

ESTUDO DE POLIMORFISMO GENÉTICO ASSOCIADO A DOENÇAS INFECCIOSAS, COM ÊNFASE NA RESPOSTA IMUNORREGULATÓRIA DO HOSPEDEIRO

RENATA TABALIBA^{1,2}, MARGARETE DULCE BAGATINI³, JUSSARA DOS SANTOS VALENTINI⁴, GABRIELA GONÇALVES DE OLIVEIRA^{2,5}

1 Introdução

A COVID-19 é uma doença infecciosa causada pelo vírus SARS-CoV-2 (LAVENEZIANA; SESÉ; GILLE, 2021). Suas apresentações clínicas variam desde ausência de sintomas até gripe leve, pneumonia com insuficiência respiratória aguda e síndrome do desconforto respiratório agudo grave (OZMA *et al.*, 2020).

As instituições hospitalares não estavam preparadas para o enfrentamento de uma pandemia de COVID-19. Adequações foram necessárias em nível federal, estadual e municipal para promover de forma ágil e eficiente o atendimento aos pacientes (DECARLO *et al.*, 2020).

Embora o papel relativo dos fatores de risco na determinação da gravidade da doença ainda não tenha sido todos esclarecidos; a idade avançada, o sexo masculino e morbidades pré-existentes (doenças cardiovasculares, pulmonares e renais, por exemplo) foram estabelecidos como predisponentes tanto à suscetibilidade à infecção quanto à evolução para um quadro mais grave de COVID-19 (ELMORE *et al.*, 2020; LI *et al.*, 2020; ZHOU *et al.*, 2020).

A alta taxa de hospitalização de indivíduos mais jovens e aparentemente saudáveis alerta para a necessidade de uma melhor compreensão das diferentes respostas imunológicas dos indivíduos à exposição ao vírus. A influência dos fatores genéticos do hospedeiro na suscetibilidade à doença, patogênese e desfecho clínico figurou entre os principais temas estudados nos últimos anos, e a ampla variação clínico-epidemiológica observada mundialmente justifica a importância do tema. Essa discrepância entre populações poderia ser explicada pela variabilidade de polimorfismos nos genes relacionados à resposta imune ao SARS-CoV-2,

1 Graduanda em Medicina, Universidade Federal da Fronteira Sul, *campus* Chapecó, contato: renata.tabalipa@estudante.uffs.edu.br

2 Grupo de Pesquisa: Estudos Biológicos e Clínicos em Patologias Humanas – UFFS.

3 Doutora, Universidade Federal da Fronteira Sul, *campus* Chapecó

4 Mestre, Associação Lenoir Vargas Ferreira, Hospital Regional do Oeste.

5 Doutora, Universidade Federal da Fronteira Sul, *campus* Chapecó, **Orientadora**

acarretando alterações na expressão de componentes moleculares que integram mecanismos fisiopatológicos de resposta ao vírus. Alterações genéticas relacionadas ao antígeno leucocitário humano (HLA) e seu produto, o complexo principal de histocompatibilidade (MHC), aos receptores toll-like, e aos interferons (IFN), entre outros componentes da resposta imune, podem predispor os pacientes a um pior desfecho clínico, devido ao estado de imunorregulação (SAGRIS et al., 2022; SHAH et al., 2020).

Nesse interim, o estudo do manejo clínico dos pacientes acometidos por COVID-19, as readaptações hospitalares, o impacto emocional sobre os trabalhadores e o aprofundamento teórico sobre as questões imunológicas, justificam este trabalho, além de apresentar grande relevância e mérito mediante a nova realidade que se enfrenta.

2 Objetivos

Avaliar o manejo clínico de pacientes acometidos por COVID-19. Avaliar os protocolos de tratamento clínico para pacientes internados na ala de Unidade de Terapia Intensiva e Clínica. Descrever as adaptações realizadas pelo Hospital Regional do Oeste para acolhimento e atendimento dos pacientes acometidos pela COVID-19. Avaliar o impacto emocional laboral de funcionários da equipe multiprofissional e outros que atuam direta ou indiretamente no atendimento de pacientes com COVID-19. Realizar uma revisão sistemática sobre o tema de polimorfismos genéticos e regulação imunológica em pacientes acometidos por SARS-CoV-2.

