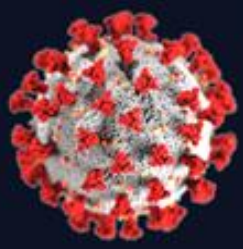
COVID-19

O vírus que movimentou a ciência

Edição I - V. 01



EDITORA
PASTEUR

COVID-19

O vírus que movimentou a ciência

Edição I - V. 01

EDITORA PASTEUR

2021 by Editora Pasteur
Copyright © Editora Pasteur

Editor Chefe:

Dr Guilherme Barroso Langoni de Freitas

Corpo Editorial:

Dr. Alaércio Aparecido de Oliveira
Dra. Aldenora Maria Ximenes Rodrigues
Bruna Milla Kaminski
Dr. Daniel Brustolin Ludwig
Dr. Durinézio José de Almeida
Dr. Everton Dias D'Andréa
Dr. Fábio Solon Tajra
Francisco Tiago dos Santos Silva Júnior
Dra. Gabriela Dantas Carvalho
Dr. Geison Eduardo Cambri
MSc. Guilherme Augusto G. Martins
Dr Guilherme Barroso Langoni de Freitas
Dra. Hanan Khaled Sleiman
MSc. Juliane Cristina de Almeida Paganini
Dr. Lucas Villas Boas Hoelz
MSc. Lyslian Joelma Alves Moreira
Dra. Márcia Astrês Fernandes
Dr. Otávio Luiz Gusso Maioli
Dr. Paulo Alex Bezerra Sales
MSc. Raul Sousa Andreza
MSc. Renan Monteiro do Nascimento
Dra. Teresa Leal

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
(Editora Pasteur, PR, Brasil)

FR862c FREITAS, Guilherme Barroso Langoni de.
Covid, o vírus que movimentou a ciência / Guilherme Barroso Langoni de Freitas- 1 ed. 1 vol - Irati: Pasteur, 2021.
1 livro digital; 523 p.; il.

Modo de acesso: Internet
https://doi.org/10.29327/533647
ISBN: 978-65-86700-29-9
1. Medicina 2. Coronavírus 3. Epidemia
I. Título.

CDD 610
CDU 614.4

PREFÁCIO

A pandemia do COVID-19, deflagrada no início de 2020, foi acompanhada por rápida disseminação, taxas de mortalidade sem barreiras sociais e uma corrida científica sem precedentes. Neste cenário mundial o Brasil tem lugar de destaque, pois é o 11º país que mais produziu artigos sobre o assunto. Este e-book tenho o objetivo de expor as pesquisas epidemiológicas, revisões científicas, estudos experimentais pré-clínicos, observacionais e clínicos sobre o assunto **COVID-19 – O VÍRUS QUE MOVIMENTOU A CIÊNCIA.**

Esperamos que tenha uma leitura agradável e possa desfrutar ao máximo o conhecimento transmitido por nossos autores.

Dr. Guilherme Barroso L de Freitas

SUMÁRIO

Capítulo 01

CONDUTAS DE PROFISSIONAIS DE SAÚDE NO MANEJO DA COVID-19 EM UM ESTADO BRASILEIRO..... 1

Capítulo 02

O IMPACTO DAS COMORBIDADES NA SINTOMATOLOGIA DE PACIENTES COM COVID-19: REVISÃO DE LITERATURA..... 11

Capítulo 03

COVID NO BRASIL: ANÁLISE DAS PRIMEIRAS INTERNAÇÕES E FATORES ASSOCIADOS AO ÓBITO HOSPITALAR..... 22

Capítulo 04

A OBESIDADE COMO FATOR DE RISCO PARA COMPLICAÇÕES DA COVID-19: UMA REVISÃO DE LITERATURA..... 35

Capítulo 05

A IMPORTÂNCIA DOS PROFISSIONAIS DA ENFERMAGEM E OS OBSTÁCULOS ENFRENTADOS EM MEIO Á PANDEMIA DA COVID-19..... 40

Capítulo 06

SARS-COV-2: UMA REFLEXÃO SOBRE POSSÍVEIS DIAGNÓSTICOS DE ENFERMAGEM..... 48

Capítulo 07

UTILIZAÇÃO DA TÉCNICA PCR PARA O DIAGNÓSTICO DO SARS-COV-2..... 61

Capítulo 08

ALTERAÇÕES HEPÁTICAS E SARS-COV-2: REVISÃO LITERÁRIA..... 69

Capítulo 09

A IMPORTÂNCIA DO CONTROLE GLICÊMICO EM PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2 E A RELAÇÃO DESTES COM A COVID-19..... 74

Capítulo 10

AVALIAÇÃO RADIOLÓGICA PULMONAR DE PROFISSIONAIS DA ÁREA DA SAÚDE ACOMETIDOS POR COVID-19 EM UM HOSPITAL ONCOLÓGICO DO ESTADO DO PARÁ..... 83

Capítulo 11

OS DESAFIOS DE EQUIDADE EM SAÚDE NA PANDEMIA DE COVID-19 E AS FUNÇÕES DAS CIÊNCIAS SOCIAIS..... 96

Capítulo 12

A SALIVA COMO AMOSTRA ALTERNATIVA PARA O DIAGNÓSTICO DE COVID-19..... 104

Capítulo 13

DIFICULDADES ENFRENTADAS PELAS MULHERES GRÁVIDAS COM COVID-19 NA REALIDADE DO AMAZONAS..... 112

Capítulo 14

DOENÇAS CARDIOVASCULARES COMO FATOR DE RISCO E DE COMPLICAÇÃO DO COVID-19: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA..... 118

Capítulo 15

ATUAÇÃO DA AROMATERAPIA NA ANOSMIA PELA COVID-19: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA..... 133

Capítulo 16

ALEITAMENTO MATERNO E O MÉTODO CANGURU: COMO AGIR EM MEIO AO COVID-19?..... 143

Capítulo 17

MAPEAMENTO DE EVENTOS ADVERSOS NOS ENSAIOS CLÍNICOS DE VACINA DA COVID 19: REVISÃO INTEGRATIVA..... 149

Capítulo 18

A SUPLEMENTAÇÃO DA VITAMINA D COMO PRECAUÇÃO DA COVID-19: UMA REVISÃO LITERÁRIA..... 161

Capítulo 19

A NOTORIEDADE DA MEDICINA BASEADA EM EVIDÊNCIAS NA ANÁLISE DA EFICÁCIA DE MODALIDADES TERAPÊUTICAS NA COVID-19..... 169

Capítulo 20

COVID-19: POTENCIAL HEMATOLÓGICO DO VÍRUS PANDÊMICO..... 185

Capítulo 21

MANEJO CLÍNICO NA POPULAÇÃO PEDIÁTRICA COM COVID-19: REVISÃO INTEGRATIVA..... 200

Capítulo 22

A VISÃO E PROFISSIONAIS DE SAÚDE DA LINHA DE FRENTE DE UMA UTI COVID-19: RELATO DE EXPERIÊNCIA 209

Capítulo 23

O ENFRENTAMENTO DA ENFERMAGEM AO COVID-19 NA ATENÇÃO PRIMÁRIA: RELATO DE EXPERIÊNCIA..... 225

Capítulo 24

O USO DE VETORES VIRAIS EM VACINAS: A VACINA DA COVID-19..... 232

Capítulo 25

MANIFESTAÇÕES NA CAVIDADE ORAL ASSOCIADAS À COVID-19..... 241

Capítulo 26

PROTOCOLO DE REABILITAÇÃO PULMONAR EM PACIENTES IDOSOS COM COVID-19..... 249

Capítulo 27

O IMPACTO DA PANDEMIA DE COVID-19 EM PACIENTES DIABÉTICOS NO BRASIL..... 256

Capítulo 28

A EFICÁCIA DA HIDROXICLOROQUINA E DA CLOROQUINA COMO PROFILAXIA E TERAPIA DA COVID-19 – UMA REVISÃO SISTEMÁTICA..... 262

Capítulo 29

RESPOSTAS DERMATOLÓGICAS E INFLAMATÓRIAS DO SARS-COV-2..... 282

Capítulo 30

IMPACTOS NA LINHA DE FRENTE: UM OLHAR SOBRE OS PROFISSIONAIS DE SAÚDE NO CONTEXTO PANDÊMICO..... 288

Capítulo 31

MANIFESTAÇÕES DERMATOLÓGICAS NA COVID-19..... 302

Capítulo 32

COVID-19 E AS COMPLICAÇÕES DURANTE A GESTAÇÃO.....316

Capítulo 33

IMPACTOS DA PANDEMIA DE COVID-19 NO DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DE CÂNCER: UMA REVISÃO DE LITERATURA..... 325

Capítulo 34

DIFERENÇA ENTRE AS INFECÇÕES POR SARS-COV, MERS-COV, SARS-COV-2 E SUAS IMPLICAÇÕES NA FUNCIONALIDADE E PATOGÊNESE: UMA REVISÃO DE LITERATURA..... 333

Capítulo 35

RESPOSTA FISIOPATOLÓGICA DA GESTANTE À INFECÇÃO PELO SARS-COV-2.. 354

Capítulo 36

ODONTOLOGIA E COVID-19..... 366

Capítulo 37

TECNOLOGIAS DIGITAIS APLICADAS À CIÊNCIAS DA SAÚDE E SUA RELEVÂNCIA MULTIDISCIPLINAR NO ENFRENTAMENTO A COVID-19: UMA REVISÃO DA LITERATURA..... 377

Capítulo 38

UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA SOBRE O DIAGNÓSTICO E O MANEJO DE PACIENTES COM DIABETES GESTACIONAL EM TEMPOS DE COVID-19..... 390

Capítulo 39

IMPACTOS SOCIOEMOCIONAIS EM DECORRÊNCIA DO CONFINAMENTO DA COVID-19, REVISÃO DE LITERATURA..... 398

Capítulo 40

ALTERAÇÕES RENAIS E LESÃO RENAL AGUDA EM COVID-19..... 408

Capítulo 41

TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA COVID 19 À LUZ DAS EVIDÊNCIAS: OS PRINCIPAIS FÁRMACOS, SUAS INDICAÇÕES E SEU MANEJO TERAPÊUTICO..... 414

Capítulo 42

O USO INTERDISCIPLINAR POR AUTOMEDICAÇÃO DA VITAMINA D NA COVID-19..... 432

Capítulo 43

COAGULAÇÃO INTRAVASCULAR DISSEMINADA NO CONTEXTO DA COVID-19..... 440

Capítulo 44

COVID-19 NO BRASIL: EPIDEMIOLOGIA DA PANDEMIA NA SAÚDE PÚBLICA EM REGIÕES COM MAIOR ÍNDICE DE MORTALIDADE..... 452

Capítulo 45

ODONTOPEDIATRIA E COVID-19: REVISÃO DE LITERATURA..... 457

Capítulo 46

INCIDÊNCIA DE EVENTOS TROMBOEMBÓLICOS VENOSOS E IMPACTO DO USO DE MEDICAÇÃO PROFILÁTICA SOBRE A MORBIMORTALIDADE DE PACIENTES COM SARS-CoV-2: UM ESTUDO DE REVISÃO SISTEMÁTICA..... 468

Capítulo 47

O IMPACTO DA COVID-19 NA QUALIDADE DE VIDA DAS CRIANÇAS INTERNADAS..... 480

Capítulo 48

ASPECTOS CLÍNICOS DA COVID-19 EM CRIANÇAS..... 486

Capítulo 49

A HIPERTENSÃO DE ARTÉRIA PULMONAR PODE SERVIR COMO FATOR ATENUANTE DA GRAVIDADE DO SARS-COV-2?..... 496

Capítulo 50

A COVID-19 NO CENTRO CIRÚRGICO: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA DOS IMPACTOS DA PANDEMIA EM CENTROS DE REFERÊNCIA DE TODO O MUNDO..... 501

Capítulo 01

CONDUTAS DE PROFISSIONAIS DE SAÚDE NO MANEJO DA COVID-19 EM UM ESTADO BRASILEIRO

TELMA MARIA EVANGELISTA DE ARAÚJO[1]
PRISCILLA DANTAS ALMEIDA[2]
SOCORRO ADRIANA DE SOUSA MENESES BRANDÃO[2]
INARA VIVIANE DE OLIVEIRA SENA[2]
ÉRICA DE ALENCAR RODRIGUES NERI[2]
JOELMA MARIA COSTA[2]
INÊS FRONTEIRA[3]
JONAS ALVES CARDOSO[4]
EUGÊNIO BARBOSA DE MELO JÚNIOR[5]
MALENA GONÇALVES ALMEIDA[6]

[1]Enfermeira. Doutora em Enfermagem pela Universidade Federal do Rio de Janeiro Escola de Enfermagem Anna Nery.
[2]Enfermeira. Doutoranda em Enfermagem na Universidade Federal do Piauí.
[3]Enfermeira. Doutora em Saúde Internacional.
[4]Enfermeiro. Mestre em Enfermagem.
[5]Enfermeiro. Doutorando em Enfermagem na Universidade Federal do Piauí.
[6]Fisioterapeuta. Mestre em Saúde da Família.

Palavras-chave: COVID-19; Tratamento; Medicamento.

INTRODUÇÃO

O novo coronavírus (SARS-CoV-2) é um vírus identificado como a causa de um surto de doença respiratória detectado pela primeira vez em Wuhan na China em 2019. A Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou, em 30 de janeiro de 2020, que o surto da doença causada pelo novo coronavírus (COVID-19) constitui uma Emergência de Saúde Pública de importância internacional – o mais alto nível de alerta da OMS, conforme previsto no Regulamento Sanitário Internacional. Na Região das Américas, 47.606.632 pessoas que foram infectadas pelo novo coronavírus se recuperaram, conforme dados até 11 de fevereiro de 2021 (OMS/OPAS, 2021a). No Brasil, até 10 de fevereiro de 2021, foram confirmados 9.659.167 casos acumulados da COVID-19, dentre os quais 163.497 ocorreram no estado do Piauí com 3.149 mortes pela doença (BRASIL, 2020).

As evidências disponíveis atualmente apontam que o vírus causador da COVID-19 pode se espalhar por meio do contato direto, indireto (através de superfícies ou objetos contaminados) ou próximo (na faixa de um metro) com pessoas infectadas por meio de secreções como saliva e secreções respiratórias ou de suas gotículas respiratórias, que são expelidas quando uma pessoa tosse, espirra, fala ou canta. As pessoas que estão em contato próximo (a menos de 1 metro) com uma pessoa infectada podem contrair a COVID-19 quando essas gotículas infecciosas entrarem na sua boca, nariz ou olhos (OMS/OPAS, 2020a).

Ainda não há informações plenas sobre a história natural, nem medidas de efetividade inquestionáveis para manejo clínico dos casos de infecção humana pelo SARS-CoV-2, restando ainda muitos detalhes a serem esclarecidos. No entanto, sabe-se que o vírus tem alta transmissibilidade e provoca uma síndrome respiratória aguda que varia de casos leves, cerca de 80%, a casos muito graves com insuficiência respiratória, entre 5% e 10%. Sua letalidade varia, principalmente, conforme a faixa etária e condições clínicas associadas (BRASIL, 2020).

Os sintomas mais comuns da COVID-19 são: febre, cansaço e tosse seca. Alguns pacientes podem apresentar dores nos músculos, congestão nasal, dor de cabeça, conjuntivite, dor de garganta, diarreia, perda de paladar ou olfato, erupção cutânea na pele ou descoloração dos dedos das mãos ou dos pés. Esses sintomas geralmente são leves e começam gradualmente. Algumas pessoas são infectadas, mas apresentam apenas sintomas muito leves ou são assintomáticas, e cerca de 80% se recuperam sem necessidade de internação. Uma a cada seis pessoas ficam gravemente doente, especialmente idosos e as que têm comorbidades (OMAS/OPAS, 2020a).

No cenário atual as medidas de distanciamento social, associadas as demais medidas não-farmacológicas são, até o momento, as estratégias mais efetivas para redução da velocidade de contágio e de óbitos pela COVID-19, assim como para a prevenção do colapso do sistema de saúde (OMS/OPAS, 2020b).

No tocante ao tratamento medicamentoso da COVID-19, os dados sobre eficácia e segurança ainda são incipientes. Inexistem, até o momento, estudos substanciais e conclusivos, sobretudo ensaios clínicos randomizados bem delineados, para apoiar escolhas terapêuticas, sendo necessário impulsionar pesquisas para embasar decisões em um futuro próximo (ISMP, 2020).

Embasado nessa conjuntura, o manejo adequado dos pacientes com COVID-19 associado as medidas profiláticas, configuram-se como ferramenta essencial ao controle da

pandemia. Assim, objetivou-se neste trabalho analisar condutas adotadas por profissionais de saúde frente à COVID-19, segundo as pessoas que foram acometidas.

MÉTODO

Trata-se de um estudo transversal realizado no Estado do Piauí, região Nordeste do Brasil no qual contou com 224 municípios. Destaca-se que, este estudo está inserido em uma pesquisa financiada pela FAPEPI em 2020 (FAPEPI, 2020).

A população fonte deste estudo foi constituída pelos casos confirmados de COVID-19 e notificados no SIVEP/GRIPE e E-SUS-VE da Secretaria de Estado da Saúde do Piauí (SESAPI), a partir de março de 2020 (data de início da transmissão comunitária no Brasil) a junho de 2020 (encerramento da coleta para este estudo). Utilizou-se amostra aleatória, adotando-se margem de erro de 5%, nível de confiança de 95% e prevalência presumida do evento de 50%, obtendo-se o mínimo de 384 participantes. Aplicou-se uma taxa de 20% para recomposição da amostra, presumindo-se perdas durante a pesquisa. Contudo, cinco foram excluídos pela falta de acesso aos seus telefones, com amostra final de 456 participantes.

A seleção dos participantes foi realizada por amostragem sistemática a partir dos registros da SESAPI. Os casos foram ordenados e a seguir selecionados a intervalos fixos, a partir de uma unidade inicial, escolhida ao acaso até completar a amostra. As variáveis analisadas foram: dados sociodemográficos, medicamentos utilizados, casos leves e casos moderados a graves de COVID-19, condutas/orientações fornecidas pelos profissionais de saúde, quanto as medidas de prevenção e instituição de tratamento precoce ou tardio.

Adotou-se a definição operacional da ANVISA (2020), para classificar os casos como leves e moderados a graves Assim, definiu-se como caso leve - paciente com síndrome gripal (febre, tosse, dor de garganta, mal estar, cefaleia, mialgia, etc.) sem sintomas respiratórios como falta de ar, dispneia ou anormalidades radiológicas; caso moderado - paciente com evidência clínica ou radiológica de doença respiratória e $SatO_2 \geq 94\%$ em ar ambiente; e caso grave - paciente com frequência respiratória > 30 ipm, $SatO_2$ 3% do nível de base), taxa PaO_2/FiO_2 50% do pulmão. Quanto ao tempo do início de tratamento adotou-se como precoce, aquele iniciado até o 6º dia do aparecimento dos sintomas, e tardio a partir do 7º dia, considerando-se o estadiamento da doença em três fases, que ocorrem aproximadamente como seguem: Primeira, do 1º até cerca do 6º dia do aparecimento dos sintomas (replicação viral), a segunda do 7º ao 10º dia (fase inflamatória) e a terceira, ou hiper inflamatória sistêmica, a partir do 11º dia (ANVISA, 2020; VIEIRA *et al.*, 2020).

A coleta dos dados ocorreu em duas etapas: na primeira, coletaram-se os dados disponíveis nos sistemas de informação, utilizando-se um instrumento adaptado da Ficha de Investigação de Síndrome Gripal, e na segunda etapa, procedeu-se a coleta do dado primário junto ao participante, por meio de ligação telefônica, com vista à complementação das informações necessárias e apresentação do Termo de Consentimento e/ou Termo de Assentimento (TCLE/TALE).

Posteriormente, os dados foram analisados com a utilização do *software STATA*. Após a checagem e limpeza do banco de dados, foram realizadas análises univariadas, por meio de estatísticas descritivas simples com distribuição de frequências absolutas e percentuais. Para investigar a associação entre o tempo de

instituição do tratamento (precoce e tardio), com a evolução clínica (casos leves e moderados a graves), utilizou-se o teste de qui-quadrado, com significância fixada em 5%. Algumas variáveis foram recategorizadas para facilitar as análises.

Ressalta-se que se trata de análise com o banco de dados parcial, logo poderá haver publicação posterior com o banco finalizado e aplicação de novos filtros e seleções.

O estudo foi submetido à apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa, conforme Resolução do Conselho Nacional de Saúde Nº 466/12, e aprovado, conforme o Parecer Nº 4.088.933 da Universidade Federal do Piauí. Ressalta-se que, a pesquisa foi iniciada após autorização da Secretaria de Estado da Saúde do Piauí.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Dos 456 participantes do estudo, 253 (55,5%) eram do sexo feminino, 284 (62,3%) não residiam na capital, 276 (60,5%) consideravam sua cor parda e a maioria possuía ensino médio 154 pessoas (33,8%).

As medicações mais utilizadas pelos participantes do estudo a partir da indicação dos profissionais foram: azitromicina 315 (75,5%) e hidroxicloroquina 124 (29,7%). Expressiva parcela dos participantes referiu ter usado outros medicamentos, dentre os quais: vitamina C, D, zinco e ainda medicamentos caseiros. E 39 (9,4%) não usaram nenhum medicamento, considerando terem sido assintomáticos (Tabela 1.1).

Tabela 1.1 Medicamentos prescritos para o tratamento de pacientes confirmados com COVID-19. Teresina-PI, Brasil, 2020. (n = 417)

Medicamento	N	%
Azitromicina	315	75,5
Outros medicamentos*	210	50,4
Hidroxicloroquina	124	29,7
Ivermectina	70	16,8
Corticoide	67	16,1
Antiviral	34	8,2
Anticoagulante	20	4,8
Nenhum(n=39)	39	9,4

Fonte: Pesquisa direta. Resposta múltipla (não fecha 100%).

Observou-se que, a maioria dos participantes utilizaram de duas a quatro medicações 224 (49,1%) durante todo o tratamento para a COVID-19 (Tabela 1.2).

O início do tratamento foi realizado tardiamente em 63,5% dos casos, sendo estatisticamente associado à gravidade dos casos (p = 0,002) (Tabela 1.3).

Tabela 1.2. Distribuição do quantitativo de medicamentos prescritos durante o tratamento pelos pacientes confirmados com COVID-19. Teresina-PI, Brasil, 2020. (n = 456)

Total de medicamentos	N	%
Nenhum	39	8,6
Apenas um	184	40,4
Dois a quatro	224	49,1
Cinco ou mais	09	1,9

Fonte: Pesquisa direta.

Tabela 1.3. Evolução clínica dos casos segundo a instituição sobre o tipo de tratamento precoce e tardio. Teresina - PI, Brasil, 2020. (n = 417)

Tratamento	Casos leves		Casos moderados a graves		Total		P-valor
	N	%	N	%	N	%	0,002
Precoce	138	90,8	14	9,2	152	100,0	
Tardio	211	79,7	54	20,3	265	100,0	

Fonte: Pesquisa direta.

No tocante as orientações dos profissionais da enfermagem aos pacientes, o isolamento social foi a orientação predominante 339 (74,3%), seguido do uso de máscaras 317 (69,5%) e dos cuidados higiênicos com 268 (58,8%). Ressalta-se que alguns pacientes receberam mais de uma orientação (Tabela 1.4).

Tabela 1.4. Orientações dos profissionais de enfermagem recebidas pelos pacientes com COVID-19. Teresina, PI-Brasil, 2020. (n=456)

Orientações recebidas	n	%
Cuidados higiênicos (lavagens de mãos; cuidados ao tossir e espirrar)	268	58,8
Isolamento social	339	74,3
Isolamento dentro da própria casa, se assintomático/oligossintomático	19	4,2
Uso de máscaras	317	69,5
Cuidados com as máscaras	171	37,5
Outros*	26	5,7

Fonte: Pesquisa direta. Resposta múltipla (não fecha 100%). Outros*: alimentação saudável, beber água, contato por telefone, manter a calma, repouso, usar as medicações indicadas, limpeza do banheiro doméstico e monitoramento da saturação com uso do oxímetro.

Nos primeiros meses da pandemia (até maio de 2020), os serviços de saúde de grande parte dos municípios do Estado do Piauí utilizavam protocolo com hidroxicloroquina (HCQ), azitromicina e vitamina C ou D. Com o avançar da pandemia, em face da determinação da Organização Mundial de Saúde de suspender o uso da HCQ, por falta de comprovação científica da sua eficácia e ainda considerando a politização do uso deste medicamento no Brasil, ele saiu do protocolo da maioria dos municípios do estado, e em substituição, alguns introduziram a ivermectina.

Se por um lado, "condenaram" a HCQ para uso na COVID-19, por falta de evidências científicas robustas sobre a sua eficácia e pelos possíveis eventos que poderia desencadear, faz-se importante destacar que até o momento, também não há estudos que comprovem os benefícios da ivermectina. Apesar de uma pesquisa publicada por cientistas australianos no periódico *Antiviral Research* comprovar que o vírus SARS-CoV-2, causador da COVID-19, tem sua replicação viral inibida pela ivermectina, refere-se, entretanto à fase pré-clínica/ *in vitro*, isto é, fora dos sistemas vivos. Assim, embora a prática de uso da ivermectina, por muitos profissionais, tenha mostrado bons resultados na COVID-19, ainda são necessários ensaios clínicos adequadamente desenhados, em seres humanos, *in vivo*, para saber se de fato é eficaz (CALY *et al.*, 2020).

O uso HCQ no Brasil foi uma possibilidade terapêutica orientada pelo Ministério da Saúde, e que para sua efetividade e segurança do paciente deveriam seguir determinadas estratégias (FALAVIGNA *et al.*, 2020). Contudo, até o momento, não existem estudos randomizados, controlados, em larga escala, que apontem tratamentos farmacológicos de fato seguros e efetivos (CHEN *et al.*, 2020).

Ressalta-se que Chen *et al.* (2020), realizaram um ensaio clínico randomizado sobre a eficácia da HCQ em 31 pacientes com COVID-19 e observaram que o seu uso pode reduzir significativamente o tempo de recuperação clínica e promover a reabsorção da pneumonia. Em detrimento da pequena casuística o potencial da HCQ sobre a COVID-19, foi parcialmente confirmado. Com o objetivo investigar os potenciais efeitos da combinação da HCQ e azitromicina, Gautret *et al.* (2020), empreenderam um estudo observacional não randomizado e não controlado, com 80 pacientes com COVID-19. E à exceção de uma paciente de 86 anos que foi a óbito, todos os demais tiveram acentuada melhora clínica, com culturas virais de amostras respiratórias negativas em 97,5% dos casos no quinto dia (GAUTRET *et al.*, 2020).

O Conselho Federal de Medicina do Brasil, no seu parecer 04/2020, preserva a responsabilidade e a autonomia do médico na avaliação da pertinência de utilização *off-label* da HCQ, prescrita há décadas em casos de malária e doenças autoimunes e cujos efeitos colaterais são limitados e amplamente conhecidos nos tratamentos citados, reiterando a necessidade de consentimento livre, esclarecido e informado por parte do paciente; Corroborando, a Associação Médica Brasileira (2020), alerta sobre a falta de medicamentos comprovadamente eficazes e reitera a excepcionalidade do uso da cloroquina e da hidroxicloroquina no cenário da pandemia, assim como a inexistência de pesquisas aprofundadas e conclusivas sobre os benefícios ou segurança do medicamento nas diversas fases da doença COVID-19 (CFM, 2020; AMB, 2020).

Ressalta-se que, segundo a Folha Informativa da Organização Mundial de Saúde (OMS) de 03 de fevereiro de 2021, o estudo

randomizado denominado "Estudo Solidariedade" da OMS identificou que, durante seis meses de pesquisa, os resultados preliminares indicaram que os seguintes medicamentos: remdesivir, hidroxicloroquina, lopinavir/ritonavir e interferon possuem pouco ou praticamente nenhum efeito na prevenção de óbitos por COVID-19 ou até mesmo na redução do tempo que o paciente infectado pelo novo coronavírus passe hospitalizado (OMS/OPAS, 2021b).

Outros medicamentos como corticoides, anticoagulantes e antivirais, têm feito parte das prescrições médicas no estado do Piauí. Entretanto, continuam sendo avaliados na prática clínica, em âmbito mundial também por meio de estudos não controlados. E, não obstante, tenham sugerido benefícios clínicos, com redução de óbitos em pacientes críticos, ainda não foi possível garantir a efetividade (GREIN *et al.*, 2020; TANG *et al.*, 2020; STERNE *et al.*, 2020).

Segundo a Organização Mundial da Saúde, os antibióticos não funcionam contra vírus e não devem ser usados como um meio de prevenção ou tratamento de COVID-19. Eles devem ser usados apenas quando indicado por um médico para tratar uma infecção bacteriana (STEIN *et al.*, 2020).

O atendimento precoce dos casos tem mostrado que atacar o vírus já na fase inicial da doença, usando no próprio domicílio do paciente, medicamentos que ajudem na interrupção da replicação viral, torna a COVID-19 mais branda e impede que a maioria dos doentes graves venha a necessitar de hospitalização. Contudo, observa-se neste estudo, que a maior parcela dos pacientes teve tratamento tardio, porque no início da pandemia, a orientação era procurar o serviço somente se aparecessem sintomas respiratórios, o que possivelmente tenha contribuído para agravar alguns casos. Uma das medidas de contenção da pandemia é o isolamento social do paciente, que corresponde a uma medida em que o doente é isolado de indivíduos não doentes a fim de se evitar a disseminação da doença.

O presente estudo alinha-se às orientações determinadas pela Organização Pan-americana se Saúde (OPAS), no plano de considerações sobre ajustes das medidas de distanciamento social, que considera a adoção de medidas de distanciamento social como uma ferramenta capaz de minimizar a oportunidade de exposição a indivíduos infectados pelo vírus SARS-CoV-2, reduzindo o número de casos, inclusive os óbitos. Além disso, reduz a carga sobre os serviços de saúde, evitando que a capacidade do sistema se exceda e uma crise de saúde ainda maior se instale; e achata a curva epidêmica, permitindo que se ganhe tempo, até que medidas farmacológicas específicas estejam disponíveis (STERNE *et al.*, 2020).

Com relação ao uso de máscaras, orientações dadas pelos profissionais de saúde do estudo são oportunas, como medidas sociais de baixo custo para a população geral, que ajudam na quebra da cadeia de transmissão, bem como uma intervenção para os países pouco desenvolvidos e em desenvolvimento que apresentam sérios problemas sociais, principalmente em relação à precariedade das moradias e a impossibilidade de distanciamento social (ANDERSON e*t al.*, 2020; TAMINATO *et al.*, 2020).

Taminato *et al.* (2020) enfatiza, ainda, que o uso de máscaras não apenas protege indivíduos saudáveis, mas também reduz a infectividade de sintomáticos e assintomáticos, reduzindo o número e a eficácia das fontes de transmissão na população. Além do mais, é esperado que o uso das máscaras seja influenciado no comportamento da população, aumentando a conscientização sobre a infecção, que representa a importância de comportamentos preventivos

adicionais, como lavar as mãos com maior frequência, evitar contato físico, evitar aglomerações e locais públicos lotados. Soma-se a isso, o fato de a máscara impedir que os usuários toquem a boca ou o nariz com as mãos ou outros objetos potencialmente contaminados pelo vírus. Todavia, o uso das máscaras faciais pode gerar uma falsa sensação de segurança e levar ao uso reduzido de outras medidas, como a higiene pessoal.

