia, sensibilidade e especificidade diagnóstica.¹⁷

As diferentes proteínas virais empregadas em ensaios diagnósticos, tanto nos métodos moleculares e sorológicos, poderão gerar resultados discrepantes quando comparados com métodos semelhantes, porém de fabricantes diferentes.¹⁸⁻¹⁹

MÉTODOS DIRETOS DE DIAGNÓSTICO DO SARS-COV-2 Reação em Cadeia da Polimerase (PCR)

Este teste é considerado o padrão ouro para o diagnóstico etiológico da COVID-19, em sua forma modificada denominada RT-PCR, o que significa Reação em Cadeia da Polimerase em Tempo Real.^{4,6,11-12,18,20} Esse método já é muito utilizado no diagnóstico e acompanhamento de outras infecções virais como as provocadas pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), arbovírus e hepatites.

Como todo teste diagnóstico está sujeito a interferências nas diferentes fases da análise laboratorial, denominadas pré-analíticas, analíticas e pós-analíticas, gerando tanto resultados falso-negativos, quanto falso-positivos.^{13,15,19-20} Embora hoje seja uma metodologia já massificada em diversos laboratórios clínicos pelo mundo, requer conhecimento especializado, equipamentos de valor relativamente alto, principalmente para países pouco desenvolvidos e estrutura laboratorial compatível (preferencialmente com uma área segregada, nível de biossegurança moderado a alto etc.).

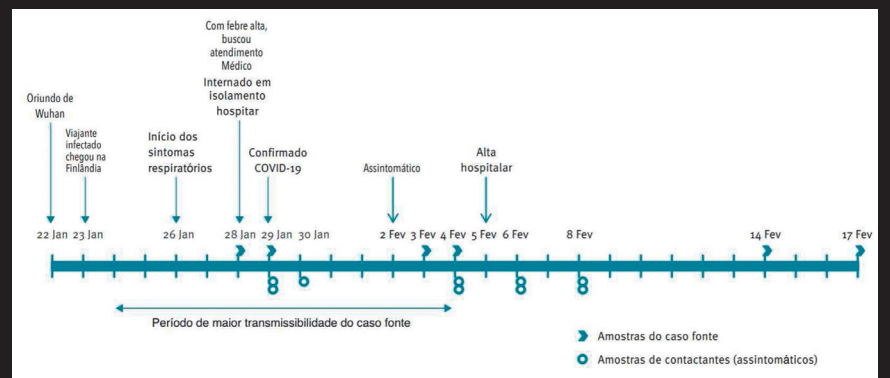
Estima-se que 40 a 70% dos erros laboratoriais ocorram na fase pré-analítica e no diagnóstico viral. Isso se repete com elevados índices de erros decorrentes de amostras identificadas incorretamente, coletas, transportes e armazenamentos inadequados; presença de substâncias interferentes etc.¹³⁻¹⁵

Já na fase analítica, embora menos sujeita a erros, a utilização de metodologias não validadas, bem como o uso de *primers* e *probes* incompatíveis poderão implicar resultados imprecisos.

O período adequado para coleta da amostra é fundamental

A importância e a rapidez desse método no diagnóstico da COVID-19 podem ser exemplificadas no comunicado elaborado pelas autoridades finlandesas no diagnóstico do primeiro caso naquele país.¹⁸ A sequência de eventos pode ser observada na figura 1.

Figura 1 - A importância dos métodos moleculares na rapidez do diagnóstico de COVID-19



Fonte: Traduzido de Haveri A., et al. (2020)¹⁸

para se evitar possíveis erros. As evidências sugerem que o período de incubação para o SARS-CoV-2 seja próximo de 6 dias (faixa de 2 a 11 dias), sendo o valor mediano entre o início dos sintomas e a admissão hospitalar próximo a 7 dias (faixa de 4 a 8 dias) com um período de duração de sintomas de 13 dias (5 a 24 dias).¹⁹

Portanto a coleta realizada no período de incubação ou sintomático poderá resultar em detecção viral, com maior chance de positividade a partir do momento que os sintomas se estabelecem.¹⁹

Fatores inerentes aos testes como a sensibilidade analítica do método (limiar de detecção), local de coleta do espécime clínico (a nasofaringe parece apresentar uma carga viral maior em relação à orofaringe) e os *primers/probes* utilizados também resultarão em uma maior ou menor sensibilidade diagnóstica.^{19, 21}

Em um estudo de coorte²¹ foi relacionada a localização de amostras (trato respiratório superior, inferior, fezes e urina) com a positividade do RT-PCR para SARS-CoV-2 em pacientes com diferentes apresentações de gravidade do quadro clínico. A apresentação clínica foi dividida em: leve, moderada, grave e crítica. As amostras foram coletadas sequencialmente no decorrer da progressão da doença.

O pico da carga viral nos casos graves/críticos ocorre frequentemente na segunda semana. Quanto mais tempo leva-se para atingir o pico, maior a carga viral quantificada no trato respiratório inferior. Em dois casos críticos houve a conversão da carga viral, em vias superiores, para negativa, enquanto nas vias inferiores manteve-se positiva.²¹

Não foi identificado vírus em nenhuma das 43 amostras urinárias coletadas durante o período de estudo ou em imagens de microscopia eletrônica de túbulos renais.

Muitos dos pacientes permaneceram com RT-PCR positivo, por mais de 14 dias. A única localização extrapulmonar foi o intestino.²¹

Sugere-se que, em casos graves, o teste RT-PCR coletado no trato respiratório inferior é mais elevado, fidedigno e indicador precoce da infecção, tendo grande importância.²¹

RT-PCR (in-House) Primer Gene E

Recentemente, a equipe de especialistas do Hospital Albert Einstein no Brasil adaptou uma metodologia baseada nas análises genéticas para quantificação viral.²²⁻²³ Segundo os pesquisadores, a partir da metodologia de Sequenciamento de Nova Geração poderão ser processadas simultaneamente até 1.536 amostras, 16 vezes maior do que o método RT-PCR.

Na figura 2, observam-se as sucessivas etapas de extração de material genético, amplificação do material genético, preparo de biblioteca de sequenciamento, utilizando *primers* universais, sequenciamento do DNA e análise de dados por meio de um *software* resultarão na análise das 1.536 amostras em até 72 horas. O método apresenta uma acurácia diagnóstica de 95,5% e uma especificidade de 100%.²⁴

MÉTODOS INDIRETOS DE DIAGNÓSTICO DO SARS-COV-2

Deteção de anticorpos por métodos sorológicos

A infecção COVID-19 também pode ser detectada indiretamente pela presença de anticorpos dirigidos contra o SARS-CoV-2. Diferentes classes de anticorpos (imunoglobulinas) estão envolvidas na resposta imunológica, destacando-se as de classe IgM, IgA e IgG. O diagnóstico sorológico é importante na elucidação de quadros infecciosos de natureza leve a moderada e cujos sintomas iniciaram-se há, aproximadamente, 2 semanas. A sorologia também é importante para entender as características epidemiológicas da doença, através dos inquéritos soropidemiológicos, identificando indivíduos transmissores assintomáticos, contactantes e indivíduos potencialmente protegidos da infecção.²⁵⁻³¹

Os métodos diagnósticos sorológicos quantitativos serão importantes, ainda, na avaliação da resposta imunológica individual frente às vacinas, permitindo inferir a necessidade de utilização ou não de múltiplas doses para se atingir um efeito protetor.³¹

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS SOROLÓGICOS QUALITATIVOS Imunocromatografia (testes rápidos)

Os testes rápidos são métodos simples, custo efetivos e de fácil execução. Devido a sua rapidez no resultado podem ser utilizados massivamente para o diagnóstico em situações de pandemias, no prognóstico epidemiológico através de inquéritos soropidemiológicos e nas medidas de controle de doenças. Seus resultados são gerados em aproximadamente 15 minutos e determinam, tão somente, a presença ou ausência de anticorpos na amostra.^{3,27-28,31} Em decorrência da urgência epidemiológica, uma infinidade de testes rápidos para o diagnóstico de SARS-CoV-2 foram produzidos e seu uso autorizado por agências reguladoras de diferentes países. Esses testes têm apresentado acurácia diagnóstica variável alguns, inclusive, com péssimo desempenho.

Essas diferenças decorrem do uso de diferentes proteínas (epítopos) virais empregadas na captação dos anticorpos e de outras características metodológicas como captação total de anticorpos (captação simultânea, sem discriminação) ou captação discriminatória de anticorpos da classe IgM e IgG.^{3,27-28, 31}

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS SOROLÓGICOS QUANTITATIVOS Enzima Imunoensaio (ELISA)

O teste de ELISA é um imunoensaio qualitativo/quantitativo, de fácil execução, alta reprodutibilidade, extrema sensibilidade, facilmente adaptado à automação e de baixo custo.³²

Nesta metodologia anticorpos podem ser estimados depois da incubação

Figura 2 - Representação esquemática do método RT-PCR (in-House) Primer Gene E



Fonte: Hospital Israelita Albert Einstein (2020) Disponível em: <https://vidasaudavel.einstein.br/coronavirus/einstein-desenvolve-o-1o-teste-genetico-para-deteccao-do-novo-coronavirus/>

do soro em uma placa de poliestireno contendo antígenos adsorvidos. Após a adição de anticorpos conjugados a uma enzima e diversas lavagens com solução tampão, o complexo antígeno/anticorpo/enzima agirá sobre um substrato (cromógeno) gerando uma mudança de coloração na solução, podendo ter sua absorvância mensurada.³³

Na COVID-19 o princípio consiste na detecção de anticorpos dirigidos contra antígenos virais (usualmente anti-S, anti-E ou anti-N para SARS-CoV-2).²⁵⁻²⁹

Como toda doença infecciosa, o valor preditivo do ELISA para SARS-CoV-2, ou seja, o quão o ensaio determinará com acurácia o verdadeiro **status** infeccioso do paciente, dependerá da prevalência da infecção por SARS-CoV-2 na população e do **status** imunológico do paciente no momento da coleta (se antes ou após 14 dias do início dos sintomas).³²

Em geral, uma alta prevalência da infecção na população, resultará em um alto valor preditivo positivo do ensaio, em compensação em áreas de baixa prevalência um resultado positivo deverá ser interpretado com cautela.³²

Embora os resultados do ELISA sejam geralmente interpretados qualitativamente como reagente ou não reagente, o nível quantitativo de um ELISA reagente influencia o valor preditivo do resultado: quanto maior o valor de um resultado reativo, maior será seu valor preditivo positivo. De forma geral, os testes de ELISA com resultados falso-positivos apresentam um baixo nível de reatividade.³²

Ressalta-se que os testes de ELISA utilizados atualmente produzem poucos resultados falso-positivos em

decorrência do aumento de sua especificidade. Este fato resulta das novas técnicas de obtenção de antígenos virais por proteínas recombinantes e/ou por peptídeos sintéticos.³²

Na Alemanha esse tipo de teste foi utilizado massivamente e, além da usual pesquisa de anticorpos anti-SARS-CoV-2 das classes IgM e IgG, foi utilizada a pesquisa de anticorpos de fase aguda da classe IgA com grande acurácia diagnóstica.²⁹ Esses resultados foram confirmados pelo Programa de Avaliação de Kits de Diagnóstico para SARS-CoV-2, onde a detecção de anticorpos IgA utilizando um painel de amostras positivas em diferentes fases da COVID-19 apresentou uma acurácia de 90,2% (quando realizada em pacientes com >10 dias de sintomas) e 78% em todos os dias (sem discriminar o número de dias após início dos sintomas).²⁴

A associação entre testes diagnósticos como PCR (no início da doença) e ELISA (após 14 dias do início dos sintomas) pode aumentar a acurácia diagnóstica para próxima de 98,6%, em contrapartida de 51,9% com o PCR como único teste.¹⁰

Acredita-se que a maioria dos anticorpos é produzida contra a proteína mais abundante do SARS-CoV-2, as nucleoproteínas, e por conseguinte a detecção desses anticorpos aumentaria a sensibilidade diagnóstica. Entretanto, o domínio de ligação ao receptor da proteína S é responsável pelo acoplamento viral. Esses anticorpos-S poderão ser mais específicos, pois podem ser neutralizantes.^{10,16} **Kits** diagnósticos que associem a detecção desses dois anticorpos poderão ter desempenho otimizado no diagnóstico, prognóstico e na eventual imunização vacinal.

