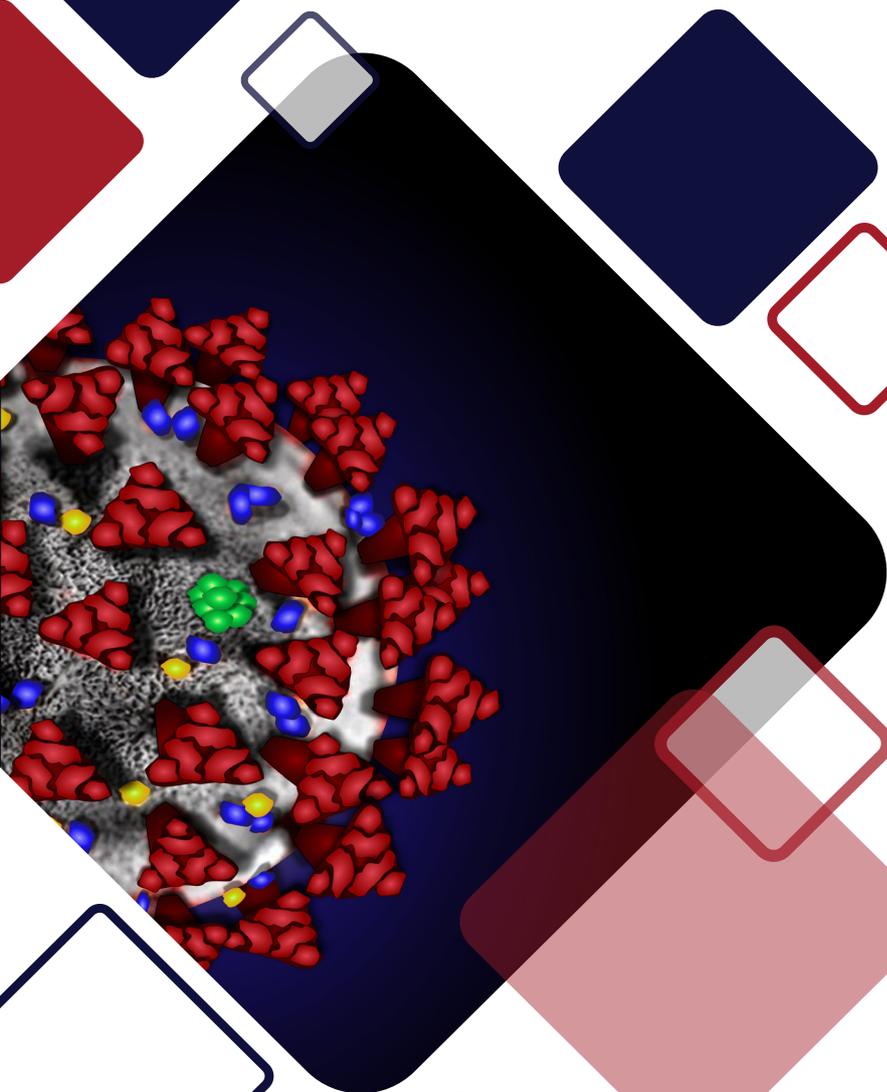


NEUROBIOLOGIA E COVID-19

DANIEL LEITE GÓES GITAÍ
FERNANDA MARIA ARAUJO DE SOUZA
MYKAELLA ANDRADE DE ARAÚJO
TIAGO GOMES DE ANDRADE
(ORG.)



DANIEL LEITE GÓES GITAÍ
FERNANDA MARIA ARAUJO DE SOUZA
MYKAELLA ANDRADE DE ARAÚJO
TIAGO GOMES DE ANDRADE
(ORG.)

NEUROBIOLOGIA E COVID-19

As pesquisas apresentadas nesta obra foram entregues e submetidas, no ano de 2020, ao Edital N° 01/2020 da Editora da Universidade Federal de Alagoas (Edufal) como partes do Programa de Publicação de Conteúdos Digitais — Seleção de Propostas para Publicação de E-books relacionados à pandemia da Covid-19.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS

Reitor

Josealdo Tonholo

Vice-reitora

Eliane Aparecida Holanda Cavalcanti

Diretor da Edufal

José Ivamilson Silva Barbalho

Coordenação editorial

Fernanda Lins

Conselho Editorial Edufal

Elder Maia Alves (Presidente)

Fernanda Lins de Lima (Secretária)

Adriana Nunes de Souza

Bruno Cesar Cavalcanti

Cicero Péricles de Oliveira Carvalho

Elaine Cristina Pimentel Costa

Gauss Silvestre Andrade Lima

Maria Helena Mendes Lessa

João Xavier de Araújo Junior

Jorge Eduardo de Oliveira

Maria Alice Araújo Oliveira

Maria Amélia Jundurian Corá

Michelle Reis de Macedo

Rachel Rocha de Almeida Barros

Thiago Trindade Matias

Walter Matias Lima

Projeto gráfico: Mariana Lessa

Diagramação: Janielly Almeida

Apoio de Produção: Janielly Almeida

Imagem da Capa: Dhennyfer Laryssa dos Santos Silva

Catálogo na fonte

Universidade Federal de Alagoas

Biblioteca Central

Divisão de Tratamento Técnico

Bibliotecário: Marcelino de Carvalho Freitas Neto – CRB-4 - 1767

N494 Neurobiologia e COVID-19 [recurso eletrônico] / Daniel Leite Góes
Gitaí ... [et al.] [organizadores]. – Maceió, AL : EDUFAL, 2020.
112 p. : il.

E-book.

Inclui bibliografias.

ISBN 978-65-5624-054-1

1. COVID-19. 2. Neurobiologia. 3. Saúde mental. 4. Doenças
neurodegenerativas. 5. Depressão (Estados emocionais). 6. Ritmo
circadiano. I. Gitaí, Daniel Leite Góes.

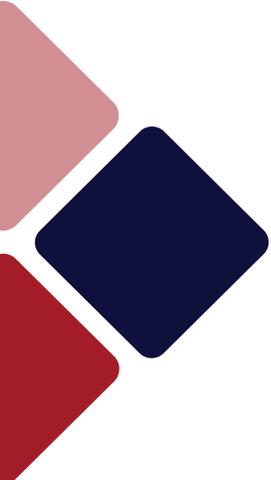
CDU: 577.25:578.834

Editora afiliada



ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA
DE EDITORAS UNIVERSITÁRIAS

Dedicamos
A todas as vítimas da COVID-19.
A todas as famílias que sofrem com a dor imensurável da ausência
dos seus entes queridos.
A todos os profissionais, que lutaram e lutam na linha de frente contra
a COVID-19.



AGRADECIMENTOS

À Faculdade de Medicina (FAMED-UFAL).

Ao Instituto de Ciências Biológicas e da Saúde (ICBS-UFAL).

Ao Grupo de Pesquisa em Epilepsia Clínica e Experimental (GPECE).

Ao Grupo de Pesquisa Análise in Vivo da Toxicidade e Doenças Neurodegenerativas - UFAL.

Ao Grupo de Pesquisa Genética Molecular - UFAL.

Ao Grupo de Pesquisa Neurociências e Comportamento - UFAL.

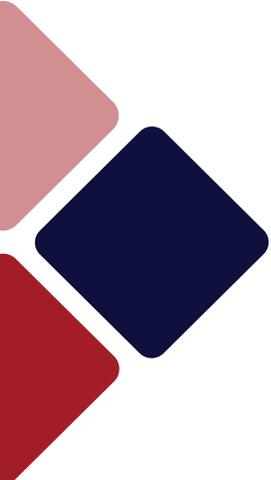
Ao Grupo de Pesquisa Inovação Farmacológica - UFAL.

Ao Grupo de Pesquisa em Fisiologia Integrativa e Nanobiotecnologia Salivar - UFU.

Ao Centro de Medicina Circadiana - UFAL.

Ao Grupo de Pesquisa em Farmacoterapia das Doenças Crônicas (GFADOC) - UFAL.

Ao Centro de Valorização da Vida (CVV).



SUMÁRIO

APRESENTAÇÃO 8

1. COVID-19: HISTÓRICO, EPIDEMIOLOGIA E DIAGNÓSTICO..... 10

Lucas Anhezini de Araújo

2. SARS-COV-2: NEUROTROPISMO E INVASÃO CELULAR 27

Igor Santana de Melo

Jean Phellipe Marques do Nascimento

Mykaella Andrade de Araújo

Robinson Sabino Silva

Olagide Wagner de Castro

3. COVID-19: MANIFESTAÇÕES NEUROLÓGICAS 38

Mariana Reis Prado

Igor Santana de Melo

Olagide Wagner Castro

4. COVID-19 E EPILEPSIA 49

Daniel Leite Góes Gitaí

Lívia Leite Góes Gitaí

Nícolas Rodrigues de Araújo

5. COVID-19 E DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS DO ENVELHECIMENTO 55

Laís Costa Agra

Thalita E. B. Sales Marques

6. COVID-19 E DOENÇAS RARAS 62

Axel Helmut Rulf Cofré

Marcelo Duzzioni

7. COVID-19 E TRANSTORNOS DE ANSIEDADE E DEPRESSÃO.....71

Marcelo Duzzioni

Fernanda Maria Araujo de Souza

8. COVID-19 E SUICÍDIO..... 82

Lorival Marcusso Blanco

Delza Leite Góes Gitaí



9. COVID-19 E TRATAMENTO PARA AS DOENÇAS NEUROLÓGICAS E PSQUIÁTRICAS DURANTE A PANDEMIA DA COVID-19 90

Carmem Lúcia de Arroxelas Silva

Eliane Aparecida Campesatto

10. COVID-19 E RITMOS CIRCADIANOS..... 98

Mayara Rodrigues Barbosa

Tiago Gomes de Andrade

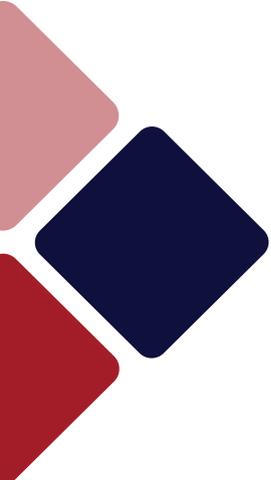
11. COVID-19 E SONO 106

Patrícia Lúcia Silva Sampaio Leite

Letícia Góes Gitaí Fernandes

Livia Leite Góes Gitaí

SOBRE OS AUTORES 115



APRESENTAÇÃO

Caro leitor,

Este é um livro construído para você.

Num momento tão singular para toda a humanidade, especialistas se reuniram para tratar, de forma sistemática, a complexidade de interfaces que se confundem numa dinâmica de fatores, desde biológicos a culturais, sociais, emocionais, psíquicos e neuropsiquiátricos.

A pandemia da COVID-19 chegou ao Brasil no início deste ano 2020, embora desde os fins de 2019 já houvesse infectados e mortes em outros continentes.

Que agente patógeno pode trazer ao mundo toda uma doença, um medo, o terror, a ansiedade e a incerteza de forma tão rápida e avassaladora?

Os números de infectados e mortos demonstram o seu poder de disseminação e de letalidade. São mais de 18 milhões de casos; as mortes chegam a 700 mil. As medidas sanitárias impõem o distanciamento social e as recomendações a grupos de risco. As pessoas não podem circular livremente. O cuidado primário é cuidar-se e cuidar do outro. Surge, então, a preocupação com possíveis consequências nas relações intrapsíquicas, emocionais e neurobiológicas.

O SARS-CoV-2 tem sua atuação restrita apenas às células pulmonares? A doença seria localizada no aparelho respiratório? Que outros sistemas poderiam ser atingidos pelo vírus?

A evolução dos casos clínicos mostrou aos pesquisadores que não. Compromete outros sistemas e se torna, portanto, uma doença sistêmica.

Haveria comprometimento do sistema neural? Comprometeria a saúde mental? Provocaria transtornos neuropsiquiátricos? Como reagiriam as pessoas enlutadas em face de tantas e diversas perdas?

Tantas e tantas questões.

Neurobiologia e COVID-19 é um livro que procura compartilhar incertezas e trazer possível compreensão sobre diversos aspectos, desde informações nas áreas básicas da biologia, na interpretação clínica do processo saúde doença e, sobretudo, nas repercussões neuropsiquiátricas.

A cada capítulo você, caro leitor, vai conhecendo o fluxo de conhecimentos para entender um pouco mais sobre o coronavírus, a doença, a pandemia e como dimensionar os fatores protetivos individuais e coletivos.

Foi pensando em você que este grupo de profissionais empreendeu um esforço coletivo para, em tempo curto, oferecer esta preciosa coletânea de artigos à sociedade.

Que nosso empenho sirva de motivação.

E traga mais esperança.

COVID-19: HISTÓRICO, EPIDEMIOLOGIA E DIAGNÓSTICO

Lucas Anhezini de Araújo

Em dezembro de 2019, várias infecções por coronavírus foram confirmadas na cidade de Wuhan na China e, em pouco tempo, causaram muitos casos de pneumonia de origem viral. Em menos de um mês, autoridades de saúde chinesas e da Organização Mundial de Saúde (OMS) anunciaram ao mundo que uma nova espécie de coronavírus havia sido isolada (ZUMLA et al., 2020). Como sabemos, esse novo coronavírus se espalhou e contaminou milhões de pessoas, levando, até o momento, centenas de milhares à morte. Para entendermos o histórico da pandemia do SARS-CoV-2 precisamos revisitar a história dos coronavírus em nossa sociedade.

1 Histórico dos coronavírus e epidemiologia da COVID-19

Os coronavírus (CoVs) são vírus envelopados que possuem genoma de RNA de fita simples e podem ser encontrados em humanos e outros animais, tais como: porcos, cães, gatos, morcegos, galinhas e outras aves. As infecções por coronavírus são a causa de doenças respiratórias, neurológicas e gastrointestinais. Os coronavírus mais comuns são os 229E, OC43, NL63 e HKU1, que causam apenas sintomas comuns de um resfriado quando infectam indivíduos imunocompetentes (ZHU et al., 2020).

Os coronavírus evoluíram repetidamente nos últimos 1000 anos (FORNI et al., 2017). A primeira identificação de um novo tipo de coronavírus ocorreu em 1937 quando o vírus que causava a bronquite infecciosa (IBV) de galinhas foi isolado (BEAUDETTE e HUDSON, 1937). Mais tarde, em 1946, nos Estados Unidos, foi demonstrado que os porcos carregavam um vírus de gastroenterite transmissível (TGEV) (CHEEVER et al., 1949). No entanto, somente na década de 1960 os coronavírus humanos foram caracterizados como responsáveis por infecções do trato respiratório (KAHN e MCINTOSH, 2005). Os dois primeiros vírus isolados foram B814 e 229E (HAMRE e PROCKNOW, 1966; TYRRELL e BYNOE, 1966). Desde então, várias outras cepas de coronavírus humanos foram isoladas e o número de coronavírus identificados continuou a aumentar significativamente, incluindo coronavírus

encontrados em diversas espécies animais adicionais, como bovinos, cães, gatos, morcegos, pardais, coelhos e perus (LAI et al., 2007).

Em 1962, após a análise de amostras coletadas de indivíduos que manifestaram sintomas de infecção do trato respiratório, os coronavírus foram reconhecidos como “novos vírus do trato respiratório” (HAMRE & PROCKNOW, 1966). Mesmo com este novo título, os coronavírus não foram considerados altamente patogênicos para seres humanos, até que em 2002 um vírus da família dos coronavírus causou uma epidemia de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS) no estado de Guangdong na China (SAHIN et al., 2020).

Entre os anos de 2002 e 2003, o SARS-CoV causou um surto de doença respiratória aguda que provocou mortes em 29 países, sendo a maioria dos casos concentrados na China e Hong Kong. Nessa época, o número total de casos notificados foi de 8096, dos quais 774 morreram, o que corresponde a uma taxa de mortalidade de 9,6% (WHO, 2004), até que devido a protocolos rigorosos de quarentena a doença praticamente foi erradicada. Com base na sequência do genoma, o SARS-CoV parecia estar intimamente relacionado a outro vírus encontrados em civetas das palmeiras do Himalaia, do qual pode ter surgido (GUAN et al., 2003). Anos mais tarde, as civetas foram consideradas hospedeiros intermediários do SARS-CoV e os morcegos seu hospedeiro natural (CUI et al., 2019). Hu e colaboradores (2017) realizaram um estudo de vigilância durante cinco anos analisando coronavírus relacionados à SARS que foram isolados de morcegos-ferradura na província de Yunnan, na China. Foram identificados 11 CoVs semelhantes à SARS. As comparações genômicas revelaram uma alta diversidade genética entre esses vírus. Apesar das diferenças nas sequências da proteína S, todos os 11 CoVs do tipo SARS ainda são capazes de usar o mesmo receptor da enzima conversora de angiotensina-2 humana (hACE2), demonstrando uma estreita relação com o SARS-CoV. Sendo assim, o SARS-CoV provavelmente surgiu por meio da recombinação de CoVs de morcego antes de infectar civetas, e a partir daí o vírus recombinante se espalhou para os seres humanos, causando a epidemia de SARS (CUI et al., 2019; HU et al., 2017).

Quase uma década depois, outro coronavírus altamente patogênico surgiu nos países do Oriente Médio, causando também graves sintomas respiratórios. Essa espécie nova foi nomeada Coronavírus da Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV) (ZAKI et al., 2012). Foi a partir de camelos dromedários que o vírus MERS-CoV foi transmitido aos seres humanos (ZAKI et al., 2012). Até janeiro de 2020, o MERS-CoV resultou em 2519 casos confirmados em laboratório e 866 mortes (34,3% de mortalidade), com mais de 80% dos casos relatados na Arábia Saudita (WHO, 2020). As cepas MERS-CoV humanas e de camelo compartilham em sua sequência genômica mais de 99% de identidade com variações (substituições de nucleotídeos) localizadas nos genes S, ORF3 e ORF4b (CHU et al., 2018).

No início de dezembro de 2019, uma série de infecções por coronavírus foi relatada como tendo sua origem no Mercado Atacadista Huanan (*Huanan Seafood Market*) localizado em Wuhan, maior cidade da província de Hubei, na China. Dias depois, esse pequeno grupo de infecções se transformou em uma rede local de transmissão, e casos de

pneumonia de causa desconhecida dispararam o sinal de alerta para o governo chinês e se tornaram o foco da atenção global (SAHIN et al., 2020). Testes iniciais de laboratório descartaram que a infecção fosse causada por coronavírus conhecidos ou mesmo pelo vírus da gripe. Em 31 de dezembro de 2019, 27 novos casos de pneumonia de origem viral foram relatados oficialmente pelo governo chinês. Uma semana depois, 7 de janeiro de 2020, as autoridades chinesas e os oficiais da Organização Mundial de Saúde (OMS) anunciaram que uma nova espécie de coronavírus foi isolada na China, sendo inicialmente nomeada 2019-nCoV (ZUMLA et al., 2020). Em 13 de janeiro de 2020, o primeiro caso fora da China foi confirmado, tratava-se de um viajante Tailandês que havia viajado para Wuhan. A OMS declarou, em 30 de janeiro de 2020, o novo coronavírus como emergência global devido ao aparecimento de casos nos Estados Unidos, Japão, Nepal, França, Austrália, Malásia, Singapura, Coreia do Sul, Vietnã e Taiwan. Em 2 de fevereiro de 2020, com a morte de um homem chinês de Wuhan nas Filipinas, foi confirmada a primeira morte devida ao novo coronavírus fora do território chinês. A OMS anunciou, em 11 de fevereiro de 2020, que o novo coronavírus foi nomeado SARS-CoV-2 e é o agente etiológico da doença COVID-19, uma doença infectocontagiosa que começou a se espalhar rapidamente para todos os continentes. (VELAVAN et al., 2020).

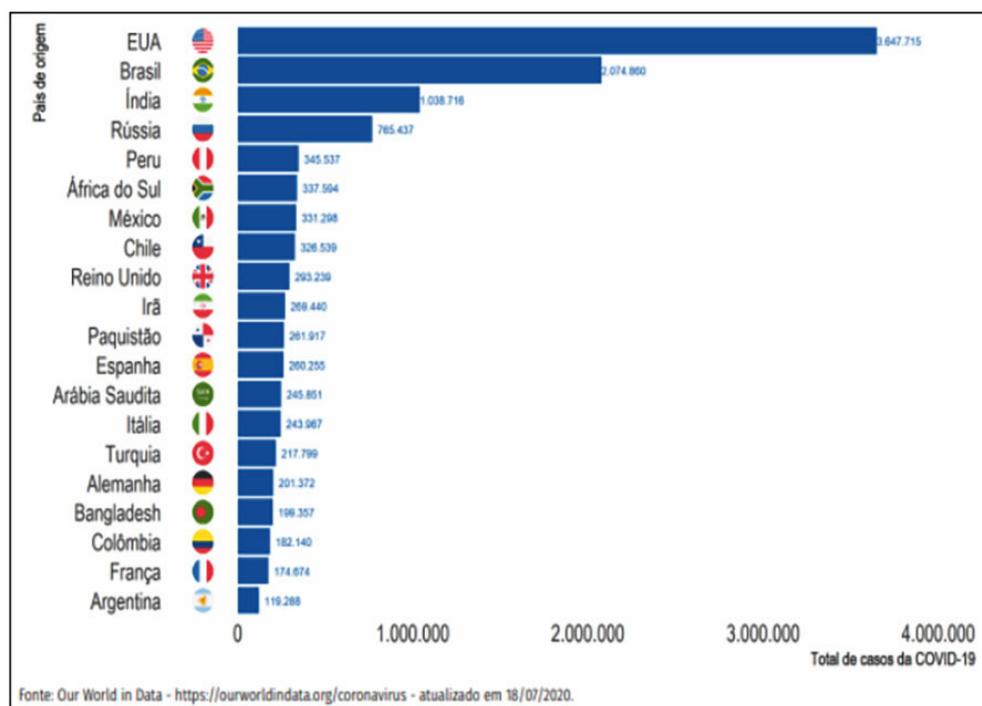
O nome coronavírus vem de sua aparência parecida com uma coroa solar. O vírus SARS-CoV-2 mede entre 60 nm a 140 nm de diâmetro e possui proteínas chamadas Spike em sua superfície. É por meio de recombinação e variação genética que os coronavírus se adaptam e infectam novos hospedeiros. Atualmente, as pesquisas indicam que o reservatório natural para SARS-CoV-2 sejam os morcegos, no entanto, pesquisas recentes sugerem que a infecção de humanos foi iniciada por SARS-CoV-2 de pangolins, um hospedeiro intermediário do vírus (LAM et al., 2020; LU et al., 2020).

Em 14 de fevereiro de 2020, o Egito foi o primeiro país africano a identificar um caso de COVID-19, enquanto a França relatou a primeira morte causada pelo vírus. Com esse ritmo acelerado de disseminação, a OMS declarou, em 11 de março de 2020, a COVID-19 como uma pandemia, alertando o mundo para as graves repercussões clínicas, sociais e econômicas da doença. Em cinco dias, 16 de março, o número de casos de COVID-19 fora do território chinês superou o número de casos internos. No dia primeiro de abril, os casos de COVID-19 alcançaram mais de 1 milhão em todo o planeta. A Itália alcançou o pico de transmissões em 9 de abril, com mais de 132 mil casos confirmados e, em 28 de abril, o número de casos nos Estados Unidos ultrapassou a marca de 1 milhão, enquanto o número de mortes confirmadas chegou a 58 mil. Em 9 de maio, o número de casos reportados de COVID-19 passou dos 4 milhões. O dia 22 de maio é emblemático, pois a América do Sul tornou-se o centro da Pandemia, com o Brasil liderando em número de casos confirmados (330 mil). O número de casos totais da COVID-19 passou dos 10 milhões no dia 29 de junho e no dia 27 de julho já existiam mais de 16,6 milhões de casos confirmados e 655,5 mil mortes causadas pelo vírus SARS-CoV-2 no mundo.

A seguir são apresentados os dados do Ministério da Saúde, que por meio da Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS/MS), divulga semanalmente um Boletim Epidemiológico Especial (BEE), contendo uma análise detalhada sobre o perfil de casos e óbitos da COVID-19 no Brasil. Os dados aqui apresentados referem-se à Semana Epidemiológica 29 (12 a 18 de julho de 2020).

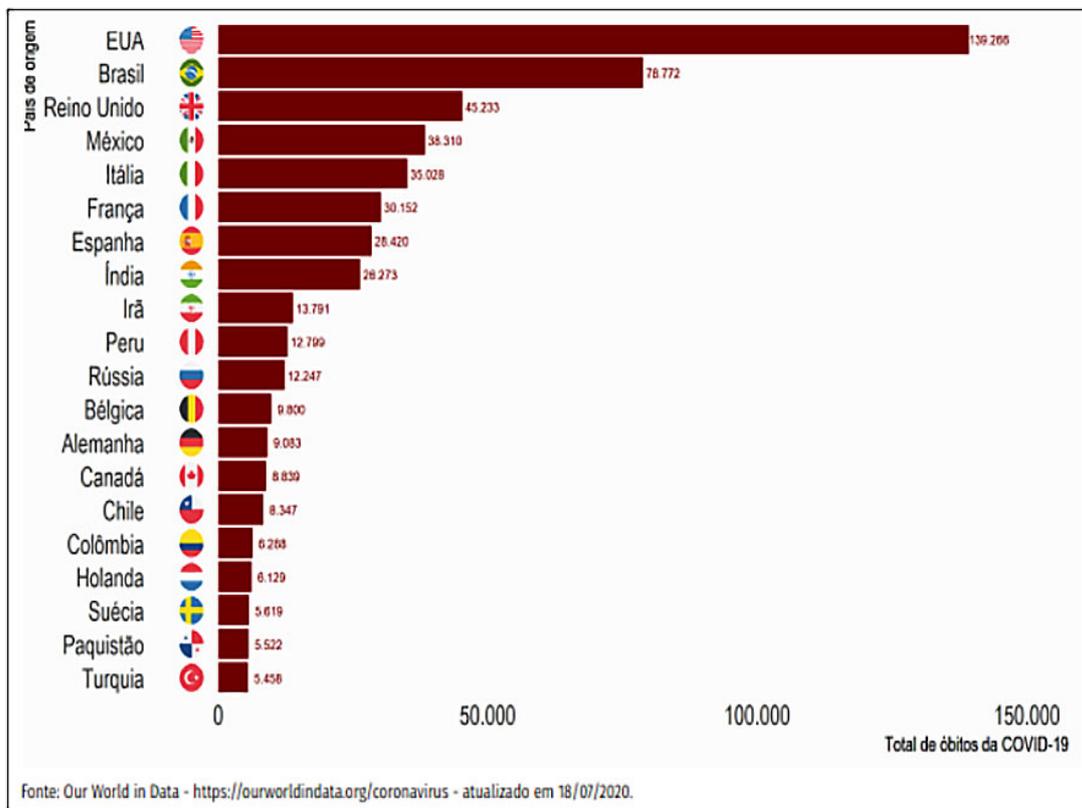
Na Figura 1 podemos observar que os Estados Unidos foram o país com o maior número de casos (3.647.715), seguido por Brasil (2.074.860), Índia (1.038.716), Rússia (765.437) e Peru (345.537). Como mostrado na Figura 2, o país com o maior número absoluto de óbitos são os Estados Unidos (139.266), seguido por Brasil (78.772), Reino Unido (45.233), México (38.310) e Itália (35.028).

Figura 1 - Distribuição do total de número de casos de COVID-19 entre os 20 países com maior número de casos em 18/07/2020.



Fonte: Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico da Semana Epidemiológica 29 (12 a 18/07), disponível em: <https://saude.gov.br/images/pdf/2020/July/22/Boletim-epidemiologico-COVID-23-final.pdf>

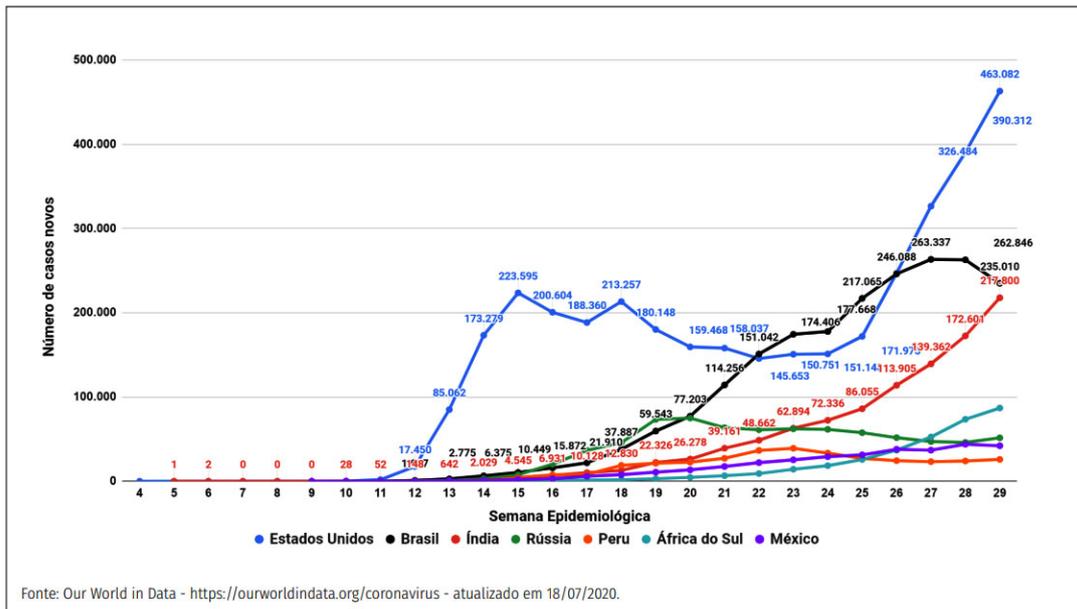
Figura 2 - Distribuição do total de número de óbitos por COVID-19 entre os 20 países com maior número de casos em 18/07/2020.



Fonte: Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico da Semana Epidemiológica 29 (12 a 18/07), disponível em: <https://saude.gov.br/images/pdf/2020/July/22/Boletim-epidemiologico-COVID-23-final.pdf>

Na Figura 3 podemos visualizar em cada semana epidemiológica a evolução do número de novos casos confirmados nos países que apresentam nesse momento o maior número de casos.

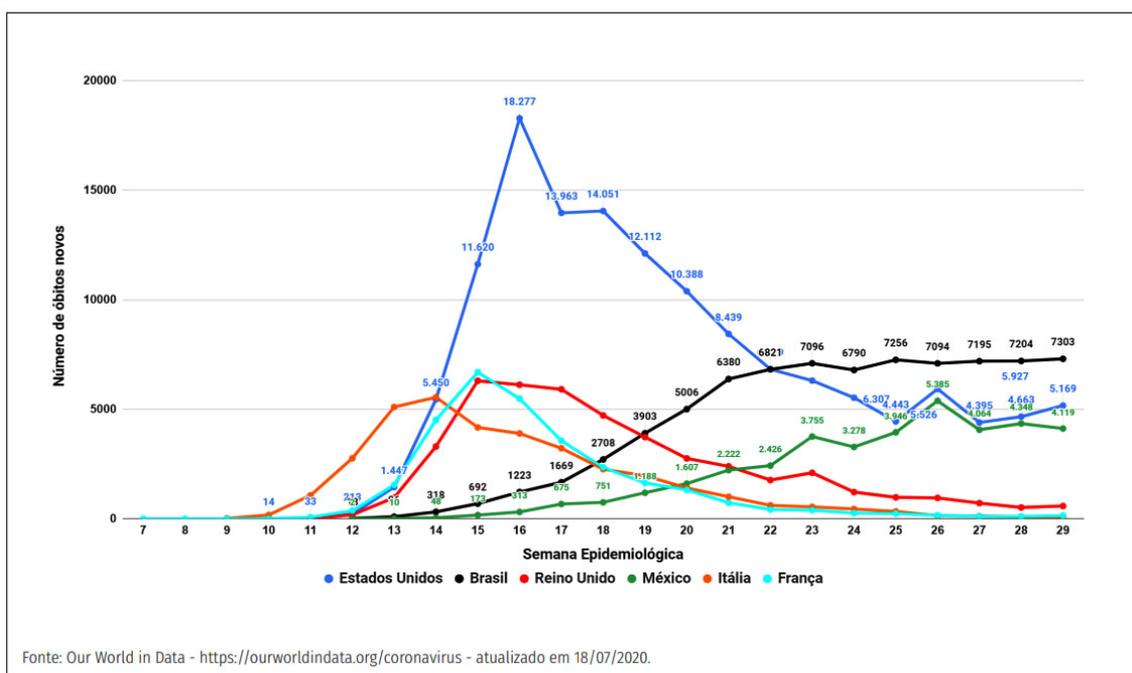
Figura 3 - Evolução do número de novos casos confirmados de COVID-19 por Semana Epidemiológica nos países com maior número de casos em 18/07/2020.



Fonte: Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico da Semana Epidemiológica 29 (12 a 18/07), disponível em: <https://saude.gov.br/images/pdf/2020/July/22/Boletim-epidemiologico-COVID-23-final.pdf>

A Figura 4 mostra o gráfico que representa a evolução de novos óbitos confirmados por COVID-19 por semana epidemiológica nos países que apresentam atualmente o maior número de casos.

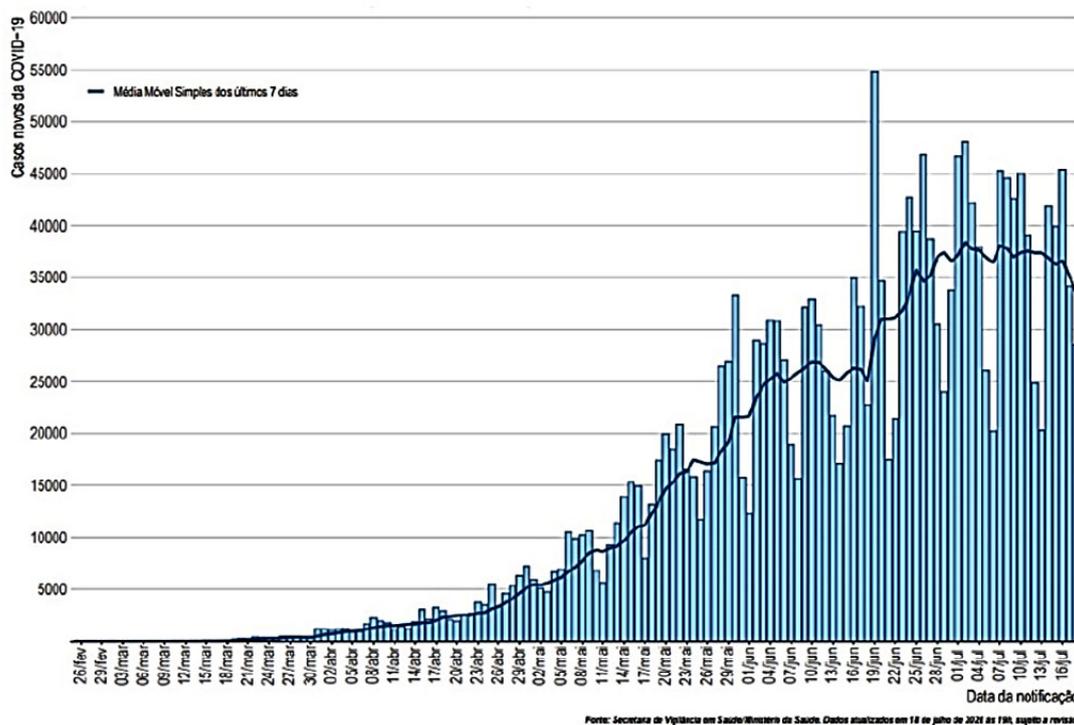
Figura 4 - Evolução do número de novos óbitos confirmados de COVID-19 por Semana Epidemiológica nos países com maior número de casos em 18/07/2020.



Fonte: Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico da Semana Epidemiológica 29 (12 a 18/07), disponível em: <https://saude.gov.br/images/pdf/2020/July/22/Boletim-epidemiologico-COVID-23-final.pdf>

A doença foi notificada pela primeira vez no Brasil no dia 26 de fevereiro de 2020 no município de São Paulo. Entre o dia 26/02/2020 e 27/07/2020, o Ministério da Saúde já havia notificado a ocorrência de 2.442.375 casos confirmados e 87.618 óbitos pela doença (<https://covid.saude.gov.br/>). Até o presente momento, o maior número de novos registros de casos ocorreu no dia 19 de junho (54.771 casos) e o de novos registros de óbitos em 04 de junho (1.473 óbitos) (Figuras 5 e 6).

