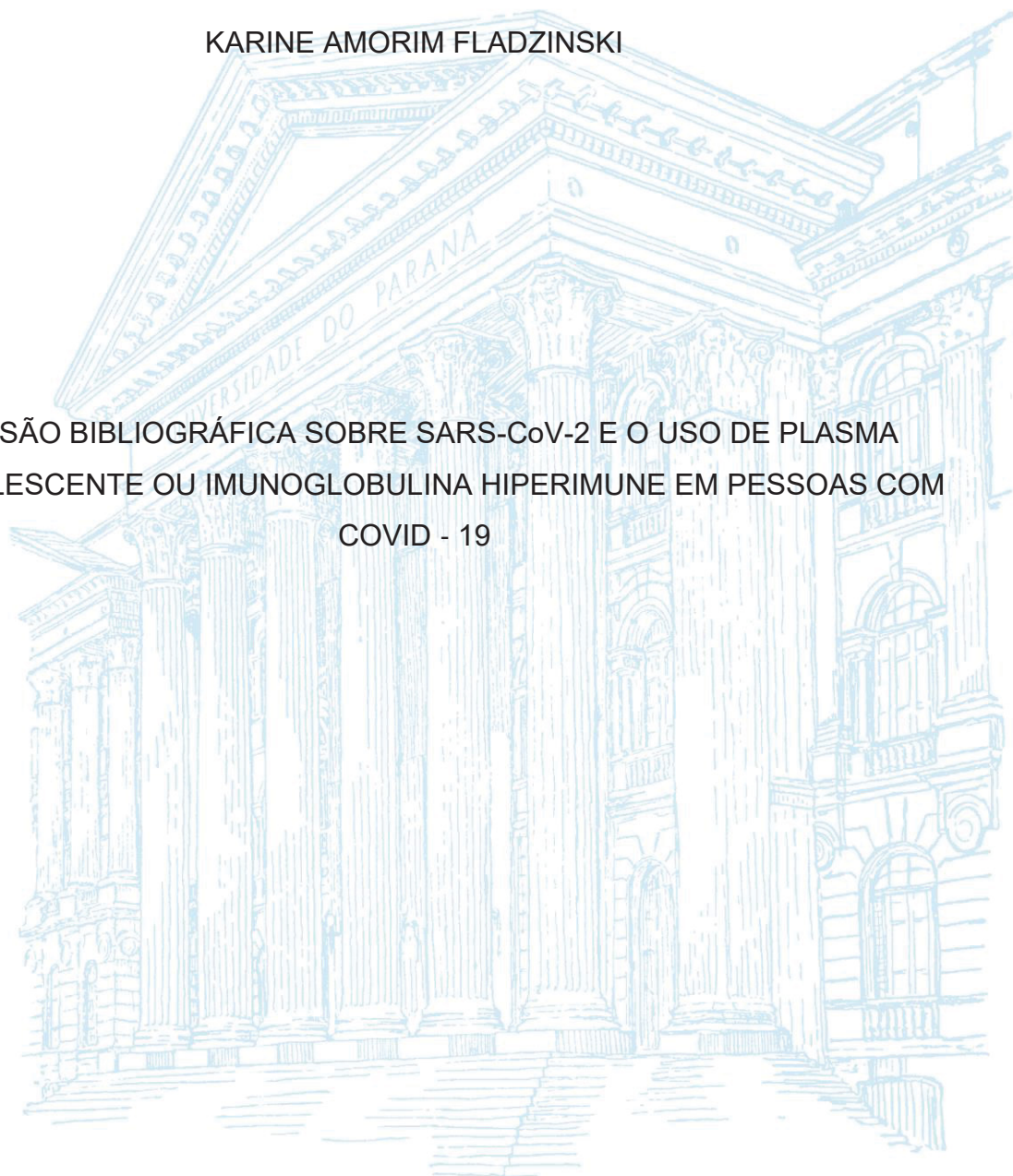


UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

KARINE AMORIM FLADZINSKI

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA SOBRE SARS-CoV-2 E O USO DE PLASMA
CONVALESCENTE OU IMUNOGLOBULINA HIPERIMUNE EM PESSOAS COM
COVID - 19



CURITIBA

2021

KARINE AMORIM FLADZINSKI

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA SOBRE SARS-CoV-2 E O USO DE PLASMA
CONVALESCENTE OU IMUNOGLOBULINA HIPERIMUNE EM PESSOAS COM
COVID - 19

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao curso de graduação de Farmácia, Setor de Ciências da Saúde, da Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial para a obtenção do grau de Bacharel em Farmácia.

Orientadora: Profª. Drª. Amanda Rabello Crisma

CURITIBA

2021

TERMO DE APROVAÇÃO

KARINE AMORIM FLADZINSKI

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA SOBRE SARS-CoV-2 E O USO DE PLASMA CONVALESCENTE OU IMUNOGLOBULINA HIPERIMUNE EM PESSOAS COM COVID - 19

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao curso de graduação de Farmácia, Setor de Ciências da Saúde, da Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial para a obtenção do grau de Bacharel em Farmácia, pela seguinte banca examinadora:

Prof^a. Dr^a. Amanda Rabello Crisma
Orientadora – Setor de Ciências da Saúde da
Universidade Federal - UFPR

Prof^a. Dr^a. Aline Borsato Hauser
Setor de Ciências da Saúde da
Universidade Federal - UFPR

Curitiba, dezembro de 2021

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiro a Deus por ter me mantido na trilha certa durante este projeto de pesquisa com saúde e forças para chegar até o final.

Sou grato à minha família pelo apoio que sempre me deram durante toda minha vida. Especialmente aos meus pais, Mario e Lourdes, por todo o esforço investido na minha educação, e aos meus irmãos, Pedro e André, por todos os momentos compartilhados até aqui.

Deixo um agradecimento especial à minha orientadora, professora Dr^a Amanda, pelo incentivo e pela dedicação do seu escasso tempo ao meu projeto de pesquisa.

Agradeço a todos os meus amigos do curso de graduação que compartilharam dos inúmeros desafios que enfrentamos, sempre com espírito colaborativo.

Também quero agradecer à Universidade Federal do Paraná e a todos os professores do meu curso pela elevada qualidade do ensino oferecido.

RESUMO

A doença do coronavírus (covid-19), foi relatada pela primeira vez em um surto ocorrido em 2019 em Wuhan, na província de Hubei, na China. Apesar de ter relatos da ocorrência de coronavírus em humanos desde 1960, somente em 2020 tomou a proporção de pandemia. É causada pelo vírus SARS-CoV-2, o qual pertence à classe dos beta-coronavírus. Nessa classe também são incluídos a síndrome respiratória aguda grave (SRAG) (SARS, do inglês *Severe Acute Respiratory Syndrome*), e a síndrome respiratória do oriente médio (MERS) (do inglês *Middle East respiratory syndrome*). Uma das possíveis explicações para sua origem, é a recombinação de SARS-Cov de morcego e SARS-Cov pangolim, gerando o SARS-CoV-2, o vírus recombinado poderia então ter se espalhado para os humanos. Os principais sintomas incluem febre, tosse, pneumonia, insuficiência respiratória entre outros. No entanto, há evidências de que muitos pacientes com covid-19 são assintomáticos ou apresentam apenas sintomas leves, mas são capazes de transmitir o vírus a outras pessoas. A transmissão de pessoa para pessoa ocorre principalmente por meio de gotículas respiratórias e contato direto. O SARS-CoV-2 pode ser detectado em amostras respiratórias através de metodologias de diagnóstico laboratorial como o RT-PCR (*Real-time Polymerase Chain Reaction*) ou através de detecção de anticorpos através dos testes imunocromatográficos e quimioluminescentes. Outras alterações laboratoriais podem auxiliar no monitoramento do paciente, no que diz respeito à evolução da doença. Uma das terapias usadas com intuito de melhorar o quadro clínico e diminuir a mortalidade dos pacientes com covid-19 é o uso de plasma convalescente e a imunoglobulina hiperimune. Nessa terapia passiva, são administrados anticorpos contra um determinado agente, sendo esta uma forma simples para imunizar pessoas vulneráveis em um curto espaço de tempo.

Palavras -Chave: covid-19. SARS-CoV-2. Plasma Convalescente.

ABSTRACT

Coronavirus disease (covid-19) was first reported in a 2019 outbreak in Wuhan, Hubei province, China. Despite having reports of the occurrence of coronaviruses in humans since 1960, it was only in 2020 that the proportion of the pandemic was registered. It is caused by the SARS-CoV-2 virus, which belongs to the class of beta-coronaviruses. This class also includes Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) and Middle East respiratory syndrome (MERS). One of the possible explanations for its origin is the recombination of bat SARS-Cov and pangolin SARS-Cov, generating SARS-CoV-2, the recombined virus could then have spread to humans. The main symptoms include fever, cough, pneumonia, respiratory failure, among others. However, there is evidence that many patients with covid-19 are asymptomatic or have only mild symptoms but are capable of transmitting the virus to others. Person-to-person transmission occurs primarily through respiratory droplets and direct contact. SARS-CoV-2 can be detected in respiratory samples through laboratory diagnostic methodologies such as RT-PCR (Real-time Polymerase Chain Reaction) or through antibody detection through immunochromatographic and chemiluminescent tests. Other laboratory changes can help in monitoring the patient, with regard to the evolution of the disease. One of the therapies used in order to improve the clinical picture and reduce the mortality of patients with covid-19 is the use of convalescent plasma and hyperimmune immunoglobulin. In this passive therapy, antibodies against a particular agent are administered, which is a simple way to immunize vulnerable people in a short period of time.

Keywords: covid-19. SARS-CoV-2. Convalescent Plasma.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1 -	POSSÍVEL ROTA DE TRANSMISSÃO DE SARS-COV-2.....	18
FIGURA 2 -	ESTADOS BRASILEIROS COM CASOS DE COVID-19 CONFIRMADOS NO PERÍODO DE 26/02/2020 A 21/03/2020..	21
FIGURA 3 -	GENOMA E ESTRUTURA DO SARS-CoV-2.....	25
FIGURA 4 -	REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DO CICLO DE REPLICAÇÃO DO SARS-COV-2.....	27
FIGURA 5 -	VIAS DE TRANSMISSÃO DE SARS-CoV-2.....	30
FIGURA 6 -	SINTOMAS, SINAIS E COMORBIDADES DE PACIENTES HOSPITALIZADOS.....	31
FIGURA 7 -	TAXA DE POSITIVIDADE DA RT-PCR PARA SARS-COV-2 A PARTIR DO INÍCIO DOS SINTOMAS.....	34
FIGURA 8 -	TESTES IMUNOCROMATOGRÁFICOS PARA A DETECÇÃO DE ANTICORPOS CONTRA SARS-COV-2.....	36
FIGURA 9 -	REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DA TERAPIA COM PLASMA CONVALESCENTE.....	40
FIGURA 10 -	ANTICORPOS NEUTRALIZANTES QUE INIBEM A FUSÃO DA MEMBRANA VIRAL E IMPEDE A REPLICAÇÃO.....	41

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - CLASSIFICAÇÃO DOS CORONAVÍRUS HUMANO.....	15
--	-----------

LISTA DE SIGLAS

CDC	-	Centros de Controle de Doenças
ECA-2	-	Enzima Conversora Da Angiotensina 2
MERS	-	Síndrome Respiratória Do Oriente Médio
OMS	-	Organização Mundial de Saúde
ORF	-	Fase De Leitura Aberta (<i>Open Reading Frame</i>)
PC	-	Plasma Convalescente
RE	-	Retículo endoplasmático
RT-PCR	-	<i>Real-time Polymerase Chain Reaction</i>
SRAG	-	Síndrome Respiratória Aguda Grave
TRALI	-	Lesão pulmonar aguda associada à transfusão (transfusion-related acute lung injury)
UTI	-	Unidade de Tratamento Intensivo

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	11
1.1	CONTEXTO E PROBLEMA.....	11
1.2	OBJETIVOS.....	13
1.2.1	Objetivo Geral.....	13
1.2.2	Objetivos Específicos.....	14
1.3	JUSTIFICATIVA.....	14
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	14
2.1	HISTÓRICO.....	14
2.2	POSSÍVEL ORIGEM DE SARS-CoV-2.....	17
2.3	COVID-19 NO BRASIL.....	19
3	SARS-CoV-2.....	22
3.1	ESTRUTURA.....	22
3.2	MECANISMO DE AÇÃO.....	26
3.3	INCUBAÇÃO.....	28
3.4	TRANSMISSÃO.....	28
3.5	SINTOMAS.....	29
4	COVID-19 EM CRIANÇAS.....	31
5	DETECÇÃO DE SARS-CoV-2.....	32
5.1	RT-PCR (Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction).....	33
5.2	IMUNOCROMATOGRAFIA.....	36

5.3	QUIMIOLUMINESCÊNCIA.....	36
6	REINFECÇÃO POR SARS-CoV-2.....	37
7	PLASMA CONVALESCENTE E HIPERIMUNOGLOBULINA.....	38
7.1	Plasma convalescente.....	39
7.1.1	Doadores de plasma convalescente e os pré-requisitos.....	42
7.1.2	Recrutamento de doadores.....	43
7.1.3	Procedimento.....	44
7.1.4	Riscos para o doador.....	45
7.1.5	Desfecho da terapia com PC em indivíduos com covid-19.....	46
7.1.6	Eventos adversos aos pacientes relacionados a terapia utilizando PC e Assistência Farmacêutica.....	47
8	IMUNOGLOBULINA HIPERIMUNE.....	48
9	CONCLUSÃO.....	50
	REFERÊNCIAS.....	51

1 INTRODUÇÃO

1.1 CONTEXTO E PROBLEMA

O coronavírus causou alguns problemas de saúde no decorrer do século XXI, o SARS-Cov-2 é o terceiro surto de beta coronavírus. Em 2002 tivemos o SARS-Cov (síndrome respiratória aguda grave) e em 2012 o MERS-Cov (síndrome respiratória do oriente médio), ambos são altamente patogênicos e zoonóticos, ou seja, tem seu reservatório natural em animais (HU, et al. 2020).

O vírus SARS-Cov-2, causador de covid-19, foi isolado após um surto de pneumonia em janeiro de 2019 em Wuhan, na China (SHI, et al. 2020). A alta mortalidade individual causada pelo covid-19 e a pressão sobre o sistema de saúde, levaram os pesquisadores a descoberta de um novo vírus (DUARTE, et al. 2021). O especialista dos Centros de Controle de Doenças dos EUA (CDC) identificou a doença como nova e a descreveu como um novo coronavírus causador de pneumonia (DAS, et al. 2021).

Inicialmente foi chamado de 2019-nCov, porém, devido a sua similaridade genética com o SARS-Cov, o Comitê Internacional de Taxonomia de Virose oficializou seu nome como SARS-Cov-2 (MITTAL, et al. 2020).

Os coronavírus possuem material genético constituído de RNA e envolvidos por um envelope, do qual encontram-se proteínas em sua superfície. Essas proteínas, especialmente as proteínas spikes, conferem a aparência de uma coroa. A palavra Coroa vem do latim Corona, e por conta dessa característica os vírus receberam tal denominação (NETO, et al. 2021).