Detecção de anticorpos por métodos quimioluminescentes

Esses métodos usam o mesmo princípio do método ELISA - formação de imunocomplexos -, porém utilizando uma substância marcadora denominada fluoróforo em vez da substituição da enzima.²⁶

A quimioluminescência é a produção de radiação luminosa eletromagnética (inclusive ultravioleta ou infravermelha) por uma reação química. O processo químico da quimioluminescência envolve a absorção, pelos reagentes, de energia suficiente para a geração de um complexo ativado, o qual se transforma em um produto eletronicamente excitado. A intensidade da emissão depende da velocidade de reação, da eficiência na geração de moléculas em um estado excitado e do fluoróforo, que pode ser considerado como a substância que produz a emissão. Esse método derivado da química analítica foi adaptado na rotina dos laboratórios clínicos, para sistemas automatizados de diversos fabricantes, sendo amplamente empregado no diagnóstico sorológico de doenças infectocontagiosas, imunológicas, mensuração de hormônios e drogas.³⁴ No diagnóstico da COVID-19 esse método também tem sido empregado para avaliar a presença ou ausência de anticorpos da classe IgM e IgG.²⁵⁻²⁶

Alguns métodos têm apresentado um desempenho limitado na elucidação diagnóstica se aplicados num período abaixo de 14 dias do início dos sintomas da COVID-19, o que resulta em uma acurácia diagnóstica próxima a 64%, no caso da imunoglobulina da classe IgM.²⁴⁻²⁶

DISCUSSÃO

A despeito da rapidez com que surgiram os testes para o diagnóstico da COVID-19 surgiram, também, incertezas sobre a acurácia desses testes. A validação dos *kits* em diversos países de maneira acelerada, a qualidade de obtenção e os tipos de proteínas virais utilizadas, a diversificação no uso de *primers* e *probes* resultaram em diferenças significativas quanto à sensibilidade e especificidade, assim como o limiar de detecção dos métodos.²⁴⁻²⁹

Embora a detecção viral por RT-PCR seja o padrão ouro para diagnóstico da COVID-19, não se sabe ao certo sua validade como critério prognóstico da gravidade da doença.^{6-12,18,20-21} De uma forma geral há inconsistência se uma carga viral elevada poderá ser indicativa de um prognóstico desfavorável da doença.²¹ A princípio, parece que o aumento da carga viral não seria um fator preponderante para o agravamento do quadro clínico, sendo a resposta imunológica frente ao SARS-CoV-2, a principal razão da piora clínica através do que se denominou “tempestade de citocinas”. A alteração de mediadores pró-inflamatórios como: proteína C reativa, procalcitonina, velocidade de hemossedimentação, dímero D e ferritina em pacientes com COVID-19, corroboram essa teoria.^{11,19}

A interpretação molecular dos testes RT-PCR apresentam classificações distintas entre países. Nos Estados Unidos se duas proteínas nucleocapsídeos N1 e N2 testam positivo, o caso é considerado positivo laboratorialmente, já na China em testes com três alvos (N, S e E, por exemplo), um resultado positivo para dois ou mais alvos é considerado como padrão de positividade. De uma forma geral a

carga viral não está indicada como parâmetro de severidade da doença e para monitorar resposta terapêutica da COVID-19.⁸

No que tange aos métodos indiretos, embora diversos testes sorológicos já estejam disponíveis, algumas questões permanecem incertas, como: a dinâmica da resposta imunológica e o papel dos anticorpos na imunidade protetiva. Acredita-se que altos títulos de anticorpos IgG detectados por ELISA possam estar correlacionados com a formação de anticorpos neutralizantes.³⁵ Outrossim, uma resposta efetiva, via IgA, poderá diferenciar um indivíduo que será assintomático ou não.³⁰

Uma vez que os anticorpos IgM são notoriamente não específicos, e uma resposta IgG requer semanas, a detecção sorológica terá um papel importante nos diagnósticos confirmatórios ou tardios, na determinação da imunidade dos profissionais de saúde e avaliação do progresso da epidemia.

Já os testes rápidos para detecção de anticorpos têm sido amplamente desenvolvidos e comercializados, porém sua qualidade é variável. Muitos fabricantes não revelam a natureza dos antígenos utilizados, levando a uma grande variação de sensibilidade e especificidade. A interpretação de seus resultados deve ser vista com cautela, visto o percentual elevado de resultados falso-negativos.²⁴

Em estudo recente realizado no Brasil, a sensibilidade de um teste imunocromatográfico utilizado em grande escala no país foi de 55% em amostras capilares, por sua vez em amostras de soro o desempenho foi semelhante ao método de ELISA para detecção de IgG, chegando a 96% de concordância. Diante desse resultado sugere-se que a realização

de tal teste somente seja feita em amostras de soro ou plasma e não provenientes de coletas capilares.²⁸

Um estudo de soroprevalência conduzido em Wuhan, na China, menos de 4% da população estudada apresentou um resultado sorológico positivo, o que indica uma grande probabilidade de novos surtos epidêmicos da doença, o que pode demandar ainda mais dos sistemas de saúde, em especial dos laboratórios clínicos.³⁶

CONCLUSÃO

Esta revisão versou sobre as principais metodologias utilizadas no diagnóstico molecular e sorológico na pandemia COVID-19, buscando compreender as vantagens e limitações dos diferentes métodos de diagnóstico laboratorial para a pesquisa direta ou indireta para SARS-CoV-2, a partir da análise da literatura científica e da experiência de seus autores. Embora as evidências não se encerrem neste breve relato, os artigos consultados permitem-nos concluir, até o presente momento, que a associação sequencial entre os métodos de detecção laboratorial moleculares (RT-PCR) e sorológicos (ELISA e quimioluminescência) é o que há de mais efetivo na elucidação diagnóstica da COVID-19.

REFERÊNCIAS

1. Rodriguez-Morales AJ, Gallego V, Escalera-Antezana JP, Méndez CA, Zambrano LI, Franco-Paredes C, Suárez JA, Rodriguez-Enciso HD, Balbin-Ramon GJ, Savio-Larriera E, Risquez A, Cimerman S. COVID-19 in Latin America: The implications of the first confirmed case in Brazil. *Travel Med Infect Dis* [Internet]. 2020 May-Jun [acesso em 19 set 2020];35:101613. Disponível em: <https://>

- linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1477893920300806
2. Ward JW, del Rio C. The COVID-19 Pandemic: an epidemiologic, public health, and clinical brief. *Clin Liver Dis* [Internet]. 2020 [acesso em 20 jun 2020];15(5):170–4. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/cld.973>
 3. Abbasi J. The promise and peril of antibody testing for COVID-19. *JAMA* [Internet]. 2020 May [acesso em 06 set 2020];323(19):1881. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2764954>
 4. Lippi G, Plebani M. The critical role of laboratory medicine during coronavirus disease 2019 (COVID-19) and other viral outbreaks. *Clin Chem Lab Med* [Internet]. 2020 Jun 25 [acesso em 06 set 2020];58(7):1063–9. Disponível em: <https://www.degruyter.com/view/journals/cclm/58/7/article-p1063.xml>
 5. Abd El-Aziz TM, Stockand JD. Recent progress and challenges in drug development against COVID-19 coronavirus (SARS-CoV-2) - an update on the status. *Infect Genet Evol* [Internet]. 2020 Sep [acesso em 19 set 2020];83:104327. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1567134820301581>
 6. Plebani M, Lippi G. Molecular diagnostics at the times of SARS-CoV-2 outbreak. *Diagnosis* [Internet]. 2020 May 26 [acesso em 06 set 2020];7(2):149–50. Disponível em: <https://www.degruyter.com/view/journals/dx/7/2/article-p149.xml>
 7. Hong KH, Lee SW, Kim TS, Huh HJ, Lee J, Kim SY, et al. Guidelines for laboratory diagnosis of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Korea. *Ann Lab Med*. 2020;40(5):351–60.
 8. Tang Y-W, Schmitz JE, Persing DH, Stratton CW, McAdam AJ, editor. Laboratory diagnosis of COVID-19: current issues and challenges. *J Clin Microbiol* [Internet]. 2020 Apr 3 [acesso em 06 set 2020];58(6):1–22. Disponível em: <http://jcm.asm.org/lookup/doi/10.1128/JCM.00512-20>
 9. Fang FC, Naccache SN, Greninger AL. The laboratory diagnosis of COVID-19: frequently asked questions. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2020 Jun 8 [acesso em 06 set 2020];26(6):979–93. Disponível em: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0924977X16300050%5Cnhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27139079>
 10. Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A. Interpreting diagnostic tests for SARS-CoV-2. *JAMA* [Internet]. 2020 Jun 9 [acesso em 06 set 2020]; 323(22):2249. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2765837>
 11. Galli C, Plebani M. Clinical laboratory and SARS-CoV-2 infection: where do we stand? *Clin Chem Lab Med* [Internet]. 2020 Jun 25 [acesso em 06 set 2020];58(7):1139–41. Disponível em: <https://www.degruyter.com/view/journals/cclm/58/7/article-p1139.xml>
 12. Hadaya J, Schumm M, Livingston EH. Testing individuals for Coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA* [Internet]. 2020 May 19 [acesso em 06 set 2020];323(19):1981. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2764238>
 13. Codagnone FT, Alencar SMF, Shcolnik W, Chaves SRDS, Silva LA, Henriques VHO, et al. The use of indicators in the pre-analytical phase as a laboratory management tool. *J Bras Patol e Med Lab* [Internet]. 2014 [acesso em 06 set 2020];50(2):100–4. Disponível em: <http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/1676-2444.20140002>
 14. Codagnone FT, Guedes S de S. Buscando a eficiência laboratorial por meio de indicadores de qualidade : ênfase na fase pré-analítica. *Rev Acreditação*. 2014;8(2014):27–41.
 15. Codagnone FT, Alencar SMF, Silva LA, Chaves SRDS, Melo FSF, Henriques VHO. A Avaliação de indicadores de qualidade da fase pré-analítica no serviço de análises clínicas do Hospital Naval Marcílio Dias. *Arq Bras Med Nav*. 2013;73(1):27–32.
 16. Torres R, Rinder HM. Double-Edged spike. *Am J Clin Pathol* [Internet]. 2020 May 5 [acesso em 06 set 2020];153(6):709–11. Disponível em: <https://academic.oup.com/ajcp/article/153/6/709/5823978>
 17. Pillay TS. Gene of the month: the 2019-nCoV/SARS-CoV-2 novel coronavirus spike protein. *J Clin Pathol* [Internet]. 2020 Jul 6 [acesso em 19 set 2020];73(7):366–9. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32376714>
 18. Haveri A, Smura T, Kuivanen S, Österlund P, Hepojoki J, Ikonen N, et al. Serological and molecular findings during SARS-CoV-2 infection: the first case study in Finland, January to February 2020. *Eurosurveillance* [Internet]. 2020 Mar 19 [acesso em 06 set 2020];25(11):1–6. Disponível em: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.11.2000266>
 19. Lippi G, Simundic A-M, Plebani M. Potential preanalytical and analytical vulnerabilities in the laboratory diagnosis of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Clin Chem Lab Med* [Internet]. 2020 Jun 25 [acesso em 06 set 2020];58(7):1070–6. Disponível em: <https://www.degruyter.com/view/journals/cclm/58/7/article-p1070.xml>
 20. Katz AP, Civantos FJ, Sargi Z, Leibowitz JM, Nicolli EA, Weed D, et al. False positive reverse transcriptase polymerase chain reaction screening for SARS-CoV-2 in the setting of urgent head and neck surgery and otolaryngologic emergencies during the pandemic: clinical implications. *Head Neck* [Internet]. 2020 Jul 12 [acesso em 06 set 2020];42(7):1621–8. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/hed.26317>

ARQUIVOS BRASILEIROS DE MEDICINA NAVAL
O laboratório clínico na pandemia COVID-19