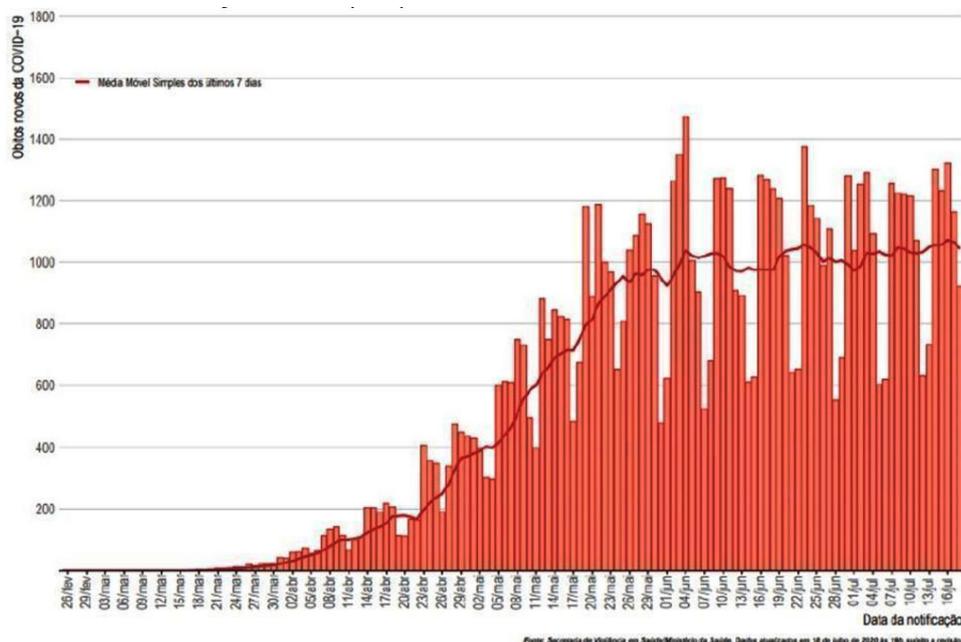
Figura 5 - Evolução do número de casos de COVID-19 no Brasil por data de notificação até 16/07/2020.



Fonte: Secretaria de Vigilância em Saúde/Ministério de Saúde. Dados atualizados em 18 de julho de 2020 às 18h, sujeito a revisão.

Fonte: Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico da Semana Epidemiológica 29 (12 a 18/07), disponível em: <https://saude.gov.br/images/pdf/2020/July/22/Boletim-epidemiologico-COVID-23-final.pdf>

Figura 6 - Evolução do número de óbitos por COVID-19 no Brasil por data de notificação até 16/07/2020.



Fonte: Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico da Semana Epidemiológica 29 (12 a 18/07), disponível em: <https://saude.gov.br/images/pdf/2020/July/22/Boletim-epidemiologico-COVID-23-final.pdf>

A taxa de incidência da COVID-19 no Brasil até o dia 18/07/2020 é de 987,3 casos por 100 mil habitantes. Já a taxa de mortalidade é de 37,5 óbitos por 100 mil habitantes. A região **Norte** apresenta até a semana epidemiológica 29 os maiores coeficientes de incidência (1.898,8 casos/100 mil habitantes) e mortalidade (59,5 óbitos/100 mil habitantes) até o presente momento, enquanto o estado de Roraima possui a maior incidência (4.188,6 casos/100 mil habitantes), enquanto o estado do Amazonas apresenta a maior taxa de mortalidade (75,5 óbitos/100 mil habitantes). Na região **Nordeste** vemos uma taxa de incidência de 1.214,3 casos/100 mil habitantes, enquanto a taxa de mortalidade é de 44,1 óbitos/100 mil habitantes. O estado de Sergipe apresenta a maior taxa de incidência de casos de COVID-19 (1.873,8 casos/100 mil hab), enquanto a maior taxa de mortalidade é vista no Ceará (78,5 óbitos/100 mil habitantes). Na região **Sudeste** a taxa de incidência de casos é de 801,5 casos/100 mil habitantes, enquanto a taxa de mortalidade é de 40,4 casos/100 mil habitantes. O estado que apresenta a maior incidência de casos é o Espírito Santo (1.745,1 casos/100 mil habitantes), enquanto o Rio de Janeiro apresenta a maior taxa de mortalidade (69 óbitos/100 mil hab). Na região **Sul** a incidência de casos de COVID-19 é de 510,2 casos/100 mil habitantes e a taxa de mortalidade é de 10,7 óbitos/100 mil habitantes. A maior taxa de incidência é vista no estado de Santa Catarina (733,2 casos/100 mil habitantes), enquanto a maior taxa de mortalidade acontece no Paraná a (11,4 óbitos/100 mil habitantes). Na região **Centro-Oeste** a taxa de incidência de casos de COVID-19 é de 1.047,2 /100 mil habitantes, com uma taxa de mortalidade de 22,6 óbitos/100 mil habitantes. Entre os estados, o Distrito

Federal apresenta a maior taxa de incidência de casos (2.691,7 casos/100 mil habitantes) e o Mato Grosso a maior taxa de mortalidade (37,5 óbitos/100 mil habitantes).

2 Transmissão da infecção por SARS-CoV-2

É importante destacarmos que, de acordo com os dados epidemiológicos, a exposição às gotículas expelidas durante uma conversa cotidiana entre pessoas, a tosse ou espirros, são os modos mais comuns de transmissão do vírus SARS-CoV-2. O risco de contaminação aumenta com a exposição prolongada a uma pessoa infectada e exposições a indivíduos sintomáticos (por exemplo, apresentando quadro de tosse), enquanto a transmissão durante exposições breves a indivíduos assintomáticos é menos provável. Outro modo possível de transmissão ocorre por meio de superfícies de contato e por gotículas menores que permanecem suspensas no ar e são chamadas de aerossóis (BOUROUBA, 2020; LEWIS, 2020). É difícil de se interpretar quão significativa é a transmissão de SARS-CoV-2 por meio de superfícies e objetos, pois ainda não há informações sobre a dose mínima de partículas virais necessárias para dar início à infecção. Até o momento, as pesquisas indicam que entre 48 e 72 horas ocorre uma diminuição drástica na quantidade de vírus nas superfícies (VAN DOREMALEN et al., 2020). Apesar da detecção do vírus em superfícies reforçar a possibilidade de transmissão por objetos como talheres, maçanetas, ou roupas que possam estar contaminados com SARS-CoV-2 e, portanto, a necessidade de limpeza adequada dos mesmos, como destacado anteriormente, o principal modo de transmissão do vírus é por meio da propagação de gotículas por contato pessoal.

A carga viral alcança seu pico no trato respiratório superior da pessoa infectada no momento do início dos sintomas (HE et al., 2020). Contudo, é importante destacar que portadores assintomáticos e pré-sintomáticos podem transmitir o vírus SARS-CoV-2 (WEI et al., 2020). Um estudo em Cingapura verificou que a transmissão pré-sintomática ocorreu em grupos de pessoas que tiveram contato próximo 1 a 3 dias antes que o paciente de origem desenvolvesse sintomas (BAI et al., 2020). A porcentagem de infecções transmitidas a partir de indivíduos pré-sintomáticos foi estimada entre 48% e 62% em estudos realizados na China e Cingapura, sugerindo que a transmissão pré-sintomática seja uma das principais formas de espalhamento da transmissão do vírus SARS-CoV-2 (GANYANI et al., 2020). A carga viral na faringe é bastante elevada na primeira semana de infecção, momento em que os sintomas ainda são considerados leves, o que explica a transmissão eficiente de SARS-CoV-2, já que pessoas infectadas podem ser infecciosas antes mesmo de notarem que estão doentes (WOLFEL et al., 2020).

3 Apresentação clínica da COVID-19

O tempo médio de incubação do vírus SARS-CoV-2, ou seja, o período entre a exposição e o início dos sintomas, acontece de 5 a 11 dias após a infecção (LAUER et al., 2020). Para os

indivíduos que necessitam de internação, o intervalo mediano do início dos sintomas até a internação é de 7 dias (GARG et al., 2020). Entre os pacientes hospitalizados, a idade média varia entre 47 e 73 anos, com uma preponderância masculina de aproximadamente 60% (DOCHERTY et al., 2020). Dos pacientes hospitalizados com COVID-19, 74% a 86% têm idade mínima de 50 anos (DOCHERTY et al., 2020; GARG et al., 2020)

Muitas manifestações clínicas estão associadas à COVID-19. Um estudo realizado na China com 44.672 pacientes com COVID-19 demonstrou que 81% dos pacientes apresentaram sintomas leves, enquanto 14% apresentaram sintomas graves e 5% manifestações críticas (as quais são definidas por insuficiência respiratória, choque séptico e/ou disfunção de múltiplos órgãos) (China CDC Weekly, 2020). Outro estudo realizado no Reino Unido relatou que 17,1% dos 20.133 indivíduos hospitalizados com COVID-19 tiveram que ser internados em unidades de terapia intensiva (UTI) (DOCHERTY et al., 2020).

Dos pacientes hospitalizados, entre 60% e 90% possuem algum tipo de comorbidade (DOCHERTY et al., 2020; GARG et al., 2020; GRASSELLI et al., 2020). Em pacientes hospitalizados as comorbidades mais comuns são: hipertensão (presente em 48% a 57% dos pacientes), diabetes (17% a 34%), doença cardiovascular (21% a 28%), doença pulmonar crônica (4% a 10%), doença renal crônica (3% a 13%), malignidade (6% a 8%) e doença hepática crônica (<5%) (DOCHERTY et al., 2020; GARG et al., 2020; GRASSELLI et al., 2020). Em pacientes hospitalizados os sintomas mais comuns incluem febre (até 90% dos pacientes), tosse seca (60%-86%), falta de ar (53% a 80%), fadiga (38%), náusea/vômito ou diarreia (15% a 39%) e mialgia (15% a 44%) (DOCHERTY et al., 2020; GARG et al., 2020; GUAN et al., 2020; HUANG et al., 2020; MAO et al., 2020). Foram relatadas ainda disfunções olfativas e gustatórias em 64% a 80% dos pacientes (LECHIEN et al., 2020; SPINATO et al., 2020).

Entre as complicações da COVID-19 destacam-se problemas na função cardíaca, pulmonar, hepática, renal, de coagulação e do sistema nervoso. A COVID-19 pode levar a instabilidade hemodinâmica e arritmias ventriculares, cardiomiopatia e miocardite. Além disso, entre 10% a 25% dos pacientes hospitalizados na UTI apresentam eventos tromboembólicos venosos e arteriais ocorrem. (HENDREN et al., 2020; LONG et al., 2020). Dos pacientes hospitalizados devido a COVID-19, entre 17% e 35% necessitam de UTI, o que é normalmente relacionado à insuficiência respiratória hipoxêmica. Entre os pacientes em tratamento intensivo, grande parte necessita de ventilação mecânica invasiva (MYERS et al., 2020; YANG et al., 2020). Os pacientes hospitalizados podem desenvolver ainda disfunção hemorrágica e de coagulação (10% a 25%), disfunção hepática (19%), lesão renal aguda (9%) e choque séptico (6%), além de insuficiência respiratória (GRASSELLI et al., 2020; LEVI et al., 2020; MAO et al., 2020; YANG et al., 2020)

As crianças infectadas pelo SARS-CoV-2 em sua maioria apresentam sintomas leves, limitados ao trato respiratório superior e raramente necessitam hospitalização. O fato das crianças serem menos suscetíveis à COVID-19 ainda não está bem estabelecido. Apesar de a maior parte dos casos pediátricos serem leves, cerca de 7% das crianças internadas por

COVID-19 acaba desenvolvendo insuficiência respiratória grave e necessita de intubação e uso de respiradores (GOTZINGER et al., 2020). Na Europa e na América do Norte foi descrita uma síndrome inflamatória multissistêmica (2 em 100.000) semelhante à doença de Kawasaki em crianças infectadas pelo SARS-CoV-2 (FELDSTEIN et al., 2020; VERDONI et al., 2020; WHITTAKER et al., 2020).

4 Principais métodos diagnósticos da COVID-19

4.1 Transcrição reversa seguida pela análise quantitativa da reação em cadeia da polimerase (qRT-PCR)

Como descrito anteriormente, em janeiro de 2020, o novo coronavírus SARS-CoV-2 foi isolado de pacientes de Wuhan, na China, e rapidamente informações sobre a sequência do genoma de RNA viral tornaram-se disponíveis na Iniciativa Global sobre Compartilhamento de Todos os Dados de Influenza – GISAID. Esses dados permitiram o desenvolvimento de métodos de diagnóstico específicos para COVID-19 por meio de transcrição reversa seguida pela reação em cadeia da polimerase (qRT-PCR). Nesse método, as amostras são coletadas das regiões nasofaríngea e orofaríngea de pacientes utilizando-se um swab e o RNA presente nessas amostras é extraído em laboratório. Esse RNA é então utilizado como molde em uma reação de transcrição reversa que converte o RNA em DNA complementar (cDNA). O cDNA é então utilizado como molde em consecutivas reações de amplificação. Nessas reações, sondas fluorescentes específicas reconhecem partes do genoma viral e vão sendo incorporadas às novas cadeias de DNA recém-sintetizadas a cada ciclo de amplificação, permitindo a quantificação dos produtos gênicos e o estabelecimento de uma curva de amplificação. A análise desses dados permite determinar se os pacientes analisados continham SARS-CoV-2 em suas secreções nasofaríngeas e orofaríngeas (CORMAN et al., 2020; WANG et al., 2020a). O qRT-PCR é considerado o método padrão-ouro para a confirmação da doença de COVID-19 em amostras respiratórias superiores (secreção nasofaríngea e orofaríngea) durante os primeiros 15 dias do início dos sintomas. Vários protocolos de qRT-PCR foram fornecidos pela OMS a fim de auxiliar no diagnóstico adequado e contribuir para o controle da disseminação da doença (WANG et al., 2020a) O protocolo de qRT-PCR desenvolvido pelo Instituto Pasteur (França) apresentou excelentes resultados em comparação com o protocolo de Charite (Alemanha), considerado o qRT-PCR de referência, atingindo quase 95% de assertividade em amostras contendo cerca de 100 cópias do genoma do vírus SARS-CoV-2. Um dos gargalos relacionados ao RT-PCR para o diagnóstico de COVID-19 está relacionado à coleta e ao processamento incorretos das amostras, além do alto custo e escassez de seus reagentes devido à demanda global. Alguns estudos sugerem que amostras obtidas do trato respiratório superior (parte inferior das narinas e da orofaringe) são amostras clínicas ideais devido ao alto número de cópias virais. Além dos swabs orais e nasais, baixos níveis de

carga viral podem ser detectados no trato gastrointestinal e, eventualmente, nas amostras de sangue (SINGH et al., 2020).

4.2 Ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA)

O ensaio de ELISA ou ensaio de imunoabsorção enzimática é um teste que possibilita a detecção de anticorpos específicos. São ensaios simples, rápidos e seguros que utilizam amostras de soro ou plasma de pacientes, e por isso são chamados testes sorológicos. Muitos testes realizados por ELISA baseiam-se na detecção de anticorpos IgM e IgG produzidos pelo sistema imunológico humano contra a nucleoproteína Rp3 do vírus SARS-CoV-2 durante os estágios iniciais da doença COVID-19 (SINGH et al., 2020). Os anticorpos neutralizantes contra o novo coronavírus têm como alvo a proteína S (Spike) que, por sua vez, faz a mediação da entrada do vírus na célula hospedeira. A subunidade S1 atua na ligação celular, enquanto a subunidade S2 atua na fusão da membrana viral com a membrana celular (WANG et al., 2020b). Okba e colaboradores desenvolveram ensaios sorológicos pelo método de ELISA para a detecção de anticorpos gerados pelo sistema imunológico contra as proteínas N e S, bem como as subunidades S1 e o domínio de ligação ao receptor (RBD) da proteína S da SARS-CoV-2. Nesse trabalho foi demonstrado que os anticorpos reagiram com as proteínas S, S1 e RBD de SARS-CoV-2, além de indicar S1 como o antígeno mais específico para o diagnóstico de COVID-19 (OKBA et al., 2020). Em outro estudo com 34 pacientes foi demonstrado que a positividade para IgMs e IgGs apresentou um pico na terceira semana após o início dos sintomas, com uma diminuição sendo vista nos níveis de IgMs na quarta semana e um aumento de IgGs entre a quarta e a sétima semana após o início dos sintomas (SIRACUSANO et al., 2020).

4.3 Testes imunocromatográficos (testes rápidos)

A maioria dos testes rápidos disponíveis atualmente para o novo coronavírus baseiam-se no princípio da imunocromatografia para a detecção dos anticorpos produzidos pelo sistema imunológico. Cada teste possui uma membrana de nitrocelulose onde foi colocado como antígeno uma proteína do novo coronavírus. O teste rápido é realizado pela aplicação de uma gota da amostra do paciente (sangue total, soro ou plasma) e um tampão específico em um cassete imunocromatográfico. Por capilaridade, os anticorpos produzidos contra o SARS-CoV-2 se ligam ao seu antígeno específico em uma zona de reação pela reação antígeno-anticorpo e são levados por capilaridade até a zona de teste onde foram imobilizados anticorpos anti-IgMs ou anti-IgGs contra o novo coronavírus. Nessa região será evidenciada a presença de anticorpos no sangue do indivíduo testado pela formação de uma faixa colorida produzida pela presença de ouro coloidal (vermelho) ou selênio coloidal (azul). Essa reação deve sempre conter um controle de teste (banda que sempre aparecerá), juntamente com uma segunda banda (contendo anticorpos anti-IgM e anti-IgG

contra o SARS-CoV-2), quando o teste detecta o total de anticorpos anti-SARS-CoV-2, ou duas bandas adicionais, quando o teste diferencia anticorpos IgM e IgG, ou seja, quando os anticorpos anti-IgM e anti-IgG contra o novo coronavírus foram imobilizados em diferentes locais da membrana do teste (WATSON et al., 2020). Os testes imunocromatográficos representam uma boa opção para o diagnóstico de grande número de amostras por sua rapidez e facilidade de realização, apresentando bons resultados de sensibilidade. Como os testes se baseiam na detecção de anticorpos é recomendável que o teste rápido seja aplicado em pacientes que apresentam sintomas a pelo menos 7 dias. Pela facilidade de realização e tempo para o resultado, o teste rápido tem sido realizado como método de monitoramento populacional da progressão da COVID-19 por meio de inquéritos epidemiológicos aplicados em uma porcentagem da população periodicamente (CHEN et al., 2020).

4.4 Microarranjos de peptídeos do novo coronavírus (SARS-CoV-2 Peptide Microarray)

A técnica de microarranjos de peptídeos (do inglês *peptide microarray*) é realizada utilizando pequenas quantidades de amostra e reagentes. Nesse método são construídos microarranjos de peptídeos do vírus SARS-CoV-2 que funcionam como antígenos que serão reconhecidos pelos anticorpos presentes na amostra. Todos os peptídeos são marcados com um grupo de biotina C-terminal e impressos em uma lâmina de microscópio modificada em 3D usando a ligação química de biotina-estreptavidina. O reconhecimento do anticorpo pelo antígeno específico é evidenciado por meio da emissão de um sinal fluorescente que é detectado e analisado por um leitor de microarranjos (CHEN et al., 2018)

5 Considerações finais

Como vimos nesse capítulo a COVID-19 é uma doença infectocontagiosa que já levou a óbito centenas de milhares de pessoas no mundo. A doença avança em diferentes países com diferentes taxas de propagação e mortalidade, de acordo com a densidade demográfica, os métodos de testagem e isolamento dos indivíduos contaminados, desenvolvimento socioeconômico e principalmente devido ao acesso dos doentes que desenvolvem quadros graves aos serviços de saúde.

Apesar de inúmeras pesquisas estarem em andamento, até o presente momento não há uma vacina ou um tratamento farmacológico antiviral eficaz contra o SARS-CoV-2. Assim, medidas de distanciamento social, a utilização de máscaras e a higiene constante das mãos são ainda a melhor forma de prevenir a contaminação e a disseminação do vírus. As medidas de distanciamento social foram implementadas em diversos países, incluindo o Brasil, e estão auxiliando no controle da disseminação da doença e na mitigação do número de pessoas que necessitam de hospitalização e cuidados intensivos.

Referências bibliográficas

- BAI, Y. *et al.* Presumed asymptomatic carrier transmission of COVID-19. **JAMA**, v. 323(14), p. 1406-1407. 2020.
- BEAUDETTE, F.R.; HUDSON, C.B. Cultivation of the virus of infectious bronchitis. **J. Am. Vet. Med. A.** v. 90, p. 51–56, 1937.
- BOUROUIBA L. Turbulent gas clouds and respiratory pathogen emissions: potential implications for reducing transmission of COVID-19. **JAMA**, v. 323(18), p. 1837-1838, 2020.
- CHEEVER, F.S. *et al.* A murine virus (JHM) causing disseminated encephalomyelitis with extensive destruction of myelin: I. Isolation and biological properties of the virus. **J. Exp. Med.**, v. 90, p. 181–194, 1949.
- Chen, Z. *et al.* Current applications of antibody microarrays. **Clin Proteomics.**, v.15:7, p.1-15, 2018
- CHEN, Z. *et al.* Rapid and sensitive detection of anti-SARS-CoV-2 IgG, using lanthanide doped nanoparticles-based lateral flow immunoassay. **Anal Chem.**, v. 92, p. 7226-31, 2020.
- China CDC Weekly. Vital Surveillances: The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) – China, 2020, **China CDC Weekly**, 2020, v. 2(8), p. 113-122. Disponível em < <http://weekly.chinacdc.cn/en/article/doi/10.46234/ccdcw2020.032>>. Acesso em 22 de julho de 2020.
- CHU, D.K. *et al.* MERS coronaviruses from camels in Africa exhibit region-dependent genetic diversity. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, v. 115, p. 3144–3149, 2018.
- CORMAN, V.M. *et al.* Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. **Euro Surveill.**, v. 25:3, p. 2000045, p.1-8, 2020.
- CUI, J.; LI, F.; SHI, Z.-L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. **Nat. Rev. Microbiol.**, v. 17, p. 181–192, 2019.
- DOCHERTY, A.B. *et al.* Features of 20 133 UK patients in hospital with COVID-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. **BMJ**, v.369, p. 1985, 2020.
- FELDSTEIN, L.R. *et al.* Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. **N Engl J Med.**, Junho, p.1-13, 2020.
- FORNI, D. *et al.* Molecular evolution of human coronavirus genomes. **Trends in Microbiology**, v. 25, p. 35–48, 2017.

- GANYANI, T. *et al.* Estimating the generation interval for coronavirus disease (COVID-19) based on symptom onset data, March 2020. **Euro Surveill.**, v. 25(17), p.1-8, 2020.
- GARG, S. *et al.* Hospitalization rates and characteristics of patients hospitalized with laboratory-confirmed coronavirus disease 2019—COVID-NET, 14 States, March 1-30, 2020. **MMWR Morb Mortal Wkly Rep.**, v. 69(15), p. 458-464, 2020.
- GOTZINGER, F. *et al.* COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study. **Lancet Child Adolesc Health**, v. S2352-4642(20), p. 31177-2, 2020.
- GRASSELLI, G., *et al.* COVID-19 Lombardy ICU Network. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. **JAMA**, v. 323(16), p.1574-1581, 2020.
- GUAN, *et al.* China Medical Treatment Expert Group for COVID-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. **N Engl J Med.**, v. 382(18), p. 1708-1720, 2020.
- HAMRE, D.; PROCKNOW, J. A new virus isolated from the human respiratory tract. **Proc. Soc. Exp. Biol. Med.**, v. 121, p. 190–193, 1966
- HE, X. *et al.* Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. **Nat Med.**, v. 26(5) p. 672-675, 2020.
- HU, B. *et al.* Discovery of a rich gene pool of bat SARS-related coronaviruses provides new insights into the origin of SARS coronavirus. **PLoS Pathogens**, v .13, e1006698, 2017.
- HUANG, C. *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. **Lancet**; v. 395(10223), p. 497-506, 2020.
- KAHN, J.S.; MCINTOSH, K. History and recent advances in coronavirus discovery. **Pediatr. Infect. Dis. J.**, v. 24, p. S223–S227, 2005.
- LAI, M.M. *et al.* Coronaviridae. In: KNIPE, D.M., HOWLEY, P.M. Fields Virology. Lippincott Williams & Wilkins, 2007. v. 1, p. 1305–1318
- LAM, TT, JIA N, ZHANG YW, et al. Identifying SARS-CoV-2-related coronaviruses in Malayan pangolins. **Nature**, v. 583, p. 282–285, 2020.
- LAUER, S.A. *et al.* The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: estimation and application. **Ann Intern Med.**, v. 172(9) p. 577-582, 2020.

LECHIEN, J.R. *et al.* Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. **Eur Arch Otorhinolaryngol.**, v. 277(8), p. 2251-2261, 2020.

LEVI, M. *et al.* Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. **Lancet Haematol.**, v. 7(6), p. e438-e440, 2020.

LEWIS, D. Is the coronavirus airborne? Experts can't agree. **Nature**, v. 580(7802), p. 175, 2020.

LONG, B. *et al.* Cardiovascular complications in COVID-19. **Am J Emerg Med.**, v. 22: 32, p. 1-9, 2020.

LU, R. *et al.* Genomic characterization and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. **Lancet**, v. 395(10224), p. 565-574, 2020.

MAO, R. *et al.* Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. **Lancet Gastroenterol Hepatol.**, v. 5(7), p. 667-678, 2020.

MYERS, L.C. *et al.* Characteristics of hospitalized adults with COVID-19 in an integrated health care system in California. **JAMA**, v. 323(21), p. 2195-2198, 2020.

SAHIN, A. *et al.* 2020 Novel Coronavirus (COVID-19) Outbreak: A Review of the Current Literature. **EJMO**, v. 4(1), p. 1-7, 2020.

SINGH, A. *et al.* COVID-19: from bench to bed side. **Diabetes Metab Syndr.**, v. 14, p. 277-81, 2020.

SIRACUSANO, G. *et al.* Humoral immune responses in COVID-19 patients: a window on the state of the art. **Front Immunol.**, v. 11(1049), p.1-9, 2020.

SPINATO, G. *et al.* Alterations in smell or taste in mildly symptomatic outpatients with SARS-CoV-2 infection. **JAMA**, v. 323(20), p. 2089-2209, 2020.

TYRRELL, D.; BYNOE, M. Cultivation of viruses from a high proportion of patients with colds. **Lancet**, v. 1, p. 76-77, 1966.

VAN DOREMALEN, N. *et al.* Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. **N Engl J Med**, v. 382(16), p. 1564-1567, 2020.

VELAVAN, T.; MEYER, C. The COVID-19 epidemic. **Tropical Medicine & International Health**, v. 25(3), p. 278-280, 2020.

- VERDONI, L. *et al.* An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. **Lancet**, v. 395(10239), p. 1771-1778, 2020.
- WANG, C. *et al.* A human monoclonal antibody blocking SARS-CoV-2 infection. **Nat Commun.**, v. 11(2251), p. 1-6, 2020b.
- WANG, M. *et al.* Clinical diagnosis of 8274 samples with 2019-novel coronavirus in Wuhan. **medRxiv.**, fevereiro, p. 1-18, 2020a.
- WATSON, I.D. Clinical diagnosis: chromatography. *In*: Encyclopedia of separation science. London: Academic Press, 2000. p.2484-90.
- WEI, W.E. *et al.* Presymptomatic transmission of SARS-CoV-2: Singapore, January 23-March 16, 2020. **MMWR Morb Mortal Wkly Rep.**, v. 69(14), p. 411-415, 2020.
- WHITTAKER, E. *et al.* Clinical characteristics of 58 children with a pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2. **JAMA**, v. 324(3), p. 259-269, 2020.
- WHO. MERS Situation Update, January 2020. World Health Organization. 2020.
- WHO. Summary of Probable SARS Cases with Onset of Illness from 1 November 2002 to 31 July 2003. World Health Organization, 2004.
- WOLFEL, R. *et al.* Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. **Nature**, v. 581(7809) p. 465-469, 2020.
- YANG, X. *et al.* Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. **Lancet Respir Med.**, v. 8(5), p. 475-481. 2020.
- ZAKI, A.M. *et al.* Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. **N. Engl. J. Med.**, v. 367, p. 1814-1820, 2012.
- ZHU, N. *et al.* China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. **N Engl J Med.**, v.382(8) p.727-733. 2020.
- ZUMLA, A. *et al.* Reducing mortality from 2019-nCoV: host-directed therapies should be an option. **Lancet**, v. 395(10224), p. e35-e36, 2020.

SARS-COV-2: NEUROTROPISMO E INVASÃO CELULAR

Igor Santana de Melo

Jean Phellipe Marques do Nascimento

Mykaella Andrade de Araújo

Robinson Sabino Silva

Olagide Wagner de Castro

As primeiras manifestações clínicas associadas à COVID-19 relacionaram primariamente aos problemas respiratórios. Entretanto, à medida que houve evolução na ocorrência de casos, ficou evidente que danos neurológicos também poderiam estar associados às infecções causadas pelo SARS-CoV-2. A participação de células do Sistema Nervoso Central (SNC) como potencial alvo de infecção, logo foi cogitada a partir de sintomas específicos exibidos por parte dos infectados.

A identificação do receptor celular utilizado pelo SARS-CoV-2 para sua entrada na célula e os vários relatos de danos neurológicos sugerem a existência de um ou vários mecanismos pelo qual o vírus chega ao SNC. Neste capítulo, abordaremos as evidências que corroboram para a potencial neuroinvasão do SARS-CoV-2, apresentaremos os mecanismos propostos até então para a chegada ao SNC e em seguida, demonstraremos as etapas do ciclo de infecção viral à célula alvo (por exemplo, neurônios).

1 Capacidade neuroinvasiva

No cérebro, a presença de SARS-CoV foi revelada especialmente no hipotálamo e no córtex (GU *et al.*, 2005). De forma similar, SARS-CoV-2 foi também descrito no cérebro de pacientes com COVID-19 (CONDE CARDONA *et al.*, 2020). Uma análise crítica baseada em evidências científicas indica que o SARS-CoV-2 pode acessar o SNC por duas potenciais rotas.

Diversos vírus são capazes de alcançar o SNC usando diferentes rotas, incluindo circuito neuronal anterógrado por meio dos nervos olfativos e circulação sanguínea (DESFORGES *et al.*, 2014; DURRANT; GHOSH; KLEIN, 2016). Outros estudos relatam vias alternativas de acesso deste vírus ao SNC, podendo convergir nas rotas neural e hematogênica.

1.1 Rota neural

A primeira rota sugerida para que o SARS-CoV-2 alcance o SNC foi a olfativa (CONDE CARDONA *et al.*, 2020). Esta via é possível devido à capacidade neuronal de transportar alguns vírus utilizando proteínas como *dineína* e *cinesina* tanto na direção retrógrada como anterógrada (BOHMWALD *et al.*, 2018). Os corpos celulares dos neurônios sensoriais olfativos no epitélio da cavidade nasal projetam axônios no bulbo olfativo (OLB) no SNC. Durante a infecção do OLB foi descrita a presença de inflamação local e desmielinização, que podem estar associadas com anosmia (perda olfativa) (ASADI-POOYA; SIMANI, 2020). Neste contexto, é importante ressaltar as projeções da OLB para o núcleo hipotalâmico paraventricular (PVN). O PVN desempenha função importante na comunicação interpopulacional de núcleos cerebrais, por meio de uma população de neurônios neurosecretores magnocelulares que atuam na homeostase reprodutiva, regulação da pressão arterial e equilíbrio de eletrolítico. Já os neurônios neurosecretores parvocelulares tem papel fundamental na regulação do eixo hipotalâmico-hipófise e sistema autônomo. Adicionalmente, o PVN se projeta para centros cerebrais hierarquicamente superiores como a amígdala central, que é capaz de regular respostas condicionadas ao medo (STERN, 2015). Desta forma, percebe-se que o SARS-CoV-2 pode invadir uma série de populações neuronais que controlam funções bastante distintas.

Curiosamente, a hiposmia (baixa sensibilidade olfativa) é bem documentada em pacientes acometidos pela COVID-19, e essa manifestação pode ser ocasionada pela infecção inicial das células da mucosa nasal. Corroborando isto, alguns estudos demonstraram haver danos ao nervo olfatório em pacientes com COVID-19 (BULFAMANTE *et al.*, 2020). Além do nervo olfatório, há indicativos de que os nervos facial, glossofaríngeo e vago também podem ser alvos do SARS-CoV-2. Isto então justificaria a ocorrência de hipogeusia (diminuição da sensibilidade relacionada ao paladar) em pacientes com COVID-19 (LI; XUE; XU, 2020).

O transporte neuronal do SARS-CoV-2 também pode ocorrer a partir da área respiratória dos pulmões, permitindo acesso aos importantes centros de controle respiratório localizados no tronco encefálico (LI; XUE; XU, 2020). Com isto, pesquisadores sugerem que os agravos respiratórios possam ocorrer em decorrência de danos a essas regiões do encéfalo (LI; BAI; HASHIKAWA, 2020).

1.2 Rota hematogênica

Embora não seja uma via com evidências científicas concretas, a circulação sanguínea é uma outra rota adicional que apresenta potencial para a neuroinvasão do SARS-CoV-2. A maior parte do cérebro é protegida pela barreira hematoencefálica (BHE), que é capaz de bloquear o influxo da maioria dos compostos sanguíneos para o fluido intersticial cerebral (BALLABH; BRAUN; NEDERGAARD, 2004). No entanto, órgãos circunventriculares (CVO)

são regiões neurais que permitem a presença de componentes plasmáticos, uma vez que são desprovidos de BHE (BALLABH; BRAUN; NEDERGAARD, 2004). Uma característica dos CVO é a presença de alta permeabilidade e capilares fenestrados em uma região do cérebro que inclui a neurohipófise, o órgão subfornical (SFO), a eminência mediana, o órgão vascular da lâmina terminal, o órgão subcomissural, a glândula pineal, e a área postrema (BODIGA *et al.*, 2013; SIMPSON, 1981). Devido à presença de anticorpos anti-SARS-CoV-2 a detecção da viremia do SARS-CoV-2 foi descrita em 15% (HUANG *et al.*, 2020). A proporção da detecção da viremia deve ser variável de acordo com a evolução clínica da doença, em que a presença de viremia é mais alta na fase inicial com alta replicação do SARS-CoV-2 e reduzida após a soroconversão de imunoglobulina G e imunoglobulina M específicas contra este vírus. Considerando que o sangue irriga os tecidos, é esperado o direcionamento do SARS-CoV-2 para o coração, intestino, rins e também o cérebro (THEVARAJAN *et al.*, 2020).

1.3 Outras possíveis rotas de neuroinvasão

Inicialmente foi dado ênfase a sintomatologia respiratória em detrimento dos sintomas não clássicos. Contudo, novos achados clínicos apontaram a importância de uma visão mais abrangente quanto às manifestações clínicas no contexto da COVID-19 (JIN *et al.*, 2020). Pesquisadores observaram que alguns pacientes acometidos pela COVID-19 manifestaram sintomas gastrointestinais como diarreia, vômito e náusea (JIN *et al.*, 2020; WU *et al.*, 2020b). Curiosamente, o RNA do SARS-CoV-2 foi detectado nas fezes de pacientes infectados com prevalência média de 10 dias (WU *et al.*, 2020b).

No trato gastrointestinal foi verificado uma alta expressão de ECA-2, tornando-o um importante alvo de infecção (JIN *et al.*, 2020). Deste modo, células do epitélio intestinal infectadas podem ser destruídas e conseqüentemente levar ao fenômeno conhecido como tempestade de citocinas, que é decorrente de um exacerbado processo inflamatório local (LI; HUANG; GUO, 2020). Assim, o resultado desta cascata de eventos poderia levar a danos na barreira epitelial, possibilitando o acesso à circulação sanguínea e conseqüente invasão ao SNC, além do acesso via aferências vagais (ESPOSITO *et al.*, 2020; LI; XUE; XU, 2020).

A hipótese da infecção pelo SARS-CoV-2 nos tecidos linfáticos advém dos relatos de invasão envolvendo outros coronavírus humanos. Por exemplo, Zhao e colaboradores (2003) relataram infecção dos nódulos linfáticos em civetas e humanos (ZHAO *et al.*, 2003). Uma vez que esse tecido periférico se comunica com a circulação sanguínea por meio da linfa, as partículas virais podem facilmente chegar ao SNC pelos mesmos mecanismos descritos para a rota hematogênica (LI; XUE; XU, 2020).