3 Metodologia

Este estudo foi do tipo quantitativo a partir da análise de prontuários de pacientes graves internados com COVID-19, de questionários com a equipe hospitalar, no Hospital Regional do Oeste, no período de junho de 2021 a setembro de 2021, após aprovação do comitê de ética em pesquisa com seres humanos, sob número: 46697421.0.0000.0116. O cálculo do n amostral dos pacientes foi obtido com o auxílio do programa EpiInfo versão 7.2.3.1, baseado na média de internamentos mensais da UTI por COVID-19, e se estabeleceu um n de 110 pacientes em um intervalo de confiança de 95%. Os participantes da pesquisa, da equipe hospitalar foram profissionais atuantes em Unidades de Terapia Intensiva (UTI) específicas, para cuidados de pacientes internados com a COVID-19, composta por 57 (cinquenta e sete) profissionais da equipe multiprofissional dividido em: quatorze (14) Enfermeiros, quatro (04) Psicólogos, dezenove (19) Técnicos de Enfermagem, doze (12)

Médicos, quatro (04) Nutricionistas, e quatro (04) Fisioterapeutas. A coleta de dados com profissionais atuantes na UTI COVID-19 ocorreu por meio de um instrumento de avaliação Generalized Anxiety Disorder - 7 (GAD-7), utilizado para detectar e avaliar a gravidade de distúrbios ansiosos (ANEXO V) e o Patient Health Questionnaire – 9 (PHQ-9) na versão português, um questionário que avalia os nove critérios diagnósticos de depressão do DSM-IV (ANEXO VI), mediante leitura e assinatura do Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE), entre o período de maio a julho de 2021. Também se realizou uma revisão sistemática sobre os polimorfismos genéticos e impactos sobre a imunorregulação dos pacientes acometidos. Todos os testes foram bicaudais e o nível de significância adotado foi de 0,05.

4 Resultados e Discussão

Os custos médios com um paciente internado em UTI equivalem a R\$ 9.000,00, enquanto com os pacientes internados com COVID-19 esses valores chegaram a R\$ 40.000,00. O número de profissionais da saúde contratados teve um aumento significativo de 800, chegando próximo de 1.800 no Hospital Regional do Oeste, também com aumento do quadro de profissionais da higiene, lavanderia e nutrição dietética.

Observou-se a dificuldade dos profissionais em atuar com a COVID-19, tanto o manejo clínico e principalmente a dificuldade de profissionais qualificados para atuar com pacientes de alta complexidade, de terapia intensiva, tanto em nível de graduação quanto nível técnico de enfermagem. Muitos não tinham experiência em manejar pacientes graves. O hospital realizou uma força tarefa alocando profissionais com mais experiência para prover suporte aos profissionais com fragilidades técnicas.

Os resultados demonstram que em 62% dos casos, os profissionais haviam se formado até 6 anos e 81,5% dos profissionais atuavam até 02 anos no HRO ($p < 0,01$). Em 91,2% dos profissionais identificou-se ansiedade leve (64,9%) e moderada (26,35%) e ansiedade moderadamente severa e leve (8,8%). O teste PHQ-9 demonstrou significância estatística ($p < 0,01$) entre os tipos de depressão para todos os profissionais participantes. Em 88,1% dos entrevistados observou-se indicativos de depressão leve (67,7%) e moderada (20,4%). Nos demais (12,9%) observou-se indicativos de depressão classificada em moderadamente severa e severa. Em relação aos pacientes avaliados, houve uma prevalência do sexo masculino $n=67$ (61%) sobre o sexo feminino $n=43$ (39%). As faixas etárias com

maior número de casos internados na UTI no período avaliado foram: dos 40 aos 49 anos n=29 (26,4%) e 50 aos 59 anos n=37 (33,6%), totalizando 66,0%. As morbidades mais comuns observadas entre os pacientes da UTI foram: Diabetes (n=19, 14%), Hipertensão (n=45, 32%) e Obesidade (n=22, 16%). As infecções bacterianas prevaleceram entre os pacientes e os microrganismos mais observados foram: *Klebsiella pneumoniae* (n=64, 34,41%), *Pseudomonas spp.* (n=47, 25,27%), *Candida albicans* (n=29, 15,59%) e *Staphylococcus coagulase negativa* (n=14, 7,53%). Os antimicrobianos mais prescritos foram: Meropenem (n=77, 21,63%), Tigeciclina (n=55, 15,45%), Gentamicina (n=54, 15,17%), Ertapenem (n=28, 7,87%) e Azitromicina (n=23, 6,46%). Em relação ao desfecho clínico dos pacientes avaliados, observou-se taxa prevalente de óbito (n=54, 49,1%) em relação às altas (n=46, 42,0%). As faixas etárias prevalentes em relação ao óbito situaram-se entre 50 e 79 anos, perfazendo um total de 55,6% dos pacientes.