21. Lui G, Ling L, Lai CK, Tso EY, Fung KS, Chan V, et al. Viral dynamics of SARS-CoV-2 across a spectrum of disease severity in COVID-19. *J Infect* [Internet]. 2020 Aug [acesso em 06 set 2020];81(2):318–56. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0163445320302255>
22. Kasteren PB, Veer B, Brink S, Wijsman L, de Jonge J, Brandt A, et al. Comparison of seven commercial RT-PCR diagnostic kits for COVID-19. *J Clin Virol* [Internet]. 2020 Jul [acesso em 06 set 2020];128(April):104412. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104412>
23. Sekulic M, Harper H, Nezami BG, Shen DL, Sekulic SP, Koeth AT, et al. Molecular detection of SARS-CoV-2 infection in FFPE samples and histopathologic findings in fatal SARS-CoV-2 cases. *Am J Clin Pathol* [Internet]. 2020 May 26 [acesso em 06 set 2020];1–11. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32451533>
24. Controllab, Sociedade Brasileira de Patologia Clínica. Programa de avaliação de kits de diagnóstico para SARS-CoV-2. Relatório da primeira avaliação de ensaio de proficiência para todos os métodos de detecção do SARS-CoV-2 [Internet]. Rio de Janeiro: Controllab; 2020 [acesso em 06 set 2020]. Disponível em: <https://testecovid19.org/avaliacoes/>
25. Padoan A, Sciacovelli L, Basso D, Negrini D, Zuin S, Cosma C, et al. IgA -Ab response to spike glycoprotein of SARS-CoV-2 in patients with COVID-19: a longitudinal study. *Clin Chim Acta* [Internet]. 2020 Aug [acesso em 06 set 2020];507(January):164–6. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0009898120301819>
26. Padoan A, Cosma C, Sciacovelli L, Faggian D, Plebani M. Analytical performances of a chemiluminescence immunoassay for SARS-CoV-2 IgM/IgG and antibody kinetics. *Clin Chem Lab Med* [Internet]. 2020 Jun 25 [acesso em 06 set 2020];58(7):1081–8. Disponível em: <https://www.degruyter.com/view/journals/cclm/58/7/article-p1081.xml>
27. Zhengtu L, Yongxiang Y, Xiaomei L, Nian X, Yang L, Shaoqiang L et al. Development and clinical application of a rapid IgM-IgG combined antibody test for SARS-CoV-2 infection diagnosis. *J Med Virol* [Internet]. 2020 Sep 13 [acesso em 06 set 2020];92(9):1518–24. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jmv.25727>
28. Santos VA dos, Rafael MM, Sabino EC, Duarte AJ da S. Sensitivity of the Wondfo One Step COVID-19 test using serum samples. *Clinics* [Internet]. 2020 May 25;75:6061 [acesso em 06 set 2020]. Disponível em: <https://www.clinicsjournal.com/article/sensitivity-of-the-wondfo-one-step-covid-19-test-using-serum-samples/>
29. Jääskeläinen AJ, Kekäläinen E, Kallio-Kokko H, Mannonen L, Kortela E, Vapalahti O, et al. Evaluation of commercial and automated SARS-CoV-2 IgG and IgA ELISAs using coronavirus disease (COVID-19) patient samples. *Eurosurveillance* [Internet]. 2020 May 7;25(18):1–8 [acesso em 06 set 2020]. Disponível em: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.18.2000603>
30. Yin XC, Röttschke O, Tan E-K. The role of IgA in COVID-19. *Brain Behav Immun* [Internet]. 2020 Jul [acesso em 06 set 2020];87(May):182–3. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32454136>
31. Krammer F, Simon V. Serology assays to manage COVID-19. *Science* [Internet]. 2020 [acesso em 06 set 2020];368(6495):1060–2. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32414781>
32. Codagnone FT, Casarotto P. Gestante com Western Blot – HIV indeterminado. Tratar, ou não tratar. Uma visão laboratorial. *Infarma - Ciências Farm.* 2011;23(1/2):9–12.
33. The enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). *Bull World Health Organ* [Internet]. 1976 [acesso em 06 set 2020];54(2):129–39. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/260884>
34. Correa E, Vitorino A. A quimiluminescência como ferramenta analítica: do mecanismo a aplicações da reação do luminol em métodos cinéticos de análise. *Quim Nov.* 2002;25(6):1003–11.
35. Melgaço JG, Azamor T, Ano Bom APD. Protective immunity after COVID-19 has been questioned: what can we do without SARS-CoV-2-IgG detection? *Cell Immunol* [Internet]. 2020 Jul [acesso em 06 set 2020];353(April):104114. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2020.104114>
36. Xin X, Jian S, Sheng N, Huiyuan L, Yaozhong K, Min L, et al. Seroprevalence of immunoglobulin M and G antibodies against SARS-CoV-2 in China. *Nat Med* [Internet]. 2020 Aug 5 [acesso em 06 set 2020];26(8):1193–5. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32504052>



A ÚLTIMA FRONTEIRA

Existe uma Amazônia no mar para ser protegida e preservada.

Acesse o nosso site e saiba mais
www.marinha.mil.br



SIGA A MARINHA NAS REDES SOCIAIS:



/marinhaoficial



/mboficial



@marinhaoficial



/marmilbr



/marinhaoficial



MARINHA DO BRASIL

Protegendo nossas riquezas, cuidando da nossa gente.

ARTIGO ORIGINAL

Perda de peso e resultados metabólicos da gastroplastia em Y-de-Roux em homens *versus* mulheres

CF (Md) RICARDO SILVA GUIMARÃES*¹
1º Ten (Md) CAROLINE MAFRA DE CARVALHO MARQUES*²
CT (Md) YASMINE DE AGUIAR MERCANTE*³
CC (Md) BEATRIZ DELVAUX TURANO PESSOA SOARES*⁴
ROSA ELEONÔRA SALERMO SOARES*⁵

Resumo: Introdução: A obesidade grau III é um problema de saúde pública no Brasil, em especial por estar relacionada com a gênese de tantos agravos e suas graves sequelas, como hipertensão e diabetes. O tratamento pode ser realizado por medidas conservadoras ou pela gastroplastia, sendo evidenciada melhores respostas nesta abordagem. Estudos têm demonstrado diferença entre homens e mulheres quanto aos resultados esperados no pós-operatório. **Objetivo:** Comparar a perda de peso e resultados metabólicos da gastroplastia em Y-de-Roux entre homens e mulheres. **Pacientes e Métodos:** Foi realizado um estudo descritivo em que pacientes de dois grupos, do sexo feminino e do sexo masculino, submetidos à gastroplastia redutora em Y-de-Roux foram investigados para os resultados da perda de peso, hipertensão, diabetes e dislipidemia, após um período mínimo de 2 anos de cirurgia. **Resultados:** Dos 208 pacientes investigados, 75,98% eram mulheres. A perda de peso mantida após 2 anos foi de 82,05%. A remissão da hipertensão, diabetes e dislipidemia foi respectivamente de 60,53%, 81,82% e 77,27%. Houve uma diferença significativa na dislipidemia (p-valor de 0,023) ao comparar o resultado entre os dois grupos, sendo menor entre as mulheres. **Conclusão:** A gastroplastia redutora em Y-de-Roux tem um índice de sucesso para perda de peso superior a 80%; com diminuição significativa das comorbidades e uma tendência de melhor resultado para as mulheres, especialmente relacionado à variável dislipidemia.

Palavras-chave: Cirurgia Bariátrica; Avaliação de Processos e Resultados em Cuidados de Saúde; Mulheres.

Abstract: Introduction: Grade III obesity is a public health problem in Brazil, especially because it is related to the genesis of so many diseases and their serious consequences, such as hypertension and diabetes. The treatment can be performed through conservative measures or by gastroplasty, with better responses with the latter approach. Studies have shown a great difference between men and women concerning expectations of the surgery success. **Objective:** To compare weight loss and metabolic outcomes of roux-en-y gastroplasty between men and women. **Patients and Methods:** A descriptive study was carried out in which patients from two groups, male and female, who underwent Roux-en-Y reductive gastroplasty were investigated for weight loss, hypertension, diabetes and dyslipidemia after a minimum of 2 years from the surgery. **Results:** Of the 208 patients investigated, 75.98% were women. The weight loss maintained after 2 years was 82.05%. The remission of hypertension, diabetes and dyslipidemia were 60.53%, 81.82% and 77.27% respectively. There was a (p = 0.023) in dyslipidemia comparing the surgery results between men and women, being lower in the latter. **Conclusion:** Reducing Roux-en-Y gastric bypass has a success rate for weight loss greater than 80%. There a significant decrease in comorbidities and a trend towards a better outcome for the female sex, especially those related to dyslipidemia.

Keywords: Bariatric Surgery; Outcome and Process Assessment, Health Care; Women.

Submetido em: 31/8/2020

Aprovado em: 23/10/2020

*1Chefe da Clínica de Cirurgia Geral do Hospital Naval Marcílio Dias. Mestrando do Programa de Mestrado Profissional em Saúde Materno-Infantil, Faculdade de Medicina, Universidade Federal Fluminense. E-mail: silva.guimaraes@marinha.mil.br

*2Cirurgiã Geral no Hospital Naval Marcílio Dias. E-mail: mafra.cmarques@gmail.com

*3Cirurgiã Geral no Hospital Naval Marcílio Dias.

*4Cirurgiã Geral no Hospital Naval Marcílio Dias.

*5Professora Titular do Departamento de Medicina Clínica da Universidade Federal Fluminense. Doutora em Medicina (Doença Infecciosas e Parasitárias) pela Universidade Federal do Rio de Janeiro, UFRJ, Brasil.

INTRODUÇÃO

Questões relacionadas aos hábitos alimentares e à saúde da população vêm sendo analisadas com grande interesse por vários estudos em diferentes áreas de conhecimento. A obesidade vem se tornando um problema de saúde pública e assumindo níveis epidêmicos.¹ Os gastos em saúde pública no Brasil com o tratamento da obesidade representam cerca de 8% do total no Sistema Único de Saúde. Existem ainda custos indiretos relacionados ao afastamento do trabalho, absenteísmo e aposentadorias mais precoces.² Em 2016, mais de 650 milhões de adultos eram obesos, cerca de 13% da população adulta do mundo (11% dos homens e 15% das mulheres).³ Em 2017, mais da metade da população brasileira estava acima do peso recomendado. O sobrepeso havia crescido 26,3% em 10 anos e a obesidade 60%. Cerca de 18,9% dos brasileiros eram obesos. O índice de obesidade masculino varia entre 28% e 14% da população e a obesidade feminina entre 24% e 14% da população.⁴ Como já antecipado pelo índice, a obesidade parece atingir mais as mulheres, quase o dobro da taxa de prevalência quando comparado ao sexo oposto, devido ao maior impacto de questões como sedentarismo, história familiar, casamento em idade mais jovem e pela presença de fatores de risco exclusivos como a gestação.⁵

Essa doença constitui fator de risco para uma série de agravos, como hipertensão arterial sistêmica (HAS), doenças cardiovasculares, diabetes mellitus tipo 2 (DM2), dislipidemia, além de doenças como artrose, colelitíase, artrite, astenia, refluxo gastroesofágico, tumores de intestino e de vesícula biliar.⁵ Ciclos

menstruais anovulatórios e subfertilidade podem ser listados conjuntamente. Além disso, a coexistência da obesidade com a gestação implica maior risco de desenvolvimento do diabetes gestacional, pré-eclâmpsia e eclâmpsia, malformações fetais (como defeitos de tubo neural, espinha bífida, anormalidades cardíacas), além de maiores taxas de morbimortalidade materna e fetal.⁶ Entre as condições supracitadas, a HAS, o DM2 e a dislipidemia constituem, conjuntamente à obesidade, a síndrome plurimetabólica.^{5, 7-12}

A HAS ocorre em pacientes obesos devido ao aumento da insulina plasmática e à resistência insulínica. Temos como efeito o aumento da absorção e sódio pelos rins, e consequente retenção hídrica, justificando a HAS. O mecanismo está relacionado a um aumento da atividade da renina plasmática, maior nível sérico de angiotensinogênio, maior atividade da enzima de conversão tecidual e maior nível de aldosterona no sangue. O adipócito pode ainda por si só produzir angiotensinogênio. Outro mecanismo é promovido diretamente pelo aumento da massa corpórea, que implica elevação do retorno venoso, e consequente aumento da pré-carga, determinando hipertrofia cardíaca a longo prazo.¹¹⁻¹²

A associação de obesidade e DM2 é extremamente comum, aumentando o risco de complicações vasculares, infartos, insuficiência renal, patologias cardíacas e, por fim, levando ao óbito, principalmente quando o paciente é também hipertenso.^{7-8,10,13-15} A obesidade, principalmente a visceral, é o mais grave fator de risco para distúrbio na homeostase glicose-insulina. Há várias alterações fisiopatológicas como a menor extração

de insulina pelo fígado, aumento da produção hepática de glicose e diminuição da captação de glicose pelo tecido muscular. Esses eventos podem resultar em diferentes graus de intolerância à glicose e maiores níveis de hemoglobina glicosilada.^{10,15}

Estudos realizados em diversos países vêm apresentando excelentes resultados para a remissão do DM2 por meio da cirurgia bariátrica, principalmente em se comparando o tratamento clínico com a gastroplastia redutora com reconstrução em Y-de-Roux (RYGB).^{7-8,10,13-18} A cirurgia altera os mecanismos que causam intolerância à glicose e resistência à insulina. Algumas teorias são mais bem aceitas na comunidade médica. A do "intestino distal" sugere que a chegada de nutrientes menos digeridos mais rapidamente ao intestino distal estimularia a produção de hormônios que levam ao controle glicêmico. Os mediadores mais aceitos são os "hormônios incretínicos", com ação de estimular a secreção insulínica e reduzir a ingestão alimentar. A do "intestino proximal" sugere que a própria exclusão duodenal e do jejuno proximal do trânsito alimentar previne um sinal neurológico que promoveria resistência insulínica. Também há discussões sobre a "grelina", que é hormônio produzido no estômago e duodeno e estimula a secreção de outros hormônios contrarreguladores da insulina, o que é alterado pela RYGB, levando à diminuição da produção deste hormônio. Mais recentemente verificou-se que a microbiota intestinal é reguladora de mecanismos metabólicos. Estudos sugerem que mudanças na microbiota intestinal desempenham papel na fisiopatologia da obesidade e nos resultados metabólicos da cirurgia bariátrica.^{10,18}

Um terceiro componente da síndrome plurimetabólica é a dislipidemia.^{5,7-12} A dislipidemia é uma alteração do metabolismo de lipoproteínas circulantes no sangue que é causada devido à resistência insulínica e à obesidade, podendo ser caracterizada pela hipertrigliceridemia, associando-se à redução do HDL e elevação do LDL e VLDL. Este fato ocorre devido ao excesso de ácidos graxos circulantes derivados do tecido adiposo encontrado no fígado.^{8,18-20}

Estas patologias estão intimamente relacionadas, indicando um mecanismo fisiopatológico em comum e o tratamento da obesidade pode levar à remissão destas patologias.^{5,7-12} O tratamento pode ser realizado pela mudança de hábitos de vida, tratamento medicamentoso e cirurgias, sendo as mais realizadas no Brasil a gastroplastia vertical do tipo "sleeve" (SG) e RYGB7. As indicações das cirurgias são regulamentadas pelas Resoluções 1.942/10 e 2.131/15 do Conselho Federal de Medicina: paciente obeso com IMC acima de 40 kg/m² ou um IMC acima de 35 kg/m², desde que portadores de comorbidades como DM2, apneia do sono, HAS, dislipidemia, doença coronariana, osteoartrites e outras (um total de 21 doenças associadas à obesidade).²¹

Apesar da indicação de cirurgia bariátrica estar bem estabelecida, alguns estudos fazem questionamentos sobre se a perda de peso no pós-operatório se mantém no longo prazo e sobre os impactos em relação às comorbidades e à qualidade de vida. A Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) descreve que na maioria dos casos, com a cirurgia bariátrica, o obeso além de perder grande quantidade de peso, tem os

benefícios da melhora do seu DM2, controle da HAS, da dislipidemia, da hiperuricemia, e alívio das artralguas. Não se pode deixar de citar que, apesar destes resultados animadores, alguns pacientes voltam a ganhar peso, após um rápido período de perda ponderal, independente do acompanhamento clínico e psicológico. Este processo ainda não é bem entendido.⁵

A partir das informações supracitadas surgiram questionamentos acerca da diferença quanto ao gênero dos resultados da RYGB, avaliados em termos de perda de peso e implicações metabólicas. Este trabalho busca evidenciar a existência e a dimensão dessas diferenças entre sexo masculino e feminino.