Muito pouco se sabe acerca do mecanismo exato pelo qual o SARS-CoV-2 infecta o líquido cefalorraquidiano. Uma hipótese que tem sido proposta por Li e colaboradores (2020) envolve a circulação linfática intracerebral como meio para esta infecção. O fato é que a literatura registrou relatos de pacientes que apresentaram problemas neurológicos

sendo positivos para detecção do SARS-CoV-2 no líquido cefalorraquidiano (AL SAIEGH *et al.*, 2020; VIRHAMMAR *et al.*, 2020). Desse modo, estes resultados corroboram a ideia da existência de mecanismos pelos quais o SNC é afetado pelo vírus SARS-CoV-2.

2 Etapas da infecção viral e especificidades do SARS-CoV

Até então discorreremos sobre a forma como o SARS-CoV-2 invade o SNC pelas diferentes rotas citadas. Mas, como esse vírus entra na célula nervosa? Qual (is) o (s) caminho (s) que ele percorre?

Os vírus são pequenas partículas compostas principalmente por proteínas e ácidos nucléicos, sendo considerados parasitas intracelulares obrigatórios. O primeiro acontecimento relacionado à infecção viral diz respeito à adsorção ou ligação das partículas na superfície celular. Para o SARS-CoV-2, a entrada na célula hospedeira ocorre especificamente via interação da proteína spike (S) com o receptor celular da ECA-2 (HOFFMANN *et al.*, 2020). Grande parte dos mecanismos de invasão celular e de antigenicidade é desempenhada pela proteína S. A ativação proteolítica da proteína S é uma condição elementar para a entrada viral, devido a uma clivagem entre as subunidades S1 e S2 (LU *et al.*, 2020; WRAPP *et al.*, 2020). A entrada de SARS-CoV-2 na célula é mediada funcionalmente pela subunidade S1 por meio da interação com o receptor ECA-2 nas células hospedeiras. Este receptor pode ser encontrado em vários órgãos do corpo humano, incluindo componentes do SNC, como células gliais e neurônios (BAIG; SANDERS, 2020). Distribuído por diversas populações neuronais, o receptor ECA-2 é expresso na SFO, órgão vascular da lâmina terminal, glândula pituitária, eminência mediana e área postrema, bem como no PVN (DOOBAY *et al.*, 2007). Posteriormente, o domínio S2 promove a ativação do mecanismo de fusão viral para entrada nas células neuronais hospedeiras (KONG *et al.*, 1997). Comparado ao SARS-CoV, a proteína S do SARS-CoV-2 possui uma afinidade 10 a 20 vezes mais forte na ligação ao receptor ECA-2 (WRAPP *et al.*, 2020).

O mecanismo de ativação proteolítica acima descrito pode ser ativado por uma série de proteases expressas em populações neuronais ou diretamente no líquido extracelular permitindo a ativação do SARS-CoV-2. Serino proteases do hospedeiro como TMPRSS2 (protease transmembrana, serina 2) atuam promovendo a ativação proteolítica da proteína S, sendo de grande importância para a entrada do vírus na célula (BELOUZARD *et al.*, 2012). A TMPRSS-2 já foi descrita em neurônios hipotalâmicos (UBUKA *et al.*, 2018). Diante disso, é importante considerar que PVN e SFO são territórios onde o SARS-CoV-2 pode acessar, uma vez que possuem neurônios que expressam importantes proteases de ativação, bem como o receptor funcional para entrada viral.

Uma vez que a adsorção da partícula viral à superfície celular tenha ocorrido, a próxima etapa envolvendo o processo de infecção diz respeito à internalização do vírus na célula alvo. Para vírus humanos envelopados como os Coronavírus, o mecanismo de entrada

na célula alvo se dá por endocitose (WEĐROWSKA *et al.*, 2020). A ligação da proteína S do SARS-CoV-2 com receptores ECA-2 na superfície celular é responsável por ativar vias de sinalização intracelular que resultam na invaginação da membrana plasmática e consequente formação de vesículas endossomais contendo o vírus (KUMAR *et al.*, 2020). No interior dessas vesículas, o processo natural de acidificação celular (diminuição do pH) promove modificações na estrutura da proteína S, proporcionando a fusão das membranas endossomal e do SARS-CoV-2 e consequente liberação do nucleocapsídeo no citoplasma (COUTARD *et al.*, 2020).

A entrada do vírus na célula alvo pode ser considerada chave no decurso da infecção viral, pois nela o material genético será utilizado principalmente com o propósito de síntese de novas partículas. Conforme demonstrado após análise genômica do vírus obtido em Wuhan/China, o SARS-CoV-2 possui como material genético uma molécula de RNA fita simples sentido positivo de tamanho aproximado de 30 kb, capeado na extremidade 5' e presença de uma cauda poli(A) na extremidade 3' (CHAN *et al.*, 2020). A caracterização genômica demonstrou a presença de 12 fases abertas de leitura (do inglês, ORF- *Open reading frame*) que codificam proteínas do complexo de replicação-transcrição, proteínas estruturais e acessórias (ALANAGREH; ALZOUGHLOOL; ATOUM, 2020). Cerca de dois terços do genoma é formado pela ORF1ab, a partir de onde são codificadas duas poliproteínas (pp1a e pp1b) que quando processadas geram 16 proteínas não estruturais (incluindo a RNA polimerase dependente de RNA) formando o complexo de replicação-transcrição (MASTERS, 2006). As ORFs S, E, M e N codificam respectivamente: S - proteína spike (S); E - proteína do envelope; M - proteínas de membrana; N - proteínas do nucleocapsídeo (HELMY *et al.*, 2020). Outras ORFs codificam para proteínas acessórias e mais algumas estruturais (ALANAGREH; ALZOUGHLOOL; ATOUM, 2020).

Desta forma, tão logo seja liberado no citoplasma celular, o RNA do SARS-CoV-2 é inicialmente traduzido pela maquinaria da célula e ocorre em princípio a síntese de proteínas que estarão envolvidas na replicação do genoma (HELMY *et al.*, 2020). Por conseguinte, o RNA genômico é transcrito e verifica-se também a formação de pequenos RNAs subgenômicos que codificam para proteínas estruturais e aquelas envolvidas na montagem das partículas (WARTECKI; RZYMSKI, 2020).

O estágio final do ciclo de replicação do SARS-CoV-2 na célula alvo envolve a montagem da partícula viral e sua saída. A montagem das partículas virais inicia com a interação do RNA viral com proteínas presentes no retículo endoplasmático (RE) e subsequente condução deste até um compartimento intermediário entre o RE e o complexo de Golgi, onde ocorrerá a montagem final dos vírions (HOFFMANN *et al.*, 2020). A liberação das partículas virais da célula hospedeira se dá por exocitose, a partir de vesículas provenientes do complexo de Golgi (PASCUAL, 2020).

Manifestações neurológicas a nível de SNC e/ou Sistema Nervoso Periférico (SNP), tais como dor de cabeça, náuseas, tontura, anosmia, ageusia são relatadas em diversos estudos

com pacientes positivos para COVID-19 (BAIG; SANDERS, 2020). Além disso, estudos têm demonstrado que o SARS-CoV-2 apresenta capacidade similar em causar problemas neurológicos quando comparado a outros Coronavírus humanos (MORRIS; ZOHRABIAN, 2020). Com isso, este conjunto de informações somados a observação de que este vírus possui maior afinidade ao receptor ECA-2 em comparação ao SARS-CoV, corroboram com a possibilidade de um evento de invasão ao SNC no contexto da COVID-19.

A seguir descreveremos os principais aspectos clínicos desencadeados pela neuroinvasão cerebral do SARS-CoV-2.

3 Repercussões clínicas do processo neuroinvasivo do SARS-CoV-2

Já foi relatado que pacientes infectados por SARS-CoV-2 podem apresentar níveis plasmáticos reduzidos de potássio, com alta (<3 mmol/L, 22%) ou moderada (3–3.5 mmol/L, 40%) severidade, sendo mais suscetíveis a eventos pró-arrítmicos relacionados ao desequilíbrio eletrolítico (CHEN *et al.*, 2020; WU *et al.*, 2020a). De modo geral, usando as duas rotas descritas anteriormente, espera-se que os neurônios localizados em SFO e PVN ao serem infectados com SARS-CoV-2 sejam incapazes de desenvolver seu papel fisiológico devido a alterações no mecanismo celular promovidas pela replicação viral, ativação do inflamassoma ou morte neuronal. O SFO é um núcleo clássico que regula diretamente as regulamentações cardiovasculares e o equilíbrio hidromineral (CH'NG; LAWRENCE, 2019). Além disso, o SFO emite projeções axonais que fazem sinapse no PVN e no SON, sendo um gatilho bem estabelecido para a liberação de vasopressina (hormônio antidiurético – ADH), contribuindo para regular o balanço hidroeletrólítico (Washburn *et al.*, 1999).

Náusea e vômito são outros sinais observados em pacientes com COVID-19 (WANG *et al.*, 2020). O SARS-CoV-2 pode também afetar a área postrema (AP), localizada inferiormente ao quarto ventrículo e que está envolvida com a geração destes sinais. O comprometimento desta região cerebral pode suprimir a resposta emética aos glicosídeos cardíacos, típica desta zona de gatilho quimiorreceptora. Além desta estrutura, os neurocircuitos que medeiam os sinais supracitados também envolvem os núcleos do trato solitário (NTS) e motor dorsal do vago (NMDV), que formam o complexo vagal dorsal (CVD) e estão situados no bulbo. A neuroinvasão destas estruturas pelo vírus, somada a presença de receptores ECA2 nessas regiões do tronco cerebral, suportam estas manifestações clínicas causadas pela infecção de SARS-CoV-2 (BABIC; BROWNING, 2014; CHIGR; MERZOUKI; NAJIMI, 2020).

Outro sinal neurológico decorrente da neuroinvasão pelo SARS-CoV-2 é a perda do apetite (CHOLANKERIL *et al.*, 2020). Além de regular muitas atividades autonômicas importantes, como o batimento cardíaco, respiração e os neurocircuitos da náusea e vômito, o CVD controla a ingestão de alimentos. O NTS (que faz parte do CVD), além do hipotálamo, são peças fundamentais nesta regulação. A presença do vírus em uma dessas áreas, ou em ambas, pode interromper a conexão entre o hipotálamo e CVD, podendo desencadear

anorexia ao comprometer a sinalização de neuropeptídeos orexígenos/anorexígenos, justificando a perda do apetite (CHIGR; MERZOUKI; NAJIMI, 2020).

4 Considerações finais

O mecanismo exato pelo qual o SARS-CoV-2 chega ao SNC ainda é alvo de estudos, contudo, as evidências fornecidas até então claramente sugerem que na infecção por este vírus sérios problemas neurológicos podem advir de um processo de neuroinvasão. O fato é que muitos cientistas esperam que mesmo após uma diminuição dos números de casos em várias partes do mundo, as manifestações neurológicas decorrentes da COVID-19 poderão ainda ser evidenciadas como uma consequência a longo prazo. Logo, o melhor entendimento acerca desta neuroinvasão será de grande importância para estratégias de intervenção e tratamentos mais eficazes, sobretudo no que diz respeito aos consequentes danos ao SNC em infecções pelo SARS-CoV-2.

Referências bibliográficas

AL SAIEGH, Fadi *et al.* Status of SARS-CoV-2 in cerebrospinal fluid of patients with COVID-19 and stroke. **Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry**, [S. l.], 2020.

ALANAGREH, Lo’Ai; ALZOUGHLOO, Foad; ATOUM, Manar. **The human coronavirus disease COVID-19: Its origin, characteristics, and insights into potential drugs and its mechanisms**. [S. l.]: MDPI AG, 2020.

ASADI-POOYA, Ali A.; SIMANI, Leila. Central nervous system manifestations of COVID-19: A systematic review. **Journal of the neurological sciences**, [S. l.], v. 413, p. 116832, 2020.

BABIC, Tanja; BROWNING, Kirsteen N. **The role of vagal neurocircuits in the regulation of nausea and vomiting**. [S. l.]: NIH Public Access, 2014.

BAIG, Abdul Mannan; SANDERS, Erin C. Potential Neuroinvasive Pathways of SARS-CoV-2: Deciphering the Spectrum of Neurological Deficit Seen in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). **Journal of Medical Virology**, [S. l.], 2020.

BALLABH, Praveen; BRAUN, Alex; NEDERGAARD, Maiken. **The blood-brain barrier: An overview: Structure, regulation, and clinical implications**. [S. l.: s. n.]

BELOUZARD, Sandrine *et al.* **Mechanisms of coronavirus cell entry mediated by the viral spike protein**. [S. l.]: Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI), 2012.

- BODIGA, Vijaya Lakshmi *et al.* Renin Angiotensin System in Cognitive Function and Dementia. **Asian Journal of Neuroscience**, [S. l.], v. 2013, 2013.
- BOHMWALD, Karen *et al.* **Neurologic alterations due to respiratory virus infections**. [S. l.]: Frontiers Media S.A., 2018.
- BULFAMANTE, Gaetano *et al.* First ultrastructural autoptic findings of SARS-CoV-2 in olfactory pathways and brainstem. **Minerva anesthesiologica**, [S. l.], v. 86, n. 6, 2020.
- CH'NG, Sarah S.; LAWRENCE, Andrew J. **The subfornical organ in sodium appetite: Recent insights**. [S. l.]: Elsevier Ltd, 2019.
- CHAN, Jasper Fuk Woo *et al.* Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. **Emerging Microbes and Infections**, [S. l.], v. 9, n. 1, p. 221–236, 2020.
- CHEN, Dong *et al.* Hypokalemia and Clinical Implications in Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). **medRxiv**, [S. l.], p. 2020.02.27.20028530, 2020.
- CHIGR, Fatiha; MERZOUKI, Mohamed; NAJIMI, Mohamed. **Autonomic Brain Centers and Pathophysiology of COVID-19**. [S. l.]: American Chemical Society, 2020. CHOLANKERIL, George *et al.* High Prevalence of Concurrent Gastrointestinal Manifestations in Patients with SARS-CoV-2: Early Experience from California. **Gastroenterology**, [S. l.], 2020.
- CONDE CARDONA, Giancarlos *et al.* **Neurotropism of SARS-CoV-2: Mechanisms and manifestations**. [S. l.]: Elsevier B.V., 2020.
- COUTARD, B. *et al.* The spike glycoprotein of the new coronavirus 2019-nCoV contains a furin-like cleavage site absent in CoV of the same clade. **Antiviral Research**, [S. l.], v. 176, p. 104742, 2020.
- DESFORGES, Marc *et al.* Human coronaviruses: viral and cellular factors involved in neuroinvasiveness and neuropathogenesis. **Virus research**, [S. l.], v. 194, p. 145–158, 2014.
- DOOBAY, Marc F. *et al.* Differential expression of neuronal ACE2 in transgenic mice with overexpression of the brain renin-angiotensin system. **American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology**, [S. l.], v. 292, n. 1, p. R373, 2007.

DURRANT, Douglas M.; GHOSH, Soumitra; KLEIN, Robyn S. **The Olfactory Bulb: An Immunosensory Effector Organ during Neurotropic Viral Infections.** [S. l.]: American Chemical Society, 2016.

ESPOSITO, Giuseppe *et al.* **Can the enteric nervous system be an alternative entrance door in SARS-CoV2 neuroinvasion?** [S. l.]: Academic Press Inc., 2020.

GU, Jiang *et al.* Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS. **Journal of Experimental Medicine**, [S. l.], v. 202, n. 3, p. 415–424, 2005.

HELMY, Yosra A. *et al.* The COVID-19 Pandemic: A Comprehensive Review of Taxonomy, Genetics, Epidemiology, Diagnosis, Treatment, and Control. **Journal of Clinical Medicine**, [S. l.], v. 9, n. 4, p. 1225, 2020.

HOFFMANN, Markus *et al.* SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. **Cell**, [S. l.], 2020.

HUANG, Chaolin *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. **www.thelancet.com**, [S. l.], v. 395, p. 497, 2020.

JIN, Xi *et al.* Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms. **Gut**, [S. l.], v. 69, n. 6, 2020.

KONG, Wuyi *et al.* Luminal trypsin may regulate enterocytes through proteinase-activated receptor 2. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, [S. l.], v. 94, n. 16, p. 8884–8889, 1997.

KUMAR, Swatantra *et al.* Morphology, Genome Organization, Replication, and Pathogenesis of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). In: **Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)**. [S. l.]: Nature Publishing Group, 2020. p. 23–31. *E-book*.

LI, Hao; XUE, Qun; XU, Xingshun. **Involvement of the Nervous System in SARS-CoV-2 Infection.** [S. l.]: Springer, 2020.

LI, Yan Chao; BAI, Wan Zhu; HASHIKAWA, Tsutomu. **The neuroinvasive potential of SARS-CoV-2 may be at least partially responsible for the respiratory failure of COVID-19 patients.** [S. l.]: John Wiley and Sons Inc., 2020.

LI, Zhengqian; HUANG, Yuguang; GUO, Xiangyang. The brain, another potential target organ, needs early protection from SARS-CoV-2 neuroinvasion. **Science China Life Sciences**, [S. l.], v. 63, n. 5, p. 771–773, 2020.

LU, Roujian *et al.* Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. **The Lancet**, [S. l.], v. 395, n. 10224, p. 565–574, 2020.

MASTERS, Paul S. **The Molecular Biology of Coronaviruses**. [S. l.]: Academic Press, 2006.

MORRIS, M.; ZOHRABIAN, V. M. **Neuroradiologists, Be Mindful of the Neuroinvasive Potential of COVID-19**. [S. l.]: NLM (Medline), 2020.

PASCUAL, Miguel Ramos. **Coronavirus SARS-CoV-2: Analysis of subgenomic mRNA transcription, 3CLpro and PL2pro protease cleavage sites and protein synthesis**. [S. l.: s. n.]

SIMPSON, J. B. **The circumventricular organs and the central actions of angiotensin**. [S. l.: s. n.]

STERN, J. E. **Neuroendocrine-Autonomic Integration in the Paraventricular Nucleus: Novel Roles for Dendritically Released Neuropeptides**. [S. l.]: Blackwell Publishing Ltd, 2015.

THEVARAJAN, Irani *et al.* Breadth of concomitant immune responses prior to patient recovery: a case report of non-severe COVID-19. **Nature medicine**, [S. l.], v. 26, n. 4, p. 453–455, 2020.

UBUKA, Takayoshi *et al.* Identification of transmembrane protease serine 2 and forkhead box a1 as the potential bisphenol a responsive genes in the neonatal male rat brain. **Frontiers in Endocrinology**, [S. l.], v. 9, n. MAR, 2018.

VIRHAMMAR, Johan *et al.* Acute necrotizing encephalopathy with SARS-CoV-2 RNA confirmed in cerebrospinal fluid. **Neurology**, [S. l.], p. 10.1212/WNL.0000000000010250, 2020.

WANG, Dawei *et al.* Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, [S. l.], v. 323, n. 11, p. 1061–1069, 2020.

WARTECKI, Adrian; RZYMSKI, Piotr. On the Coronaviruses and Their Associations with the Aquatic Environment and Wastewater. **Water**, [S. l.], v. 12, n. 6, p. 1598, 2020.

WASHBURN, D. L. S.; BEEDLE, A. M.; FERGUSON, A. V. Inhibition of subfornical organ neuronal potassium channels by vasopressin. **Neuroscience**, [S. l.], v. 93, n. 1, p. 349–359, 1999.

WĘDROWSKA, Ewelina *et al.* Coronaviruses fusion with the membrane and entry to the host cell. **Ann Agric Environ Med**, [S. l.], v. 27, n. 2, p. 175–183, 2020.

WRAPP, Daniel *et al.* Cryo-EM Structure of the 2019-nCoV Spike in the Prefusion Conformation. **bioRxiv**, [S. l.], p. 2020.02.11.944462, 2020.

WU, Cheng-I. *et al.* SARS-CoV-2, COVID-19 and inherited arrhythmia syndromes. **Heart Rhythm**, [S. l.], 2020 a.

WU, Yongjian *et al.* **Prolonged presence of SARS-CoV-2 viral RNA in faecal samples**. [S. l.]: Elsevier Ltd, 2020 b.

ZHAO, Jing-min *et al.* **[Clinical pathology and pathogenesis of severe acute respiratory syndrome]** - PubMed. [s. l.], 2003.

COVID-19: MANIFESTAÇÕES NEUROLÓGICAS

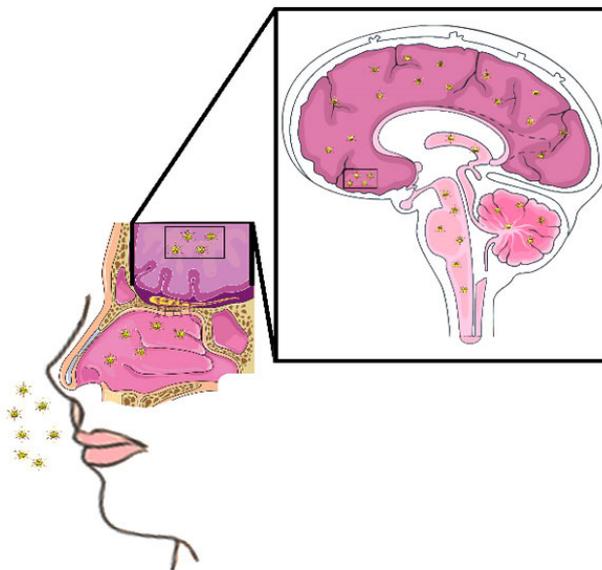
Mariana Reis Prado

Igor Santana de Melo

Olagide Wagner Castro

O SARS-CoV-2 é o sétimo coronavírus a infectar seres humanos (ZHAO *et al.*, 2020). Os demais são o 229E, OC43, NL63, HKU1, SARS e MERS. Destes, três podem levar a doenças graves, o SARS-CoV, o MERS-CoV e o SARS-CoV-2 (ACHARYA *et al.*, 2020; CONDE CARDONA *et al.*, 2020). Estes vírus compartilham características virais comuns, tendo como alvo o mesmo receptor, a enzima conversora da angiotensina 2 (ECA2), e cursam com sintomas predominantemente pulmonares (ZHAO *et al.*, 2020). O SARS-CoV-2 compartilha homologia genética de 79,5% com o SARS-CoV, 50% com o MERS-CoV (JIN *et al.*, 2020b), e em torno de 96% com coronavírus de morcegos (ACHARYA *et al.*, 2020; CONDE CARDONA *et al.*, 2020).

Estudos em modelos animais evidenciaram que os vírus SARS e OC43, após exposição pela via nasal, entram pelo bulbo olfatório, e pelas vias olfativas invadem diversas áreas do SNC, incluindo o tronco cerebral (Figura 1) (ACHARYA *et al.*, 2020). A importante homologia genética entre o SARS-CoV-2 e o SARS, além da utilização do mesmo receptor de ligação celular (ECA2) e também por ser comum sintomas como hiposmia e anosmia, apoiam a hipótese de neuroinvasão (BUTOWT; BILINSKA, 2020). Uma vez acometidas as células do SNC, podem ocorrer manifestações neurológicas decorrentes de resposta imunológica em indivíduos suscetíveis e/ou por replicação viral, que induz diretamente danos às células nervosas (BUTOWT; BILINSKA, 2020; DESFORGES *et al.*, 2014).

Figura 1 – Potencial neuroinvasivo do SARS-CoV-2.

Fonte: Adaptado de <https://smart.servier.com/>.

No tronco cerebral existem núcleos que regulam o ritmo respiratório, e a presença do vírus nesta região pode gerar falha do controle respiratório central (CONDE CARDONA *et al.*, 2020; LI; BAI; HASHIKAWA, 2020). O desconforto respiratório evidencia a hipótese que não seja apenas resultado do processo inflamatório pulmonar, mas também a danos causados pelos vírus nos centros respiratórios do tronco cerebral, o que dificulta o manejo e diagnóstico preciso destes pacientes (CONDE CARDONA *et al.*, 2020).

O SARS-CoV foi responsável por um surto de síndrome respiratória aguda grave (SARS) em 2002-2003, induzindo manifestações neurológicas (ZHAO *et al.*, 2020). Interessantemente, sequências genômicas do SARS-CoV foram encontradas no córtex e hipotálamo em oito autópsias de pacientes que foram infectados por este vírus (GU *et al.*, 2005). Em 2012 ocorreu um surto de MERS-CoV, que culminou na síndrome respiratória aguda do Oriente Médio (ZHAO *et al.*, 2020). Além de apresentar manifestações pulmonares típicas, ocorreram relatos de complicações neurológicas como Encefalite de Bickerstaff, Síndrome de Guillain-Barré, Polineuromiopia do doente crítico, crises convulsivas e doença cerebrovascular em consequência da infecção pelo MERS-CoV (KIM *et al.*, 2017).

Numerosos estudos experimentais e relatos de casos tem mostrado o potencial neurotrópico do SARS-CoV-2, que podem levar a manifestações neurológicas de forma direta ou indireta. Mecanismos de hipoxia cerebral, dano endotelial, disfunção imune, processo inflamatório, desequilíbrio hidroeletrólítico, coagulopatias, choque séptico, complicações indiretas do tratamento de unidade de terapia intensiva podem contribuir para envolvimento neurológico (JIN *et al.*, 2020b). Foi atestado a presença do SARS-CoV-2 em células endoteliais neuronais e vasculares em tecidos cerebrais frontais em uma autópsia de um paciente com a COVID-19, confirmando o neurotropismo (PANIZ-MONDOLFI *et al.*, 2020).

Sintomas neurológicos podem ser encontrados em um terço dos pacientes com a COVID-19 (HELMS *et al.*, 2020; JIN *et al.*, 2020a; MAO *et al.*, 2020). Segundo Mao e colaboradores (2020), eles são mais comuns em pacientes graves (MAO *et al.*, 2020), e podem aparecer no início ou no final da doença, ou ainda após a recuperação (CONDE CARDONA *et al.*, 2020). O envolvimento neurológico pode se apresentar como manifestações do SNC (tontura, cefaleia, rebaixamento do nível de consciência, doença cerebrovascular aguda, convulsões) (HELMS *et al.*, 2020; JIN *et al.*, 2020a; MAO *et al.*, 2020; WANG *et al.*, 2020) e também por manifestações do SNP (hiposmia, hipogusia, alterações visuais, Síndrome de Guillain-Barré e miopatias) (HELMS *et al.*, 2020; JIN *et al.*, 2020a; LECHIEN *et al.*, 2020; MAO *et al.*, 2020; TOSCANO *et al.*, 2020). Um estudo observacional com 138 pacientes revelou queixa de cefaleia em 6,5%, mialgia em 34,8% e fadiga em 69,6% (WANG *et al.*, 2020). Outro estudo observacional com 99 pacientes demonstrou confusão mental em 9% dos casos (CHEN *et al.*, 2020). Baseado nos estudos supracitados, apresentaremos a seguir uma breve discussão acerca das principais manifestações neurológicas da COVID-19 registradas por diversos grupos de pesquisa na literatura mundial.

1 Anosmia e Hiposmia

Uma manifestação neurológica frequente em pacientes acometidos pela COVID-19 é a anosmia/ hiposmia, que significam perda ou redução do olfato, respectivamente. Estes podem ser os únicos sintomas na COVID-19, especialmente em pacientes oligossintomáticos (LAO; IMAM; NGUYEN, 2020; VAIRA *et al.*, 2020), sendo mais comuns em pacientes jovens e saudáveis (LAO; IMAM; NGUYEN, 2020). Lechien *et al.*, 2020 relatou disfunção do olfato (85,6%) e do paladar (88%) em pacientes infectados (LECHIEN *et al.*, 2020). No entanto, ainda são necessários estudos complementares a fim de ampliar a compreensão dos mecanismos fisiopatológicos responsáveis pelas alterações olfativas relatadas nos pacientes.

2 Cefaleia

A cefaleia é um sintoma inespecífico da COVID-19 (CAROD-ARTAL, 2020), costuma ser leve (BERGER, 2020), e corresponde ao sintoma mais comum relatado em estudos realizados na China (GUAN *et al.*, 2020). Foi observado incidência de cerca de 40% dos pacientes com a COVID-19 (DING *et al.*, 2020). Guan *et al.*, 2020 descreveu uma série de casos, e a cefaleia foi observada em 14% deles (GUAN *et al.*, 2020). Estes estudos não demonstraram se estes pacientes já possuíam cefaleia primária, como a enxaqueca ou se apresentavam sinais meníngeos, configurando uma meningite viral (BERGER, 2020; CAROD-ARTAL, 2020). Os mecanismos que levam a apresentação destes sintomas são desconhecidos. No entanto, algumas hipóteses são sugeridas; como a neuroinvasão a partir da cavidade nasal, aliada a liberação de citocinas pro-inflamatórias, ambas poderiam ativar terminações do nervo trigêmeo culminando na cefaleia relatada nos estudos elencados.

Novos estudos experimentais e clínicos devem ser realizados para o completo entendimento do mecanismo celular subjacente a cefaleia.

3 Síndrome de Guillain-Barré (SGB)

A SGB é uma doença autoimune, aguda, rara, que se manifesta com fraqueza bilateral ascendente, de início em membros inferiores. Os sintomas geralmente começam entre quatro a seis semanas após o quadro infeccioso, e alguns dos agentes envolvidos são o *Campylobacter jejuni*, o *Mycoplasma pneumoniae*, citomegalovírus, vírus do herpes simplex, vírus varicela zoster, vírus Epstein-Barr, vírus do HIV, vírus da dengue, vírus da hepatite A, B e E, vírus da Chikungunya e Zika vírus (RODRÍGUEZ *et al.*, 2018; TOSCANO *et al.*, 2020).

Alguns casos foram relatados na literatura com a associação entre a COVID-19 e a SGB, como o estudo realizado por Zhao *et al.*, 2020. Em uma série de casos descrita na Itália, por Toscano G *et al.*, 2020, foram avaliados 1000 a 1200 pacientes com a COVID-19, cinco destes evoluíram com SGB, sendo que quatro destes tiveram *swab* nasal positivo para o SARS-CoV-2 no início do quadro neurológico e um deles posteriormente teve o teste sorológico positivo. Estes pacientes evoluíram com paralisia flácida ascendente e parestesias, um deles evoluiu também com diplegia facial e ataxia. Estes sintomas foram relatados entre cinco a dez dias do início da doença. Nenhum deles apresentou disautonomia. Dois deles tinham níveis protéicos normais no líquido e em todos os pacientes, o PCR para SARS-CoV-2 no líquido foram negativos. A eletroneuromiografia evidenciou potenciais de fibrilação inicialmente em três pacientes e posteriormente em outro, já a ressonância magnética com gadolínio demonstrou realce de raízes nervosas caudais em dois pacientes e realce do nervo facial em outro (TOSCANO *et al.*, 2020).

Segundo Panciani P *et al.*, 2020, a punção lombar pode adicionar dados relevantes para o diagnóstico, mas raramente o PCR para SARS-CoV-2 é positivo no líquido, não devendo ser considerada obrigatória para início do tratamento na SGB (PANCIANI *et al.*, 2020).

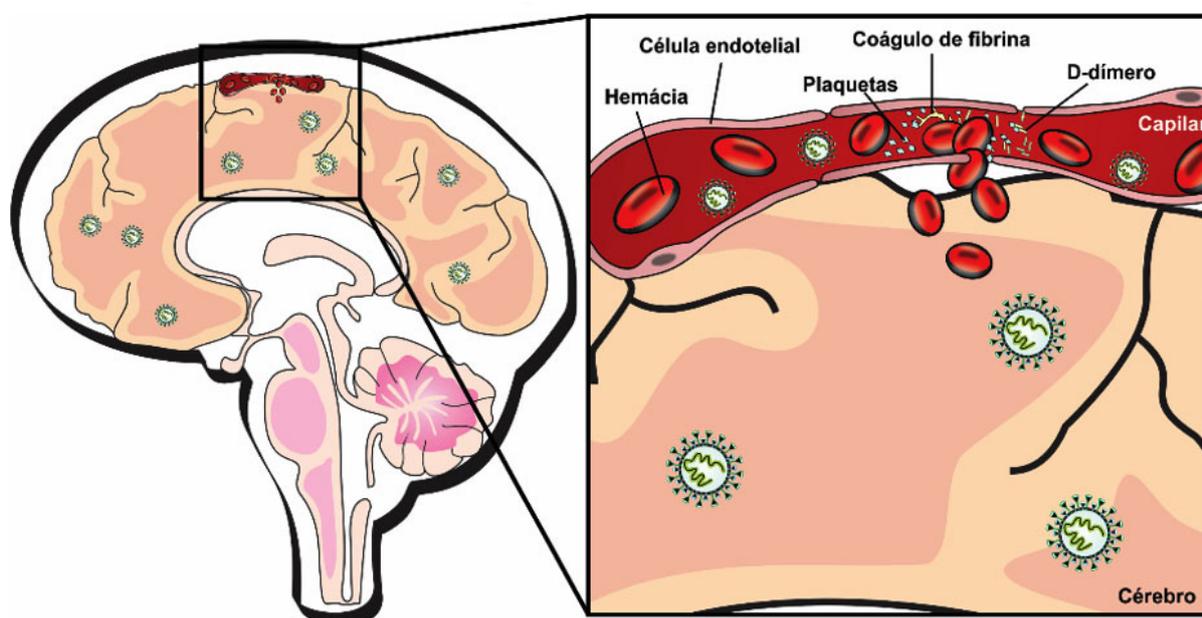
4 Doença cerebrovascular aguda

Segundo Mao L *et al.*, 2020, dos pacientes com a COVID-19, 2,8% evoluíram com déficit neurológico focal devido a doença cerebrovascular, entretanto em pacientes mais graves, foram encontrados em 5,7% dos casos, e geralmente se apresenta como acidente vascular cerebral (AVC), sendo os AVC isquêmicos mais comuns que os hemorrágicos nestas condições (MAO *et al.*, 2020). Pacientes com manifestações graves da COVID-19 e fatores de risco, como hipertensão arterial, diabetes, doença arterial coronariana e doença cerebrovascular anterior tem maiores chances de evoluir com doença cerebrovascular (HESS; ELDAHSHAN; RUTKOWSKI, 2020; LI *et al.*, 2020). Esta manifestação pode se

apresentar no início da COVID-19 e reconhecer o quadro infeccioso associado impactará na linha de atendimento, em medidas protetivas dos profissionais de saúde e estratégias de tratamento adequadas (JIN *et al.*, 2020a; MAO *et al.*, 2020; TOSCANO *et al.*, 2020).

A COVID-19 pode aumentar o risco de doença cerebrovascular direta ou indiretamente (AHMED *et al.*, 2020) por vários mecanismos, como por exemplo doença tromboembólica venosa e arterial (GUO *et al.*, 2020; JIN *et al.*, 2020b; MAO *et al.*, 2020), tempestade de citocinas (reação inflamatória exacerbada), hipoxia (LI *et al.*, 2020), imobilização prolongada, coagulação intravascular disseminada (GUO *et al.*, 2020; JIN *et al.*, 2020a, 2020b; MAO *et al.*, 2020; WU *et al.*, 2020), picos hipertensivos (JIN *et al.*, 2020b) (Figura 2).

Figura 2 - SARS-CoV-2 como potencial gerador de acidente vascular cerebral.



Fonte: Santana de Melo, I (2020). Autor.

Adicionalmente, a COVID-19 também pode causar aumento do D-dímero (LI *et al.*, 2020) que leva a anormalidades na cascata de coagulação (HESS; ELDAHSHAN; RUTKOWSKI, 2020; LI *et al.*, 2020), sendo um marcador de eventos embólicos vasculares, como o AVC isquêmico (CHEN *et al.*, 2020; LIU *et al.*, 2020). O AVC isquêmico no contexto da COVID-19 ocorre mais frequentemente em pacientes com mais de 60 anos de idade e com algumas comorbidades que incluem, hipertensão arterial, diabetes, dislipidemia, doença pulmonar obstrutiva crônica (CHEN *et al.*, 2020; LI *et al.*, 2020). Segundo Li *et al.*, 2020 o tempo médio de início do AVC após diagnóstico da COVID-19 é de 12 dias (LI *et al.*, 2020).