O uso de máscaras de pano e reutilizáveis possui importante aplicação para sintomáticos domiciliares, cuidadores e pessoas que moram em habitações com muitos moradores, instituições de longa permanência e em espaços com aglomerações, como transportes públicos, por exemplo. Há diferença em termos de proteção proporcionada por uma máscara cirúrgica e uma máscara de tecido caseira. Quanto as máscaras de tecido devem seguir três parâmetros: filtração, durabilidade e ajuste. Porém, observou-se que existe diferença em relação a contenção de gotículas, quando se utiliza algum tipo de máscara ou nenhuma máscara (GARCIA, 2020; OMS/OPAS, 2020c).

Segundo a OMS, o uso de máscara não é recomendado para crianças até cinco anos, já aquelas entre seis e onze anos deve ser avaliado o risco a exposição ao vírus, além da sua capacidade de cumprir o uso apropriado. Para os profissionais de saúde recomenda-se usar um respirador (padrão N95 ou FFP2 ou FFP3, ou equivalente) além de outros equipamentos de proteção individual como precauções aerotransportadas e de contato (OMS/OPAS, 2020c).

Embora ainda existam grandes lacunas na literatura científica a respeito da efetividade das máscaras para reduzir a transmissão da COVID-19 na comunidade, existem evidências experimentais de que as máscaras são capazes de reter gotículas infectantes e potencialmente reduzir a transmissão (GARCIA, 2020).

Os cuidados higiênicos foram relatados no estudo como medidas preventivas importantes orientadas pelos profissionais aos pacientes, corroborando com o Ministério da Saúde, citado por Moreira-Araújo *et al.* (2020), como sendo um conjunto de procedimentos essenciais para a prevenção e manutenção da saúde na pandemia do coronavírus, mudando a rotina e provocando transformações e incorporação de novos hábitos à população. É importante considerar que as principais formas de transmissão do coronavírus são pelo ar ou por contato pessoal com secreções contaminadas como saliva, tosse e espirro, contato com a boca, nariz ou olhos, contato pessoal próximo, com objetos ou superfícies contaminadas (MOREIRA-ARAÚJO *et al.*, 2020).

O resultado encontrado no estudo corrobora com o de Taminato *et al.* (2020), que aponta que medidas destinadas a melhorar a higienização das mãos, distanciamento social e o uso de máscaras pela população, são consideradas como estratégia não farmacológicas mais efetivas na prevenção para a COVID-19.

Os profissionais da enfermagem possuem um papel relevante e um empenho considerável na busca de estratégias e medidas de prevenção e controle para a COVID-19, a partir de ações que garantam a segurança dos profissionais envolvidos na assistência, pacientes e demais pessoas (MARQUES *et al.*, 2020).

Tendo em vista que, o Enfermeiro é um dos profissionais mais próximo ao paciente com COVID-19, capacitar-se e atualizar-se sempre se torna fundamental para a prestação de assistência mais adequada, além da execução de políticas públicas efetivas que favoreçam o trabalho e empenho destes profissionais (OLIVEIRA, 2020).

O estudo apresenta limitações na discussão sobre a eficiência do tratamento farmacológico precoce ou tardio para a evolução da doença, por não existir no momento um tratamento farmacológico específico para o SARS-CoV-2.

CONCLUSÃO

As orientações fornecidas pelos profissionais de saúde, especialmente da enfermagem, aos pacientes foram coerentes com as mais veiculadas no meio científico e consideradas relevantes para o controle da disseminação da COVID-19. As recomendações adequadas têm o potencial de empoderamento do paciente, na perspectiva de colaborar para evitar novos casos da doença.

A maior parte da amostra (49,1%) utilizou de dois a quatro medicamentos simultaneamente. Destaca-se que o início do tratamento foi realizado tardiamente em 63,5% dos casos. E foi observada associação estatisticamente significativa entre início de tratamento tardio e o desenvolvimento de formas moderadas a graves da infecção ($p = 0,002$).

Os profissionais de saúde vêm incansavelmente buscando novas diretrizes farmacológicas e condutas consolidadas para o enfrentamento da pandemia, com a recuperação do maior número de pessoas e redução de novos casos. Procurar o serviço de saúde quando suspeitar da doença permitirá a avaliação, prescrição de tratamento precoce e orientações oportunas para amenizar os sintomas e possibilitar o restabelecimento da saúde do paciente. Para tanto, é de fundamental importância o incentivo as pesquisas e estudos científicos acerca da COVID-19.

APOIO FINANCEIRO

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Piauí (FAPEPI) pelo financiamento desta pesquisa através do Edital Nº 001/2020 – Projeto emergencial contra pandemia do COVID-19.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMB. Associação Médica Brasileira. Nota sobre tratamento precoce de COVID-19 com uso de cloroquina e hidroxicloroquina, 2020. Disponível em: https://amb.org.br/noticias/amb/nota-amb-sobre-tratamento-precoce-de-COVID-19-com-uso-de-cloroquina-e-hidroxicloroquina/Acesso em 20/09/2020. Acesso em: 10 out. 2020.

ANDERSON, R.M. *et al*. How will country-based mitigation measures influence the course of the COVID-19 epidemic? The lancet, v. 395, n. 10228, p. 931-934, 2020.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Nota técnica GVIMS/GGTES/ANVISA Nº 07/2020. Orientações para prevenção e vigilância epidemiológica das infecções por SARS-CoV-2 (COVID-19) dentro dos serviços de saúde -05/08/2020. Disponível em: https://www20.anvisa.gov.br/segurancadopaciente/index.php/alertas/item/nota-tecnica-gvims-ggtes-anvisa-n-07-2021?category_id=244. Acesso em: 12 set. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolo de manejo clínico do coronavírus (COVID-19) na atenção primária à saúde. Secretaria de atenção primária à saúde. Versão 8. Brasília, 2020. Disponível em: https://saude.rs.gov.br/upload/arquivos/202004/14140606-4-ms-protocolomanejo-aps-ver07abril.pdf. Acesso em: 10 set. 2020.

CALY, L. *et al*. The FDA approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. Antiviral research, v. 178, p. 104787, 2020.

CFM. Parecer nº 4/2020 do Conselho Federal de Medicina, que disciplina o uso off-label da cloroquina e da hidroxicloroquina durante a pandemia de coronavírus, publicado em 16 de abril de 2020. Disponível em: https://saude.mppr.mp.br/arquivos/File/Corona/CFM/6.pdf. Acesso em: 20 set. 2020.

CHEN, Z. *et al*. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. MedRxiv, 2020. Disponível em: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.22.20040758v3. Acesso em: 20 set. 2020.

FALAVIGNA, M. *et al*. Diretrizes para o tratamento farmacológico da COVID-19. Consenso da Associação de Medicina Intensiva Brasileira, da Sociedade Brasileira de Infectologia e da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Revista Brasileira de Terapia Intensiva, v. 32, n. 2, p. 166-196, 2020.

FAPEPI. Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Piauí. Edital nº 001/2020: Projeto emergencial contra pandemia de COVID-19, 2020. Disponível em: http://www.fapepi.pi.gov.br/editais/edital-0012020-projeto-emergencial-contra-pandemia-de-covid-19-63.html. Acesso em: 17 abr. 2020.

GARCIA, L.P. Uso de máscara facial para limitar a transmissão da COVID-19. Epidemiologia e Serviços de Saúde, v. 29, p. e2020023, 2020.

GAUTRET, P. *et al*. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. International journal of antimicrobial agents, v. 56, n. 1, p. 105949, 2020.

GREIN, J. *et al*. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe COVID-19. New England Journal of Medicine, v. 382, n. 24, p. 2327-2336, 2020.

ISMP. Instituto para práticas seguras no uso de medicamentos. Boletim: Tratamentos potenciais para COVID-19: promoção do uso seguro durante a pandemia, v. 9, n. 2, 2020. Disponível em: https://www.ismp-brasil.org/site/wp-content/uploads/2020/04/BOLETIM-ISMP-BRASIL_COVID-19.pdf. Acesso em: 15 out. 2020.

MARQUES, L.C. *et al*. COVID-19: cuidados de enfermagem para segurança no atendimento de serviço pré-hospitalar móvel. Texto & Contexto-Enfermagem, v. 29, p. e20200119, 2020.

MOREIRA-ARAÚJO, R.S.R. *et al.* Isolamento social e a COVID-19: aspectos práticos. Teresina: UFPI, p. 118, 2020. Disponível em: https://www.ufpi.br/arquivos_download/arquivos/LIVRO_Digital_-_Isolamento_Social_e_a_COVID-19_Aspectos_Pr%C3%A1ticos_atualizado_FINAL20200608141418.pdf. Acesso em: 20 out. 2020.

OLIVEIRA, A.C. Desafios da enfermagem frente ao enfrentamento da pandemia da COVID19. Revista Mineira de Enfermagem, p. e-1302, 2020.

OMS/OPAS. Considerações sobre ajustes das medidas de distanciamento social e medidas relativas a viagens no contesto da resposta à pandemia de COVID, 2020a. Disponível em: https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=6171:consideracoes-sobre-ajustes-as-medidas-de-distanciamento-social-e-relativas-a-viagens-relacionadas-a-pandemia-de-COVID-19&Itemid=812. Acesso em: 15 set. 2020.

OMS/OPAS. Estratégia de gestão instrumento para apoio à tomada de decisão na resposta à Pandemia da COVID-19 na esfera local, 2020b. Disponível em: https://www.conasems.org.br/wp-content/uploads/2020/06/Estrat%C3%A9gia-de-Gest%C3%A3o-COVID-19-vers%C3%A3o-final.corrigida.pdf. Acesso em: 20 set. 2020.

OMS/OPAS. Recomendações sobre o uso de máscaras no contexto da COVID-19, 2020c. Disponível em: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332293/WHO-2019-nCov-IPC_Masks-2020.4-por.pdf. Acesso em 12 nov. 2020.

OMS/OPAS. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard, 2021a. Disponível em: https://covid19.who.int/. Acesso em: 11 fev. 2021.

OMS/OPAS. Folha informativa COVID-19 - Escritório da OPAS e da OMS no Brasil. 2021b. Disponível em: https://www.paho.org/pt/covid19. Acesso em: 11 fev. 2021.

STEIN, C. *et al.* Antibioticoterapia para Covid19 sem evidência de infecção bacteriana, 2020. Disponível em: https://oxfordbrazilebm.com/index.php/2020/05/13/antibioticoterapia-para-COVID-19-sem evidenciade-infeccao-bacteriana-revisao-sistematica-rapida/. Acesso em: 20 nov. 2020.

TAMINATO, M. *et al* . Máscaras de tecido na contenção de gotículas respiratórias - revisão sistemática. Acta Paulista de Enfermagem, v. 33, p. eAPE20200103, 2020.

TANG, N. *et al*. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. Journal of thrombosis and haemostasis, v. 18, n. 5, p. 1094-1099, 2020.

STERNE, J.A.C. *et al*. Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: a meta-analysis. Jama, v. 324, n. 13, p. 1330-1341, 2020.

VIEIRA, S.C. *et al*. Tratamento precoce para COVID-19 baseado em evidência científica. Revista Brasileira em Promoção da Saúde, v. 33, p. 10993, 2020.

Capítulo 02

O IMPACTO DAS COMORBIDADES NA SINTOMATOLOGIA DE PACIENTES COM COVID-19: REVISÃO DE LITERATURA

AMANDA DE SOUSA OLIVEIRA1
BRENDA GONÇALVES DA SILVA1
CRISTIANE PEREIRA DA SILVA AMARO1
EUGENIA GABRIELLY ALVES SOUSA1
MARIA LUZIA BORGES DE OLIVEIRA1
ROSIANE ALMEIDA SOUSA1
SABRINA GOMES ALMEIDA1

1Acadêmica do Curso de Farmácia da Cristo Faculdade do Piauí - CHRISFAPI.

Palavras-chave: COVID-19; Tratamento; Medicamento.

INTRODUÇÃO

Na história humana moderna, as doenças infecciosas representam uma ameaça à saúde pública. O coronavírus, que geralmente causa infecções do trato respiratório em humanos, tem sido associado a várias doenças infecciosas e subsequentes desafios globais (SU *et al.*, 2020). Os Coronavírus são vírus de RNA envelopados que são amplamente distribuídos entre humanos, outros mamíferos e aves e causam doenças respiratórias, entéricas, hepáticas e neurológicas (ZHU *et al.*, 2020).

No dia 31 de dezembro de 2019, o Centro de Controle e Prevenção de Doenças da China descreveu um novo coronavírus e anunciaram um primeiro estágio de um surto (ZHU *et al.*, 2020). O patógeno foi identificado como um novo RNA de betacoronavírus, atualmente denominado Coronavírus 2 da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV-2), que possui uma similaridade filogenética ao SARS-CoV (GUAN *et al.*, 2020).

O SARS-CoV-2 se espalhou rapidamente causando um aumento inesperado no número de casos na China sendo, de início, característica de um surto, no entanto, em pouco tempo passou a caracterizar-se como uma pandemia, tornou-se desta forma, uma emergência de saúde mundial (EMAMI *et al.*, 2020). Esse vírus pertence a uma família viral conhecida como Coronaviridae, e considera-o similar ao vírus SARS-CoV, que causou síndrome respiratória aguda grave e teve um surto em 2002 na China, e também ao vírus MERS-CoV causador da Síndrome Respiratória do Oriente Médio, que teve um surto em 2012, em algumas características (CHEN *et al.*, 2020; GORBALENYA *et al.*, 2020).

De acordo com Sousa *et al.* (2020) o SARS-CoV-2 iniciou a disseminação pelo contato com carne de animais silvestres e depois entre humanos, tendo como forma de contaminação mais comum o ar, no qual o indivíduo contamina pela tosse ou espirro espalhando aerossóis que ao chegar em um hospedeiro fica incubado em média 5 dias, até surgir os sintomas. O COVID-19 representa um espectro de manifestações clínicas que normalmente incluem febre, tosse seca e fadiga, geralmente com envolvimento pulmonar. O SARS-CoV-2 é altamente contagioso e a maioria dos indivíduos da população em geral é suscetível à infecção (SHI *et al.*, 2020). No entanto, segundo Sousa *et al.* (2020), partir da faixa etária dos 40 a 59 anos observa-se crescimento significativo desses óbitos 1.989 (25%), sendo as pessoas com 60 anos ou mais 5.697 (69%) as mais acometidas.

Ademais, segundo Tadic *et al.* (2020), dados provenientes predominantemente da China estão mostrando uma porcentagem significativa de hipertensão arterial e Doenças Cardiovasculares (DCV) entre pacientes com COVID-19, o que levantou muitas questões sobre maior suscetibilidade de pacientes com essas comorbidades ao novo coronavírus, bem como o papel da hipertensão e DCV em progressão e prognóstico de pacientes com COVID-19. Além disso, ainda não se sabe se as pessoas com diabetes *mellitus* (DM) são mais suscetíveis ao COVID-19, mas vários estudos relataram a associação entre infecção grave por COVID-19 e DM. Postulou-se que a Enzima Conversora da Angiotensina 2 (ECA2) pode ser a explicação plausível dessa associação (ZHOU *et al.*, 2020).

Ainda há muitas dúvidas e particularidades desconhecidas sobre esse novo vírus, como origem, surgimento, como é o mecanismo de ação e todas as formas de transmissão. Dessa forma, o objetivo desse trabalho é entender a esfera de relações entre as doenças crônicas e o agravamento do quadro clínico da COVID-19. Assim, como, destacar a relevância que a

pesquisa cientifica está ressaltando sobre esse contexto, o que sabem dessa relação e como os quadros patológicos tornam-se ainda mais complexos nas presentes situações.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão de literatura descritiva, exploratória, qualitativa e quantitativa que busca descrever sobre a relação entre as doenças crônicas e o agravamento do quadro clínico de pacientes com COVID-19, destacando assim, as características desses pacientes que induzem a atenção maior quando diagnosticados com o vírus, de modo a tentar mostrar o mecanismo que potencializa o vírus em organismo de pacientes com essas doenças.

Para chegar até os objetivos propostos nesse estudo, o método utilizado foi a Revisão Integrativa que inclui a análise de pesquisas relevantes que dão suporte e conhecimento na prática clínica em frente a essas doenças crônicas em pacientes infectados. Esse tipo de estudo visa identificar e analisar evidências existentes quando ainda há a produção de conhecimento científico pouco fundamentada. O processo de elaboração passou por algumas fases: seleção da pergunta norteadora para a revisão, seleção das pesquisas que farão parte do estudo, análise dos achados de acordo com os critérios de inclusão e exclusão, interpretação dos resultados e bem como, apresentar uma discussão dessa interpretação.

Os critérios de inclusão para seleção dos artigos para esta pesquisa foram: estudos descritivos com abordagem qualitativa e quantitativa, estudos de caso e estudos clínicos que foram publicados no ano de 2020, nos idiomas português e inglês, com resumos nas bases de dados eletrônicos escolhidas: *PubMed* e *Science Direct* e também publicados na revista *The Lancet*. A busca foi realizada para selecionar os artigos foi feito com a busca dos descritores em inglês: *covid-19*, *coronavírus*, *SARS-CoV-2*, *covid-19* associada a *chronic diseases*. Os critérios de exclusão desta pesquisa foram: estudos de revisão, estudos *in vitro*, estudos *in sílico*, estudos ainda em andamento, bem como artigos que não estavam disponíveis na integra.

Os resultados são apresentados de maneira descritiva, utilizando tabelas, com o objetivo de evidenciar o que cada estudo tem de concreto da relação do COVID-19 com doenças crônicas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

De acordo com as pesquisas realizadas nas bases de dados cientificas, foram encontrados o total 4.207 artigos sobre a associação doenças crônicas e COVID-19. Desse modo, é de suma importância analisar e evidenciar os resultados desses estudos para alertar a comunidade e profissionais de saúde acerca dos fatores de riscos associado a esse novo vírus.

A Tabela 2.1 mostra as principais informações encontradas nos artigos com base nos autores, lugar, ano e tipo de estudo.

De acordo com Guan *et al.* (2020), foram analisados 1.590 pacientes hospitalizados na China, dos quais 25,1% relataram ter pelo menos uma comorbidade. Além disso, pelo menos uma comorbidade foi vista com mais frequência em casos graves do que em não graves (32,8% *versus* 10,3%).

No estudo realizado por Yang *et al.* (2020), 710 pacientes haviam sido internados no hospital Wuhan Jinyintan com pneumonia confirmada por SARS-CoV-2, dos quais 658 (93%) foram considerados inelegíveis, incluindo três pacientes que tiveram parada cardíaca imediatamente após a admissão; 52 (7%) pacientes críticos foram incluídos neste estudo. Além disso, constatou-se que 21 (40%)

pacientes apresentavam doenças crônicas, incluindo doenças cerebrovasculares em 7 pacientes (13,5%), todos falecidos aos 28 dias (Figura 2.1).

Tabela 2.1. Principais estudos encontrados sobre o impacto de comorbidades no quadro clínico da COVID-19.

Autores	País/ano	Tipo de estudo	Principais achados
GUAN, W.J. *et al.*	China/2020	Estudo de caso	Comorbidades circulatórias e endócrinas eram comuns entre pacientes com COVID-19. Além disso, o estudo sugere que pacientes com pelo menos uma comorbidade ou mais, ainda foram associados a maus resultados clínicos em comparação com aqueles sem.
YANG, X. *et al.*	China/2020	Estudo observacional	É relatado no estudo que os pacientes com histórico de doenças cerebrovasculares têm maiores riscos de ficarem gravemente doentes ou morrer se tiverem infecção por SARS-CoV-2. Além disso, pacientes idosos (> 65 anos) com comorbidades e Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA) apresentam risco aumentado de morte.
WANG, D. *et al.*	China/2020	Estudo de caso	Os pacientes admitidos na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) eram mais velhos e apresentavam um número maior de condições comórbidas do que os não admitidos na UTI. Isso sugere que idade e comorbidade podem ser fatores de risco para resultados ruins.
ZHANG, J. *et al.*	China/2020	Estudo de caso	Pacientes graves eram muito mais velhos que pacientes não graves e associados a maior frequência de comorbidades.
DU, Y. *et al.*	China/2020	Estudo observacional	A maioria dos casos de morte por COVID-19 eram homens com mais de 50 anos de idade com doenças crônicas não transmissíveis, como hipertensão, diabetes e doenças coronárias. Os pacientes morreram principalmente de falência de múltiplos órgãos.
ZHOU, F. *et al.*	China/2020	Estudo de coorte retrospectivo e multicêntrico	A idade mediana dos pacientes internados foi de 56,0 anos, variando de 18 a 87 anos, e a maioria dos pacientes eram do sexo masculino. As comorbidades estavam presentes em quase metade dos pacientes, sendo a hipertensão a comorbidade mais comum, seguida de diabetes e doença cardíaca coronária.

SULEYMAN, G. *et al.*	EUA/2020	Estudo de caso	Pacientes metropolitanos urbanos com COVID-19 - a maioria era afro-americana com alta prevalência de condições comórbidas e altas taxas de hospitalização, internação em UTI, complicações e mortalidade por COVID-19.
CHEN, N. *et al.*	China/2020	Estudo retrospectivo	Em um estudo com 99 pacientes confirmados com COVID-19, cerca da metade tinham doenças crônicas subjacentes, principalmente doenças cardiovasculares, cerebrovasculares e diabetes.
GRASSELLI, G. *et al.*	Itália/2020	Estudo observacional retrospectivo	A prevalência de hipertensão foi maior entre os pacientes que morreram na UTI - 63% (195 de 309 pacientes) em comparação com os que receberam alta da UTI - 40% (84 de 212 pacientes), diferença, 23%.
GUO, W. *et al.*	China/2020	Estudo retrospectivo	Pacientes com COVID - 19 com diabetes correm maiores riscos de respostas excessivas não controladas à inflamação e estado hipercoagulável. Além disso, comparado com pacientes sem diabetes, os pacientes com diabetes tinham mais náusea, vômitos e maiores taxas de mortalidade.
WU, C. *et al.*	China/2020	Estudo de coorte retrospectivo	Comparados com pacientes sem SDRA, os pacientes com SDRA apresentaram maior proporção de comorbidades, incluindo hipertensão e diabetes.
CHEN, T. *et al.*	China/2020	Estudo retrospectivo	Mais da metade dos pacientes que morreram tinham pelo menos uma condição médica crônica. Hipertensão, doença cardiovascular e doença cerebrovascular foram muito mais frequentes entre pacientes falecidos do que entre pacientes recuperados.
XU, P. *et al.*	China/2020	Estudo observacional retrospectivo	Presença de ≥ 2 comorbidades estava associada a um aumento de aproximadamente 5 vezes no risco de morte, além de resultados adversos. Idade avançada, múltiplas comorbidades, leucocitose, linfopenia e maior pontuação de gravidade da TC foram fatores de risco para morte hospitalar ou resultados adversos em pacientes com COVID-19.
WANG, L. *et al.*	China/2020	Estudo retrospectivo de centro único.	Comorbidades incluindo hipertensão, doença cardiovascular, doença cerebrovascular e Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) foram mais prevalentes no grupo de mortos.

Na análise realizada por Wang *et al.* (2020), incluiu 138 pacientes hospitalizados com Nova Pneumonia Infectada com Coronavírus (NCIP) confirmado. Desse total, comparado aos pacientes que não receberam atendimento na UTI (n = 102), os pacientes que necessitaram de atendimento na UTI (n = 36) eram significativamente mais velhos (idade média, 66 anos [IQR, 57-78] vs 51 anos [IQR, 37-62)]; $P < 0,001$) e eram mais propensos a ter comorbidades subjacentes, incluindo hipertensão (21 [58,3%] vs 22 [21,6%], diabetes (8 [22,2%] vs 6 [5,9%]), doenças cardiovasculares (9 [25,0%] vs 11 [10,8%]) e doença cerebrovascular (6 [16,7%] vs 1 [1,0%]).

De acordo com o estudo realizado por Zhang *et al.* (2020), em 140 pacientes diagnosticados com COVID-19, foram categorizados 58 casos graves e 82 casos não graves. Desses casos, foram encontradas mais comorbidades em casos graves, em comparação com casos não graves (79,3% vs 53,7%, $P = 0,002$).

Em um estudo realizado por Du *et al.* (2020), foram analisadas as características clínicas de 85 casos fatais por COVID-19. Dos 85 pacientes, 58 (68,2%) apresentavam uma ou mais comorbidades. Hipertensão (32 [37,6%]), diabetes (19 [22,4%]) e doença cardíaca coronariana (10 [11,8%]) foram as comorbidades mais comuns.

Na análise realizada por Zhou *et al.* (2020), foram incluídos 191 pacientes internados, no qual 54 pacientes não sobreviveram. Nos não sobreviventes, 67% possuíam alguma comorbidade dos quais 48% apresentavam hipertensão, 31% apresentavam diabetes e 24 % apresentavam doença coronária cardíaca.

Durante o período de estudo realizado por Suleyman *et al.* (2020), 477 de 1.459 pacientes (32,7%) apresentaram resultado positivo para SARS-CoV-2. A maioria dos pacientes (435 [94,0%]) apresentava pelo menos 1 comorbidade, incluindo hipertensão (295 pacientes [63,7%]), doença renal crônica (182 pacientes [39,3%]) e diabetes (178 pacientes [38,4%]). O número médio de comorbidades dos pacientes admitidos foi de 3,2 (1,8) em comparação com 1,9 (1,7) nos pacientes que receberam alta do departamento de emergência.

No estudo realizado por Chen *et al.* (2020), no qual incluiu 99 pacientes com COVID-19 em Wuhan na China, 50 (51%) pacientes apresentavam doenças crônicas. Nos quais, 40 (40%) apresentavam doenças cardiovasculares e cerebrovasculares, 13 (13%) apresentavam doença do sistema endócrino e 11% apresentavam doença do sistema digestivo. Segundo este estudo, o Sars-Cov-2 tem maior probabilidade de infectar homens adultos idosos.

Segundo o estudo realizado por Grasselli *et al.* (2020), na região de Milão, foram coletados dados de 1.561 pacientes, dos quais 68% apresentavam pelo menos 1 comorbidade. Hipertensão foi a comorbidade mais comum, seguida por distúrbios cardiovasculares, hipercolesterolemia e diabetes. Entre os pacientes idosos, as comorbidades eram comuns, mas uma porcentagem relativamente pequena de pacientes apresentava doença pulmonar.

De acordo com o estudo de Guo *et al.* (2020), realizado com 174 pacientes com infecção por SARS-COV-2 confirmada, dos quais 21,2% apresentavam diabetes foi constatado que as contagens absolutas de neutrófilos (4.1 [IQR, 2.8-6.9] vs 2.5 [IQR, 1.6-3.7] e os níveis de PCR (32.8 [IQR, 11.3-93] vs 16.3 [IQR, 7,17-43,9]), ESR (67 [47,5-81] vs 23 [10-49]), bem como o dímero D (1,15 [IQR, 0,83-2,11] vs 0,54 [0,25-1,1]) foram significativamente maior no grupo com diabetes comparado ao grupo sem diabetes. Além disso, a contagem absoluta de linfócitos (0,86 [IQR,

0,5-1,3] vs 0,97 [0,74-1,3]) e glóbulos vermelhos (3,9 [IQR, (3,5-4,2)] vs 4,17 [3,8-4,5]) e o nível de hemoglobina (117 [IQR, 105-123,5] vs 127 [117-136]; foram significativamente menores no grupo com diabetes em comparação com o grupo sem diabetes. Além disso, comparado com pacientes sem diabetes, os pacientes com diabetes eram mais velhos (61 [IQR, 57-69] vs 32 [IQR, 30-37]), tinham mais náusea e vômito (16,7% vs 0%) e maior mortalidade (16,7% vs 0%).

No estudo realizado por Wu *et al.* (2020), incluiu 201 pacientes com diagnóstico para COVID-19, dos quais 84 (41,8%) pacientes desenvolveram SDRA. Comparados com pacientes sem SDRA, os pacientes com SDRA apresentaram maior proporção de comorbidades, incluindo hipertensão (diferença de 13,7%) e diabetes (diferença de 13,9%).

De acordo com o estudo realizado por Chen *et al.* (2020), no qual coletou os dados clínicos de 799 pacientes, dos quais as características clínicas de 113 pacientes que faleceram e 161 que se recuperaram com diagnóstico de COVID-19 foram analisadas. No geral, 71 (63%) dos pacientes que morreram e 62 (39%) dos que se recuperaram tinham pelo menos uma condição médica crônica. Hipertensão, doença cardiovascular e doença cerebrovascular foram muito mais frequentes entre pacientes falecidos (54 (48%), 16 (14%) e 4 (4%) do que entre pacientes recuperados 39 (24%), 7 (4%) e 0 (0%).

Através do estudo realizado por Xu *et al.* (2020) com 703 pacientes com COVID-19 confirmado em laboratório, 659 do total de 703 pacientes (94%) receberam alta do hospital, 33 pacientes (5%) morreram e os 11 pacientes restantes (2%) ainda estavam internados em UTI. De todo o coorte, 648 (92%) receberam alta sem resultado adverso (grupo estável), 55 (8%) pacientes desenvolveram resultados clínicos adversos (grupo adverso). Além disso, é importante destacar que os grupos óbito e adversos apresentaram uma taxa mais alta de comorbidade, especialmente com mais de uma comorbidade (todos $p < 0,001$) em comparação com os grupos alta e estável.