A Organização Mundial da Saúde declarou uma pandemia de covid-19 em 11 de março de 2020. Desde então, autoridades e cientistas vêm buscando um meio de controlar a doença (SOUZA, et al. 2020). Em abril de 2021, covid-19 causou mais de 2,8 milhões de mortes em todo o mundo (SNOW, et al. 2021). A identificação do perfil dos pacientes contribuiu para o controle da doença, uma vez que facilitou a identificação dos locais de contaminação e meios de transmissão (SOUZA, et al. 2020).

Inicialmente, acreditava-se que a contaminação do mercado de frutos do mar explicaria o início do surto de SARS-Cov-2 (GODOY, et al. 2021). Mercados de animais vivos são um risco para o surgimento e disseminação de doenças

zoonóticas, mas elas são parte da cultura do sudeste da Ásia (BURKI, 2020). Acredita-se que os hospedeiros reservatórios de animais mais possíveis sejam animais selvagens e morcegos (DAS, et al. 2021).

Sabe-se que a doença tem um alto poder de contágio entre humanos, pois é transmitido principalmente por gotículas respiratórias. Outras formas de transmissão também vêm sendo estudadas (NOGUEIRA, et al. 2020).

Muitos trabalhos são publicados diariamente, envolvendo sintomas e tratamentos, mas em algumas vezes apresentam resultados divergentes, o que dificulta ainda mais o entendimento da doença (VIEIRA, et al. 2020).

No início do surto foram relatados distúrbios olfativos e gustativos, incluindo anosmia e ageusia (GAUTRET, et al. 2020). A covid-19 envolve um amplo espectro de sintomas clínicos, varia de assintomáticos a casos severos que requerem internação (BOSNJAK, et al. 2020). Pode provocar sintomas como febre, tosse, pneumonia, insuficiência respiratória entre outros. Muitos pacientes com comorbidades pré-existent, podem ter o agravamento destas ao contrair covid-19, sendo necessário internação em Unidade de Tratamento Intensivo (UTI), no entanto a presença de um ou mais sintomas depende da interação do vírus com o hospedeiro, a resposta imunológica do hospedeiro é decisiva para manifestação de sintomas e progressão para formas mais graves. (BRITO, et al, 2020; NOGUEIRA, et al. 2020).

Alguns pacientes com covid-19 são assintomáticos ou apresentam apenas sintomas leves, mas são capazes de transmitir o vírus a outras pessoas (GAO, et al. 2021).

De acordo com um estudo publicado por Gautret, et al. (2020), o prognóstico pode ser avaliado por meio do National Early Warning Score (NEWS-2), uma ferramenta que mostra uma pontuação de acordo com alguns sintomas do paciente, incluindo frequência respiratória, saturação de oxigênio, pressão arterial sistólica, pulsação, nível de consciência ou nova confusão, temperatura e idade.

Para compreender os padrões de propagação é importante levar em consideração os aspectos biológicos do vírus (variantes), o paciente (imunidade), e a comunidade como um todo, considerando as mudanças comportamentais (DUARTE, et al. 2021). Além disso, o estudo de Duarte (2021) evidencia outros fatores que são cruciais para disseminação viral como variações sazonais, temperatura, luz solar e umidade.

Apesar da evolução da doença ser pouco conhecida, sabe-se que pacientes com 65 anos ou mais, ou aqueles que apresentam comorbidades possuem uma taxa de letalidade ainda maior (BRITO, et al, 2020), e que o principal meio de prevenção contra a doença é o distanciamento social, higiene das mãos com sabonete e álcool gel 70%, higiene de superfícies e objetos pessoais (NOGUEIRA, et al. 2020). Espera-se que com a introdução da vacina o perfil epidemiológico mude (DUARTE, et al. 2021).

A infecção por SARS-CoV-2, pode levar à síndrome clínica, que é acompanhada por alterações no número e fenótipos de células sanguíneas. Conhecer essas alterações podem contribuir com o diagnóstico da doença (KUBANKOVA, et al. 2020).

O padrão ouro para identificação de SARS-CoV-2 é a detecção molecular. Como a carga viral pode cair de seu nível máximo no início da doença, até níveis indetectáveis com o passar do tempo falsos negativos podem ser comuns, portanto, mais de um método de detecção deve ser adotado para confirmar um diagnóstico de covid-19. Os testes usados para identificação do vírus são RT-PCR, testes sorológicos e testes imunológicos (HU, et al. 2020; SBPC, 2020).

A busca por uma estratégia terapêutica eficaz é constante, sendo que a maioria das estratégias propostas para covid-19 tem como alvo a depuração viral ou a mitigação da resposta inflamatória excessiva do hospedeiro (SNOW, et al. 2021).

Foi sugerido que a administração de plasma convalescente (PC) pode ser eficaz no covid-19. A terapia passiva com anticorpos e a vacinação ativa são usadas para imunizar pessoas vulneráveis contra agentes infecciosos. A vacinação requer o início de uma resposta imunológica que leva tempo para se desenvolver. Na terapia passiva, são administrados anticorpos contra um determinado agente, sendo esta a única forma de imunizar pessoas vulneráveis em um curto espaço de tempo (ALTUNTAS, et al. 2021).

1.2 OBJETIVOS

1.2.1 Objetivo Geral

Este trabalho tem como objetivo fazer uma revisão bibliográfica sobre a covid-19, e tratamento utilizando o plasma convalescente.

Para isso foi realizada uma revisão literária a partir de dados advindos de trabalhos publicados em revistas científicas disponíveis na íntegra. Para tanto, foram utilizadas as bases de dados *PubMed*, *Science Direct* e *Scielo* e os seguintes termos em inglês: *coronavírus*, *covid-19*, *sars-cov-2*, *RT-PCR*, *convalescent plasma* e *hyperimmune immunoglobulin*.

1.2.2 Objetivo específico

- Avaliar se a transfusão de plasma convalescente ou imunoglobulina hiperimune é eficaz e segura no tratamento de pessoas com covid-19;
- Comparar a eficácia do tratamento utilizando plasma convalescente com o tratamento convencional

1.3 JUSTIFICATIVA

A escolha do tema abordado é devido a sua relevância para profissionais da saúde no cenário atual.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 HISTÓRICO

Em dezembro de 2019 trabalhadores da área da saúde reportaram pneumonia com causa indefinida, similar a pacientes com SARS e MERS. SARS-CoV, MERS-CoV e SARS-CoV-2 podem causar síndrome respiratória aguda grave e resultar em doença com risco de vida, a TABELA 1 resume os principais coronavírus ao longo dos anos (LIU, et al. 2020).

TABELA 1 - CLASSIFICAÇÃO DOS CORONAVÍRUS HUMANOS

Tensão	Descoberta	Genera- Lineage	Receptor Celular	Hospedeiro natural	Hospedeiro intermediário	Sintoma respiratório
HcoV- 229E	1966	α	Aminopeptidase N (CD13)	Morcegos	Camelídeos	Suave
HcoV- OC43	1967	β -A	9 -O -Acetylated ácido siálico (SA)	Roedores	Gado	Suave
SARS- CoV	2003	β -B	ACE2	Morcegos	Civetas de palma mascarada	Grave agudo
HcoV- NL63	2004	α	ACE2	Morcegos	Desconhecido	Suave
HcoV- HKU1	2005	β -A	Ácido siálico 9- O- acetilado (SA)	Roedores	Desconhecido	Suave
MERS- CoV	2012	β -C	DPP4	Morcegos	Camelos dromedários	Grave agudo
SARS- CoV-2	2019	β -B	ACE2	Morcegos	Pangolin?	Grave agudo

FONTE: LIU (2020).

Os primeiros pacientes apresentaram sintomas de uma pneumonia viral, incluindo febre, tosse e desconforto no peito. Entre os primeiros relatos, a maioria dos pacientes hospitalizados estavam ligados ao Huanan Seafood Wholesale Market, mercado de frutos do mar e de animais vivos, em Wuhan, na China. Devido a isso, os casos foram epidemiologicamente ligados a esse mercado (CAVALCANTE, et al. 2020; GANESH, et al. 2020; HU, et al. 2021).

Inicialmente, acreditava-se que a contaminação do mercado de frutos do mar (tanques, animais contaminados e/ou infestação por roedores), explicaria o início do surto de SARS-Cov-2. Porém, estudos posteriores sugeriram que nenhuma ligação foi estabelecida entre SARS-Cov-2 e o consumo de alimentos (GODOY, et al. 2021).

De acordo com um estudo retrospectivo, o primeiro caso foi relatado dia 8 de dezembro de 2019, dia 31 de dezembro a população de Wuhan foi notificada sobre um surto de pneumonia de origem desconhecida (HU, et al. 2021).

Inicialmente, equipes independentes de pesquisadores chineses identificaram através de uma análise completa do genoma de quatro pacientes, que o agente causador era um novo coronavírus, um Sabercovírus do subgênero Beta coronavírus (HU, et al. 2021; PIMENTEL, et al. 2020).

O primeiro genoma de SARS-Cov-2, foi publicado cinco dias após a OMS ser notificada sobre o surto de pneumonia em Wuhan na China, no dia 5 de janeiro de 2020 (GRAF, 2020). A infecção inicialmente causava dificuldades respiratórias e febre, e rapidamente evoluiu para uma pneumonia severa (GANESH, et al. 2020). No mesmo mês, foi notificado que o novo coronavírus era o agente etiológico de uma Síndrome Respiratória Aguda Grave, ou covid-19 (CAVALCANTE, et al. 2020).

O estudo de Li (2020), apresentou que em janeiro de 2020, uma grande proporção de infecções por covid-19 não foram documentadas antes das restrições de viagem e medidas de controle intensificado na China, o que acabou contribuindo ainda mais para disseminação de covid-19 em toda China.

Como o surto coincidiu com o Ano Novo, as viagens e festas contribuíram para que o vírus se espalhasse rapidamente (HU, et al. 2021). Em janeiro a doença havia sido notificada na Ásia, Europa e América do Norte (CAVALCANTE, et al. 2020). Com a disseminação de SARS-Cov-2 pelo mundo, em 11 de março de 2020, a OMS caracterizou o surto global como uma pandemia (HU, et al. 2021).

A ocorrência de coronavírus entre animais, é estudada desde 1930 (GRAF, 2020), entretanto, o primeiro relato em humano é de 1962, quando foi identificado o coronavírus tipo 229E. Este foi associado a um vírus respiratório causador de doenças leves no homem (HAMRE, et al. 2020). Conhecidos desde meados da década de 1960 do século passado, receberam esse nome devido às espículas na sua superfície, que lembram uma coroa (do latim corona) (PIMENTEL, et al. 2020).

Estudos publicados ainda não são suficientes para definir com precisão o principal progenitor do SARS-Cov-2, pangolins ou morcegos. Nem que este tenha sofrido uma seleção natural ou apenas uma mutação (recombinação) evolutiva entre espécies animais para depois ser transmitida para o ser humano. Contudo, é evidente que não corresponde a uma manipulação laboratorial, visto que suas características genéticas não demonstram isso e tudo leva a crer que realmente este vírus tenha

transpassado a barreira evolutiva e tenham sido transmitidos de um animal para o ser humano e deste, o vírus possa ter adquirido esta variabilidade altamente contagiosa (NOGUEIRA, et al. 2020).

2.2 POSSÍVEL ORIGEM DE SARS-CoV-2

Coronavírus em animais são conhecidos desde o final dos anos 1930 como transmissíveis vírus da gastroenterite de suínos, coronavírus bovino, vírus da peritonite infecciosa felina e vírus da bronquite infecciosa (KIRTIPAL, et al. 2020). Alguns estudos sugeriram que a urbanização acelerada e aumento da criação de alguns animais, como aves, tenha facilitado a recombinação genômica nesses vírus (KIRTIPAL, et al. 2020).

Durante a pandemia da SARS-Cov-2, a primeira fonte indicada para a cepa viral foi a civeta, em seguida o cão-guaxinim, posteriormente, foram descobertos anticorpos para o vírus em um furão-texugo. Mais tarde, descobriu-se que esses animais foram hospedeiros acidentais de SARS-Cov-2 (KIRTIPAL, et al. 2020).

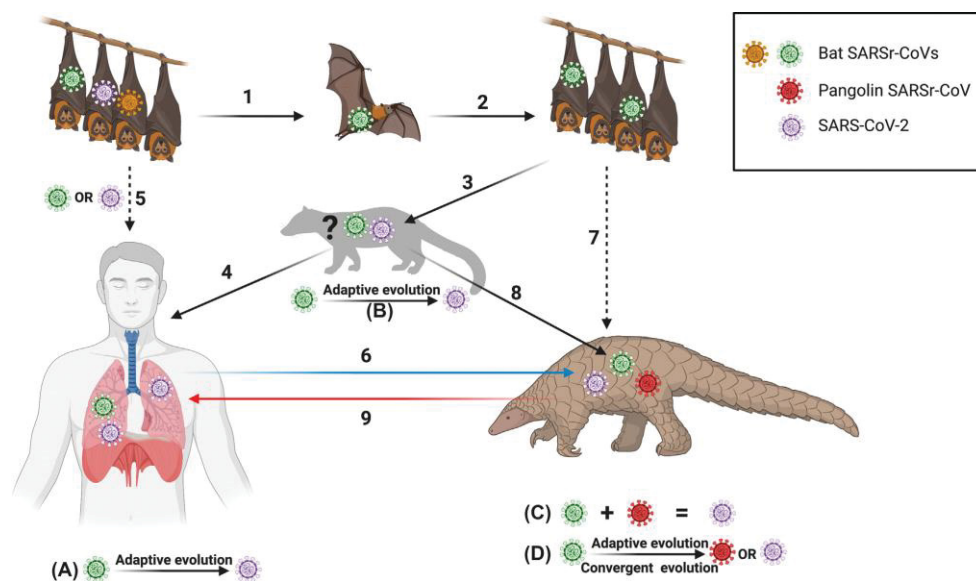
De acordo com o estudo de Kirtipal (2020), os morcegos também abrigam uma grande quantidade de coronavírus, cerca de 400 cepas já foram identificadas. Os morcegos foram documentados com sistemas imunológicos únicos que lhes permitiam lidar com uma variedade de vírus em comparação com outros mamíferos terrestres. Além disso, uma alta diversidade de AlphaCoVs e BetaCoVs zoonóticos foi detectada nos morcegos circulantes da Europa Ocidental (KIRTIPAL, et al. 2020).

Um estudo mais recente, confirma o relato de Kirtipal (2020) sobre a hipótese do surgimento de covid-19 está relacionada aos morcegos. Para Banerjee (2021) o SARS-CoV-2 está relacionado aos beta-coronavírus de origem do morcego, indicando que esses animais são os prováveis hospedeiros de reservatório desse patógeno viral emergente (PIMENTEL, et al. 2020). Para Liu, et al (2020) os morcegos são reservatórios não apenas do beta-coronavírus, como também do alfa-coronavírus. Em comparação com outras sequências de coronavírus, dois morcegos relacionados a SARS (SARSr-CoV), RaTG13 e RmYN02, foram identificados como os ancestrais mais próximos conhecidos do SARS-CoV-2. RaTG13, identificado em Yunnan, China exibe 96,2% de sequência idêntica para SARS-CoV-2, RmYN02, é 93,3% idêntico ao SARS-CoV-2 (BANERJEE, et al. 2021).