A ECA2 é um fator de proteção cardiovascular, desempenhando um papel importante na regulação da pressão arterial (PA) e dos mecanismos de antiaterosclerose (MILLER; ARNOLD, 2019) e sendo o alvo do SARS-CoV-2, as consequências são aumento da PA com

ruptura de vasos sanguíneos (CONDE CARDONA *et al.*, 2020; SHARIFI-RAZAVI; KARIMI; ROUHANI, 2020) o que aumenta o risco de AVC hemorrágico (JIN *et al.*, 2020a). Além disso alguns pacientes gravemente enfermos com SARS-CoV-2 podem apresentar plaquetopenia grave, outro fator de risco para hemorragia cerebral (JIN *et al.*, 2020a). Al Saiegh *et al.*, 2020 relataram dois casos de COVID-19 que se apresentaram com doença cerebrovascular aguda, sendo um deles um paciente jovem do sexo masculino sem história de hipertensão arterial ou doença crônica e foi diagnosticado com hemorragia subaracnóidea possivelmente secundária a COVID-19, confirmada pela tomografia computadorizada de crânio. O outro caso, paciente feminino, 62 anos de idade, evoluiu com AVC isquêmico com transformação hemorrágica, mas foi testada positiva para o SARS-CoV-2 posteriormente (AL SAIEGH *et al.*, 2020).

A doença de grandes vasos foi documentada como o mecanismo de dano vascular em todos os casos de AVC isquêmico descritos na COVID-19 (HESS; ELDAHSHAN; RUTKOWSKI, 2020). Oxley *et al.*, 2020, apresentou cinco AVC isquêmicos e todos com etiologia de doença de grandes vasos, com menos de 50 anos de idade e quatro deles não tiveram histórico de AVC prévio (OXLEY *et al.*, 2020). Nos poucos casos relatados de doença cerebrovascular em pacientes sem fatores de risco vasculares, a hipercoagulabilidade induzida pelo SARS-CoV-2 parece ser o mecanismo mais importante (HESS; ELDAHSHAN; RUTKOWSKI, 2020).

5 Encefalite

Encefalite é uma lesão aguda inflamatória no parênquima cerebral causada por patógenos (WU *et al.*, 2020), como o herpes vírus, vírus da varicela zoster, citomegalovírus, vírus Influenza, SARS-CoV e MERS-CoV (AHMED *et al.*, 2020). Os sintomas da encefalite são cefaleia, febre, alteração do nível de consciência e convulsões (WU *et al.*, 2020).

Ye M *et al.*, 2020, relatou um caso de um paciente no curso da COVID-19 que desenvolveu um quadro de encefalite. Evoluiu com rebaixamento do nível de consciência, confusão mental, sinais de irritação meníngea e sinal de Babinski bilateral. O exame do líquido estava normal, exceto pela pressão de abertura elevada (220 mmHg), e foi testado negativo para o SARS-CoV-2. Foi tratado com manitol, evoluiu com melhora do nível de consciência em alguns dias (YE; REN; LV, 2020). Segundo Wu Y., *et al.*, 2020, a resposta imunológica induzida pelo SARS-CoV-2 pode cursar com processo inflamatório e edema cerebral, cuja consequência seria alteração do nível de consciência (WU *et al.*, 2020) e o uso do manitol poderia melhorar esta sintomatologia (YE; REN; LV, 2020). Xiang *et al.*, 2020, no Hospital Ditan em Pequim, relatou um caso de encefalite viral com sequenciamento genético do SARS-CoV-2 no líquido em um paciente de 56 anos de idade (ZHOU *et al.*, 2020).

A encefalite é uma manifestação incomum da COVID-19 e poucos tem sido os relatos

de caso publicados. Apesar do diagnóstico definitivo de encefalite viral ser dependente do isolamento do vírus, tem sido difícil num contexto da COVID-19, isto porque a disseminação do SARS-CoV-2 é transitória e seus títulos no líquido podem ser extremamente baixos. As características fisiopatológicas da encefalite associadas a SARS-CoV-2 ainda não são totalmente conhecidas (YE; REN; LV, 2020).

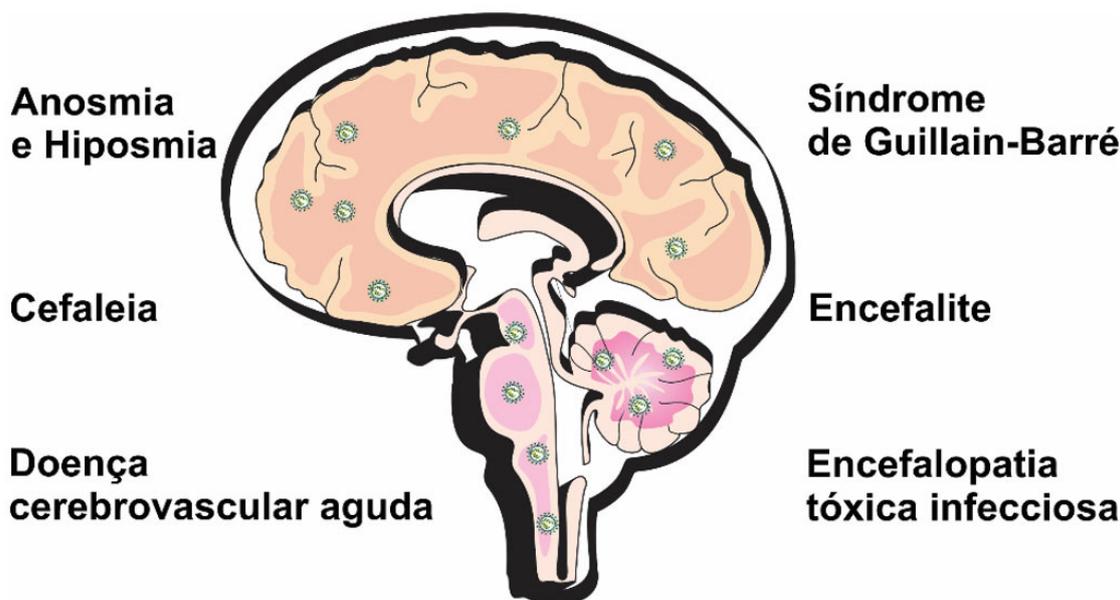
6 Encefalopatia tóxica infecciosa

A encefalopatia tóxica infecciosa refere-se a uma disfunção cerebral reversível causada por fatores como toxemia sistêmica, distúrbios metabólicos e hipoxia durante um quadro de infecção aguda. Ocorre edema cerebral, sem evidências de inflamação na análise do líquido cefalorraquidiano. A sintomatologia é diversa e inclui cefaleia, disforia, *delirium*, desorientação, rebaixamento do nível de consciência e coma (DOBBS, 2011). Pacientes com a COVID-19 sofrem de hipoxia e viremias severas que tem o potencial de causar encefalopatia tóxica (GUO *et al.*, 2020; WU *et al.*, 2020). Segundo Mao *et al.*, 2020, 40% dos pacientes com a COVID-19 desenvolvem cefaleia e comprometimento do nível de consciência (MAO *et al.*, 2020) e o relato de Xu *et al.*, 2020, descreve uma autópsia de um paciente com a COVID-19 que apresenta edema em tecido cerebral (XU *et al.*, 2020). Tais achados fornecem evidências de que a COVID-19 poderia causar encefalopatia tóxica infecciosa (WU *et al.*, 2020).

Beach S R *et al.*, 2020 descreveu uma série de quatro casos de *delirium* como resultado da síndrome respiratória aguda grave por infecção pelo SARS-CoV-2. Todos os pacientes eram idosos e com histórico de declínio cognitivo. Em todos os casos, alteração do estado mental foi o sintoma de apresentação. Mais estudos são necessários para se afirmar se o *delirium* na COVID-19 representa uma encefalopatia primária devido a invasão do vírus no SNC ou uma encefalopatia secundária à resposta inflamatória sistêmica, como hipoxemia, estresse oxidativo, hipoperfusão, uremia, secundários a síndrome respiratória aguda grave da COVID-19 (BEACH *et al.*, 2020).

7 Considerações finais

As manifestações neurológicas descritas neste capítulo, reforçam a importância das medidas sanitárias estabelecidas pela Organização Mundial da Saúde (OMS). Evitar o contágio é importante, pois a COVID-19 pode apresentar manifestações tardias com múltiplas repercussões neuropatológicas (Figura 3).

Figura 3 - Manifestações neurológicas da COVID-19

Fonte: Santana de Melo, I (2020). Autor.

Referências bibliográficas

ACHARYA, Arpan *et al.* SARS-CoV-2 Infection Leads to Neurological Dysfunction. **Journal of Neuroimmune Pharmacology**, [S. l.], v. 15, n. 2, p. 167–173, 2020.

AHMED, Muhammad Umer *et al.* **Neurological Manifestations of COVID-19 (SARS-CoV-2): A Review**. [S. l.]: Frontiers Media S.A., 2020.

AL SAIEGH, Fadi *et al.* Status of SARS-CoV-2 in cerebrospinal fluid of patients with COVID-19 and stroke. **Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry**, [S. l.], 2020. BEACH, Scott R. *et al.* Delirium in COVID-19: A case series and exploration of potential mechanisms for central nervous system involvement. **General Hospital Psychiatry**, [S. l.], v. 65, p. 47–53, 2020.

BERGER, Joseph R. **COVID-19 and the nervous system**. [S. l.]: Springer, 2020.

BUTOWT, Rafal; BILINSKA, Katarzyna. SARS-CoV-2: Olfaction, Brain Infection, and the Urgent Need for Clinical Samples Allowing Earlier Virus Detection. **ACS Chemical Neuroscience**, [S. l.], 2020.

CAROD-ARTAL, Francisco J. **Neurological complications of coronavirus and COVID-19**. [S. l.]: Revista de Neurologia, 2020.

CHEN, Nanshan *et al.* Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. **The Lancet**, [S. l.], v. 395, n. 10223, p. 507–513, 2020.

CONDE CARDONA, Giancarlos *et al.* **Neurotropism of SARS-CoV-2: Mechanisms and manifestations.** [S. l.]: Elsevier B.V., 2020.

DESFORGES, Marc *et al.* Human coronaviruses: viral and cellular factors involved in neuroinvasiveness and neuropathogenesis. **Virus research**, [S. l.], v. 194, p. 145–158, 2014.

DING, Qiang *et al.* The clinical characteristics of pneumonia patients coinfecting with 2019 novel coronavirus and influenza virus in Wuhan, China. **Journal of Medical Virology**, [S. l.], 2020.

DOBBS, Michael R. Toxic encephalopathy. **Seminars in Neurology**, [S. l.], v. 31, n. 2, p. 184–193, 2011.

GU, Jiang *et al.* Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS. **Journal of Experimental Medicine**, [S. l.], v. 202, n. 3, p. 415–424, 2005.

GUAN, Wei-jie *et al.* Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. **New England Journal of Medicine**, [S. l.], p. NEJMoa2002032, 2020.

GUO, Yan Rong *et al.* **The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak- A n update on the status.** [S. l.]: BioMed Central Ltd., 2020.

HELMS, Julie *et al.* **Neurologic features in severe SARS-COV-2 infection.** [S. l.]: Massachusetts Medical Society, 2020.

HESS, David C.; ELDAHSHAN, Wael; RUTKOWSKI, Elizabeth. **COVID-19-Related Stroke.** [S. l.]: Springer, 2020.

JIN, Huijuan *et al.* Consensus for prevention and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19) for neurologists. **Stroke and Vascular Neurology**, [S. l.], v. 5, n. 2, p. 382, 2020 a.

JIN, Yuefei *et al.* **Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of COVID-19.** [S. l.]: MDPI AG, 2020 b.

KIM, Jee Eun *et al.* Neurological complications during treatment of middle east respiratory syndrome. **Journal of Clinical Neurology (Korea)**, [S. l.], v. 13, n. 3, p. 227–233, 2017.

LAO, Wilson P.; IMAM, Sarah A.; NGUYEN, Shaun A. Anosmia, hyposmia, and dysgeusia as indicators for positive SARS-CoV-2 infection. **World Journal of Otorhinolaryngology - Head and Neck Surgery**, [S. l.], 2020.

LECHIEN, Jerome R. *et al.* Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. **European Archives of Oto-Rhino-Laryngology**, [S. l.], v. 277, n. 8, 2020.

LI, Xingguang *et al.* Evolutionary history, potential intermediate animal host, and cross-species analyses of SARS-CoV-2. **Journal of Medical Virology**, [S. l.], v. 92, n. 6, p. 602–611, 2020.

LI, Yan Chao; BAI, Wan Zhu; HASHIKAWA, Tsutomu. **The neuroinvasive potential of SARS-CoV-2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients**. [S. l.]: John Wiley and Sons Inc., 2020.

LIU, Kaiming *et al.* **Neurological manifestations of the coronavirus (SARS-CoV-2) pandemic 2019-2020**. [S. l.]: BMJ Publishing Group, 2020.

MAO, Ling *et al.* Neurological Manifestations of Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study. **medRxiv**, [S. l.], p. 2020.02.22.20026500, 2020.

MILLER, Amanda J.; ARNOLD, Amy C. **The renin–angiotensin system in cardiovascular autonomic control: recent developments and clinical implications**. [S. l.]: Dr. Dietrich Steinkopff Verlag GmbH and Co. KG, 2019.

OXLEY, Thomas J. *et al.* Large-Vessel Stroke as a Presenting Feature of COVID-19 in the Young. **The New England journal of medicine**, [S. l.], v. 382, n. 20, p. e60, 2020.

PANCIANI, Pier Paolo *et al.* **SARS-CoV-2: “Three-steps” infection model and CSF diagnostic implication**. [S. l.]: Academic Press Inc., 2020.

PANIZ-MONDOLFI, Alberto *et al.* **Central nervous system involvement by severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2)**. [S. l.]: John Wiley and Sons Inc., 2020.

RODRÍGUEZ, Yhojan *et al.* **Guillain–Barré syndrome, transverse myelitis and infectious diseases**. [S. l.]: Chinese Soc Immunology, 2018.

SHARIFI-RAZAVI, A.; KARIMI, N.; ROUHANI, N. COVID-19 and intracerebral haemorrhage: causative or coincidental? **New Microbes and New Infections**, [S. l.], v. 35, p. 100669, 2020.

TOSCANO, Gianpaolo *et al.* Guillain–Barré Syndrome Associated with SARS-CoV-2. **New England Journal of Medicine**, [S. l.], v. 382, n. 26, p. 2574–2576, 2020.

VAIRA, Luigi A. *et al.* Anosmia and Ageusia: Common Findings in COVID-19 Patients. **Laryngoscope**, [S. l.], v. 130, n. 7, p. 1787, 2020.

WANG, Dawei *et al.* Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, [S. l.], v. 323, n. 11, p. 1061–1069, 2020.

WU, Yeshun *et al.* **Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses**. [S. l.]: Academic Press Inc., 2020.

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

YE, Mingxiang; REN, Yi; LV, Tangfeng. **Encephalitis as a clinical manifestation of COVID-19**. [S. l.]: Academic Press Inc., 2020.

ZHAO, Yu *et al.* Single-cell RNA expression profiling of ACE2, the putative receptor of Wuhan 2019-nCov. **bioRxiv**, [S. l.], p. 2020.01.26.919985, 2020.

ZHOU, Lingyan *et al.* **SARS-CoV-2: Underestimated damage to nervous system**. [S. l.]: Elsevier USA, 2020.

COVID-19 E EPILEPSIA

Daniel Leite Góes Gitaí

Livia Leite Góes Gitaí

Nícolas Rodrigues de Araújo

Uma em cada dez pessoas no mundo já passou (ou irá passar) pela agonia de ter uma crise epiléptica (DEVINSKY et al., 2018). Alguns se desconectam da realidade por poucos segundos; outros caem no chão com contrações musculares. Com o recobro, muitos ficam confusos e não se lembram do que lhes aconteceu, restando-lhes a vaga esperança de que a sensação não se repita. E para muitos, não se repetirá. Entretanto, para 65 milhões de pessoas com epilepsia, espalhadas pelo mundo, as crises tendem a voltar de forma espontânea ao longo da vida (DEVINSKY et al., 2018). O cérebro delas adquiriu uma susceptibilidade permanente em gerar crises epilépticas. As causas são as mais variadas, incluindo mutações genéticas inatas e insultos ambientais como traumas e alterações vasculares (SCHEFFER et al., 2017).

Por ano, uma a cada 1.500 pessoas são diagnosticadas com epilepsia no mundo. Aproximadamente 30% continuam a apresentar crises mesmo com o uso de fármacos antiepilépticos (DEVINSKY et al., 2018). Os que respondem ao tratamento toleram os efeitos colaterais, tais como distúrbios do sono e do humor. A interrupção do tratamento pode implicar a retomada das crises. Dependendo do tipo de epilepsia é comum a presença de comorbidades, incluindo distúrbios cognitivos, metabólicos ou maior risco de morte súbita (DEVINSKY et al., 2018). Destarte, se a pandemia da COVID-19 tem sido devastadora em todo o mundo, para as pessoas com epilepsia, a preocupação é ainda maior.

O Grupo de Pesquisa em Epilepsia Clínica e Experimental (GPECE) da Universidade Federal de Alagoas tem acolhido algumas inquietações de pacientes, familiares e cuidadores:

“Devido a minha condição, eu tenho um risco maior de infecção ou de manifestar a forma mais grave da COVID-19?”

“Se eu for infectado, será que voltarei a ter crises ou elas ficarão mais graves?”

“Eu devo continuar tomando o remédio?”

Aqui abordaremos essas e outras dúvidas a partir de uma revisão de dados científicos gerados em diferentes partes do mundo e publicados em periódicos especializados disponíveis no PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>), uma das maiores plataformas online de citações médicas e de ciências da vida, mantida na Biblioteca Nacional dos Estados Unidos (*U.S. National Library*) do Instituto Nacional de Saúde (NIH). Consultamos também a Liga Internacional de Combate à Epilepsia (ILAE), diversas sociedades médicas e fundações nacionais e internacionais com o objetivo de reunir recomendações consensuais sobre o manejo das pessoas com epilepsia durante a pandemia COVID-19.

1 SARS-CoV-2 e crises epilépticas

Os primeiros relatos de manifestações neurológicas decorrentes da COVID-19 mostraram a presença de crises epilépticas em 0,5% de uma amostra com 214 pessoas infectadas na cidade de Wuhan, China (MAO et al., 2020). Estudos subsequentes em diferentes focos da pandemia confirmaram esta associação (CHEN et al., 2020).

A ocorrência de crises epilépticas em pacientes com COVID-19 não provoca surpresa e também não quer dizer que SARS-CoV-2 causa epilepsia, conquanto crise epiléptica não é o mesmo que epilepsia.

Crise epiléptica é uma manifestação decorrente de alteração repentina na atividade elétrica cerebral, acometendo indivíduos com ou sem epilepsia. O tipo de crise depende de qual região do cérebro está alterada. Nas pessoas com epilepsia, o cérebro apresenta uma predisposição permanente a gerar crises que, por conseguinte, manifestam-se de forma espontâneas (não provocada) e periódicas (recorrentes) (FISHER et al., 2014). Nas pessoas sem epilepsia, as crises são provocadas por um insulto agudo que aumenta temporariamente a predisposição para crises, tais como alterações sistêmicas (por exemplo, hipoglicemia) ou neurológicas como, por exemplo, traumatismo cranioencefálico (TCE), acidente vascular cerebral (AVC) ou meningoencefalite. Uma vez que a ocorrência de crises apenas nesse contexto de insulto agudo não implica em predisposição persistente do cérebro, a ocorrência delas não qualifica para o diagnóstico de epilepsia (BEGHI et al., 2010).

As crises relatadas nos pacientes com COVID-19 podem ser crises agudas, associadas às consequências secundárias da infecção tais como hipóxia, distúrbios metabólicos, falência múltipla de órgãos ou, principalmente, a encefalites e meningites. De qualquer forma, tais crises requerem atenção, visto que podem evoluir rapidamente para um *status epilepticus* - crise autossustentada – capaz de provocar mudanças permanentes no cérebro ou levar à morte, caso não seja revertido. Há poucos relatos de casos de pacientes com COVID-19 que apresentaram crises epilépticas ou *status epilepticus* associados a uma lesão cerebral primária. Não há evidência de que o vírus SARS-CoV-2 seja capaz de induzir a conversão de um cérebro normal em um cérebro epiléptico.

Por outro lado, é possível que as pessoas com epilepsia, independente de uma ação direta da COVID-19, apresentem um agravamento do quadro clínico em decorrência de fatores indiretos, incluindo febre, o estresse emocional, outras doenças sistêmicas, descontinuidade do uso de drogas antiepilépticas, efeitos adversos ocasionados pela associação de determinados fármacos, limitações no sistema de saúde e ao acesso a cuidadores. Alguns desses pontos serão retomados adiante.

2 Epilepsia e predisposição à COVID-19

Não há evidências de que pessoas com epilepsia apresentam uma predisposição à COVID-19 maior do que a população em geral. Os relatos observacionais de diferentes epicentros pandêmicos não apontam para epilepsia como uma condição que aumenta a chance de infecção ao vírus SARS-CoV-2 ou às formas mais graves da COVID-19. Ainda assim, o Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) incluiu epilepsia e outras condições neurológicas como um fator de risco para COVID-19, certamente por precaução. O fato é que os principais fatores de risco ainda são a idade avançada e as condições respiratórias (ex. asma), metabólicas (ex. diabetes), cardiovasculares (ex. hipertensão) e imunossupressoras. Somente quando associadas a essas condições é que pessoas com epilepsia entram no grupo de risco.

Por outro lado, insta considerar que as pessoas com epilepsia são mais vulneráveis à infecção devido a dependência de serviços hospitalares, principalmente quando se trata de casos mais graves e de crises não controladas. Adotar abordagens de manejo que reduzam as visitas das pessoas com epilepsia às instalações clínicas hospitalares constitui-se uma recomendação consensual às equipes médicas. Propõe-se que os exames neurológicos como ressonância magnética ou registro eletroencefalográfico (EEG) sejam realizados somente em caráter de urgência. Além do mais, a telemedicina deve ser estimulada e ampliada, particularmente nos países e regiões que ainda não apresentam as vídeo- ou fone-consultas integradas ao sistema de saúde. Durante a pandemia, muitos estudos têm confirmado a eficácia da telemedicina no atendimento ao paciente com epilepsia ou mesmo àqueles que experienciaram a primeira crise epiléptica, considerando não apenas a necessidade de acompanhamento clínico, quanto a possibilidade de aliviar as preocupações e angústias dos pacientes e familiares (ILAE, 2020).

3 Tratamento farmacológico durante a pandemia

Há forte preocupação para que as pessoas com epilepsia não tenham o tratamento farmacológico interrompido durante a pandemia. As crises não controladas estão associadas a um maior risco de debilidade física e mortalidade; na esfera psicológica e emocional, elas se tornam devastadoras.

Em 2003, durante o surto de SARS em Taiwan, cerca de 22% de pessoas com epilepsia (de um total de 227) ficaram sem o fornecimento de fármacos, implicando agravo

no perfil das crises em 12% dos pacientes (LAI et al., 2005). Na pandemia COVID-19 ainda faltam informações.

A verdade é que a continuidade ao tratamento deve ser assegurada. Um desafio para todos. A equipe médica otimizando o acesso às prescrições; o paciente seguindo as recomendações médicas; e o poder público garantindo que a cadeia de fornecimento de medicamento continue funcionando e que seja efetiva mesmo para os pacientes em auto isolamento ou de difícil acesso.

Percebe-se que, a cada dia, novos medicamentos têm sido considerados para reduzir os efeitos da infecção pelo vírus SARS-CoV-2. Insta considerar, portanto, a possibilidade de interação farmacológica entre os fármacos antiepilépticos e os medicamentos que estão sendo usados para COVID-19. A Liga Italiana contra a Epilepsia disponibilizou em sua página online um inventário com essas informações (https://www.lice.it/pdf/Antiepileptic_drugs_interactions_in_COVID-19.pdf).

4 COVID-19 e a saúde mental nas pessoas com epilepsia

A saúde mental é uma questão prioritária dentre as comorbidades associadas à epilepsia visto que reduz a qualidade de vida, diminui a adesão ao tratamento e agrava os efeitos colaterais dos fármacos. Aproximadamente, 25% das pessoas com epilepsia apresentam algum transtorno de humor, majoritariamente do tipo de depressão, como também, de ansiedade (SCOTT et al., 2017). Para eles há um risco 3x maior de cometer suicídio (BELL et al., 2009).

Em período de pandemia, há uma piora considerável na saúde mental. Nas pessoas com epilepsia, o impacto psicológico é ainda mais preocupante, particularmente naqueles com farmacoresistência. De fato, um estudo populacional do tipo caso-controle, na China, com aproximadamente 500 participantes mostrou que as pessoas com epilepsia têm uma chance 6x maior de apresentar estresse psicológico (índice K-6 maior do que 12) do que as pessoas sem epilepsia. O estresse psicológico avaliado refletiu sentimentos de desesperança, agitação e depressão (HAO et al., 2020).

Eduz-se, portanto, que as ações de saúde dirigidas às pessoas com epilepsia e familiares não devem apenas se restringir ao controle das crises. Faz-se premente medidas que estimulem o bem-estar e promovam saúde mental. Nessa perspectiva, programas que engajem os pacientes em cursos virtuais, artes e exercícios físicos são de grande potencial.

5 Considerações Finais

Considerando que as informações sobre as interações entre COVID-19 e epilepsia estão em constante revisão diante do surgimento de novos fatos, reforçamos algumas orientações básicas sobre como proceder nesse período de pandemia COVID-19 fornecidas pela Liga

Brasileira de Epilepsia e Liga Internacional de combate a Epilepsia (ILAE):

- a. se você tem alguma dúvida sobre o seu medicamento, **não interrompa o tratamento** - converse com o seu médico;
- b. consulte o seu médico sobre os possíveis riscos individuais e sobre a necessidade de precauções específicas;
- c. tenha uma boa noite de sono. Alimente-se e beba água regularmente;

Se você tem alguma informação relevante sobre o manejo de portadores de epilepsia em relação ao COVID-19, compartilhe a informação com ILAE, enviando e-mail para covid@ilae.org.

Os *links* abaixo contêm informações relevantes:

Para pessoas com epilepsia:

[epilepsy.com/article/2020/3/concerns-about-COVID-19-coronavirus-and-epilepsy](https://www.epilepsy.com/article/2020/3/concerns-about-COVID-19-coronavirus-and-epilepsy)

[tsalliance.org/individuals-families/COVID-19/](https://www.epilepsysociety.org.uk/coronavirus-information#.XyMErJ5KjIU)

<https://www.epilepsysociety.org.uk/coronavirus-information#.XyMErJ5KjIU>

Para a equipe médica:

[acns.org/practice/COVID-19-resources](https://www.acns.org/practice/COVID-19-resources)

<https://www.acns.org/practice/covid-19-resources>

[aesnet.org/about_aes/position_statements/COVID-19/](https://www.aesnet.org/about_aes/position_statements/COVID-19/)

Referências bibliográficas

BEGHI, Ettore; CARPIO, Arturo; FORSGREN, Lars; HESDORFFER, Dale C.; MALMGREN, Kristina; SANDER, Josemir W.; TOMSON, Torbjorn; HAUSER, W. Allen. Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure. **Epilepsia**, [S. l.], v. 51, n. 4, p. 671–675, 2010.

BELL, Gail S.; GAITATZIS, Athanasios; BELL, Catherine L.; JOHNSON, Anthony L.; SANDER, Josemir W. Suicide in people with epilepsy: How great is the risk?. **Epilepsia**, [S. l.], v. 50, n. 8, p. 1933–1942, 2009.

CHEN, Xiangliang; LAURENT, Sarah; ONUR, Oezguer A.; KLEINEBERG, Nina N.; FINK, Gereon R.; SCHWEITZER, Finja; WARNKE, Clemens. A systematic review of neurological symptoms and complications of COVID-19. **Journal of Neurology**, [S. l.], 2020.

DEVINSKY, Orrin; VEZZANI, Annamaria; O'BRIEN, Terence J.; JETTE, Nathalie; SCHEFFER, Ingrid E.; DE CURTIS, Marco; PERUCCA, Piero. Epilepsy. **Nature Reviews Disease Primers**, [S. l.], v. 4, n. 1, p. 18024, 2018.

FISHER, Robert S. et al. ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. **Epilepsia**, [S. l.], v. 55, n. 4, p. 475–482, 2014.

HAO, Xiaoting et al. Severe psychological distress among patients with epilepsy during the COVID-19 outbreak in southwest China. **Epilepsia**, [S. l.], v. 61, n. 6, p. 1166–1173, 2020.

INTERNATIONAL LEAGUE AGAINST EPILEPSY. COVID-19 FAQs for People with epilepsy and carers. Ilae, 2020. Disponível em: <https://www.ilae.org/patient-care/COVID-19-and-epilepsy/for-patients/faqs-in-english/>. Acesso em: 20 jul. 2020.

LAI, Shung-Lon; HSU, Min-Tao; CHEN, Shun-Sheng. The impact of SARS on epilepsy: The experience of drug withdrawal in epileptic patients. **Seizure**, [S. l.], v. 14, n. 8, p. 557–561, 2005.

MAO, Ling et al. Neurological Manifestations of Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study. **medRxiv**, [S. l.], 2020.

SCHEFFER, Ingrid E. et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. **Epilepsia**, [S. l.], v. 58, n. 4, p. 512–521, 2017.

SCOTT, Amelia J.; SHARPE, Louise; HUNT, Caroline; GANDY, Milena. Anxiety and depressive disorders in people with epilepsy: A meta-analysis. **Epilepsia**, [S. l.], v. 58, n. 6, p. 973–982, 2017.

COVID-19 E DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS DO ENVELHECIMENTO

Laís Costa Agra

Thalita E. B. Sales Marques

Em desastres naturais e períodos de crises, a população idosa é uma das mais vulneráveis, e na pandemia da COVID-19 não foi diferente. Com o avanço dos estudos sobre a infecção causada pelo SARS-CoV-2, a idade avançada foi reconhecida como um dos principais fatores de risco para esta doença. Dados epidemiológicos demonstraram que indivíduos com mais de 59 anos de idade são cinco vezes mais propensos a morrer de COVID-19 do que pessoas mais jovens (NAUGHTON; RAVAL; PASINETTI, 2020).

Apesar da incompleta compreensão dos mecanismos de ação do vírus no Sistema Nervoso Central, pesquisadores indicam que a infecção do SARS-CoV-2 induz citotoxicidade e estimulação de vias apoptóticas, ou causam um desbalanço entre a atividade excitatória e inibitória neuronal. Esses mecanismos estão ligados a doenças degenerativas associadas ao envelhecimento, tais como a Doença de Alzheimer (DA) e Doença de Parkinson (DP) (HASCUP; HASCUP, 2020).

Estudos sobre o novo coronavírus indicam que, além da resposta imunológica e inflamatória sistêmica que podem desencadear neuroinflamação e processos neurodegenerativos no cérebro de idosos, alterações genéticas podem atuar como biomarcadores tanto do desenvolvimento de doenças neurodegenerativas quanto para vulnerabilidade à infecção pelo SARS-CoV-2. Neste capítulo discutiremos em duas seções as possíveis relações entre a COVID-19 e doenças neurodegenerativas, como DA e DP.

1 Doença de Alzheimer e COVID-19

A DA é uma desordem neurodegenerativa progressiva e irreversível que afeta várias regiões do córtex cerebral e hipocampus (MASTERS et al., 2015). A DA pode permanecer assintomática por anos até o aparecimento de sintomas sutis como, perdas de memória ou mudanças de comportamento. A tendência é de que estes sintomas avancem causando prejuízos cognitivos, anormalidades neuropsiquiátricas e comprometimento progressivo das atividades da vida diária (DREW, 2018).

A DA é a forma mais comum de demência. Estima-se que ela afete mais de 50 milhões de pessoas em todo o mundo (DREW, 2018). Estudos realizados durante a pandemia do novo coronavírus mostraram que pessoas com demência são mais propensas a desenvolver quadros graves de COVID-19 (NAUGHTON; RAVAL; PASINETTI, 2020). Neste sentido, grupos de pesquisa têm reunido esforços para investigar as potenciais relações da infecção do SARS-CoV-2 e DA.

Cientistas observaram que tanto pessoas infectadas pelo SARS-CoV-2 quanto idosos apresentam altos níveis de citocinas pró-inflamatórias como, Fator de Necrose Tumoral Alfa (TNF- α), Interleucina-1 (IL-1) e Interleucina-6 (IL-6) (REA et al., 2018; SCARPA et al., 2020). Há indicações de que em idosos infectados pelo SARS-CoV-2, a resposta imune e a inflamação sistêmica excessiva, conhecida como “tempestade de citocinas”, desencadeiam ou exacerbam processos de neuroinflamação e conseqüentemente a progressão da neurodegeneração, isto poderia acelerar ou agravar déficits cognitivos pré-existentes ou desencadear doenças neurodegenerativas como a DA (NAUGHTON; RAVAL; PASINETTI, 2020).

A DA e a COVID-19 compartilham potenciais fatores de risco, o diabetes mellitus tipo 2 (DM 2) é um deles. Indivíduos com DM 2, a forma mais comum de diabetes, apresentam maior severidade e índice elevado de morte por COVID-19 (FANG; KARAKIULAKIS; ROTH, 2020). O DM 2 também é conhecido por aumentar a predisposição para desenvolvimento da DA (Risco relativo (RR): 1.46; 95% CI: 1.20–1.77) (NORTON et al., 2014). Outras condições pré-existentes como, hipertensão e obesidade também estão associadas ao aumento da predisposição a DA e gravidade da COVID-19. Nesta perspectiva, torna-se essencial o estabelecimento de ferramentas confiáveis para a identificação de fatores de risco e as relações biológicas entre eles, a DA e a COVID-19.

Em contrapartida, pesquisadores da Escola de Medicina da Universidade de Exeter no Reino Unido e da Universidade de Connecticut nos Estados Unidos observaram que o genótipo homozigoto do gene *ApoE* (*e4e4*), que atua no transporte de colesterol, aumenta a vulnerabilidade à COVID-19 (KUO et al., 2020). Já se sabe que alterações no gene *ApoE* têm um efeito importante na determinação da idade de início da DA (MASTERS et al., 2015). Estudos mostraram que uma em cada 36 pessoas com ancestralidade europeia tem duas cópias defeituosas desse gene, o que aumenta em até 14 vezes o risco de desenvolver a DA, além de também aumentar os riscos para doenças cardíacas (FARRER et al., 1997).

No estudo realizado por Kuo e colaboradores (2020), foram analisados dados genéticos de centenas de voluntários por meio de um Biobanco (*UK Biobank*), e foi visto que indivíduos que apresentam duas cópias da variante APOE4 apresentam o risco duas vezes maior de desenvolver quadros clínicos mais graves após a infecção pelo SARS-CoV-2. Este trabalho sugere que o alto risco para o desenvolvimento de quadros graves de COVID-19 pode não ser simplesmente devido aos efeitos da demência, idade avançada ou DM 2, por exemplo. A vulnerabilidade a COVID-19 pode também estar relacionada a

diferenças biológicas específicas, como predisposição genética, que tornam o indivíduo mais suscetível aos danos causados por esta infecção viral. Entretanto, são necessários estudos complementares para entender os mecanismos biológicos que ligam os genótipos de *ApoE* à gravidade da COVID-19.

As consequências a longo prazo da infecção pelo novo coronavírus na DA ainda são desconhecidas. As evidências sugerem fortemente que os pacientes que sobrevivem à COVID-19 apresentam alto risco de desenvolver doenças neurológicas e, em particular, a DA. Psiquiatras e cuidadores devem estar alertas para um possível aumento de casos de DA na população, tornando-se necessário o acompanhamento neurológico a longo prazo, principalmente em idosos.

2 Doença de Parkinson e COVID-19

As evidências demonstram que pacientes com distúrbios neurológicos crônicos estão em risco para o desenvolvimento de COVID-19 grave, incluindo a DP (BHIDAYASIRI et al., 2020). A DP compartilha um perfil comum a distúrbio degenerativo dependente da idade, frequentemente associado a comorbidades, particularmente doenças cardiovasculares, de modo que os pacientes com DP certamente se enquadram no grupo de alto risco (BHIDAYASIRI et al., 2020). Nesta seção, discutiremos o quanto a COVID-19 pode impactar na gravidade da DP e quais as relações sugeridas pelos pesquisadores, as dificuldades encontradas para o atendimento, bem como as técnicas utilizadas para amenizar os efeitos do isolamento nos pacientes com DP durante a pandemia da COVID-19.