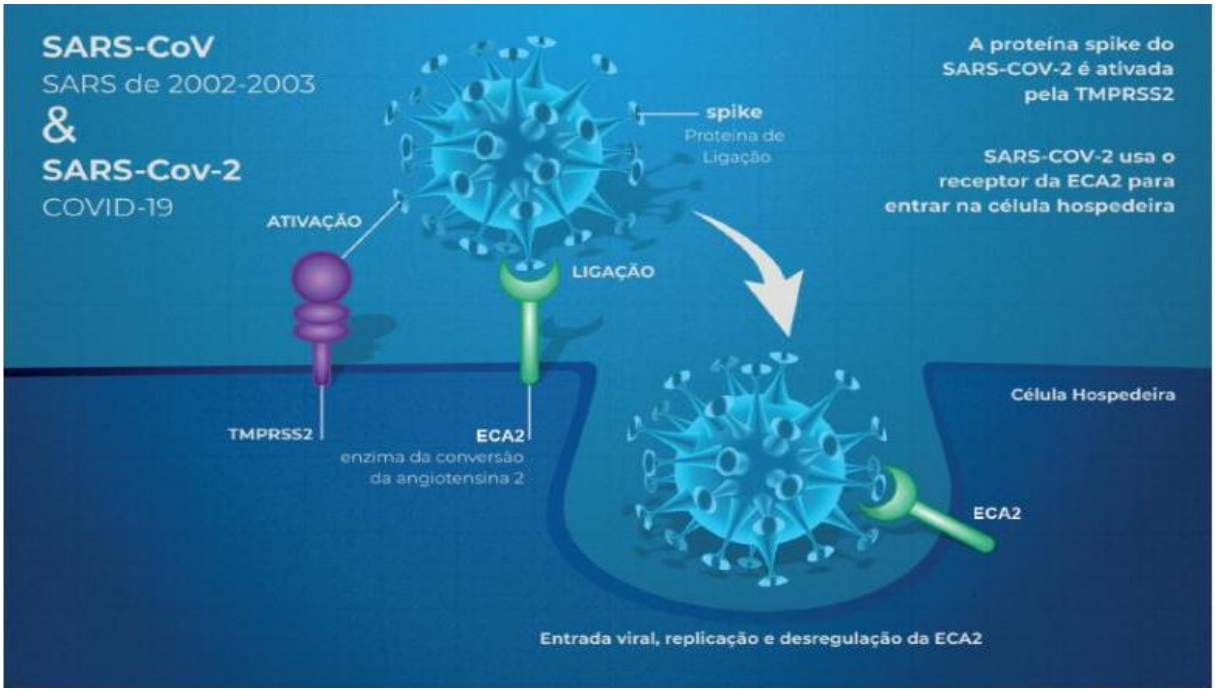
De acordo com estudo feito por Wang *et al.* (2020) com 339 pacientes com COVID-19, dos quais 65 vieram a óbito. Desses, 32 (50%) apresentavam hipertensão, 11 (17,2) apresentavam diabetes, 21 (32,8) apresentavam doenças cardiovasculares, 10 (15,6) apresentavam doenças cerebrovasculares, 4 (6,3) apresentavam doença renal crônica e 1 (1,6) apresentavam doença hepática crônica. Através desses resultados constatou-se que sintomas de dispneia e comorbidades, foram preditivos de resultados fatais.

Por meio das análises de Emami *et al.* (2020), notou-se que a hipertensão é a doença crônica que mais prevalece nos casos hospitalizados, representando cerca de 16% dentre os casos infectados; já em casos de pacientes com doenças cardiovasculares estima-se cerca de 12,11% presentes em casos diagnosticados; a presença de pacientes com histórico de tabagismo hospitalizados foi estimado em 7,63%; a prevalência de diabéticos entre os pacientes infectados com o vírus SARS-CoV-2 foi estimada em 7,87%; com a análise feita pelo autor, nota-se que taxa de doenças pulmonares obstrutivas crônicas em pacientes com COVID-19 foi de 0,95%, observa-se que nestes casos já apresente uma margem menor; enquanto que em casos nos quais doenças renais agudas estão ligadas à pacientes hospitalizados com o vírus, é inferior, ao comparada as citadas anteriormente, sendo estimada em 0,83%.

O coronavírus se liga as células-alvo através da Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ECA2), que é expressa pelas células epiteliais do pulmão, intestino, rim, e vasos sanguíneos

(WAN *et al.*, 2020), e ainda está relacionado ao papel imunológico. A ECA2 está relacionada com a função cardíaca e no desenvolvimento de hipertensão e diabetes *mellitus* e, além disso, essa enzima também foi identificada como um receptor funcional para o SARS-CoV. Como é mostrado na Figura 2.1, o vírus se liga através da proteína *spike* da superfície viral ao receptor da ECA2 após a ativação da proteína *spike* pela serina protease transmembrana-2 (TMPRSS2), e como consequência dessa ligação do vírus acaba gerando uma desregulação da ECA2 aumentando a angiotensina II, levando a efeitos deletérios da ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, causando principalmente alterações cardiovasculares (NETO *et al.*, 2020).

Figura 2.1 Relação do SARS-CoV com a ECA2



Fonte: Neto *et al.* (2020).

Como a ECA2 está relacionada a funções cardíacas, ao desenvolvimento de diabetes e hipertensão arterial, os sintomas causados pelo vírus podem se acentuar pelo aumento da ECA2 decorrente do uso de determinados fármacos, de modo que os níveis de ECA2 podem ser aumentados com o uso de inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona. A exemplo temos o uso de inibidores da ECA (iECA) e Bloqueadores dos Receptores da Angiotensina (BRA) tanto em casos de hipertensão quanto em pacientes diabéticos, nos quais os efeitos potenciais e a segurança devem ser considerados, pois esses fármacos aumentam a expressão da ECA2 (ZHENG *et al.*, 2020). Em consequência desse aumento da enzima

conversora de angiotensina 2, tornaria mais fácil a contaminação e possíveis complicações em quadro clinico de confirmados.

Dentre as patologias pré-existentes, as doenças cardiovasculares tiveram uma grande prevalência, que colocam os pacientes em maior risco de ameaças a SARS-CoV-2. A exemplo tem-se a idade como um fator de risco mais forte para doenças cardiovasculares e o efeito do envelhecimento na função imunológica, o que pode ser igualmente importante para a gravidade do COVID-19, podendo relacionar-se também a uma maior suscetibilidade em pacientes com doenças cardiovasculares. Para Chen *et al.* (2020) e Zheng *et al.* (2020) a diminuição das citocinas pró-inflamatórias é o que leva a uma resposta imunológica mais fraca, podendo ser responsável por essa condição.

Os estudos de casos e pesquisas cientificas sobre os casos confirmados de COVID-19 relacionados a patologias pré-existentes, de um modo geral, pode se desenrolar em duas vertentes, uma que relata que pessoas com algumas patologias como diabetes que pode estar mais suscetível a contaminação pelo vírus devido ao uso de medicações que elevam o alvo de ligação do vírus (HUANG *et al.*, 2020), e por consequência temos a segunda questão que pode-se apresentar fatores que agravem os casos de pessoas que testaram positivo para o vírus também em decorrência do uso da medicação que aumenta o alvo e em decorrência aumenta a proliferação do vírus no organismo. Ainda que esteja sendo estudada a relação dessas patologias com o vírus, é importante sempre estar atento ao histórico do paciente.

CONCLUSÃO

Esse artigo revisou possíveis influências das doenças crônicas no agravamento dos quadros de pacientes infectados pelo SARS-CoV-2, assim como também, a facilidade de pessoas com essas comorbidades serem infectadas pelo vírus, a fim de reunir informações dentro de como a pesquisa cientifica tem abordado essa problemática, para um melhor entendimento, e possíveis formas de profilaxias e terapêuticas com o intuito de diminuir o impacto desse vírus na saúde da população. No entanto, é importante ressaltar que ainda há diversos estudos sendo realizados sobre o tema, e até o presente momento não se sabe, de forma conclusiva, quais os mecanismos fisiológicos envolvidos na relação doenças crônicas e COVID-19, assim como, o real impacto dessas comorbidades para o desenvolvimento da forma grave da doença.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

CHEN, N. *et al.* Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. The Lancet, v. 395, p. 507-513, 2020.

CHEN, T. *et al.* Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. BMJ, v. 368, p. 1295, 2020.

DU, Y. *et al*. Características clínicas de 85 casos fatais de COVID-19 de Wuhan. Um estudo observacional retrospectivo. Jornal americano de medicina respiratória e de cuidados intensivos, v. 201, n. 11, p. 1372–1379, 2020.

EMAMI, A. *et al*. Prevalence of underlying diseases in hospitalized patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Archives of academic emergency medicine, v. 8, n. 1, p.35, 2020.

GORBALENYA, A. *et al*. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. Nature Microbiology, v. 5, p. 536-544, 2020.

GRASSELLI, G. *et al*. Características basais e resultados de 1591 pacientes infectados com SARS-CoV-2 admitidos em UTIs da região da Lombardia, Itália. Journal of the American Medical Association, v. 323, n.16, p. 1574–1581, 2020.

GUAN, W. *et al*. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. European respiratory journal, v. 55, 2020.

GUAN, W. *et al.* Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. New England Journal of Medicine, v. 382, n.18, p.1708-1720, 2020.

GUO, W. *et al.* Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. Diabetes/metabolism research and reviews. Advance online publication. v. 36, 2020.

HUANG, I. *et al*. Diabetes mellitus is associated with increased mortality and severety of disease in COVID-19 pneumonia – A systematic review, meta-analysis, and meta regression. Science Direct, v. 14, n.4, p. 395-403, 2020.

NETO, J. A. F. *et al*. Doença de coronavírus-19 e o miocárdio. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 114, n.6, p.1051-1057, 2020.

SHI, Y. *et al*. An overview of COVID-19. Journal of Zhejiang University. Science, v. 21, n.5, p. 343–360, 2020.

SULEYMAM, G. *et al*. Clinical characteristics and morbidity associated with coronavirus disease 2019 in a series of patients in metropolitan Detroit. Journal of the American Medical Association, v. 3, n. 6, p. e2012270, 2020.

SOUSA, G. O. *et al*. Epidemiological evolution of COVID-19 in Brazil and word wide. Research, Society and Development, v. 9, n. 7, p. e630974653, 2020.

SOUSA, M. *et al*. Patogênese e perspectivas de tratamento para Covid-19: uma revisão. Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento, v. 9, n. 7, pág. e05973730, 2020.

SU, S. *et al*. Epidemiology, genetic recombination, and pathogenesis of coronaviruses. Trends in microbiology, v.24, n.6, p. 490 – 502, 2020.

TADIC, M. *et al*. COVID-19, hypertension and cardiovascular diseases: Should we change the therapy? Pharmacological Research, v.158, p. 104906, 2020.

WAN, Y. *et al*. Reconhecimento de receptores pelo novo coronavírus de Wuhan: uma análise baseada em estudos estruturais de década e longa do coronavírus SARS. Journal of Virology, v. 94, n.7, p. e00127-20, 2020.

WANG, D. *et al*. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. Journal of the American Medical Association, v.323, n.11, p. 1061–1069, 2020.

WANG, L. *et al*. Coronavirus disease 2019 in elderly patients: Characteristics and prognostic factors based on 4-week follow-up. The Journal of infection, v. 80, n.6, p. 639–645, 2020.

WU, C. *et al.* Fatores de risco associados à síndrome do desconforto respiratório agudo e morte em pacientes com doença de coronavírus 2019 Pneumonia em Wuhan, China. Journal of the American Medical Association, v. 180, n. 7, p. 1–11, 2020.

XU, P. *et al.* Risk factors for adverse clinical outcomes with COVID-19 in China: a multicenter, retrospective, observational study. Theranostics, v. 10, n.14, p. 6372–6383, 2020.

YANG, X. *et al*. Clinical course and outcomes of critically patients with SARS-COV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single – centered, restrospective, observational study. The Lancet, v. 8, n. 5, p. 475-481, 2020.

ZHANG, J. *et al*. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. Allergy, Advance online publication, v. 75, n.7, p.1730-1741, 2020.

ZHENG, Y. *et al*. COVID-19 and the cardiovascular system. Nature Reviews Cardiology, v. 17, n.5, p. 259–260, 2020.

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

ZHU, N. *et al.* A novel coronavirus from patients with pneumonia in china, 2019. New England Journal of Medicine, v. 382, n. 8, p.727-733, 2020.

Capítulo 03

COVID NO BRASIL: ANÁLISE DAS PRIMEIRAS INTERNAÇÕES E FATORES ASSOCIADOS AO ÓBITO HOSPITALAR

LARISSA PEREIRA FALAVINA[1]
MAICON HENRIQUE LENTSKC2
TATIANE BARATIERI2
CARINE TELES SANGATELI2
ERICA DE BRITO PITILIN3
ELIZABETH FUJIMORI4

1Discente – Doutorado em Ciências da Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo.
2Docente – Departamento de Enfermagem da Universidade Estadual do Centro Oeste.
3Docente – Departamento de Enfermagem da Universidade Federal da Fronteira Sul.
4Docente – Departamento de Enfermagem em Saúde Coletiva da Universidade de São Paulo.

Palavras-chave: Infecção por coronavírus; Hospitalização; Morte.

INTRODUÇÃO

A doença COVID-19 é altamente infecciosa e é causada por um tipo de coronavírus (Sars-CoV-2), identificado pela primeira vez em Wuhan na China em dezembro de 2019, que transformou-se em uma pandemia atingindo praticamente a totalidade dos países (WHO 2020; HALLAL, 2020). A transmissão da COVID-19 se dá principalmente de pessoa para pessoa por meio de tosse, espirro e contato com superfícies e objetos contaminados. Pode ocorrer de forma assintomática ou causar sintomas como tosse, febre, mialgia e em casos mais graves dificuldade para respirar, necessitando de hospitalização (WHO, 2020).

Estima-se que a minoria das pessoas diagnosticadas com o novo coronavírus é hospitalizada (12-13%) e evolui para o óbito (3,3%) (WHO, 2020a; ROSENBERG *et al.*, 2020; RICHARDSON *et al.*, 2020; CLARK *et al.*, 2020; CDC, 2020). Além disso, estudos com outras populações indicam que fatores de risco como obesidade, doença cardiovascular, renal e respiratória crônica, diabetes e também diferenças de idade e sexo podem ser agravantes para a condição de saúde do paciente, potencializar a necessidade de hospitalização e aumentar a chance de óbito (ROSENBERG *et al.*, 2020; RICHARDSON *et al.*, 2020; CLARK *et al.*, 2020; CDC, 2020).

As mortes pela doença crescem a cada dia, considerando o número acumulado de mortes por 100.000 habitantes, os piores cenários estão em San Marino (197,4), Bélgica (182,0), Eslovênia (180,5) países europeus. Já no Brasil a taxa é de 104,8 por 100.000 (dados de fevereiro de 2020) (WHO, 2020a) e a curva de contágio é acelerada. O conjunto de características de um país em desenvolvimento, com a maioria da população de baixa renda e desigualdade social, dependente do serviço público de saúde, com capacidade hospitalar de leitos e insumos desiguais entre os estados e baixa taxa de isolamento social, associado à falta de vacina e tratamento específico para a COVID-19 corrobora para altas taxas de hospitalização e letalidade (RIBEIRO, 2020; MENDONÇA *et al.*, 2020; CODEÇO *et al.*, 2020; COSTA, 2020).

Sendo um país de tamanho continental e formado por 26 estados com diferentes características de desenvolvimento econômico, social e de saúde, a pandemia pode afetar os estados de maneira diferente, a depender da capacidade de enfrentamento de cada governo (RIBEIRO, 2020; MENDONÇA *et al.*, 2020). Alguns estudos locais conseguiram identificar áreas mais atingidas e até falta de recursos, o que torna a pandemia ainda mais grave (PEDROSA & ALBUQUERQUE, 2020).

É importante conhecer para além dos dados divulgados pelos canais de comunicação, as características e os fatores de risco para o óbito em pacientes brasileiros hospitalizados por COVID-19 no Sistema Único de Saúde (SUS) do Brasil. Parte-se do pressuposto que, de forma similar a outros países (CLARK *et al.*, 2020), condições como comorbidades pré-existentes, idade, sexo, cor da pele entre outras características influenciam a ocorrência desse desfecho em condições desiguais os estados brasileiros. Monitorar os dados e descrever a população que se encontra em elevado risco de letalidade por COVID-19 no Brasil pode contribuir para melhor compreensão da doença. Destarte, o objetivo deste estudo foi analisar as primeiras internações e óbitos por COVID-19 no Brasil e os fatores associados aos óbitos.

MÉTODO

Estudo longitudinal sobre a letalidade por COVID-19, descritivo-analítico, que analisou

dados secundários sobre as internações hospitalares por COVID-19 no Brasil, financiadas pelo SUS. A fonte de dados utilizada foi o Sistema de Internação Hospitalar do SUS (SIH-SUS) para as competências de apresentação das Autorizações de Internação Hospitalar (AIH) nos meses de abril e maio de 2020, período que retrata as primeiras AIH do SIH-SUS. O SIH-SUS é um dos Sistemas de Informação do Brasil que constitui a principal base de dados para retratar as internações financiadas pelo SUS, além de conter dados sociodemográficos e de características da internação de cada paciente.

Para este estudo foram utilizados os arquivos reduzidos do banco de dados que pode ser acessado por qualquer cidadão no portal do Departamento de Informática do SUS (DATASUS) no endereço www.datasus.gov.br. O instrumento de coleta foi a ferramenta Tabwin do DATASUS e planilha elaborada pelos próprios autores por meio do software Excel com campos específicos para cada variável.

Foram gerados arquivos de dados das AIH do período selecionado para cada estado da federação para as competências de abril e maio de 2020, exceto os estados do Acre e Roraima para a competência de maio de 2020 por não estarem disponíveis no SIH-SUS no momento da coleta, totalizando 52 arquivos que posteriormente foram agrupados. O refinamento do banco foi feito pelo processo de filtro da variável 'procedimento realizado', aplicando o critério de inclusão, neste caso selecionaram-se os dados com os registros de internação hospitalar pela COVID-19 (procedimento 03.03.01.022-3 – Tratamento de infecção pelo novo Coronavírus), conforme a Portaria SAES nº 245, de 24 de março de 2020, que instituiu esse registro na tabela de procedimentos, medicamentos, órteses, próteses e medicamentos especiais do SUS.

Esta seleção resultou em um banco de dados com 31.977 internações pela COVID-19. Com o banco de dados contendo apenas as internações por COVID-19, objeto de análise deste estudo, não foi identificada nenhuma AIH com falta de registro para as variáveis selecionadas para análise, que implicasse em necessidade de exclusões. A etapa de limpeza e organização do banco de dados foi concomitante com a seleção das variáveis de interesse, que foram agrupadas em dois blocos, e que incluíram:

- Características sociodemográficas: sexo (masculino, feminino); idade (distribuídas em faixas etárias de 10 anos, de 0-9 até 80 ou mais); raça/cor da pele (amarela, branca, preta, parda e indígenas); e local de residência (Região e Estado);
- Variáveis da internação: caráter da internação (eletiva, urgência); uso de Unidade de Terapia Intensiva (UTI) (sim, não); permanência em UTI (em dias); permanência hospitalar (em dias); presença de diagnóstico secundário (sim, não); tipo de diagnóstico secundário (pré-existente, adquirido); especialidade (clínica médica, cirúrgica, pediátrica, de reabilitação, de doenças crônicas e de pneumologia sanitária); e desfecho da internação, denominado tipo de saída (óbito ou alta hospitalar).

Para análise dos dados, utilizou-se o *software Stata* 12.0. Os resultados foram descritos por meio de frequências absolutas, relativas, médias e desvios-padrão. Também foram calculadas as taxas de internação para cada estado (número de internações/população residente*100.000) e as taxas de letalidade para cada estado (número de óbitos/total de internações*1.000) que foram apresentadas por quartis, em mapa coroplético do Brasil. Para essa apresentação, utilizou-se o *software QGIS* 3.10 utilizando o Sirgas 2000 como sistema de referência, por ser o Datum oficial do Brasil. A

base cartográfica para confecção do mapa, obtida por meio do site do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. A população residente em cada estado foi obtida por meio do site do DATASUS no banco sociodemográficas e econômicas na projeção para 2020.

Aspectos associados ao óbito hospitalar por COVID-19 (variável dependente) foram verificados por meio de regressão logística univariada e múltipla, com base em um modelo teórico de determinação, adaptado para dois níveis hierárquicos (VICTORA *et al.*, 1997). As variáveis independentes e sua inserção na análise seguiu a ordem estabelecida previamente no modelo teórico: nível 1 (bloco distal – variáveis sociodemográficas) e nível 2 (bloco proximal – variáveis da internação), considerando que as varáveis distais são determinantes das proximais. Em cada nível foram estimadas as razões de chances (OR: *Odds Ratio*) bruta e ajustada, seus intervalos de confiança de 95% (IC95%) e o nível de significância (valor de p). As variáveis com p<0.20 na análise univariada foram submetidas à regressão logística múltipla. A inclusão das variáveis no modelo foi por meio da *stepwise forward*. A adequação do modelo final foi verificada a partir dos testes de deviance, Hosmer-Lemeshow e a colinearidade das variáveis foi testada com o fator de inflação da variância. No modelo final, para identificar associação, utilizou-se nível de significância de 5%.

Considerando a resolução no 466 de 2012 do Conselho Nacional de Saúde, o presente estudo é dispensado de análise por Comitê de Ética em Pesquisa uma vez que utiliza dados secundários e de acesso público.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Nos meses de abril e maio de 2020, ocorreram 31.977 internações por COVID-19 no SUS do Brasil, das quais um quarto resultou em óbito (25,6%). A maior proporção de óbitos aconteceu nas Regiões Norte (29,8%), Nordeste (29,5%) e Sudeste (24,5%) **(**Tabela 3.1**).**

A Figura 3.1 apresenta as taxas de internação e de letalidade por COVID-19 no país, com destaque para as Regiões Norte e Nordeste sendo as mais afetadas por ambas as condições.

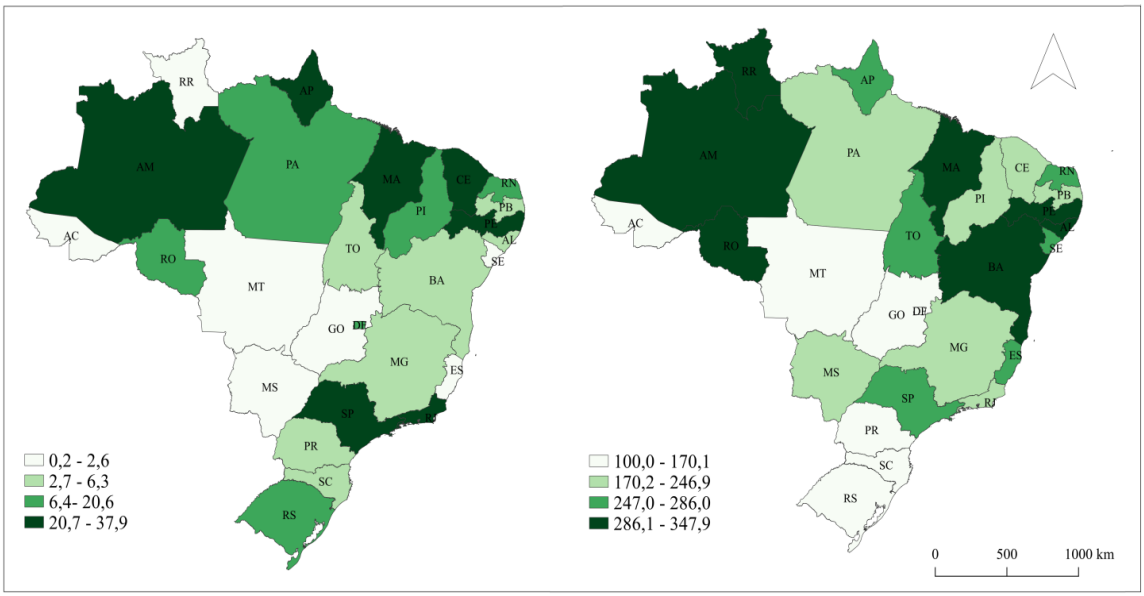
Tabela 3.1. Distribuição dos pacientes internados por COVID-19 pelo SUS* (em hospitais do SUS e conveniados), segundo tipo de saída (alta ou óbito), por Região geográfica e Estado de residência. Brasil, abril/maio 2020†.

	Internamentos por COVID-19		
Região/Estado	**Total n (%)**	**Alta n (%)**	**Óbito n (%)**
Sudeste	**17.211 (53,8)**	**12.993 (75,5)**	**4.218 (24,5)**
Espírito Santo	45 (0,1)	37 (82,2)	8 (17,8)
Minas Gerais	668 (2,1)	557 (83,4)	111 (16,6)
Rio de Janeiro	5.233 (16,4)	3.500 (66,9)	1.733 (33,1)
São Paulo	11.265 (35,2)	8.899 (79,0)	2.366 (21,0)
Nordeste	**9.417 (29,4)**	**6.663 (70,5)**	**2.781 (29,5)**
Alagoas	96 (0,3)	61 (63,5)	35 (36,5)
Bahia	905 (2,8)	674 (74,5)	231 (25,5)
Ceará	2.153 (6,7)	1.515 (70,4)	638 (29,6)
Maranhão	1.884 (5,9)	1.300 (69,0)	584 (31,0)
Paraíba	257 (0,8)	202 (78,6)	55 (21,4)
Pernambuco	3.501 (10,9)	2.365 (67,6)	1136 (32,4)

Piauí	314 (1,0)	287 (91,4)	27 (8,6)
Rio Grande do Norte	251 (0,8)	188 (74,9)	63 (25,1)
Sergipe	56 (0,2)	44 (78,6)	12 (21,4)
Norte	**2.965 (9,3)**	**2.081 (70,2)**	**884 (29,8)**
Acre	2 (0,0)	2 (100,0)	-
Amapá	235 (0,7)	130 (55,3)	105 (44,7)
Amazonas	1.606 (5,0)	996 (62,0)	610 (38,0)
Pará	708 (2,2)	586 (82,8)	122 (17,2)
Rondônia	327 (1,0)	295 (90,2)	32 (9,8)
Roraima	2 (0,0)	1 (50,0)	1 (50,0)
Tocantins	85 (0,3)	71 (83,5)	14 (16,5)
Sul	**1.788 (5,6)**	**1.552 (86,8)**	**236 (13,2)**
Paraná	528 (1,7)	451 (85,4)	77 (14,6)
Rio Grande do Sul	878 (2,7)	759 (86,4)	119 (13,6)
Santa Catarina	382 (1,2)	342 (89,5)	40 (10,5)
Centro-Oeste	**596 (1,9)**	**524 (87,9)**	**72 (12,1)**
Distrito Federal	435 (1,4)	381 (87,6)	54 (12,4)
Goiás	104 (0,3)	94 (90,4)	10 (9,6)
Mato Grosso	40 (0,1)	36 (90,0)	4 (10,0)
Mato Grosso do Sul	17 (0,1)	13 (76,5)	4 (23,5)
Brasil	**31.977 (100,0)**	**23.786 (74,4)**	**8.191 (25,6)**

*Sistema Único de Saúde. †**Fonte:** SIH-SUS.

Figura 3.1. Distribuição da taxa de internações (por 100,000) por CODIV-19 (à esquerda) e de letalidade (por 1,000) por COVID-19 (à direita) no SUS* segundo Estados† e Distrito Federal. Brasil, abril/maio, 2020.



*Sistema Único de Saúde, † Estados = AC = Acre; AL = Alagoas; AP = Amapá; AM = Amazonas; BA = Bahia; CE = Ceará; DF = Distrito Federal; ES = Espírito Santo; GO = Goiás; MA = Maranhão; MT = Mato Grosso; MS = Mato Grosso do Sul; MG = Minas Gerais; PA = Pará; PB = Paraíba; PR = Paraná; PE = Pernambuco; PI = Piauí; RJ = Rio de Janeiro; RN = Rio Grande do Norte; RS = Rio Grande do Sul; RO = Rondônia; RR = Roraima; SC = Santa Catarina; SP = São Paulo; SE = Sergipe; TO = Tocantins.

Observou-se aumento gradativo da proporção de internações e óbitos com o aumento da faixa etária, atingindo 51,3% de óbitos entre idosos com 80 anos e mais. A maioria dos pacientes internados era do sexo masculino (57,1%), assim como o número de óbitos foi maior nos homens (26,7%). Com relação à raça/cor da pele, o número de óbitos foi maior entre indígenas (37,5%) e pretos (35,6%).

O uso de UTI foi identificado em 21,1% das internações, com maior proporção de óbitos entre pacientes com necessidade de tratamento intensivo (58,4%). Três quartos das internações não apresentavam descrição de diagnósticos secundários (77,4%), porém entre aqueles que os incluíam, o número de óbitos foi maior (37,8%) (Tabela 3.2).

Apresenta-se na Tabela 3.3, os resultados das análises bruta e ajustada para o óbito hospitalar em pacientes internados por COVID-19. Constatou-se que todas as variáveis se associaram ao óbito no modelo de regressão logística múltipla (modelo ajustado) com maior chance de óbito entre idosos, mas com chance quase duas vezes maior já entre os 50 a 59 anos de idade, residentes das Regiões Norte, Nordeste e Sudeste, de raça/cor preta e indígena, sexo masculino, uso de UTI e presença de diagnóstico secundário

Este estudo analisou as internações e os óbitos por COVID-19 no SUS e os fatores associados aos óbitos no início da pandemia (meses de abril e maio de 2020).

O maior número de óbitos nos estados de São Paulo, Rio de Janeiro, Pernambuco, Ceará, Amazonas e Maranhão reflete os estados mais atingidos nos meses de abril e maio de 2020. A maior proporção de óbitos nas regiões Norte e Nordeste reitera resultados de outros estudos, justificado por constituírem regiões de maior vulnerabilidade social (MENDONÇA *et al.*, 2020; CODEÇO *et al.*, 2020). Também nos Estados Unidos, desigualdades sociais e de renda explicaram algumas regiões que foram mais afetadas pela pandemia da COVID-19, em número de casos e de óbitos (ORONCE *et al.*, 2020). É importante destacar que até o dia 20 de abril, havia sido notificado no Brasil, 40.581 casos de COVID-19 e 2.575 óbitos, porém análise de subnotificação indicou que o número real de casos no país seria cerca de 11 vezes maior (PRADO *et al.*, 2020).

Outra justificativa para a maior proporção de óbitos refere-se à carência de leitos de UTI, respiradores e médicos nas regiões Norte e Nordeste (MENDONÇA *et al.*, 2020). Dessa forma, são mais vulneráveis à COVID-19, a população socialmente mais excluída que reside em locais com baixa infraestrutura e carente de serviços de saúde, evidenciando a desigualdade social presente no Brasil (RIBEIRO, 2020; CODEÇO *et al.*, 2020).

A maior chance de óbito na região Sudeste pode ser explicada pela densidade populacional e concentração de pessoas infectadas, além de desigualdades sociais também presentes em algumas áreas. Ademais, regiões com grandes concentrados populacionais convergem em espaços de maior aglomeração e dificuldade de se instituir ações de isolamento social, por isso, a densidade demográfica deve ser considerada como fator relevante no delineamento estratégico das ações de enfrentamento da pandemia (BLOCK *et al.*, 2020), com vistas à redução nas taxas de letalidade.

Conforme o esperado, a chance de óbito aumenta com a idade, de forma que indivíduos com 80 anos ou mais de idade apresentaram chance quase 11 vezes maior que da faixa etária menor de dez anos. Evidenciou-se também, maior chance de morrer no sexo masculino. Esses dados corroboram achados internacionais (ROSENBERG *et al.*, 2020; CLARK *et al.*, 2020, 2020; CDC, 2020; HALLAL, 2020; BONANAD *et al.*, 2020).

Tabela 3.2. Distribuição dos pacientes internados por COVID-19 pelo SUS* (em hospitais do SUS e conveniados), segundo tipo de saída (alta ou óbito) e características sociodemográficas. Brasil, abril/maio 2020.