Além da hipótese do morcego, o trabalho de Banerjee (2021) traz dados sobre pangolins chineses, estes apresentaram 85,5-92,4% de semelhança ao SARS-CoV-2, entretanto, possui semelhanças com SARS-CoV-2 em regiões que são cruciais para a interação com o receptor celular humano, enzima conversora da angiotensina 2 (ECA-2).

Uma possível rota de transmissão do vírus está representada na FIGURA 1.

FIGURA 1 - POSSÍVEL ROTA DE TRANSMISSÃO DE SARS-COV-2



FONTE: BANERJEE (2021).

De acordo com Banerjee. et al (2021) há quatro possíveis cenários para a rota de transmissão do vírus. No cenário A, o vírus pode permanecer desconhecido em morcegos (1) e ser passado para populações de morcego sem causar sinais clínicos. O morcego pode infectar o humano diretamente (5) ou por meio de um hospedeiro intermediário (3 e 4). No cenário B, um morcego poderia ter evoluído para SARS-CoV-2 em morcegos antes de transmitir para humanos (5). Alternativamente, os SARS-CoVs de morcego podem infectar outras espécies intermediárias de mamíferos que ainda precisam ser descobertas (3). No cenário C, os pangolins podem ter sido infectados com um morcego SARS-CoV, diretamente (7) ou através de um hospedeiro intermediário não descoberto (8), levando a eventos de recombinação entre os SARAr-CoVs de pangolins existentes e os SARS-CoVs de morcego para gerar o SARS-CoV-2, o vírus recombinado poderia então ter se espalhado para os

humanos (9). Ou de acordo com o cenário D, os pangolins podem ter sido infectados com SARS-CoVs de morcegos (6 ou 7), e consequente evolução adaptativa (BANERJEE, et al. 2021).

Há evidências sugerindo que pangolins e morcegos coabitam o mesmo ambiente, como cavernas, e compartilham alguns itens de sua dieta, como as térmitas, isso facilitaria a troca de coronavírus entre eles (BANERJEE, et al. 2021).

No estudo de Burki (2020), os pangolins adoeceram como resultado da infecção por coronavírus, o que significaria que eles não são um reservatório natural. Mas isso deixa a possibilidade de que o pangolim possa facilitar a transmissão aos humanos.

2.3 COVID-19 NO BRASIL

O Brasil foi o primeiro país da América do Sul a apresentar um caso confirmado. A partir daí foram adotadas várias medidas para conter o avanço do vírus. (CAVALCANTE, et al. 2020).

O Brasil declarou a covid-19 uma emergência nacional de saúde pública em 3 de fevereiro de 2020. Foi iniciado então, um plano nacional de emergência, e teve início a realização de diagnóstico molecular em todos os laboratórios de saúde pública (SOUZA, et al. 2020).

O primeiro caso registrado de covid-19 no Brasil ocorreu em 26 de fevereiro de 2020, e foi associado a um homem de 61 anos, que deu entrada no Hospital Israelita Albert Einstein, em São Paulo, com histórico de viagem para a Itália, região da Lombardia (MS, 2020). Em seguida, surgiram casos no Nordeste (Bahia), Centro-Oeste (Brasília) e Sul (Rio Grande do Sul) regiões. O Norte do Brasil foi a última região do país a detectar SARS-CoV-2 em sua população (NASCIMENTO, et al. 2020).

As possíveis rotas de transmissão da covid-19 para o país foram analisadas a partir de dados epidemiológicos e de fluxos de passageiros em aeroportos brasileiros localizados em cidades com registro dos primeiros casos da doença. Um estudo indicou que a principal via de transmissão internacional da doença para o Brasil está relacionada com o fluxo de passageiros oriundos da Itália, sobretudo em direção aos estados de São Paulo e do Rio de Janeiro (PEREIRA, et al. 2020).

Uma das justificativas para alguns estados terem elevado número de casos é que São Paulo e Rio de Janeiro são caracterizados por uma densidade populacional

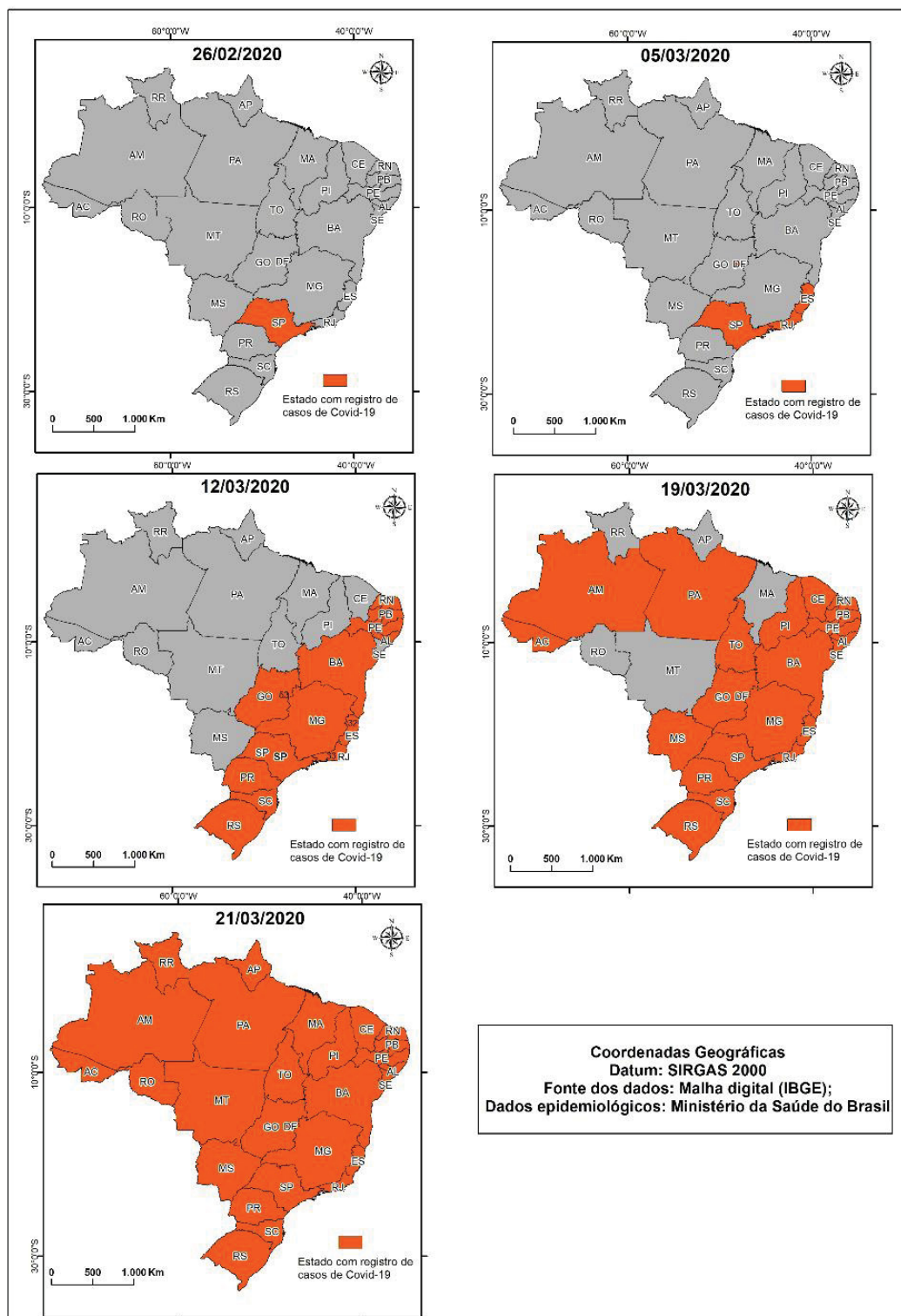
particularmente alta, e no Amazonas o surto coincidiu com a estação chuvosa, podendo ser confundido com infecções respiratórias (BAQUI, et al. 2020).

O trabalho de Souza, et al. (2020) e de Hawryluk, et al. (2020) apontam uma relação entre diagnóstico de covid-19, e diferenças socioeconômicas. O estudo de Souza, et al. (2020) focou na região metropolitana de São Paulo (RMSP), onde foi possível observar que a distribuição de renda dos indivíduos com covid-19 confirmada por critérios laboratoriais e clínicos foi inicialmente maior do que a de todos os residentes da RMSP. Naquela região do Brasil, até maio de 2020, havia mais que o dobro de casos de Síndrome respiratória aguda grave (SRAG) de causa não conhecida, do que casos confirmados de covid-19. A hipótese é que o aumento de SRAG de etiologia desconhecida foi associado ao acesso diferencial aos cuidados de saúde devido a fatores socioeconômicos. Isso pode ter contribuído para a disseminação rápida de SARS-CoV-2 no Brasil.

De acordo com o estudo epidemiológico de Pereira et al. (2020), vinte e três dias após o primeiro caso, todos os estados brasileiros já haviam registrado pelo menos um caso (FIGURA 2).

Estudos sugerem que o número de casos relatados pode subestimar o número de casos na população, especialmente em regiões de menor nível socioeconômico. A disparidade socioeconômica no início do surto pode ser explicada pela alta proporção de casos iniciais em viajantes de retorno com renda mais alta e melhor acesso a laboratórios privados para diagnóstico, e acesso limitado à triagem diagnóstica disponível gratuitamente (SOUZA, et al. 2020).

FIGURA 2 - ESTADOS BRASILEIROS COM CASOS DE COVID-19 CONFIRMADOS NO PERÍODO DE 26/02/2020 A 21/03/2020



FONTE: PEREIRA (2020).

O Brasil ocupa o segundo lugar mundial em número total de casos e óbitos de covid-19. Compreender as possíveis desigualdades socioeconômicas e étnicas em saúde é particularmente importante, dada a diversidade da população e a fragilidade da situação política e econômica (BAQUI, et al. 2020).

Em Nova York, por exemplo, descobriu-se que os bairros mais pobres têm uma carga maior de doenças, que é impulsionada em parte pelo movimento de trabalhadores essenciais usando transporte público durante a pandemia (SOUZA, et al. 2020).

A desigualdade étnica tem importantes raízes e implicações sociais: em comparação com os brasileiros brancos, pardos e negros brasileiros têm, em média, menos segurança econômica, vivem em condições de contágio, são menos propensos a poder ficar em casa e trabalhar remotamente, tornando-os desproporcionalmente os mais vulneráveis para covid-19. Além disso, os brasileiros pardos e negros tendem a estar mais expostos aos fatores de risco covid-19, como disponibilidade de água, que foi identificada como um fator de risco potencial em outros lugares, como na população indígena Mexicana, onde 12,8% dos indígenas vivem sem água encanada (BAQUI, et al. 2020; LÉON-MARTÍNEZ, et al. 2020).

Em seu estudo, Baqui, et al. (2020) sugere um efeito da etnia quando aponta as diferenças entre as evoluções de casos entre negros e brancos, os sobreviventes nas regiões norte e centro-sul eram mais jovens e mais propensos a serem brancos e mulheres, enquanto os não sobreviventes eram mais velhos e mais propensos a serem negros e pardos. Além disso, quase todas as comorbidades foram mais comuns em não sobreviventes no norte do que no centro-sul, sugerindo disparidades estruturais de saúde.

Outra diferença entre as regiões do Brasil é o tempo de internação ao óbito, esta apresentou variação entre as regiões do Brasil, variando de 8,1 a 11,3 no Norte e de 9,6 a 12,8 no Sul. Uma hipótese é que as diferenças observadas nas temporizações dos resultados podem ser explicadas pela maior dificuldade de acesso aos hospitais do Norte ou pelo acesso limitado a equipamentos como ventiladores (HAWRYLUK, et al. 2020).

3. SARS-CoV-2

3.1 ESTRUTURA

Os coronavírus pertencem à família da ordem de *Nidovirales*. Ou seja, vírus que se replicam formando um conjunto aninhado de mRNAs (SHAIKH, et al. 2020). Em 2018, o Comitê Internacional para a Taxonomia de Vírus aprovou alterações na taxonomia de nidovírus com base em análises genômicas. A família *Coronaviridae* agora tem duas subfamílias, *Orthocoronavirinae* e *Letovirinae* (GODOY, et al. 2021).

Células Vero infectadas com SARS-CoV-2 submetidas à microscopia eletrônica de transmissão usando cortes ultrafinos permitiram visualizar sua morfologia. Os tomogramas gerados por microscopia eletrônica revelaram que o SARS-CoV-2 tem formato oval. O SARS-CoV-2 e o SARS-CoV são morfologicamente semelhantes (KUMAR, et al. 2021)

De acordo com o sequenciamento genético, o SARS-CoV-2 tem 89,1% de similaridade em sua sequência nucleotídica com os coronavírus do tipo SARS de morcego, 82% semelhante ao SARS-Cov humano, e 50% de similaridade com MERS. Foi classificado como o gênero Betacoronavirus, subgênero Sarbecovirus (JIANG, et al. 2020; XIE, et al. 2020; ZHOU, et al. 2020).

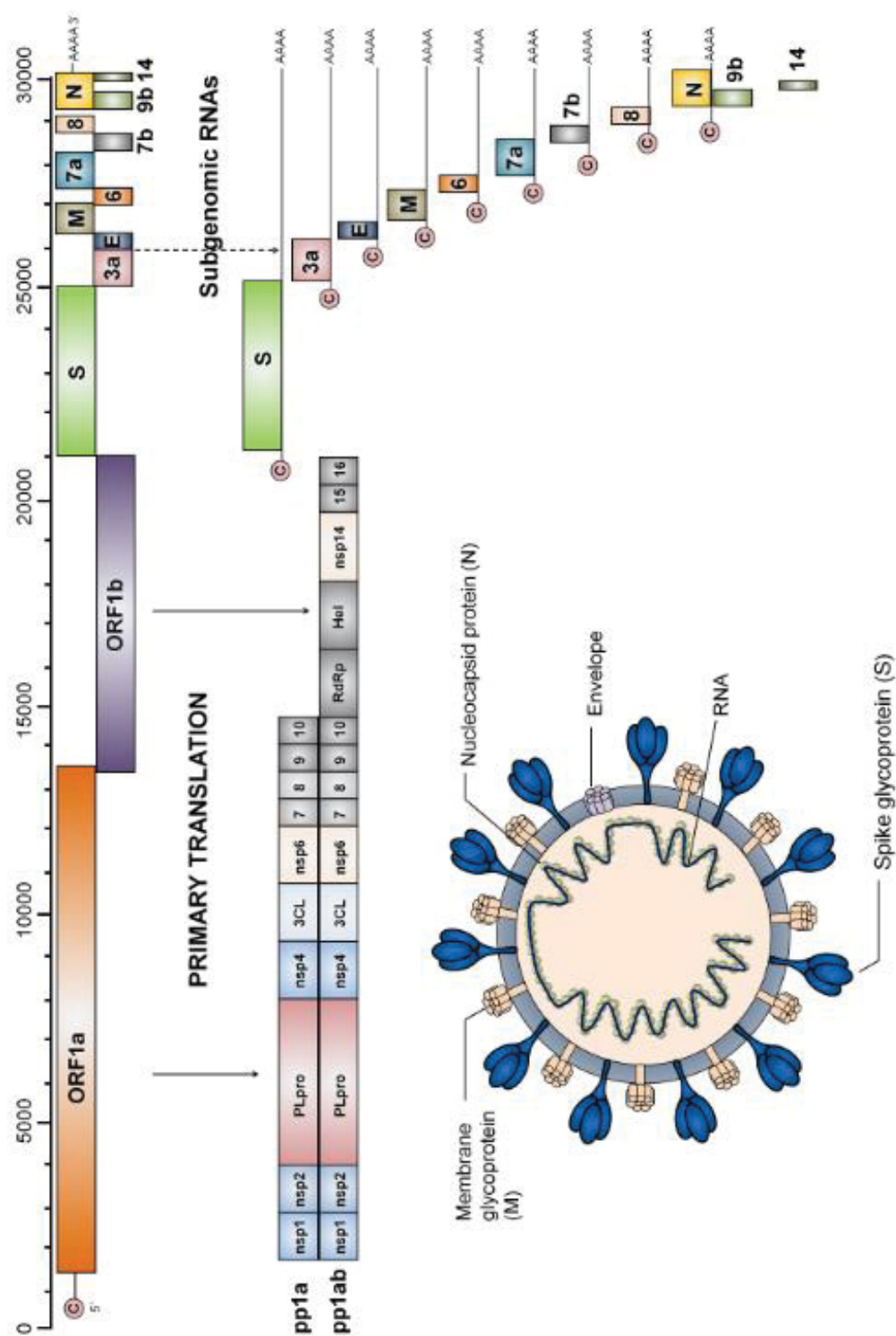
Baseado em sua estrutura genômica, os coronavírus são divididos em 4 subgrupos: α -CoVs, β -CoVs, γ -CoVs and δ -CoVs. Dentre estes, α e β -CoVs infectam somente mamíferos, causando principalmente doenças respiratórias (GANESH, et al. 2020).