A DP é uma condição neurodegenerativa progressiva caracterizada por sintomas motores e não motores, incluindo tremor, rigidez e instabilidade postural (deficiência de equilíbrio e coordenação). Apenas 10 a 20% dos pacientes têm um vínculo genético identificável, enquanto a causa nos outros 80 a 90% não é completamente compreendida (PANG et al., 2019). A DP é caracterizada celularmente pela perda gradual de neurônios dopaminérgicos em uma região do cérebro, denominada de substância negra, e acúmulo generalizado de proteínas intracelulares (α -sinucleína) (ELDEEB; HUSSAIN; SIDDIQUI, 2020; POEWE et al., 2017). Nos neurônios dopaminérgicos, os receptores da enzima conversora da angiotensina 2 (ECA-2) são altamente expressos, entretanto devido ao processo de degeneração acabam reduzidos na DP; este receptor também já foi demonstrado previamente como fundamental para o SARS-CoV *in vivo*, visto que sua infecção reduziu a expressão de ECA-2 (KUBA et al., 2005). Para desvendar os possíveis impactos neurais das infecções por SARS-CoV-2, um provável argumento é a possível ligação entre a correção de ECA-2 com dopa descarboxilase (DDC), enzima responsável pela conversão de L-DOPA em dopamina, indicando que a alteração da via sintética da dopamina está possivelmente envolvida na fisiopatologia da COVID-19 (NATAF, 2020). Portanto, a ECA-2 coregulada com a DDC implicaria que qualquer regulação negativa da expressão de ECA-2 induzida

por SARS-CoV-2 pode em paralelo alterar as vias sintéticas da dopamina em células não neuronais, o que pode indicar a depleção de dopamina e a necessidade de considerar a levodopa, inibidor da dopa descarboxilase, como tratamento (NATAF, 2020). Dessa forma, a neuroinvasão do SARS-CoV-2 poderia causar danos adicionais, agravar os sintomas e aumentar a necessidade de terapia de reposição de dopamina, como foi evidente em 5 dos 10 casos apresentados no estudo realizado por Antonini e colaboradores (2020).

Neste estudo os autores coletaram dados a partir das experiências na Unidade de Distúrbios do Movimento e Parkinson em Pádua, Itália e Centro de Excelência da Fundação Parkinson, no King's College Hospital, em Londres, Reino Unido, desde o início de março até abril de 2020. No King's College Hospital, até a data de publicação do artigo, 8 casos de pacientes com DP foram identificados com COVID-19, o grupo consistia de 6 homens e duas mulheres, todos maiores de 60 anos com disfunção motora grave, comorbidades e uma exigência adicional da dosagem de levodopa após a infecção. Ansiedade e outras formas não motoras características como fadiga, hipotensão ortostática, comprometimento cognitivo e psicose também pioraram durante a infecção, sendo a fadiga o sintoma dominante durante a infecção por SARS-CoV-2 em todos os casos em terapias avançadas. E deste grupo, três pacientes morreram de pneumonia por COVID-19 (ANTONINI et al., 2020). Os autores sugeriram que pacientes com DP em maior idade (média, 78,3 anos) e com maior duração da doença (média de 12,7 anos) são particularmente suscetíveis à COVID-19 com uma alta taxa substancial de mortalidade, sendo especialmente vulneráveis aqueles em terapias avançadas, como estimulação cerebral profunda ou terapia com infusão de levodopa.

Esse cenário é motivo de preocupação, principalmente quando o diagnóstico precoce e preciso de COVID-19 em pacientes com DP não for realizado, ou apresentar resultados insatisfatórios (HAINQUE; GRABLI, 2020). Esse diagnóstico pode ser desafiador, uma vez que os sintomas da COVID-19 como fadiga, anosmia, alterações sensitivas ou membros dolorosos também pertencem ao espectro de sinais não motores da DP, sugerindo potencial sobreposição entre DP e COVID-19 (CHAUDHURI et al., 2009; GARG; DHAMIJA, 2020). Com isso, pessoas com DP e infectadas com SARS-CoV-2 provavelmente apresentarão uma deterioração motora e não motora, acentuando complicações não motoras que pode incluir distúrbios do sono, ansiedade e depressão (GARG; DHAMIJA, 2020). Estima-se que 40% a 50% dos pacientes com DP apresentam ansiedade e depressão clinicamente significativas (MARSH, 2013), e os quadros se agravam ao receber o diagnóstico de COVID-19 ou em estado de isolamento.

O aumento do estresse nesses pacientes pode não apenas exacerbar os sintomas motores, como discinesias (tipos de movimentos musculares anormais, involuntários, excessivos, diminuídos ou ausentes) e congelamento da marcha, mas também reduzir a eficácia dos medicamentos dopaminérgicos (GARG; DHAMIJA, 2020). E diante das circunstâncias quais as principais estratégias para manter a qualidade de vida dos pacientes com DP durante a pandemia da COVID-19?

As medidas preventivas para reduzir o risco de infecção geraram mudanças repentinas na rotina e modo de vida dos pacientes com DP, interrompendo desde as consultas médicas, fisioterapia ou outros serviços de reabilitação, até a prática de exercícios físicos. As técnicas de telemedicina foram adotadas e, apesar de existir desvantagens óbvias, como a falta de proximidade do paciente para o exame e a incapacidade de gerenciar dispositivos de estimulação cerebral profunda, essa prática pode fornecer apoio tanto para os pacientes quanto aos profissionais de saúde, que estavam sobrecarregados com a alta demanda durante a pandemia (CILIA et al., 2020; GARG; DHAMIJA, 2020).

3 Considerações finais

Além dos conselhos e apoio dos profissionais de saúde, os exercícios físicos e as técnicas de relaxamento podem ser fornecidos aos pacientes com DA e DP através das plataformas virtuais. A falta de atividade física pode levar a uma piora no estado motor e psíquico, e pacientes devem ser aconselhados a seguir um programa leve de ioga em casa, e manter alongamentos e exercícios que já praticam ou deveriam ser incentivados a aprender mais cedo (GARG; DHAMIJA, 2020). Além disso, técnicas de relaxamento, como atenção plena ou *mindfulness*, são conhecidas por reduzir os níveis de depressão e ansiedade em pacientes com DA e DP (KWOK et al., 2019; WANG et al., 2020). Existem diversos aplicativos com estas técnicas que podem ser acessados em smartphones ou computadores. A formação e participação em grupos de apoio social, assim como as demais práticas, são essenciais para diminuir o sentimento de isolamento social, proporcionando conforto e esperança às pessoas que diariamente convivem com as disfunções das DA e DP.

Referências bibliográficas

ANTONINI, A. et al. Outcome of Parkinson's Disease Patients Affected by COVID-19. **Movement Disorders**, p. 1-5, 2020.

BHIDAYASIRI, R. et al., COVID-19: An Early Review of Its Global Impact and Considerations for Parkinson's Disease Patient Care. **J Mov Disord**, v. 13, n. 2, p. 105-114, 2020.

CHAUDHURI, K. R. et al. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. **Lancet Neurol**; v. 5, p. 235–245, 2006.

CILIA, R. et al. Telemedicine for parkinsonism: A two-step model based on the COVID-19 experience in Milan, Italy. **Parkinsonism and Related Disorders**, 2020.

DREW, Liam. An age-old story of dementia. **Nature**, 2018. DOI: 10.1038/d41586-018-05718-5.

ELDEEB, M.; HUSSAIN, F. SIDDIQI, Z. COVID-19 infection may increase the risk of parkinsonism – Remember the Spanish flu? **Cytokine and Growth Factor Reviews**, 2020.

FANG, Lei; KARAKIULAKIS, George; ROTH, Michael. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? **The Lancet Respiratory Medicine**, 2020. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30116-8.

FARRER, Lindsay A. et al. Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease: A meta-analysis. **Journal of the American Medical Association**, 1997. DOI: 10.1001/jama.278.16.1349.

GARG, D; DHAMIJA, R. K. The Challenge of Managing Parkinson’s Disease Patients during the COVID-19 Pandemic. **Ann Indian Acad Neurol.** (Suppl 1), p. S24–S27, 2020.

HAINQUE, E.; GRABLI, D. Rapid worsening in Parkinson’s disease may hide COVID-19 infection. **Parkinsonism and Related Disorders.** p. 1-2, 2020.

KUBA, K. et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. **Nat Med.**, v. 11, n. 8, p. 875-879, 2005.

HASCUP, Erin R.; HASCUP, Kevin N. Does SARS-CoV-2 infection cause chronic neurological complications? **GeroScience**, 2020. DOI: 10.1007/s11357-020-00207-y.

KUO, Chia-Ling; PILLING, Luke C.; ATKINS, Janice L.; MASOLI, Jane A. H.; DELGADO, João; KUCHEL, George A.; MELZER, David. APOE e4 Genotype Predicts Severe COVID-19 in the UK Biobank Community Cohort. **The Journals of Gerontology: Series A**, p. 5–11, 2020. DOI: 10.1093/gerona/glaa131.

KWOK, J. Y. Y. et al. Effects of Mindfulness Yoga vs Stretching and Resistance Training Exercises on Anxiety and Depression for People with Parkinson Disease. **JAMA Neurol.**, v. 76, n. 7, p. 755–763, 2019.

MARSH, L. Depression and Parkinson’s disease: Current knowledge. **Curr Neurol Neurosci Rep.** v.13, n. 12, p. 1-17, 2013.

MASTERS, C. L. et al. Alzheimer’s disease. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 1, p. 1–18, 2015.

MASTERS, Colin L.; BATEMAN, Randall; BLENNOW, Kaj; ROWE, Christopher C.; SPERLING, Reisa A.; CUMMINGS, Jeffrey L. Alzheimer's disease. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 1, p. 1–18, 2015. DOI: 10.1038/nrdp.2015.56.

NATAF, S. An alteration of the dopamine synthetic pathway is possibly involved in the pathophysiology of COVID-19. **J Med Virol**. p. 1–2, 2020.

NAUGHTON, Sean X.; RAVAL, Urdhva; PASINETTI, Giulio M. Potential Novel Role of COVID-19 in Alzheimer's Disease and Preventative Mitigation Strategies. **Journal of Alzheimer's Disease**, 2020. DOI: 10.3233/jad-200537.

NORTON, Sam; MATTHEWS, Fiona E.; BARNES, Deborah E.; YAFFE, Kristine; BRAYNE, Carol. Potential for primary prevention of Alzheimer's disease: An analysis of population-based data. **The Lancet Neurology**, 2014. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70136-X.

PANG, S. Y-Y. et al. The interplay of aging, genetics and environmental factors in the pathogenesis of Parkinson's disease, **Transl. Neurodegener.**, v. 8, n. 23, p. 1-11, 2019.

POEWE, W. et al. Parkinson disease. **Nature reviews | Disease primers**. v. 3, n. 17013, p. 1-21, 2017.

REA, Irene Maeve; GIBSON, David S.; MCGILLIGAN, Victoria; MCNERLAN, Susan E.; DENIS ALEXANDER, H.; ROSS, Owen A. Age and age-related diseases: Role of inflammation triggers and cytokines. **Frontiers in Immunology**, 2018. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00586.

SCARPA, Raffaele; COSTA, Luisa; DEL PUENTE, Antonio; CASO, Francesco. Role of thymopoiesis and inflamm-aging in COVID-19 phenotype. **Pediatrics and Neonatology**, 2020. DOI: 10.1016/j.pedneo.2020.04.001.

WANG, Huali et al. Dementia care during COVID-19. **The Lancet**, v. 395, n. 10231, p. 1190–1191, 2020. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30755-8.

COVID-19 E DOENÇAS RARAS

Axel Helmut Rulf Cofré

Marcelo Duzzioni

No Brasil, considera-se doença rara aquela que acomete até 65 indivíduos a cada 100.000 habitantes (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020a), mas esse número pode mudar de país para país. Não existe uma definição única para doença rara no mundo, cada país possui sua especificidade de acordo com sua própria realidade. Nos Estados Unidos da América é considerada uma doença rara aquela que atinge menos de 200.000 pessoas no país (KHOSLA e VALDEZ, 2018) o que dá, contando com a população atual, um índice de 60 indivíduos a cada 100.000 habitantes. No Japão, uma doença é classificada como rara se afetar menos de 50.000 indivíduos no país (SONG et al., 2013), uma prevalência atual de 39 indivíduos a cada 100.000 habitantes. Na União Europeia uma doença rara é aquela que afeta 50 indivíduos a cada 100.000 habitantes (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2020).

É difícil determinar o número exato de pessoas portadoras de doenças raras no mundo. Estima-se que existam 300 milhões de pessoas afetadas e pelo menos 13 milhões de pessoas no Brasil (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020b; NGUENGANG et al., 2020), mas esse número pode ser bem maior. Assim como é difícil determinar o número exato de pessoas portadoras de doenças raras no mundo, uma vez que os países possuem diferentes critérios para determinar uma doença como rara, também há uma dificuldade em determinar quantas doenças raras diferentes existem. Acredita-se que existam entre 6 e 8 mil diferentes doenças que são consideradas raras (GROFT, 2013; KHOSLA e VALDEZ, 2018; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2020), essas doenças possuem os mais diversos sintomas e órgãos afetados. Dentre as doenças raras, existem mais de 1000 doenças que afetam de alguma forma o sistema nervoso (Genetic and Rare Disease Information Center, 2020b). Para informações sobre os tipos de doenças raras e suas principais características epidemiológicas, você pode acessar a página online da *National Organization for Rare Disorders* (<https://rarediseases.org>).

As pessoas com doenças raras são mais vulneráveis a desenvolverem outras doenças, pois geralmente possuem uma doença crônica com desenvolvimento progressivo,

degenerativo e que muitas vezes leva à morte. A maioria possui comprometimento do sistema imunológico o que favorece outras infecções. Além disso, raramente contam com algum tipo de tratamento medicamentoso eficiente fazendo com que elas sejam dependentes de atendimentos constantes por diversos profissionais de saúde. Muitos necessitam de atendimento multidisciplinar envolvendo profissionais como nutricionistas, fisioterapeutas, psicólogos, enfermeiros, médicos entre outros (KHOSLA e VALDEZ, 2018; NATIONAL ORGANIZATION OF RARE DISORDERS, 2020; NGUENGANG et al., 2020; ORPHANET, 2020).

A pandemia do novo coronavírus trouxe um novo desafio aos portadores de doenças raras, seus familiares e cuidadores. A condição de distanciamento social somados a necessidade dos pacientes com doenças raras de ter atendimento com diversos profissionais de saúde tornam os pacientes de doenças raras um grupo de alto risco de morte pela COVID-19. Esses pacientes não podem interromper o seu tratamento e estão diariamente expostos a infecção de SARS-CoV-2 e de desenvolverem a forma grave de COVID-19 (ABRALE, 2020; ABRELA, 2020; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020b; VIDAS RARAS, 2020).

O isolamento social para muitos portadores de doenças raras não é uma novidade, muitos são crianças e/ou possuem mobilidade comprometida e a falta de acessibilidade em locais públicos ajudam no isolamento dessas pessoas. O isolamento social também é uma forma de proteção dos pacientes por seus familiares e cuidadores (CURRIE e SZABO, 2020; NOBEL, 2019).

Os pacientes com doenças raras podem se infectar com o novo coronavírus durante o deslocamento para a realização de tratamento ou até mesmo pelos seus cuidadores, que normalmente atendem mais de um paciente. Assim os cuidadores e profissionais de saúde devem tomar maiores cuidados com a higienização pois são os principais possíveis transmissores de COVID-19 para os pacientes com doenças raras (ABRALE, 2020; ABRELA, 2020; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020). Outra dificuldade encontrada pelos pacientes com doenças raras é a manutenção e continuidade do tratamento e do atendimento médico. No Brasil, muitas cidades diminuíram a disponibilidade de transporte público dificultando a ida regular dos pacientes aos hospitais. Além disso, muitos hospitais e profissionais da saúde priorizaram seus atendimentos a casos de COVID-19.

1 Recomendações para pessoas com doenças raras

O Ministério da Saúde e o Instituto Vidas Raras desenvolveram cartilhas on-line com conteúdo para os cuidados de pessoas com doenças raras e alguns cuidados devem ser destacados (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020b e VIDAS RARAS, 2020):

- a) não compartilhar objetos de uso pessoal, como talheres, pratos, copos ou garrafas;
- b) ficar atento aos sinais do corpo como febre, tosse, dor de garganta e dificuldade para respirar e caso apresente algum sintoma fique em casa e consulte um médico;

- c) não suspender o tratamento sem consultar o médico;
- d) não suspender o tratamento caso ele garanta melhoria e estabilidade da doença;
- e) caso faça uso contínuo de medicamentos, solicitar receitas com prazo de validade maior para diminuir as idas aos postos de saúde ou farmácias;
- f) verificar a possibilidade de atendimento médico e do profissional de saúde por meio de algum canal de comunicação que reduza a necessidade de deslocamento;
- g) não fazer uso de ibuprofeno e nem de corticoides sem orientação médica;
- h) os cuidadores e profissionais da saúde que atendem os pacientes com doenças raras também devem estar atentos aos cuidados de higiene não só durante o atendimento, mas no seu dia-a-dia para evitar levar o vírus aos pacientes;
- i) manter os cômodos bem ventilados e arejados

A seguir serão abordadas com mais detalhes três doenças raras e os cuidados com a COVID-19: Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA), doença relacionada ao sistema nervoso; Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES), doença relacionada ao sistema imunológico; e Leucemia Linfocítica Crônica (LLC), doença relacionada ao sistema sanguíneo. Esses mesmos cuidados podem ser ampliados a pacientes com outras doenças raras.

2 Esclerose Lateral Amiotrófica

A Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA), também conhecida como esclerose de Charcot (descrita inicialmente em 1869 pelo neurobiologista e médico francês Jean-Martin Charcot) ou doença de Lou Gehrig (famoso jogador norte-americano de beisebol que desenvolveu a doença em 1930), é a doença do neurônio motor mais comum em adultos. A ELA é caracterizada pela morte progressiva de neurônios motor superior e inferior, levando à paralisia e morte do paciente dentro de 2 a 5 anos após o início dos sintomas. A degeneração dos músculos respiratórios é geralmente o evento fatal (CLEVELAND e ROTHSTEIN, 2001; DELLEFAVE e SIDDIQUE, 2009).

A ELA possui prevalência de 2-3 casos para cada 100.000 pessoas. Dados do Ministério da Saúde apontam que 14 mil pessoas no Brasil e mais de 60 no estado de Alagoas sofrem de ELA. As causas da doença permanecem desconhecidas e os primeiros sintomas aparecem por volta dos 50 anos de idade. Em 90-95% dos pacientes a causa não é hereditária, sendo classificada como ELA esporádica; no restante dos casos tem-se a ELA familiar, estando associada à herança autossômica dominante (CABALLERO-HERNANDEZ et al., 2016).

A ELA não tem cura e os tratamentos disponíveis aumentam a expectativa de vida em apenas 2-3 meses (MILLER et al., 2012). O paciente com ELA necessita de atendimento multidisciplinar em sua rotina, envolvendo fisioterapeutas, enfermeiros, fonoaudiólogos, psicólogos, nutricionistas, médicos entre outros (PAIPA et al., 2019). Esse atendimento não pode ser interrompido pois pode comprometer significativamente o paciente. Assim, os

pacientes com ELA são considerados de alto risco por precisarem de contato físico constante com pessoas de fora do ambiente familiar e por possuírem comprometimento do sistema respiratório, o que pode ser fatal no caso de infecção por SARS-CoV-2 (ABRELA, 2020; GENETIC AND RARE DISEASE INFORMATION CENTER, 2020).

A Associação Brasileira de Esclerose Lateral Amiotrófica – ABRELA, destaca alguns cuidados que devem ser tomados com o paciente de ELA (ABRELA, 2020):

- a) evitar a saída nas ruas com o paciente;
- b) lavar com frequência as mãos do paciente por, pelo menos, 20 segundos;
- c) não ter contato com qualquer pessoa que apresente sintomas de gripe;
- d) a limpeza deve ser frequente e cuidadosa: limpe as superfícies sempre que possível, principalmente nos lugares em que o paciente ou o cuidador tenham mais contato;
- e) o uso de máscara pelo cuidador e pela equipe de profissionais deve ser obrigatória;
- f) os cuidadores devem lavar as mãos antes e depois de realizar qualquer procedimento e limpar os equipamentos antes e depois da sua utilização;
- g) utilizar luvas descartáveis para manusear o paciente;
- h) no caso dos aspiradores, descartar os cateteres de sucção após cada uso;
- i) em relação aos respiradores, ficar atento ao manuseio e à higienização de máscaras, conectores e traqueias;
- j) o uso do respirador deve ser individual para evitar o perigo de contágio entre pacientes;
- k) equipamentos eletrônicos devem ser higienizados com frequência com álcool gel;
- l) sempre que possível, optar por lenços descartáveis.

3 Lúpus Eritematoso Sistêmico

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença rara autoimune que afeta diversos órgãos incluindo a pele, rins e o sistema nervoso. O médico Pierre Louis Alphée Cazenave foi um dos primeiros a descrever o LES e o responsável por estabelecer o termo Lúpus Eritematoso ainda no século XVIII. O LES é uma doença potencialmente fatal e afeta pessoas entre os 20 e 45 anos de idade, atinge principalmente mulheres negras (FAURSCHOU, 2006; KAUL, 2016). Não se sabe o número exato, mas estima-se que no Brasil 65.000 pessoas tenham LES (SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA, 2020).

Os sintomas do LES são diversos e as principais manifestações iniciais são cansaço, febre baixa, emagrecimento e perda de apetite. São sintomas comuns a outras doenças o que dificulta o diagnóstico precoce. Outras manifestações clínicas que aparecem com o desenvolvimento da doença são lesões na pele, dor nas articulações, inflamação nos rins e, menos frequente, estão as alterações neurológicas. A gravidade dos danos causados pela doença está fortemente associada à demora de diagnóstico que é feito pelas manifestações clínicas, exames físicos e

laboratoriais e raio-x (FAURSCHOU, 2006; THONG e OSLEN, 2017).

A maioria das pessoas com LES não possuem histórico familiar da doença e as principais ligações genéticas são os defeitos no componente complemento C1q e C4, mas na maioria dos pacientes é um fator multigênico que envolve o fator de regulação de interferon 5 (IRF5) o que causa o aumento do interferon 1 em pacientes com LES. Fatores ambientais também estão relacionados com o desenvolvimento da LES como a exposição a luz ultravioleta, o uso de diversas drogas e infecção com herpes vírus humano 4 (Epstein-Barr) (DENG, 2002).

O LES não tem cura e por ser uma doença que afeta o sistema imune, aquele que deveria nos defender de infecções ocasionadas por vírus, o paciente com LES é mais suscetível à infecções (KAUL, 2016). Além disso, pacientes com LES utilizam a cloroquina ou sulfato de hidroxicloroquina como parte do tratamento. Recentemente esse medicamento teve sua disponibilidade comprometida nas prateleiras das farmácias por ter sido associado ao tratamento da COVID-19, afetando diretamente os pacientes com LES (GRUPO DE APOIO AOS PACIENTES REUMÁTICOS DO CEARÁ, 2020).

As pessoas com LES possuem, em sua maioria, uma vida independente e sem necessidade de acompanhamento permanente por um cuidador, o que diminui a necessidade de interação direta com pessoas e possibilita manter o distanciamento social. Porém, por terem o sistema imunológico comprometido, os pacientes com LES devem ter cuidados elevados para evitar a infecção por SARS-CoV-2 pois a forma grave de COVID-19 é maior nessas pessoas, aumentando o risco de morte.

4 Leucemia Linfocítica Crônica

A Leucemia Linfocítica Crônica (LLC) é a leucemia mais comum em adultos com incidência de 1 a 3 casos a cada 100.000 habitantes (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2020). É um tipo de câncer que afeta os linfócitos ou glóbulos brancos, as células envolvidas no processo de defesa do organismo contra infecções, alergias e doenças. Produzidas na medula óssea, os linfócitos fazem parte do sangue, por isso a LLC é um tipo de câncer do sangue. A LLC afeta mais homens que mulheres e a idade é um fator de risco, tendo o aparecimento dos sintomas aos 70 anos (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2020; KIPPS et al., 2017).

A LLC é um câncer que se dá pelo crescimento exacerbado no número dos linfócitos chamadas de células B CD5⁺. Essas células maduras se acumulam no sangue, medula óssea e tecidos linfoides secundários ocasionando a morte celular e inflamação da medula (CERHAN e SLAGER, 2017).

As causas da LLC podem ser ambientais e genéticas. Já foram reportados diversos genes relacionados com o desenvolvimento da LLC e identificados mais de 30 polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) além de alterações em microRNAs. O histórico familiar também é um fator importante já que, aproximadamente 10% dos casos de LLC é hereditário. Além

disso, o microambiente da medula óssea tem influência no desenvolvimento da LLC, aonde interações entre os linfócitos e outras células podem agravar a LLC (CERHAN e SLAGER, 2017; BOSH e DALLA-FAVERA, 2019).

A LLC é uma doença progressiva e o tratamento deve ser iniciado o mais cedo possível. O processo de tratamento dos pacientes com LLC inclui ciclos de quimioterapia e radioterapia, procedimentos que devem ser realizados em ambiente hospitalar (BOSH e DALLA-FAVERA, 2019). Com a pandemia do coronavírus, os pacientes de LLC vem enfrentando dificuldades em manter o calendário de tratamento, uma vez que os hospitais estão priorizando o atendimento a pessoas com COVID-19. Além disso, os pacientes de LLC possuem o sistema imunológico comprometido pela própria doença e pelo tratamento, e possuem risco maior de desenvolverem a forma grave da COVID-19.

A Associação Brasileira de Linfomas e Leucemias (ABraLe) disponibilizou um site com orientações para os cuidados dos pacientes com câncer. A ABraLe recomenda que os pacientes com LLC optem pelo atendimento por telemedicina sempre que possível e que a ida aos hospitais seja realizada somente quando necessário. A ABraLe ressalta que os pacientes com LLC possuem alto risco de infecções bacterianas e virais (ABRALE, 2020).

5 Considerações finais

Estima-se que no Brasil existem mais de 13 milhões de pessoas vivendo com algum tipo de doença entre as 6 mil doenças raras existentes.

As pessoas com doenças raras são consideradas um grupo de risco para outras infecções pois geralmente possuem uma doença crônica em desenvolvimento progressivo, degenerativo e que muitas vezes levam à morte.

Com a pandemia do novo coronavírus, os pacientes com doenças raras se tornaram um grupo de risco e devem ter cuidados redobrados de higienização e prevenção de contágio. Esses pacientes não podem interromper o tratamento sem consentimento médico e devem ter atenção durante seu deslocamento até o atendimento médico. Além dos pacientes, os familiares e, principalmente, os cuidadores e profissionais de saúde que atendem os pacientes podem ser uma fonte de infecção dessas pessoas, dessa forma, esses profissionais devem redobrar a higienização durante o período de pandemia e preservar a saúde dos mais vulneráveis.

Referências bibliográficas

ABRALE. **SOS Coronavírus**. Disponível em: <https://soscoronavirus.abrale.org.br/>
Acesso em 18 de jul. de 2020

ABRELA. **Orientações importantes sobre o COVID-19**. Disponível em: <https://www.abrela.org.br/orientacoes-covid-19>. Acesso em 20 de jul. de 2020

AMERICAN CANCER SOCIETY. **Key Statistics for Chronic Lymphocytic Leukemia**. Disponível em <https://www.cancer.org/cancer/chronic-lymphocytic-leukemia/about/key-statistics.html#:~:text=CLL%20accounts%20for%20about%20one,CLL%20mainly%20affects%20older%20adults>. Acesso em 17 de jul. 2020

BOSH F. E.; DALLA-FAVERA R. Chronic lymphocytic leukaemia: from genetics to treatment. **Nat Rev Clin Oncol.**, v. 16, 684-701, 2019

CABALLERO-HERNANDEZ, D.; TOSCANO, M.G.; CEJUDO-GUILLEN, et al. The ‘Omics’ of Amyotrophic Lateral Sclerosis. Trends **Mol Med.**, v. 22, 53-67, 2016.

CERHAN JR, SLAGER SL. Familial predisposition and genetic risk factors for lymphoma. **Blood.**, v. 126, 2265–2273. 2015.

CLEVELAND, D.W.; ROTHSTEIN, J.D. From Charcot to Lou Gehrig: deciphering selective motor neuron death in ALS. **Nat Rev Neurosci.**, v. 2, 806-819, 2001.

CURRIE G, SZABO J. Social isolation and exclusion: the parents’ experience of caring for children with rare neurodevelopmental disorders. **Int J Qual Stud Health Well-being.**, v. 15, 1725362, 2020

DELLEFAVE, L.; SIDDIQUE, T. Gene reviews: amyotrophic lateral sclerosis overview. **National Institute of Health**, 2009.

DENG, Y. E TSAO, B. Genetic susceptibility to systemic lupus erythematosus in the genomic era. **Nat. Rev. Rheumatol.**, v. 6, 683–692, 2010.

FAURSCHOU, M., STARKLINT, H., HALBERG, P. E JACOBSEN, S. Prognostic factors in lupus nephritis: diagnostic and therapeutic delay increases the risk of terminal renal failure. **J. Rheumatol.**, v. 33, 1563–1569, 2006.

GENETIC AND RARE DISEASE INFORMATION CENTER. **Amyotrophic Lateral Sclerosis**. Disponível em: <https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/5786/amyotrophic-lateral-sclerosis>. Acesso em 18 de jul. de 2020a

GENETIC AND RARE DISEASE INFORMATION CENTER. **Diseases**. Disponível em: <https://rarediseases.info.nih.gov/diseases>. Acesso em 17 de jul. de 2020b.

GROFT S. Rare Diseases Research Expanding Collaborative Translational Research Opportunities. **Chest.**, v. 144, 16-23, 2013.

GRUPO DE APOIO AOS PACIENTES REUMÁTICOS DO CEARÁ. **Falta de cloroquina causa internação de pacientes com lúpus.** Disponível em: <https://garce.org.br/falta-de-cloroquina-causa-internacao-de-pacientes-com-lupus/> Acesso em 20 de jul. de 2020.

KAUL, A. et al. Systemic lupus erythematosus. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 2, 1-21, 2016.

KHOSLA N.; E, VALDEZ. A compilation of national plans, policies and government actions for rare diseases in 23 countries, **Intractable Rare Dis Res.**, v. 7, 213–222. 2018

KIPPS T.; STEVENSON F.; WU C. CROCE et al. Chronic Lymphocytic Leukaemia. **Nat Rev Dis Primers.**, v. 3, 1-53, 2017.

MILLER, R.G.; MITCHELL, J.D.; MOORE, D.H. Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/motor neuron disease (MND). **Cochrane Database Syst Rev.**, v. 14, 1447, 2012

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Doenças raras: Brasil avança na assistência e tratamento de pacientes.** Disponível em <https://www.saude.gov.br/noticias/agencia-saude/46457-sus-avanca-no-tratamento-de-doencas-raras#:~:text=No%20Brasil%2C%2013%20milh%C3%B5es%20de,esclerose%20m%C3%BAltipla%20e%20doen%C3%A7a%20falciforme>. Acesso em 26 de jul. de 2020a.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Orientações sobre a epidemia de coronavírus (COVID-19) para as pessoas com doenças raras e seus cuidadores.** Disponível em: <https://sway.office.com/TsIUGNeDgKS2gyoi?ref=Link> Acesso em 17 de jul. de 2020b.

NATIONAL ORGANIZATION OF RARE DISORDERS. **Rare Disease Information.** Disponível em: <https://rarediseases.org/for-patients-and-families/information-resources/rare-disease-information>. Acesso em 15 de jul. de 2020

NGUENGANG WAKAP, S., LAMBERT, D.M., OLRV, A. RODWELL C, GUEYDAN C, LANNEAU V E RATH A. Estimating cumulative point prevalence of rare diseases: analysis of the Orphanet database. **Eur J Hum Genet.**, v. 28, 165–173, 2020.

NOBEL J. The Loneliness of Orphan Diseases, **Psychology Today**, 2019. Disponível em: <https://www.psychologytoday.com/gb/blog/being-unlonely/201903/the-loneliness-orphan-diseases> Acesso em 20 de jul. de 2020.

ORPHANET. **About Rare Diseases.** Disponível em: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education_AboutRareDiseases.php?lng=EM. Acesso em 15 de jul. de 2020

PAIPA P. et al. Survival benefit of multidisciplinary care in amyotrophic lateral sclerosis in Spain: association with noninvasive mechanical ventilation. **J Multidiscip Healthc.**, v 12, 465-470, 2019

SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA. **Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES)**. Disponível em: <https://www.reumatologia.org.br/doencas-reumaticas/lupus-eritematoso-sistemico-les/#:~:text=No%20Brasil%2C%20n%C3%A3o%20dispomos%20de,no%20Brasil%20tenha%20a%20doen%C3%A7a>. Acesso em 17 de jul de 2020.

SONG P, TANG W E KOKUDO N. Rare diseases and orphan drugs in Japan: developing multiple strategies of regulation and research. **Expert Opinion on Orphan Drugs.**, v. 1, 681-683, 2013.

THONG B E OSLEN N. Systemic lupus erythematosus diagnosis and management, **Rheumatology (Oxford)**, v. 56, (suppl_1):i3-i13, 2017.

VIDAS RARAS. **Orientações gerais para pessoas com doenças raras e cuidadores COVID-19**. Disponível em: <http://www.vidasraras.org.br/site/images/covid-19/ORIENTACOES-GERAIS%20PARA-PESSOAS-COM-DOENCAS-RARAS-E-CUIDADORES-COVID-19.pdf> Acesso em: 19 de jul. de 2020

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Priority Diseases and Reasons for Inclusion (6.19 Rare diseases), 2013**. Disponível em https://www.who.int/medicines/areas/priority_medicines/ch6-13_24/en/ Acesso em 20 de jul. de 2020.

COVID-19 E TRANSTORNOS DE ANSIEDADE E DEPRESSÃO

Marcelo Duzzioni

Fernanda Maria Araujo de Souza

As doenças infecciosas representam uma ameaça potencial ao bem-estar da raça humana. Apesar dos avanços na medicina, as doenças infecciosas novas e reemergentes são as principais causas de morte e morbidade no mundo (NII-TREBI, 2017). Estima-se que pelo menos 25% das cerca de 60 milhões de mortes que ocorrem em todo o mundo a cada ano sejam causadas por doenças infecciosas (FAUCI et al., 2005).

A pandemia de gripe espanhola (1918-1920, Figura 1) foi considerada uma das mais severas doenças infecciosas da era moderna, infectando aproximadamente 500 milhões de pessoas no mundo e ultrapassando 40 milhões de mortes – mais que a I Guerra Mundial (1914-1918; FAUCI et al., 2005). Os pacientes apresentavam os mais variados sintomas, desde dor de cabeça, hipertermia, falta de ar e pneumonia severa, sendo os adultos-jovens os mais acometidos (ERKOREKA, 2009; TAUBENBERGER; MORENS, 2006; TSOUCALAS et al., 2016).

Figura 1- Enfermaria hospitalar durante a pandemia da gripe espanhola, em 1918.



Fonte: Wikimedia Commons, disponível em: <https://revistapesquisa.fapesp.br/semelhancas-entre-a-gripe-espanhola-e-a-covid-19/>

Nos últimos 20 anos, outros surtos epidêmicos/pandêmicos ocorreram em todo o mundo, ex., o Ebola em 2013, a Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV) em 2012, a gripe H1N1 (“gripe suína”) em 2009 e a Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV) em 2002. E agora a pandemia de COVID-19.

A ameaça de novas doenças acendeu um sinal de alerta para as suas consequências, indo além do estado físico e atingindo a saúde mental daqueles inseridos na vivência dos surtos epidêmicos (KHAN et al., 2020). Diversos estudos têm demonstrado os efeitos negativos dos surtos epidêmicos/pandêmicos na saúde mental da população (PRETI et al., 2020; SALARI et al., 2020; TALEVI et al., 2020). E por apresentarem alta prevalência e consequências psicológicas negativas de longa duração, os transtornos de ansiedade e depressão receberão especial atenção neste capítulo.

1 Transtornos de ansiedade e depressão: breve introdução

De acordo com as estimativas mais atuais da Organização Mundial de Saúde (WHO, 2017), houve uma ascensão mundial na prevalência dos transtornos mentais. Aproximadamente 264 milhões de pessoas sofrem de algum tipo de transtorno de ansiedade. O Brasil lidera o ranking com a maior prevalência populacional (9,3%), com pouco mais de 18,5 milhões de casos de transtorno de ansiedade (WHO, 2017).

As mulheres são 2 vezes mais propensas a desenvolverem algum tipo de transtorno de ansiedade ao longo da vida, em comparação aos homens (NIMH, 2017). Alguns fatores são considerados importantes e justificáveis para esta diferença, ex. o genético, a exposição a fatores ambientais e os neurobiológicos (JALNAPURKAR, 2018).