Variáveis	Total n (%)	Alta n (%)	Óbito n (%)
Idade (em anos)			
0 a 9 anos	541 (1,7)	482 (89,1)	59 (10,9)
10 a 19 anos	320 (1,0)	293 (91,6)	27 (8,4)
20 a 29 anos	1.316 (4,1)	1.222 (92,9)	94 (7,1)
30 a 39 anos	3.191 (10,0)	2.883 (90,3)	308 (9,7)
40 a 49 anos	5.091 (15,9)	4.418 (86,8)	673 (8,2)
50 a 59 anos	6.513 (20,4)	5.215 (80,1)	1.298 (19,9)
60 a 69 anos	6.641 (20,8)	4.576 (68,9)	2.065 (31,1)
70 a 79 anos	5.184 (16,2)	3.148 (60,7)	2.036 (39,3)
80 anos e mais	3.180 (9,9)	1.549 (48,7)	1.631 (51,3)
Sexo			
Masculino	18.247 (57,1)	13.372 (73,3)	4.875 (26,7)
Feminino	13.730 (42,9)	10.414 (75,8)	3.316 (24,2)
Raça/cor da pele			
Branca	7.922 (24,8)	6.231 (78,7)	1.691 (21,3)
Preta	2.360 (7,4)	1.520 (64,4)	840 (35,6)
Parda	12.208 (38,2)	8.781 (71,9)	3.427 (28,1)
Amarela	897 (2,8)	711 (79,3)	186 (20,7)
Indígena	24 (0,1)	15 (62,5)	9 (37,5)
Não informado	8.566 (26,8)	6.528 (76,2)	2.038 (23,8)
Caráter da internação			
Eletiva	2.743 (8,6)	1.771 (64,6)	972 (35,4)
Urgência	29.234 (91,9)	22.015 (75,3)	7.219 (24,7)
Uso de UTI			
Sim	6.745 (21,1)	2.803 (41,6)	3.942 (58,4)
Não	25.232 (78,9)	20.983 (83,2)	4.249 (16,8)
Permanência hospitalar (em dias) †	6,6 (5,6)	6,5 (5,4)	6,8 (6,3)
Permanência na UTI (em dias) †	1,5 (4,0)	0,8 (3,0)	3,4 (5,4)
Diagnósticos secundários			
Sim‡	7.213 (22,6)	4.486 (62,2)	2.727 (37,8)
Não	24.764 (77,4)	19.300 (77,9)	5.464 (22,1)
Tipo de diagnóstico secundário			
Não informado	24.764 (77,4)	19.300 (77,9)	5.464 (22,1)
Pré-existente	5.198 (16,3)	3.384 (65,1)	1.814 (34,9)
Adquirido	2.015 (6,3)	1.101 (54,7)	913 (45,3)
Especialidades			
Clínica Médica	31.368 (98,1)	23.235 (74,1)	8.133 (25,9)
Pediatria	596 (1,9)	545 (91,4)	51 (8,6)
Não informado	13 (0,0)	6 (46,2)	7 (53,8)

*Sistema Único de Saúde, †Média e desvio padrão, ‡Principais diagnósticos secundários: Hipertensão arterial sistêmica; Insuficiência respiratório aguda; Dispneia; Síndrome respiratória aguda grave; Pneumonia viral não especificada; Exposição a outros fatores ambientais artificiais e aos não especificados; Pneumonia não especificada; Broncopneumonia não especificada; Insuficiência renal não especificada; Parada cardiorrespiratória.

Tabela 3.3. Variáveis associadas ao óbito hospitalar em pacientes internados por COVID-19 pelo SUS* (modelo final). Brasil, abril/maio, 2020.

Variáveis†	Modelo não ajustado OR‡bruta (IC§95%)	*p*	Modelo ajustado ORAjust (IC95%)	*p*
Nível 1 - Sociodemográficas				
Idade (anos)				
0 a 9	1,00	-	1,00	-
10 a 19	0,75 (0,46-1,21)	0,224	0,63 (0,38-1,05)	0,077
20 a 29	0,62 (0,44-0,88)	0,008	**0,64 (0,45-0,93)**	**0,020**
30 a 39	0,87 (0,64-1,17)	0,366	0,87 (0,64-1,20)	0,415
40 a 49	1,24 (0,93-1,65)	0,129	1,27 (0,94-1,72)	0,115
50 a 59	2,03 (1,54-2,68)	<0,001	**1,97 (1,46-2,65)**	**<0,001**
60 a 69	3,68 (2,79-4,85)	<0,001	**3,69 (2,75-4,96)**	**<0,001**
70 a 79	5,28 (4,00-6,96)	<0,001	**5,51 (4,10-7,41)**	**<0,001**
80 anos e mais	8,60 (6,50-11,37)	<0,001	**10,79 (8,00-14,54)**	**<0,001**
Região de residência				
Centro-Oeste	1,00	-	1,00	-
Norte	3,09 (2,38-4,00)	<0,001	**3,05 (2,27-4,10)**	**<0,001**
Nordeste	3,04 (2,37-3,91)	<0,001	**2,37 (1,78-3,16)**	**<0,001**
Sudeste	2,36 (1,84-3,02)	<0,001	**1,63 (1,23-2,17)**	**0,001**
Sul	1,10 (0,83-1,46)	0,481	0,81 (0,58-1,12)	0,218
Raça/cor da pele				
Amarela	1,00	-	1,00	-
Branca	1,03 (0,87-1,22)	0,672	1,11 (0,91-1,36)	0,276
Preta	2,11 (1,76-2,53)	**<0,001**	**3,20 (2,59-3,96)**	**<0,001**
Parda	1,49 (1,26-1,76)	**<0,001**	**1,57 (1,30-1,90)**	**<0,001**
Indígena	2,29 (0,98-5,32)	**0,053**	**3,24 (1,24-8,43)**	**0,016**
Não informado	1,19 (1,00-1,41)	**0,040**	**1,42 (1,17-1,72)**	**<0,001**
Sexo				
Feminino	1,00	-	1,00	-
Masculino	1,14 (1,08-1,20)	**<0,001**	**1,15 (1,09-1,22)**	**<0,001**
Nível 2 - Internação				
Uso de UTI				
Não	1,00	-	1,00	-
Sim	6,94 (6,54-7,36)	**<0,001**	**7,02 (6,41-7,68)**	**<0,001**
Tipo do diagnóstico secundário				
Não informado	1,00	-	1,00	-
Pré-existente	1,89 (1,77-2,01)	**<0,001**	**1,64 (1,51-1,77)**	**<0,001**
Adquirido	2,92 (2,66-3,21)	**<0,001**	**2,40 (2,15-2,69)**	**<0,001**
Permanência UTI (em dias)	1,17 (1,16-1,18)	**<0,001**	**1,01 (1,00-1,02)**	**0,007**

*Sistema Único de Saúde, †Variáveis não incluídas por apresentarem-se colineares com algumas variáveis no modelo: diagnóstico secundário; permanência hospitalar e especialidades, ‡ *Odds Ratio*, §Intervalo de Confiança.

O maior número de óbitos entre idosos tem sido explicada pela associação com doenças crônicas mais prevalentes nessa faixa etária, bem como com à imunossenescência que predispõe esse grupo a infecções hospitalares e pneumonias graves (CHONG & STREET, 2008; CDC, 2020). Estudos têm buscado identificar marcadores clínicos e biológicos preditivos da maior gravidade e fatalidade do quadro de infecção pela COVID-19 entre os idosos, destacando que menor contagem de linfócitos aumenta o risco de letalidade, marcador este que pode ser previamente avaliado nos serviços de saúde para conduta em tempo hábil (YAN *et al.*, 2020).

O fator idade por si só parece não ter efeito direto na maior chance de óbito, mas sua associação com doenças pré-existentes, tabagismo, dependência funcional, e comprometimento cognitivo, associado à qualidade do serviço de atendimento podem estabelecer maior risco de morte (RODRÍGUES *et al.*, 2020; BELLO-CHAVOLLA *et al.*, 2020), o que reforça a necessidade de avaliação geriátrica adequada que considere marcadores laboratoriais e condições de saúde individuais para tomada de decisão assertiva no tratamento de pessoas idosas. Assim, ao fortalecer a evidência de que o aumento da faixa etária se associa ao incremento no número de óbitos, este estudo destaca a necessidade de aprimoramento no reconhecimento e intervenções diferenciadas a esse grupo etário, inclusive priorização de recebimento de vacinas futuras.

Apesar de a maioria dos estudos relatarem maior chance de mortalidade entre idosos, definido como pessoas com 60 anos ou mais, o presente estudo revelou que a chance quase dobra a partir dos 50 anos, em acordo com o constatado em revisão sistemática que abrangeu dados de diferentes países (BONANAD *et al.*, 2020) e que pode estar associado ao surgimento de comorbidades. Estudo realizado na Georgia, Estados Unidos, mostrou que a mortalidade entre pessoas acima e abaixo dos 50 anos era de 8,9% e 20%, respectivamente (SHAH *et al.*, 2020), proporções muito similares às encontradas para o Brasil. Esse achado põe em evidência uma parcela importante da população que merece atenção diferenciada dos serviços de saúde com vistas à redução da mortalidade precoce.

Hipóteses aventadas para explicar a maior mortalidade por COVID-19 entre os homens destacam a maior prevalência de obesidade, hipertensão e diabetes, que são fatores diretamente associados a pior prognóstico, além dos efeitos supressores da testosterona na função imunológica (BARTZ *et al.*, 2020). Dessa forma é importante que os profissionais de saúde estejam atentos ao maior risco desse grupo, e na atenção básica, ações de sensibilização sobre medidas de autocuidado devem ser reforçadas entre os homens, sendo o contexto da pandemia, uma excelente oportunidade.

A literatura internacional tem demonstrado desigualdades raciais nos resultados da COVID-19 (ALOBUIA *et al.*, 2020; GOES; RAMOS & FERREIRA, 2020; BHALA *et al.*, 2020). Sabe-se, por exemplo, que os povos indígenas e os afrodescendentes enfrentam muitas vezes situações de discriminação e iniquidades no âmbito da saúde. Além disso, historicamente enfrentam complexas condições de vida, menores níveis de escolaridade e dificuldades financeiras o que caracteriza vulnerabilidade social e econômica, agravada no contexto da pandemia em que muitas vezes faltam meios para o alcance de medidas básicas de higiene como lavagem das mãos, dificuldade para manter distanciamento e isolamento social, dificuldades no acesso aos serviços de saúde (BHALA *et al.*, 2020). E ainda, a literatura

aponta maior prevalência de condições crônicas como diabetes, doença cardíaca, doenças que comprometem o sistema respiratório (asma, tuberculose e outras) em pessoas de origem africana, comparadas às brancas (BHALA *et al.*, 2020).

O uso da palavra racismo tem sido sugerido para discutir as disparidades em saúde no âmbito da COVID-19, reconhecendo ser seu mecanismo o determinante do diferencial entre minoritários raciais e brancos. Em Chicago nos Estados Unidos, 29% da população é afrodescendentes e representa 70% dos óbitos por Covid-19 (MILAM *et al.*, 2020). No Brasil, negros e negras representam a maior parte da população brasileira e também a maioria dos trabalhadores informais, do serviço doméstico, do setor de transporte e armazenamento entre outros, que se mantém em seus postos de trabalho, condição que dificulta o isolamento e o distanciamento social (GOES; RAMOS & FERREIRA, 2020). Por outro lado, trabalhadores informais são os mais prejudicados pela pandemia, pois sem os direitos trabalhistas, são obrigados a manter suas atividades ou sobreviver sem remuneração (COSTA, 2020). Países com muitas desigualdades enfrentam mais desafios para combater o COVID-19 e vitimam muito mais pessoas vulneráveis, dentre elas os pretos e indígenas, como aqui constatado. O Brasil compõe a lista de países com grandes disparidades e precisa, sobretudo avançar no combate ao racismo e melhorar o registro de seus dados sobre raça e etnia, tomando como oportunidade o contexto da pandemia (GOES; RAMOS & FERREIRA, 2020).

Dentre as características de internação avaliadas, o uso de UTI, maior tempo de permanência hospitalar e presença de diagnóstico secundário associaram-se à maior chance de óbito, em acordo com outros estudos (RICHARDSON *et al.*, 2020).

Pacientes hospitalizados em UTI geralmente possuem características clínicas mais graves, precisam de suporte ventilatório e na ausência de tratamento específico para a doença, muitas vezes evolui para o óbito, como é observado em diferentes contextos mundiais (ROSENBERG *et al.*, 2020). E ainda, a existência de diagnóstico secundário está associado a piores resultados no prognóstico dos pacientes e maior chance de óbito, sendo diabetes, hipertensão e obesidade as comorbidades mais comuns (RICHARDSON *et al.*, 2020). Esses são resultados que corroboram com os achados no presente estudo e confirmam que algumas características de gravidade para a COVID-19 são comuns em diversos contextos mundiais.

Com esses novos resultados é possível recomendar a adoção de políticas prioritárias e, além disso, destacar que o enfermeiro pode atuar diretamente para reduzir casos de morbidade em cada contexto em que está inserido, liderando ações na atenção primária, secundária, terciária, na gestão e na política. Por toda sua efetividade no cuidado e nos mais diversos campos de atuação, 2020 foi declarado o ano da Enfermagem, relembrando Florence Nightingale, enfermeira precursora do sanitarismo que de forma inovadora instituiu há mais de 100 anos, medidas de higiene e combate a diversas doenças que atualmente se fazem fundamentais no combate ao novo coronavírus. Destaca-se também a necessidade da fiel e adequada notificação de todos os casos da doença, informação que muitas vezes é de responsabilidade da equipe de enfermagem, para que se possa conhecer a real dimensão da pandemia em todos os estados, que sabidamente possui qualidade de notificações discrepantes entre si (PRADO *et al.*, 2020).

Entre as limitações do estudo, destaca-se que pode haver erro de preenchimento das AIH, por exemplo, omissão e consequente inexatidão de indivíduos com diagnósticos secundários. Essa limitação reflete a necessidade urgente de melhora nos processos de registro da informação hospitalar no país. Destaca-se também que os dados utilizados são referentes a abril e maio o que pode não refletir a total realidade vivenciada no Brasil, mas representa os primeiros meses da pandemia. Ademais, é possível que um indivíduo tenha sido internado mais de uma vez por diversos motivos, o que traria no banco de dados o mesmo indivíduo por motivos diferentes de internação, mas como o objeto deste estudo focou apenas internações decorrentes de infecção por COVID-19, considera-se que essa limitação foi contornada ao serem selecionados indivíduos cujo motivo foi a doença em estudo. Cabe lembrar que há possiblidade de erro no que se refere às causas de internação e óbito, limitação que pode ser melhor explorada em investigações com esse objetivo. Por fim, os óbitos registrados neste estudo dizem respeito aos indivíduos que foram hospitalizados, os que foram a óbito antes do momento da internação não estão listados no banco de dados utilizado, podendo haver, portanto, subnotificação. Apesar dessas limitações, nossos achados mostraram-se coerentes e em acordo com a literatura nacional e internacional.

Por fim há que se destacar a importância e a utilidade dos dados públicos dos Sistemas de Informação em Saúde do país e a inovação da presente análise que expõe os primeiros resultados sobre hospitalização e óbito pela COVID-19 no Sistema Único de Saúde brasileiro, com resultados que poderão orientar profissionais de saúde, sobretudo os enfermeiros, tanto aqueles que atuam na linha de frente, no cuidado direto aos pacientes, quanto aqueles em cargos de chefia e gestão com papel de orientar políticas imediatas para melhorar o desempenho do país frente à pandemia e, com isso, atuar na prevenção de novas hospitalizações e óbitos.

CONCLUSÃO

No Brasil, este estudo com dados dos primeiros meses de pandemia demonstrou que os diversos estados brasileiros foram atingidos de forma variada pela doença e que os serviços de saúde precisam se atentar para indivíduos com mais de 50 anos, do sexo masculino, de raça/cor preta e indígena, internados em UTI e com comorbidades, por apresentarem maior chance de óbito. Novos estudos são necessários para outras investigações sobre a COVID e seus determinantes sociais. Políticas públicas devem assegurar acesso à saúde de qualidade e condições que ajudem a população a prevenir-se dos danos causados pela pandemia, incluindo a oferta de serviços de saúde equitativamente entre as diferentes regiões do país.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALOBUIA, W.M. *et al.* Racial disparities in knowledge, attitudes and practices related to COVID-19 in the USA. Journal of Public Health, v.42 p.470-478, 2020.

BARTZ, D. *et al.* Clinical advances in sex- and gender-informed medicine to improve the health of all: a review. JAMA Internal Medicine, v. 180, p. 574-583, 2020.

BELLO-CHAVOLLA, O.Y. *et al.* Unequal impact of structural health determinants and comorbidity on covid-19 severity and lethality in older mexican adults: considerations beyond chronological aging. Journals of Gerontology: Medical Sciences. v. 25, p. 52-59, 2020.

BHALA, N. *et al.* Sharpening the global focus on ethnicity and race in the time of COVID-19. The Lancet, v. 395, p. 1673-1676, 2020.

BLOCK, P. *et al.* Social network-based distancing strategies to flatten the COVID-19 curve in a post-lockdown world. Nature Human Behaviour, v. 4, p.588-596, 2020.

BONANAD, C. *et al.* The effect of age on mortality in patients with COVID-19: a meta-analysis with 611,583 subjects. Journal of the American Medical Directors Association, v. 21, p.915-918, 2020.

CDC. COVID-19 response team. Severe outcomes among patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). Morbidity and mortality weekly report, v.69, p.343-346, 2020.

CODEÇO, C.T. *et al.* Estimativa de risco de espalhamento da COVID-19 no Brasil e avaliação da vulnerabilidade socioeconômica nas microrregiões brasileiras. Rio de Janeiro: Programa de Computação Científica, Fundação Oswaldo Cruz, 2020. Disponível em: https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/40509/5/Relatorios_tecnico_COVID-19_procc-emap-covid-19-reporte3_resultados.pdf. Acesso em: 05 jan. 2021.

CHONG, C.P. & STREET, P.R. Pneumonia in the elderly: a review of the epidemiology, pathogenesis, microbiology, and clinical features. Southern Medical Journal, v.101, p.1141-1179, 2008.

CLARK, A. *et al.* Global, regional, and national estimates of the population at increased risk of severe COVID-19 due to underlying health conditions in 2020: a modelling study. The Lancet, v.8, p.1003-1017, 2020.

COSTA, S.S. Pandemia e desemprego no Brasil. Revista de Administração Pública, v.54, p.969-978, 2020.

GOES, E.F.; RAMOS, D.O.; FERREIRA, A.J.F. Racial health inequalities and the COVID-19 pandemic. Trabalho, Educação e Saúde, v. 18, n. 3, 2020.

HALLAL, P.C. Worldwide differences in COVID-19-related mortality. Ciência & Saúde Coletiva, v.25, p.2403-2410, 2020.

MENDONÇA, F.D. *et al.* North region of Brazil and the COVID-19 pandemic: socioeconomic and epidemiologic analysis. Journal Health Npeps, v. 5, n. 1, p. 20-37, 2020.

MILAM, A.J. *et al.* Are clinicians contributing to excess african american COVID-19 deaths? unbeknownst to them, they may be. Health Equity. v.4, p.139-141, 2020.

ORONCE, C.I. *et al.* Association between state-level income inequality and COVID-19 cases and mortality in the USA. Journal of General Internal Medicine, v.35, p.2791-2793, 2020.

PEDROSA, N.L. & ALBUQUERQUE, N.L.S. Spatial analysis of COVID-19 cases and intensive care beds in the state of Ceará, Brazil. Ciênci & Saúde Coletiva, v.25, p.2461-2468, 2020.

PRADO, M.F. *et al.* Analysis of COVID-19 under-reporting in Brazil. Revista Brasileira de Terapia Intensiva, v.32, p.224-228, 2020.

RIBEIRO, F.L.A. Who is going to pay the price of COVID-19? Reflections about an unequal Brazil. International Journal for Equity in Health, v. 19, p. 1-3, 2020.

RICHARDSON, S. *et al.* Presenting characteristics, comorbidities and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. Journal of the American Medical Association, v.323, p.2052-2059, 2020.

RODRÍGUEZ, J.G. *et al.* Variables associated with mortality in a selected sample of patients older than 80 years and with some degree of functional dependence hospitalized for COVID-19 in a Geriatrics Service. Revista Española de Geriatría y Gerontología, v.55, p.317-325, 2020.

ROSENBERG, E.S. *et al.* COVID-19 Testing, epidemic features, hospital outcomes, and household prevalence, New York State-march 2020. Clinical Infectious Diseases. v. 71, p.1953-1959, 2020.

SHAH, P. *et al.* Demographics, comorbidities and outcomes in hospitalized covid-19 patients in rural southwest Georgia. Annals of Medicine. v.52, p. 354-360, 2020.

VICTORA, C.G. *et al.* The role of conceptual frameworks in epidemiological analysis: a hierarchical approch. International Journal of Epidemiology, v.26, p. 224-227, 1997.

WHO. World Heatlh Organization. Q&As on COVID-19 and related health topics. 2020. Disponível em: https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/question-and-answers-hub. Acesso em: 28 jan. 2021.

WHO. World health organization. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. 2020a. Disponível em: https://covid19.who.int/. Acesso em: 23 jan. 2021.

YAN, L. *et al.* An interpretable mortality prediction model for COVID-19 patients. Nature Machine Intelligence, v. 2, n. 5, p. 283-288, 2020.

Capítulo 04

A OBESIDADE COMO FATOR DE RISCO PARA COMPLICAÇÕES DA COVID-19: UMA REVISÃO DE LITERATURA

VICTOR VINÍCIUS DA CRUZ SOUZA[1]
GIOVANNA BORBA DE OLIVEIRA[1]
HELENE DANTAS LIMA VICENTINI[1]
NAYARA DA SILVA GALDINO[1]
THAYSSA SOUZA SANDES[1]
ISABELLA MORAES NASCIMENTO[2]
LETÍCIA DE PAULA MESQUITA[2]
LUCAS CUNHA PEIXOTO[3]
RAIANA RODRIGUES COSTA MELO[4]

[1]Discente – Universidade de Rio Verde – Campus Goianésia, Goiás.
[2]Discente – Universidade de Rio Verde – Campus Aparecida de Goiânia, Goiás.
[3]Discente – Universidade de Rio Verde – Campus Rio Verde, Goiás.
[4]Docente – Universidade de Rio Verde – Campus Goianésia, Goiás.

Palavras-chave: Obesidade; Covid-19; Comorbidade.

INTRODUÇÃO

No dia 30 de janeiro de 2020, foi declarado um estado de emergência internacional pela OMS em detrimento da maior contingência que a saúde pública poderia enfrentar no século XXI: a pandemia da COVID-19 causada por um novo vírus da família dos coronavírus (VENTURA *et al.*, 2020; SHMIDT *et al.*, 2020). Tal doença é ocasionada pelo vírus Sars-CoV2, sendo que na maioria dos casos a patologia irá cursar com infecções respiratórias e intestinais de leves a moderadas. Essa adversidade tende a ser mais grave em idosos e em indivíduos com comorbidades associadas (BRASIL, 2020). Estudos sugerem que dentre as doenças que corroboram para um pior prognóstico está a obesidade. Este fato é respaldado visto que já foi apresentada uma implicação para o desenvolvimento das formas mais graves da enfermidade durante o contágio pelo vírus H1N1 em 2009 (KERKHOVE *et al.*, 2011).

É de referir que a obesidade é uma doença caracterizada pelo acúmulo excessivo de gordura corporal. Sua etiologia apresenta caráter multifatorial e ela se relaciona enquanto fator de risco com várias outras doenças, como dislipidemias, doenças cardiovasculares, diabetes *mellitus* tipo II e alguns tipos de câncer. O diagnóstico desta afecção é realizado a partir do *Body Mass Index* (BMI) ou pelo Índice de Massa Corporal (IMC), sendo que este é obtido pela relação entre peso (kg) e estatura (m²). Por meio desta medida, aqueles que obtêm um IMC em um valor igual ou superior a 30 kg/m² são considerados obesos (WANDERLEY & FERREIRA, 2010).

Apesar do IMC ter sido raramente mencionado como fator de risco para o SARS-CoV-2 nos primeiros relatos, de acordo com a *COVID-19 Associated Hospitalization Surveillance Network* nos Estados Unidos, entre os pacientes internados na unidade de terapia intensiva de um hospital francês 47,6% e 28,2% apresentavam IMC maior ou igual a 30kg/m² e 35kg/m², respectivamente (SIMONNET *et al.*, 2020). A gordura abdominal pode prejudicar a ventilação da base dos pulmões e consequentemente reduzir a saturação sanguínea de oxigênio. Além disso, a correlação existente entre a evolução para as formas mais graves da COVID-19 em pacientes obesos pode ser explicada pela alta expressão da enzima conversora de angiotensina humana-2 nos adipócitos. O resultado deste fato culmina na maior entrada do vírus da COVID-19 nas células hospedeiras, por meio da ativação do sistema renina-angiotensina (RYCHTER *et al.*, 2020).

Outra circunstância que favorece esta concomitância, seria a tempestade de citocinas que os indivíduos com obesidade apresentam, sendo esta uma das grandes responsáveis pela gravidade da COVID-19. É de notoriedade explicar que esta circunstância é ocasionada por uma hiperativação do sistema imunológico, gerando elevados níveis de citocinas pró-inflamatórias, além de substâncias que potencializam este processo como a leptina, a qual também pode atuar na inflamação (RYCHTER *et al.*, 2020).

E também seria de grande valia a investigação do papel da leptina para suscetibilidade de indivíduos obesos à COVID-19 por atuar como substância pró-inflamatória potencializando uma tempestade de citocinas (TARTOF *et al.*, 2020). Deste modo, é de suma importância à compreensão da relação entre a COVID-19, a obesidade e a piora no prognóstico, visto que mais da metade da população brasileira, 55,7%, possui um excesso de peso, sendo este um possível fator de risco para a sociedade como um todo (BRASIL, 2019).

Diante do atual cenário, este trabalho tem como objetivo analisar na literatura os dados que corroboram para elucidar o motivo do pior prognóstico em pacientes obesos no curso da COVID-19. Sendo assim, explorar a relação entre obesidade e a gravidade com que o vírus SARS-CoV-2 acomete o organismo, é, deveras importante.

MÉTODO

O artigo trata-se de uma revisão de literatura integrativa, com o intuito de elucidar a relação da obesidade como fator de risco para complicações da COVID-19, causada pelo Sars-CoV-2. Para a realização do projeto foram selecionados artigos científicos produzidos entre os anos de 2010 e 2020, encontrados nas bases bibliográficas do PUBMED, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e na *Scientific Eletronic Library Online* (SCIELO). Foram pré-selecionados um total de 19 artigos com a temática obesidade e COVID-19, nos idiomas inglês, português e espanhol, completos e disponíveis nas plataformas anteriormente citadas. Dentre os quais, foram incluídos 11 artigos como referência para a presente revisão de literatura integrativa.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Observaram-se evidências do impacto negativo do excesso de peso no desfecho da COVID-19. A gravidade dos sintomas e um pior prognóstico são notados com o aumento do Índice de Massa Corporal (IMC). São diversos os fatores apresentados pela obesidade que corroboram com uma maior mortalidade diante da infecção pelo SARS-CoV-2. Nesse contexto, sabe-se que a Enzima Conversora da Angiotensina-2 (ECA2) age como mecanismo de entrada do vírus na célula do hospedeiro, um receptor para a proteína *Spike* (S) do Sars-CoV-2. A ECA2 é expressa por diversas células do corpo e também nos adipócitos. Na obesidade, portanto, há uma maior expressão de ECA2 devido ao aumento do tecido adiposo, favorecendo a entrada viral e uma maior duração da eliminação do vírus. Além disso, o sedentarismo, a Hipertensão Arterial Sistêmica e Diabetes *Mellitus* tipo 2, comuns à indivíduos obesos, são fatores ligados a níveis elevados de ECA2 (GOMAR *et al*., 2020).

A obesidade é capaz de gerar um estado inflamatório crônico e aumento dos níveis de citocinas pró-inflamatórias circulantes, sintetizadas no tecido adiposo. Dessa forma, a pessoa com IMC elevado apresenta uma resposta imune fragilizada, já que a tempestade de citocinas como a interleucina-6, interferon γ, dentre outras citocinas pró-inflamatórias acontece diante da hiperativação do sistema imunológico, sendo um mecanismo de maior gravidade da COVID-19. A imunomodulação do paciente obeso está alterada, pois são encontrados níveis altos de leptina (adipocina pró-inflamatória) e baixa concentração de adiponectina (adipocina anti-inflamatória), o que explica as complicações nos infectados pelo Sars-CoV-2 (CACI *et al*., 2020).

Outro ponto relevante é que obesos apresentam maior quantidade de tecido adiposo na região da laringe e faringe, o que torna a intubação orotraqueal mais complexa. A expansão respiratória também está diminuída, sendo a obesidade por si só um fator de risco para a ventilação mecânica na UTI. Há a necessidade de camas e equipamentos especiais para a acomodação e transporte de pacientes obesos, infraestrutura que nem sempre está disponível nos hospitais brasileiros, sendo outro aspecto que influencia um pior prognóstico diante da COVID-19. Ademais, a obesidade predispõe à concomitância de distúrbios

metabólicos, como dislipidemia, resistência à insulina, hipertensão arterial e outras comorbidades que contribuem para um pior curso da COVID-19 (RYCHTER *et al.*, 2020).

Além disso, os obesos possuem implicações que podem elucidar o curso mais severo da COVID-19, como: disfunção endotelial relacionada a apoptose, estado pró-trombótico e pró-aterogênico, hiper-reatividade de adipocinas e fatores de coagulação, diminuição da função renal, disfunção da imunidade ocasionada por deficiência de linfócitos T e subpopulações, além do aumento da inflamação sistêmica (GOMAR *et al.*, 2020).

Deste modo, visto que a obesidade é um grande fator de risco para complicações advindas da infecção é importante salientar que esta, é um risco modificável. Logo, é imprescindível a participação de profissionais da saúde, pesquisadores e principalmente gestores da saúde pública, para o desenvolvimento de estratégias, como, reeducação alimentar, mudanças de hábitos, busca de um estilo de vida mais saudável, mais incentivos a prática de esportes e exercícios, entre outros. Por outro lado, é evidente que tal mudança não seja simples, porém tendo em vista os diversos benefícios para ambas partes, população e sistema de saúde, seria imprudência não combater essa doença, a qual não é a apenas um padrão estético (BRASIL, 2019).

Portanto, é de fundamental importância que pacientes com obesidade tomem precauções ainda maiores na prevenção do contágio, durante a pandemia, em comparação a população geral, visto que estes pacientes estão mais sujeitos às complicações causadas pela COVID-19 como insuficiência cardíaca, renal e síndrome da angústia respiratória aguda grave. (CACI *et al.*, 2020).

CONCLUSÃO

Dessa forma, nesse estudo evidenciou-se a interferência da desregulação do sistema imune, o consequente aumento de citocinas pró-inflamatórias comuns na obesidade e o aumento da expressão de receptores da ECA2 nos adipócitos associados ao pior prognóstico em pacientes obesos com a infecção pelo Sars-CoV-2. Foi observado também que pacientes obesos possuem outros fatores que contribuem para uma piora do quadro clínico como a depleção dos sistemas renal e circulatório e a associação da obesidade com dislipidemias, hipertensão arterial sistêmica e o diabetes *mellitus* tipo 2.

Há, portanto, a necessidade de uma avaliação diferencial do paciente obeso admitido com COVID-19 nos centros de saúde, considerando o risco de complicações associadas à comorbidades preexistentes visando um melhor prognóstico.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BRASIL. Ministério da saúde. Protocolo de manejo clínico para o novo coronavírus (2019-nCoV). Disponível em: https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2020/fevereiro/11/protocolo-manejo-coronavirus.pdf. Acesso em: 16 de out. 2020.