PACIENTES E MÉTODOS

Foi realizado um estudo retrospectivo descritivo em pacientes operados na Clínica de Cirurgia Geral do Hospital Naval Marcílio Dias (HNMD) entre abril de 2002 e dezembro de 2016. Foi feito um levantamento na base de dados do prontuário informatizado a fim de se avaliar todos os pacientes que realizaram a RYGB com mais de 2 anos pós-operatório. Submeteu-se o protocolo ao Comitê de Ética em Pesquisa do HNMD e aprovado com parecer número 1.749.494.

Os critérios de inclusão foram os pacientes com obesidade grau III, ou seja, Índice de Massa Corporal (IMC) ≥ 40 kg/m², submetidos à RYGB derivada da técnica clássica descrita por Capella *et al.* em 1991.²² Os critérios de exclusão foram pacientes que não realizaram seguimento por mais de 2 anos de pós-operatório e pacientes que não tinham os dados completos no prontuário.

Os dados coletados foram: sexo, idade, tempo de *follow-up*, peso antes e depois da cirurgia, IMC antes e depois da cirurgia, preexistência de comorbidades (HAS, DM2 e dislipidemia), a presença das mesmas 2 anos após a cirurgia, e uso de medicamentos para estas comorbidades antes e 2 anos após a cirurgia. Para homogeneizar a amostra, só foram considerados como válidas as informações coletadas até 2 anos e meio após a realização da cirurgia. Para a mensuração do IMC, aplicou-se a fórmula padrão de dividir o peso corporal do paciente em quilogramas pelo quadrado da altura em metros. O sobrepeso foi considerado todo IMC acima de 25 kg/m². Para se calcular o valor a ser perdido em quilogramas dos pacientes, diminuiu-se 25 kg/m² do valor do IMC pré-operatório. O resultado foi multiplicado pelo quadrado da altura em metros, chegando-se ao resultado do excesso de peso em quilogramas. Os pacientes que, em um período mínimo de 2 anos, perderam pelo menos metade do excesso de peso em quilogramas e mantiveram este peso, tiveram a sua cirurgia classificada como sucesso para perda de peso. Foi realizado o teste Mann-Whitney para comparação dos pacientes que tinham os dados completos antes e depois da cirurgia a fim de verificar se a perda era aleatória. As análises subsequentes foram realizadas apenas sobre os pacientes cujas informações estavam completas. O teste Wilcoxon foi utilizado para comparação dos pesos e IMC prévios com os pós-operatórios, tanto para pacientes de sexo feminino quanto do masculino, sendo seus resultados

apresentados em termos de intervalos de confiança. Mais uma vez, o teste Mann-Whitney foi utilizado para investigar diferenças entre os sexos quanto aos pesos e IMC antes e 2 anos após a cirurgia.

Para avaliação da HAS, do DM2 e da dislipidemia dos pacientes antes da cirurgia, foi considerado o relato no prontuário médico ou o uso de medicamentos para seu controle. Foram considerados em remissão da HAS, do DM2 e da dislipidemia, os pacientes que após 2 anos de cirurgia realizaram pelo menos duas mensurações consideradas normais e não faziam mais uso de medicamentos para controle da enfermidade. As análises descritivas foram realizadas por meio de tabelas, resumos de variáveis numéricas (média, desvio-padrão, frequências absolutas e relativas) e gráficos (*boxplot*, pizza e barras). Foram realizadas análises de regressão logística

univariada para as variáveis HAS, DM2 e dislipidemia após a cirurgia, explicados pela variável sexo, a fim de verificar se existem riscos diferenciados para homem ou mulher. O nível de significância foi de 0,05 (ou 0,95 de confiança) para todas as inferências estatísticas que foram realizadas por meio de testes não paramétricos, em virtude da violação do pressuposto de normalidade dos dados (verificada pelo teste Shapiro-Wilk). Todas as análises foram realizadas utilizando o *software* R 3.4.2.

RESULTADOS

Foram coletados dados de 208 pacientes submetidos à cirurgia para controle da obesidade do tipo RYGB. Destes pacientes, apenas 154 possuíam dados completos no prontuário médico, havendo um total de 54 perdas, 25,96% dos pacientes. O teste de Mann-Whitney foi aplicado para avaliar se a perda influenciava o resultado do

estudo, gerando um p-valor = 0,2672. Como se pode observar na tabela 1 a seguir, dos 154 pacientes, 117 eram do sexo feminino e 37 do sexo masculino, correspondendo a 75,98% e 24,02% respectivamente. A comparação entre os sexos masculino e feminino, quanto ao peso prévio e pós-cirúrgico, e a perda de peso, mostrou diferença significativa ($p < 0,0001$). A comparação entre os sexos do IMC prévio e pós-cirúrgico não foi significativa ($p = 0,8213$ e $p = 0,3698$). O percentual de perda do excesso de peso teve uma média de 73% ($\pm 23,3\%$). Quando separado por sexo, a média foi de 74,8% ($\pm 24,2\%$) para mulheres e de 67,3% ($\pm 19,1\%$) para homens. Para ambos os sexos a diferença foi significativa ($p < 0,0001$). Já a comparação entre os sexos não foi significativa ($p = 0,0903$).

Dos 154 pacientes operados que tinham registros completos, 126 perderam mais de 50% do excesso

Tabela 1: Comparação do peso e do IMC pré e pós-cirúrgico entre os sexos masculino e feminino

	Geral		Feminino		Masculino		Compara- ção entre sexos
	Média (DP)	Comparação Prévio-actual pseudomediana (IC 95%) p-valor	Média (DP)	Comparação Prévio-actual pseudomediana (IC 95%) p-valor	Média (DP)	Comparação Prévio-actual pseudomediana (IC 95%) p-valor	p-valor
Idade	48,8 (11,5)		48,1 (11,8)		51,2 (10,5)		0,1236
Peso prévio	125,9 (22,7)	39,5 (37,3 - 41,6)	122,0 (23,3)	38,7 (36,4 - 41,2)	137,7 (16,0)	41,5 (36,5 - 46,5)	$p < 0,0001$
Peso atual	85,5 (17,7)	$p < 0,0001$	82,0 (17,5)	$p < 0,0001$	96,0 (14,0)	$p < 0,0001$	$p < 0,0001$
IMC prévio	46,1 (7,5)	14,4 (13,7-15,2)	46,4 (8,1)	14,6 (13,8-15,5)	45,4 (5,1)	13,6 (12,1 -15,2)	$p = 0,8213$
IMC atual 31,3 (5,8)	31,3 (5,8)	$p < 0,0001$	31,2 (6,2)	$p < 0,0001$	31,7 (4,4)	$p < 0,0001$	$p = 0,3698$
% de perda de excesso de peso	73,0% (23,3%) $p < 0,0001$		74,8% (24,2%) $p < 0,0001$		67,3% (19,1%) $p < 0,0001$		$p = 0,0903$

Fonte: Os autores (2019)

*IC: intervalo de confiança; DP: desvio-padrão.

Tabela 2: Modelos univariados de regressão logística para HAS, DM2 e dislipidemia

	HAS após as cirurgias		DM2 após a cirurgia		Dislipidemia após a cirurgia	
	Coef (ep)	p-valor	Coef (ep)	p-valor	Coef (ep)	p-valor
Intercepto	-1,0296 (0,2127)	<0,0001	-2,5840 (0,3667)	<0,0001	-2,7269 (0,3901)	<0,0001
Sexo (Fem = 1 e Mas = 2)	0,5776 (0,4026)	0,151	0,7594 (0,6056)	0,21	1,3055 (0,5741)	0,023
Null deviance	181,53	149	88,427	149	93,055	149
Residual deviance	179,52	148	86,945	148	88,093	148
AIC	183,52		90,945		92,093	

Fonte: Os autores (2019)

*HAS: hipertensão arterial sistêmica; DM2: diabetes mellitus tipo 2; Fem: feminino; Mas: masculino; Coef: coeficiente; ep: erro-padrão.

de peso após 2 anos de realizada a cirurgia, representando 81,81% de índice de sucesso. Quando avaliamos o sexo feminino e masculino individualmente, 96 das 117 mulheres perderam mais de 50% do excesso e 30 dos 37 homens obtiveram o mesmo resultado, representando um índice de sucesso de 82,05% e 81,08%, respectivamente. A partir da tabela 2, pode-se avaliar o comportamento dos componentes da síndrome plurimetabólica.

A HAS estava presente em 107 pacientes (69,48%) antes da cirurgia. Dois anos após a cirurgia, 62 (57,94%) pacientes entraram em remissão da HAS. Separando por sexo, entre as 76 pacientes do sexo feminino que apresentaram HAS antes da cirurgia, 46 (60,53%) deixaram de apresentar. Entre os 31 pacientes do sexo masculino que apresentaram HAS antes da cirurgia, 16 (51,61%) entraram em remissão da HAS.

Quanto ao DM2, essa doença estava presente em 49 pacientes antes da cirurgia, 31,82% do total. Após a cirurgia, 39 (79,59%) entraram em remissão do DM2. Entre os 104 pacientes que não tinham DM2 antes da cirurgia, 4 (3,8%) apresentaram após a cirurgia. Entre as 33 pacientes do sexo feminino que apresentaram DM2

antes da cirurgia, 27 (81,82%) entraram em remissão do DM2. Das 83 pacientes que não apresentaram DM2 antes da cirurgia, três (3,6%) evoluíram com a doença após a cirurgia. Entre os 16 pacientes do sexo masculino que apresentaram DM2 antes da cirurgia, 12 (75%) entraram em remissão do DM2. Dos 21 pacientes que não apresentaram DM2 antes da cirurgia, um (4,76%) evoluiu com a doença no pós-operatório.

A dislipidemia estava presente em 36 pacientes antes da cirurgia, cerca de 23,38%. Destes, 25 (69,44%) entraram em remissão. Entre os 117 pacientes que não apresentaram dislipidemia antes da cirurgia, quatro (3,42%) evoluíram com essa doença no pós-operatório. Entre as 22 pacientes do sexo feminino que apresentaram dislipidemia antes da cirurgia, 17 (77,27%) entraram em remissão da dislipidemia. Das 94 pacientes que não apresentaram dislipidemia antes da cirurgia, três (3,19%) evoluíram com essa doença no pós-operatório. Entre os 14 pacientes do sexo masculino que apresentaram dislipidemia antes da cirurgia, oito (57,14%) entraram em remissão. Dos 23 pacientes que não apresentaram dislipidemia antes da cirurgia, um (4,35%) evoluiu com essa doença no pós-operatório.

Foi realizado cálculo de regressão logística para as variáveis HAS, DM2 e

dislipidemia comparando-se o resultado por sexo. A diferença dos resultados para a variável HAS teve um p-valor de 0,151, para a variável DM2 teve um p-valor de 0,21 e para a variável dislipidemia teve um p-valor de 0,023.

DISCUSSÃO

Dos pacientes analisados, aproximadamente três quartos eram do sexo feminino. Este dado está de acordo com a literatura, onde as mulheres representam a grande maioria dos pacientes submetidos à cirurgia.^{7-8, 13-14, 23} Não está bem claro o que leva a maior procura das mulheres pela cirurgia, já que a obesidade masculina é maior em todos os inquéritos sanitários.^{3-4, 23}

No presente estudo, quando os pacientes são separados por sexo e comparados, não há uma diferença estatisticamente significativa na idade, IMC prévio e atual e na perda de peso, demonstrando uma homogeneidade nas características demográficas entre os sexos.