A ansiedade é considerada uma emoção adaptativa e evolutiva, uma vez que, em níveis normais protege o indivíduo de situações potencialmente ameaçadoras, contribuindo para sua sobrevivência. Entretanto, quando os níveis de ansiedade são exacerbados, perde-se a função protetora, tornando-se prejudicial nas esferas emocional, psicológica, cognitiva e comportamental; caracterizando um transtorno que requer tratamento imediato (APA, 2013; CROCO, 2015). A interpretação de uma determinada situação como sendo ameaçadora e a antecipação, em pensamento, da exposição a esta situação consiste na principal característica da ansiedade. Como consequência da preparação para esta situação futura, o indivíduo ansioso experimenta a tensão muscular, a apreensão e a hiper vigilância exacerbadas (APA, 2013).

Em relação aos transtornos depressivos, os dados mais recentes da WHO (2017) descrevem que aproximadamente 322 milhões de pessoas (4,4% da população mundial) são acometidas por algum tipo de transtorno depressivo. Na região das Américas, o Brasil ocupa o segundo lugar dos países com maior taxa de prevalência da população (5,8%) com depressão (WHO, 2017).

De forma similar aos transtornos de ansiedade, os transtornos depressivos são mais prevalentes em mulheres (5,1%) que em homens (3,6%). A hipótese das alterações hormonais

ao longo da vida observado nas mulheres também parece corroborar com a maior prevalência dos transtornos depressivos (WHO, 2017; ADAA, 2018a). As características comuns aos transtornos depressivos são a persistência do humor triste, vazio ou irritável, acompanhado do sentimento de desesperança e anedonia (GRAEFF, 1999; APA, 2013). Sendo que, entre os gêneros a sintomatologia da depressão pode apresentar diferenças importantes. Os homens geralmente apresentam cansaço, irritabilidade e raiva, associado ao comportamento abusivo de substâncias, ex., drogas e álcool. Enquanto nas mulheres, a depressão frequentemente se manifesta como tristeza, inutilidade ou culpa (ADAA, 2018b).

A depressão é uma patologia mental importante por estar associada às alterações funcionais, cognitivas, comportamentais e neurovegetativas graves e por promover um drástico impacto na rotina do indivíduo (WHO, 2018).

Atualmente, existe uma importante estratificação dos tipos dos transtornos de ansiedade e depressão. Em virtude desta divisão, os tratamentos e acompanhamentos clínicos são mais eficazes ao serem direcionados especificamente para cada tipo de patologia. Esta classificação pode ser acessada no Manual Diagnóstico dos Transtornos Mentais (DSM-V; APA; 2013).

2 Pandemia por COVID-19

Em dezembro de 2019, uma série de casos de pneumonia de origem desconhecida surgiu em Wuhan, Hubei, China, com apresentações clínicas muito parecidas com a de uma pneumonia viral (WHO, 2020a). Análises de RTq-PCR, a partir de amostras do trato respiratório inferior, indicaram um novo coronavírus, denominado de SARS-CoV-2 (LAI et al., 2020). Embora a maioria das infecções por coronavírus humanos sejam leves, as epidemias dos dois betacoronavírus, o da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV) e o da Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV), causaram mais de 10 mil casos acumulados nas últimas duas décadas (DE GROOT et al., 2013; DROSTEN et al., 2003; KSIAZEK et al., 2003; KUIKEN et al., 2003).

Os sintomas comuns da COVID-19 estão mudando à medida que se aprende mais sobre a doença e incluem: tosse, febre, coriza, dor de garganta e dificuldade para respirar (WHO, 2020b) (Figura 2). A mortalidade por COVID-19 continua em ascensão diariamente, ultrapassando 500 mil casos de mortes relatados até julho de 2020 (WHO, 2020c). Apesar disso, não existe, até o presente momento, tratamento farmacológico específico e eficaz ou mesmo uma vacina para a COVID-19 (WHO, 2020b), fator que aumenta a preocupação associada à doença.

Figura 2- Enfermaria hospitalar durante a pandemia por COVID-19, em 2020.



Fonte: Michael Dantas/AFP, 2020, disponível em: <https://noticias.uol.com.br/saude/ultimas-noticias/redacao/2020/06/21/mortalidade-em-utis-publicas-para-covid-19-e-o-dobro-de-hospitais-privados.htm>

A atenção global à pandemia da COVID-19 concentra-se principalmente nos efeitos à saúde física do paciente. Entretanto, além dos danos físicos o paciente/indivíduo pode apresentar sérios transtornos mentais (HUANG; ZHAO, 2020; SATICI et al., 2020). Estudos demonstraram que durante crises epidêmicas infecciosas, como a SARS e a MERS, efeitos negativos de reações psicológicas, ex., ansiedade e depressão, afetaram a saúde e o bem-estar dos indivíduos que estavam atuando na linha de frente contra o vírus (LEE et al., 2007; MCALONAN et al., 2007), dos que permaneceram em quarentena e isolados (HAWRYLUCK et al., 2004; JEONG et al., 2016; LEE et al., 2018) e dos que sobreviveram à infecção viral (LEE et al., 2007; MAK et al., 2009).

3 Desenvolvimento de transtornos mentais associados à COVID-19

“São mais ou menos 60% dos casos que atendemos nas últimas semanas. Corresponde à preocupação com a família, preocupação em se contaminar, as escolhas que eventualmente terá de fazer. Os demais casos estão ligados à depressão, como tristeza, falta de motivação, sono excessivo...” – relato do médico Pedro de Fukuti, do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas, sobre os sintomas de ansiedade de profissionais de saúde atuantes na linha de frente contra a COVID-19 (informação verbal)¹.

Além dos danos físicos, a COVID-19 também tem um sério impacto na saúde mental das pessoas, não somente das infectadas. Vários estudos têm demonstrado os efeitos psicológicos negativos das doenças infecciosas e as características dos mais vulneráveis. Em relação à COVID-19, pessoas mais jovens (<35 anos), pessoas que passam mais tempo buscando informações sobre a doença (≥3h/dia) e trabalhadores da saúde apresentam maior

¹ Relato de Pedro Fukuti, médico do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas, fornecido à Gazeta do Povo, em maio de 2020.

risco de apresentar transtornos mentais (transtorno de ansiedade generalizada, sintomas depressivos e problemas de sono; HUANG; ZHAO, 2020). Uma correlação positiva também foi estabelecida com o nível de educação, ou seja, pessoas com maior nível de educação apresentam maiores níveis de ansiedade, depressão e estresse (SALARI et al., 2020).

Desde as confirmações da transmissão de pessoa para pessoa (20 de janeiro) e da caracterização de pandemia pela OMS (11 de março) a população tem demonstrado comportamentos relacionados com ansiedade, ex., a busca por medicamentos, mesmo não havendo comprovação científica da eficácia na prevenção ou tratamento da COVID-19. De fato, após o anúncio de figuras públicas estimularem o uso da cloroquina/hidroxicloroquina como o tratamento da COVID-19 sem comprovação científica, os estoques desses medicamentos nas farmácias do Brasil diminuíram de forma significativa, prejudicando pacientes com lúpus ou artrite reumatóide, que necessitam do uso contínuo dessas medicações.

As incertezas da progressão epidêmica e as mudanças abruptas e drásticas na rotina promoveram uma grande pressão psicológica sobre a população. O cenário aversivo vivenciado pela maioria das pessoas, constituído de isolamento e restrição nas atividades sociais, configura um ambiente estressor e com grande impacto sobre a resiliência e saúde mental. Associado a este cenário, a oferta excessiva de informações definida pela OMS como “infodemia” é um fator de extrema importância (ZAROCOSTAS, 2020). Essas informações, muitas vezes de cunho negativo e não verídicas, as conhecidas *fake news*, relacionadas à COVID-19 ao serem transmitidas constantemente contribuem com o aumento do estresse e as suas consequências, em especial os prejuízos à saúde mental (KHAN et al., 2020; PAHO, 2020).

Outras possíveis razões para esses problemas mentais podem estar relacionadas ao medo excessivo da morte, a infecção de familiares, amigos e colegas e a estigmatização social (GHEBREYESUS, 2020). Nesse sentido, os profissionais de saúde que estão diretamente envolvidos no diagnóstico, tratamento e atendimento de pacientes com COVID-19, em especial médicos e enfermeiros, apresentam alta prevalência de sintomas de ansiedade, depressão, insônia (LAI et al., 2020; QUE et al., 2020; TU et al., 2020; ZHANG et al., 2020) e de comportamentos obsessivo compulsivo (ZHANG et al., 2020) – resultado similar foi encontrado durante o surto da SARS em 2003 em Hong Kong (CHUA et al., 2004). Após 1 ano do surto, os níveis de estresse dos sobreviventes da SARS, incluindo profissionais de saúde, foram persistentemente superiores aos do controle comunitário (LEE et al., 2007). Resta saber se os sobreviventes da COVID-19 apresentarão os efeitos psicológicos negativos de longa duração encontrados na SARS.

Os profissionais de saúde têm assumido um papel de extrema importância na luta contra a pandemia da COVID-19 (GHEBREYESUS, 2020). Muitas vezes, em virtude da escala de trabalho, estes profissionais precisam permanecer mais tempo no mesmo ambiente com pacientes infectados e a preocupação de uma possível infecção torna-se maior. A situação torna-se ainda mais preocupante porque o enfrentamento desse cenário, muitas vezes se

faz, sem os equipamentos de proteção necessários e fundamentais. Como consequência, os profissionais experimentam sintomas ansiosos e depressivos compartilhados diariamente com seus familiares (CAI et al., 2020; YING et al., 2020).

Por fim, os problemas econômicos e o cenário gerado pela pandemia da COVID-19 trouxeram à tona pensamentos constantes sobre as “projeções do futuro”. Como consequência, pensamentos recorrentes negativos têm induzido a sintomas de ansiedade, insônia, pânico, medo e desesperança (KHAN et al. 2020).

4 Medidas de enfrentamento dos transtornos mentais causados pela COVID-19

Durante e após a pandemia da COVID-19 é fundamental preservar a saúde mental dos indivíduos infectados, além de desenvolver intervenções que possam melhorar a saúde mental dos grupos vulneráveis. Portanto, uma vez percebidos os sintomas característicos de ansiedade e depressão, deve-se procurar ajuda imediata. De uma forma geral, o tratamento para os transtornos de ansiedade e depressão envolve a combinação de diferentes terapias: i. a farmacológica, com o uso de fármacos como os ansiolíticos e/ou antidepressivos; ii. a psicoterapia, ex., a terapia cognitivo-comportamental; e iii. as terapias complementares alternativas, ex., as massagens, as terapias energéticas, a musicoterapia e a aromaterapia (AADA, 2018). Além disso, a telemedicina surgiu como uma importante ferramenta no combate dos sintomas de ansiedade e depressão, ainda mais em situações de distanciamento social. De fato, diversas plataformas têm disponibilizado consultas e acompanhamentos *online* (DUAN; ZHU, 2020).

Dos grupos que necessitam de atenção especial, os profissionais que trabalham na linha de frente de combate à COVID-19 necessitam da implementação de treinamentos de alto nível em emergências em saúde pública como medida preventiva à resiliência e ao apoio social integral (CAI et al., 2020). As crianças, por serem mais sensíveis, podem absorver mais facilmente as condições do meio em que estão expostas. As crianças geralmente refletem o ambiente, uma vez que, observam o comportamento e as emoções dos adultos em busca de dicas para gerenciar suas próprias emoções. Por isso, neste momento de pandemia, as crianças devem ser encorajadas a expressar seus sentimentos de tristeza e medo, ex., por meio de uma atividade criativa, ser inseridas em discussões apropriadas sobre o tema, ser mantidas próximas aos seus cuidadores (caso não seja possível, manter o contato *online*) e de uma rotina familiar (WHO, 2020c).

Em virtude da preocupação com a saúde mental durante a pandemia por COVID-19, a OMS estabeleceu medidas preventivas importantes para a população em geral (WHO, 2020c). Algumas destas medidas são listadas abaixo:

- a) ser empático, ter compaixão e bondade com os acometidos por COVID-19;
- b) não associar os infectados por COVID-19 a nenhuma etnia ou nacionalidade específica;

- c) não se referir às pessoas com a doença como “casos COVID-19”, “vítimas”, “famílias COVID-19” ou “doentes”, evitando assim o estigma social;
- d) minimizar o acesso às notícias sobre a COVID-19 que podem precipitar sintomas de ansiedade ou angústia. Procurar se atualizar com conteúdo de fontes confiáveis apenas uma ou duas vezes ao dia;
- e) ser solidário com o próximo;
- f) compartilhar histórias positivas e esperançosas de pessoas e lugares que conseguiram superar a COVID-19;
- g) tentar manter ao máximo uma rotina de contato com os parentes e amigos por meios digitais;
- h) tentar praticar atividades saudáveis e/ou relaxantes, se alimentar e dormir bem;
- i) apoiar e reconhecer o papel dos profissionais de saúde que estão na linha de frente do combate à COVID-19.

Uma boa saúde mental está diretamente associada a uma boa qualidade de vida. Além do indivíduo, a saúde mental modula o comportamento refletido nos conviventes, na sociedade e na economia. Por isso, a implementação de ações de saúde mental torna-se imprescindível durante e após a pandemia da COVID-19.

5 Considerações finais

Os transtornos mentais representam um sério problema de saúde pública. Com a ameaça real à saúde pública provocada pela pandemia da COVID-19 e os impactos negativos na saúde mental da população, faz-se necessário identificar os grupos de indivíduos vulneráveis a desenvolver transtornos mentais e traçar estratégias apropriadas de intervenção/enfrentamento.

Referências bibliográficas

ADAA. **Depression**. 2018a. Disponível em: <https://adaa.org/understanding-anxiety/depression>. Acesso em: 15 jun.

_____. **Treating Anxiety Disorders**. 2018b. Disponível em: <https://adaa.org/sites/default/files/Treating%20Anxiety%20Disorders.pdf>. Acesso em: 15 jun.

APA. **O manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais e a psicose-DSM V**. 5 ed. Porto Alegre: Artmed, 2014.

- BOUMAN, WALTER PIERRE et al. Transgender and anxiety: A comparative study between transgender people and the general population. **International Journal of Transgenderism**, v.18, n.1, p.16–26,2017.
- CAI, WENPENG et al. A cross-sectional study on mental health among health care workers during the outbreak of Corona Virus Disease 2019. **Asian Journal of Psychiatry**, v. 51, n. April, p. 102111, 2020.
- CHISHOLM, DAN et al. Scaling-up treatment of depression and anxiety: A global return on investment analysis. **The Lancet Psychiatry**, v. 3, n. 5, p. 415–424, 2016.
- CROCQ, MARC ANTOINE. A history of anxiety: From Hippocrates to DSM. **Dialogues in Clinical Neuroscience**, v. 17, n. 3, p. 319–325, 2015.
- CHUA, S.E. et al. Psychological effects of the SARS outbreak in Hong Kong on high-risk health care workers. **The Canadian Journal of Psychiatry**, v. 49, n.6, p 391-3, 2004.
- DE GROOT, R.J et al. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV): Announcement of the Coronavirus Study Group. **Journal of Virology**, v. 87, n. 14, p. 7790–7792, 2013.
- DUAN, LI; ZHU, Gang. Psychological interventions for people affected by the COVID-19 epidemic. **The Lancet Psychiatry**, v. 7, n. 4, p. 300–302, 2020.
- DROSTEN, G. et al. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. **New England Journal of Medicine**, v. 348, n. 20, p. 1967–1976, 2003.
- ERKOREKA, A. Origins of the Spanish Influenza pandemic (1918-1920) and its relation to the First World War. **Journal of Molecular and Genetic Medicine**, v. 3, n. 2, p.190-194, 2009.
- FAUCI, A. S.; TOUCHETTE, N.A.; FOLKERS, G.K. Emerging infectious diseases: a 10-year perspective from the National Institute of Allergy and Infectious Diseases. **Emerging Infectious Diseases**, v.11, n. 4, p. 519–525, 2005.
- GHEBREYESUS, A.T. Addressing mental health needs: an integral part of COVID-19 response. **World Psychiatry**, v. 19, n. 2, p. 129–130, 2020.
- GRAEFF, FG. **Medicamentos antidepressivos e estabilizadores do humor**. In: GRAEFF, F.G.; GUIMARÃES, F.S. Fundamentos de psicofarmacologia. São Paulo: Atheneu, 1999. p. 135-178.

HAWRYLUCK, L. et al. SARS control and psychological effects of quarantine, Toronto, Canada. **Emerging Infectious Diseases**, v. 10, n.7, p. 1206–1212, 2004.

HUANG, Y.; ZHAO, N. Generalized anxiety disorder, depressive symptoms and sleep quality during COVID-19 outbreak in China: a web-based cross-sectional survey. **Psychiatry Research**, 288:112954, 2020.

JALNAPURKAR, ALLEN; PIGOTT. Sex Differences in Anxiety Disorders: A Review. **J Psychiatr Depress Anxiety**, v.4, p.1–4, 2018.

JORM, ANTHONY F. et al. Scaling-up of treatment of depression and anxiety. **The Lancet Psychiatry**, v.3, n. 7, p. 603, 2016.

KSIAZEK, T. G. et al. A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. **New England Journal of Medicine**, v.348, p.1953-1966, 2003.

KHAN, SULIMAN et al. Impact of coronavirus outbreak on psychological health. **Journal of Global Health**, v.10, n. 1,p. 1–6, 2020.

KUIKEN, T. et al. Newly discovered coronavirus as the primary cause of severe acute respiratory syndrome. **Lancet**, v.362, n. 9380, p. 263–270, 2003.

JEONG, H. et al. Mental health status of people isolated due to Middle East Respiratory Syndrome. **Epidemiology and Health**, v. 38, p. e2016048, 2016.

LAI, J.; MA, S.; WANG, Y.; CAI, Z. et al. Factors associated with mental health outcomes among health care workers exposed to coronavirus disease 2019. **JAMA Network Open**, v.3, n. 3, e203976, 2020.

LEE, A. M. et al. Stress and psychological distress among SARS survivors 1 year after the outbreak. **Canadian Journal of Psychiatry**, v.52, n. 4, p. 233–240, 2007.

LEE, S. M. et al. Psychological impact of the 2015 MERS outbreak on hospital workers and quarantined hemodialysis patients. **Comprehensive Psychiatry**, v. 87, p. 123–127, 2018.

MAK, I. W. C.; CHU, C.M.; PAN, P.C. et al. Long-term psychiatric morbidities among SARS survivors. **General Hospital Psychiatry**, v. 31, n. 4, p. 318–326, 2009.

MCALONAN, G. M. et al. Immediate and sustained psychological impact of an emerging infectious disease outbreak on health care workers. **Canadian Journal of Psychiatry**, v.52, n.4, 2007.

MINEUR, YANN S. et al. Cholinergic signaling in the hippocampus regulates social stress resilience and anxiety- and depression-like behavior. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 110, n. 9, p. 3573–3578, 2013.

NII-TREBI, NI. Emerging and neglected infectious diseases: insights, advances, and challenges. **BioMed Research International**, ID:5245021, 2017.

NIMH. **Any Anxiety Disorder**. 2017. USA, 2020.

PAHO. **Entenda a infodemia e a desinformação na luta contra a COVID-19**. Disponível em: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/52054/Factsheet-Infodemic_por.pdf?sequence=1&isAllowed=y. Acesso em: 20 jun.2020.

PRETI, E.; DI MATTEI, V.; PEREGO, G. et. al. The Psychological Impact of Epidemic and Pandemic Outbreaks on Healthcare Workers: Rapid Review of the Evidence. **Current Psychiatry Reports**, v.22,n.8, p.22:43, 2020.

QUE, J. et al. Psychological impact of the COVID-19 pandemic on healthcare workers: a cross-sectional study in China. **General Psychiatry**, v. 33, n.3, e100259, 2020.

TALEVI, D. et al. Mental health outcomes of the COVID-19 pandemic. **Rivista di Psichiatria**, v.55, n.3, p. 137-144, 2020.

TAUBENBERGER, J.K.; MORENS, D.M. 1918 Influenza: the Mother of All Pandemics. **Emerging Infectious Diseases**, v.12, n.1, p.15-22, 2006.

TSOUCALAS, G.; KOUSOULIS, A.; SGANTZOS, M. The 1918 Spanish Flu Pandemic, the Origins of the H1N1-virus Strain, a Glance in History. **European Journal of Clinical and Biomedical Sciences**, v. 2, n. 4, p. 23-28, 2016.

SALARI, S. et al. Prevalence of stress, anxiety, depression among the general population during the COVID-19 pandemic: a systematic review and meta-analysis. **Global Health**, v.16, n.57, p.1-11, 2020.

SATICI, B.; GOCETI-TEKIN, E.; DENIZ, M.E.; SATICI, S.A. Adaptation of the Fear of COVID-19 Scale: Its Association with Psychological Distress and Life Satisfaction in Turkey. **International Journal of Mental Health and Addiction**, p. 1–9, 2020.

TU, ZH.; HE, JW.; ZHOU, N. Sleep quality and mood symptoms in conscripted frontline nurse in Wuhan, China during COVID-19 outbreak: a cross-sectional study. **Medicine (Baltimore)**, v. 99, n.26, e20769, 2020.

WHO. **Depression and Other Common Mental Disorders Global Health Estimates**. Geneva, 2017.

_____. **World Health Statistics 2018**: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. Luxemburgo, 2018.

_____. **Pneumonia of unknown cause – China**. Geneva, 2020.

_____b. **Policy Brief** : COVID-19 and the need for action on mental health. Geneva, 2020.

_____c. **Mental health and psychosocial considerations during COVID-19 outbreak**. Geneva, 2020.

YING, Yuchen et al. Mental health status among family members of health care workers in Ningbo, China during the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) outbreak: a Cross-sectional Study. **medRxiv**, p. 2020.03.13.20033290, 2020.

ZAROCOSTAS, JOHN. How to fight an infodemic. **Lancet (London, England)**, v. 395, n. 10225, p. 676, 2020.

ZHANG, W.R. et al. Mental Health and Psychosocial Problems of Medical Health Workers during the COVID-19 Epidemic in China. **Psychother Psychosom**, v. 89, n.4, p. 242-250, 2020.

COVID-19 E SUICÍDIO

Lorival Marcusso Blanco

Delza Leite Góes Gitai

A pandemia é um tema muito importante porque toda a humanidade está a sentir o quanto parecemos frágeis e o quanto podemos ser corajosos. Quantos de nós estamos no enfrentamento íntimo de nossos afetos e medos e tantos mais, além disso, estão arregaçando as mangas e fazendo a história.

Fato é que estamos em uma tragédia: a pandemia do novo coronavírus. O mundo todo de joelhos diante de um vírus que há bem pouco nem existia, antes da mutação.

Os números da pandemia, embora mudem a cada hora, são muito tristes.

Muitas pessoas morreram acometidas pela COVID-19. Agravam-se a perda e a dor se considerarmos que se acrescentam a estes números os familiares, amigos e colegas que sofrem pelas vítimas. Sofrimento solitário e profundo quando nem mesmo é possível a despedida, o olhar para o ente querido para dizer adeus, a ritualização do luto.

Estamos imersos num caldeirão de sentimentos e emoções que conflitam entre si, numa oscilação entre a esperança e o medo.

A possibilidade da vivência de perdas de entes queridos, de trabalho, de emprego, de status social e da vida trazem, de forma concreta, a impotência e a coragem, a vilania e a solidariedade, a indiferença e a incerteza.

1 Suicídio na pandemia e pós pandemia

Talvez seja possível traçar um paralelo entre o processo do suicídio e a pandemia. De causas, cenários e perspectivas. As mortes inesperadas e bruscas, a ausência ou insignificância de fatores protetores, a presença de fatores precipitantes, a reação do luto, o sofrimento existencial.

Há uma pergunta no ar: será que o número de suicídios vai aumentar durante e depois da pandemia? Não há registros que nos respondam. Nem profetas. Desejamos que não, certamente.

Podemos compreender que há fatores que podem aumentar o risco de suicídio, predisponentes e precipitantes. No entanto, emergem os fatores protetivos que despertam afetos para aumentar a resiliência e a autoproteção (WHO, 2006).

Quando se percebe a inquietação das pessoas em face do isolamento, configura-se a situação da solidão como fator predisponente do processo suicidar-se; a instabilidade emocional, a impulsividade agravada pelos conflitos familiares nesta convivência forçada, a situação financeira por perda de emprego ou trabalho, a agressividade emergente em situações defensivas, o afastamento de atividades sociais como não estar com os amigos, não ir à igreja, não comparecer aos eventos outras mais, contribuiriam para um aumento de casos de suicídio.

Por outro lado, há também os fatores protetores e atitudes que podem minimizar a situação de crise (WHO, 2006).

Receber e dar um telefonema a um amigo ou familiar, assistir *lives* significativas, descobrir novos talentos, ter ações de solidariedade, sentir-se amado, amparar-se na leitura de clássicos e em filmes; falar com alguém mesmo que desconhecido, como o voluntário do CVV (Centro de Valorização da Vida), sobre suas dores e sofrimentos e outras formas de cuidado consigo e com o outro, trazem a significância do amor e da valorização da vida.

É possível que a resiliência e que os fatores protetivos nos ajudem. É possível que não. Preferimos achar que sim, que muitos conseguirão sair desse período mais fortalecidos.

Essa tragédia se torna maior porque, na verdade, é a intersecção de duas tragédias. A tragédia ensurdecidora, a pandemia. A tragédia silenciosa e silenciada, o suicídio.

A silenciosa é tão silenciada que merece fazermos uma reflexão.

Quantos de nós sabemos o número de suicídios no Brasil e no mundo?

A Organização Mundial de Saúde (OMS) (WHO, 2006) informa que cerca de 1 milhão de pessoas se suicida por ano, uma tragédia mundial. No Brasil a taxa de suicídio/100 (cem) mil habitantes é de 6,5 (seis e meio), ocorrendo um suicídio a cada 45 (quarenta e cinco) minutos. Seriam 32 (trinta e dois) suicídios por dia. O tabu minimiza estes números. Sem subnotificação, calcula-se que seriam acrescidos em cerca de 20% (vinte), passando para 36/dia. Esta é a realidade. Silenciosa e silenciada. (BOTEGA, 2011).

Existem, contudo, medidas preventivas. A OMS indica que 90% dos suicídios poderiam ser evitados. O suicídio é um fenômeno complexo, multifatorial. A pandemia coloca em evidência muitos desses fatores. E, sem informações, deixa-se de perceber os sinais emitidos pelas pessoas com ideação suicida. Subestimam-se atitudes e comportamentos, pedidos de socorro. Tentativas de suicídio, frases negativas sobre a vida, desesperança e abandono de si não se valorizam e, mesmo, são interpretados como insignificantes ou “a pessoa quer aparecer”.

2 Informação e educação para fazer escolhas

Neste momento os meios de comunicação têm exercido um papel muito importante e fundamental para informar a população sobre todos os cenários da pandemia no Brasil e no mundo, contribuindo para evitar a disseminação do coronavírus.

Isto dá alguma segurança sobre o que devemos fazer e estimula a tomada de decisões. Os números diários de mortes e de novos infectados e a projeção de possíveis cenários futuros estão presentes na agenda de todas as mídias e redes sociais.

Isto é ótimo. Somente através do conhecimento podemos fazer as melhores escolhas.

Entretanto, a exposição continuada aos números, aos depoimentos e às imagens da pandemia pode gerar e alimentar uma espécie de transe em que nossos pensamentos e emoções giram em torno da tragédia. Não nos limitamos a buscar informações, nós passamos a viver as dores do mundo, as dores de todos junto com as nossas próprias dores – as novas e as revividas.

Em confinamento, nos recolhemos aos nossos lares e, muitas vezes, não apenas ao lar físico. Estamos mais propícios a nos recolhermos em nós mesmos, a entrarmos em contato mais estreito conosco. O confinamento é, inevitavelmente, um convite à introspecção e esse movimento em direção ao nosso íntimo em meio a um contexto externo de tragédia e medo, pode ser muito doloroso. Tem o potencial de iniciar ou de agravar transtornos como depressão, ansiedade, insônia, pânico e outros. O equilíbrio.

A moderação é importante.

E as informações sobre o suicídio?

O equilíbrio é importante.

Falar é a melhor solução é o tema da campanha de prevenção do suicídio do setembro amarelo (CVV, 2017). É preciso falar para evitar que a questão suicídio continue silenciosa e silenciada.

Silenciosa por parte da pessoa que está em sofrimento e não se sente autorizada a falar para não ser julgada, criticada e condenada. Por não ter com quem falar embora emita tantos sinais, tantos pedidos de socorro (BOTEGA, 2011).

Falar somente não bastaria. Agir é preciso. A família, os amigos, os companheiros de trabalho enfim, a sociedade e o poder público, todos juntos num compromisso coletivo para salvar vidas. Não se restringe aos meios de comunicação, portanto.

É compromisso de todos.

E compromisso da sociedade.

3 O Centro de Valorização da Vida

É um compromisso do Centro de Valorização da Vida (CVV), (<https://www.cvv.org.br/o-cvv/>), organização da sociedade civil sem finalidades lucrativas, de caráter filantrópico (1962), reconhecida como Entidade de Utilidade Pública Federal (1973, Decreto-Lei 73.348).

O objetivo do CVV é estar disponível para prestar apoio emocional às pessoas que se sentem propensas ou determinadas a praticarem o suicídio. E não têm com quem desabafar.

“Valorizar a vida, sempre, sob todas as circunstâncias. Uma vez iniciada, a atividade do CVV de oferecer apoio emocional a quem sofre jamais foi interrompida, há 58 anos.” (XXX, 2020).

Presente em quase todos os Estados do Brasil, com 125 postos e cerca de 4000 voluntários. Em 2019 prestou apoio emocional a 3.160.000 pessoas pelo telefone 188, e-mail, chat e pessoalmente. Além dos atendimentos 2.800.000 contatos por Grupos de Apoio a Sobreviventes do Suicídio, palestras, cursos, ações em situações de calamidade, como em Brumadinho, entre outros.

Associado ao Befrienders Worldwide (www.befrienders.org), organiza Simpósio Internacional de Prevenção do Suicídio, evento anual, desde 2011.

Em 2020, atento às repercussões da pandemia, inovou-se para continuar e ampliar o atendimento. Implantou, desde abril, o Plantão Remoto. Nem todos os voluntários se adaptaram. Faltavam ora as condições técnicas, ora o ambiente com garantia do sigilo. Capacitações a ajuda tecnológica foram indispensáveis. Neste primeiro semestre XXX atender mais de 2 milhões e meio de pessoas. Inda é preciso expandir. Há, no entanto, uma limitação importante.

Novos voluntários com disponibilidade interna e de tempo para servir. O CVV se reinventou e oferece curso gratuitos, iniciando com o Processo de Seleção de Voluntários (PSV) na modalidade EAD.

“Quando dizemos que o voluntário oferece apoio emocional a quem sofre, deixamos explícito outro de nossos pressupostos: lidar com o próprio sofrimento passa por poder falar sobre ele com alguém que tenha desenvolvido uma escuta qualificada. Com uma experiência acumulada de mais de cinco décadas de aprimoramento dos processos de escuta, o CVV estimula em seus voluntários o exercício das atitudes de respeito, aceitação, compreensão, flexibilidade, nivelamento, não projeção e moderação, atitudes essas que, não podendo ser reduzidas a técnicas, precisam ser cultivadas na personalidade do voluntário.” (XXX, 2020).

O CVV se compõe de

“pessoas disponíveis, dispostas a ouvir; pessoas que não têm conselhos para dar, mas que têm a si mesmos para dar-se. Pessoas que não estão preocupadas com um problema de seu próximo, mas estão preocupadas com o próximo integralmente, como pessoa, e não como um número a mais dentre os numerosos problemas da humanidade.”

Pessoas “com disponibilidade para ouvir com compaixão o desabafo das angústias de outro ser, um trabalho de doação de amizade, a amizade atuante, ...” (FOCÁSSIO et al., 1989).

A escuta qualificada, a abordagem centrada na pessoa, o sigilo, o anonimato e o exercício das atitudes facilitadoras do desenvolvimento da outra pessoa são fundamentos essenciais para que se estabeleça a Relação de Ajuda no CVV entre o voluntário e a pessoa que procura ajuda (ROGERS, 1986; ROGERS, 2003).

Não XXX conselho porque XXX que toda pessoa detém em si mesma a potencialidade de se desenvolver e encontrar o seu próprio caminho.

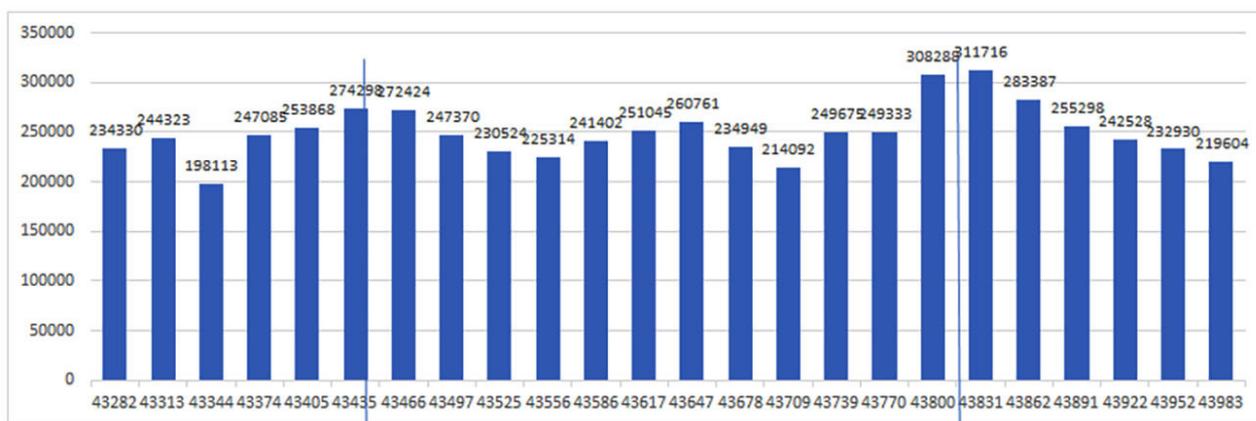
Toda pessoa que XXX procura está em primeiro lugar. Como uma semente, se for cuidada tendo as condições facilitadoras de desenvolvimento, transforma-se em árvore frondosa. E podemos dizer: nesta semente há uma árvore.

“Na prática dos voluntários do CVV, sabemos o quanto cada atendimento é único, individual e confidencial para a pessoa que toma a iniciativa de nos contatar. É bastante desafiador o exercício de reduzir a números descolados dos dramas pessoais as quase 300 mil vivências trazidas mensalmente pelos atendimentos. Ao mesmo tempo, essa análise quantitativa é essencial para garantir que o CVV continue à frente, prossiga buscando alternativas de estar próximo de quem se sente só e entregue resultados confiáveis e alinhados com as melhores práticas mundiais” (XXX, 2020).

Temos muito a fazer durante e na pós-pandemia.

A Figura 1 mostra o número de atendimentos pelo CVV 188 considerando o volume de ligações atendidas desde julho 2018.

Figura 1- Volume de ligações atendidas de Julho de 2018 a Junho de 2020



Fonte: <https://www.cvv.org.br/>

A Tabela 1 mostra o trabalho voluntário do Serviço CVV 188 em cada Unidade da Federação. Percebe-se a importância deste trabalho. Percebe-se, também que há necessidade de expansão para atender à demanda reprimida (XXX, 2020).

Tabela 1 - Relação entre atendimentos e população

UF	Recebidas ¹	População ²	Rec/100 ³
AC	554	881935	62,81642071
AL	4582	3337357	137,2942721
AM	2076	4144597	50,08930905
AP	419	845731	49,54293978
BA	12466	14873064	83,81595077
CE	8491	9132078	92,97993294
DF	6325	3015268	209,7657654
ES	4234	4018650	105,3587648
GO	5192	7018354	73,97745967
MA	4604	7075181	65,07254019
MG	24833	21168791	117,3094864
MS	2567	2778986	92,37182195
MT	4536	3484466	130,1777661
PA	5026	8602865	58,42239765
PB	6925	4018127	172,3439802
PE	15312	9557071	160,2164513
PI	9058	3273227	276,7299671
PR	12472	11433957	109,0785981
RJ	26277	17264943	152,1985911
RN	6077	3506853	173,289271
RO	1107	1777225	62,28811771
RR	381	605761	62,89609268
RS	24595	11377239	216,1772289
SC	8308	7164788	115,955978
SP	68229	45919049	148,5853943
SE	2756	2298696	119,8940617
TO	1713	1572866	108,9094684
n/id	10119		
TOTAL	279234	210.147.125	132,8754795
1	Ligações recebidas		
2	População dos Estados		
3	Ligações recebidas por 100 mil habitantes.		