BRASIL. Vigitel Brasil, 2018 [Internet]. Ministério da Saúde. 2019. Disponível em: https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/julho/25/vigitel-brasil-2018.pdf. Acesso em: 03 de out. 2020

CACI, G. *et al*. COVID-19 and obesity: dangerous liaisons. Disponível em: https://www.mdpi.com/2077-0383/9/8/2511/htm. Acesso em: 30 de out. 2020.

GOMAR, F.S. *et al*. Obesity and outcomes in covid-19: when an epidemic and pandemic collide. Elsevier, v. 95, n. 7, p. 1445/1453, 2020.

KERKHOVE, M.D.K. *et al*. Risk factors for severe outcomes following 2009 influenza A (H1N1) infection: a global pooled analysis. PLoS Med, v. 8, n. 7, p. e1001053, 2011.

RYCHTER, A.M. *et al*. Should patients with obesity be more afraid of COVID-19? World Obesity, v.21, n.9, 2020.

SHMIDT, B. *et al*. Mental health and psychological interventions during the new coronavirus pandemic (COVID-19). Estudos de Psicologia (Campinas), v. 37, p. e200063, 2020.

SIMONNET, A. *et al*. Alta prevalência de obesidade na síndrome respiratória aguda grave Coronavírus - 2 (SARS - CoV - 2) que requer ventilação mecânica invasiva. Obesity Society, v.28, n. 7, p. 1195-1199, 2020.

TARTOF, S. Y. *et al*. Obesity and mortality among patients diagnosed with covid-19: results from an integrated health care organization. Annals of internal medicine, v. 173, n. 10, p. 773-781, 2020.

VENTURA, D. F. L. *et al*. Desafios da pandemia de COVID-19: por uma agenda brasileira de pesquisa em saúde global e sustentabilidade. Cadernos de Saúde Pública, v. 36, p. e00040620, 2020.

WANDERLEY, E.N. & FERREIRA, V.A. Obesidade: uma perspectiva plural. Ciência & Saúde Coletiva, v. 15, p. 185-194, 2010.

Capítulo 05

A IMPORTÂNCIA DOS PROFISSIONAIS DA ENFERMAGEM E OS OBSTÁCULOS ENFRENTADOS EM MEIO Á PANDEMIA DA COVID-19

LARA RACHEL PALMEIRA DE ARAÚJO GADELHA1
LAURA QUEIROZ SILVA1
MAELY MOREIRA DE ABRANTES1
MARIA JÚLIA COSTA PINHEIRO DE MOURA1
RHÉVIA MARA DE FIGUEIREDO LEANDRO1
THALITA DE SÁ LIRA BRAGA E SILVA1
VÍVIAN MARIA MAIA1
CLEYTON CÉZAR SOUTO SILVA2

1Discente- Curso de Medicina. Faculdade de Medicina Nova Esperança.
2Docente/Orientador. Doutor em Enfermagem na Atenção a Saúde. Mestrado Profissional em Saúde da Família. Faculdade de Enfermagem e Medicina Nova Esperança.

Palavras- chave: Infecções por coronavírus; Pandemia; Enfermagem.

INTRODUÇÃO

A pandemia da Síndrome Respiratória Aguda Grave pelo Coronavírus 2 (SARS-CoV-2) teve os primeiros casos registrados em Wuhan na China, no final de dezembro de 2019, alastrando-se rapidamente para outros países e sendo declarada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como uma Emergência em Saúde de Interesse Internacional (PHEIC) em 30 de janeiro de 2020.

A Covid-19 é uma doença que apresenta um quadro clínico que varia de infecções assintomáticas a quadros respiratórios graves, e de acordo com a OMS, a maioria dos pacientes podem ser pré-sintomáticos ou sintomáticos, com cerca de 20% destes casos requerendo atendimento hospitalar por apresentarem dificuldade respiratória com necessidade de suporte ventilatório. Seu principal meio de transmissão ocorre entre pessoas infectadas que expelem gotículas com o vírus em aerossóis de espirros e tosses (BRASIL, 2020).

O enfrentamento do novo coronavírus faz parte das atribuições essenciais da saúde pública através de ações direcionadas à população e aos grupos com maior risco de contaminação, como os profissionais de saúde. O primeiro caso confirmado do vírus no Brasil foi registrado em 26 de fevereiro de 2020 em São Paulo e desde então o número cresce exponencialmente. Atualmente, o Brasil registrou mais de 1 milhão de casos confirmados, no qual mais de 31,7 mil são profissionais de saúde infectados (BRASIL, 2020).

Nesse ínterim, a pluralidade da formação do enfermeiro e sua posição de liderança na equipe coloca esse profissional de enfermagem como protagonista na linha de frente no combate à Covid-19. A Enfermagem apresenta-se hoje como fundamental na detecção e avaliação dos casos suspeitos, não apenas em razão de sua capacidade técnica, mas também por se tratar da maior categoria profissional de saúde que está 24 horas ao lado do paciente e em situação de vulnerabilidade para contaminação pelo vírus. Com jornadas de trabalho extensas e falta de insumos para exercer a profissão com segurança, os profissionais lidam com a reduzida disponibilidade de Equipamento de Proteção Individual (EPI), pouco ou nenhum suporte psicológico, distanciamento familiar, insegurança e medo ao lidar cotidianamente com um vírus de rápido contágio, ainda pouco conhecido e de grande letalidade (ASCOM-FEM, 2020).

No contexto da pandemia, essas situações são verificadas em diversas partes do Brasil, como por exemplo em uma Unidade de Terapia Intensiva de uma maternidade do Ceará cujos profissionais de Enfermagem têm vivenciado situações que causam lesões físicas e sofrimento mental, o que pode afetar negativamente suas atividades laborais (BELARMINO *et al.*, 2020). No país são mais de dois milhões de profissionais de nível médio e superior registrados no Conselho Federal de Enfermagem e neste momento atual as mídias sociais têm sido veículo de apelos e denúncias das situações de risco e de precarização das condições de trabalho (FORTE & PIRES, 2020).

Este estudo de reflexão realiza uma análise crítica sobre as condições de trabalho dos profissionais de Enfermagem e destaca o papel importante que realizam na linha de frente ao combate da Covid-19 durante esse cenário de crise pandêmica. O objetivo deste ensaio é refletir sobre o sistema de trabalho da enfermagem e os obstáculos enfrentados atualmente em meio a pandemia do Covid-19 no Brasil.

MÉTODO

Ensaio circunstanciado pela reflexão mediante à leitura, análise e discussão de artigos científicos, legislações e protocolos do Ministério da Saúde do Brasil e Conselho Federal de Enfermagem.

Os artigos foram selecionados na Biblioteca Virtual de Saúde (BVS) através dos bancos de dados *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e PubMed. Para tanto, empregaram-se os seguintes Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): Infecções por Coronavírus, Pandemia e Enfermagem.

Para inclusão na revisão, consideraram-se os seguintes critérios: 1) artigos disponíveis na íntegra, no idioma português e/ou inglês, no ano de 2020; 2) temáticas envolvendo a enfermagem e a pandemia pelo COVID-19. Além disso, protocolos do Ministério da Saúde do Brasil e do Conselho Federal de Enfermagem foram utilizados para análise da realidade da pandemia no Brasil.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A Enfermagem em meio a pandemia do covid-19.

Os enfermeiros são profissionais de grande importância na assistência à saúde. Esses profissionais fazem toda a gerência da assistência, de pessoas e materiais, ou seja, promovem o cuidado em totalidade para os pacientes que necessitam. Além disso estão na linha de frente dos atendimentos aos casos de Covid-19, sendo os únicos que permanecem todo o tempo ao lado do leito, estando, portanto, mais susceptíveis à contaminação pelo novo coronavírus em circunstâncias de acidente de trabalho.

No atual contexto, estes profissionais ficam longe de casa e da família, passando mais tempo dentro dos hospitais na realização de seus trabalhos do que com seus próprios parentes, o que torna o momento ainda mais delicado. Além disso, convivem com a tensão pelo grande risco de ser infectado e transmitir para membros de suas famílias. Segundo a OMS, a incerteza do momento, os riscos de contaminação e a necessidade de isolamento social podem agravar ou causar problemas mentais (ASCOM-FEM, 2020).

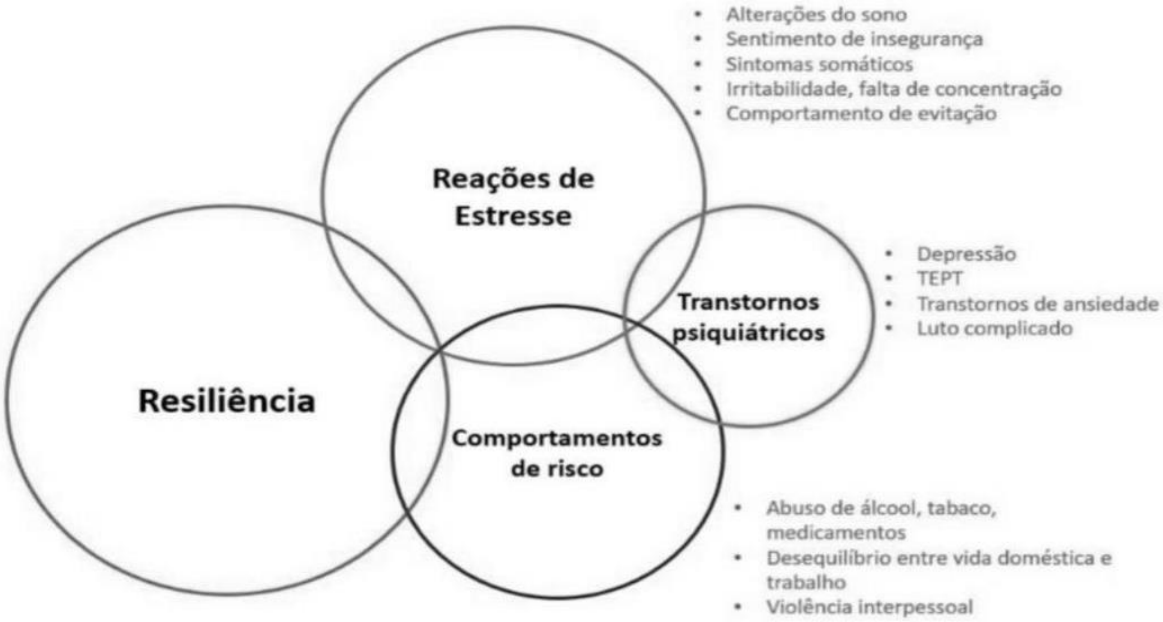
Nesse âmbito, alguns dos fatores relacionados ao sofrimento psíquico dos enfermeiros: afastamento familiar, perda do convívio social por trabalharem com pacientes infectados com Covid-19; isolamento físico, perda de autonomia e espontaneidade; estado de alerta e hipervigilância constante, frustração por não conseguir resolver todos os problemas apresentados pelos pacientes e do próprio sistema de saúde, dificuldade ou falta de energia para manter o autocuidado, aumento de demanda de trabalho, aumento do número de pacientes e de horas em serviço, necessidade de atualização constante quanto às melhores práticas no tratamento da doença, luto pela perda de colegas de trabalho e pessoas conhecidas, e finalmente o medo de transmissão horizontal a familiares em consequência do trabalho executado.

Outrossim, os enfermeiros estão sujeitos ainda ao aumento de transtornos depressivos e de ansiedade desencadeados ou agravados por esse momento. Outro fator observado em virtude do Covid-19 que influenciam na saúde dos trabalhadores e podem gerar uma resposta negativa é a Síndrome de Burnout, muito comum em pessoas que permanecem em locais de trabalho por longas horas, acompanhado de

uma grande carga de trabalho. Este agravo é caracterizado como um distúrbio emocional com sintomas de exaustão extrema, estresse e esgotamento físico pelo profissional acarretado (BRASIL, 2020).

Nesse contexto, é demonstrado na Figura 5.1 abaixo que algumas situações, como a emergência em saúde pública, podem causar reações emocionais como: alteração do sono, depressão, transtorno de ansiedade, sentimento de insegurança, falta de concentração, entre outros, demonstrando o drama vivenciado atualmente pelos enfermeiros frente a pandemia do Covid-19.

Figura 5.1. Reações psicológicas e psiquiátricas em situações de emergência em saúde pública.



Fonte: Apa (2020).

Os dados sobre os adoecimentos dos enfermeiros por covid-19, além daqueles que evoluem para óbito, ainda são subnotificados, pois o número de casos aumenta diariamente e isso dificulta as autoridades sanitárias de fazerem a diferenciação entre a contaminação da população geral e dos trabalhadores. No entanto, informações acerca do adoecimento e óbitos dos profissionais de enfermagem no Brasil atuantes no enfrentamento da Covid-19 vêm sendo divulgadas por conselhos de classe, órgãos epidemiológicos e noticiários, destacando um importante ângulo da pandemia até então negligenciada. De acordo com o Conselho Federal de Enfermagem (COFEN), até o dia 29/05/2020, 17.678 profissionais da enfermagem foram afastados do seu trabalho devido à infecção pelo novo corona vírus, e 165 deles foram a óbito.

Outra realidade preocupante é que os profissionais têm trabalhado em ambientes com falta de EPI expondo uma realidade dolorosa dos serviços de saúde brasileiros, além da falta de estrutura, apoio logístico e recursos humanos para uma assistência segura aos pacientes com covid-19. São verificados ambientes de trabalho com falta de máscaras N-95, FFP2 ou equivalentes; utilização de máscaras por período maior que o indicado pelos fabricantes; restrição de uso da máscara cirúrgica; falta de proteção ocular; escassez de capote impermeável; e déficit de trabalhadores exclusivos para assistência aos contaminados (SOUZA & SOUZA, 2020)

Os profissionais não só da categoria da enfermagem, mas com um todo recorreram as mídias sociais para fazer um apelo às entidades públicas com a publicação das hashtag "#cademeuepi" e também com a publicação de imagens e depoimentos daqueles que estão na linha de frente, chamando atenção a escassez do fornecimento dos EPIs. O governo está exigindo do profissional um protocolo de cuidados sem proporcionar os insumos necessários para que este seja cumprido. Mais uma vez os enfermeiros estão passando por uma situação que poderia ser facilmente evitada, servindo como exemplo de mais um descaso dos gestores de saúde frente ao combate da pandemia do coronavírus.

Para deter a disseminação do coronavírus e os óbitos decorrentes dessa morbidade, é necessário atenuar os problemas enfrentados pelos profissionais de enfermagem que sofrem pela falta de testagem sorológica da doença para os profissionais, falta de EPI, somado a escassez quantitativa desses produtos, como também a qualidade desses materiais, ademais, o treinamento das equipes para o enfrentamento da pandemia é extremamente defasado, assim contribuindo para uma maior probabilidade de contaminação desses trabalhadores.

A falta de equipamentos necessários para proteção é ainda mais alarmante no momento em que os enfermeiros auxiliam os procedimentos invasivos como de intubação do paciente, visto que gotículas de saliva se dispersarão no ambiente durante o processo. Essa escassez de equipamentos de proteção corrobora para o aumento do risco para equipe de enfermagem, sem contar com o maior índice de contaminação do vírus a outros pacientes que não são positivos para o covid-19.

Há ainda relatos da utilização de um mesmo capote para duas pessoas nos setores de emergência pela alta demanda e rotatividade. Subentende-se que se a primeira pessoa estiver contaminada com o vírus, a que vier a ser atendida posteriormente logo acaba contraindo a doença pela roupa de proteção contaminada do profissional. É notória a falta de proteção nos enfermeiros brasileiros quando comparado a quantidade e ao nível de proteção nos profissionais de saúde em países mais desenvolvidos da Europa e da Ásia.

No que se refere à quantidade de equipamentos de proteção, a OMS afirmou ser insuficiente para máscaras e, em um futuro próximo, será também de capotes e óculos. Segundo a organização, atrelada a grande demanda pelos equipamentos, devido ao coronavírus, está a desinformação que leva as pessoas a compras desnecessárias de insumos médicos e hospitalares motivadas por pânico, que acaba por diminuir a disponibilidade de equipamentos básicos pelo mundo. Diante disto, foi constatada a efetividade das máscaras de tecido caseiras como proteção de barreira para população em geral, fora de ambiente hospitalar (WHO, 2020).

Outro importante fator a ser considerado neste momento são os conflitos entre profissionais médicos e enfermeiros nas instituições de saúde, já que é entre eles que se estabelece o mais estreito vínculo profissional. Desse conflito, emergem problemas que prejudicam a relação em uma equipe multidisciplinar, e, prejudicando principalmente, o paciente, cujos cuidados resultam dessa relação harmoniosa.

Neste contexto, os profissionais de enfermagem, que tradicionalmente são acometidos por salários baixos e condições de trabalho não favoráveis, passaram a ser mais valorizados e respeitados, devido à longa e intensa jornada de trabalho, que se tornou desafiadora e mais visualizada na mídia. Dessa forma, atualmente, os serviços de saúde estão

oferecendo salários melhores e mais justos para esses trabalhadores. Ademais, a qualidade da assistência de enfermagem é um fator contribuinte para gerar desfechos favoráveis com excelentes resultados no restabelecimento de pacientes graves com Covid-19. Entretanto, a maioria dessas contratações são feitas de forma emergencial para os setores críticos como Unidades de Terapia Intensiva (UTI), Prontos Socorro (PS) e Unidades Pronto de Atendimento (UPA) na forma de gratificações ou indenizações enquanto durar o período emergencial.

Recentemente, a saúde ocupacional, em particular dos trabalhadores da saúde, vem se fortalecendo como política de saúde pública, com idealizações de estratégias e condutas para a proteção do profissional. Essa conduta é relevante para diminuir os riscos de morbidade e mortalidade ocasionados pelo novo coronavírus entre os prestadores de cuidado intimamente ligados ao desempenho de atividades assistenciais. Ademais, o incentivo à proteção individual retrata uma das medidas necessárias para a manutenção da equipe de saúde e a diminuição de desgastes físicos, psicológicos e econômicos com internamentos nos sistemas de saúde e afastamentos ocupacionais.

No mundo todo, as áreas da saúde e de enfermagem são prejudicadas por problemas relacionados com a carga de trabalho excessiva, estruturas físicas inadequadas, dupla ou tripla jornadas de trabalho, e é justamente por essas condições que esses profissionais ficam em exaustão (ASCOM-FEM, 2020)

Dessa forma, os trabalhadores de enfermagem estão expostos a variados riscos ocupacionais, os quais podem ser classificadas em biológicos, como, por exemplo, os agentes infecciosos em fluídos corpóreos; químicos, por meio da utilização de medicamentos e produtos de esterilização/desinfecção; mecânicos, identificadas pelos acidentes com agulhas e materiais perfurocortantes; ergonômicos, onde destaca-se o trabalho em pé e postura inadequada ligadas às condições inadequadas de trabalho, sendo estes alguns dos fatores determinantes das cargas de trabalho, as quais estão relacionadas ao processo de adoecimento do trabalhador(FELLI, 2012).

Frente a atual pandemia, faz-se necessário enfatizar a importância dos enfermeiros, visto que atuam como grandes protagonistas na luta contra o Covid-19, realizando um papel fundamental na detecção e avaliação dos casos suspeitos, na prevenção e no combate à propagação da doença e no tratamento dos infectados pelo novo corona vírus.

Neste momento a Enfermagem Brasileira passa de categoria de desvalorização para protagonistas desta luta, mas merecem muito mais que palmas e elogios, a aprovação do piso salarial. O Projeto de Lei n° 2564/2020, que visa estabelecer o piso salarial dos profissionais de Enfermagem, está no Senado Federal para ser analisado e aprovado. A iniciativa corresponde a uma das grandes lutas travada pela categoria há anos. Nessa proposta, o valor do piso para enfermeiros aprovado seria de R$ 7.315, para os técnicos de enfermagem seria de 70% sobre o piso do enfermeiro (R$ 5.120,50) e para auxiliares de enfermagem seria de 50% (R$ 3.657,30), todos com base em jornada de trabalho de 30 horas (ASCOM-FEM, 2020).

Diante disso podemos questionar qual será o cenário pós-pandemia? Quando tudo isso passar a categoria da enfermagem aclamados como “heróis” será valorizada, respeitada e terá garantia de todos os seus direitos? O que será feito no que diz respeito a condições de trabalho precárias, salário digno, jornadas de trabalho exaustivas, plano de aposentadoria especial e a valorização do trabalho? O questionamento é se

no pós-pandemia a Enfermagem que lutou na linha de frente contra o COVID-19 será novamente esquecida ou ganhará melhorias das condições de trabalho e atendimento aos usuários no sistema de saúde.

CONCLUSÃO

São tempos de crise como da pandemia do novo coronavírus que possibilitam ampliar a reflexão que possibilita oportunidades de crescimento e mudanças nos modos de pensar e agir coletivamente na resolução de problemas.

A valorização dos profissionais de enfermagem é um fator decisivo para que o trabalho de combate a pandemia do Covid-19 seja feito de forma efetiva, com salários justos, disponibilidade de EPIs, carga horária e número de profissionais adequados, assistência psicológica quando necessária e valorização do seu papel na sociedade.

Além disso, não se pode negar que o processo de trabalho do enfermeiro faz parte do processo de cuidado terapêutico. Ele é o principal elemento da equipe de multidisciplinar, tendo mais aptidão para coordenar os cuidados do paciente, trabalhando pela proteção, prevenção, reabilitação e recuperação da saúde. Sendo assim, da decisão técnica ao conforto psicológico para com os pacientes, o enfermeiro é de extrema importância em uma equipe de saúde. Diante disso, a enfermagem além de representar um papel fundamental no enfrentamento da pandemia, tem o papel de cuidar de seus pacientes, contribuindo com a equipe de saúde e garantindo a qualidade dos serviços em saúde.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

APA. American psychiatric association. Educational activity. Covid-19 and mental health: caring for the public and ourselves, 2020.

ASCOM-FEM. Assessoria de comunicação do conselho federal de enfermagem. Enfermagem tem papel fundamental no combate ao coronavírus [internet] 14 de fevereiro de 2020. Disponível em:http://www.cofen.gov.br/enfermagem-tem-papel-fundamental-no-combate-ao-coronavirus_77187.html. Acesso em: 22 de novembro de 2020.

BELARMINO, A.C. *et al*. Saúde ocupacional da equipe de enfermagem obstétrica intensiva durante a pandemia da Covid-19. Avances en Enfermería, v. 38, n. 1, 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Sobre a doença**:** coronavirus [internet] 25 de maio de 2020**.** Disponível em: https://coronavirus.saude.gov.br/sobre-a-doenca. Acesso em: 25 de novembro de 2020.

BRASIL. Ministério da saúde. Síndrome de Burnout: o que é, quais as causas, sintomas e como tratar [internet] 10 de fevereiro de 2020**.** Disponível em: https://www.saude.gov.br/saude-de-a-z/saude-mental/sindrome-de-burnout. Acesso em: 25 de novembro de 2020.

FORTE, E.C.N. & PIRES, D.E.P. Os apelos da enfermagem nos meios de comunicação em tempos de coronavirus. Revista Brasileira de Enfermagem, v. 73, n.2, p. e20200225, 2020.

FELLI, V.E.A. Condições de trabalho de enfermagem e adoecimento: motivos para a redução da jornada de trabalho para 30 horas**.** Enfermagem em foco, v. 3, n. 4, 2012.

SOUZA, L.P.S. & SOUZA, A.G. Enfermagem brasileira na linha de frente contra o novo Coronavírus: quem cuidará de quem cuida? Journal of Nursing and Health, v. 10, n. 4, p. e20104005, 2020.

WHO. World Health Organization. Surveillance protocol for SARS-CoV-2 infection among health workers [internet]. 2020. Disponível em: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-HCW_Surveillance_Protocol-2020.1. Acesso em: 23 de novembro de 2020.

Capítulo 06

SARS-COV-2: UMA REFLEXÃO SOBRE POSSÍVEIS DIAGNÓSTICOS DE ENFERMAGEM

VÂNIA ZAQUEU BRANDÃO[1,2]
JOÃO DANIEL DE SOUZA MENEZES[3]
MARIA EDUARDA DÓRO MOTA[3]

[1]Graduação em Enfermagem e Obstetrícia - Universidade de Brasília.
[2]Doutorado em Ciências da Saúde - Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto.
[3]Discente - Enfermagem da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto.

Palavras-chave: Enfermagem; Diagnóstico de enfermagem; COVID-19; Síndrome respiratória aguda grave.

INTRODUÇÃO

Em 31 de dezembro de 2019, a Organização Mundial da Saúde (OMS) recebeu os primeiros alertas sobre casos de pneumonia de causa desconhecida, advindos da região de Wuhan, cidade localizada na China, e em janeiro de 2020 a China identificou o sequenciamento genético do vírus responsável pelas infecções. Este, que foi intitulado SARS-CoV-2, popularmente conhecido por novo Coronavírus, é um vírus RNA, variante do Coronavírus Humano que causa a doença denominada COVID-19, uma infecção respiratória semelhante a uma gripe comum, mas que pode levar a complicações mais sérias e até a morte (ADHANOM, 2020).

De acordo com a comunidade científica, as infecções pelo Coronavírus Humano são conhecidas desde a década de 60, uma vez que existem sete variantes desse vírus em circulação. Destes, quatro: HCoV-HKU1, HCoV-229E, HCoV-OC43 e HCoV-NL63, são responsáveis pelo acometimento de afecções respiratórias agudas leves, e três: MERS-CoV, SARS-CoV e o SARS-CoV-2, provocam síndromes respiratórias graves (CHEN; LIU & GUO, 2020).

Desde o final de 2019 as infecções pelo vírus começaram a se alastrar rapidamente pelo mundo, primeiro no continente asiático, e depois em outros países. Em fevereiro de 2020, a transmissão da doença na Itália e Irã chamou a atenção pelo crescimento rápido de novos casos e mortes (ANVISA, 2020). Em março a OMS definiu o surto da doença como pandemia global, visto que o COVID-19 atingia todos os continentes e era considerado como altamente contagioso, de rápida propagação e alta letalidade (ADHANOM, 2020).

Atualmente já existem imunobiológicos que conferem imunidade ao vírus, entretanto, nenhum ainda confere imunidade 100%, sendo assim, algumas medidas empregadas desde o início da pandemia, são essenciais como forma de prevenção e diminuição da propagação do patógeno, o Ministério da Saúde, entre várias orientações, destaca a necessidade da frequente higienização das mãos com água e sabão ou antissepsia com álcool em gel 70%, a restrição do contato próximo a pessoas (respeitando a distância mínima de 1,5 m), o uso de máscaras e não tocar nos olhos, nariz e boca, além de praticar "etiqueta social" de tosse e espirro (BRASIL, 2020).

Isso é recomendado devido à transmissão ocorrer por meio do toque, gotículas e objetos ou superfícies contaminadas, sendo a porta de entrada para o vírus nas mucosas nasais, orais e oculares. Uma vez que o vírus é acoplado nessas mucosas, começa a se replicar e espalhar causando febre, tosse seca, dispneia, cefaleia, diminuição do olfato, coriza, mialgia - sinais esses semelhantes aos de uma síndrome gripal - porém, alguns pacientes são assintomáticos, por isso a necessidade de todos utilizarem a prevenção, não só quando estiver acompanhando de alguém com sinais e sintomas respiratórios. Quando o mesmo se instala nas vias aéreas inferiores, confere sua forma mais grave, podendo levar a Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA). Outros órgãos, como coração, rim e/ou intestino, também podem ser acometidos pelo vírus, o que debilita o sistema imunológico do indivíduo, sendo necessário cuidados intensivos (BECHING; FLETCHER & ROBERT, 2020). Ou seja, achados desse tipo reforçam cada vez mais as teorias de que a COVID-19 é uma doença de evolução rápida e sistêmica que vem acometendo grande parte da população mundial (CHÍCHARO *et al.* 2021).

Nesse contexto, o enfermeiro profissional da linha de frente no cuidado é responsável pelas triagens em emergências hospitalares, e muitas

vezes, é o principal comunicador entre o doente e o sistema de saúde, devendo estar atento e monitorar os sinais e sintomas dos pacientes. Sendo uma de suas atribuições o Processo de Enfermagem (PE), que se faz de grande valia nesse momento, uma vez que contribui com a Sistematização da Assistência de Enfermagem (SAE), que além de garantir a qualidade da assistência, respalda legalmente as atividades do enfermeiro e sua equipe (Resolução 358/2009 do Conselho Federal de Enfermagem) (COFEN, 2009).

O paciente deve ser abordado como um todo, anamnese e exame físico, a procura de problemas reais e possíveis riscos que a enfermagem pode sanar que são os diagnósticos de enfermagem (POTTER & PERRY, 2018).

Segundo a OMS, o conceito de saúde, não é apenas a ausência de doença, mas sim, um bem-estar físico, psicológico, social e espiritual. Então, a enfermagem necessita compreender como, onde esse indivíduo vive, com quem ele se relaciona, quais seus hábitos alimentares e de vida, sua religião, visto que é uma forma de enfrentamento, quais são seus receios, o que ele pensa, quais os enfrentamentos e vícios, além de investigar os riscos a que está exposto, para assim, propor um diagnóstico de enfermagem que atenda suas necessidades (POTTER & PERRY, 2018).

Diante da magnitude gerada pela pandemia da COVID-19, e entendendo que se faz necessário o acompanhamento da progressão da doença com identificação de sinais e sintomas de risco para gravidade, para que os processos de cuidado sejam sistematizados, os profissionais de enfermagem têm um relevante papel no processo de cuidar, em que faz-se necessário a compreensão dos possíveis diagnósticos de enfermagem para uma efetiva elaboração das intervenções que podem ser aplicadas, otimizando e qualificando as práticas assistenciais do enfermeiro, a fim de sistematizar e priorizar os cuidados de acordo com as manifestações clínicas apresentadas e visualizar o paciente de maneira holística (DIAS *et al.*, 2021).

Sendo assim, o atual cenário configura um novo desafio para a equipe de saúde, a vigilância epidemiológica e para os programas de políticas públicas, entre outros, a fim de reduzir os danos causados pela doença.

O presente estudo tem por objetivo abordar e refletir sobre a atuação da equipe de enfermagem e elencar os principais diagnósticos de enfermagem utilizados na assistência ao paciente portador do vírus SARS-CoV-2.

MÉTODO

Trata-se de um relato de experiência realizado por dois alunos do curso de graduação em enfermagem da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP), no estado de São Paulo. Foi realizado através de uma investigação e análise da literatura recente sobre as manifestações clínicas do portador do vírus SARS-CoV-2, sob a orientação da docente Dra. Vânia Zaqueu Brandão, professora do Departamento de Enfermagem, com foco no processo de enfermagem e sistematização da assistência em enfermagem. A busca na literatura ocorreu durante os meses de junho de 2020 a janeiro de 2021, foram utilizadas as bases de dados *PubMed*, *Medline* e *Bdenf*, foram utilizados os descritores: Infecção por Coronavírus; Enfermagem; Sinais e Sintomas, ambos consultados no DeCS.