O resultado em perda do excesso de peso no presente estudo foi de aproximadamente 70%, de acordo com o previsto na literatura.^{7-9, 14, 23} O percentual de perda do excesso de peso foi maior nas mulheres do que nos homens, porém sem significância estatística. A perda de peso se dá por

vários mecanismos na RYGP, porém são dois os principais: o primeiro pelo componente restritivo com a diminuição do tamanho do estômago e o segundo pelo componente disabsortivo devido à reconstrução em Y-de-Roux com uma longa alça de jejuno. Ainda há um componente hormonal, com aumento dos hormônios da saciedade. A cirurgia leva à perda ponderal importante, porém há relatos de reganho de peso, principalmente após o primeiro ano de cirurgia. A eficácia da perda ponderal mantida depende do acompanhamento pós-operatório.²³

Avaliando os resultados metabólicos, temos que a remissão da HAS ocorreu em aproximadamente 60% dos pacientes, o que está de acordo com a literatura.^{7-12,14} Quando separados por sexo, os pacientes apresentaram resultados semelhantes. Não podemos afirmar estatisticamente que o resultado é melhor na mulher do que no homem.

Quanto ao DM2, o resultado global da remissão foi de aproximadamente 80% após 2 anos de cirurgia, de acordo com a literatura.⁷⁻¹⁹ Quando separados por sexo, os pacientes apresentaram resultados semelhantes: cerca de 80% das mulheres apresentaram controle do DM2, enquanto 75% dos homens alcançaram esse controle. Não se pode afirmar estatisticamente que o resultado foi melhor no sexo feminino.

Por fim, ao avaliar o elemento restante da síndrome plurimetabólica, a dislipidemia, o resultado global da remissão foi de aproximadamente 70% após 2 anos de cirurgia. Este dado corrobora o que foi encontrado na literatura.^{7-9,14,16-17} Quando foram separados por sexo, os pacientes apresentaram resultados diferentes:

77,27% das mulheres apresentaram remissão da doença, enquanto 57,14% dos homens alcançaram essa remissão. Foi então realizado um estudo univariado de regressão logística e a diferença foi confirmada estatisticamente ($p = 0,023$). Houve então um melhor resultado para o controle da dislipidemia em mulheres após 2 anos de realização da RYGB em relação aos resultados dos homens. O resultado encontrado diverge da literatura,^{8,20} onde a comparação entre os sexos masculino e feminino não evidenciou diferença estatística na remissão das comorbidades, incluindo dislipidemia.

A diferença encontrada pode ser devido às características de padrão de acúmulo de gordura pela mulher em relação ao homem. O tecido adiposo, muito mais do que um simples reservatório de energia, é um complexo órgão com múltiplas funções. A gordura visceral, mais presente no sexo masculino, apresenta características metabólicas diferentes da gordura subcutânea abdominal e glúteo-femoral, mais presente no sexo feminino. Mais que uma simples associação, acredita-se que a gordura visceral tenha um papel importante na resistência à insulina e na fisiopatologia da síndrome plurimetabólica.^{8, 20, 24-26} As mulheres ainda possuem uma maior tendência ao acúmulo de gordura no subcutâneo com o processo de envelhecimento e o declínio do hormônio do crescimento, da taxa metabólica basal e da redução natural do nível de atividade física, além da piora dos hábitos saudáveis.²⁰ O fato de os homens obesos apresentarem um acúmulo maior da gordura no compartimento intra-abdominal e esta gordura visceral ser metabolicamente mais ativa, pode ter influenciado no resultado do estudo.

CONCLUSÃO

A gastroplastia redutora em Y-de-Roux apresentou um índice de sucesso para perda de peso superior a 80% em médio prazo. Há diminuição significativa das comorbidades para ambos os sexos, com uma maior tendência de melhor resultado no sexo feminino. O resultado para a variável dislipidemia foi estatisticamente melhor no sexo feminino. Este fato nos leva a uma hipótese de que a mulher apresenta menor acúmulo de gordura visceral e o padrão de distribuição da gordura poderia influenciar no resultado da cirurgia para obesidade grau III e na síndrome plurimetabólica e seus componentes: HAS, DM2 e dislipidemia. No entanto, o resultado para dislipidemia obtido neste estudo é limitado pelo número de pacientes portadores dessa comorbidade antes da realização da cirurgia e pelo desenho do mesmo, pois tratou-se de um estudo retrospectivo. São necessários outros estudos que possam comprovar se há uma verdadeira relação entre o paciente ser do sexo feminino e ter melhores resultados para o controle da síndrome plurimetabólica e seus componentes: hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus tipo II e dislipidemia.

REFERÊNCIAS

1. Brasil. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Política nacional de atenção integral à saúde da mulher: princípios e diretrizes [Internet]. Brasil: Ministério da Saúde; 2004 [acesso em: 13 de fev 2018]. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/politica_nac_atencao_mulher.pdf
2. Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica. Diretrizes Brasileiras de Obesidade. 4a. ed. São Paulo: Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica; 2010.

- drome Metabólica; 2016.
3. World Health Organization. Obesity and overweight [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2018 [acesso em: 25 out 2018]. Disponível em: <http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
 4. Brasil. Departamento de Vigilância de Doenças e Agravos não transmissíveis e Promoção da Saúde. Vigitel Brasil 2017: Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (VIGITEL) [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2018 [acesso em: 10 nov 2018]. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/vigitel_brasil_2017_vigilancia_fatores_riscos.pdf
 5. Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) [Internet]. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia; 2018 [acesso em: 13 fev 2018]. Disponível em: <http://www.sbem.org.br/>
 6. Pires P, Cruz PS, Halpern A. Obesidade na mulher. *Rev Bras Med.* 2014;71(1):5-13.
 7. Ikramudidn S, Korner J, Lee WJ, Connett JE, Inabnet WB, Billington CJ, et al. Roux-en-Y gastric bypass vs intensive medical management for the control of type 2 diabetes, hypertension, and hyperlipidemia: the Diabetes Surgery Study randomized clinical trial. *JAMA.* 2013 Jun 5;309(21):2240-9.
 8. Andrade-Silva SG, Caranti DA, Sallet JA, Leal LPFF, Leal AJF, Dâmaso AR. Idade e gênero podem influenciar nos resultados da derivação gástrica em Y de Roux? Parâmetros da síndrome metabólica. *Arq Gastroenterol.* 2014;51(3):171-9.
 9. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen MD, Pories W, Fahrbach K, et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2004;292(14):1724-37.
 10. Colosia AD, Palencia R, Khan S. Prevalence of hypertension and obesity in patients with type 2 diabetes mellitus in observational studies: a systematic literature review. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2013 Sep;17(6):327-38.
 11. Cazzo E, Gestic MA, Utrini MP, Machado RR, Pareja JC, Chaim EA. Controle da hipertensão arterial após bypass gástrico em Y-de-Roux em obesos diabéticos. *Arq Gastroenterol.* 2014;51(1):21-4.
 12. Barreto Filho JAS, Colombo FMC, Lopes HF. Hipertensão arterial e obesidade: causa secundária ou sinais independentes da síndrome plurimetabólica? *Rev Bras Hipertens.* 2002;9(2):174-84.
 13. Sjöström L. Review of the key results from de Swedish Obese Subjects (SOS) trial: a prospective controlled intervention study of bariatric surgery. *J Intern Med.* 2013 Mar;273(3):219-34.
 14. Buchwald H, Buchwald JN, Mcglennon TW. Systematic Review and meta-analysis of medium-term outcomes after banded Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Surg.* 2014 Sep;24(9):1536-51.
 15. Campos J, Ramos A, Szego T, Zilberstein B, Feitosa H, Cohen R. O papel da cirurgia metabólica para tratamento de pacientes com obesidade grau I e diabetes Tipo 2 não controlados clinicamente. *Arq Bras Cir Dig.* 2016;29(1):102-6.
 16. Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, Woloski K, Aminian A, Brethauer SA, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes: 5 year outcomes. *N Engl J Med.* 2017;376:641-51.
 17. Adams TD, Davidson LE, Litwin SE, Kim J, Kolotkin RL, Nanjee MN, et al. Weight and metabolic outcomes 12 years after gastric bypass. *N Engl J Med.* 2017 Sep;377:1143-55.
 18. Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, Guidone C, Iaconelli A, Nanni G, et al. Bariatric-metabolic surgery versus conventional medical treatment in obese patients with type 2 diabetes: 5-year follow-up of an open-label, single-center, randomized controlled trial. *Lancet.* 2015 Sep;386:964-973.
 19. Koliaki C, Liatis S, Le Roux CE, Kokkinos A. The role of bariatric surgery to treat diabetes: current challenges and perspectives. *BMC Endocr Disord* [Internet]. 2017 [acesso em: 15 nov 2018];17(50):[12 p.]. Disponível em: <https://bmcendocrdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12902-017-0202-6>
 20. Barroso TA, Marins LB, Alves R, Gonçalves ACS,q, Adam S, Ammori BJ, Syed AA. Weight loss and metabolic outcomes of bariatric surgery in men versus women: a matched comparative observational cohort study. *Eur J Int Med.* 2014;25:922-25.
 21. Conselho Federal de Medicina (Brasil). Resoluções 1.942/10 e 2.131/15 [Internet]. Brasília: Conselho Federal de Medicina; 2018 [acesso em: 10 nov 2018]. Disponível em: <http://portal.cfm.org.br>
 22. Capella RF, Capella JF, Mandac H, Nath P. Vertical banded gastroplasty - Gastric Bypass: preliminary report. *Obes Surg.* 1991 Dec [acesso em: 15 nov 2018];1(4):389-95. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10775940/>
 23. Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabólica (SBCBM) [Internet]. São Paulo: Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabólica; 2018 [acesso em: 13 fev 2018]. Disponível em: <http://www.sbc.org.br>
 24. Kennedy-Dalby A, Adam S, Ammori BJ, Syed AA. Weight loss and metabolic outcomes of bariatric surgery in men versus women - A matched comparative observational cohort study. *Eur J Intern Med.* 2014 Dec;25:922-5.
 25. Ribeiro Filho FF, Mariosa LS, Ferreira SRG, Zanella MT. Gordura visceral e Síndrome Metabólica: mais que uma simples associação. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2006;50(2):230-38.
 26. Hermsdorff HHM, Monteiro JBR. Gordura visceral, subcutânea ou intramuscular: onde está o problema? *Arq Bras Endocrinol Metab* 2004;48(6):803-11.

DIRETORIA DO PATRIMÔNIO HISTÓRICO E DOCUMENTAÇÃO DA MARINHA
BIBLIOTECA DA MARINHA

PORTAL DE PERIÓDICOS DA MARINHA DO BRASIL



Todas as revistas reunidas em um só espaço.
Otimize seus processos editoriais e
preserve a memória da Marinha!

Venha participar dessa iniciativa!

www.portaldeperiodicos.marinha.mil.br



REVISÃO DE LITERATURA

Grupos sanguíneos ABO e infecções por vírus respiratórios: impacto na suscetibilidade à COVID-19

1º Ten (T) TAILAH BERNARDO DE ALMEIDA*¹

ÁTILA DUQUE ROSSI*²

CYNTHIA CHESTER CARDOSO*³

Resumo: Os antígenos do sistema ABO são oligossacarídeos expressos na superfície dos eritrócitos e de diversos outros tipos celulares, onde podem atuar como receptores ou correceptores de diversos patógenos. Os grupos sanguíneos ABO já foram associados a perfis variáveis de suscetibilidade a diversas infecções bacterianas, virais, por protozoários, entre outras. Recentemente, um número crescente de estudos tem demonstrado ainda a associação entre os grupos sanguíneos ABO clássicos e a suscetibilidade à doença COVID-19, causada pelo coronavírus SARS-CoV-2. Esta revisão teve como objetivo discutir a associação do sistema ABO e infecções por vírus respiratórios, com ênfase na infecção por SARS-CoV-2. Dessa forma, foram analisados estudos científicos que observaram o papel do sistema ABO em infecções virais, mais especificamente naquelas relacionadas aos coronavírus. Os dados da literatura sugerem, até o momento, que portadores do grupo sanguíneo A apresentam maior suscetibilidade à infecção por SARS-CoV-2, enquanto o grupo O tem sido sugerido como um fator de proteção. Entretanto, os dados precisam ser interpretados com cautela, uma vez que nem todos os estudos foram delineados com o devido rigor metodológico para esse tipo de análise. Estudos funcionais são ainda necessários para validar tal associação e caracterizar uma possível interação entre anticorpos anti-A e a proteína S viral.

Palavras-chave: Sistema ABO de Grupos Sanguíneos; Infecções por Coronavirus; Suscetibilidade a Doenças.