Fonte: <https://www.cvv.org.br/>

“O CVV parte do pressuposto de que tanto o sofrimento, em seus diversos nomes e matizes, quanto a busca por seu alívio são experiências constitutivas de todos nós, sem exceção. Mais ainda, falar sobre o próprio sofrimento em um ambiente acolhedor e respeitoso é um dos caminhos pelos quais se pode restabelecer o equilíbrio emocional.” (XXX, 2020).

Agir é preciso.

Informar-se sobre os fatores de risco, que aumentam a probabilidade de suicídio; e sobre os fatores protetivos, para atuar junto às pessoas próximas pode ser um dos passos.

Além da prevenção, atuar na posvenção (BERTOLOTE et al., 2010) para fortalecer as pessoas enlutadas pelo suicídio, cujos sentimentos conflitantes (medo, culpa, raiva, alívio e outros) podem levar a complicações emocionais e psíquicas.

Atuar de forma que o poder público assuma políticas e práticas para a promoção de saúde mental, prevenção e posvenção do suicídio para toda a população (prevenção universal), para os grupos de risco baixo (prevenção seletiva) e prevenção indicada para grupos com risco iminente.

Apoiar e participar de instituições do terceiro setor com a missão e prática de prevenção do suicídio. O importante é encontrar-se. Os passos são muitos. As escolhas são de cada pessoa.

4 Considerações finais

Durante a pandemia e na pós pandemia é importante compreender que estamos e estaremos no curso de duas tragédias, a COVID-19 e o Suicídio. É importante estarmos atentos para a tendência ao aumento de pessoas com ideação suicida e de transtornos emocionais, psíquicos e mentais.

COVID-19, uma doença infectocontagiosa que compromete a vida e pode levar à morte. Suicídio, ideação suicida, um estado psíquico e emocional que compromete a vida e pode levar à morte.

Os dois exigem o compromisso de todos para minimizar ou mesmo debelar estes males no Brasil e no mundo.

O importante é fazer-se presente. Este é o convite. Sintam-se todos convidados. Falar é preciso. Agir é preciso.

Referências bibliográficas

BERTOLOTE, José Manoel; MELLO-SANTOS, Carolina de; BOTEAGA, Neury José. Detecção do risco de suicídio nos serviços de emergência psiquiátrica. **Brazilian Journal of Psychiatry**, v. 32, sup. 2, p. S87-S95, 2010.

XXX. Carta do Conselho Diretor em Relatório Mensal de Atividades Nacionais do CVV de Abril de 2020. **CVV**, 2020. Disponível em <https://www.cvv.org.br>. Acesso em: julho de 2020.

BOTEAGA, N. Por que é preciso falar de suicídio. **Instituto cpfl**, 2011. Disponível em: <https://www.institutocpfl.org.br/evento/gravacao-porque-e-preciso-falar-de-suicidio-com-neury-botega/>. Acesso em: julho de 2020.

FOCÁSSIO, F; CONCHON, J; LORENZETTI, V. **CVV- proposta de vida**, São Paulo: ed. Aliança, 1989.

ROGERS, Carl R. **Um Jeito de Ser**. São Paulo: ed. EPU, 1986.

ROGERS, Carl R. **Terapia centrada no cliente**. Lisboa: ed. Edual, 2003.

Um setembro mais amarelo. **CVV**, 2017. Disponível em: <https://www.cvv.org.br/blog/um-setembro-mais-amarelo/>. Acesso em: julho de 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO) et al. Prevenção do suicídio: Um recurso para conselheiros. **Genebra: OMS. Recuperado de http://www.who.int/mental_health/media/counsellors_portuguese.pdf**, 2006.

COVID-19 E TRATAMENTO PARA AS DOENÇAS NEUROLÓGICAS E PSIQUIÁTRICAS DURANTE A PANDEMIA DA COVID-19

Carmem Lúcia de Arroxelas Silva

Eliane Aparecida Campesatto

As doenças neurológicas e psiquiátricas por si só podem não estar relacionadas ao maior risco de contrair COVID-19 ou ter a doença na forma grave. No entanto, estes pacientes podem estar em maior risco de infecção ou doença grave, se abandonarem seu tratamento, especialmente se não tiverem acompanhamento médico e não tomarem seus medicamentos da forma correta.

1 Epilepsia

O tratamento farmacológico da epilepsia visa promover melhor qualidade de vida por meio do controle adequado das crises e com menos efeitos indesejáveis (RIZZUTT et al., 1999). A escolha do fármaco se baseia na classificação dos tipos de crises, ou seja, crises focais, focais secundariamente generalizadas ou crises generalizadas (BETTING et al., 2003). Os principais mecanismos de ação dos fármacos são a ativação de sistemas gabaérgicos e bloqueio de sistemas glutamatérgicos e de canais iônicos (cálcio e sódio) (BRASIL, 2019).

Os fármacos de primeira escolha para o controle de crises focais ou focais secundariamente generalizadas são carbamazepina, fenobarbital; no controle das crises de ausência, a etosuximida e valproato são os de primeira escolha; o clonazepam assim como valproato são mais indicados para crises mioclônicas e atônicas/ tônicas; e no caso das crises tônico-clônicas-generalizadas, o topiramato e valproato apresentam eficácia (YACUBIAN et al., 2014).

Em relação a vivência da pandemia da COVID-19, muitas dúvidas surgiram por parte dos pacientes com epilepsia e seus familiares. Assim, a Liga Brasileira de Epilepsia (LBE; 2020), informou que não há evidências que os pacientes apresentam maior risco de adquirir COVID-19 e fez a recomendação de que o tratamento com os medicamentos não

seja descontinuado. Além disso, a *Epilepsy Foundation* (2020) recomendou aos pacientes somente irem ao pronto-socorro se haver uma emergência real.

2 Doença de Parkinson (DP)

O tratamento da DP pode ser por meio de medidas não farmacológicas e farmacológicas, como a prática de exercício físico, a nutrição adequada e o uso medicamentos. Em relação aos fármacos antiparkinsonianos, existe uma variedade de opções para o tratamento (SPINDLER; TARSY, 2019). O objetivo é promover a redução da progressão dos sintomas por meio de mecanismos de ativação dopaminérgica, inibição colinérgica ou glutamatérgica com inibidor da levodopa descarboxilase, agonistas dopaminérgicos, inibidores da monoamino oxidase B (MAO-B), inibidores da catecol-O-metiltransferase (COMT), anticolinérgicos, antiglutamatérgicos (BRASIL, 2010).

A pandemia da COVID-19 não afetou o suprimento de medicamentos para este grupo de pacientes. Sugere-se que as consultas presenciais ocorram somente se necessário (PAPA et al., 2020).

3 Doença de Alzheimer (DA)

O tratamento da DA envolve estratégias farmacológicas e intervenções psicossociais para o paciente e seus familiares. Em relação ao tratamento farmacológico, inúmeras substâncias psicoativas têm sido propostas para preservar ou restabelecer a cognição, o comportamento e as habilidades funcionais do paciente com demência. Contudo, os efeitos das drogas hoje aprovadas para o tratamento da DA limitam-se ao retardo na evolução natural da doença, permitindo apenas uma melhora temporária do estado funcional do paciente (FORLENZA, 2005). A base do gerenciamento ainda é sintomática: tratamento de transtornos comportamentais, manipulações ambientais para apoiar a função e aconselhamento em relação a questões de segurança (PRESS; ALEXANDER, 2020).

De acordo com o CDC (2020), condições neurológicas como demência pode aumentar o risco de doença grave por COVID-19. Por isso os pacientes devem adotar medidas como: tomar os medicamentos conforme prescrito; certificar-se de ter pelo menos um suprimento de 30 dias de seus medicamentos; ligar para o médico se tiver preocupações sobre sua condição ou se sentir doente; se não tiver um profissional de saúde, deve entrar em contato com o centro de saúde comunitário mais próximo.

4 Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA)

O tratamento da ELA consiste de medidas não farmacológicas como ventilação mecânica e farmacológicas com o intuito de promover maior qualidade de vida e maior tempo no prolongamento da vida dos indivíduos com ELA.

O riluzol é um antagonista do receptor de glutamato que apresenta um efeito na redução de danos aos neurônios motores, e a edaravona é um antioxidante que atua como agente neuroprotetor que evita danos do estresse oxidativo como acúmulo de radicais livres. Esses medicamentos apresentam benefícios para o tratamento da ELA (JAISWAL, 2018).

Pacientes com ELA fazem parte da população de alto risco para complicações graves da COVID-19 (MARCHI et al., 2020). Dentre os desafios encontrados, listam-se dificuldade de realizar consultas presenciais, como no planejamento para a iniciação de ventilação mecânica, acompanhamento adequado para realização de espirometria, introdução de tubo para alimentação, dentre outras limitações, além disso, a área científica foi comprometida devido a interrupção do andamento de pesquisas clínicas (ANDREWS et al., 2020).

5 Transtorno de ansiedade generalizada (TAG)

O TAG pode ser efetivamente tratado com medicamento, psicoterapia ou uma combinação das duas modalidades. Para a maioria dos pacientes com diagnóstico de TAG com necessidade de tratamento, recomenda-se o tratamento inicial com antidepressivo serotoninérgico, terapia cognitivo-comportamental (TCC), ou ambos, em vez de outras intervenções. Os antidepressivos serotoninérgicos e a TCC são os tratamentos mais bem estudados, considerados eficazes para o TAG (HENDRIKS et al., 2008; HUNOT et al., 2007; LEVITAN et al., 2011).

A COVID-19 pode afetar adversamente pacientes com transtornos psiquiátricos anteriores à pandemia, incluindo os pacientes com TAG, e estes podem estar em risco aumentado de infecção, devido a dificuldades em se lavar frequentemente as mãos e o distanciamento físico, além de pouca percepção e problemas para entender o risco de infecção. Além disso, estes pacientes ao se infectarem com SARS-CoV-2 podem desenvolver novos sintomas ou agravarem os sintomas existentes (HOLMES et al., 2020). Nos pacientes com COVID-19, 35% dos pacientes podem apresentar sintomas de ansiedade e 25% sintomas depressivos (STEIN, 2020).

Recomenda-se para estes pacientes não abandonar o tratamento farmacológico e nem a TCC. Se possível, o atendimento psiquiátrico e psicoterapia devem ser com visitas em vídeo e/ou telefone (telepsiquiatria) e não pessoalmente. Quando são necessárias visitas pessoais, deve-se usar equipamento de proteção individual. A prescrição eletrônica pode ser uma alternativa muito útil e no Brasil, de acordo com RDC nº 357/2020 da Anvisa, os medicamentos controlados podem ser prescritos para até 6 (seis) meses de tratamento (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2020; STEIN, 2020).

Em 14 de abril de 2020 a FDA publicou orientação sobre o uso de dispositivos digitais de saúde para ajudar no tratamento de transtornos psiquiátricos, como transtorno de ansiedade generalizada, transtorno de insônia e depressão. As diretrizes recomendam que os dispositivos sejam usados apenas como tratamento adjuvante. As funções que esses

dispositivos podem executar incluem lembretes sobre atividades físicas, atividades de atenção plena e técnicas comportamentais que os pacientes podem usar ao sentir ansiedade aumentada (FDA, 2020).

6 Depressão

De acordo com maioria das diretrizes clínicas, o tratamento da depressão deve ser feito com psicoterapia em conjunto com fármacos antidepressivos. Os inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRSs) (ex. fluoxetina, sertralina, escitalopram) é o tratamento de primeira linha para a maioria dos pacientes com depressão (SHEEHAN, 2017). Outros medicamentos incluem antidepressivos de segunda geração, como inibidores da recaptação de serotonina-noradrenalina (ex. desvenlafaxina e duloxetina), antidepressivos atípicos (ex. bupropiona e mirtazapina) e moduladores de serotonina (ex. nefazodona e trazodona). Antidepressivos tricíclicos (ex. imipramina e nortriptilina) e inibidores da monoamina oxidase (ex. fenelzina e tranilcipromina) geralmente não são usados como tratamento inicial devido a preocupações com a segurança e efeitos adversos (SIMON, 2019). Estudos recentes relatam que o tratamento com antidepressivos melhora significativamente os resultados funcionais (HARMER, DUMAN, COWEN, 2017). Segundo dados da Organização Mundial de Saúde (OMS), os percentuais médios esperados de depressão na população são de 4,4%.

Na COVID-19 nota-se um aumento considerável da doença, com taxas de prevalência de depressão variando entre 22,8% a 33,7% (PAPPA et al, 2020; SALARI et al., 2020). As recomendações para os pacientes com depressão durante a pandemia da COVID-19 são as mesmas dos pacientes com TAG.

7 Esquizofrenia

O tratamento medicamentoso contínuo da esquizofrenia é fundamental no controle da sintomatologia, especialmente quando associada as outras modalidades terapêuticas. A farmacoterapia contribui significativamente para se alcançar um bom prognóstico e melhorar a qualidade de vida dos pacientes esquizofrênicos. As duas classes principais de fármacos utilizados no tratamento da esquizofrenia são antipsicóticos típicos e atípicos. O tratamento farmacológico deve seguir um modelo de monoterapia, uso de um medicamento por vez, e todos os antipsicóticos típicos ou atípicos podem ser prescritos, sendo que os mesmos devem ser escolhidos de acordo com o perfil e estado clínico do paciente. Os antipsicóticos típicos normalmente são os fármacos de primeira escolha, embora apresentem significativos efeitos adversos extrapiramidais. Os antipsicóticos atípicos apresentam diversas vantagens, principalmente relacionadas aos efeitos adversos, no entanto, são bem mais caros que os típicos e não apresentam grande diferença em relação à análise de custo-efetividade (RANG et al., 2016; SILVA et al., 2012).

Em pacientes com esquizofrenia, a COVID-19 e os medicamentos usados para tratar a infecção podem estar associados a recaídas psicóticas, e os pacientes podem incorporar o vírus e a COVID-19 em seus delírios (KOZLOFF et al., 2020). Além disso, sintomas psicóticos, déficits cognitivos, pensamento e comportamento desorganizados, percepção insatisfatória e *status* social marginalizado podem prejudicar sua capacidade de seguir medidas públicas de controle de infecção, como distanciamento físico, lavagem das mãos e uso de máscaras (STEIN, 2020).

Muitos pacientes com esquizofrenia que respondem bem a um antipsicótico oral, mas com recaída devido à não adesão, recebem medicamentos antipsicóticos injetáveis de ação prolongada. O uso desses medicamentos é um procedimento essencial para alguns pacientes. As indicações para o tratamento continuado com esses antipsicóticos incluem a recusa em tomar antipsicóticos orais e uma história anterior de deterioração (ex. parada, recaída ou violência) quando os antipsicóticos foram interrompidos (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2020).

Existem poucas evidências para orientar o uso de telepsiquiatria ambulatorial em pacientes com esquizofrenia, que podem ter menos probabilidade de possuir o equipamento necessário (KOZLOFF et al., 2020). Para pacientes com esquizofrenia que estão gravemente doentes com sintomas leves a moderados, as visitas domiciliares diárias dos médicos e a cobertura de 24 horas podem ser uma alternativa razoável à hospitalização hospitalar (GARRIGA et al., 2020). Isso permite que os pacientes mantenham o distanciamento físico e o confinamento doméstico, evitando assim a exposição ao COVID-19. Para pacientes com esquizofrenia que são estáveis, as visitas domiciliares podem ser adequadas para promover a adesão ao tratamento e evitar recaídas (KOZLOFF et al., 2020).

8 Considerações finais

Portadores de doenças neurológicas (epilepsia; DA; DP e ELA) e doenças psiquiátricas (TAG; depressão e esquizofrenia) abordadas neste capítulo, devem ser preparados para enfrentar a pandemia e reduzir o risco de infecção pelo SARS-CoV-2.

Estes pacientes devem adotar medidas como: não abandonar o tratamento farmacológico e tomar os medicamentos conforme prescrito; certificar-se de ter pelo menos um suprimento de 30 dias para seu tratamento; ligar para o médico se tiver preocupações sobre sua condição ou se sentir doente; se não tiver acesso a um profissional de saúde, deve entrar em contato com o centro de saúde comunitário mais próximo.

Se possível, o atendimento médico e a psicoterapia, devem ser feitos com visitas em vídeo e/ou telefone (telepsiquiatria) e não pessoalmente. Quando necessárias visitas pessoais, deve-se usar equipamentos de proteção individual e medidas de higienização.

Referências bibliográficas

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **COVID-19 Pandemic Guidance**

Document: Use of Long-acting Injectables as a Clinically Necessary

Treatment. Disponível em: <<https://www.psychiatry.org/psychiatrists/covid-19-coronavirus>>. Acesso em 30 jun. de 2020.

ANDREWS, J. A. et al. Amyotrophic lateral sclerosis care and research in the United States during the COVID-19 pandemic: challenges and opportunities. **Muscle & Nerve**, v.62, p.182-186, 2020.

BETTING, L. E. et al. Tratamento de epilepsia - consenso dos especialistas brasileiros. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 61, p.1045-1070, 2003.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas- doença de parkinson.** Brasília, DF, 2020.

BRASIL, Ministério da Saúde. Relatório de Recomendações. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para epilepsia.** Brasília, DF, 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução RDC nº 357**, de 24 de março de 2020. Disponível em: <<http://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-rdc-n-357-de-24-de-marco-de-2020-249501721>>. Acesso em 30 de jul. de 2020.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). **People with Certain Medical Conditions.** Disponível em <<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-with-medical-conditions.html#neurologic-conditions>>. Acesso em 20 jun. de 2020.

EPILEPSY FOUNDATION. **COVID-19 and Epilepsy**, 2020. Disponível em: <<https://www.epilepsy.com/learn/covid-19-and-epilepsy>>. Acesso em 18 de jul. de 2020.

LIGA BRASILEIRA DE EPILEPSIA. **COVID-19 - Conselho geral para pessoas com epilepsia, 2020.** Disponível em: <<https://epilepsia.org.br/wp-content/uploads/2020/04/LBE-CORONAVI%CC%81RUS.pdf>>. Acesso em 15 jul. de 2020.

FDA. **Enforcement policy for digital health devices for treating psychiatric disorders during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) public health emergency.** Disponível em: <<https://www.fda.gov/media/136939/download>>. Acesso em 20 jul. de 2020.

FORLENZA, O. Tratamento farmacológico da doença de alzheimer. **Archives of Clinical Psychiatry**, v. 32, p. 137-148, 2005.

GARRIGA, M. et al. The role of mental health home hospitalization care during the COVID-19 pandemic. **Acta Psychiatrica Scandinavica**, v. 141, p. 479-480, 2020.

HARMER, C. J; DUMAN, R. S; COWEN, P. J. How do antidepressants work? New perspectives for refining future treatment approaches. **Lancet Psychiatry**, v. 4, p. 409-418, 2017.

HENDRIKS, G. J. et al. Cognitive-behavioural therapy for late-life anxiety disorders: a systematic review and meta-analysis. **Acta Psychiatrica Scandinavica**, v.117, p. 117-403, 2008.

HOLMES, E. A. et al. Multidisciplinary research priorities for the COVID-19 pandemic: a call for action for mental health science. **Lancet Psychiatry**, v. 7, p. 547-560, 2020.

HUNOT, V. et al. Psychological therapies for generalised anxiety disorder. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v.24, CD001848, 2007.

JAISWAL, M. K. Riluzole and edaravone: a tale of two amyotrophic lateral sclerosis drugs. **Medicinal Research Reviews**, v. 29, p. 1-16, 2018.

KOZLOFF, N. et al. The COVID-19 global pandemic: implications for people with schizophrenia and related disorders. **Schizophrenia Bulletin**, v.46, p.752-757, 2020.

LEVITAN, M; CHAGAS, M; CRIPPA, J. et al. Diretrizes da Associação Médica Brasileira para o tratamento do transtorno de ansiedade social. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 33, 2011.

MARCHI, F. et al. Telemedicine and technological devices for amyotrophic lateral sclerosis in the era of COVID-19. **Neurological Sciences**, v. 41, p.1365-1367,2020.

PAPA, S.M. et al. Impact of the COVID -19 pandemic on parkinson's disease and movement disorders. **Journal of Parkinson's Disease**, v. 10, p. 351-354, 2020.

PAPPA, S. et al. Prevalence of depression, anxiety, and insomnia among healthcare workers during the COVID-19 pandemic: a systematic review and meta-analysis. **Brain, Behavioral, and Immunity**, v. 88, p.901-907, 2020.

PRESS, D; ALEXANDER, M. **Treatment of dementia. UpToDate, 2020.** Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-dementia?search=medica%C3%A7%C3%A3o%20alzheimer&topicRef=5071&source=see_link>. Acesso em 20 jul. de 2020.

SPINDLER, M. A.; DANIEL, T. **Initial pharmacologic treatment of parkinson disease. UpToDate, 2019.** Disponível em: <<https://www.uptodate.com/contents/initial-pharmacologic-treatment-of-parkinson-disease>>. Acesso em 20 jul. de 2020.

RANG, H. P; RITTER, J. M.; FLOWER, R. J.; HENDERSON, G. **Rang & Dale Farmacologia.** 8ª edição. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.

RIZZUTT, S. et al. Epilepsias – tratamentos alternativos. **Revista Neurociências**, v. 7, p. 32-38, 1999.

SALARI, N. et al. Prevalence of stress, anxiety, depression among the general population during the COVID-19 pandemic: a systematic review and meta-analysis. **Global Health**, v.16, (1):57, 2020.

SHEEHAN, D. V. et al. Restoring function in major depressive disorder: a systematic review. **Journal of Affective Disorders**, v. 215, p. 299-313, 2017.

SILVA, T. F. C. et al. Adesão ao tratamento medicamentoso em pacientes do espectro esquizofrênico: Uma revisão sistemática da literatura. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, v. 61, p.242–251, 2012.

SIMON, G. **Unipolar major depression in adults: Choosing initial treatment. UpToDate, 2019.** Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/unipolar-major-depression-in-adults-choosing-initial-treatment?search=covid-19%20mental&topicRef=1721&source=see_link>. Acesso em 20 jul. de 2020.

STEIN, M. **Coronavirus disease 2019 (COVID-19): psychiatric illness. UpToDate, 2020.** Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-psychiatric-illness?search=covid-19%20transtorno%20de%20ansiedade%20generalizada&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H1322782658>. Acesso em 20 jul. de 2020.

YACUBIAN, E. M. T; CAICEDO, G. C; POHL, L. R. **Tratamento medicamentoso das epilepsias.** São Paulo: Leitura Médica Ltda., 2014.

COVID-19 E RITMOS CIRCADIANOS

Mayara Rodrigues Barbosa

Tiago Gomes de Andrade

Os ritmos biológicos são essenciais à vida dos organismos e estão presentes em diversos níveis de organização biológica. Podemos defini-los como fenômenos cíclicos que se repetem com a mesma periodicidade, são gerados endogenamente e capazes de serem sincronizados às oscilações ambientais de periodicidade semelhante. Eles surgem como resposta a uma pressão seletiva exercida pelos ciclos geofísicos, exemplificados pelos movimentos de rotação e translação, que resultam nos ciclos dia e noite e ciclos anuais, separados pelas estações do ano (ASCHOFF, 1981).

Dependendo do período de oscilação, os ritmos biológicos podem ser classificados em ultradianos, quando são menores que 20 horas; infradianos, que são maiores que 28 horas; e em ritmos circadianos, que possuem períodos de aproximadamente 24 horas (± 4 horas). São exemplos correspondentes destes ritmos os batimentos cardíacos, o ciclo menstrual e o ciclo vigília e sono, respectivamente (ABBOTT; ZEE, 2019).

Os ritmos circadianos, ou também denominados de ritmos diários, tornaram-se ainda mais conhecidos em 2017, quando foi anunciado o Prêmio Nobel de Medicina e Fisiologia, que reconheceu os cientistas norte-americanos Jeffrey C. Hall, Michael Rosbash e Michael W. Young pelos estudos que contribuíram com a elucidação do funcionamento do relógio biológico interno e o mecanismo molecular que o controla.

Os ritmos circadianos constituem um sistema complexo de antecipação aos eventos cíclicos, com periodicidade em torno de um dia. Isto confere maior adaptabilidade e capacidade de sobrevivência. Inúmeros processos biológicos são regulados de forma circadiana, incluindo funções moleculares, celulares, endócrinas, imunológicas, metabólicas, além da cognição e do comportamento. Nos mamíferos, o sistema de temporização circadiano é encontrado em quase todas as células e tecidos. O oscilador central é denominado de núcleo supraquiasmático (NSQ), localizado no hipotálamo, que regula e sincroniza os 'relógios' periféricos, localizados em praticamente todas as células do corpo. A luz é responsável por ativar fotorreceptores localizados na retina, que estão conectados ao NSQ, que sincroniza os relógios circadianos periféricos no cérebro e em outros órgãos, por vias neurais e endócrinas.

A dessincronização entre ritmos circadianos endógenos e ambientais tem sido associada à muitas doenças, incluindo distúrbios metabólicos, psiquiátricos e câncer (ALBRECHT, 2010; KRAMER; MERROW, 2013).

Esse desalinhamento perturba a ordem temporal interna que permite uma interação funcional entre diferentes órgãos causando um desequilíbrio. O realinhamento dos ritmos biológicos utilizando sincronizadores ambientais como a luz, ou outros moduladores do ritmo, é denominada Cronoterapia e tem sido proposta em muitos casos como um meio de tratamento pouco invasivo (KRAMER; MERROW, 2013).

1 O ritmo circadiano pode modular infecções virais respiratórias e ser afetado por elas

Já é conhecido que respostas imunológicas são reguladas pelo ritmo biológico, de forma que quase todas as vias da resposta imune (inata e adaptativa) apresentam variação circadiana (MAN; LOUDON; CHAWLA, 2016). Por exemplo, ocorre um aumento da expressão de mediadores pró-inflamatórios como IL-1 β , IL-6, IL-12, TLR9, CCL2, CXCL1, bem como da atividade de macrófagos e leucócitos, no início do período de atividade em roedores. Por outro lado, os mediadores anti-inflamatórios e outros fatores de crescimento e/ou angiogênese como o VEGF, atingem maiores níveis durante a fase de repouso (CURTIS et al., 2014; NAKAMURA et al., 2016).

O tráfego de células imunes é controlado por mecanismos moleculares circadianos (NGUYEN et al., 2013). A quantidade e tipo de células inflamatórias apresentam variações diárias entre a medula óssea, o sangue e os tecidos. Como resposta, o número de leucócitos circulantes no corpo humano muda dinamicamente ao longo do dia (WISLET, 2014). Além disso, nas células T (CD8 e CD4), a atividade citotóxica contra antígenos virais atinge os níveis mais altos durante a fase de repouso e a atividade citotóxica das células natural killer (NK) é maior no início da atividade (LOGAN et al., 2012; NOBIS et al., 2019).

Já existem estudos que mostram o papel da regulação circadiana nas infecções virais, como no caso do vírus Herpes muride (MHV) (EDGAR et al., 2016), e do vírus do estomatismo vesicular (VSV) (GAGNIDZE et al., 2016). No que diz respeito às infecções virais respiratórias, um estudo recente descreveu o papel do sistema de temporização circadiano molecular na determinação da resposta do hospedeiro à infecção por influenza, ou vírus da gripe (GAGNIDZE et al., 2016; SENGUPTA et al., 2019).

O ritmo circadiano não afeta diretamente a carga viral, mas modula a inflamação gerada à medida que o hospedeiro “luta” contra a infecção. Neste estudo, os animais testados tiveram os piores resultados quando foram infectados imediatamente antes da fase de atividade. Eles apresentaram lesão pulmonar mais grave e aumento da inflamação nesse momento (GAGNIDZE et al., 2016; SENGUPTA et al., 2019).

Além disso, a hora do dia afeta a produção de anticorpos na vacinação contra influenza. Estes estudos evidenciaram que a vacinação no início da manhã apresenta melhores resultados (PHILLIPS et al., 2008; KIRBY, 2016; LONG et al., 2016).

A pandemia do SARS-CoV-2 com início no final de 2019 já infectou milhões de pessoas e causou milhares de mortes em todo o mundo, incluindo todos os 27 estados brasileiros. Apesar de a maioria dos casos se apresentar de forma leve, um subconjunto de pacientes desenvolve uma apresentação grave e atípica da síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), caracterizada por uma excessiva liberação de citocinas. Paradoxalmente, o tratamento com agentes anti-inflamatórios e reguladores imunológicos têm sido associado ao agravamento da SDRA.

Os pulmões, que são os órgãos mais atingidos pelo COVID-19, também funcionam como um relógio circadiano periférico. Esta ritmicidade circadiana desempenha um papel fundamental na inflamação e migração de leucócitos nos pulmões, assim como em muitas doenças pulmonares, incluindo a pneumonia viral (NOSAL; EHLERS; HASPEL, 2020). Uma hipótese é que o relógio circadiano intrínseco do pulmão e variações circadianas no sistema imunológico possam regular componentes individuais da síndrome respiratória crônica (SRC) e, portanto, a Cronoterapia poderia vir a ser usada para gerenciar efetivamente a SDRA em pacientes com COVID-19 (TAMIMI et al., 2020).

Um regulador chave do relógio circadiano é o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (eixo HPA) que é regulado pelos NSQs (TSANG et al., 2016). O eixo HPA, modula os relógios periféricos através do hormônio adrenocorticotrópico (ACTH), via sistema nervoso simpático e pela liberação rítmica dos hormônios glicocorticóides, adrenalina e noradrenalina nas glândulas suprarrenais. Em última instância, isto regula a expressão dos genes circadianos centrais (SCHEIERMANN; KUNISAKI; FRENETTE, 2013).

Através de autópsias de pacientes vítimas de SARS em 2003, foi possível observar a presença de SARS-CoV nas glândulas suprarrenais, associado à degeneração e necrose tecidual. Somado a isto, observou-se que o SARS-CoV expressa sequências de aminoácidos homólogos ao ACTH dos hospedeiros. Isto potencialmente pode levar a uma insuficiência de cortisol, uma vez que os anticorpos produzidos pelo hospedeiro para atingir o vírus, também podem atacar o ACTH do hospedeiro (WHEATLAND, 2004).

Além disso, o SARS-CoV-2 pode levar a uma desregulação circadiana por uma redução na eficiência do eixo HPA, via ACTH (PAL, 2020). Estudos em andamento estão dosando os níveis séricos de cortisol e ACTH, e isto ajudará a elucidar os mecanismos que levam à disfunção do sistema de temporização circadiano, observado em casos graves de COVID-19 (PAL, 2020).

Por fim, a própria desregulação dos ritmos circadianos pode ser um fator de susceptibilidade para desenvolvimento de quadros mais graves de infecção por SARS-CoV-2, já que estão intrinsecamente relacionados à prejuízos na resposta imunológica.

Estudos realizados com trabalhadores em turno, especialmente os que atuam em turnos noturnos, mostram disfunções dos ritmos circadianos, observáveis em diferentes aspectos, como reduções abruptas dos níveis de cortisol, resistência à insulina, doença metabólica, dessincronização de parâmetros imunológicos rítmicos (CUESTA et al., 2016; GABRIEL; ZIERATH, 2019; KUDIENKA et al., 2007), além de aumento do risco a complicações cardiovasculares (VYAS et al., 2012).

Diante disso a infecção por SARS-CoV-2 em trabalhadores noturnos, pode resultar em condições mais graves da doença, em especial os trabalhadores da saúde. Só na Itália, 20% dos profissionais de saúde foram infectados (LANCET; THE LANCET, 2020). Por outro lado, uma maior estabilidade entre os diferentes relógios circadianos do nosso corpo pode nos proporcionar uma barreira imunitária mais eficaz.

2 Efeitos da quarentena nos ritmos biológicos

Um efeito cronobiológico colateral da pandemia por COVID-19 relaciona-se com o isolamento físico, distanciamento social e a necessidade de adaptação ao trabalho em casa. A necessidade de permanecer em isolamento e adaptar o lar como local de trabalho foi acompanhada de uma alteração dos ritmos biológicos. Os principais sincronizadores ambientais dos nossos relógios circadianos são a luz, a alimentação, a atividade física, a temperatura e a interação social.

Os ritmos diários que incluíam acordar, preparar a refeição, sair para trabalhar ou para a escola, ter horários de refeição sincronizados também por uma interação social deram lugar, de forma abrupta e repentina, a uma flexibilização dos horários de trabalho, em alguns casos aumento da carga de trabalho, junto às tarefas domésticas, especialmente para as mulheres, que tiveram sua jornada de trabalho ainda mais prejudicada (GAO; SAI, 2020; GAUSMAN; LANGER, 2020). Somado a isto, houve uma menor exposição à luz do sol, menor ou nenhuma interação social, perturbação nos horários das refeições e perturbação no sono.

O isolamento social imposto pelo *lockdown* em vários países induziu alterações importantes na exposição à luz e nas tarefas diárias. A hora de dormir e a duração do sono foram profundamente afetadas, especialmente durante a semana. Associado a isto está a alteração no perfil de preferência por realização das atividades do cotidiano, que denominamos de cronotipo. Durante o isolamento foi observado um arrastamento dos cronotipos para a vespertinidade. Ou seja, as pessoas passaram a dormir, a acordar e a realizar outras atividades usuais mais tarde do que o costume de antes da quarentena. (JULIANA; MARIANO; ANDRÉS, 2020).

As consequências do isolamento no padrão de sono e atividades podem repercutir em prejuízos ao ritmo biológico intrínseco e à saúde física e mental, incluindo uma barreira imunitária mais frágil e sujeita a diversas infecções (BLUME; SCHMIDT; CAJOCHEN, 2020).

3 Considerações finais

A pandemia de COVID-19 e os ritmos circadianos mantêm, portanto, uma relação de potencial retroalimentação. De um lado, o sistema circadiano normal ou alterado pode modular a infecção viral. De outro, a presença do vírus no organismo e o contexto de isolamento da quarentena podem afetar os ritmos circadianos e, conseqüentemente, agravar o quadro clínico.

Ademais, a Cronoterapia apresenta uma possível via de manejo do paciente com COVID-19 e o cuidado com o ritmo circadiano pode contribuir com o estado de saúde geral dos indivíduos. Medidas como as apresentadas a seguir, fundamentadas na Cronobiologia, podem ajudar a prevenir o avanço da pandemia e a melhorar a qualidade de vida em períodos de distanciamento social (ERREN; LEWIS, 2020):

- a) ao acordar, buscar a luz do sol, tomar banho de sol ao ar livre (sugere-se utilizar varandas, quintais);
- b) praticar alguma atividade física, que seja potencialmente prazerosa (yoga, alongamentos, movimentos simples), buscar realizá-las sempre no mesmo horário;
- c) respeitar os horários de alimentação, optando sempre por alimentos saudáveis; estabelecer divisão de tarefas domésticas para pessoas que dividem a residência;
- d) escolher um espaço da casa para realização das atribuições de estudo e trabalho, evitando sempre realizar atividades na cama, ou no quarto de dormir, se for possível.
- e) Buscando manter os horários de trabalho/estudo, respeitando seus limites;
- f) próximo ao horário que for mais confortável para dormir, evitar atividades físicas intensas e refeições muito calóricas;
- g) evitar ou reduzir o uso de aparelhos eletrônicos que tenham emissão de luz azul. Se possível, não ter no quarto TVs, smartphones, tablets, entre outros. Se possível, trocar os eletrônicos por um livro;
- h) apenas ir para a cama quando se sentir com sono, evitar o uso de despertadores e repetir o ciclo.

Referências bibliográficas

ABBOTT, SABRA M.; ZEE, Phyllis C. Overview and Understanding of Basic Circadian Physiology. **Allergy and Sleep**, p. 31- 41, 2019.

ALBRECHT, U. The Circadian Clock. 1ª ed. **United State: Springer Science & Business Media**, 2010. ISBN 978-1-4419-1262-6.

ASCHOFF, J. CIRCADIAN SYSTEM PROPERTIES. **Environmental Physiology**, Pergamon, p. 1-17, 1981.

CUESTA, M. et al. Simulated Night Shift Disrupts Circadian Rhythms of Immune Functions in Humans. **Journal of immunology**, v. 196, n. 6, p. 2466–2475, 2016.

CURTIS, A. M. et al. Circadian Clock Proteins and Immunity. **Immunity**, v.40, n. 2, p. 178-186, 2014.

EDGAR, R. S. et al. Cell autonomous regulation of herpes and influenza virus infection by the circadian clock. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 113, n. 36, p. 10085-10090, 2016.

ERREN, T. C.; LEWIS, P. SARS-CoV-2/COVID-19 and physical distancing: risk for circadian rhythm dysregulation, advice to alleviate it, and natural experiment research opportunities. **Chronobiology International**, p. 1-4, 2020.