Foram obtidos um total de sete artigos para compor este estudo, que tem como base a experiência adquirida por meio de revisão crítica a respeito dos sinais e sintomas, características da sociedade em tempo de pandemia e também alterações que a pandemia

trouxe em perspectivas social, com o isolamento, após a análise crítica destes artigos foram propostos vinte e um (21) diagnósticos de enfermagem com a utilização da taxonomia NANDA-I (GARCEZ *et al.*, 2017).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os estudos analisados e criticamente interpretados permitem idealizar as principais manifestações do Covid-19 e para melhor compreensão, este estudo foi dividido em tópicos, sendo eles: manifestações clínicas e o isolamento social; diagnósticos de enfermagem segundo NANDA-I.

Foi elaborada uma tabela para facilitar o entendimento que segue na Tabela 6.1, com os diagnósticos elaborados para o paciente e comunidade em relação ao vírus SARS-CoV-2.

Manifestações clínicas e o isolamento social

Com a observação dos artigos analisados os sintomas foram divididos em sistemas - o sentido do olfato e paladar - em relação ao olfato, a sensação diminuída pode estar bem antes de outros sintomas sendo considerado um marcador da gravidade do caso, pois em relação aos testes biológicos disponíveis e a ampla procura, faz se necessário outras formas de prever o diagnóstico de covid-19, sendo a perda do olfato um sinal de alerta, podendo orientar em relação ao repouso, restrição e isolamento social. Essa perda não está relacionada à obstrução nasal ou rinorreia como em outras patologias virais. Em relação a perda da gustação, está conjuntamente ligada a perda do olfato, sendo também um sinal de alerta (KLINGER *et al.*, 2020).

Ainda segundo a alteração do paladar e do olfato que são recorrentes nos casos de covid-19 (estando em torno de 41% dos casos diagnosticados), sendo como já mencionada um sinal de alarme e atenção, propor educação em saúde nesse tema é de fundamental importância, já que é um sintoma característico desta síndrome, e por meio da educação sobre manifestações clínicas para a população, o autoisolamento será mais eficiente até a espera do resultado laboratorial para confirmação, e consequente diminuição da transmissão (AGYEMAN *et al.*, 2020).

Em relação ao trato gastrointestinal, a diarreia foi o sintoma mais relatado junto a febre, tosse, expectoração e dispneia, também há relatos de dor abdominal, náusea e vômito, em alguns casos houve a elevação da bilirrubina, anormalidade da transaminase, queda da albumina, embora os sinais de alterações gastrointestinais não sejam comuns, está presente em 10% dos casos relatados, caracterizando maior tempo em unidades intensivas e necessidades de maiores suportes em saúde. O resultado das alterações gástricas e intestinais se dá em decorrência da invasão pelo vírus SARS-CoV-2, que resulta em inflamação, má absorção intestinal, ativação do sistema nervoso entérico, que resulta nas fezes de consistência pastosa ou líquida, outro mecanismo da diarreia se dá pelo uso de antibioticoterapia e mudança na microbiota intestinal, o dano hepático pode estar presente de forma secundária a resposta ao covid-19 (KUMAR *et al.*, 2020).

Além disso, conforme os relatos sobre infecção na criança, quando não assintomáticos, podem apresentar reação inflamatória em exames laboratoriais, além de aumento da PCR (Proteína C Reativa), queda no valor da creatinina quando comparado ao valor basal, indicadores de função renal alterados, elevação no número de linfócitos, baixa contagem de leucócitos e neutrófilos presentes na maioria dos

pacientes analisados que apresentaram sintomas, os pacientes do sexo masculino em sua maioria tiveram acometimento assintomático, já na população adulta o sexo masculino foram os que tiveram maiores relatos de gravidade da infecção. O nível de creatinina geralmente é mais alto em pacientes mais velhos, sendo os pacientes mais novos os com melhores prognósticos, menor tempo de internação e melhor resposta à terapêutica (YOON *et al.*, 2020).

Na população gestante foi observado casos assintomáticos quando comparado a mulheres não grávidas, e quando com sintomas, esses eram mais brandos como febre, tosse, dispneia, dor no corpo, porém estão mais relacionados ao aumento do risco de morte, parto prematuro e natimorto, quando a gestante está com idade mais avançada, com peso acima do valor do padrão e etnia não branca estão relacionadas a maior tempo de internação e maior gravidade no caso, necessitando de maiores recursos terapêuticos, ventilação mecânica e oxigenação por membrana extracorpórea (ALLOTEY *et al.*, 2019).

Além das manifestações físicas e biológicas temos as manifestações a nível de saúde mental, em decorrência do isolamento social, dificuldades econômicas por causa de fechamento de empresas, falta de trabalho, isolamento e restrição (*lockdown*), tem-se também a dificuldade no acesso a serviços de saúde em decorrência do grande número de dependentes em uso deste serviço, há o reforço do estigma sobre a população em minoria, grande desinformação na qual se tem muitos dados, porém com pouca bagagem científica em saúde, tendo muitas lacunas, o que acaba levando a ansiedade e medo da situação atual, levando a quebra da restrição social, disseminação de informações falsas (*fake news*) (CHU *et al.*, 2020).

Em relação à perspectiva psicológica sobre os impactos da pandemia, tem-se que os níveis de depressão e ansiedade estão mais evidentes, foram relatados na população pediátrica, o medo em relação à contração do vírus SARS-CoV-2, falta de vínculos com a sociedade e também estresse, os quais se relacionam intimamente com as manifestações de ansiedade, depressão, transtornos comportamentais e afetivos, TOC e outros (NEARCHOU *et al.*, 2020).

Dessa forma é possível observar que há inúmeras manifestações em relação ao covid, indo em perspectivas distintas e interdependentes, é necessário analisar as manifestações clínicas comuns como tosse, febre, diminuição na sensação gustativa e olfativa, dor no corpo, diarreia, e também sintomas mais graves como inflamação intestinal, parto prematuro e natimorto nos casos de gestantes. É evidente toda modificação que essa situação levou a comunidade, como o medo, ansiedade, depressão, quebra de vínculos sociais, e isso é necessário estar sobre a visão do cuidado em saúde.

Diagnósticos de enfermagem segundo NANDA-I

Na situação atual de pandemia, é muito importante que a enfermagem se expresse de maneira singular, ou seja, fale a mesma linguagem, para que não haja equívocos em interpretações de determinadas condições do paciente e, proporcionar maior agilidade, compreensão e segurança para o mesmo e para os profissionais, pois a cada turno, cabe ao enfermeiro investigar, diagnosticar, planejar, implementar e avaliar (POTTER & PERRY, 2018).

Utilizar a taxonomia NANDA-I que classifica diagnóstico de enfermagem como uma das principais ferramentas para a comunicação eficaz da enfermagem e sua

equipe de trabalho no atual cenário de pandemia de COVID-19, pode garantir que as mudanças advindas da alteração da forma de vida da população e do isolamento social e seus desdobramentos sejam identificadas e tratadas, independente do local que este paciente vai ser atendido. Os diagnósticos propostos em relação às manifestações clínicas serão apresentados conforme Tabela 6.1 (GARCEZ *et al.*, 2017).

Tabela 6.1. Diagnósticos de enfermagem proposto segundo a taxonomia NANDA-I.

DIAGNÓSTICO	DEFINIÇÃO
Domínio 1 Promoção da saúde **Classe 1** Percepção da saúde **Envolvimento em atividades de recreação diminuído.** (Código 00097)	Estimulação, interesse ou participação reduzida em atividades recreativas ou de lazer.
Domínio 1 Promoção da saúde **Classe 2** Controle da saúde **Comportamento de saúde propenso a risco** (Código 00188)	Capacidade prejudicada de modificar o estilo de vida e/ou as ações de forma a melhorar o nível de bem-estar.
Domínio 1 Promoção da saúde **Classe 2** Controle da saúde **Controle da saúde familiar ineficaz** (Código 00080)	Padrão de regulação e integração aos processos familiares de um programa de tratamento de doenças e suas sequelas que é insatisfatório para alcançar metas específicas de saúde da unidade familiar.
Domínio 1 Promoção da saúde **Classe 2** Controle da saúde **Manutenção ineficaz da saúde** (Código 00099)	Incapacidade de identificar, controlar e/ou buscar ajuda para manter o bem-estar.
Domínio 2 Nutrição **Classe 4** Metabolismo **Risco de função hepática prejudicada** (Código 00178)	Suscetibilidade à diminuição na função hepática que pode comprometer a saúde.
Domínio 2 Nutrição **Classe 4** Metabolismo **Risco de glicemia instável** (Código 00179)	Suscetibilidade à variação dos níveis séricos de glicose em relação à faixa normal que pode comprometer a saúde.

Domínio 3 Eliminação e troca **Classe 2** Função gastrintestinal **Diarreia** (Código 00013)	Eliminação de fezes soltas e não formadas.
Domínio 3 Eliminação e troca **Classe 2** Função gastrintestinal **Motilidade gastrintestinal disfuncional** (Código 00197)	Suscetibilidade a atividade peristáltica aumentada, diminuída, ineficaz ou ausente no sistema gastrintestinal, a qual pode comprometer a saúde.
Domínio 4 Atividade/repouso **Classe 4** Respostas cardiovasculares/pulmonares **Padrão respiratório ineficaz** (Código 00032)	Inspiração e/ou expiração que não proporciona ventilação adequada.
Domínio 4 Atividade/repouso **Classe 4** Respostas cardiovasculares/pulmonares **Resposta disfuncional ao desmame ventilatório** (Código 00034)	Incapacidade de ajustar-se a níveis diminuídos de suporte ventilatório mecânico que interrompe e prolonga o processo de desmame.
Domínio 4 Atividade/repouso **Classe 4** Respostas cardiovasculares/pulmonares **Ventilação espontânea prejudicada** (Código 00033)	Incapacidade de iniciar e/ou manter respiração independente que seja adequada para sustentação da vida.
Domínio 7 Papéis e relacionamentos **Classe 3** Desempenho de papéis **Interação social prejudicada** (Código 00052)	Quantidade insuficiente ou excessiva, ou qualidade ineficaz, de troca social.
Domínio 9 Enfrentamento/tolerância ao estresse **Classe 2** Respostas de enfrentamento **Ansiedade** (Código 00146)	Sentimento vago e incômodo de desconforto ou temor, acompanhado por resposta autonômica (a fonte é frequentemente não específica ou desconhecida para o indivíduo); sentimento de apreensão causado pela antecipação de perigo. É um sinal de alerta que chama a atenção para um perigo iminente e permite ao indivíduo tomar medidas para lidar com a ameaça.

Domínio 9 Enfrentamento/tolerância ao estresse **Classe 2** Respostas de enfrentamento **Enfrentamento ineficaz** (Código 00069)	Padrão de avaliação inválida de estressores, com esforços cognitivos e/ou comportamentais, que falha em controlar as demandas relativas ao bem-estar.
Domínio 9 Enfrentamento/tolerância ao estresse **Classe 2** Respostas de enfrentamento **Sobrecarga de estresse** (Código 00177)	Excessivas quantidades e tipos de demandas que requerem ação.
Domínio 9 Enfrentamento/tolerância ao estresse **Classe 2** Respostas de enfrentamento **Medo** (Código 00148)	Resposta a uma ameaça percebida que é conscientemente reconhecida como um perigo.
Domínio 11 Segurança/proteção **Classe 1** Infecção **Risco de infecção** (Código 00004)	Suscetibilidade a invasão e multiplicação de organismos patogênicos que pode comprometer a saúde.
Domínio 11 Segurança/proteção **Classe 2** Lesão física **Desobstrução ineficaz das vias aéreas** (Código 00031)	Incapacidade de eliminar secreções ou obstruções do trato respiratório para manter a via aérea desobstruída.
Domínio 11 Segurança/proteção **Classe 2** Lesão física **Risco de tromboembolismo venoso** (Código 00268)	Suscetibilidade ao desenvolvimento de coágulo sanguíneo em veia profunda, geralmente na coxa, panturrilha ou extremidade superior, que pode se romper e alojar-se em outro vaso, o que pode comprometer a saúde.
Domínio 11 Segurança/proteção **Classe 4** Riscos ambientais **Risco de contaminação** (Código 00268)	Suscetibilidade à exposição a contaminantes ambientais que pode comprometer a saúde.

Domínio 11 Segurança/proteção **Classe 6** Termorregulação **Hipertermia** (Código 00007)	Temperatura corporal central acima dos parâmetros diurnos normais devido a falha na termorregulação.

Fonte: Adaptado de Garcez *et al.* (2017).

Os diagnósticos de enfermagem acima descritos foram identificados como os que atendem as necessidades dos pacientes nesta pandemia, que traz curiosidade, medo, ansiedade e outros sentimentos para a população, o que exige da enfermagem um cuidado voltado para as alterações físicas e, também psicossomáticas reais ou potências, e assim, promover saúde segundo a OMS.

Pensando nos diagnósticos de enfermagem para os pacientes vivendo em isolamento, que é a forma mais eficaz contra a doença, porém conta com barreira ambiental, dificuldade financeira e também alterações psicológicas em consequência da diminuição dos vínculos sociais que exacerbam alterações psicossomáticas ou mentais já existentes, e também fator predisponente para a alterações psicológicas. Há também a quebra na barreira ambiental ou isolamento social, isso em decorrência do medo, das incertezas e falta de educação em saúde para a comunidade, com isso temos as seguintes sugestões de diagnósticos segundo NANDA-I (GARCEZ *et al.*, 2017):

- **Envolvimento em atividades de recreação diminuído** relacionado a atividade de recreação insuficiente e barreira ambiental evidenciado por descontentamento com a situação;
- **Comportamento de saúde propenso a risco** relacionado a ansiedade social, percepção negativa da estratégia recomendada de cuidados de saúde evidenciado por falha em agir de forma a prevenir problemas de saúde e falha em alcançar um senso de controle ideal;
- **Controle da saúde familiar ineficaz** relacionado a conflito familiar evidenciado por dificuldade com o regime prescrito, falha em agir para reduzir fatores de risco e redução da atenção à doença;
- **Manutenção ineficaz da saúde** relacionado a estratégias de enfrentamento ineficazes e tomada de decisões prejudicada evidenciado por apoio social insuficiente;
- **Interação social prejudicada** relacionado a barreira ambiental evidenciado por insatisfação com envolvimento social e interação disfuncional com outras pessoas;
- **Risco de contaminação** relacionado a uso inadequado de roupas de proteção e práticas inadequadas de higiene pessoal;
- **Ansiedade** relacionado a ameaça à condição atual, ameaça de morte e estressores evidenciado por incerteza, medo e produtividade diminuída;
- **Medo** relacionado a separação do sistema de apoio e cenário pouco conhecido evidenciado por apreensão, aumento da tensão e produtividade diminuída;

- **Enfrentamento ineficaz** relacionado a apoio social insuficiente e avaliação imprecisa de ameaças evidenciado por estratégias de enfrentamento ineficazes;
- **Sobrecarga de estresse** relacionado a estressores repetidos evidenciado por estresse excessivo e tomada de decisões prejudicada;

Como já apresentado, os pacientes sintomáticos podem possuir sintomas mais brandos como a tosse, dispneia, expectoração, febre e diarreia, para esses sintomas se faz necessário os diagnósticos de enfermagem como:

- **Padrão respiratório ineficaz** relacionado a fadiga e fadiga da musculatura respiratória evidenciado por dispneia, uso da musculatura acessória para respirar e batimento de asa do nariz;
- **Ventilação espontânea prejudicada** relacionado a fadiga da musculatura respiratória evidenciado por diminuição na saturação arterial de oxigênio (SaO2) e dispnéia;
- **Desobstrução ineficaz das vias aéreas** relacionado a secreções retidas evidenciado por dispneia, sons respiratórios diminuídos, alteração no padrão respiratório e alteração na frequência respiratória;
- **Diarréia** relacionado a infecção e inflamação gastrintestinal evidenciado por dor abdominal, ruídos intestinais hiperativos, urgência intestinal e cólicas;
- **Hipertermia** relacionado a aumento da taxa metabólica evidenciado pela pele quente ao toque.

Já quando esse paciente está internado e é portador da forma mais grave da manifestação clínica, sendo necessário medidas de maior assistência em saúde, como terapia intensiva, com elevação da resposta inflamatória, que gera maior tempo de internação, disfunções orgânicas em decorrência da inflamação e das terapias medicamentosas para reversão da situação, para isso tem se os diagnósticos de:

- **Risco de infecção** relacionado a Procedimento invasivo (internação);
- **Risco de função hepática prejudicada** relacionado a infecção viral e agente farmacêutico;
- **Risco de glicemia instável** relacionado a estresse excessivo;
- **Motilidade gastrintestinal disfuncional** relacionado a ansiedade, estressores e imobilidade evidenciado por diarreia, náusea, regurgitação e vômito;
- **Resposta disfuncional ao desmame ventilatório** relacionado a apoio social insuficiente, medo, motivação diminuída, ansiedade e dor evidenciado por desconforto respiratório, fadiga inquietação, diminuição da entrada de ar à ausculta, uso mínimo da musculatura acessória respiratória, respiração agônica (tipo *gasping*), respiração sem sincronia com o ventilador, respiração superficial, ruídos adventícios respiratórios e uso de musculatura acessória respiratória importante;
- **Risco de tromboembolismo venoso** relacionado a comorbidade médica significativa;

Como foi apresentados, os diagnósticos devem atender o paciente e comunidade em nível biopsicossocial, indo além da doença, atender e compreender o ser humano como ser

social é fundamental para promoção em saúde nesse período, quando deixamos de analisar toda a quebra na barreira social imposta pela pandemia, falhamos nos diagnósticos de enfermagem, já que atender as respostas humanas às doenças é função do profissional enfermeiro, quando analisamos os sentimentos da comunidade em relação às incertezas, medo, a divulgação de informações *fake*, percebemos quão vulnerável nossa sociedade se encontra e quão dependente está, nosso dever é realizar a educação em saúde, atributo muito pouco comentado nos dias atuais e, de tamanha importância para nossa atuação nos serviços que oferecem atendimentos de saúde. Promover, prevenir, tratar e reabilitar o paciente é fundamental e o complemento para realizar essas atividades, é oferecer conhecimento à população para que se tornem divulgadores da ciência em saúde, levando autonomia no exercício da enfermagem no Brasil.

CONCLUSÃO

Diagnósticos de enfermagem bem elaborados para esse novo cenário de incertezas e dúvidas, é fundamental, pois a identificação correta pode garantir um planejamento adequado e uma prescrição de enfermagem individualizada e de qualidade, que vai desencadear uma implementação eficaz com uma melhora do quadro clínico geral, e a reinserção do paciente na sua comunidade, independente se ele está na Emergência Hospitalar, na Unidade de Internação, na Unidade de Terapia Intensiva ou na Unidade Básica de Saúde.

Em suma os diagnósticos de enfermagem apresentados permitem compreender a atuação do profissional enfermeiro, atuando desde pacientes assintomáticos para covid-19 até pacientes graves, dependentes de suporte avançado em terapêutica de saúde, o enfermeiro tem o dever de analisar todas as perspectivas, atendendo as respostas humanas às doenças ou na iminência do covid, é obrigação do enfermeiro compreender respostas como insônia, mau humor e outros fatores relacionados ao isolamento social, bem como complicações psicossomáticas desse indivíduo. Há necessidade de pesquisas viabilizando a educação em saúde da comunidade, compreender, analisar as perspectivas e desejos no saber em saúde da população brasileira, para que assim a atuação seja assertiva e acessível para todos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADHANOM, T. WHO. Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19, 2020. Disponível em: www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020. Acesso em: 25 abr 2020.

AGYEMAN, A.A. *et al.* Smell and Taste Dysfunction in Patients With COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. Mayo Clinic Proceedings, v. 95, n.8, p. 1621-1631, 2020.

ALLOTEY, J. *et al.* Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. BMJ. v. 370, p. m3320, 2020.

ANVISA. Agência Nacional De Vigilância Sanitária. Nota técnica nº 04/2020 GVIMS/GGTES/ANVISA, 2020. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/documents/33852/271858/Nota+T%C3%A9cnica+n+04-2020+GVIMS-GGTES-ANVISA/ab598660-3de4-4f14-8e6f-b9341c196b28. Acesso em: 25 abr. 2020.

BECHING, N.; FLETCHER, T. & ROBERT. F. COVID-19. BMJ Best Pract, 2020.

COFEN. Resolução do Conselho Federal de Enfermagem 358/2009, que dispõe sobre Sistematização da Assistência de Enfermagem e a implementação do Processo de Enfermagem, 2009. Disponível em: http://site.portalcofen.gov.br/node/4384. Acesso em 25 abr. 2020.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Ministério da saúde. Saúde lança campanha de prevenção ao Coronavírus, 2020. Disponível em: www.saude.gov.br/noticias/agencia-saude/46458-saude-lanca-campanha-de-prevencao-ao-coronavirus. Acesso em: 24 abr. 2020.

CHEN, Y.; LIU, Q. & GUO, D. Emerging coronaviruses: genome structure, replication, and pathogenesis. Journal of medical virology, v. 92, n. 4, p. 418-423, 2020.

CHÍCHARO, S.C. *et al*. Nursing diagnosis for patients with coronavirus. COVID-19. Research, Society and Development, v. 10, n. 2, 2021.

CHU, I.Y.H. *et al*. Social consequences of mass quarantine during epidemics: a systematic review with implications for the COVID-19 response. Journal of Travel Medicine, v. 27, 2020.

DIAS, R.B.F. *et al*. Diagnósticos e intervenções de enfermagem a crianças com sinais respiratórios de gravidade da COVID-19. Revista Baiana de Enfermagem, v. 35, 2021.

GARCEZ, R.M. *et al.* Diagnósticos de enfermagem da NANDA-I: definições e classificação 2018-2020. Artmed, v. 11, 2017.

KUMAR, A. *et al*. Gastrointestinal and hepatic manifestations of corona virus disease-19 and their relationship to severe clinical course: A systematic review and meta-analysis Indian Journal of Gastroenterology, v. 39, n. 3, p. 268-284, 2020.

NEARCHOU, F. *et al.* Exploring the impact of covid-19 on mental health outcomes in children and adolescents: a systematic review. International journal of environmental research and public health, v. 17, n. 22, p. 8479, 2020.

POTTER P. A & PERRY A. G. Fundamentos de enfermagem. Elsevier, n.8, 2018.

RASCHETTI, R. *et al*. Síntese e revisão sistemática de infecções neonatais por SARS-CoV-2 relatadas. Nature communications, v. 11, n. 1, p. 1-10, 2020.

WANG, J.G. *et al*. Gastrointestinal symptoms and fecal nucleic acid testing of children with 2019 coronavirus disease: a systematic review and meta-analysis. Scientific reports, v. 10, n. 1, p. 1-9, 2020.

YOON, S. *et al.* Clinical characteristics of asymptomatic and symptomatic pediatric coronavirus disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review. Medicina, v. 56, n. 9, p. 474, 2020.

Capítulo 07

UTILIZAÇÃO DA TÉCNICA PCR PARA O DIAGNÓSTICO DO SARS-COV-2

BRUNA APARECIDA BARAN[1]
JOÃO LUIZ COELHO RIBAS2

1Acadêmica de Biomedicina da Universidade Positivo, Curitiba, PR, Brasil.
2Farmacêutico e Biomédico, orientador no programa de Pós Graduação em Biotecnologia Industrial da Universidade Positivo, Curitiba, PR, Brasil.

Palavras-chave: PCR; SARS-CoV-2; Biologia molecular; Diagnóstico laboratorial.

INTRODUÇÃO

CoVs são vírus de RNA de cadeia positiva que apresentam um aspecto de coroa (*coronam* é o termo latino para coroa) quando visualizados no microscópio eletrônico, devido à presença de glicoproteínas no envelope. Pertencem a família Coronaviridae (que faz parte da ordem Nidovirales) e a subfamília Orthocoronavirinae (CASCELLA *et al*., 2020).

O SARS-CoV-2 pertence ao gênero betacoronovarírus e seu sequenciamento é de 75% a 80% idêntico ao SARS-CoV, sendo a principal forma de transmissão o contato com pessoas infectadas que liberam gotículas respiratórias (tosse, espirro, saliva, secreção nasal), podendo causar infecções respiratórias (SÁFADI, 2020).

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), estima-se que 3,4% dos casos relatados de doenças causadas pelo coronavírus (COVID-19) resultaram em morte (OMS, 2020).

"A confirmação diagnóstica é feita por técnicas de Reação em Cadeia da Polimerase em Tempo Real (RT-PCR) e sequenciamento genômico" (SÁFADI, 2020).

A utilização desta técnica é justificada devido a necessidade de identificação assertiva dos infectados para tratamento e para evitar a maior disseminação do vírus. Atualmente, vivemos com constante crescimento nos casos de pessoas infectadas e no número de mortes devido ao SARS-CoV-2, além do impacto nos âmbitos sociais e econômicos de forma global e que se manterão a longo prazo, devido à dificuldade no tratamento por falta de medicamentos e vacinas destinados ao vírus, até o momento.

Esta pesquisa visa demonstrar a utilização da técnica de PCR e RT-PCR que possui importância no diagnóstico do SARS-CoV-2, sendo esta utilizada no mundo inteiro para identificação de pessoas infectadas e orientação ao tratamento.

MÉTODO

O presente trabalho trata-se de uma revisão bibliográfica de natureza descritiva a respeito da utilização da técnica de PCR e RT-PCR para diagnóstico do SARS-CoV-2. O método da pesquisa possui caráter qualitativo e os dados utilizados são primários e secundários.

Utilizou-se as bases de dados da OMS (Organização Mundial da Saúde), Scielo, PubMed, MDPI e Google Acadêmico. Os descritores utilizados na pesquisa serão: COVID-19; PCR; Coronavírus; SARS; SARS–Cov–2; Epidemia por 2019-nCoV; PCR em tempo Real; RT-PCR.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Técnica PCR e RT-PCR

A PCR (Reação em Cadeia de Polimerase) é um sistema de amplificação de DNA, pelo qual pode-se conseguir um determinado gene a partir de uma quantidade muito pequena de DNA (ROBERTIS & HIB, 2015).

A DNA-polimerase responsável pela replicação, utiliza uma molécula de fita simples de DNA como molde para sintetizar uma nova fita complementar (CARVALHO & PIMENTEL, 2013).

A DNA-polimerase adiciona nucleotídeos à extremidade 3' de um oligonucleotídeo customizado quando está anelado a um molde de DNA maior (WATSON *et al*., 2015).

A primeira etapa da replicação é a desnaturação do molde de DNA, onde é feita a separação a fita por aquecimento. Em seguida, os *primers* realizam o anelamento na cadeia de

fita simples de DNA em pontos determinados que fornece para a DNA-polimerase uma extremidade 3' OH livre na ribose para adição de um novo nucleotídeo. Desta forma, é necessário direcionar a PCR para que sintetize um ponto específico do DNA (CARVALHO & PIMENTEL, 2013).

Neste primeiro ciclo da PCR, são produzidas cópias de duplas fitas de fragmentos iniciais de DNA. A seguir, são submetidos a novos ciclos de desnaturação e síntese usando os mesmos iniciadores e produzindo novas cópias. Como resultado, o fragmento de DNA inicial é amplificado em grande quantidade de DNA dupla-fita. Após 20 ou 30 ciclos, o DNA inicialmente indetectável pode ser identificado em uma única banda de gel de agarose (WATSON *et al*., 2015).

Para a leitura do sequenciamento da PCR é utilizado a eletroforese em gel de agarose.

As moléculas de DNA são submetidas a um campo elétrico em uma matriz em gel para serem separadas de acordo com seu tamanho. Ao final, a molécula de DNA é visualizada com a coloração fluorescente que se liga ao DNA e se intercala entre as bases. As moléculas aparecem como "bandas", revelando a presença de moléculas de DNA de tamanho específico (WATSON *et al*., 2015).

A RT-PCR (Reação em Cadeia da Polimerase por Transcriptase Reversa) no primeiro ciclo é a transcrição reversa do RNA em DNA usando iniciadores. Depois acontece o resfriamento e aquecimento da fita de DNA por PCR. A parte quantitativa tem uma relação direta entra a velocidade que o produto de PCR é gerado e a concentração original das espécies de mRNA de interesse. Pela adição de corantes na PCR que fluorescem apenas quando ligados a uma fita dupla de DNA, uma medida simples de fluorescência pode ser utilizada para rastrear o progresso da reação e deduzir a concentração inicial do mRNA amplificado. Esta técnica é relativamente rápida e simples, sendo atualmente o método de escolha para quantificar os níveis de mRNA de forma aprimorada a partir de qualquer gene (ALBERTS *et al.*, 2017).

Vírus SARS-CoV-2

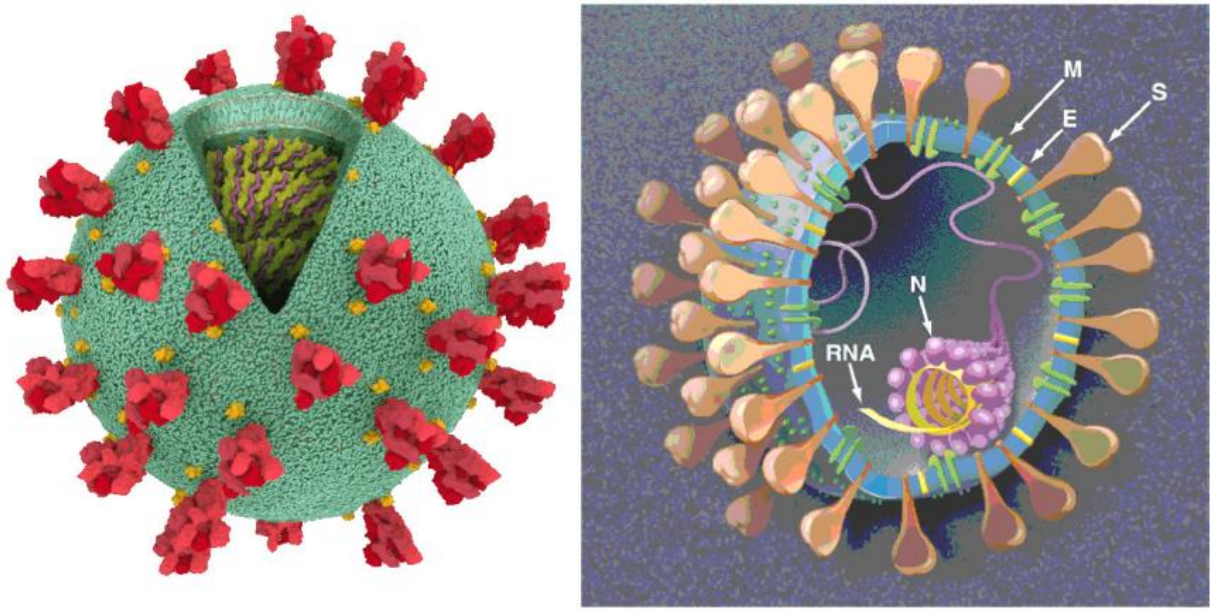
O agente responsável pelo COVID-19 é um vírus que pertence à família *Coronaviridae*, denominado SARS-CoV-2, como ilustrado na Figura 7.1 (BRAS, 2020).