A revisão sistemática demonstrou que os principais polimorfismos ou genes de expressão a seguir, tiveram impacto sobre o prognóstico, hospitalização e outros indicadores de saúde-doença de pacientes acometidos, sendo sobretudo encontrados no gene relacionado a IL-6: rs2069837 (alelo GG) do gene IL-6; (rs12979860 CC, rs12980275 AA, rs8099917 TT e rs368234815 TT/TT de IL-6), rs2228145 e genótipos CC, GC e GG do polimorfismo rs1800795 de IL-6; diversos haplótipos HLA-1 e 2 provavelmente étnico-dependente, gene TLR7, com destaque para o polimorfismo rs179008, assim como a variante do TLR3 rs3775290, IFNL3 (rs12979860 TT, rs12980275 GG, rs8099917 GG) e IFNL4 (rs368234815 ΔG/ΔG), além de genes relacionados à família das lectinas e tipos sanguíneos.

5 Conclusão

Foi possível observar mudanças drásticas durante a pandemia de COVID-19, sendo necessário alteração de fluxos e estruturas como: ajuste para utilização dos elevadores, rotinas de trabalhos, elaboração de Procedimento Operacional Padrão (POP) e protocolos norteados pela ANVISA e Ministério da Saúde (MS), contratação de novos colaboradores, cancelamento de procedimentos eletivos priorizando urgência emergência, desencadeando instabilidade tanto física, estrutural e emocional dos profissionais.

Em relação aos profissionais de saúde foi possível constatar a necessidade de medidas de saúde pública e das instituições para fortalecer estratégias voltadas o cuidado ao cuidador, sendo necessário uma pesquisa mais ampla identificando fatores pré existentes de transtornos mentais, os possíveis adquiridos durante carreira profissional a médio e longo prazo re-

lacionando com uso de medicações ansiolíticas e ou para tratamento de transtornos mentais. Supõe-se que síndrome do Burnout e uso de antidepressivos entre profissionais da saúde são dados subnotificados pelos próprios profissionais.

A maior parte dos pacientes avaliados foi a óbito em condições de morbidade e infecções discutidas, em um contexto que se deve ressaltar: a vacina contra o coronavírus ainda não estava disponível, demonstrando a importância de uma rápida mobilização científica e governamental para enfrentamento de tal crise de saúde pública. Para além disso, observou-se utilização expressiva de antimicrobianos no manejo clínico, situação que favorece o desenvolvimento de resistência microbiana.

Ao se estudar os mecanismos imunorregulatórios verificou-se que os polimorfismos genéticos mais significativos até o momento são relacionados à IL-6, o que de fato se relaciona a um perfil inflamatório intenso. Estes achados são instigantes para que nosso grupo e outros continuem a estudar *in vivo* estas alterações.

Referências Bibliográficas

DE-CARLO, M. M. R. DO P. et al. Diretrizes para a assistência da terapia ocupacional na pandemia da COVID-19 e perspectivas pós-pandemia. **Medicina** (Ribeirão Preto), v. 53, n. 3, p. 332–369, 14 out. 2020.

ELMORE, R. et al. Risk and Protective Factors in the COVID-19 Pandemic: A Rapid Evidence Map. **Frontiers in Public Health**, v. 8, 24 nov. 2020.

LAVENEZIANA, P.; SESÉ, L.; GILLE, T. Pathophysiology of pulmonary function anomalies in COVID-19 survivors. **Breathe**, v. 17, n. 3, p. 210065, set. 2021.

LI, B. et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. **Clinical Research in Cardiology: Official Journal of the German Cardiac Society**, v. 109, n. 5, p. 531–538, 1 maio 2020.

OZMA, M. A. et al. Clinical manifestation, diagnosis, prevention and control of SARS-CoV-2 (COVID-19) during the outbreak period. **Le Infezioni in Medicina**, v. 28, n. 2, p. 153–165, 2020.

SAGRIS, M. et al. Genetic Predisposition and Inflammatory Inhibitors in COVID-19: Where Do We Stand? **Biomedicines**, v. 10, n. 2, p. 242, 24 jan. 2022.

ZHOU, F. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. **The Lancet**, v. 395, n. 10229, p. 1054–1062, mar. 2020.

Palavras-chave: Fisiologia, Genética, Polimorfismo, Imunologia.

Nº de Registro no sistema Prisma: PES -2022-0467

Financiamento: UFFS