O SARS-Cov-2 é um coronavírus, RNA de fita simples positiva (+ ssRNA), variando de 27 a 32kb de comprimento (CHEN, et al. 2020; SHAIKH, et al. 2020). SARS-CoV-2 tem um diâmetro de 60-80 nm a 140-160 nm, tem quatro proteínas estruturais, conhecidas como S (pico), Proteínas E (envelope), M (membrana) e N (nucleocapsídeo). A proteína N compreende o genoma do RNA, e as proteínas S, E e M juntas formam o envelope viral, que é comum a todos os coronavírus. (HUANG, et al. 2020; SHAIKH, et al. 2020).

O tamanho do genoma do SARS-CoV-2 codifica para 6-11 fase de leitura aberta (em inglês open reading frame - ORF). Seis codificam para proteínas estruturais, e outros sete ORFs intercalados entre os genes estruturais codificam para proteínas acessórias (FIGURA 3). O gene replicase cobre 67% do genoma 5' que codifica uma grande poliproteína (pp1ab) que é processada proteoliticamente em 16 proteínas não estruturais (nsp1-nsp16), que são conservadas em todos coronavírus. (KUMAR, et al. 2021; MITTAL, et al, 2020).

O terminal 30 do genoma SARS-CoV-2 contém 4 proteínas estruturais que são responsáveis pela ligação do receptor do vírus-célula hospedeira, montagem do vírion, morfogênese e liberação do vírus partículas da célula hospedeira. A proteína E do SARS-CoV-2 é a menor de todas as proteínas estruturais encontrado na membrana viral e localizado no retículo endoplasmático e complexo de Golgi nas células hospedeiras (MITTAL, et al, 2020)

FIGURA 3 - GENOMA E ESTRUTURA DO SARS-CoV-2



FONTE: KUMAR (2021).

3.2 MECANISMO DE AÇÃO

Após entrar pelas vias aéreas, o SARS-Cov-2 adere à mucosa do epitélio respiratório superior. A entrada é mediada pela proteína spike (S), que é composta por três domínios, o domínio N-terminal externo tendo unidades S1 e S2, o domínio citoplasmático C-terminal e um domínio transmembrana. S1 e S2 são glicosilados. A iniciação da proteína S por proteases celulares (protease transmembrana, serina 2, TMPRSS2) resulta na clivagem em um local específico e S2 subsequentemente medeia a fusão da membrana viral e do hospedeiro. Um domínio de ligação ao receptor (RBD) presente na proteína spike liga-se à ECA-2 presente nas membranas do hospedeiro (DAS, et al. 2021; BRITO, et al. 2020; KUMAR, et al. 2021).

ECA-2 é um receptor de superfície celular que está presente no rim, vasos sanguíneos, coração e, mais importante, nas células epiteliais do trato respiratório alveolar AT2 do pulmão para infecção viral (YESUDHAS, et al. 2020).

Depois do reconhecimento, o envelope viral funde-se à membrana citoplasmática do hospedeiro (FIGURA 4), permitindo a entrada dele no citosol da célula. Após a entrada do SARS-CoV-2, o RNA viral é liberado e imediatamente passa por um processo de tradução para gerar ORF1a e ORF1b. Essas lipoproteínas são processadas em proteínas não estruturais, que formam processos de transcrição e replicação viral (BRITO, et al. 2020; KUMAR, et al. 2021).

Durante a síntese de proteínas não estruturais, organelas submetidas à replicação viral formam vesículas de membrana dupla perinuclear distintas, membranas convolutas e pequenas esférulas de membrana dupla aberta que juntas criam um microambiente defensivo para a transcrição de sub genômicos e replicação de RNA viral (KUMAR, et al. 2021).

As partículas virais são transportadas, unindo-se ao retículo endoplasmático (RE), e encaminhadas para o complexo de Golgi pelo compartimento intermediário RE-Golgi. Por fim, vesículas que contêm as partículas virais se fundem com a membrana citoplasmática, promovendo a liberação por brotamento. Esse processo de replicação ocorre com maior intensidade nas células epiteliais respiratórias do tipo I e II, as quais estão localizadas no trato respiratório inferior e apresentam uma grande quantidade de ECA-2 na superfície celular (BRITO, et al. 2020; KUMAR, et al. 2021).

Essas novas partículas virais podem então invadir a corrente sanguínea, proporcionando o pico de viremia e a disseminação por via hematogênica. O SARS-

ligação da ECA-2. Assim, um nível mais baixo de ECA-2 e uma capacidade de ligação mais fraca com SARS-CoV-2 deveriam ser os principais fatores que levam à ausência de manifestações clínicas para infecções assintomáticas (GAO, et al. 2021).

3.3 INCUBAÇÃO

De acordo com Lion, et al (2020) é o período desde a infecção até o início dos sintomas, esse período ajuda a entender a infecciosidade, e ainda, fundamental para determinar o tempo necessário para monitorar os pacientes com doença, e o tempo necessário para afastar os indivíduos saudáveis. O mesmo autor, encontrou um período de 5.6 dias.

Nogueira, et al (2020) relata em seu trabalho um período de incubação de 5 a 12 dias. No estudo de Piechotta, et al (2021) foi relatado um período de incubação de cinco dias, com 97,5% dos casos desenvolvendo sintomas em 11,5 dias após a infecção.

De acordo com a literatura, o maior tempo de incubação de SARS-CoV-2 contribui para a disseminação da contaminação, ao mesmo tempo que propicia o desenvolvimento de imunidade (JIANG, et al. 2020; MITTAL, 2020).

3.4 TRANSMISSÃO

Transmissão geralmente ocorre de humano para humano, por gotículas expelidas durante conversas, em momentos de tosse espirro, e por meio de compartilhamento de objetos pessoais não higienizados (HARRISON, et al. 2020; NOGUEIRA, et al. 2020). Exposição prolongada e a indivíduos com sintomas respiratórios, são associados a um alto risco de transmissão, estudos relatam a viabilidade do vírus em aerossóis por até três horas (GAUTRET, et al. 2020).

Outra possibilidade de transmissão é o contato em superfícies contaminadas com gotículas (WIERSINGA, 2020). Embora estudos sugiram que o SARS-Cov-2 possa sobreviver em fômites, Lewis (2021) não considera este um risco significativo (FIGURA 5).

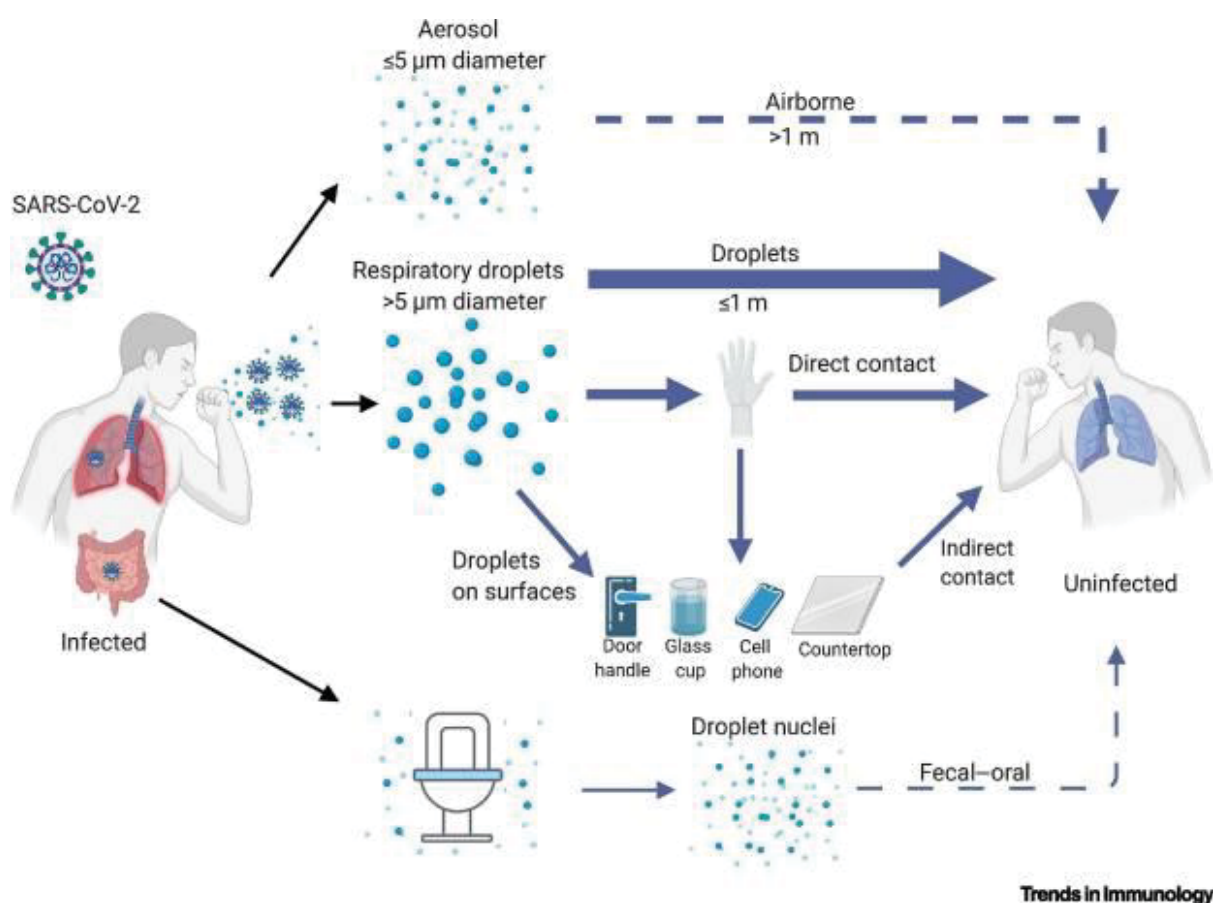
De acordo com Nogueira, et al (2020) a transmissibilidade pode ocorrer depois de 7 dias de infecção, quando aparecem os sintomas, ou mesmo assintomáticos.

Alguns estudos identificaram a presença de SARS-Cov-2 nas fezes, incluindo fezes não diarréicas, o que sugere uma potencial transmissão oral-fecal, por meio de alimentos ou água contaminada (GAUTRET, et al. 2020.; NOGUEIRA, et al. 2020; VIEIRA, et al. 2020).

No trabalho de Gautret, et al. (2020), foi detectado a presença de SARS-CoV-2 ao redor do vaso sanitário no quarto de um paciente que não apresentava diarreia, esse fato apoia a hipótese de transmissão fecal.

Pesquisa de RT-PCR em swabs conjuntivais detectou a presença do vírus, possibilitando a transmissão pelos olhos (GAUTRET, et al. 2020.; VIEIRA, 2020).

FIGURA 5 - VIAS DE TRANSMISSÃO DE SARS-CoV-2



FONTE: HARRISON (2020).

3.5 SINTOMAS

Inicialmente os casos de covid-19 foram divididos em: casos leves, moderados, graves e críticos. Com o decorrer da pandemia surgiram muitas evidências afirmando

que muitas infecções causadas por covid-19 são assintomáticas, mas podem transmitir o vírus para outras pessoas. Além disso, a maioria não procura assistência médica devido a ausência de sinais clínicos, isso contribuiu para rápida disseminação da doença (GAO, et al. 2021).

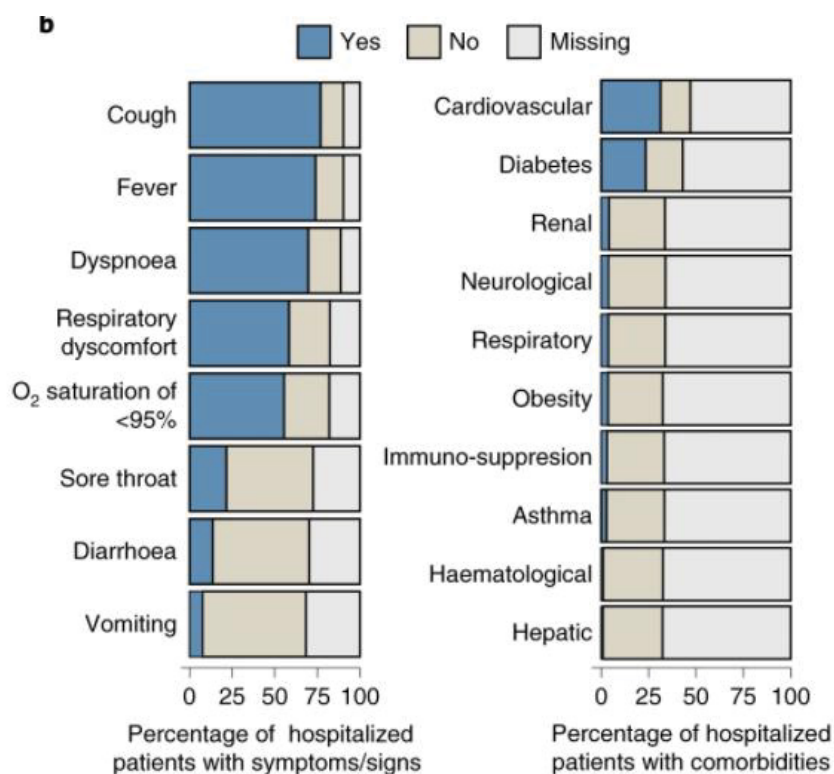
De acordo com o estudo de Gao, et al. (2021) os sintomas leves incluem: febre, tosse, mal-estar, fadiga, dispneia, dor de garganta e dor de cabeça. Moderados incluem manifestações de pneumonia. Dentre os sintomas graves estão: falta de ar, frequência respiratória ≥ 30 , saturação de oxigênio $\leq 93\%$. E os casos críticos envolvem o progresso da doença para insuficiência respiratória e necessidade de ventilação mecânica, choque, requer tratamento de monitoramento em UTI.