Abstract: The ABO antigens are oligosaccharides expressed on the surface of erythrocytes and other cell types, where they may act as receptors or coreceptors of many pathogens. ABO blood types have already been associated with the susceptibility to several bacterial, viral and protozoan infections, amongst others. Recently, an increasing number of studies have demonstrated the association between classic ABO blood types and susceptibility to the disease caused by the new coronavirus SARS-CoV-2, also known as COVID-19. In this review, we aimed to discuss the association of the ABO system and respiratory virus infections, with an emphasis on those caused by SARS-CoV-2. Therefore, we analyzed scientific studies that observed the role of the ABO system in viral infections, and more specifically those related to coronaviruses. So far, the literature data suggest, that carriers of blood type A are more susceptible to SARS-CoV-2 infection, while type O has been considered as a protective factor. However, the data must be interpreted with caution, as not all studies have been designed with appropriate methodological rigor for this type of analysis. Functional studies are still required to validate such an association and to characterize a possible interaction between anti-A antibodies and viral Spike protein.

Keywords: ABO Blood-Group System; Coronavirus Infections; Disease Susceptibility.

Submetido em: 6/10/2020

Aprovado em: 14/10/2020

*Graduação em Ciências Biológicas. Doutora em Genética. Divisão de Bioprodutos, Departamento de Biotecnologia Marinha, Instituto de Estudos do Mar Almirante Paulo Moreira, Marinha do Brasil, Rio de Janeiro, Brasil. E-mail: tailah.almeida@marinha.mil.br

²Graduação em Ciências Biológicas. Doutor em Genética. Laboratório de Virologia Molecular, Instituto de Biologia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil.

³Graduação em Ciências Biológicas. Doutora em Biologia Celular e Molecular. Laboratório de Virologia Molecular, Instituto de Biologia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil.

INTRODUÇÃO

Diversos agentes infecciosos utilizam receptores celulares no processo de reconhecimento e infecção da célula hospedeira. Sendo assim, variações na estrutura e expressão de tais receptores são capazes de conferir perfis variados de suscetibilidade a infecções e podem até mesmo ser utilizados como alvos terapêuticos. Os antígenos A e B do sistema ABO podem atuar como receptores ou correceptores de diferentes microrganismos, sendo capazes também de modificar a resposta imune a uma infecção. Um dos argumentos a favor da relevância do sistema ABO na resposta imunológica consiste na expressão aumentada dos antígenos A e B em secreções e tecidos que fazem contato com o meio externo, como pele e mucosas dos tratos respiratório e gastrointestinal.¹

Recentemente, durante a pandemia causada pelo novo coronavírus SARS-CoV-2, houve um aumento na discussão do papel do sistema ABO na suscetibilidade ou resistência a infecções virais. De fato, dados da literatura já sugeriam uma associação do sistema ABO a infecções por vírus respiratórios, incluindo *influenza* e o coronavírus SARS (SARS-CoV).² Recentemente, o sistema ABO foi também associado ao desenvolvimento de formas graves da COVID-19, causada pelo SARS-CoV-2. Assim, este artigo pretende descrever as características gerais do sistema ABO e sua associação com infecções por vírus respiratórios, com ênfase na COVID-19.

Os grupos sanguíneos ABO

Os grupos sanguíneos clássicos A, B e O são resultado da expressão e atividade do gene **ABO**. Ele está localizado no braço longo do cromossomo

9 humano e codifica uma enzima glicosiltransferase de 354 aminoácidos. A atividade dessa enzima é essencial para a síntese de moléculas de açúcar complexas expressas majoritariamente na superfície dos eritrócitos, mas também na mucosa intestinal, endotélio, rins, coração e outros órgãos.³

O gene **ABO** apresenta três alelos principais: **A**¹, **B** e **O**, e diversos subtipos que estão além do escopo desta revisão. As combinações desses alelos principais resultam em seis diferentes genótipos que caracterizam, em última análise, os fenótipos A, B, AB e O. As glicosiltransferases codificadas pelos alelos **ABO*A**¹ e **ABO*B** diferem em apenas quatro aminoácidos: 176, 235, 266 e 268. As substituições Gly235Ser, Leu266Met, e Gly268Ala são suficientes para conferir variação na atividade enzimática, alterando o reconhecimento e utilização de grupamentos doadores de açúcar. A transferase codificada pelo alelo **ABO*A**¹ reconhece a N-acetil-D-galactosamina, enquanto a transferase B reconhece doadores de resíduos D-galactosil. Esses oligossacarídeos são transferidos para o antígeno H, uma molécula precursora cuja expressão é geneticamente independente do gene **ABO**. Tal atividade converte o antígeno H em antígenos A ou B, respectivamente. O grupo O, por sua vez, é gerado pela deleção de base única 261delG, que causa uma alteração no quadro de leitura e a consequente produção de uma proteína com estrutura alterada. Por não haver atividade enzimática, neste caso, não ocorre a expressão do antígeno de superfície, de modo que o alelo **O** é considerado um alelo nulo.²⁻⁴

Os fenótipos A e B são dominantes em relação ao fenótipo O, ao passo que apresentam relação de

codominância entre si. Dessa forma, heterozigotos **ABO*A**¹/**ABO*B** expressam ambas as moléculas de superfície (antígenos A e B). Os homozigotos para o alelo **O**, por sua vez, expressam apenas o antígeno H. A ausência tanto dos antígenos A e B quanto H caracteriza um fenótipo raro, conhecido como Bombay.²

Os antígenos oligossacarídicos A e B são reconhecidos pelo sistema imunológico, gerando anticorpos específicos. Cada indivíduo possuirá anticorpos para cada antígeno do sistema ABO que não for expresso. Assim, portadores do grupo sanguíneo AB possuem antígenos A e B e, com isso, nenhum anticorpo para o sistema ABO. Indivíduos dos grupos A e B possuem anticorpos anti-B e anti-A, respectivamente. Já um indivíduo do tipo O, nulo para antígenos A e B, apresenta anticorpos tanto anti-A quanto anti-B.³⁻⁴ O perfil de produção de anticorpos anti-A e anti-B é de fundamental importância nos processos de transfusão sanguínea. Entretanto, esta revisão dará ênfase no papel desses anticorpos na resistência a infecções.

O sistema ABO e a suscetibilidade a infecções por vírus respiratórios

O sistema ABO tem sido constantemente associado a perfis variáveis de suscetibilidade a infecções por diversas bactérias e vírus, além de protozoários como o *Plasmodium sp.* e o trematódeo *Schistosoma mansoni*. No contexto de infecções virais, além dos vírus respiratórios, já foi sugerida uma possível associação a infecções por vírus entéricos e pelo HIV.¹⁻² Nos itens a seguir, serão descritos em mais detalhes os dados referentes à associação entre os antígenos e anticorpos do sistema ABO a infecções pelos vírus respiratórios.

Influenza

O vírus *influenza* é um ortomixovírus responsável pela maioria das pandemias virais. Os dados existentes na literatura sobre a associação do sistema ABO e a infecção por *influenza* baseiam-se principalmente na ação dos anticorpos anti-A e anti-B. Embora muitos estudos tenham sido conduzidos, os resultados são conflitantes, sugerindo efeitos até mesmo opostos no que diz respeito à associação de cada grupo sanguíneo com uma maior suscetibilidade à infecção viral.⁵

SARS

O SARS-CoV é um vírus de RNA causador da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS, em inglês), capaz de infectar o epitélio das mucosas, causando uma doença respiratória aguda que é frequentemente acompanhada de uma gastroenterite.

Já foi demonstrado na literatura uma possível associação entre o sistema ABO e a suscetibilidade à infecção viral. Chen e colaboradores⁶ reportaram que o tipo sanguíneo O apresenta uma menor suscetibilidade à infecção pelo SARS-CoV. Segundo este estudo, tal associação poderia ser explicada pela variável afinidade do vírus na ligação aos antígenos A, B e H presentes nas células epiteliais, o que poderia interferir na entrada do vírus na célula.

A presença dos anticorpos anti-A e anti-B em indivíduos do tipo O foi também investigada e associada a uma menor suscetibilidade à infecção pelo SARS-CoV.⁷ Foi demonstrado que a presença de anticorpos anti-A inibe a interação entre a proteína S viral e células expressando a enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2), que atua como receptor celular do SARS-CoV. Dessa forma, a presença de anti-A inibiria a interação vírus-célula,

o que explicaria por que o tipo A também se mostra mais suscetível do que os tipos O e B.

O sistema ABO e a COVID-19

O primeiro trabalho a demonstrar uma associação entre o sistema ABO e a infecção por SARS-CoV-2 foi realizado por Zhao e colaboradores.⁸ Para isso, foram recrutados 2.173 indivíduos SARS-CoV-2 positivos provenientes de três diferentes unidades de saúde de Wuhan (China) e foram comparadas as frequências dos grupos sanguíneos desta coorte de estudo com as frequências encontradas em plataformas de pesquisa locais. Neste estudo, através de uma abordagem de meta-análise considerando os três centros de saúde envolvidos, foi observada uma associação de risco para indivíduos pertencentes ao grupo A e de proteção para os pertencentes ao grupo O com valores estimados de OR de 1,21 (IC95% 1,02-1,43) e 0,67 (IC95% 0,60-0,75), respectivamente.⁸

Em seguida, Li e colaboradores⁹ abordaram novamente a relação entre o sistema ABO e a suscetibilidade à infecção por SARS-CoV-2 em um estudo em menor escala (265 indivíduos SARS-CoV-2 positivos), considerando também o efeito de variáveis de confusão no contexto da COVID-19. Este grupo estratificou sua análise para fatores como idade, sexo e presença de comorbidades crônicas. O trabalho foi capaz de confirmar a associação de risco para o grupo A e de proteção para o grupo O tanto na coorte geral como nas estratificações por idade (pacientes acima de 60 anos), sexo (homens) e comorbidades crônicas (hipertensão, diabetes e hepatites).⁹

Entretanto, foi a partir do primeiro estudo de associação em escala Genômica (GWAS – do inglês,

Genome Wide Association Study) que o sistema ABO se tornou um grande foco de estudos em busca de fatores humanos de suscetibilidade à COVID-19. Esse trabalho consistiu em um estudo do tipo caso-controle incluindo 2.090 indivíduos da Itália portadores de COVID-19.¹⁰ Destes, 835 foram classificados como casos e 1.255 como controles de acordo com a presença do desfecho “insuficiência respiratória”. O estudo contou ainda com uma segunda coorte de replicação de 1.725 indivíduos da Espanha dos quais 775 foram classificados como casos e 950 como controles. Foram analisados 8.582.968 polimorfismos de base única (SNPs – do inglês, Single Nucleotide Polymorphisms) e observou-se significância estatística para marcadores em dois *loci* distintos: 3p21.31 e 9q34.2 (OR = 2,11; IC95% 1,70-2,61 e OR = 1,39; IC95% 1,22-1,59, respectivamente), pela meta-análise para ambas as coortes e após correções para idade e sexo. Entre o *locus* 3p21.31, o sinal de associação abrangeu um grupo de sete genes (*SLC6A20*, *LZTFL1*, *CCR9*, *FYCO1*, *CXCR6* e *XCR1*) ao passo que o *locus* 9q34 coincidiu com a localização dos genes codificantes para o sistema ABO. Em seguida, foi conduzida uma análise grupo ABO específica e foi possível corroborar os achados dos estudos anteriores, indicando uma associação de risco para o grupo A (OR = 1,45; IC95% 1,20-1,75) e de proteção para o grupo O (OR = 0,65; IC95% 0,53-0,79).¹⁰

A partir de então, diversos outros trabalhos abordaram o tema, como o de Leaf e colaboradores,¹¹ que confirmou a associação de risco para o grupo A e proteção para o grupo O somente em indivíduos caucasianos não hispânicos. Contudo, não observaram

diferenças significativas entre negros não hispânicos para o desfecho de severidade da doença.¹¹ Latz e colaboradores¹² investigaram a associação entre o sistema ABO e os desfechos de positividade para SARS-CoV-2, hospitalização, intubação e morte decorrentes de COVID-19 em uma coorte norte-americana do estado de Massachusetts (EUA). Foram incluídos no estudo 1.289 indivíduos dos quais 484 foram hospitalizados, 103 apresentaram o desfecho intubação e 89 evoluíram para óbito. De forma controversa ao encontrado nos estudos anteriores, não foi observada nenhuma associação por análise uni ou multivariada para os desfechos clínicos avaliados.¹² Em contrapartida, foi observada associação entre o grupo O e A uma menor taxa de positividade para SARS-CoV-2, corroborando a ideia de resistência à infecção *per se* desses indivíduos.