GABRIEL, B. M.; ZIERATH, J. R. Circadian rhythms and exercise - re-setting the clock in metabolic disease. **Nature reviews. Endocrinology**, v. 15, n. 4, p. 197–206, 2019.

GAGNIDZE, K. et al. Nuclear receptor REV-ERB α mediates circadian sensitivity to mortality in murine vesicular stomatitis virus-induced encephalitis. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 113, n. 20, p. 5730–5735, 2016.

GAO, G.; SAI, L. Towards a “virtual” world: Social isolation and struggles during the COVID-19 pandemic as single women living alone. **Gender, Work & Organization**, 2020.

GAUSMAN, J.; LANGER, A. Sex and Gender Disparities in the COVID-19 Pandemic. **Journal of Women’s Health**, v. 29, n. 4, p. 465-466, 2020.

JULIANA, L. M.; MARIANO, S.; ANDRÉS, G. D. Effects of lockdown on human sleep and chronotype during the COVID-19 pandemic. **Current biology**, 2020.

KIRBY, T. Influenza vaccination in the morning improves response. **The Lancet Respiratory medicine**, v. 4, n. 6, p. 435, 2016.

KRAMER, A.; MERROW, M. Circadian Clocks. **Springer Science & Business Media**, 2013.

KUDIELKA, B. M. et al. Circadian cortisol profiles and psychological self-reports in shift workers with and without recent change in the shift rotation system. **Biological Psychology**, v. 74, n. 1, p. 92-103, 2007.

- LANCET, T. COVID-19: protecting health-care workers. **The Lancet**: London (England), v. 395, n. 10228, p. 922, 2020.
- LOGAN, R. W. et al. Chronic shift-lag alters the circadian clock of NK cells and promotes lung cancer growth in rats. **Journal of immunology**, v. 188, n. 6, p. 2583–2591, 2012.
- LONG, J. E. et al. Corrigendum to “Morning vaccination enhances antibody response over afternoon vaccination: A cluster-randomised trial”. **Vaccine**, v. 34, n. 40, p. 4842, 2016.
- MAN, K.; LOUDON, A.; CHAWLA, A. Immunity around the clock. **Science**, v. 354, n. 6315, p. 999–1003, 2016.
- NAKAMURA, Y. et al. Inhibition of IgE-mediated allergic reactions by pharmacologically targeting the circadian clock. **The Journal of allergy and clinical immunology**, v. 137, n. 4, p. 1226–1235, 2016.
- NGUYEN, K. D. et al. Circadian Gene Bmal1 Regulates Diurnal Oscillations of Ly6Chi Inflammatory Monocytes. **Science**, v. 341, n. 6153, p. 1483-1488, 2013.
- NOBIS, C. C. et al. The circadian clock of CD8 T cells modulates their early response to vaccination and the rhythmicity of related signaling pathways. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 116, n. 40, p. 20077–20086, 2019.
- NOSAL, C.; EHLERS, A.; HASPEL, J. A. Why Lungs Keep Time: Circadian Rhythms and Lung Immunity. **Annual Review of Physiology**, v. 82, p. 391-412, 2020.
- PAL, R. COVID-19, hypothalamo-pituitary-adrenal axis and clinical implications. **Endocrine**, v. 68, n. 2, p. 251–252, 2020.
- PHILLIPS, A. C. et al. Preliminary evidence that morning vaccination is associated with an enhanced antibody response in men. **Psychophysiology**, v. 45, n. 4, p. 663–666, 2008.
- SCHEIERMANN, C.; KUNISAKI, Y.; FRENETTE, P. S. Circadian control of the immune system. **Nature reviews. Immunology**, v. 13, n. 3, p. 190–198, 2013.
- SENGUPTA, S. et al. Circadian control of lung inflammation in influenza infection. **Nature communications**, v. 10, n. 1, p. 1–13, 2019.
- TAMIMI, F. et al. The case for chronotherapy in COVID-19-induced acute respiratory distress syndrome. **British journal of pharmacology**, 2020.

TSANG, A. H. et al. Endocrine regulation of circadian physiology. **The Journal of endocrinology**, v. 230, n. 1, p. R1–R11, 2016.

VYAS, M. V. et al. Shift work and vascular events: systematic review and meta-analysis. **BMJ**, v. 345, p. e4800, 2012.

WHEATLAND, R. Molecular mimicry of ACTH in SARS – implications for corticosteroid treatment and prophylaxis. **Medical Hypotheses**, v. 63, n. 5, p. 855-862, 2004.

WISLET, S. Adult Stem Cell Niches. **BoD** – Books on Demand, 2014.

COVID-19 E SONO

Patrícia Lúcia Silva Sampaio Leite

Letícia Góes Gitaí Fernandes

Lívia Leite Góes Gitaí

Abordaremos a relação entre o sono e a pandemia de COVID-19 sob quatro aspectos: o efeito do sono na COVID-19; o efeito da COVID-19 no sono; o efeito da COVID-19 na Medicina do Sono; e as recomendações para preservação do sono durante a pandemia.

1 O efeito do sono na COVID-19

O sono é um dos pilares da saúde, fundamental na modulação de várias funções biológicas, entre as quais as funções imunológicas e a homeostase inflamatória. A partir dessa premissa, foi formulada a hipótese de que o sono em boa quantidade e qualidade poderia exercer efeito benéfico na prevenção e/ou na evolução da COVID-19 e que, por outro lado, transtornos do sono poderiam configurar um fator de risco para a doença. Ainda não há estudos mostrando esse tipo de associação ou de relação de causalidade, entretanto, há bases fisiopatológicas e experimentais que justificam a formulação dessa hipótese, entre as quais destacamos:

a) o ritmo circadiano exerce um efeito de otimização da imunidade. Os aspectos relacionados diretamente ao ritmo circadiano serão abordados em capítulo próprio;

b) a privação crônica de sono pode aumentar a vulnerabilidade a infecções. Avaliar a relação direta entre o sono e a imunidade não é uma tarefa fácil, pois há vários moduladores imunológicos que interagem em mecanismos complexos de *feedback*. Além disso, é difícil separar o efeito da privação do sono do efeito de estresse e da alteração do ritmo circadiano. Ainda assim, há evidências que sugerem que a privação crônica de sono leva a maior risco de infecções (COHEN et al., 2009);

c) a privação de sono pode reduzir a resposta imunológica à vacinação (LANGE et al., 2003, 2011; SPIEGEL, 2002). Apesar de ainda não dispormos de vacina contra a COVID-19, esse efeito já pode exercer consequências imediatas na pandemia, decorrentes de uma possível redução da resposta à vacinação contra o H1N1. Além da infecção por H1N1

ser um diagnóstico diferencial importante da COVID-19, também pode contribuir para a saturação do sistema de saúde;

d) o sono está envolvido na modulação da síntese e da secreção de citocinas como a interleucina-6 (IL-6) e o fator de necrose tumoral (TNF- α) que são citocinas inflamatórias produzidas na COVID-19 e relacionadas à tempestade de citocinas, fenômeno que pode ser responsável pela lesão epitelial pulmonar e de outros sistemas, tanto quanto ou até mais que o efeito direto da infecção viral (HUANG et al., 2020; KRUEGER, 2003).

e) a apneia obstrutiva do sono (AOS) é um dos transtornos do sono mais frequentes na população geral e está fortemente associada a fatores de risco para infecção grave por COVID-19, como hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, doença cardiovascular e obesidade. Na AOS, há um estado pró-inflamatório sistêmico e pulmonar, redução da função pulmonar, ciclos de maior pressão negativa intratorácica e de hipoxemia, ativação do sistema nervoso simpático, maior risco de pneumonia, maior risco de arritmias cardíacas, entre outras alterações que poderiam contribuir para uma maior gravidade do quadro em caso de COVID-19.

2 O efeito da pandemia de COVID-19 no sono

O sono é uma função biológica sensível à influência de vários fatores, entre os quais o estresse físico e psíquico. A ativação do sistema nervoso autônomo simpático e do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal provoca o aumento de neurotransmissores e hormônios promotores de vigília, como a noradrenalina e o cortisol, o que promove um estado de hiperalerta somático e psíquico. Mudanças de ritmo de vida também têm um alto potencial de impactar o sono. É compreensível, portanto, que os principais achados relatados até o momento sejam a insônia e o atraso nos horários para dormir e acordar. Os dados já disponíveis sobre o impacto da COVID-19 no sono foram realizados nos primeiros países afetados pela pandemia e baseiam-se, majoritariamente, em diferentes questionários autoaplicáveis disponibilizados online.

2.1 Na população geral

Na China, a avaliação de 2441 adultos durante a pandemia estimou a prevalência de insônia em 20,6%, definida como escore acima de 7 no Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh (IQSP) (GUO et al., 2020). Li et al (2020) aplicaram o *Insomnia Severity Index* (ISI) em 3637 pessoas, antes e durante a pandemia, tendo sido observado aumento da prevalência de insônia de 26,2% para 33,7%, piora dos sintomas de insônia em 12,5% dos indivíduos, aumento do tempo total na cama de 485 para 531 minutos, atraso na hora de dormir em cerca de 25,6 minutos e na hora de acordar de 71,7 minutos. A análise multivariada sugeriu que a piora na taxa de insônia se associou significativamente a sexo feminino, doença mental, estresse relacionado ao COVID-19, maior gravidade de

ansiedade e depressão e maior tempo total na cama (> 60 minutos) durante a pandemia (LI et al., 2020).

Na Grécia, 2363 pessoas completaram a *Athens Insomnia Scale* (AIS) e 37,6% apresentaram escore acima do ponto de corte para insônia, principalmente mulheres e moradores de áreas urbanas (VOITSIDIS et al., 2020). Na Itália, 1035 pessoas preencheram o IQSP de forma a comparar o mês anterior à pandemia com o primeiro mês de pandemia, sendo observado atraso nos horários de dormir e acordar em 1 a 2 horas, percepção de piora da qualidade do sono, maior latência do sono, aumento dos despertares noturnos, queixa de sonhos desagradáveis, aumento de 6% no número de pessoas que tomam medicação para dormir ≥ 3 vezes na semana e redução de 10% no número de pessoas que não tomam medicação para dormir (INNOCENTI et al., 2020). Em outro estudo italiano, realizado nos últimos 14 dias de quarentena, 1515 pessoas completaram o ISI e 42,2% referiram ter apresentado problemas para dormir (GUALANO et al., 2020).

2.2 Nos profissionais da saúde

Uma meta-análise sobre o impacto das epidemias de coronavírus em profissionais de saúde incluiu 115 estudos que envolveram 60.458 profissionais e insônia foi uma das principais manifestações mentais, afetando cerca de 37,9% desses indivíduos. Quando considerada apenas a pandemia de COVID-19, a prevalência de insônia foi estimada em 44,5% (SALAZAR DE PABLO et al., 2020).

Uma meta-análise sobre ansiedade, depressão e insônia em profissionais de saúde da China, durante a pandemia, mostrou prevalência de insônia em torno de 38,6% (HUANG; ZHAO, 2020; LAI et al., 2020; PAPPA et al., 2020; QI et al., 2020). Zhang et al avaliaram 1563 profissionais com o *ISI* e a prevalência encontrada foi de 36,1% (ZHANG et al., 2020). Que et al avaliaram 2285 profissionais da saúde de várias províncias chinesas e observaram prevalência de insônia de 28,75%, também segundo escore no *ISI* maior ou igual a 8 (QUE et al., 2020).

No Brasil, a Associação Brasileira do Sono e a Associação Brasileira de Medicina do Sono divulgaram um questionário online autoaplicável para investigar qualidade do sono e *burnout* em profissionais de saúde durante a COVID-19, com período de coleta de dados entre 30 de maio e 25 de junho de 2020. Os resultados preliminares foram divulgados em um webinar na plataforma Youtube. Dentre as 4384 pessoas avaliadas, 61,4% e 48,8% relataram piora da qualidade do sono e redução da quantidade do sono, respectivamente. Cerca de 41,4% referiram ter iniciado ou piorado um quadro de insônia e 13% que iniciaram o uso de medicação para insônia durante a pandemia. Os fatores associados a uma maior frequência de insônia foram sexo feminino, redução da renda entre 30 e 50%, alteração do peso corporal, desenvolvimento de *Burnout*, atendimento a pacientes com COVID-19 e presença de ansiedade (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DO SONO e ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE MEDICINA DO SONO, 2020).

3 O efeito da pandemia na medicina do sono

A pandemia de COVID-19 provocou mudanças nos rumos da assistência em várias áreas da saúde, entre as quais a Medicina do Sono. Destacamos três aspectos:

a) suspensão temporária dos exames eletivos de polissonografia tipo. A polissonografia é o principal exame complementar para avaliação do sono e houve um consenso entre as principais sociedades científicas da área sobre a necessidade de suspensão dos exames de polissonografia do tipo 1 (exame completo realizado sob supervisão de técnico em laboratório de sono) durante a fase crítica da pandemia (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2020; AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE, 2020; ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DO SONO, 2020; SAN-JUAN et al., 2020). Para o diagnóstico da AOS, foi possível manter os exames tipo 3 e tipo 4, desde que tomados cuidados específicos de higienização. Esses tipos de exame são domiciliares e utilizam aparelhos que podem ser manuseados pelo paciente, entretanto, tendem a subestimar o índice de apneia-hipopneia. A retomada dos exames em clínicas nos locais em fase de queda sustentável dos índices de infecção tem exigido a adaptação a protocolos rigorosos com limitação do número de pacientes atendidos (CENTERS FOR MEDICARE & MEDICAID SERVICES, 2020).

b) suspensão dos exames de polissonografia para titulação de pressão positiva. O uso do aparelho de pressão positiva tem o potencial de gerar aerossóis que aumentam o risco de contaminação do ambiente de exame. O processo de planejamento terapêutico, portanto, precisou migrar para titulação mediante aparelho automático em ambiente domiciliar, prática que não pode ser recomendada para todos os pacientes com transtornos respiratórios do sono (AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE, 2020; ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DO SONO, 2020; SAN-JUAN et al., 2020).

c) Adoção de teleconsultas em detrimento das consultas presenciais. A necessidade de distanciamento físico e a recomendação da suspensão de procedimentos eletivos estimularam a adoção de teleconsultas em vários países. (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2020; AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE, 2020; SAN-JUAN et al., 2020; ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DO SONO, 2020) No Brasil, o Ministério da Saúde publicou a portaria nº467 de 20 de março de 2020, que autorizou a telemedicina em caráter excepcional e temporário (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020).

4 As recomendações para preservação do sono durante a pandemia

Durante a pandemia, tem havido um esforço para divulgação de medidas que contribuem para minimizar o risco de insônia e de transtornos do ritmo circadiano, assim como sobre a continuidade do uso do CPAP por indivíduos com transtorno respiratório do sono (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DO SONO, 2020; ALTENA et al., 2020; BALLELIO et al., 2020).

São medidas habituais de higiene do sono:

- a) expor-se à luz natural durante o dia, principalmente pela manhã, e reduzir a iluminação ambiente no período da noite;
- b) evitar uso de dispositivos eletrônicos próximo ao horário de dormir;
- c) estabelecer horários regulares para dormir e acordar;
- d) evitar cochilos durante o dia;
- e) evitar cafeína 4 às 6h antes do horário de dormir;
- f) fazer atividades físicas durante o dia;
- g) cultivar atividades relaxantes próximos ao horário de dormir;
- h) reservar o ambiente do quarto apenas para sono e sexo;
- i) se não conseguir dormir à noite, não ficar na cama tentando forçar o sono, ir para outro cômodo com iluminação reduzida, fazer algo tranquilo e só voltar para cama se tiver sono.

São medidas específicas para o período da pandemia:

- a) limitar o tempo de exposição às notícias sobre a pandemia;
- b) programar breves momentos diários de reflexão sobre os pensamentos e emoções estressantes, escrever e/ou conversar sobre isso com os familiares e amigos mais próximos e, passado esse tempo, tentar mudar de foco;
- c) ocupar-se com atividades que aprecia;
- d) aproveitar a internet para atividades positivas e de distração;
- e) interromper o home office no período da noite;
- f) buscar ajuda profissional caso não consiga lidar com os sintomas depressivos, de ansiedade ou de transtorno de sono.

São medidas específicas para o trabalho em turno:

- a) assegurar a qualidade do sono durante os dias de folga;
- b) antes dos plantões noturnos: tentar cochilar, fazer uma boa refeição, expor-se à luz, fazer uso judicioso de cafeína;
- c) no início do plantão noturno: expor-se à luz, fazer uso judicioso de cafeína;
- d) após o plantão noturno: cuidado na volta para casa, evitar a exposição direta à luz solar, fazer um lanche leve antes de dormir, deixar o quarto escuro, silencioso e a 20°C, criar as rotinas de relaxamento;
- e) orientações para lidar com a privação de sono: definir um ambiente propício para dormir e tirar cochilos quando possível, mergulhar os pulsos, mãos e rosto com água fria ao acordar de cochilos, não ficar tentando neutralizar o sono em uma situação

monótona, avisar sobre a necessidade de dormir quando necessário, trabalhar com um colega, ser judicioso com o uso de estimulantes como a cafeína.

São medidas específicas para pacientes que fazem uso de CPAP:

- a) manter o uso do CPAP sempre que possível;
- b) caso haja suspeita ou confirmação de infecção por COVID-19, dormir com o CPAP em quarto ventilado e isolado de familiares;
- c) higienizar regularmente o aparelho com água e sabão/detergente e passar álcool 70% na máscara e na traqueia do aparelho logo após o uso.
- d) desinfetar com hipoclorito de sódio as superfícies do quarto.

5 Considerações finais

Dessa forma, observamos que a pandemia de COVID-19 tem exercido um forte impacto na assistência aos indivíduos com transtornos do sono, ao tempo em que o contexto de estresse e de isolamento tende a aumentar a frequência e a gravidade desses transtornos. As consequências a médio e a longo prazo da pandemia na forma de exercer a Medicina do Sono e na frequência e na gravidade dos transtornos do sono, assim como a compreensão sobre a relação entre o sono e o sistema imunológico ainda precisam ser elucidadas. Por ora, a comunidade científica persiste em seus esforços de viabilização do acesso à assistência, de pesquisa sobre o tema e de divulgação de recomendações para a população geral.

Referências bibliográficas

ALTENA, Ellemarije et al. Dealing with sleep problems during home confinement due to the COVID-19 outbreak: Practical recommendations from a task force of the European CBT-I Academy. **Journal of Sleep Research**, [S. l.], 2020.

AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE (AASM). **COVID-19 mitigation strategies for sleep clinics and sleep centers**. 2020. Disponível em: <https://aasm.org/covid-19-resources/covid-19-mitigation-strategies-sleep-clinics-labs>. Acesso em: 17 jul.2020.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DO SONO. 5 Boletim de recomendações da ABS e ABMS referente a COVID-19. 2020. Disponível em: https://www.absono.com.br/assets/5boletim_covid19.pdf. Acesso em: 22 jul. 2020.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DO SONO, ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE MEDICINA DO SONO. **Webinar ABMS – Como está o sono dos profissionais em tempos de Pandemia?** 2020. Disponível em: < https://youtu.be/HPnmt4b_YsE>. Acesso em: 02 ago.2020.

BALLESIO, Andrea; LOMBARDO, Caterina; LUCIDI, Fabio; VIOLANI, Cristiano. Caring for the carers: Advice for dealing with sleep problems of hospital staff during the COVID-19 outbreak. **Journal of Sleep Research**, [S. l.], 2020.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **Outpatient and Ambulatory Care Settings: Responding to Community Transmission of COVID-19 in the United States**. 2020. Disponível em: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/ambulatory-care-settings.html>. Acesso em: 17 jul.2020

CENTERS FOR MEDICARE & MEDICAID SERVICES (CMS). **Recommendations Re-opening Facilities to Provide Non-emergent Non-COVID-19.** 2020. Disponível em: <https://www.cms.gov/files/document/covid-recommendations-reopeningfacilities-provide-non-emergent-care.pdf>. Acesso em: 15 jun.2020.

COHEN, Sheldon; DOYLE, William J.; ALPER, Cuneyt M.; JANICKI-DEVERTS, Denise; TURNER, Ronald B. Sleep Habits and Susceptibility to the Common Cold. **Archives of Internal Medicine**, [S. l.], v. 169, n. 1, p. 62, 2009.

GUALANO, Maria Rosaria; LO MORO, Giuseppina; VOGLINO, Gianluca; BERT, Fabrizio; SILIQUINI, Roberta. Effects of COVID-19 Lockdown on Mental Health and Sleep Disturbances in Italy. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, [S. l.], v. 17, n. 13, p. 4779, 2020.

GUO, Jing; FENG, Xing Lin; WANG, Xiao Hua; VAN IJZENDOORN, Marinus H. Coping with COVID-19: Exposure to COVID-19 and Negative Impact on Livelihood Predict Elevated Mental Health Problems in Chinese Adults. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, [S. l.], v. 17, n. 11, p. 3857, 2020.

HUANG, Chaolin et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. **The Lancet**, [S. l.], v. 395, n. 10223, p. 497–506, 2020.

HUANG, Yeen; ZHAO, Ning. Generalized anxiety disorder, depressive symptoms and sleep quality during COVID-19 outbreak in China: a web-based cross-sectional survey. **Psychiatry Research**, [S. l.], v. 288, p. 112954, 2020.

INNOCENTI, Pierluigi; PUZELLA, Antonella; MOGAVERO, Maria Paola; BRUNI, Oliviero; FERRI, Raffaele. Letter to editor: COVID-19 pandemic and sleep disorders—a web survey in Italy. **Neurological Sciences**, [S. l.], v. 41, n. 8, p. 2021–2022, 2020.

KRUEGER, James M. Biochemical regulation of non-rapid-eye-movement sleep. **Frontiers in Bioscience**, [S. l.], v. 8, n. 4, p. 1033, 2003.

KRYGER, Meir H.; DEMENT, William C.; ROTH, Thomas. **Principles and Practice of Sleep Medicine**. 6. ed., [s.l.] : Elsevier, 2011.

LAI, Jianbo et al. Factors Associated With Mental Health Outcomes Among Health Care Workers Exposed to Coronavirus Disease 2019. **JAMA Network Open**, [S. l.], v. 3, n. 3, p. e203976, 2020.

LANGE, Tanja; DIMITROV, Stoyan; BOLLINGER, Thomas; DIEKELMANN, Susanne; BORN, Jan. Sleep after Vaccination Boosts Immunological Memory. **The Journal of Immunology**, [S. l.], v. 187, n. 1, p. 283–290, 2011.

LANGE, Tanja; PERRAS, Boris; FEHM, Horst L.; BORN, Jan. Sleep Enhances the Human Antibody Response to Hepatitis A Vaccination. **Psychosomatic Medicine**, [S. l.], v. 65, n. 5, p. 831–835, 2003.

LI, Yun; QIN, Qingsong; SUN, Qimeng; SANFORD, Larry D.; VGONTZAS, Alexandros N.; TANG, Xiangdong. Insomnia and psychological reactions during the COVID-19 outbreak in China. **Journal of Clinical Sleep Medicine**, [S. l.], 2020.

MEMTSOUDIS, Stavros; LIU, Spencer S.; MA, Yan; CHIU, Ya Lin; WALZ, J. Matthias; GABER-BAYLIS, Licia K.; MAZUMDAR, Madhu. Perioperative Pulmonary Outcomes in Patients with Sleep Apnea After Noncardiac Surgery. **Anesthesia & Analgesia**, [S. l.], v. 112, n. 1, p. 113–121, 2011.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Portaria N 467. 2020**. Disponível em: <http://www.in.gov.br/en/web/dou/-/portaria-n-467-de-20-de-marco-de-2020-249312996>. Acesso em: 22 jul. 2020.

PAPPA, Sofia; NTELLA, Vasiliki; GIANNAKAS, Timoleon; GIANNAKOULIS, Vassilis G.; PAPOUTSI, Eleni; KATSAOUNOU, Paraskevi. Prevalence of depression, anxiety, and insomnia among healthcare workers during the COVID-19 pandemic: A systematic review and meta-analysis. **Brain, Behavior, and Immunity**, [S. l.], 2020.

QI, Jing et al. The evaluation of sleep disturbances for Chinese frontline medical workers under the outbreak of COVID-19. **Sleep Medicine**, [S. l.], v. 72, p. 1–4, 2020.

QUE, Jianyu et al. Psychological impact of the COVID-19 pandemic on healthcare workers: a cross-sectional study in China. **General Psychiatry**, [S. l.], v. 33, n. 3, 2020.

ROUATBI, Sonia; GHANNOUCHI, Ines; KAMMOUN, Rim; BEN SAAD, Helmi. The Ventilatory and Diffusion Dysfunctions in Obese Patients with and without Obstructive Sleep Apnea-Hypopnea Syndrome. **Journal of Obesity**, [S. l.], v. 2020, p. 1–6, 2020.

SALAZAR DE PABLO, Gonzalo et al. Impact of coronavirus syndromes on physical and mental health of health care workers: Systematic review and meta-analysis. **Journal of Affective Disorders**, [S. l.], v. 275, p. 48–57, 2020.

SAN-JUAN, Daniel et al. Guidance for clinical neurophysiology examination throughout the COVID-19 pandemic. Latin American chapter of the IFCN task force – COVID-19. **Clinical Neurophysiology**, [S. l.], v. 131, n. 7, p. 1589–1598, 2020.

SPIEGEL, K. Effect of Sleep Deprivation on Response to Immunization. **JAMA: The Journal of the American Medical Association**, [S. l.], v. 288, n. 12, p. 1471- a-1472, 2002.

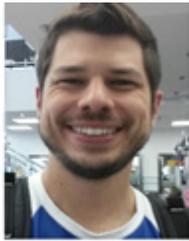
SU, V. Y. F. et al. Sleep apnea and risk of pneumonia: a nationwide population-based study. **Canadian Medical Association Journal**, [S. l.], v. 186, n. 6, p. 415–421, 2014.

VEASEY, Sigrid C.; ROSEN, Ilene M. Obstructive Sleep Apnea in Adults. **New England Journal of Medicine**, [S. l.], v. 380, n. 15, p. 1442–1449, 2019.

VOITSIDIS, Panteleimon; GLIATAS, Ioannis; BAIRACHTARI, Vasiliki; PAPADOPOULOU, Kalliopi; PAPAGEORGIOU, Georgios; PARLAPANI, Eleni; SYNGELAKIS, Markos; HOLEVA, Vasiliki; DIAKOIANNIS, Ioannis. Insomnia during the COVID-19 pandemic in a Greek population. **Psychiatry Research**, [S. l.], v. 289, p. 113076, 2020.

ZHANG, Wen-rui et al. Mental Health and Psychosocial Problems of Medical Health Workers during the COVID-19 Epidemic in China. **Psychotherapy and Psychosomatics**, [S. l.], v. 89, n. 4, p. 242–250, 2020.

SOBRE OS AUTORES



Dr. Axel Helmut Rulf Cofré

Professor adjunto no Centro Universitário Cesmac. Pesquisador visitante no Laboratório de Inovação Farmacológica da Universidade Federal de Alagoas. Trabalha com regulação pós-transcricional e domina o isolamento e cultivo de células-tronco mesenquimais humanas além de conhecimento na utilização de diversos equipamentos de microscopia de fluorescência e confocal.



Msc. Carmem Lúcia de Arroxelas Silva

Doutoranda pelo Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Alagoas (UFAL) na área de Neurociência clínica e experimental. Integrante do Grupo de Pesquisa em Epilepsia Clínica e Experimental (GPECE) no qual desenvolve pesquisas com ênfase em Expressão Gênica Relativa, Neurodegeneração Hipocampal e Descoberta de Fármacos Naturais e Sintéticos com atividades Anticonvulsivante, Neuroprotectora e Anti-inflamatória.



Dr. Daniel Leite Góes Gitai

Dr. Daniel Leite Góes Gitai, professor associado na Universidade Federal de Alagoas, coordenador do grupo de pesquisa em Epilepsia Clínica e Experimental (GPECE). Tem experiência na área de Genética e Biologia Molecular com ênfase em Análise da Expressão Gênica, Estudos de Associação, Estudos funcionais e experimentação animal, atua principalmente na investigação das bases moleculares das epilepsias.



Msc. Delza Leite Góes Gitai

Diretora Clínica da Clínica Especializada em Vacinação/CEVACIN. Diretora Vice-presidente da Sociedade Filantrópica Lar São Domingos. Sócia da Clínica de Medicina do Sono/SONOCLIN.



Graduada em Ciências Biológicas, no Instituto de Ciências Biológicas e da Saúde (ICBS-UFAL), aluna de Iniciação científica no Grupo de Pesquisa em Epilepsia Clínica e Experimental (GPECE).

Dhennyfer Laryssa dos Santos Silva



Professora Associada II do Setor de Farmacologia da Universidade Federal de Alagoas. Coordenador do Grupo de Pesquisa em Farmacoterapia das Doenças crônicas - GFADOC (ICBS-UFAL). Orientadora do Mestrado em Ciências Farmacéuticas - ESENFAR (UFAL). Orienta nas áreas de Dor, Inflamação, Cuidado Farmacêutico e Uso racional de Medicamentos

Dra. Eliane Aparecida Campesatto



Doutoranda no Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde (PGCS/UFAL) cujas linhas de pesquisa estão voltadas para os transtornos de ansiedade e depressão sob a orientação do Prof. Dr. Marcelo Duzzioni. Atuante no Laboratório de Neurofarmacologia e Fisiologia Integrativa (LNFI), como também, no Laboratório de Inovação Farmacológica (LAIIF), onde desenvolve pesquisa sobre Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA).

Msc. Fernanda Maria Araújo de Souza



Professor da Faculdade Estácio, pesquisador no Laboratório de Neurofarmacologia e Fisiologia Integrativa, UFAL. Atua principalmente nos seguintes temas: Status Epilepticus, controle de glicose central, regulação de transportadores de glicose/sódio/água (SGLT1), mecanismo de secreção salivar, diabetes mellitus.

Dr. Igor Santana de Melo



Pesquisador no Laboratório de Genética e Microbiologia Aplicada, investigando a contaminação microbiológica do ar e resistência bacteriana a antibióticos. Biólogo no Laboratório Central de Saúde Pública de Alagoas atuando no diagnóstico molecular de doenças infecciosas e agravos.

Dr. Jean Philippe Marques do Nascimento



Professora na Absolute Christian University, Instituto Multidisciplinar de Alagoas. Tem experiências nas áreas de biologia celular, imunologia, patologia e farmacologia, com ênfase no desenvolvimento de estratégias terapêuticas inovadoras para doenças pulmonares, atuando nos temas de farmacologia dos produtos naturais e terapia celular no remodelamento e reparo de doenças inflamatórias como a asma e enfisema. Atua no diagnóstico molecular da COVID-19 no LACEN-AL.

Dra. Lais Costa Agra



Médica residente de clínica médica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo.

Letícia Góes Gitaí Fernandes



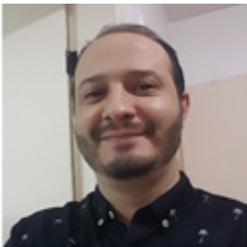
Professora adjunta da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Alagoas e do Centro Universitário Cesmac. Neurologista com área de atuação em Medicina do Sono e Neurofisiologia Clínica.

Dra. Livia Leite Góes Gitaí



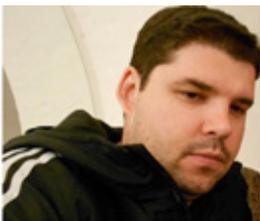
Presidente da instituição Centro de Valorização da Vida (CVV)

Lorival Marcusso Blanco



Professor adjunto da Universidade Federal de Alagoas, coordenador do Grupo de Pesquisa Análise in Vivo da Toxicidade e Doenças Neurodegenerativas. Desenvolve projetos de pesquisa que visam utilizar *Drosophila* como modelo de estudo para o melhor entendimento de doenças neurodegenerativas e modelo in vivo para o desenvolvimento de novos fármacos.

Dr. Lucas Anhezini de Araújo



Professor Adjunto I, na Universidade Federal de Alagoas - UFAL, coordenador do Laboratório de Inovação Farmacológica - UFAL. Tem experiência na área de Farmacologia com ênfase em Neurofarmacologia, atuando principalmente nos seguintes temas: neuropeptídeos e plantas medicinais como alvos terapêuticos no tratamento dos transtornos de ansiedade e depressão.

Dr. Marcelo Duzzioni



Professora Assistente da disciplina de Neurologia da Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas (UNCISAL) e Universidade Federal de Alagoas (UFAL). Preceptora do Internato de Medicina da UNCISAL e preceptora da Residência de Clínica Médica do Hospital Geral do Estado (HGE). Coordenadora docente do Ambulatório de Especialidades da UNCISAL. Médica neurologista do Hospital do Coração de Alagoas (HCAL).

Msc. Mariana Reis Prado



Doutoranda pelo programa de pós-graduação em ciências da saúde, atuando na linha de pesquisa Neurociência Clínica e Experimental. Estuda os aspectos moleculares da ritmicidade circadiana e os efeitos de alterações destes ritmos na saúde mental, com foco na elucidação das bases neurobiológicas e comportamentais de transtornos psiquiátricos

Msc. Mayara Rodrigues Barbosa



Professora substituta da UFAL e professora na faculdade Pitágoras. Pesquisadora colaboradora do laboratório de Biologia Celular e Molecular (LBCM) investigando o papel dos microRNAs em epilepsia. Atua no diagnóstico molecular da COVID-19 no LACEN-AL.

Dra. Mykaella Andrade de Araújo



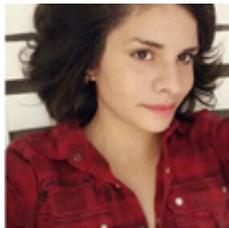
Graduando em Medicina na Faculdade de Medicina (FAMED) na Universidade Federal de Alagoas (UFAL)

Nícolas Rodrigues de Araújo



Professor Adjunto na Universidade Federal de Alagoas (UFAL). Possui experiência na área de Fisiologia humana, com ênfase em Neurofisiologia. Atua principalmente nos seguintes temas: Epilepsia, produtos naturais e comorbidades em epilepsia.

Dr. Olagide Wagner de Castro



Graduanda em Medicina na Faculdade de Medicina (FAMED) na Universidade Federal de Alagoas (UFAL)

Patrícia Lúcia Silva Sampaio Leite



Professor adjunto da Universidade Federal de Uberlândia (UFU). Coordenador do Grupo de Pesquisa em Fisiologia Integrativa e Nanobiotecnologia Salivar e membro do core de Inovação do INCT Teranano. Pesquisa aplicações de Inovação principalmente nos seguintes temas: Desenvolvimento de novas plataformas nanobiotecnológicas com aplicações diagnósticas de doenças crônico-degenerativas e infecciosas por meio da saliva.

Dr. Robinson Sabino Silva



Dra. Thalita Ewellyn Batista Sales Marques

Possui experiência em Neurociência clínica e experimental. Atualmente é analista de laboratório na Mendelics - Análise Genômica, atuando no diagnóstico molecular da COVID-19.



Dr. Tiago Gomes de Andrade

Professor associado da Faculdade de Medicina e Orientador do PPG em Ciências da Saúde do Instituto de Ciências Biológicas e da Saúde e do PPG em Ciências Médicas da FCM, da Universidade Federal de Alagoas. Desenvolve pesquisas principalmente com biologia molecular de ritmos circadianos e Cronobiologia de Distúrbios Neuropsiquiátricos.

Este livro foi selecionado pelo Edital nº 01/2020 da Universidade Federal de Alagoas (Ufal), de um total de 44 obras escritas por professores/as vinculados/as em Programas de Pós-Graduação da Ufal, com colaboração de outros/as pesquisadores/as de instituições de ensino superior (autoria, coautoria e coletânea), sob a coordenação da Editora da Universidade Federal de Alagoas (Edufal). O objetivo é divulgar conteúdos digitais – e-books – relacionados à pandemia da Covid-19, problematizando seus impactos e desdobramentos. As obras de conteúdos originais são resultados de pesquisa, estudos, planos de ação, planos de contingência, diagnósticos, prognósticos, mapeamentos, soluções tecnológicas, defesa da vida, novas interfaces didáticas e pedagógicas, tomada de decisão por parte dos agentes públicos, saúde psíquica, bem-estar, cultura, arte, alternativas terapêuticas para o enfrentamento da Covid-19, dentre outros, abordando aspectos relacionados às diferentes formas de acesso à saúde e à proteção social, entre grupos mais vulneráveis da sociedade.

ISBN 978-65-5624-054-1