Em maio de 2020, a maioria dos sintomas relatados por pacientes hospitalizados com covid-19 foram tosse, febre e dispneia (FIGURA 6). Esses três sintomas fazem parte da definição de caso de infecção respiratória aguda grave no Brasil. Além disso, 68% dos indivíduos com covid-19 eram hipóxicos (O_2 saturação $<95\%$), refletindo a gravidade geral dos casos relatados no SIVEP-Gripe (SOUZA, et al. 2020).

Alguns sintomas menos comuns são tontura, dor abdominal, náusea, dor de cabeça, vômito e diarreia (RAUF, et al. 2020).

Devido a resposta imune do hospedeiro, o vírus pode causar danos em outros órgão também, como alterações hepáticas, dano renal (em casos graves pode ser necessário diálise), acidentes vasculares (possivelmente às custas da formação de microtrombos), convulsões e alterações cognitivas no Sistema Nervoso Central (SNC), causar conjuntivite, pode ainda provocar infarto agudo do miocárdio e eventos tromboembólicos e, até mesmo, coagulação intravascular disseminada (VIEIRA, 2020).

FIGURA 6 - SINTOMAS, SINAIS E COMORBIDADES DE PACIENTES HOSPITALIZADOS



FONTE: SOUZA (2020).

Os indivíduos podem ter diferentes sinais clínicos. Estudos têm demonstrado que as infecções assintomáticas são mais comuns em populações de indivíduos jovens e de meia-idade, sem uma doença de base (GAO, et al. 2021).

4 COVID-19 EM CRIANÇAS

Um estudo realizado na Islândia na população em geral relatou que crianças com menos de 10 anos tinham metade da probabilidade de serem diagnosticadas com SARS-CoV-2 do que crianças com mais de 10 anos ou adultos (GAUTRET, et al. 2020).

No trabalho de Brito et al. (2020) há três teorias que tentam elucidar o comportamento da infecção por SARS-CoV-2 na criança, no adulto e no idoso. A primeira delas se baseia na diferença de expressão da ECA-2 nas células de crianças e adultos/idosos. Acredita-se que a prevalência da ECA-2 possa ser menor na população pediátrica. Além disso, o sexo também poderia afetar a expressão de ECA-

2. Níveis circulantes de ECA-2 são mais elevados em homens do que em mulheres. Em conjunto, esses resultados corroboram os dados epidemiológicos que mostram que a gravidade e letalidade são maiores no sexo masculino em relação ao feminino. A segunda teoria relaciona-se com a diferença qualitativa entre a resposta imune de crianças, adultos e idosos contra o SARS-CoV-2. A exposição contínua a antígenos durante o envelhecimento, juntamente com a involução tímica, resulta em uma mudança na distribuição de linfócitos T imaturos para linfócitos T de memória e linfócitos T efetores; esse processo é acompanhado pela perda de moléculas com estimulatórias, como CD27+ e CD28+, resultando em maior suscetibilidade às infecções. Além disso, o processo de envelhecimento está associado à maior produção de citocinas pró-inflamatórias. Por fim, a última teoria se baseia na presença simultânea de outros vírus no tecido pulmonar e/ou na mucosa das vias aéreas, uma situação bastante recorrente em crianças pequenas. Essa condição poderia resultar em um processo de competição entre o SARS-CoV-2 e os demais vírus que colonizaram previamente a região, os quais estariam limitando o desenvolvimento e a expansão do SARS-CoV-2.

5 DETECÇÃO DE SARS-CoV-2

O padrão ouro para identificação de SARS-CoV-2 é a detecção molecular. É importante ressaltar que a carga viral pode cair de seu nível máximo no início da doença para níveis muito baixos com o passar dos dias, consequentemente, falsos negativos podem ser comuns, portanto, mais de um método de detecção deve ser adotado para confirmar um diagnóstico de covid-19 (HU, et al. 2020).

A detecção do vírus por RT-PCR em tempo real é o teste laboratorial de escolha para o diagnóstico de pacientes sintomáticos na fase aguda. É importante ressaltar, que pacientes assintomáticos, possuem valor preditivo relativamente baixo, o que significa que um resultado negativo não exclui a infecção. Da mesma forma, em pacientes convalescentes, a tendência é uma menor recuperação de RNA viral no material coletado (SBPC, 2020).

Os testes sorológicos SARS-CoV-2 que detectam anticorpos para a proteína N ou S podem complementar o diagnóstico molecular, nas fases tardias após o início da doença ou para estudos retrospectivos (HU, et al. 2020; VIEIRA, et al. 2020).

Testes imunológicos vem ganhando destaque, pois este possibilita a realização de testes em maior escala em relação aos moleculares, disponibiliza resultados em menos de 1 hora, e não necessitam de estrutura laboratorial (SBPC, 2020).

Em relação aos testes imunológicos, é importante ressaltar que fatores individuais determinam a resposta imunológica do indivíduo, resultando em variação no tempo de aparecimento dos anticorpos. Anticorpos das classes IgA e IgM, aparecem em média a partir do 7º dia desde o início dos sintomas, seguido pela elevação dos níveis de IgG (SBPC, 2020).

Para a realização de ensaios imunológicos, estão disponíveis algumas tecnologias: ELISA, quimioluminescência e imunocromatografia, sendo o último conhecido popularmente como “teste rápido” (SBPC, 2020).

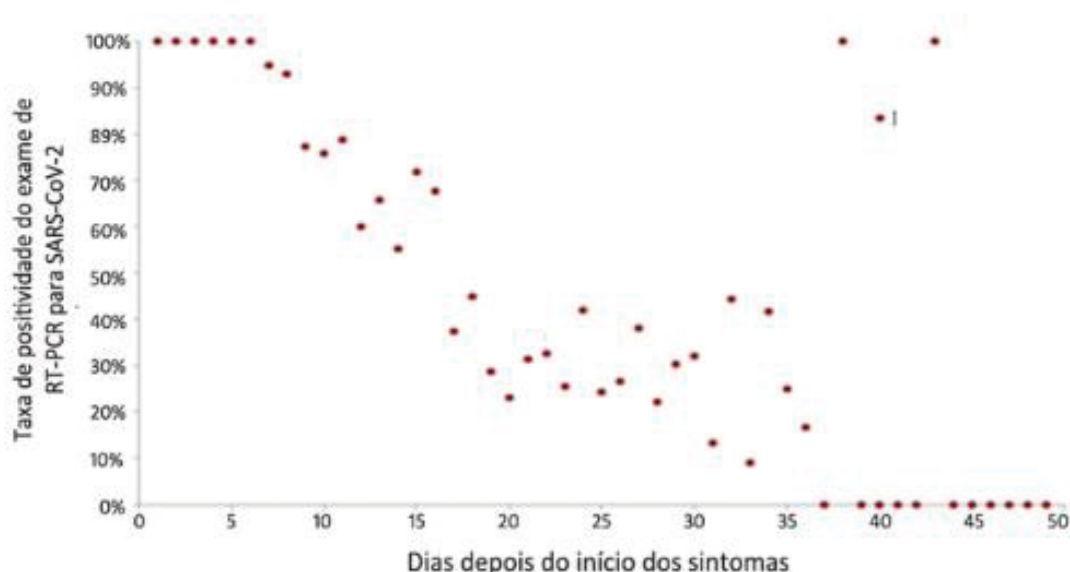
5.1 RT-PCR (Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction)

Essa técnica é relatada na literatura como principal método diagnóstico de covid - 19, pois detecta o material genético de SARS-CoV-2 com alta sensibilidade (NETO, et al. 2021).

As técnicas moleculares dependem da fase pré analítica, necessitando de uma boa técnica de coleta de material de naso e orofaringe e/ou trato respiratório inferior, sua conservação e transporte até o momento da análise. Os materiais do trato respiratório inferior (escarro, lavado broncoalveolar) tendem a apresentar maior positividade do que aqueles do trato respiratório superior (swab combinado de naso e orofaringe) (SBPC, 2020; VIEIRA, et al. 2020).

Se todos os cuidados forem devidamente seguidos durante a fase pré analítica, esta técnica é capaz de detectar o RNA viral em material coletado no período de 4 a 6 dias após a infecção. Um dos requisitos da RT-PCR é a alta carga viral para evitar falsos resultados, a partir do sexto dia a taxa de positividade do exame para SARS-CoV-2 diminui gradativamente como podemos observar na FIGURA 7 (MENEZES, et al. 2020; NETO, et al. 2021).

FIGURA 7 - TAXA DE POSITIVIDADE DA RT-PCR PARA SARS-COV-2 A PARTIR DO INÍCIO DOS SINTOMAS



FONTE: MENEZES, 2020.

Muitos pesquisadores que utilizaram a RT-PCR, usaram diferentes métodos e sistemas com diferenças entre o modo de execução, seguindo as instruções do fabricante para a realização da RT-PCR ou fazendo adaptações no método. Para a detecção do RNA viral, pesquisadores se basearam nos genes ORF1ab e da proteína nucleocapsídica (NP), para a confirmação (NETO, et al. 2021).

Outra diferença observada entre os fabricantes dos testes foi o valor do ciclo limiar (*Cycle Threshold* - CT). O CT ou valor limiar, corresponde ao limite de ciclos de RT-PCR necessários para atingir o nível de fluorescência. É importante enfatizar que a menor quantidade de ciclos de RT-PCR corresponde a uma amostra com maior carga viral. Portanto, cada fabricante determina um valor do CT considerando seus sistemas e especificações. O valor de CT variou entre 40, 38 e 37 para testagem positiva (NETO, et al. 2021).

Os resultados estão disponíveis dentro de algumas horas a dois dias. No entanto, a falta de reagentes no mercado e a alta demanda de amostras têm causado sobrecarga aos laboratórios e atraso na liberação de resultados (MENEZES, et al. 2020).

Técnicas moleculares exigem equipe com conhecimento e treinamento técnico especializado para operar equipamentos, pois são de alto custo, e o laboratório deve atender aos requisitos de nível 2 ou mais de biossegurança (MENEZES, et al. 2020).

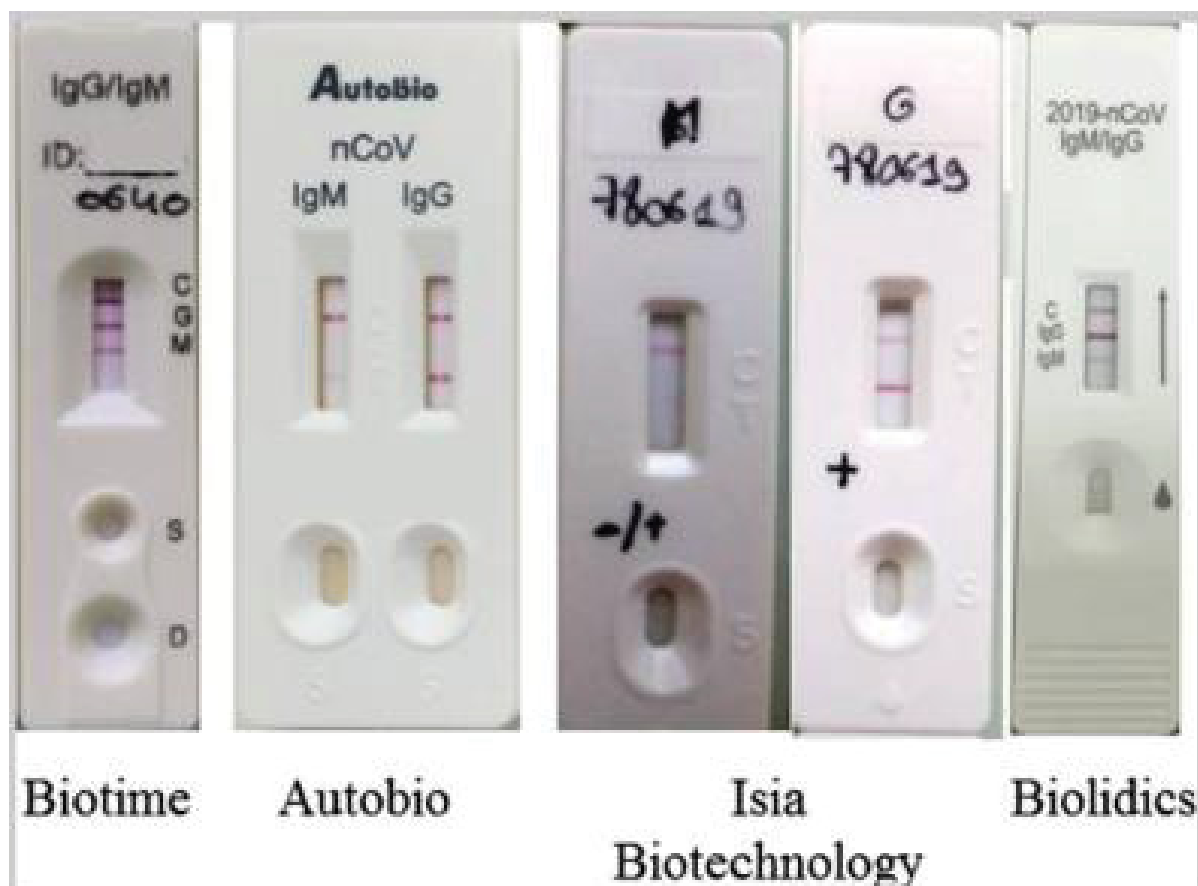
5.2 IMUNOCROMATOGRAFIA

Imunocromatográfico é o método utilizado pelos testes rápidos, este consiste na busca da reação de anticorpos imunoglobulina M (IgM) ou imunoglobulina G (IgG) no sangue (SHEN et al., 2020).

Os anticorpos são produzidos e secretados pelos linfócitos B do sistema imunológico quando há exposição do organismo humano ao patógeno. A IgM é geralmente o primeiro anticorpo a ser secretado por possuir uma estrutura pentâmera que elimina patógenos antes da produção da IgG, sendo essa última utilizada como anticorpo de memória, assim realizando um ataque específico, evitando o organismo adoecer devido a exposição do mesmo patógeno (NETO, et al. 2021).

O teste rápido é um dispositivo composto por um local de adição da amostra (sangue total, soro ou plasma) junto a um tampão de diluição e a janela de leitura, que consiste em uma tira de nitrocelulose onde ocorre a reação dos anticorpos junto à amostra biológica do paciente (FIGURA 8). A presença apenas da linha de controle é interpretada como resultado negativo. Já a presença da linha de controle juntamente com a linha de anticorpo IgM (anticorpo de fase aguda da infecção) ou IgG (anticorpo de memória imunológica da infecção) indicam um resultado positivo para o teste. A ausência da linha de controle, independente se alguma linha de anticorpo apareceu, é interpretada como teste inválido, ou seja, o mesmo deve ser descartado já que indica um resultado inconclusivo (NETO, et al. 2021; SOUSA, et al. 2021).