Um estudo seguinte avaliou o impacto do sistema ABO em desfechos de COVID-19 dentro de uma coorte italiana de indivíduos hipertensos,¹³ visto que hipertensão arterial sistêmica tem sido descrita como uma das principais comorbidades associadas ao mau prognóstico de pacientes infectados. O trabalho recrutou 164 indivíduos hipertensos que testaram positivo para SARS-CoV-2 e observou que indivíduos não O infectados apresentaram valores significativamente maiores de parâmetros pró-trombóticos. Ademais, indivíduos não O apresentaram maiores taxas de dano cardíaco e desfecho de óbito. Após análise multivariada, indivíduos não O mantiveram maior risco associado a dano cardíaco e evolução para óbito (OR = 2,574; IC95% 1,207-5,409 e OR = 3,706; IC95% 1,223-11,235, respectivamente).¹³

Por fim, Golinelli e colaboradores¹⁴ realizaram um estudo de meta-análise

reunindo dados disponíveis de sete publicações (incluindo estudos não revisados, os *preprints*) acerca do impacto do sistema ABO na COVID-19. Os resultados dessa abordagem em meta-análise confirmaram a associação entre o grupo A e uma maior taxa de positividade para SARS-CoV-2 (OR = 1,23; IC95% 1,09-1,40) e entre o grupo O e uma menor taxa de infecção (OR = 0,77; IC95% 0,67-0,88).¹⁴

Embora um número crescente de publicações tenha corroborado os perfis de maior suscetibilidade em portadores do grupo A e um aparente efeito protetor do grupo O, é importante ressaltar que muitos autores não empregaram os desenhos de estudo mais adequados para este tipo de avaliação.¹⁵ Ao investigar a associação entre os grupos sanguíneos e a mortalidade por COVID-19 ou a severidade da doença, muitos estudos utilizam como grupo controle uma coorte de indivíduos saudáveis, quando o ideal seria realizar as comparações em relação a controles que tenham desenvolvido formas brandas da doença. Além disso, é essencial que a análise seja ajustada para os fatores de confusão clássicos como idade, sexo e comorbidades, os quais já foram claramente associados com a severidade da doença. No caso específico de estudos genéticos, é necessário ainda avaliar a possível confusão causada pelas variações étnicas e de estrutura de população. A distribuição dos tipos sanguíneos do sistema ABO, de fato, varia de forma significativa entre populações,¹⁶ o que pode gerar viés na análise. Os dados obtidos por Leaf e colaboradores,¹¹ descritos anteriormente, demonstram que a associação não pôde ser confirmada em todos os grupos étnicos analisados.

Hipóteses para o efeito funcional do sistema ABO na suscetibilidade à COVID-19

Apesar das evidências epidemiológicas encontradas nos estudos de associação, não há, até o momento, suporte experimental para fundamentar um efeito biológico entre o grupamento sanguíneo ABO e a infecção por SARS-CoV-2. A principal hipótese adotada até agora é decorrente dos dados *in vitro* publicados por Guillon e colaboradores⁷ para SARS-CoV, onde foi observada uma inibição da ligação entre a glicoproteína S viral e a enzima convertora de angiotensina-2 (receptor de entrada do SARS-CoV) na presença de anticorpos anti-A. Embora a observação desse fenômeno tenha sido apenas no contexto da infecção por SARS-CoV, acredita-se que o mesmo mecanismo possa explicar o fenótipo de risco observado para portadores do grupo A em infecções pelo SARS-CoV-2. Um estudo recente demonstrou em detalhes os perfis de glicosilação da proteína S de SARS-CoV-2, os quais foram semelhantes aos de outros coronavírus.¹⁷

Vale ressaltar que o trabalho de Guillon e colaboradores⁷ não investigou um possível efeito de anticorpos anti-B, que poderia contribuir para justificar o efeito protetor observado para indivíduos do grupo O, onde poderia haver um efeito sinérgico da presença de ambos os anticorpos na restrição da infecção. Com base nessa hipótese, Gérard e colaboradores¹⁸ reanalisaram dados já publicados por Zhao e cols.⁸ e observaram uma frequência reduzida de indivíduos que apresentavam anticorpos anti-A (grupos B e O) entre os casos de COVID-19. O mesmo estudo sugeriu ainda um

possível maior poder de neutralização dos anticorpos anti-A de portadores do grupo O.

CONCLUSÃO

O crescente acúmulo de dados na literatura científica sugere fortemente a existência de associação entre os grupos sanguíneos e o desenvolvimento e severidade da COVID-19, com fenótipo de risco entre os portadores do grupo A. O desenvolvimento de estudos epidemiológicos bem delineados, especialmente em populações com estrutura genética complexa, como no Brasil, é essencial para uma melhor caracterização dessa associação. Além disso, estudos funcionais concentrados no potencial de neutralização de SARS-CoV-2 por anticorpos anti-A são essenciais para caracterizar a relação funcional entre os achados epidemiológicos e o efeito biológico do grupo ABO na COVID-19.

REFERÊNCIAS

- Franchini M, Bonfanti C. Evolutionary aspects of ABO blood group in humans. *Clin Chim Acta* [Internet]. 2015 [acesso em: 02 out 2020];444:66–71. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0009898115000790?via%3Dihub>
- Cooling L. Blood Groups in Infection and host susceptibility. *Clin Microbiol Rev* [Internet]. 2015 [acesso em: 30 set 2020];28(3):801-70. Disponível em: <https://cmr.asm.org/content/28/3/801>
- Batissoco AC, Novaretti MCZ. Aspectos moleculares do Sistema Sanguíneo ABO. *Rev Bras Hematol Hemoter* [Internet]. 2003 [acesso em: 30 set 2020];25(1):47-58. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842003000100008
- Yamamoto F. Review: ABO blood group system—ABH oligosaccharide antigens, anti-A and anti-B, A and B glycosyltransferases, and ABO genes. *Immunohematology* [Internet]. 2004 [acesso em: 03 out 2020];20(1):3-22. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15373665/>
- Horby P, Nguyen NY, Dunstan SJ, Baillie JK. The role of host genetics in susceptibility to influenza: a systematic review. *Plos One* [Internet]. 2012 [acesso em: 30 set 2020];7(3):e33180. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0033180>
- Chen Y, Chen G, Chui CH, Lau FY, Chan PKS, Ng MHL, et al. ABO blood group and susceptibility to severe acute respiratory syndrome. *JAMA* [Internet]. 2005 [acesso em: 01 out 2020];293:1450–1. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15784866/>
- Guillon P, Clement M, Sebillé V, Rivain J-G, Chou C-F, Ruvoen-Clouet N, et al. Inhibition of the interaction between the SARS-CoV spike protein and its cellular receptor by anti-histo-blood group antibodies. *Glycobiology* [Internet]. 2008 [acesso em: 02 out 2020];18:1085–93. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7108609/pdf/cwn093.pdf>
- Zhao J, Yang Y, Huang H, Dong L, Dongfeng G, Xiangfeng L, et al. Relationship between the ABO blood group and the COVID-19 susceptibility. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2020 [acesso em: 04 out 2020];ciaa1150. Disponível em: <https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciaa1150/5880600>
- Li J, Wang X, Chen J, Cai Y, Deng A, Yang M. Association between ABO blood groups and risk of SARS-CoV-2 pneumonia. *Br J Haematol* [Internet]. 2020 [acesso em: 01 out 2020];190:24-39. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7267665/pdf/BJH-9999-na.pdf>
- Severe COVID-19 GWAS Group; Ellinghaus D, Degenhardt F, Bujanda L, Buti M, Albillos A, et al. Genomewide Association Study of Severe COVID-19 with respiratory Failure. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 [acesso em: 04 out 2020];383(16):1522-34. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32558485/>
- Leaf RK, Al-Samkari H, Brenner SK, Gupta S, Leaf D. ABO phenotype and death in critically ill patients with COVID-19. *Br J Haematol* [Internet]. 2020 [acesso em: 02 out 2020];190:e181-e232. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bjh.16984>
- Latz CA, Decarlo C, Boitano L, Png CYM, Patell R, Conrad M, et al. Blood type and outcomes in patients with COVID-19. *Ann Hematol* [Internet]. 2020 [acesso em: 03 out 2020];99:2113-8. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7354354/>
- Sardu C, Marfella R, Maggi P, Messina V, Cirillo P, Codella V, et al. Implications of ABO blood group in hypertensive patients with COVID-19. *BMC Cardiovasc Disord* [Internet]. 2020 [acesso em: 03 out 2020];20(1):273. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7430579/>
- Golinelli D, Boetto E, Maietti E, Fantini MP. The association between ABO blood group and SARS-CoV-2 infection: a meta-analysis. *Plos One*. 2020 [acesso em: 05 out 2020];15(9):e0239508. Disponível em: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.07.17.20155986v2>
- Dzik S, Eliason K, Morris EB, Kaufman RM, North CM. COVID-19 and ABO blood groups. *Transfusion* [Internet]. 2020 [acesso em: 03 out 2020];60:1883-4. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1111/trf.15946>
- Garratty G, Glynn SA, Mcentire R. ABO and Rh(D) phenotype frequencies of different racial/ethnic groups in the United States. *Transfusion* [Internet]. 2004 [acesso em: 30 set 2020];44:703-

6. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15104651/>

17. Watanabe Y, Allen JD, Wrapp D, McLellan JS, Crispin M. Site-specific glycan analysis of the SARS-CoV-2 spike.

Science [Internet]. 2020 [acesso em: 03 out 2020];369(6501):330-3. Disponível em: <https://science.sciencemag.org/content/369/6501/330>

18. Gérard C, Maggipinto G, Minon JM.

COVID-19 and ABO blood group: another viewpoint. Br J Haematol [Internet]. 2020 [acesso em: 02 out 2020];190(2):e93-e4. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bjh.16884>



O normal é cuidar do próximo.
O novo, na verdade, é um recomeço.
A COVID-19 desafiou o mundo inteiro.
A Marinha tomou as medidas necessárias
e diversas atividades já foram retomadas.
Informação e cuidados fazem a diferença.
Acesse www.saudenaval.mar.mil.br/nova-fase e saiba mais.
#VamosEmFrente. Juntos.

Saiba mais escaneando este código com seu celular.



Saúde Naval®

RELATO DE CASO

Lipoma intrabucal: relato de caso

1º Ten (RM2-CD) TATIANA RAMIRES BARONE^{*1}
CC (Md) VILLEM MARLOS LOPES DOS SANTOS^{*2}

Resumo: O lipoma é um tumor mesenquimal benigno, composto por tecido adiposo maduro, frequentemente encontrado em diversas áreas do corpo, porém somente em 1 a 5% dos casos estas lesões estão localizadas no interior da cavidade bucal. Geralmente são assintomáticos, de crescimento lento e surgem normalmente após os 40 anos de idade. Sua etiologia permanece desconhecida, porém está constantemente associada a trauma, alterações endócrinas e causas hereditárias. A excisão cirúrgica é a técnica de escolha para tratamento destas lesões, sendo a recidiva muito rara. O presente trabalho relata o tratamento de um lipoma em mucosa jugal através da biópsia excisional realizada em um paciente de gênero masculino, 55 anos, que relatava o surgimento da lesão há 4 meses.

Palavras-chave: Lipoma; Boca; Neoplasias; Procedimentos Cirúrgicos Bucais; Biópsia.

Abstract: Lipoma is a benign mesenchymal tumor, composed of mature adipose tissue, frequently found in several areas of the body, but only in 1 to 5% of cases are located inside the oral cavity. They can be asymptomatic, with slow growth and usually appear after 40 years of age. Its etiology remains unknown, but may be associated with trauma, endocrine changes and hereditary causes. Surgical excision is the technique of choice for the treatment of these injuries, being a very rare recurrence. This work reports on the treatment of a lipoma from the cheek mucosa through excisional biopsy in a 55-years old male patient, whom reported the appearance of the lesion four months ago.

Keywords: Lipoma; Mouth; Neoplasms, Oral Surgical Procedures; Biopsy.

Submetido em: 25/5/2020

Aprovado em: 20/8/2020

^{*1} Cirurgiã-dentista na Marinha do Brasil, 8º Distrito Naval. Especialista em Cirurgia Bucomaxilo. Mestre e doutora em Ciências da Saúde pelo Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual de São Paulo (Iamspe). E-mail: tatiana.barone@marinha.mil.br

^{*2} Médico na Marinha do Brasil, 8º Distrito Naval. Residência em Clínica Médica pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ). E-mail: villem@marinha.mil.br

INTRODUÇÃO

Lipomas são os tumores mais frequentes no corpo humano, porém são de surgimento raro na cavidade bucal.¹ Apresentam-se clinicamente como uma massa subepitelial, mole, de base séssil ou pediculada, assintomática, de crescimento lento e encontrados com mais frequência na mucosa jugal, seguido de língua, lábio inferior e assoalho bucal.² Os indivíduos acima da quarta década de vida são os mais acometidos por essa patologia, sendo também mais encontrada no gênero masculino.³

A etiologia dos lipomas é incerta e, devido a seu crescimento lento e assintomático, podem passar despercebidos por meses ou anos, e seu diagnóstico será dado por meio de um exame clínico e confirmação com um exame microscópico da lesão.⁴

Clinicamente, os lipomas apresentam-se como nódulos submucosos indolores, móveis à palpação e de coloração amarelada, desta forma devemos considerar como diagnóstico diferencial, os cistos epidermóides e cistos linfoepiteliais, sendo confirmado o diagnóstico pelo exame anatomopatológico.⁵ Histologicamente se subdividem em: fibrolipoma, lipomas mixóides, o angioliipoma, lipomas de células fusiformes, lipomas pleomórficos e lipomas intramusculares.⁶

O tratamento do lipoma é fundamentado na excisão cirúrgica total e encaminhamento para exame anatomopatológico, diminuindo assim a possibilidade de recidiva.⁷

RELATO DO CASO

Este trabalho foi submetido ao Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital da Força Aérea de São Paulo (HFASP), sendo aprovado com o parecer número 4.349.752. Descrição do caso: paciente

Figura 1 – Aspecto clínico do lipoma localizado na mucosa jugal



Fonte: Os autores (2020)

Figura 2 – Exposição da lesão evidenciando-se coloração amarelada



Fonte: Os autores (2020)

Figura 3 – Sutura e pós-operatório imediato



Fonte: Os autores (2020)

Figura 4 – Lesão flutuou ao ser colocada no frasco com formol 10%, um dos indícios de lesão composta por tecido adiposo



Fonte: Os autores (2020)

do gênero masculino, 55 anos de idade, portador de hipertensão arterial sistêmica e angina estável, fazendo uso regular de medicação anti-hipertensiva, antiagregante plaquetário, estatina e vasodilatador, procurou pelo Serviço de Odontologia para realização de restauração em resina fotopolimerizável no elemento 21.