São Vírus RNA, com ampla distribuição entre os seres vivos. Esses vírus são vistos na microscopia eletrônica como círculos, com espículas que terminam em pequenas gotas que se exteriorizam de sua superfície, parecendo uma coroa (SÁFADI, 2020).

O SARS-CoV-2 possui compatibilidade de 79% de sequenciamento com o SARS-CoV, o vírus que causou o surto em 2002-2003. O SARS-CoV-2 utiliza o receptor ECA2 para entrada na célula (LAKE, 2020).

O ECA2 age como um receptor para a proteína estrutural S (espícula) do SARS-CoV-2, dando acesso ao vírus a célula hospedeira. O mecanismo envolve a interação da proteína S viral com o domínio extracelular da ECA2, desencadeando mudanças conformacionais que desestabilizam a membrana celular, propiciando a internalização do SARS-CoV-2 e da ECA2, a replicação viral, e a transmissão célula a célula (TAVARES *et al.*, 2020).

Figura 7.1. Estrutura do SARS-Cov-2.



Legenda: M: membrana lipídica; S: espícula de contato do vírus com receptores celulares; E: envoltório glicoproteico; RNA+: material genético viral; N: capsídeo proteico.
Fonte: Bras (2020).

Segundo Liu *et al*. (2020), foram analisados 4.880 casos suspeitos de infecção por SARS-CoV-2 (com a distribuição de acordo com a Tabela 7.1) utilizando como premissa:

1. Sintomas típicos de Infecção respiratória: febre, tosse e dispnéia.
2. Contato próximo com paciente com COVID-19.

A população analisada foi classificada de duas formas:

Tabela 7.1. Classificação da população.

CLASSIFICAÇÃO	SUBCLASSIFICAÇÃO	NÚMERO DA POPULAÇÃO ANALISADA
SEXO	MASCULINO	2251
	FEMININO	2629
IDADE	18 - 29 anos	482
	30 - 39 anos	1097
	40 - 49 anos	841
	50 - 59 anos	1011
	60 - 69 anos	886
	> 70 anos	563

Fonte: Liu *et al*. (2020).

A detecção foi feita através da técnica de RT-PCR de fragmentos de genes estruturais de leitura aberta 1ab (ORF1ab) de SARS-CoV-2 e proteína do Nucleocapsídeo (NP). Quando dois alvos (ORF1ab e NP) testarem positivo, a amostra seria confirmada positiva.

Foram analisadas 57 amostras de Escarro, 5 amostras de Lavado Broncoalveolar e 4.818 amostras de Cotonetes Nasais Faríngeos.

Na análise dos resultados, que pode ser observado na Figura 7.2, 1.875 amostras (38,42%) foram positivas pelo teste de RT-PCR. As amostras de Lavado Broncoalveolar apresentaram uma taxa positiva de 100% as amostras de Cotonetes Nasais e Faríngeos apresentaram uma taxa positivo de 38,25% e as amostras de Escarro apresentaram uma taxa positiva de 49,12%.

Figura 7.2. Análise de resultados por amostra.

SARS-CoV-2 NAT positive rate of 4880 cases with their respiratory specimens by RT-PCR.

Nuclear Acid	Sputum (n = 57)		Bronchoalveolar Lavage Fluid (n = 5)		Nasal and Pharyngeal Swabs (n = 4818)		Total	Total Positive Rate
	n	Positive Rate	n	Positive Rate	n	Positive Rate		
NP	28	49.12%	4	80.00%	1910	39.64%	1942	39.80%
ORF1ab	29	50.88%	5	100.00%	1966	40.81%	2000	40.98%
Double positive	28	49.12%	4	80.00%	1843	38.25%	1875	38.42%

Fonte: Liu *et al.* (2020).

No sexo masculino 40,43% foram positivas, enquanto no sexo feminino 36,71% das amostras foram positivas. As taxas foram significativamente maiores no sexo masculino comparado ao feminino.

Nos resultados apresentados com relação a idade, a taxa positiva aumentou de 24,9% (18 a 30 anos) para 61,81% (idade > 70 anos).

Desta forma, os homens e as pessoas idosas foram sensíveis a nova infecção pelo vírus.

Analisando os sintomas, foi verificado que na faixa etária de > 70 anos, 76,69% dos pacientes apresentaram febre.

A análise binária mostrou que a idade, não o sexo, foi o fator de risco para o SARS-CoV-2.

Conclui-se, portanto, a detecção por RT-PCR foi um dos métodos de diagnóstico laboratorial mais rapidamente estabelecido, pois a elevação da Proteína C Reativa são fatores importantes para o diagnóstico. A febre nem sempre se apresenta em pacientes infectados pelo SARS-CoV-2. No percentual total, a porcentagem total positiva foi associada a sexo e idade, enquanto que a porcentagem positiva para pacientes com febre foi associada apenas ao sexo.

Segundo Ishige *et al*. (2020), o diagnóstico do SARS-CoV-2 é confirmado pela detecção do RNA usando a RT-PCR.

Neste estudo, foram usados dois genes (E e N) e o gene humano ABL1 para detecção do SARS-CoV-2, através da técnica RT-PCR.

Para o gene N, foram analisadas duas regiões para detecção por RT-PCR, utilizando o conjunto de sondas/primer N_Saberco e NIID-N. Para o gene E, foi utilizado a sonda/primer E_Saberco.

Foram utilizadas 24 amostras de escarro, que foram preparadas utilizando 20 mL de DTT (Ditiotreitol) em uma solução salina tamponada com fosfato de Dulbecco. As amostras foram misturadas na solução de DTT em uma proporção de volume 2:1. As amostras foram incubadas por 10 minutos a temperatura ambiente e centrifugadas por 5 minutos a 1500 rpm. Os ácidos nucleicos foram extraídos de 200 µL de sobrenadante e houve a extração do RNA viral. As amostras foram submetidas a RT-PCR.

O LOD (Limite de Detecção) foi analisado utilizando o RNA de controle sintético e diluído em série, foi identificado foi de 100% até 25 cópias/reação. O LOD total com 95% de probabilidade de detecção de 21 cópias/reação.

Dos resultados analisados, 4 amostras foram testadas positivas e 20 amostras negativas para o SARS-CoV-2 utilizando a técnica RT-PCR. Em uma das quatro amostras positivas foi possível detectar simultaneamente os genes N, E e ABL1.

Foi possível verificar que a sensibilidade da RT-PCR é afetada por diversos fatores, entretanto, altamente sensível para detecção do SARS-Cov-2.

De acordo Corman *et al*. (2020) a técnica RT-PCR é muito utilizada rotineiramente para detecção de vírus causadores de doenças respiratória.

Foram realizados estudos com amostras de escarro e *swab* de nariz e garganta de pacientes hospitalizados no Centro Médico de Charité. O RNA extraído das amostras foi submetido a RT-PCR e foram analisados os genes E como ferramenta de triagem, seguindo os testes confirmatórios com o gene RdRp.

Dos resultados observados, para o gene E houve 3,8 cópias por reação e para o gene RdRp houve 5,2 cópias por reação com 95% de probabilidade de detecção utilizando a técnica RT-PCR.

De acordo com o observado, a técnica RT-PCR é altamente recomendada para detecção dos SARS-CoV-2.

Segundo estudos conduzidos por Yu *et al*. (2020), a RT- PCR é, atualmente, considerada o padrão-ouro para detecção do SARS-CoV-2.

Foram utilizadas 400 amostras de 127 pacientes e testadas simultaneamente por RT-PCR e ddPCR (PCR digital em gotas). Dos 127 pacientes: 54 eram confirmados, 39 suspeitos e 34 apresentavam sintomas. Os casos suspeitos foram submetidos a RT-PCR e 17 foram negativos e 22 positivos. Desta forma, 76 pacientes foram positivos para o SARS-CoV-2.

Dos pacientes positivos, foram coletadas amostras nasais (55), garganta (134), escarro (116), sangue (4) e urina (14), totalizando 323 amostras. O RNA foi extraído e submetido a RT-PCR E ddPCR. Para a RT-PCR e ddPCR foram utilizados os genes ORF1ab, N e um gene de referência positivo.

O resultado foi considerado positivo quando os valores de limiar do ciclo (Ct) de ambos os genes eram de 38 ou menos e negativos quando eram maiores de 38. Quando um gene tivesse o valor de Ct 38 ou menos e outro tivesse de mais de 38, foi interpretado positivo para um único gene.

A RT-PCR apesentou 95 amostras positivas, 67 foram positivas para um único gene e 161

negativas. A ddPCR também apresentou 95 amostras positivas. Entre as 67 amostras positivas na RT-PCR, 26 foram negativas da ddPCR com um número de cópia variando de 11,1 a 123,2 cópias. Entre as 161 amostras negativas na RT-PCR, 157 foram negativas pela ddPCR e 4 amostras foram positivas.

De acordo com a ddPCR, 16,4 % (5) dos *swabs* nasais, 38,1% (51) dos *swabs* de garganta e 69,0% (80) das amostras de escarro foram positivas.

Os resultados de RT-PCR e ddPCR foram precisos e confiáveis, entretanto, a ddPCR foi melhor na detecção de amostras com carga viral baixa.

Estudos apresentados por Pfefferle *et al*. (2020) em amostras de *swab* coletadas no *University Medical Center Hamburg-Eppendorf*, um sequenciamento que levou várias semanas a 15 anos atrás, pode ser realizado em poucos dias.

Foram utilizados como controle positivo o gene E e o RNA purificado de SARS-CoV (cepa Frankfurt-1) em amostras de *swab*. O LOD de detecção determinado foi de 689,3 cópias/mL com 275,72 cópias por reação a 95% de probabilidade de detecção.

Testes podem ser adaptados para a PCR, visto que o tempo prático pode ser reduzido em até 60% em comparação com o fluxo de trabalho.

CONCLUSÃO

Após análise dos estudos apresentados, podemos concluir a técnica de PCR apresenta alta especificidade e sensibilidade para detecção do SARS-CoV-2 e amplamente indicada para o diagnóstico do vírus.

Podemos dizer que as amostras de escarro são as mais recomendadas visto que tiveram alta taxa de detecção. Entretanto, as amostras de *swab* nasal e de orofaringe também apresentaram resultados satisfatórios na detecção do SARS-CoV-2.

A RT-PCR apresentou a limitação de carga viral. Ou seja, amostras que apresentaram baixa carga viral do SARS-CoV-2 foram interpretados como negativo. A técnica ddPCR apresentou alta sensibilidade a estas amostras. Entretanto, a qualidade do teste permanece.

Além de ser específica, apresenta um tempo satisfatório de análise da amostra e os resultados são confiáveis.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALBERTS, B. *et al*. Biologia molecular da célula. Artmed, v.6, 2017.

BRAS, J. Coronavírus SARS-CoV- 2 e COVID-19. Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial, v. 56, 2020.

CARVALHO, H. & PIMENTEL, S. A célula. Manole, v.3, 2013.

CASCELLA, M. *et al*. Features, evaluation and treatment coronavirus (COVID-19). StatPearsls [internet], 2020. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/. Acesso em: 03 de maio de 2020.

CORMAN, V. *et al*. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. Eurosruveillance, v. 25, 2020.

ISHIGE, T., *et al*. Highly sensitive detection of SARS-CoV-2 RNA by multiplex rRT-PCR for molecular diagnosis of COVID-19 by clinical laboratories, Clinica Chimica Acta, v. 507, p. 139-142, 2020.

LAKE, M.A. What we know so far: COVID-19: current clinical knowledge and research. Clinical Medicine Journal, v. 20, n. 2, p. 124, 2020.

LIU, R. *et al*. Positive rate of RT-PCR detection of SARS-CoV-2 infection in 4880 cases from one hospital in Wuhan, China, from Jan to Feb 2020. Clinica Chimica Acta, v. 505, p. 172-175, 2020.

OMS. Organização Mundial da Saúde. Discurso de abertura do diretor-geral da OMS na conferência de imprensa sobre COVID-19, realizada em 3 de março de 2020. Disponível em: https://www.who.int/es/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---3-march-2020. Acesso em: 03 de maio de 2020.

PFEFFERLE, S. *et al*. Evaluation of a quantitative RT-PCR assay for the detection of the emerging coronavirus SARS-CoV-2 using a high throughput system. Eurosurveillance, v. 25, n. 9, p. 2000152, 2020.

ROBERTIS, E. & HIB, E. Bases da biologia molecular. Guanabara Koogan, v.4, 2015.

SÁFADI, M. Novo Coronavírus (COVID-19). Sociedade Brasileira de Pediatria, 2020. Disponível em: https://www.sbp.com.br/imprensa/detalhe/nid/novo-coronavirus-covid-19/. Acesso em 03 de maio de 2020.

TAVARES, C. *et al*. Alterações da ECA2 e Fatores de Risco para Gravidade da COVID-19 em Pacientes com Idade Avançada. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 115, n. 4, p. 701-707, 2020.

WATSON, J. *et al*. Biologia molecular do gene. Artmed, v.7, 2015.

YU, F., *et al*. Quantitative detection and viral load analysis of SARS-CoV-2 in infected patients. Clinical Infectious Diseases, v. 71, n. 15, p. 793-798, 2020.

Capítulo 08

ALTERAÇÕES HEPÁTICAS E SARS-COV-2: REVISÃO LITERÁRIA

ANA CLARA LEMOS ANDRADE CUNHA1
RHAYSSA VASCONCELOS LEITÃO2
SCARLAT MARJORY DE OLIVEIRA MOURA3

1Discente – Medicina do Centro Universitário UniFtc.
2Discente – Medicina do Centro Universitário UniFtc.
3Discente – Medicina do Centro Universitário UniFtc.

Palavras-chave: Covid-19; Doença hepática; Marcadores hepáticos.

INTRODUÇÃO

O novo coronavírus (Sars-Cov-2) é responsável pela Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) e foi descrito a primeira vez em dezembro de 2019 na China. O vírus circula entre os seres humanos provocando infecções múltiplas no organismo, sendo as vias aéreas os principais alvos da infecção (AL-JUDAIBI *et al*., 2020). O paciente, quando sintomático, começa as manifestações cerca de 12 dias após a exposição e cursa majoritariamente com febre, tosse seca e mialgia, concomitante a um quadro de leucopenia e linfopenia na admissão (AL-JUDAIBI *et al*., 2020). Em quadros mais exacerbados notou-se ainda o desenvolvimento de pneumonia grave, edema pulmonar, Síndrome de Desconforto Respiratório Agudos (SDRA), insuficiência respiratória aguda ou falência de múltiplos órgãos (LI & FAN, 2020). Contudo, o trato gastrointestinal também pode estar envolvido levando tanto a manifestações sintomáticas como manifestações assintomáticas com alterações apenas nos exames laboratoriais (MATTHAI; SHANMUGAM & SOBHAN, 2020).

Com a crescente onda de estudos acerca do novo coronavírus, foi relatado a frequente incidência de lesões hepáticas em pacientes com COVID-19, tendo em vista que o fígado é um dos órgãos mais afetados pela doença fora do sistema respiratório. Pesquisas mostraram que pacientes com função hepática anormal – onde inclui níveis aumentados de alanina e aspartato aminotrasferase, gama glutamiltransferase, fosfatase alcalina e bilirrubina total – eram predominantemente do sexo masculino, apresentavam níveis elevados de procalcitonina e proteína C reativa, e tudo isso associado a um maior tempo de internação. Toda essa resposta imune hiperativada e resposta inflamatória sistêmica relacionada à tempestade de citocinas na infecção por SARS-CoV-2 são prejudiciais ao fígado. Em condições mais graves, que cursaram com hipoxemia grave e insuficiência respiratória aguda, houveram achados que corroboravam com choque séptico e disfunção de alguns órgãos, bem como a lesão hepática (LI & FAN, 2020). Nacionalmente, ainda há um déficit na realização de trabalhos acerca das manifestações hepáticas no COVID-19. Países como China, Estados Unidos e Índia lideram esse viés científico e relatam, gradualmente, como sua população reage ao SARS-CoV-2. Essa análise deve levar em conta fatores de risco preexistentes, bem como as características individuais de cada paciente e principalmente os aspectos sociodemográficos que interferem no curso da patogenia.

O objetivo do estudo foi analisar as alterações hepáticas encontradas em pacientes que apresentaram Sars-Cov-2 e sua correlação com o curso clínico e a piora do prognóstico desses pacientes a partir de informações disponíveis na literatura atual.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão de literatura integrativa de natureza analítica, realizada por busca eletrônica no banco de dados *National Library of Medicine* (*PubMed*) e os descritores utilizados foram: SARS-CoV-2, coronavírus, COVID-19, COVID, unidos pelo operador booleano "AND", *liver failure, liver dysfunction, liver disease, abnormal liver, liver injury*. Incluídas publicações de janeiro de 2020 a junho de 2020, de natureza qualitativa, quantitativa ou ambos, abordavam a temática de alterações hepáticas em pacientes portadores do novo coronavírus, continham os descritores citados no título ou no resumo e publicados em idioma português, inglês ou espanhol. Foram excluídos estudos duplicados, textos que não se

apresentaram disponíveis na íntegra, revisões literárias e metanálises.

A busca bibliográfica foi realizada por dois investigadores que realizaram a seleção dos artigos de maneira individual, analisando completamente os estudos que atendiam simultaneamente aos 5 critérios de inclusão na amostra e tendo a amostra final composta pelos artigos que foram selecionados buscando um consenso entre eles.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram encontrados 2.499 artigos, a partir de seus resumos, 24 artigos foram selecionados conforme à proposta dessa revisão.

Os trabalhos avaliados mostram que o desenvolvimento do acometimento hepático nos indivíduos que cursam com a COVID-19 pode estar atrelado a diversos mecanismos, bem como: ataque direto do vírus ao fígado, desequilíbrio hepático causado por alguma patologia no fígado pré-existente, inflamação sistêmica relacionada a liberação intensa de citocinas, lesão hepática induzida pelo uso de drogas (terapias hepatotóxicas) ou por hipóxia, decorrente de um déficit de oxigênio causado por uma insuficiência respiratória (JIN *et al*., 2020; PIROLA & SOOKOIAN, 2020; WANG *et al*., 2020).

Outros estudos demonstraram que os pacientes que tiveram um teste de função hepática anormal, ou seja, os que se apresentaram com alteração das transaminases na sua admissão cursaram com um quadro de maior gravidade, havendo assim uma maior probabilidade de internação em UTI, necessidade de intubação e ventilação mecânica (MESZAROS *et al*., 2020; WANG *et al*., 2020). Sendo possível ressaltar que, a probabilidade de sobrevivência 25 dias após a internação foi significativamente pior nestes pacientes (MESZAROS *et al*., 2020). Em um dos estudos, foi observado que 55,6% dos casos graves e 23,5% dos casos não graves apresentaram enzimas hepáticas elevadas (WANG *et al*., 2020). Já em um outro, constatou-se que 37,2% dos pacientes internados tiveram lesão hepática em teste admissional. Porém, dos 45 pacientes com função hepática normal na admissão, 48,4% desenvolveram alterações funcionais do fígado em média 7 dias após, porém neste estudo não ficou comprovando que lesão hepática altera a gravidade do quadro (FAN *et al*., 2020). Concomitante, foi notado que essas alterações eram mais frequentes em pacientes que já tinham uma lesão hepática prévia (ZOU *et al*., 2021). Além do mais, foi visto uma associação positiva entre os índices inflamatórios como Proteína C-reativa, procalcitonina e a elevação das transaminases hepáticas (FAN *et al*., 2020)

Em relação ao estudo da elevação das transaminases, notou-se um predomínio no aumento da AST ao comparar-se com ALT (FAN *et al*., 2020; JIN *et al*., 2020; LEI *et al*., 2020; WANG *et al*., 2020; XIE *et al*., 2020; ZOU *et al*., 2021). Através dos estudos analisados, pode-se inferir que o sexo masculino se constitui de um fator de risco para a presença de lesão hepática (LEI *et al*., 2020; PHIPPS *et al*., 2020; WANG *et al*., 2020).

Dispneia, uso de corticosteroides, antifúngicos, antivirais e febre também foram fatores associados positivamente com lesão hepática (LEI *et al*., 2020).

Em relação a lesão hepática propriamente dita, foi visto que as principais alterações encontradas foram uma moderada esteatose microvascular e uma leve lesão portal e lobular (LEI *et al*. 2020).Como também, os valores das enzimas hepáticas após o tratamento entre pacientes com e sem lesão hepática não foram significativamente diferentes ($p > 0,05$), sendo

que as alterações voltavam ao nível basal em cerca de 8 dias (XIE *et al*., 2020).

Em relação ao prognóstico, um dos estudos demonstrou que existe uma associação entre a gravidade do COVID-19 e a presença de lesão hepática, sugerindo assim que a disfunção hepática clinicamente significativa é uma característica importante das infecções grave por coronavírus, podendo predizer assim o prognóstico do COVID-19. Entretanto, este mesmo estudo constatou que alterações leves dos marcadores hepáticos, principalmente do AST e ALT, de modo transitório não estaria ligado a um pior prognóstico. Porém, caso esses marcadores estejam elevados duas vezes limite da normalidade e caso haja uma persistência no decorrer da doença estes se relacionaram a maior risco de mortalidade (HU *et al*., 2020).

CONCLUSÃO

Devido diversos mecanismos fisiopatológicos, a elevação nos marcadores hepáticos foi um achado relativamente comum em pacientes admitidos com COVID-19, porém quando esta alteração se faz de forma transitória está relacionado a um bom prognóstico. Todavia, quando a elevação das transaminases se faz persistente ao longo do curso da doença ou com valores 2 vezes acima do limite da normalidade associado a ocorrência de lesão hepática passa a ser um fator de pior prognóstico, associado assim a infecções mais graves. Porém, estudos realizados em continentes diferentes cursaram com achados diferentes, visto isso não se deve afastar os fatores socioculturais de cada territorialidade para as alterações hepáticas devido aos diferentes índices de morbidade, medidas protetivas, ações governamentais e saúde pública de cada país, que por sua vez provocam respostas e apresentações particulares para cada população estudada.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AL-JUDAIBI, B. *et al.* Saudi association for the study of liver diseases and transplantation position statement on liver transplantation during the covid-19 pandemic. Saudi Journal of Gastroenterology, v.26, n.5, p. 233, 2020.

FAN, Z. *et al*. Clinical features of covid-19-related liver functional abnormality. Clinical Gastroenterology and Hepatology, v. 18, n. 7, p. 1561-1566, 2020.

HU, X. *et al*. Clinical epidemiological analyses of overweight/obesity and abnormal liver function contributing to prolonged hospitalization in patients infected with covid-19. International Journal of Obesity, v. 44, n. 8, p. 1784-1789, 2020.

JIN, X. *et al*. Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (covid-19) with gastrointestinal symptoms. GUT, v. 69, n. 6, p. 1002-1009, 2020.

LEI, F. *et al.* Longitudinal association between markers of liver injury and mortality in covid-19 in China. Hepatology, v. 72, n. 2, p. 389-398, 2020.

LI, J. & FAN, J.G. Characteristics and mechanism of liver injury in 2019 coronavirus disease. Journal of Clinical and Translational Hepatology, v. 8, n. 1, p. 13, 2020.

MATTHAI, J.; NARESH S.; PRASANTH, S. 2020. Coronavirus disease (covid-19) and the gastrointestinal system in children. Indian Pediatrics, v. 57, n. 6, p. 533-535, 2020.

MESZAROS, M. *et al*. Abnormal liver tests in patients hospitalized with coronavirus disease 2019: should we worry? Liver International, v. 40, n. 8, p. 1860-1864, 2020.

PHIPPS, M.M. *et al.* Acute liver injury in covid-19: prevalence and association with clinical outcomes in a large U.S. cohort. Hepatology, v. 72, n. 3, p. 807-817, 2020.

PIROLA, C.J. & SOOKOIAN, S. Sars-cov-2 virus and liver expression of host receptors: putative mechanisms of liver involvement in COVID-19. Liver International, v. 40, n. 8, p. 2038-2040, 2020.

WANG, L. *et al.* Coronavirus disease 2019 in elderly patients: characteristics and prognostic factors based on 4-week follow-up. Journal of Infection, v. 80, n. 6, p. 639-645, 2020.

WANG, Q. *et al.* Pattern of liver injury in adult patients with covid-19: a retrospective analysis of 105 patients. Military Medical Research, v. 7, p. 1-8, 2020.

XIE, H. *et al.* Clinical characteristics of non-icu hospitalized patients with coronavirus disease 2019 and liver injury: a retrospective study. Liver International, v. 40, n. 6, p. 1321-1326, 2020.

ZOU, X. *et al*. Characteristics of liver function in patients with sars-cov-2 and chronic hbv coinfection. Clinical Gastroenterology and Hepatology, v. 19, n. 3, p. 597-603, 2021.

Capítulo 09

A IMPORTÂNCIA DO CONTROLE GLICÊMICO EM PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2 E A RELAÇÃO DESTES COM A COVID-19

MURILO BARBOZA FONTOURA[1]
MAÍZA BARBOZA FONTOURA2

1Discente – Farmácia na Universidade Federal de Santa Maria (UFSM).
2Discente – Fisioterapia na Universidade Luterana do Brasil de Santa Maria (ULBRA-SM).

Palavras-chave: COVID-19; Diabetes mellitus tipo 2; Controle glicêmico.

INTRODUÇÃO

O surto da COVID-19 é uma doença causada pelo coronavírus, relacionado à Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV-2), foi inicialmente relatado em dezembro de 2019 na China, e se tornou uma preocupação mundial de saúde pública devido à sua rápida disseminação por diversos países, instalando uma pandemia (ZHU *et al.*, 2020). O número de casos positivos dos testes de reação da Transcriptase Reversa da Reação em Cadeia da Polimerase (RT-PCR) aumenta rapidamente dia a dia, sendo que na metade de fevereiro de 2021, o Brasil relatou aproximadamente 11.603.535 casos confirmados e 282.127 óbitos acumulados (BRASIL, 2020).

Os coronavírus são uma família de vírus que acometem muitas espécies de animais, sendo raros os que conseguem infectar pessoas, com exceção do MERS-CoV e SARS-CoV. A COVID-19 é uma doença cujo agente viral é o SARS-CoV-2, responsável por casos clínicos que envolvem desde casos mais simples (assintomáticos) até quadros mais graves, inclusive fatais (ZHU *et al.*, 2020). Segundo a Organização Mundial de Saúde, 20% dos casos confirmados por este novo coronavírus necessitam de internamento hospitalar, tendo em vista que o vírus causa sintomas especialmente de insuficiência respiratória, dos quais 5% destes pacientes necessitam de suporte ventilatório (BRASIL, 2020).

O quadro clínico da COVID-19 pode variar desde sintomas leves, como febre, tosse, cansaço e pneumonia sem sintomas, até situações mais graves, tais como Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA), choque séptico e falência de órgãos, podendo acarretar morte (PAULES; MARSTON & FAUCI, 2020). A doença pode se apresentar de forma assintomática ou sintomática. As manifestações comuns são múltiplas e podem começar com um resfriado usual, passando por um quadro respiratório agudo, até uma preocupante pneumonia. Quando manifestada, os sintomas podem ser inespecíficos (como febre, cefaleia, tosse, coriza, dor de garganta, mialgia, hipóxia, fadiga, dispneia), ou específicos (tais como doenças do trato respiratório, alterações gastrointestinais e do Sistema Nervoso Central (SNC), perda de olfato, alteração do paladar, cansaço e perda do apetite) (LIM *et al.*, 2020; ABDI *et al.*, 2020). Em casos graves da doença, são necessárias internações em UTI e o uso de ventilação mecânica para o suporte respiratório (RACHE *et al.*, 2020).

De acordo com Brasil (2020) e Garcia (2020) a transmissão do coronavírus ocorre de pessoa para pessoa, quando um indivíduo portador do vírus tem contato pessoal com o próximo (tal como toque ou aperto de mão), gotículas de saliva, espirro, tosse, catarro e objetos compartilhados ou superfícies contaminadas. Dentre as medidas preventivas da transmissão do coronavírus estão: uso de máscara, lavagem das mãos com água e sabão ou sua higienização com álcool em gel, cobrir o nariz e a boca ao espirrar ou tossir, distanciamento social, não compartilhamento de objetos de uso pessoal, como copos e talheres e o hábito de se manter a ventilação nos ambientes fechados.

Ainda assim, é importante ressaltar que para o diagnóstico da doença ativa deve ser feito RT-PCR, métodos moleculares que detectem o material genético do vírus (RNA) ou testes de antígeno. Os testes de anticorpos servem única e exclusivamente para estudos de soro prevalência (não servem de diagnóstico apesar de estar sendo usado de modo equivocado por grande parte da população, estes testes indicam

apenas o contato prévio com o vírus) (PAULES; MARSTON & FAUCI, 2020).

Os fatores de risco para pior prognóstico da doença são idade avançada (acima de 65 anos) e comorbidades associadas, como doenças cardiovasculares, doenças renais, doenças respiratórias, hipertensão, obesidade e diabetes *mellitus* tipo 1 e tipo 2. Vale diferenciar que pessoas com diabetes não tem maior risco de se contaminar pelo novo coronavírus, mas tem maior risco de complicações pela infecção. Quanto mais fatores de risco a pessoa tiver, mais risco ela corre de desenvolver sintomas graves (WU & MCGOOGAN, 2020).

O diabetes *mellitus* é um grupo de doenças metabólicas caracterizadas por hiperglicemia resultante de defeitos na secreção e/ou ação da insulina. Sua classificação se baseia em aspectos fisiopatológicos, dividindo-se em 4 grandes classes clínicas: diabetes tipo 1, tipo 2, outros tipos de diabetes e diabetes gestacional (WHO, 1999).

A síndrome de diabetes consiste em uma das principais causas de morbimortalidade em todo o mundo, e essa condição está associada a várias complicações macrovasculares e microvasculares, que afetam diretamente na sobrevida geral dos pacientes (HUSSAIN; BHOWMIK & MOREIRA, 2020).

No Brasil, o número de pessoas acometidas por diabetes é muito significativo. Em 2019, segundo a (IDF, 2019) foi estimado que 8 milhões de pessoas com idade entre 20 e 79 anos são afetadas pela doença, ocorrendo cerca de 72 mil mortes por ano no Brasil (OMS, 2016). Em relação à classificação, conforme a Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD, 2007), o diabetes *mellitus* é dividido em 4 categorias, as quais são descritas a seguir:

Diabetes *mellitus* tipo I – DM1

O DM tipo 1 é uma doença crônica que pode acometer diferentes faixas etárias sendo mais comum em crianças e jovens. Pode ser classificada em autoimune e idiopática. É caracterizada pela destruição progressiva e insidiosa das células β produtoras de insulina das ilhotas pancreáticas, usualmente levando a deficiência absoluta de insulina, requerendo a reposição de insulina por meio de doses diárias (DIB, 2008).

Diabetes *mellitus* tipo II – DM2

A DM tipo 2 é mais comum que a tipo 1, sendo considerada uma epidemia que corresponde por aproximadamente 90% de todos os casos de diabetes (IDF, 2019). Indivíduos de qualquer idade podem ser acometidos, porém é mais frequente o diagnóstico após os 35 anos de idade. É provocado por um defeito na secreção e na ação da insulina (resistência à insulina), podendo haver predomínio de um componente sobre o outro. Os pacientes com diabetes tipo 2 geralmente apresentam sobrepeso ou obesidade e mesmo aqueles com peso normal, pode ocorrer acúmulo de gordura na região abdominal. Maus hábitos alimentares, estresse e o sedentarismo tem contribuído para o aparecimento de DM2 também em jovens. Estimativas indicam que no ano de 2010, 285 milhões de indivíduos com mais de 20 anos viviam com diabetes no mundo e, em 2030, esse número pode chegar a 439 milhões (SHAW; SICREE & ZIMMET, 2010).