FIGURA 8 - TESTES IMUNOCROMATOGRAFÍCOS PARA A DETECÇÃO DE ANTICORPOS CONTRA SARS-COV-2.



FONTE: DEMEY (2020).

O método imunocromatográfico apresenta como vantagem o rápido resultado do teste, economia de capital, e facilidade de execução. A sensibilidade do teste rápido também foi descrita como excelente nos estudos de Demey et al. (2020), o mesmo relata que a sensibilidade e a especificidade dos testes rápidos em busca de anticorpos IgM e IgG aumentam com o passar do 6º e 7º dia após o primeiro dia dos sintomas, tendo uma sensibilidade maior após o 15º dia, assim liberando um resultado qualitativo.

5.3 QUIMIOLUMINESCÊNCIA

Esse método quantifica a concentração de anticorpos em uma amostra, através de uma reação química que gera luz. Recomenda-se fazer a coleta de sangue por punção venosa, a partir do 7º dia de manifestações clínicas (SOUSA, et al. 2021).

O teste pode detectar anticorpos IgM, predominantes na resposta imune primária, que está presente na fase aguda, pois são os primeiros a serem produzidos, a partir do 7º dia, porém apresentam menos especificidade para combater o vírus. Assim como as imunoglobulinas IgG, que aparecem tardiamente, na fase de memória, em média de até 30 dias após o contato com o vírus, apresentam maior especificidade (SOUSA, et al. 2021).

Resultado positivo: IgM positivo e IgG negativo indicam infecção aguda. IgM e IgG positivos indicam infecção em processo, com transição para imunidade adquirida, com aumento progressivo de IgG. IgM negativo e IgG positivo indicam imunidade adquirida, ou seja, o paciente já teve contato com o vírus previamente (SOUSA, et al. 2021).

6 REINFECÇÃO POR SARS-CoV-2

Desde o início da pandemia, muitos trabalhos têm relatado um teste re-positivo para pacientes para o vírus, usando a técnica de RT-PCR. A maioria dos sintomas das pessoas que apresentaram reinfecção eram leves, mas alguns progrediram e evoluíram para óbito (DAO, et al. 2020).

A porcentagem de indivíduos infectados durante o período de recuperação variou muito, na Coreia do Sul, até 19 de abril de 2020, foram detectados 3,3%, na China a re-infecção variou de 9,5% até 30,8%, e no Irã foi descrita uma re-infecção pelo vírus de 69,2% em pacientes recuperados (DAO, et al. 2020).

Uma das causas de re-positividade para o vírus, é que no momento da alta, o teste RT-PCR tenha gerado um resultado falso-negativo. Isso ocorre principalmente por amostragem de baixa qualidade, onde os esfregaços não continham uma quantidade suficiente de materiais celulares. Além disso, a inativação térmica também diminui a sensibilidade dos testes de RT-PCR para SARS-CoV-2. A amostragem de esfregaço nasal, em vez de esfregaços da garganta para o teste SARS-Cov-2, pode reduzir a taxa de falsos negativos dos testes de ácido nucleico. . Os testes PCR também podem gerar resultados falso-positivos devido a contaminação durante os procedimentos laboratoriais e reatividade cruzada com outros coronavírus humanos (DAO, et al. 2020).

No entanto, pode ocorrer ainda reinfecção por cepas diferentes de SARS-CoV-2, ou reativação do vírus, para diferenciá-las é necessário fazer uma análise genética do vírus. Fatores virológicos, estado de imunidade do hospedeiro e grau de imunossupressão são fatores de risco potenciais para a reativação do vírus SARS-CoV-2. Outra causa de testes re-positivos entre pacientes que receberam alta é que eles podem ter sido expostos a uma superfície ambiental contaminada, como nas enfermarias de hospitais, onde uma alta carga viral foi detectada no ambiente (DAO, et al. 2020).

O estudo de DUGGAN et al (2021), ao relatar um caso, discute sobre a presença prolongada de material genético em um hospedeiro, mesmo após a eliminação do vírus vivo e resolução sintomática. De acordo com ele, a detecção de material genético, apenas por RT-PCR, não se correlaciona necessariamente com a infecção ativa ou infectividade. O teste impreciso é outra explicação alternativa para a infecção recorrente. A sensibilidade do RT-PCR para SARS-CoV-2 foi relatada entre 66 e 80%, dependendo do instrumento usado. Este trabalho investigou a possibilidade de o segundo teste ser falso-positivo, para isso analisou o limiar do ciclo necessário para a detecção, e este era relativamente alto, sugerindo uma carga viral baixa. Isso pode ser explicado pela eliminação prolongada de vírus de baixo nível ou pela inadequação da amostra enviada.

7 PLASMA CONVALESCENTE E HIPERIMUNOGLOBULINA

No início da pandemia de covid-19, plasma convalescente foi usado na China para tratar pacientes hospitalizados com covid-19. Pouco tempo depois, esse tratamento passou a ser usado em vários outros países, incluindo Estados Unidos. Em março de 2020, - a *Food and Drug Administration* (FDA) autorizou a expansão do acesso ao plasma convalescente para o tratamento de covid-19 grave ou com risco de vida em aplicações de novos medicamentos investigacionais de emergência em pacientes individuais (KÖRPER, et al. 2021.; PAU, et al. 2020).

Os anticorpos produzidos pelo corpo como uma de suas defesas contra infecções são encontrados na fração líquida do sangue chamada plasma. O plasma de pessoas que se recuperaram do vírus covid-19 contém anticorpos covid-19 e pode ser usado para fazer duas preparações: plasma convalescente (PC), que é o plasma que contém esses anticorpos, e imunoglobulina hiperimune, que é mais concentrada

e, portanto, contém mais anticorpos. O plasma convalescente e a imunoglobulina hiperimune têm sido usados com sucesso para tratar alguns vírus (PIECHOTTA, et al. 2021).

No Brasil, a coleta e transfusão de PC para uso experimental no tratamento de pacientes com covid-19 foram regulamentadas por meio da Nota Técnica Nº 21/2020, da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e do Ministério da Saúde, publicada em 08 de abril de 2020, e que contempla orientações para serviços de hemoterapia sobre os procedimentos de coleta, processamento, armazenamento, transporte e transfusão de plasma convalescente (BRASIL, 2020).

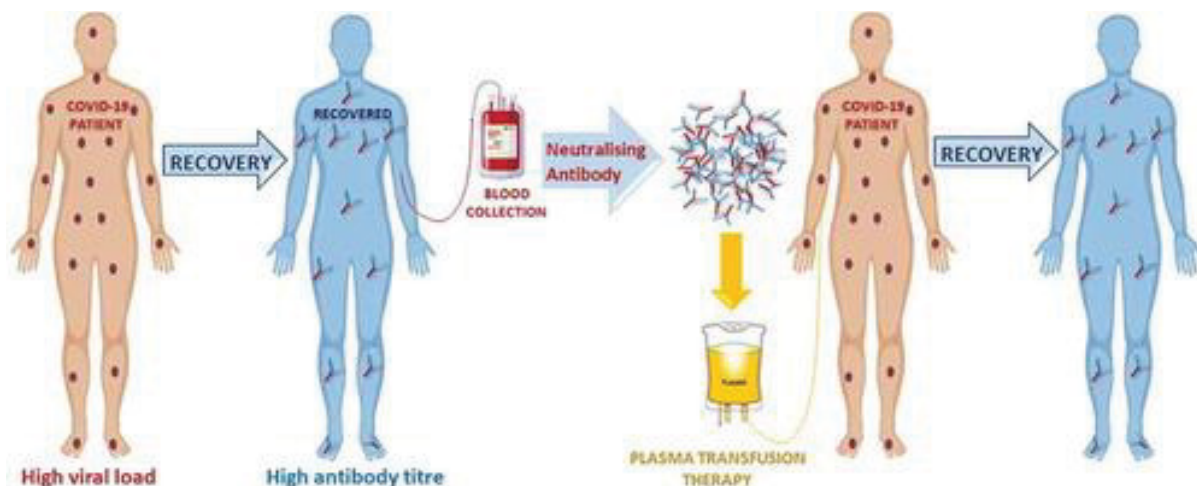
No passado, foi usado o plasma para tratar doenças quando não havia vacina ou intervenções farmacológicas disponíveis. Algumas condições para as quais o plasma convalescente se mostrou eficiente são difteria, pneumonia pneumocócica, hepatite A e B, caxumba, poliomielite, sarampo e raiva (PIECHOTTA, et al. 2021). Também foi utilizado durante as epidemias de SARS-CoV, em 2003, MERS-CoV, em 2012, ebola em 2014 e H1N1 em 2009. Para estas condições, observou-se que o uso de plasma de pacientes recuperados resultou em benefícios clínicos, como redução de carga viral, redução do tempo de internação hospitalar e de mortalidade. (BRASIL, 2020; MATUOKA, et al. 2020).

7.1 Plasma convalescente

O Plasma convalescente (PC) ou imunoterapia passiva, contém anticorpos neutralizantes específicos do patógeno, que podem neutralizar as partículas virais. Ao neutralizar as partículas SARS-CoV-2, o tratamento precoce com plasma convalescente aumenta a capacidade do próprio paciente de eliminar o inóculo inicial (BRASIL,2020).

Pacientes que se recuperaram de covid-19 com um alto título de anticorpos neutralizantes podem ser fonte de plasma convalescente . A eficácia da terapia usando PC (figura 9) foi atribuída a imunoglobulinas / anticorpos hiperimunes ativos que podem inativar diretamente a carga viral e suprimir a viremia (GUPTA, et al. 2020).

FIGURA 9 - REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DA TERAPIA COM PLASMA CONVALESCENTE



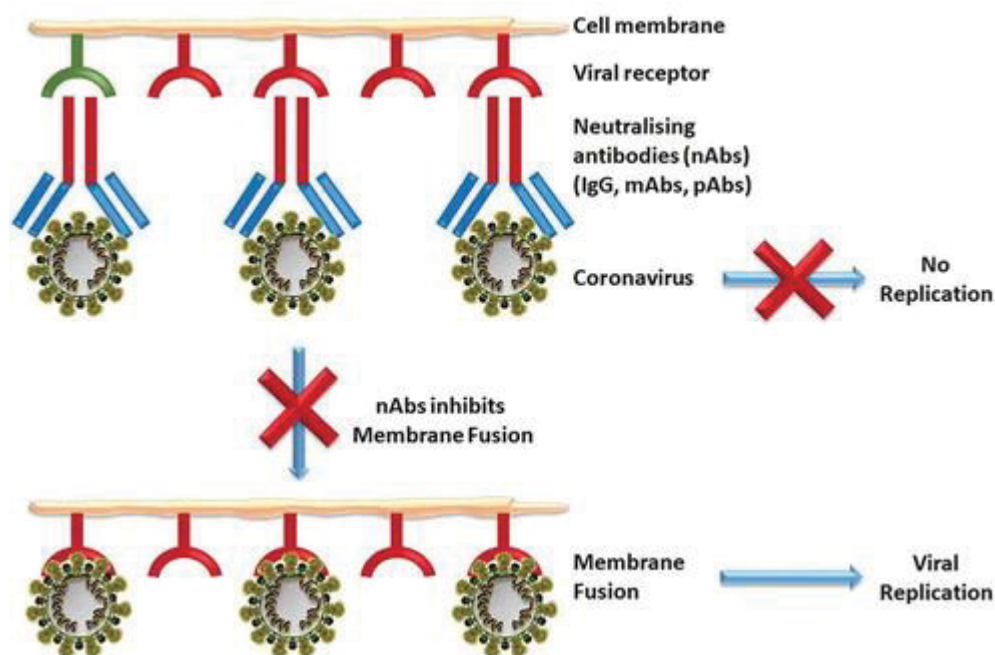
FONTE: GUPTA, (2020).

Autores sugeriram que a eficácia do plasma convalescente na redução do tempo de internação hospitalar depende da administração precoce da terapia, e o uso como profilaxia tem maior probabilidade de ser benéfico do que no tratamento de doenças graves (PIECHOTTA, et al. 2021).

Embora os anticorpos da imunoglobulina M (IgM) sejam os maiores e primeiros a serem formados, desaparecem após a linha de defesa inicial. Já os anticorpos da imunoglobulina G (IgG) mantêm a memória da doença por alguns meses, e permanecem nos fluidos corporais prontos para entrar em ação caso o vírus retorne (MINA, et al. 2021).

Estudos in vivo mostraram que os efeitos dos anticorpos neutralizantes (figura 10) no PC não se limitaram apenas a inibir a replicação viral, mas também incluíram a aceleração da eliminação das células infectadas, sendo considerados essenciais na proteção contra doenças virais (GUPTA, et al. 2020; WANG, et al. 2021).

FIGURA 10 - ANTICORPOS NEUTRALIZANTES QUE INIBEM A FUSÃO DA MEMBRANA VIRAL E IMPEDEM A REPLICAÇÃO



FONTE: GUPTA, 2020.

Uma das explicações para sua eficácia no início dos sintomas é que o anticorpo passivo funciona neutralizando o inóculo inicial, que é menor que o da doença estabelecida. Outra explicação é que o anticorpo modifica a resposta inflamatória, que também é mais facilmente alcançada durante a fase inicial (BRASIL, 2020). Até o momento, estudos concentram-se em adultos hospitalizados, incluindo os gravemente enfermos. Outro grupo de pacientes que pode se beneficiar são os pacientes com imunodeficiências herdadas ou adquiridas (WOOD, et al. 2021).

A coleta de PC não difere dos demais componentes do plasma, portanto não há necessidade de um local específico, podendo os mesmos locais que coletam plasma (usando coleta de sangue total ou aférese) antes do covid-19 realizar coleta de PC (BLOCH, et al. 2020). Todos os centros de sangue ou hospitais certificados devem ser licenciados para coletar plasma e precisam estar em conformidade com os requisitos regulatórios estaduais ou nacionais apropriados para coleta de sangue (BLOCH, et al. 2020). Não existe uma padronização do volume coletado, sendo que no trabalho de Bloch et al (2020) foram coletados entre 200 e 250 mL, enquanto no

trabalho de Altuntas et al (2021) a quantidade de PC coletado por aférese variou entre 200 a 600 mL.

O PC pode ser congelado a -25°C ou transfundido como um produto fresco. A maioria dos sistemas regulatórios exige que o PC seja rastreado informaticamente como um componente sanguíneo diferente do plasma comum para uso clínico (BLOCH, et al. 2020).

Em seu trabalho, Focasi, et al (2020) recomenda que o doador viva preferencialmente na mesma área que o receptor pretendido, devido a possíveis mutações nos antígenos virais alvos, com isso seria mais provável a presença de anticorpos contra a cepa prevalente naquela região.

7.1.1 Doadores de plasma convalescente e os pré-requisitos

De acordo com a OMS, podem ser doadores de PC indivíduos com idade entre 18 e 67 anos, que tenham sido pacientes que se recuperaram de covid-19 e que não tenham apresentado detecção de SARS-CoV-2 por reação em cadeia da polimerase quantitativa em tempo real (qRT-PCR) ou quaisquer sintomas relacionados após um período que variou entre os estudos (OLIVEIRA, et al. 2021).