No exame clínico observou-se uma tumefação na região de mucosa jugal do lado esquerdo. A lesão apresentava coloração semelhante à mucosa local, mole e móvel à palpação, base séssil e assintomática, como pode-se verificar na figura 1. O paciente relatava o aparecimento da lesão há cerca de 4 meses, momento em que fora realizada a exodontia do elemento 27 e instalação de implante ósseo integrado, sem colocação de provisório. De acordo com informações do próprio paciente, a lesão aumentava de tamanho de maneira lenta, porém não oferecia nenhuma limitação funcional.

Foi programada a realização de uma biópsia excisional da lesão e o paciente foi orientado a realizar antibioticoterapia profilática com 2 g de amoxicilina 1 hora antes do procedimento cirúrgico que foi realizado em nível ambulatorial sob anestesia local. Após realização de antissepsia intra e extraoral com clorexidina 0,12%, seguiu-se com a infiltração de articaína 4% com vasoconstritor ao redor da lesão. Iniciou-se com uma incisão delicada sobre a lesão, seguida de divulsão realizada com tesouras de ponta romba e descoladores. Evidenciou-se neste momento a coloração amarelada do tumor (figura 2). Na figura 3 observa-se a remoção de toda a lesão, que media cerca de 5 mm, e realizou-se a sutura do local com

fio reabsorvível Vicryl 4-0®. Ao dispensar a lesão no frasco, contendo formol a 10% para realização do exame anatomopatológico, observou-se que a lesão flutuou, sendo este um sinal característico de lesões compostas por tecido adiposo (figura 4). A lesão foi encaminhada para realização de exame histopatológico e o resultado confirmou a hipótese de lipoma simples, como apresentado na figura 5.

DISCUSSÃO

Lipomas são neoplasias benignas de origem mesenquimal compostas por tecido adiposo maduro, que raramente ocorrem no interior da cavidade bucal, correspondendo em torno de 1% de todos os tumores bucais.⁸ São incomuns em crianças e adolescentes, sendo observados mais frequentemente na faixa etária entre os 40 e 60 anos, com maior

incidência em homens,⁹ dados que corroboram o caso clínico aqui apresentado. Muitas outras lesões devem ser consideradas no diagnóstico diferencial, entre elas os cistos linfopiteliais orais, sendo a histopatologia o padrão-ouro no diagnóstico do lipoma.⁴ Histologicamente, os lipomas estão divididos em lipomas simples, angioliipoma, fibrolipoma, lipoma pleomórfico, lipoma condroide, lipoma mixoide, miolipoma, mieloliipoma, lipoblastomatose, lipomatose e lipoma atípico. O lipoma simples é o mais comum e localizado na mucosa jugal, conforme relatado neste caso clínico.¹⁰

A etiologia dessas lesões não é muito bem descrita na literatura, mas acredita-se que alterações endócrinas, infecções, traumatismos, alcoolismo e fatores hereditários possam atuar como fatores predisponentes ao surgimento dessa lesão.⁴ No caso relatado no presente trabalho, uma das possíveis causas do aparecimento da neoplasia seria a invaginação da mucosa jugal na região edêntula pós-exodontia do elemento 27, levando a traumatismos locais, o que favoreceria o surgimento da lesão.

O tratamento de eleição dos lipomas é a excisão cirúrgica, que geralmente não apresenta complicações, e as recidivas são muito raras.⁸

CONCLUSÃO

Os lipomas intraorais, apesar de serem lesões raras, não apresentam dificuldades quanto ao diagnóstico e tratamento, que resume-se em exérese da lesão seguida de exame histopatológico para confirmação do diagnóstico. O paciente relatado apresentou boa evolução clínica pós-operatória, e acreditamos ser de fundamental importância uma excelência

Figura 5 – Laudo do exame anatomopatológico, comprovando o diagnóstico de lipoma

PLÍNIO SANTOS - ANATOMIA PATOLÓGICA LTDA - EPP
 Dr. James Cotaet Junior - CRM 108963
 Rua Pedro de Toledo, 1050 São Paulo CEP 04039-003 Tel. 5572-1100
 www.pliniosantos.com.br - recepcao1@pliniosantos.com.br

REFERENTE: ██████████ **P-392522**
 Idade: - Sexo: M Cor: MARINHA DO BRASIL
 Nome da mãe:

INDICAÇÃO: Dr.(a) Tatiana Ramies Barone

SÃO PAULO, 18 de fevereiro de 2020 Data de Liberação: 19/02/2020

EXAME ANATOMO-PATOLÓGICO

EXAME MACROSCÓPICO:
 Material representado por formação nodular referida como proveniente de mucosa jugal à esquerda, medindo 1,3cm. Está constituída aos cortes por tecido amarelado, brilhante e homogêneo. Todo o material foi incluído para exame histológico.

EXAME MICROSCÓPICO:
 Os cortes mostram partes moles apresentando lesão de crescimento expansivo e limitada por delgada faixa de tecido conjuntivo, sendo constituída por células mesenquimais em diferenciação adiposa, dispostas em blocos sólidos apoiados em delgadas faixas de tecido conjuntivo fibrilar onde há capilares sanguíneos. Os núcleos são pequenos e arredondados e os citoplasmas são abundantes, claros, levemente eosinófilos.

Não há sinais de malignidade.

DIAGNÓSTICO:
 MUCOSA JUGAL ESQUERDA:
 LIPOMA

Dr. James Cotaet Jr CRM 108963

Fonte: Plínio Santos - Anatomia Patológica (2020)

na anamnese e exame clínico bucal de todos os pacientes, haja vista que a observação da lesão do presente relato de caso se fez durante uma consulta que o paciente buscou para um tratamento restaurador, uma vez que, por se tratar de uma lesão assintomática, o paciente apenas procuraria atendimento para a patologia quando ela estivesse lhe causando limitações funcionais.

REFERÊNCIAS

1. Bandeca MC, de Padua JM, Nadalin MR, Ozorio JE, Silva-Sousa YT, Cruz Perez DE. Oral soft tissue lipomas: a case series. *J Can Dent Assoc* [Internet]. 2007 [acesso em 05 fev 2020];73(5):431-4. Disponível em: <https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwimuMzznNLsAhXtCrkGHwTAslQFjABegQIAhAC&url=https%3A%2F%2Fpubmed.ncbi.nlm.nih.gov%2F17555654%2F&usg=AOvVaw28OKosqDTWfQyOdQddCa7N>
2. Sousa FRND, Castro ALD, Moraes NP, Soubhia AMP, Jardim Júnio EG, Miyahara GI. Lipoma em mucosa bucal. *Rev Cir Traumatol Buco Maxilo Fac* [Internet]. 2008 [acesso em 05 fev 2020];8(3):34. Disponível em: <https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwjh5bCendLsAhWAlbkGHaG1BNMQFjABegQIAxAC&url=http%3A%2F%2Frevodontobvsalud.org%2Fscielo.php%3Fscript%3Dsciartrtext%26pid%3DS1808-52102014000300007&usg=AOvVaw3OmfcQf3bxUj1Ygvr-4jOs>
3. Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquot JE. *Patologia Oral &Maxilofacial*. 2a. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Kogan. 2004. p. 434-5.
4. Souza CG, Souza DO, Nunes TS, Correia RP. Tratamento de múltiplos lipomas de língua: relato de caso clínico. *Rev Cien Med Biol* [Internet]. 2010 [acesso em 05 fev 2020];9(1):4-7. Disponível em: <https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwj54uKBnLsAhW1JrkGHcAJBUIQFjAAegQIARAC&url=https%3A%2F%2Fportalseer.ufba.br%2Findex.php%2Fcmbio%2Farticle%2Fview%2F4741&usg=AOvVaw1ToZlw9xChuB1I8YtFTnW>
5. Epivations A, Markopoulus AK, Papanayotou P. Benign tumors of adipose tissue of the oral cavity: a clinicopathologic study of 13 cases. *J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2000 [acesso em 05 fev 2020];58:1113-7. Disponível em: <https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwjV9qbNndLsAhU5JrkGHavXA7UQFjADegQIARAC&url=https%3A%2F%2Fwww.sanarmed.com%2Fartigos-cientificos%2Flipoma-de-cavidade-oral-um-estudo-de-101-casos-em-uma-populacao-brasileira&usg=AOvVaw2iaazgYIKCiCAhyrQXR4f>
6. Capelari MM, Marzola C, Azenha MR, Pereira LC, Moura LA. Lipoma extenso no assoalho bucal: revisão da literatura e relato de caso clínico cirúrgico. *Rev Eletron Acad Tiradentes Odontol* [Internet]. 2008 [acesso em 16 mar 2020];8(3):155-64. Disponível em: <https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEWjWjrWdntLsAhXRlRkGHRzxA1MQFjAAegQIBBAC&url=http%3A%2F%2Frevodontobvsalud.org%2Fscielo.php%3Fscript%3Dsciartrtext%26pid%3DS1808-52102014000300007&usg=AOvVaw3OmfcQf3bxUj1Ygvr-4jOs>
7. Vasconcelos BC, Porto GG, Carneiro SS, Xavier RLF. Lipomas da cavidade oral. *Rev Bras Otorrinolaringol* [Internet]. 2007 [acesso em 16 mar 2020];73(6). Disponível em: <https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwjjqLjSntLsAhXvIbkGHZ0VDW8QFjAAegQIBBAC&url=http%3A%2F%2Fwww.scielo.br%2Fscielo.php%3Fscript%3Dsciartrtext%26pid%3DS003472992007000600017&usg=AOvVaw3jctRHpikRxCYaubu6Cixm>
8. Marques DO, Silva GA, Brigantini LC, Araújo C, Gonçalves KJ, Melhado RM. Lipoma em mucosa jugal: relato de caso. *R Uningá Rev* [Internet]. 2014 [acesso em 16 mar 2020];20(3):40-2. Disponível em: https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwj2gKfrntLsAhV1GLkGHX01BwYQFjAAegQIBhAC&url=http%3A%2F%2Frevista.uninga.br%2Findex.php%2Funingareviews%2Farticle%2Fview%2F1603&usg=AOvVaw2KyoLICvRmbwoYQO_psTh
9. Santos LAM, Barbalho JM, Costa DN, Sila CG, Pereira VS, Vasconcelos BC. Lipoma intraoral: relato de caso. *Rev Cir Traumatol Buco Maxilo Fac* [Internet]. 2014 [acesso em 16 mar 2020];14(3):39-44. Disponível em: <https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwjY1JCEn9LsAhVvLLkGHVHQAgQQFjAAegQIBBAC&url=http%3A%2F%2Frevodontobvsalud.org%2Fscielo.php%3Fscript%3Dsciartrtext%26pid%3DS1808-52102014000300007&usg=AOvVaw3OmfcQf3bxUj1Ygvr-4jOs>
10. Chidzonga MM, Mahomva L, Marimo C. Gigantic tongue lipoma: a case report. *Oral Patol Oral Cir Bucal* [Internet]. 2006 [acesso em 16 mar 2020];11(5):437-9. Disponível em: <https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwi6hIWBn9LsAhWuK7kGHSuLDuEQFjAAegQIBxAC&url=http%3A%2F%2Fscielo.isciii.es%2Fscielo.php%3Fscript%3Dsciartrtext%26pid%3DS169869462006000500012&usg=AOvVaw1DMiqxzKA7bkjx1YrrvIDU>

Informação é a nossa especialidade!

Atividade física é essencial para a saúde. Isso você já sabe. Outra tarefa muito importante é estar atento às informações sobre exercícios físicos, fisioterapia, nutrição esportiva e muito mais.



Tudo isso você e seu paciente encontram no [site do Saúde Naval](http://www.saudenaival.mar.mil.br/saude-ativa).

Baixe o [aplicativo do SN](#) ou acesse www.saudenaival.mar.mil.br/saude-ativa.

Mantenha a **saúde** em dia.



Saúde Naval®

Ser *Saúde,*
desde
sempre,
é a melhor
IDEIA

Acesse
www.saudenaival.mar.mil.br
ou baixe o aplicativo disponível
na **Google Play** e na **App Store**.