Os doadores devem apresentar documentos que provem a evidência de covid-19, seja por um teste molecular para SARS-CoV-2, normalmente realizado durante a infecção ativa, seja pela presença de anticorpos contra SARS-CoV-2, após resolução dos sintomas (BLOCH, et al. 2020).

Os doadores do PC precisam satisfazer os mesmos critérios de elegibilidade que os doadores de sangue comunitários, visto que são requisitos que têm como objetivo preservar a segurança do doador e, ao mesmo tempo, proteger o receptor contra o risco de infecções transmissíveis por transfusão (BLOCH, et al. 2020).

Devido à redução no número de doadores de sangue no Estados Unidos da América, o FDA (*Food and Drug Administration*) dos EUA concluiu que algumas políticas atuais relativas à elegibilidade do doador poderiam ser modificadas sem comprometer a segurança do receptor. Algumas alterações foram para homens que teriam tido relações com outro homem e para quem tem tatuagens e piercing recentes, o período de adiamento para ambos passou de 12 para 3 meses (BLOCH, et al. 2020; MARKS, 2020).

Além das recomendações gerais da OMS, os critérios para doação também podem variar de acordo com o país. Na República da Turquia, os doadores deveriam apresentar evidência de covid-19 documentada por um teste laboratorial, resolução dos sintomas pelo menos 14 dias antes da doação e resultados negativos para COVID-19 no ato da doação. Além dos testes de amplificação de ácido nucléico, todos os doadores foram testados sorologicamente para HBsAg, anti-HCV, anti-HIV 1–2 e anticorpos anti-sífilis (ALTUNTAS, et al. 2021). Dependendo da política do país/estabelecimento de sangue, as mulheres que tiveram filhos podem ter sua doação de sangue adiada como parte da mitigação da TRALI (Lesão Pulmonar Aguda Relacionada a Transfusão). A TRALI é uma síndrome que se caracteriza por dispneia/desconforto respiratório agudo após uma transfusão sanguínea. Qualquer hemocomponente que contenha plasma pode desencadear TRALI. Sua incidência não é bem estabelecida, estudos relatam que sua ocorrência é maior do que a notificação (BLOCH, et al. 2020; BRASIL, 2010).

De forma geral, um mínimo de 14 dias após a resolução dos sintomas é um critério aplicado de forma consistente para doação em todos os países. No entanto, os países diferem em relação aos seus requisitos para repetir o teste negativo para SARS-CoV-2. Entre 14 e 28 dias, alguns países exigem um teste molecular negativo (por exemplo, de swab nasofaríngeo) antes de permitir a doação. Essa exigência foi estabelecido mais pelo risco existente para a equipe de coleta, do que por preocupação com a transmissão transfusional de SARS-CoV-2 (BLOCH, et al. 2020).

Os doadores em potencial passam por uma triagem pré-doação, garantindo o atendimento dos critérios específicos de PC. Parte dessa triagem pode ser realizada por telefone ou e-mail, evitando o contato com os profissionais de saúde. As perguntas abordam sobre data inicial e resolução dos sintomas, bem como sobre o estado de saúde do doador (BLOCH, et al. 2020).

7.1.2 Recrutamento de doadores

Uma das formas de se abordar doadores de PC é a realização de triagem da população regular de doadores de sangue, buscando a presença de anticorpos anti-SARS-CoV-2. Em áreas endêmicas, esta estratégia fornece muitos doadores aptos; entretanto é a abordagem de menor custo-benefício pois requer um grande orçamento (FOCOSI, et al. 2020). Outra forma seria recrutar pacientes que receberam

alta hospitalar. Esta abordagem é altamente custo-efetivo, mas a probabilidade de que os pacientes que necessitaram de hospitalização sejam idosos com comorbidades é alta sendo, portanto, incapazes de doar (FOCOSI, et al. 2020).

Tanto a mídia formal (por exemplo, meios de comunicação) quanto a mídia social aumentaram a consciência pública sobre o covid-19 e a potencial eficácia do PC. Isso ajudou a estimular a autoidentificação, por meio da qual os pacientes recuperados se ofereceram para doar. Há também esforços paralelos de recrutamento ativo por hemocentros e hospitais, por meio da identificação de pacientes durante a admissão ou exames (BLOCH, et al. 2020).

Sempre que permitido pelos regulamentos de privacidade, profissionais de saúde fazem ligações para casos positivos em quarentena domiciliar para solicitar doações, sendo que alguns deles provavelmente são doadores regulares. No entanto, pacientes com sintomas leves podem desenvolver anticorpos de baixo título, tornando a titulação de anticorpos ainda mais importante nas abordagens populacional e domiciliar (FOCOSI, et al. 2020).

No momento do recrutamento, as informações sobre o PC são fornecidas aos doadores, incluindo a elegibilidade para doação, a aplicação pretendida de uso, método de coleta e o próprio processo de doação (BLOCH, et al. 2020).

7.1.3 Procedimento

A coleta de plasma convalescente para COVID-19 deve ser realizada em serviço de hemoterapia, devidamente regularizado junto a Vigilância Sanitária, cumprindo os requisitos técnicos e regulatórios definidos pela Resolução da Diretoria Colegiada da Anvisa - RDC 34, de 11 de junho de 2014 e Portaria de Consolidação nº 5, de 28 de setembro de 2017 (BRASIL, 2020).

De acordo com o Ministério da Saúde (BRASIL, 2020), a administração de PC deve atender às seguintes condições: disponibilidade de uma população de doadores que tenha se recuperado da doença e possa doar soro convalescente, instalações de bancos de sangue para processar as doações de soro, disponibilidade de ensaios, incluindo ensaios sorológicos, para detectar SARS-CoV-2 e avaliar a neutralização viral, suporte laboratorial de virologia para realizar esses ensaios, e existência de protocolos profiláticos e terapêuticos, que deveriam idealmente incluir ensaios clínicos randomizados para avaliar a eficácia de qualquer intervenção e medir as respostas

imunes e conformidade regulatória, incluindo a aprovação do conselho de revisão institucional, que pode variar dependendo da localização.

O plasma convalescente é doado por um procedimento chamado aférese, nesse processo os componentes celulares e solúveis do sangue são separados através de um equipamento específico, o qual extrai somente o componente desejado do sangue. Nesse caso, só o plasma é retirado (CONCEICAO, et al. 2020).

Com a aférese é possível coletar até 600 ml de plasma, que pode ser utilizado para três doses. Além disso, as pessoas podem doar uma vez por semana, diferente da doação de sangue convencional, que só pode ser feita novamente com um intervalo de 60 a 90 dias. O plasma deve ser congelado, armazenado separadamente e utilizado posteriormente caso haja a necessidade em algum paciente com Covid-19. A transfusão deve ser feita apenas com autorização do médico responsável (SECRETARIA DA SAÚDE DO PARANÁ, 2021).

A eficácia desta terapia tem sido associada ao título de anticorpos neutralizantes no PC, uma vez que se verificou variação significativa na literatura. Além disso, não existe uma padronização dos métodos de detecção e índices para avaliação do título de anticorpos. Também não existe uma dose padrão de transfusão de PC, sendo que a faixa comumente usada na prática clínica está entre 200 e 500 ml, com regime de dose única ou dupla. A dificuldade de determinação da dose ideal reside na variação dos títulos de anticorpos (OLIVEIRA,et al. 2021; WANG, et al. 2021).No Irã, pacientes em estado grave receberam 400 mL de PC, além do tratamento padrão. Na Índia, adultos hospitalizados foram randomizados para receber 2 doses de 200 mL de PC (com um título de anticorpo neutralizante (nAb) mediano de 1:40, administrado com 24 horas de intervalo) ou controle, além de cuidados padrão (WOOD, et al. 2021).

7.1.4 Riscos para o doador

Os doadores pela primeira vez apresentam maior risco de eventos adversos associados à doação (como reações vasovagais) do que os doadores recorrentes. De modo geral, também existem riscos e complicações inerentes ao procedimento de punção venosa e aférese (por exemplo, hipocalcemia durante a aférese) (BLOCH, et al. 2020).

Por outro lado, a plasmaférese também poderia beneficiar adicionalmente o doador convalescente de covid-19, reduzindo o estado protrombótico, tanto por meio de anticoagulantes à base de citrato administrados durante a doação, como pela remoção de componentes viscosos de alto peso molecular (FOCOSI, et al. 2020).

7.1.5 Desfecho da terapia com PC em indivíduos com covid-19

O estudo de Snow, et al (2021), e Körper, et al (2021) não associaram o tratamento com PC com redução na admissão na UTI em comparação com o tratamento padrão, nem redução na necessidade de ventilação mecânica, ou oxigênio suplementar. O trabalho de Altuntas, et al. (2021) não apontou diferenças quanto ao tempo de permanência no hospital.

Outro estudo que não aponta para resultados satisfatórios após o uso de PC é de Bégin (2021). De acordo com este trabalho, o uso de plasma convalescente para o tratamento de pacientes hospitalizados com covid-19 não reduziu o risco de intubação ou morte em 30 dias de tratamento. Seu uso também não foi associado a uma melhoria em qualquer um dos resultados de eficácia secundários. Ao contrário, a frequência de eventos adversos graves foi maior no grupo de plasma convalescente em comparação com o grupo de tratamento padrão (33,4% versus 26,4%; RR = 1,27, IC 95% 1,02-1,57).

Por outro lado, existem muitos estudos que associam resultados positivos após o tratamento com PC, como redução na gravidade da doença e menor tempo de permanência na UTI de grupos que receberam PC (ALTUNTAS, et al. 2021; OLIVEIRA, et al. 2020).

O ensaio clínico relatado no estudo de Kloypan, et al (2021) mostra que pacientes tratados com PC tiveram uma taxa de mortalidade de 22,3 % comparado a 25,8% dos pacientes tratados com tratamento padrão. O trabalho de Oliveira, et al (2021) também apontou para uma redução de 35% a 50% na mortalidade. O mesmo cenário pode ser visto no trabalho de Wang, et al. (2021), o qual também confirma uma diminuição da mortalidade, em adultos hospitalizados, de graves a críticos, que receberam PC. Neste grupo, a taxa de mortalidade foi de 10,49%, contra 24,49% de pacientes que não foram tratados com PC.

Um estudo realizado nos hospitais dos Estados Unidos da América, através de uma base de dados obtidos do *Blood Centers of America*, rastreou o número de

unidades de PC dispensadas a hospitais por organizações de bancos de sangue e correlacionou esse uso com dados de admissão hospitalar e mortalidade. Observou-se que a queda no uso de PC pelos hospitais foi associada a um aumento na mortalidade de pacientes com covid-19 hospitalizados (CASADEVALL, et al. 2021).

O tratamento com PC pode levar a uma redução na mortalidade e diminuir o número de pacientes hospitalizados progredindo para a UTI. Além disso, o PC pode reduzir o tempo de permanência na UTI em pacientes criticamente enfermos (PIECHOTTA, et al. 2021). No trabalho de Altuntas, et al (2021) foi demonstrado que pacientes que receberam o PC precisaram de menos suporte de ventilação mecânica em relação ao grupo controle. Oliveira, et al (2020) apontou para uma redução de 26% no tempo de internação dos pacientes tratados com PC. O trabalho de Matuoka, et al (2020) apontou que 30% (3/10) de um grupo de doentes que receberam plasma tiveram alta hospitalar e nenhum evoluiu a óbito, enquanto no grupo controle, 30% dos pacientes (3/10) faleceram e nenhum recebeu alta hospitalar.

Outro estudo sobre o tratamento com PC em pacientes com covid-19 grave mostrou melhora significativa dos sintomas clínicos, com aumento da saturação da oxi-hemoglobina após o terceiro dia de transfusão, redução das lesões pulmonares, melhora dos critérios laboratoriais de rotina e da função pulmonar, acompanhada por rápida neutralização da viremia, utilizando 200mL de PC proveniente de doadores recentemente recuperados com títulos de anticorpos neutralizantes entre 1:160-640 (OLIVEIRA, et al. 2020).

Melhores desfechos primários e secundários são observados entre os pacientes que receberam uma quantidade maior de anticorpos neutralizantes, sendo que melhores resultados podem ser alcançados pelo tratamento com alta dose de PC (KÖRPER, et al. 2021).

7.1.6 Eventos adversos aos pacientes relacionados a terapia utilizando PC e Assistência Farmacêutica

O volume de plasma, quando aplicado em grandes quantidades, pode causar hemodiluição, afetando a concentração e o efeito terapêutico dos medicamentos.

Para minimizar esse problema, os farmacêuticos devem desenvolver programas individualizados de ajuste de medicamentos com base no peso do paciente, volume plasmático, dose plasmática de infusão e taxa de ligação às proteínas plasmáticas (WANG et al. 2021).

Pacientes que recebem o PC podem apresentar sintomas incluindo febre ou calafrios, reações alérgicas e lesão pulmonar aguda relacionada à transfusão. Além disso, a transferência de fatores de coagulação presentes em produtos de plasma é potencialmente prejudicial para pessoas com covid-19, que já apresentam um risco aumentado de eventos tromboembólicos. As transfusões de plasma também são conhecidas por causar sobrecarga circulatória associada à transfusão (PIECHOTTA, et al. 2021).

O estudo de Bégin, et al. (2021) relatou que eventos adversos graves ocorreram em 205 (33,4%) de 614 pacientes no grupo que recebeu plasma convalescente em comparação com 81 (26,4%) de 307 pacientes no grupo que recebeu tratamento padrão. Relata, ainda, que a maioria desses eventos piorou a hipoxemia e a insuficiência respiratória.

Outras reações adversas iniciais menos comuns à terapia com imunoglobulina são complicações pulmonares, como embolia pulmonar, edema pulmonar e derrame pleural (BÉGIN, et al. 2021; PIECHOTTA, et al. 2021).

Além disso, uma preocupação adicional deve ser relativa aos riscos potenciais dos medicamentos no plasma doado. A medicação tomada pelo doador do plasma para transfusão pode causar uma reação transfusional anafilática no receptor. Como os pacientes com covid-19 receberam antivirais, medicamentos antibacterianos, glicocorticóides e tratamento para complicações relacionadas ao vírus devido à necessidade médica, esses medicamentos podem ter permanecido no plasma doado pelos pacientes convalescentes com covid-19. No entanto, devido à urgência da epidemia e à condição crítica dos pacientes, a maioria dos médicos não dá muita atenção ao risco de que o PC possa conter medicamentos. Para evitar esses riscos, os farmacêuticos devem conduzir a assistência farmacêutica em pacientes com PC, embora a quantidade residual e o efeito de medicamentos existentes nesse plasma ainda sejam incertos (WANG, et al. 2021).

8 IMUNOGLOBULINA HIPERIMUNE

A globulina hiperimune é derivada de indivíduos com altos títulos de anticorpos para patógenos específicos e tem sido usada com sucesso no tratamento de infecções como citomegalovírus e influenza H1N1. Devido à necessidade de um tratamento rápido para covid-19, seu uso foi considerado para tratar a infecção por SARS-CoV-2(NGUYEN, et al. 2020).

Quando comparada ao plasma convalescente, a imunoglobulina hiperimune tem a vantagem de prevenir a transferência de fatores de coagulação potencialmente prejudiciais que estão presentes nos produtos plasmáticos. A quantidade e a concentração de anticorpos podem ser dosadas com mais precisão em comparação com o plasma convalescente e a imunoglobulina hiperimune pode ser preparada de maneira consistente e ser mais facilmente armazenada (PIECHOTTA, et al. 2021; WOOD, et al. 2021).

Devido à necessidade de reunir grandes volumes de plasma para obter o produto, sua disponibilidade é mais difícil (WOOD, et al. 2021).

9 CONCLUSÃO

Considerando-se as evidências disponíveis até o momento, os dados são insuficientes para endossar ou não a utilização de plasma convalescente para o tratamento de covid-19.

Com base nos resultados usando plasmaterapia convalescente, sugere-se uma possível melhora em casos graves de pacientes com covid-19, reduzindo o tempo de internação, gravidade da doença e mortalidade, com baixa frequência de eventos adversos em um número considerável de pacientes. No entanto, não é possível afirmar, de forma conclusiva, sobre a real relevância desse tratamento.

Algumas limitações são observadas nos estudos, como número reduzido de pacientes nos grupos de controle em comparação com o grupo de tratamento, geralmente devido à falta de compatibilidade do grupo sanguíneo com PC e uso concomitante ou prévio de outro tratamento. A falta de protocolos e treinamento padronizados para a equipe do estudo, bem como a diversidade no acompanhamento dos pacientes também ocasiona variações nos desfechos observados. Além disso, a ausência de uma normatização quanto ao título mínimo de anticorpos no plasma convalescente usado na terapia, principalmente devido à falta de padronização dos ensaios para anticorpos neutralizantes do SARS-CoV-2, resulta em desfechos que variam em cada estudo e torna difícil determinar a eficácia dessa abordagem.

REFERÊNCIAS

- ALTUNTAS, F.; ATA, N.; YIGENOGLU, T.N. et al. Convalescent plasma therapy in patients with COVID-19. **Transfus Apher Sci.** 2021 Feb; 60(1): 102955. doi: 10.1016/j.transci.2020.102955.
- BAQUI, P.; BICA, I.; MARRA, V. et al. Ethnic and regional variations in hospital mortality from COVID-19 in Brazil: a cross-sectional observational study. **The Lancet Global Health.** V. 8, P.1018-e1026, 2020.
- BÉGIN, P.; CALLUM, J.; ARNOLD, D. M. Convalescent plasma for hospitalized patients with COVID-19: an open-label, randomized controlled trial. **Nature Medicine,** 2021.
- BLOCH, E.; M.; GOEL, R.; WENDEL, S. et al. Guidance for the procurement of COVID-19 convalescent plasma: differences between high- and low-middle-income countries. **Vox Sanguinis.** 2021, 116, 18–35.
- BRASIL, MINISTÉRIOS DA SAÚDE. **Utilização de plasma convalescente para tratamento de COVID-19.** Brasília, DF. 2020.
- BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Aspectos hemoterápicos relacionados a Trali (Lesão Pulmonar Aguda Relacionada à Transfusão): medidas para redução do risco.** Brasília, DF. 2010.
- BRITO, S. B. P.; BRAGA, I. O.; MORAES, M. M.; Immunopathological mechanisms involved in SARS-CoV-2 infection. **J Bras Patol Med Lab.** 2020; 56: 1-10.
- BURKI, T. The origin of SARS-CoV-2. The fact that severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 derived from bat coronaviruses highlights inherent issues of the way we interact with the environment. **The lancet.** Vol 20 August, 2020.
- CASADEVALL, A.; DRAGOTAKES, Q.; JOHNSON, P. W. et al. Convalescent plasma use in the USA was inversely correlated with COVID-19 mortality. **Epidemiology and Global Health.** 2021;10:e69866 DOI: 10.7554/eLife.69866.
- CONCEICAO, L. C.; ALEXANDRE, J. D. V.O.; SILVA, L. A. et al. Coleta por aférese: um relato de experiência. **Hematology, Transfusion and Cell Therapy.** V.42, p.334, 2020.
- DAS, A.; AHMED, R.; AKHTAR, S. An overview of basic molecular biology of SARS-CoV-2 and current COVID-19 prevention strategies. **Gene Reports.** V. 23, June 2021, 101122.
- DAO, T. L.; HOANG, V. T.; GAUTRET, P. Recurrence of SARS-CoV-2 viral RNA in recovered COVID-19 patients: a narrative review. **Eur J Clin Microbiol Infect Dis.** 2021 Jan;40(1):13-25. doi: 10.1007/s10096-020-04088-z.

DEMEY, B.; DAHER, N.; FRANÇOIS, C. et al. Dynamic profile for the detection of anti-SARS-CoV-2 antibodies using four immunochromatographic assays. **J Infect.** 81(2): e6–e10. 2020.

DUARTE, P. RIVEROS, E. Understanding the cycles of COVID-19 incidence: Principal Component Analysis and interaction of biological and socio-economic factors. **Annals of Medicine and Surgery.** S2049-0801(21)00387-3. May, 2021.

DUGGAN, N. M.; LUDY, S. M.; SHANNON, B. C.; Is novel coronavirus 2019 reinfection possible? Interpreting dynamic SARS-CoV-2 test results. **Am J Emerg Med.** 2021 Jan; 39: 256.e1–256.e3.

FOCASI, D.; ANDERSON, A. O.; TANG, J. W.; et al. Convalescent Plasma Therapy for COVID-19: State of the Art. **AMS Journals.** Vol. 33, No. 4. 2020.

GAO, Z.; XU, Y.; SUN, C. et al. A systematic review of asymptomatic infections with COVID-19. **J Microbiol Immunol Infect.** 2021 Feb; 54(1)

GAUTRET, P.; MILLION, M.; JARROT, P. A. et al. Natural history of COVID-19 and therapeutic options. **Expert Review of Clinical Immunology.** V. 16, 2020 - Issue 12. doi.org/10.1080/1744666X.2021.1847640

GUPTA, A.; KARKI, R.; DANDU, H. R.; et al. COVID-19: benefits and risks of passive immunotherapeutics. **Human Vaccines & Immunotherapeutics** 2020, VOL. 16, NO. 12, 2963–2972.

HAMRE, D.; PROCKNOW, J. J.. A New Virus Isolated from the Human Respiratory Tract. **Experimental Biology and Medicine,** 1966. 121(1), 190–193. doi:10.3181/00379727-121-30734.

HARRISON, A. G.; LIN, T.; WANG, P.; Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis. **Trends Immunol.** 41(12): 1100–1115. 2020. <https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.it.2020.10.004>

HAWRYLUK, I.; MELLAN, T. A.; HOELTGEBAUM, H. et al. Inference of COVID-19 epidemiological distributions from Brazilian hospital data. **Journal of the royal society interface.** 2020. doi.org/10.1098/rsif.2020.0596

HU, B.; GUO, H.; ZHOU, P. et al. Características do SARS-CoV-2 e COVID-19. **Nature Reviews Microbiology.** V. 19, P. 141–154, 2021.

KIRTIPAL, N.; BHARADWAJ, S.; KANG, S. G. From SARS to SARS-CoV-2, insights on structure, pathogenicity and immunity aspects of pandemic human coronaviruses. **Journal of Molecular Epidemiology and Evolutionary Genetics of Infectious Diseases (MEEGID),** 2020.

KLOYPAN, C.; SAESONG, M.; SANGSUEMOON, J. et al. CONVALESCENT plasma for COVID-19: A meta-analysis of clinical trials and real-world evidence. **Eur J Clin Invest.** 2021;00:e13663. doi.org/10.1111/eci.13663

KÖRPER, S.; WEISS, M.; ZICKLER, D. et al. Results of the CAPSID randomized trial for high-dose convalescent plasma in patients with severe COVID-19. **J Clin Invest.** 2021;131(20):e152264. <https://doi.org/10.1172/JCI152264>.

KUBANKOVA, M.; HOHBERGER, B.; HOFFMANN, J. et al. Physical phenotype of blood cells is altered in COVID-19. **Biophysical Journal.** 27 May 2021.

KUMAR, S.; SAXENA, S. K.; Structural and molecular perspectives of SARS-CoV-2. **Methods.** 2021. <https://doi.org/10.1016/j.ymeth.2021.03.007>

LEÓN-MARTÍNEZ, L. D.; VEGA, L. S.; PALACIOS-RAMÍREZ, A. et al. Critical review of social, environmental and health risk factors in the Mexican indigenous population and their capacity to respond to the COVID-19. **Science of The Total Environment.** V. 733, 2020.

LEWIS D. COVID-19 rarely spreads through surfaces. So why are we still deep cleaning? **Nature.** 2021; 590 : 26–28. doi: 10.1038 / d41586-021-00251-4.

LI, R.; PEI, S.; CHEN, B.; et al. Substantial undocumented infection facilitates the rapid dissemination of novel coronavirus (SARS-CoV-2). **Science** 368, 489–493, 2020.

LIU, Y.-C.; KUO, R.-L.; SHIH, S.-R. COVID-19: The first documented coronavirus pandemic in history. **Biomedical Journal.** V. 43, P. 328-333, 2020.

MATUOKA, J. Y.; MEDEIROS, F. C.; BRITO, G. V. et al. Uso de plasma de pacientes recuperados no tratamento de COVID-19. Revisão sistemática rápida. Disponível em: <https://oxfordbrazilebm.com/index.php/2020/04/15/plasma-de-pacientes-recuperados-notratamento-de-covid-19/>. Acesso em: 15/09/2021.

MARKS, P. **Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Provides Updated Guidance to Address the Urgent Need for Blood During the Pandemic.** U.S, 2020. Disponível em: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-provides-updated-guidance-address-urgent-need-blood-during-pandemic>. Acesso em: 21/11/2021

MENEZES, M. E.; LIMA, L. M.; MARTINELLO, F.; Laboratory diagnosis of SARS-CoV-2 by real time reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR). Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC); DNA Análises Laboratório. Florianópolis-SC, Brasil. 2020. DOI: 10.21877/2448-3877.20200006

MINA, F. B.; BILLAH, M.; RAHMAN, S. et al. Convalescent plasma: Alternative or promising therapy? **Journal of Global Antimicrobial Resistance.** V. 24. P. 246-248. 2021.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (MS). **Brasil confirma primeiro caso da doença. Ministério da Saúde (MS), 2020.** Disponível em: <https://www.gov.br/pt-br/noticias/saude-e-vigilancia-sanitaria/2020/02/brasil-confirma-primeiro-caso-do-novo-coronavirus>. Acesso em: 03 de março de 2021.

NASCIMENTO, V. A.; CORADO, A. L. G.; NASCIMENTO, F. O.; et al. Genomic and phylogenetic characterisation of an imported case of SARS-CoV-2 in Amazonas State, Brazil. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, Vol. 115: e200310, 2020.

NOGUEIRA, J. V. D.; SILVA, C. M. Conhecendo A Origem Do SARS-cov-2 (Covid 19). **Revista Saúde e Meio Ambiente – RESMA**, Três Lagoas, v. 11, n. 2, p. 115-124, agosto/dezembro. 2020. ISSN: 2447-8822.

OLIVEIRA, F. A.; NUCCI, M. P.; REGO, G. N. A.; et al. Convalescent plasma therapy in COVID-19 critically ill patients during advanced phases of clinical trials and their preliminary results. **Einstein**, SP. 2020;19: 1-11.

PAU, A. K.; ABERG, J.; BAKER, J.; et al. Convalescent Plasma for the Treatment of COVID-19: Perspectives of the National Institutes of Health COVID-19 Treatment Guidelines Panel. **Ann Intern Med**. 2020 Sep 25 : M20-6448. doi: 10.7326/M20-6448

PEREIRA, V. H. C.; DINIZ, M. T. M.; ROCHA, G. C. et al. Identificação Das Rotas Iniciais De Importação E Disseminação Da Covid-19 No Brasil. **Geosaberes**, Fortaleza, v. 11, p. 423-436, 2020.

PIECHOTTA, V.; IANNIZZI, C.; CHAI, K. L. et al. Convalescent plasma or hyperimmune immunoglobulin for people with COVID-19: a living systematic review. **Cochrane Database of Systematic Reviews**. 2021, Issue 5. Art. No.: CD013600. DOI: 10.1002/14651858.CD013600.pub4.

PIMENTEL, R. M. M.; DABOIN, B. E. G.; OLIVEIRA, A. G.; The dissemination of COVID-19: an expectant and preventive role in global health. **J Hum Growth Dev**. 2020; 30(1):135-140. DOI: <http://doi.org/10.7322/jhgd.v30.9976>

SBPC - Sociedade Brasileira de Patologia Clínica. **Métodos Laboratoriais para Diagnóstico da Infecção pelo SARS-CoV-2**. 2020. Disponível em <<http://www.sbpc.org.br/wp-content/uploads/2020/04/MetodosLaboratoriaisDiagnosticoSARS-CoV-2.pdf>> Acesso em: 21/08/2021.

SECRETARIA DA SAÚDE, GOVERNO DO ESTADO, PARANÁ. **Hemepar busca doação de plasma de pacientes que tiveram Covid-19**. 2021. Disponível em: <https://www.saude.pr.gov.br/Noticia/Hemepar-busca-doacao-de-plasma-de-pacientes-que-tiveram-Covid-19> . Acesso em: 13 de novembro de 2021.

SHEN, B.; ZHENG, Y.; ZHANG, X. et al. Clinical evaluation of a rapid colloidal gold immunochromatography assay for SARS-Cov-2 IgM/IgG. **Am J Transl Res**. 2020; 12(4): 1348–1354. 2020.

SOUSA, B. V. S.; CUNHA, M. E. J. A.; REZENDE, T. R. V.; Principais testes de identificação para sars-cov2: uma abordagem analítica. **Revista Saúde em Foco – Edição nº 13**. 2021.

SOUZA, W. M.; BUSS, L. F.; FARIA, N. R. Epidemiological and clinical characteristics of the COVID-19 epidemic in Brazil. **Nature Human Behavior** volume 4 , Páginas856–865 (2020)

TERPOS, E.; NTANASIS-STATHOPOULOS, I.; ELALAMY, I. et al. Hematological findings and complications of COVID-19. **American Journal of Hematology**, 23 May 2020, 95(7):834-847

VIEIRA, L. M. F.; EMERY, E. ANDRIOLO, A. COVID-19 - **Laboratory Diagnosis for Clinicians**. Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo, São Paulo (SP),Brazil. 2020. <https://doi.org/10.1590/1516-3180.2020.0240.14052020>

WANG, Y.; HUO, P.; DAI, R. et al. Convalescent plasma may be a possible treatment for COVID-19: A systematic review. **Int Immunopharmacol**. 2021 Feb; 91: 107262. doi: 10.1016/j.intimp.2020.107262.

WOOD, E. M.; ESTCOURT, L. J.; McQUILTEN, Z. K. How should we use convalescent plasma therapies for the management of COVID-19? **Blood**. 2021 Mar 25; 137(12): 1573–1581. doi: 10.1182/blood.2020008903

YESUDHAS, D.; SRIVASTAVA, A.; GROMIHA, M.; COVID-19 outbreak: history, mechanism, transmission, structural studies and therapeutics. **Infection** (2021) 49:199–213 doi.org/10.1007/s15010-020-01516-2