Outros tipos de diabetes

Outros tipos específicos de diabetes envolvem os defeitos genéticos das células β, defeitos genéticos na ação da insulina, doenças

do pâncreas exócrino, endocrinopatias, diabetes quimicamente induzido ou induzido por drogas, infecções, formas incomuns de diabetes imunomediado e outras síndromes genéticas, algumas vezes associadas ao diabetes (DAVIDSON *et al.*, 1999; HARRIS *et al.*, 1997).

Diabetes gestacional

A diabetes gestacional é definida como qualquer intolerância à glicose, de intensidade variável, diagnosticado pela primeira vez durante a gestação (SCHUMALFUSS *et al.*, 2014). Em geral é diagnosticado na segunda metade da gravidez, a placenta produz altos níveis de vários hormônios, quase todos eles prejudicam a ação da insulina nas células, aumentando o nível de açúcar no sangue. A glicose tende a normalizar após o parto, entretanto, mães possuem maior risco de desenvolver diabetes tipo 2 tardiamente, o mesmo ocorre com seus filhos.

Para a prevenção das complicações relacionadas à diabetes é importante que os pacientes modifiquem o seu estilo de vida, sendo o cuidado pessoal uma das estratégias mais adequadas e indicadas para o tratamento dos pacientes, visando proporcionar que estes alcancem níveis normais de glicose sanguínea (ACE/AACE, 2001; BRASIL, 2001).

O diagnóstico do diabetes baseia-se fundamentalmente nas alterações da glicose plasmática de jejum ou após uma sobrecarga de glicose por via oral. Os critérios diagnósticos se baseiam na glicose plasmática de jejum (8 horas), nos pontos de jejum e de 2 horas após sobrecarga oral de 75 g de glicose (teste oral de tolerância à glicose – TOTG) e na medida da glicose plasmática casual (GROSS *et al.*, 2002). O teste de hemoglobina glicada (A1C) também pode ser utilizado, através deste, a glicose sanguínea liga-se à molécula de hemoglobina e quanto maior for o nível de glicose na circulação sanguínea, maior será a ligação da glicose com a hemoglobina (SBD, 2014).

O tratamento atual do DM2 visa manter o controle glicêmico adequado, seja com dieta hipocalórica, aumento da prática de exercícios físicos ou uso de medicações. Existem no momento diversas opções farmacológicas, que podem ser utilizadas isoladamente ou em associações. As metas terapêuticas visam uma manutenção dos níveis glicêmicos próximos a normalidade, evitar crises de curta duração (hipoglicemia, hiperglicemia, cetoacidose diabética), prevenir o risco das complicações a longo prazo (consultas oftálmicas e neurológicas, cuidado com os pés), melhorar a qualidade de vida (ARAUJO *et al.*, 2000).

Neste sentido, indivíduos portadores de diabetes, uma vez infectados pelo COVID-19, podem apresentar complicações mais graves (SILVA *et al.*, 2020).

O objetivo deste estudo foi realizar uma revisão bibliográfica sobre a importância do controle glicêmico em pacientes portadores de diabetes *mellitus* tipo 2 infectados pelo vírus SARS-CoV-2, caracterizando o DM2, bem como seu diagnóstico, tratamento e possíveis complicações.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão sistemática realizada no período de novembro de 2020 e fevereiro de 2021, por meio de pesquisas nas bases de dados: *PubMed*, *Medline*, Google Acadêmico, *ScienceDirect* e Scielo. Foram utilizados os descritores: "*COVID-19*", "*diabetes mellitus type 2*", "*glicose control*". Desta busca foram encontrados 26 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas português e inglês, para dados em relação à COVID-19 foram examinados artigos publicados no período de março de 2020 até fevereiro de 2021 e os relacionados à diabetes artigos publicados desde 1999 até 2021, abordando deste modo as temáticas propostas para esta pesquisa, estudos do tipo revisão, disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após os critérios de seleção restaram 14 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos em categorias temáticas analisando a relação entre o controle glicêmico de pacientes portadores de diabetes *mellitus* tipo 2 e a COVID-19 com base na Sociedade Brasileira de Diabetes sobre o coronavírus.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Encontram-se na literatura vários relatos sobre a ligação diabetes *mellitus* tipo 2 e a COVID-19. Neste cenário, a análise de dados publicados relacionando DM2 e COVID-19 se toma necessária já que a diabetes é caracterizada como uma das principais comorbidades e complicações mais recorrentes dos distúrbios causados pelo coronavírus.

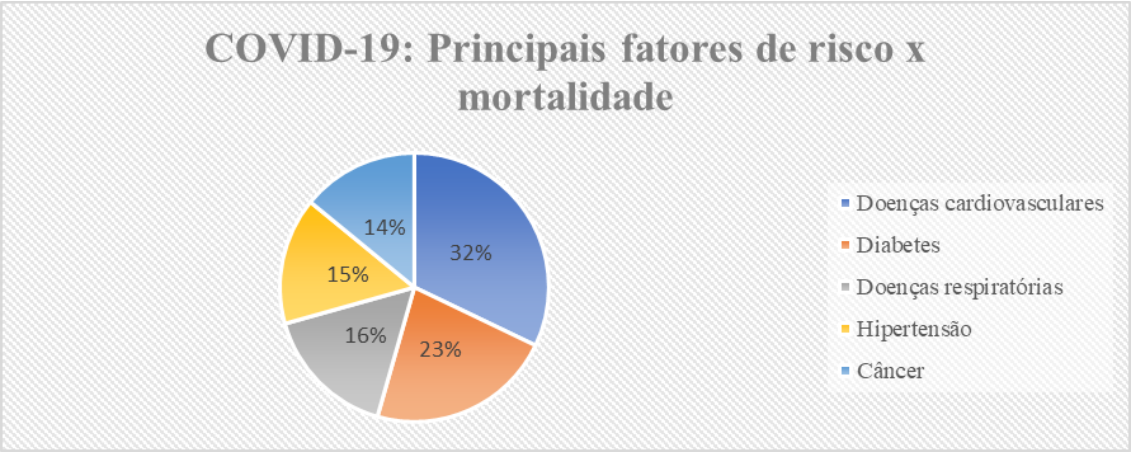
O diabetes é uma síndrome metabólica crônica de origem múltipla na qual o corpo não produz insulina ou não consegue empregar adequadamente a insulina que produz. Deste modo, indivíduos diabéticos apresentam um nível alto de glicose no sangue, que quando persiste por longo período de tempo, pode promover alterações como degeneração em órgãos, vasos sanguíneos e nervos. Os sintomas recorrentes da diabetes incluem sensação regular de sede e fome, problemas de cicatrização, cansaço em excesso, vontade de urinar várias vezes durante o dia, perda de peso, formigamento das mãos e pés, visão embaçada entre outros (SBD, 2019).

Dentre as complicações da diabetes é de fundamental importância destacar a hiperglicemia crônica, situação caracterizada pela grande quantidade de açúcar circulante no sangue. É comum o desenvolvimento das macroangiopatias, que comprometem as artérias coronarianas, dos membros inferiores e as cerebrais. Outras desordens também são conhecidas no DM, as quais englobam microangiopatias, afetando, especificamente, a retina, o glomérulo renal e os nervos periféricos. A Cetoacidose Diabética (CAD) é uma complicação metabólica aguda do diabetes que ocorre quando há defeitos na secreção de insulina, total ou parcial, estimulando a liberação de hormônios contrainsulínicos como glucagon, cortisol, catecolaminas e hormônio do crescimento, fazendo com que o indivíduo produza ácidos sanguíneos (cetonas) em excesso, sendo que o não reconhecimento desta condição causa progressiva deterioração metabólica, podendo originar graves sequelas (BARONE *et al.*, 2007; DAMIANI & DAMIANI, 2008). O não-controle glicêmico de pacientes que vivem com a síndrome de diabetes acarreta alterações fisiológicas e metabólicas (BARBOSA *et al.*, 2009; SCHEFFEL, 2004). Situações de hiperglicemia associam-se também à diminuição dos mecanismos imunológicos de defesa, tornando estes doentes ainda mais vulneráveis. A hiperglicemia crônica leva a uma diminuição da função das células do sistema imune e uma resposta celular menos pronunciada à um estímulo infecioso, desta forma, indivíduos diabéticos infectados pelo

coronavírus ficam prejudicados no sentido de expelir o vírus para fora do organismo. Sendo assim, pode-se assumir que o não controle dos níveis de glicemia poderá aumentar a suscetibilidade e a gravidade da infeção por SARS-CoV-2 (LIM *et al.*, 2020).

Em concordância com Bornstein *et al.*, (2020), foi possível apontar que a hiperglicemia e o diagnóstico de diabetes *mellitus* são preditores para mortalidade e aumento do número de hospitalizações em pacientes afetados pelo vírus, conforme pode ser observado na Figura 9.1. Níveis alto de glicose interferem na função pulmonar, suprimem o sistema imunológico e promovem um aumento de moléculas inflamatórias. Este achado está diretamente relacionado devido a estes pacientes terem um estado de inflamação metabólica que os predispõe a uma liberação aumentada de citocinas. Nesse ponto de vista, foi possível observar que pacientes com controle glicêmico e tratamento adequado tem uma melhora na imunidade celular.

Figura 9.1. Gráfico dos principais fatores de risco relacionados à COVID-19 e as taxas de mortalidade.



Fonte: Adaptado de Mercantil (2020).

Nesta lógica, no caso de pacientes diabéticos em questão, foi possível evidenciar que 23% dos pacientes acometidos pela COVID-19 com diabetes morreram.

Além disto, foi possível constatar que indivíduos com diabetes têm risco aumentado para infecções severas produzidas por diferentes agentes, incluindo o SARS-CoV-2. Os mecanismos propostos para explicar a associação entre DM e COVID-19 incluem um processo inflamatório exacerbado, alterações na coagulação e na resposta imune, e agressão direta do SARS-CoV-2 às células das ilhotas pancreáticas, responsáveis pela regulação glicêmica (HUSSAIN; BHOWMIK & MOREIRA, 2020).

É importante ressaltar que uma alimentação saudável e equilibrada é essencial para manter os níveis glicêmicos controlados. Alimentos como cereais, legumes, saladas, leite, ovos e frutas devem ser prioridade. Diabéticos devem estar atentos e cuidar a quantidade ingerida de alimentos ricos em sal, gorduras e açúcares. Os alimentos ricos em fibras são uma opção para substituí-los. Ademais, a atividade física mostrou relevante melhora no controle metabólico do diabetes, de modo que aumenta a captação da glicose para os músculos e reduz a resistência à insulina.

Os benefícios da atividade física estão diretamente relacionados com uma melhora do Sistema Nervoso Central (SNC) especialmente áreas do cérebro relacionadas à saúde mental, aumenta a capacidade pulmonar e a resistência respiratória, melhora a circulação e a vascularização, controla a pressão arterial e reduz o risco de doenças (SBMEE, 2020).

O resultado deste estudo evidenciou que os sintomas de pacientes diabéticos uma vez infectados pelo coronavírus, estão relacionados com um maior risco para o agravamento das complicações clínicas da infecção. O tratamento do diabetes está relacionado à melhora dos níveis glicêmicos, podendo contribuir para um melhor controle de diversos aspectos relacionados ao DM.

CONCLUSÃO

Após a avaliação do estudo, concluiu-se que a diabetes *mellitus* tipo 2 pode acentuar os danos provocados pela infecção por SARS-CoV-2, uma vez que essas condições fragilizam as defesas do organismo, intensificando a hipercitocinemia inflamatória e contribuindo para um quadro agravado de pneumonia e a evolução para síndrome da angústia respiratória aguda, causando nesses pacientes um tempo de internação mais prolongado que o normal, maior tempo em ventilação mecânica e um maior número de mortes, quando comparados à pacientes com controle glicêmico eficiente.

A associação do diabetes com a COVID-19 torna os pacientes mais suscetíveis a fase grave da infeção, até então, evidenciada pela exacerbação da resposta inflamatória. Sendo assim, concluiu-se que pacientes com controle glicêmico e tratamento adequado tem uma melhora na imunidade celular e consequente melhores respostas quando infectados pelo coronavírus. Com os níveis de açúcar no sangue controlados, o risco de complicações pela COVID-19 é muito menor e quase igual ao das pessoas sem diabetes.

Evitar as complicações é o melhor caminho neste momento, medidas de prevenção tanto do diabetes quanto da COVID-19 são essenciais neste atual cenário crítico de pandemia vivido por todo o mundo.

Embora o conhecimento das características do vírus e da sua virulência (tais como variantes resistentes) esteja avançando rapidamente, novos estudos ainda se fazem necessários para identificar e confirmar todas as peculiaridades do vírus. A interação entre COVID-19 e o diabetes seguramente amplia o campo da pesquisa, onde novas descobertas serão necessárias para responder as perguntas que se avolumam sem respostas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABDI, A. *et al*. Diabetes and COVID-19: A systematic review on the current evidences. Diabetes research and clinical practice, v. 166, p. 108347, 2020.

ACE/AACE. American college of endocrinology/american association of clinical endrocrinologist. Consensus conference on guidelines for glicemyc control (report): world leaders in endocrinology call for new diabetes guideline. Revista Panamericana de Salud Pública, v.10, n.5, p.358-60, 2001.

ARAUJO, L.M.B. *et al*. Tratamento do diabetes mellitus do tipo 2: novas opções. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia, v. 44, n. 6, p. 509-518, 2000.

BARBOSA, J.H.P.; OLIVEIRA, S.L.; SEARA, L.T. Produtos da glicação avançada dietéticos e as complicações crônicas do diabetes. Revista de Nutrição, v. 22, n. 1, p. 113-124, 2009.

BARONE, B. *et al*. Cetoacidose Diabética em Adultos – Atualização de uma Complicação Antiga. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia, v. 51, n. 9, p. 1434-1447, 2007.

BORNSTEIN, S.R. *et al.* Endocrine and metabolic link to coronavirus infection. Nature Reviews Endocrinology, v. 16, n. 6, p. 297-298, 2020.

BRASIL. Área técnica de diabetes e hipertensão arterial. hipertensão arterial sistêmica (HAS) e diabetes mellitus (DM): protocolo/ ministério da saúde. Ministério da Saúde. Departamento de Atenção Básica, 2001. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/cd05_06.pdf. Acesso em: 17 de março de 2021.

BRASIL. Secretaria de vigilância à saúde (SVS): guia de vigilância epidemiológica. Secretarias Estaduais e Municipais de Saúde. Ministério da Saúde, 2020. Disponível em: https://covid.saude.gov.br/. Acesso em: 17 de março de 2021.

DAMIANI, D.U. & DAMIANI, D.A. Complicações hiperglicêmicas agudas no diabetes melito tipo 1 do jovem. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia, v. 52, n. 2, p. 367-374, 2008.

DAVIDSON, M.B. *et al.* Relationship between fasting plasma glucose and glycosylated hemoglobin: potential for false-positive diagnoses of type 2 diabetes using new diagnostic criteria. JAMA Internal Medicine, v. 281, n. 13, p. 1203-1210, 1999.

IDF. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas, v. 9, 2019. Disponível em: https://diabetesatlas.org/. Acesso em: 17 de março de 2021.

GARCIA, L.P. Uso de máscara facial para limitar a transmissão da COVID-19. Epidemiologia e Serviços de Saúde, v. 29, p. e2020023, 2020.

GROSS, J.L. *et al*. Diabetes melito: diagnóstico, classificação e avaliação do controle glicêmico. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia, v. 46, n. 1, p. 16-26, 2002.

HARRIS, M.I. *et al*. Comparison of diabetes diagnostic categories in the U.S population according to the 1997 American Diabetes Association and 1980-1985 World Health Organization diagnostic criteria. Diabetes care, v. 20, n. 12, p. 1859-1862, 1997.

HUSSAIN, A.; BHOWMIK, B.; MOREIRA, N.C.V. COVID-19 and diabetes: Knowledge in progress. Diabetes research and clinical practice, p. 108142, 2020.

LIM, S. *et al.* COVID-19 and diabetes mellitus: from pathophysiology to clinical management. Nature Reviews Endocrinology, p. 1-20, 2020.

MERCANTIL, M. Vital surveillances: the epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19). Our world in data, 2020. Disponível em: https://monitormercantil.com.br/notificacao-do-diabetes-mellitus-na-pandemia-da-covid-19. Acesso em: 16 de março de 2021.

PAULES, C.I.; MARSTON, H.D.; FAUCI A.S. Coronavirus infections—more than just the common cold. JAMA, v. 323, n. 8, p. 707-708, 2020.

RACHE, B. *et al.* Necessidades de infraestrutura do SUS em preparo à COVID-19: leitos de UTI, respiradores e ocupação hospitalar. Instituto de Estudos para Políticas de Saúde, p.5-5, 2020.

SCHEFFEL, R.S. *et al.* Prevalência de complicações micro e macrovasculares e de seus fatores de risco em pacientes com diabetes melito do tipo 2 em atendimento ambulatorial. Revista da Associação Médica Brasileira, v. 50, n. 3, p. 263-267, 2004.

SCHUMALFUSS, J.M. *et al*. Diabetes Melito gestacional e as implicações para o cuidado de enfermagem no pré-natal. Revista Cogitare Enfermagem. V. 19, n. 4, p. 815-822, 2014.

SHAW, J.E.; SICREE, R.A.; ZIMMET, P.Z. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. Diabetes research and clinical practice, v. 87, n. 1, p. 4-14, 2010.

SILVA, A. *et al.* Manifestações clínicas e laboratoriais da COVID-19 em pessoas com diabetes: revisão integrativa. Revista Enfermagem Atual In Derme, v. 93, p. e-020010, 2020.

SBD. Sociedade brasileira de diabetes. Conduta Terapêutica no Diabetes Tipo 2 – Algoritmo SBD 2014. Posicionamento Oficial SBD nº 01/2014, 2014. Disponível em: https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/2017/posicionamento-2.pdf. Acesso em: 15 março. 2021.

SBD. Sociedade brasileira de diabetes. Diretrizes para tratamento e acompanhamento do diabetes mellitus, 2007. Telessaude - Unifesp, 2019. Disponível em: https://telessaudeunifesp.medium.com/dia-internacional-do-diab%C3%A9tico-be17b59c60c. Acesso em: 17 de março de 2021.

SBMEE. Sociedade brasileira de medicina do exercício e do esporte. Informe da sociedade brasileira de medicina do exercício e do esporte sobre exercício físico e o coronavírus (COVID-19). Disponível em: http://www.medicinadoesporte.org.br/wp-content/uploads/2020/03/sbmee_covid19_final.pdf. Acesso em: 17 de março de 2021.

WHO. World health organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation. Part 1, Diagnosis and classification of diabetes mellitus, 1999. Disponível em: https://apps.who.int/iris/handle/10665/66040. Acesso em: 15 de março de 2021.

WU, Z. & MCGOOGAN, J. M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus dis - ease 2019 (COVID-19) outbreak in china: summary of a report of 72,314 cases from the chinese center for disease control and prevention. JAMA, v. 323, n. 13, p. 1239-1242, 2020.

ZHU, N. *et al.* A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. New England journal of medicine, v. 382, p.727-33, 2020.

Capítulo 10

AVALIAÇÃO RADIOLÓGICA PULMONAR DE PROFISSIONAIS DA ÁREA DA SAÚDE ACOMETIDOS POR COVID-19 EM UM HOSPITAL ONCOLÓGICO DO ESTADO DO PARÁ

ADALBERTO CERQUEIRA DE CARVALHO NETO[1]
TIRÇA NAIARA DA SILVA IÚDICE2
BRUNO ALBERTO FALCÃO PEREIRA3

1Residente do Curso de Residência Médica em Radiologia e Diagnóstico por Imagem do Hospital Ophir Loyola/Universidade do Estado do Pará.
2Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Biologia Parasitária na Amazônia da Universidade do Estado do Pará/Instituto Evandro Chagas.
3Coordenador do Curso de Residência Médica em Radiologia e Diagnóstico por Imagem da do Hospital Ophir Loyola/Universidade do Estado do Pará

Palavras- chave: COVID-19; Pneumonia viral; Tomografia computadorizada multidetectores.

INTRODUÇÃO

A COVID-19 é uma doença respiratória causada por uma nova variante dos coronavírus, um vírus de RNA de fita simples de sentido positivo, SARS-CoV-2, que se assemelha 90% com o SARS-CoV e 50% com o MERS-CoV, responsáveis pela epidemia de 2003 e 2012, respectivamente (SINGHAL, 2020). Os primeiros casos foram registrados em uma cidade chinesa em dezembro de 2019, devido ao alto potencial de transmissibilidade de homem para homem, em março de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou estado de pandemia (ROTHAN *et al*., 2020).

Os indivíduos mais suscetíveis são aqueles com comorbidades, como diabetes, hipertensão e doenças cardiovasculares, principalmente aqueles acima de 45 anos. Estes são mais propensos a desenvolver casos graves e ser encaminhados para unidades de terapia intensiva, e, por isso, sua mortalidade é maior. Além disso, foi observada a maior incidência de casos em indivíduos do sexo masculino, entretanto ainda não há explicações mais concretas sobre esse achado (SINGHAL, 2020).

Destacam-se também os profissionais da saúde que estão na linha de frente do combate à SARS-CoV-2, como outro grupo de alto risco de infectação por conta da exposição ao vírus (KOH, 2020; ZHOU *et al*., 2020). De acordo com o *Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic* (2020), na China, um total de 1.716 profissionais da saúde foram infectados e 5 morreram (0,3%) durante o início da curva epidemica.

O quadro clínico causado pelo novo coronavírus pode variar de casos assintomáticos à síndrome respiratória aguda grave, podendo levar a morte (WU *et al*., 2020). A COVID-19 possui taxa de 3% de letalidade e cerca de 15% de quadros severos, caracterizados principalmente pela síndrome respiratória aguda grave (WU *et al*., 2020).

Segundo *Centers Disease Control and Prevention* os sintomas podem surgir de 2 a 14 dias após a exposição ao vírus (CDC, 2021). Pacientes assintomáticos ou com sintomas leves da doença (quadro gripal) são cerca de 81% dos casos registrados, comumente apresentam febre, tosse e dispneia, bem como, de maneira menos frequente, astenia, calafrios, dor de garganta, anosmia, disgeusia, cefaleia, diarreia e vômitos. Essas manifestações podem variar de leves à severas, podendo o paciente evoluir com dificuldade respiratória, dor torácica persistente e estado confusional, os quais podem oferecer perigo à vida (WU *et al*., 2020).

Ademais, a doença também pode levar a complicações potencialmente fatais, a exemplo de insuficiência respiratória, problemas cardíacos (arritmias e cardiomiopatias), lesão renal aguda, infecções secundárias bacterianas e virais e falência múltipla de órgãos (CDC, 2020).

Para detectar o vírus, os principais protocolos são sorológicos, testes rápidos e moleculares, sendo o RT-PCR (*Reverse-Transcriptase Polymerase Chain Reaction)* considerado padrão ouro pela Organização Mundial da Saúde para confirmar os casos suspeitos na fase aguda, devido à alta especificidade e sensibilidade (AHN *et al*., 2020; WANG *et al*., 2020).

No entanto, testes sorológicos apresentam especificações laboratoriais rigorosas e necessitam de longo prazo para a disponibilidade dos resultados. Além do mais, alguns pacientes suspeitos para COVID-19 podem apresentar inicialmente resultados

sorológicos falso-negativos, o que é prejudicial para o controle da disseminação da doença (LI & XIA, 2020).

O teste rápido é uma opção onde é detectado a presença de anticorpos (IgG e IgM) e o resultado é disponível em apenas 30 minutos após a realização (ZHAI *et al*., 2020).

Com amparo em achados radiológicos descritos por médicos radiologistas, a Comissão Nacional de Saúde da República da China definiu critérios diagnósticos para pneumonia viral (LI & XIA, 2020).

Desta forma, a Tomografia Computadorizada (TC) tem sido utilizada como um importante complemento ao RT-PCR para o diagnóstico da pneumonia por COVID-19 no atual contexto epidêmico, devido a sua larga disponibilidade, rapidez e alta sensibilidade. Vários relatos têm sido descritos como achados típicos, os quais são caracterizados predominantemente por opacidades em vidro fosco, associados a áreas de consolidações focais, com predominância subpleural e distribuição bilateral (GUILLO *et al*., 2020).

O estudo teve como objetivo investigar os parâmetros radiológicos pulmonares em profissionais da área da saúde acometidos pela COVID-19 em um Hospital de referência no tratamento oncológico no Estado do Pará.

MÉTODO

Aspectos éticos

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do hospital referência no tratamento oncológico do estado do Pará em 26.06.2020 com o parecer de número: 4.115.069.

Tipo de estudo e local de estudo

Trata-se de um estudo observacional prospectivo e retrospectivo, realizado no Hospital Ophir Loyola, referência no tratamento oncológico do estado do Pará, no período de 15 de março de 2020 a 30 de novembro de 2020. O estudo envolveu os setores da Divisão de Diagnóstico por Imagem (DDI) e Grupo de Trabalho e Assistência aos Servidores (GTAS).

Participantes do estudo

Os participantes foram selecionados por meio da listagem de pacientes testados positivos para COVID-19 disponível no banco de dados do GTAS. A partir disso, foi possível selecionar os exames de imagem de tomografia de tórax no banco de dados do DDI para análise radiológica. Um total de 139 participantes tiveram seus exames avaliados, considerando que a amostra foi composta por servidores do hospital onde foi conduzido o estudo, que tiveram diagnóstico confirmado para COVID-19 e que realizaram exames de imagem (Tomografia computadorizada de tórax) para análise radiológica.

Critérios de inclusão e exclusão

Critério de inclusão: Foram incluídos profissionais da área da saúde com vínculo funcional no hospital Ophir Loyola, no estado do Pará, os quais obtiveram confirmação da infecção através do teste de anticorpo realizado pelo Hospital (SARS-CoV-2 LVondfo) no período de 15 de março de 2020 a 30 de novembro de 2020.

Critério de exclusão: Servidores que não tenham dados de imagem disponíveis na Divisão de Diagnóstico por Imagem do hospital.

Especificidade do equipamento e aquisições de imagens

As imagens foram obtidas do programa *Picture Archiving and Communication System* (PACS), onde são armazenadas as imagens capturadas pelo equipamento de Tomografia Computadorizada GE de 128 canais pertencente ao local que foi realizado o estudo. Para captura da imagem pelo equipamento, os participantes foram colocados na posição supina com os braços estendidos e em apneia inspiratória, quando possível, dependendo do quadro clínico do paciente. Os exames foram realizados sem utilização de meio de contraste endovenoso.

Análise dos dados

As informações da caracterização amostral foram tabuladas no *software Microsoft® Office Excel® 2016* para montagem do banco de dados com os resultados e em seguida analisados para aplicação de uma estatística descritiva para uma posterior apresentação em tabelas.

Riscos e benefícios

Não houve riscos de exposição dos pesquisadores ao novo coronavírus (SARS-CoV-2), visto que o presente estudo usou apenas informações retiradas dos bancos de dados dos setores da DDI e do GTAS, garantida, sempre que possível, a anonimização dos dados descritos pela Lei Nº 13.853, de 8 de julho de 2019 de proteção de dados (BRASIL, 2019). Dessa forma, foi possível fazer análise dos achados de imagem que geraram dados para comparações com possíveis futuras complicações pulmonares, bem como fornecer dados estatísticos do grau de envolvimento pulmonar dos servidores acometidos por COVID-19 que participaram do estudo.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Durante o período do estudo um total de 344 profissionais de saúde do hospital foi selecionado por terem seus exames laboratoriais reagentes para SARS-CoV-2 através do teste de anticorpo realizado pelo hospital. Todavia, um total de 205 (59,6%) foi excluído, pois não realizaram TC de tórax, sendo então avaliadas 139 (40,4%) tomografias. Destas, 89 (64%) TCs tinham alterações de imagem, que foram descritas no presente trabalho. Haja vista que tomografias de tórax normais são encontradas em (10,6%) de pacientes sintomáticos e com RT-PCR positivo (ADAMS *et al.*, 2020). Apesar dos exames de imagem ser frequentemente normais nos primeiros 4-5 dias dos sintomas iniciais, um número substancial de casos sintomáticos em estágios tardios apresentam-se também normais (WANG *et al.*, 2020). A incidência de exames tomográficos sem alteração em pacientes assintomáticos com COVID-19 é considerada mais alta ainda, com estimativa de cerca de (46%) (INUI *et al.*, 2020).

A sensibilidade da TC de tórax no nosso estudo foi de (64%), aproximando-se da relatada na por Albtoush *et al.* (2020) e Werberich *et al.* (2020), sensibilidade de (60,1%) e (61,5%), com amostras de 302 e 78 pacientes, respectivamente. No entanto, no trabalho de Ai *et al.* (2020), com uma população de 601 pacientes, observou-se uma sensibilidade ainda maior (97%).

Quanto ao gênero, 64 (71,9%) parcitipantes eram do sexo feminino e 25 (28,1%) do sexo masculino, conforme a Tabela 10.1. A idade dos participantes pesquisados variou de 26 anos, até participantes com idade de 78 anos, com média aritmética de 50.1 anos, sendo a faixa de 40 a 59 anos (57,3%) mais acometida que as demais (Tabela 10.1).

Tabela 10.1. Variáveis demográficas de participantes com COVID-19.

Variáveis	Nº de participantes	%
Sexo		
Feminino	64	71,9
Masculino	25	28,1
Faixa etária		
< 30	2	2,2
30 a 39	18	20,2
40 a 49	23	25,8
50 a 59	28	31,5
60 a 69	13	14,6
≥ 70	5	5,6

Fonte: Banco de dados da DDI e do GTAS/Hospital Ophir Loyola.

Foram encontradas lesões multifocais em 81 participantes (91%) no primeiro exame realizado. Nos 8 participantes restantes (9%) foram encontrados lesões únicas (Tabela 10.2), sendo que 7 (87,5%) se apresentaram no lobo inferior direito e 1 (12,5%) ocorreu no lobo inferior esquerdo. Em relação à distribuição das lesões, 69 participantes (77,5%) tiveram lesões com distribuição predominante periférica e posterior; e 20 participantes (22,5%) apresentaram lesões com distribuição combinada periférica e central. Não foram observadas lesões com distribuição unicamente central (Tabela 10.2).

Quanto à localização, 79 participantes (88,8%) apresentavam lesões no lobo inferior dos pulmões, 46 participantes (51,7%) no lobo superior e 44 participantes (49,4%) no lobo médio. Houve predomínio de lesões nos lobos inferiores (Tabela 10.2). O acometimento pulmonar foi multilobar em 76 participantes (85,4%) e unilobar/bilobar em 13 participantes (15,7%), havendo predomínio de lesões multilobares (Tabela 10.2).

Quando à lateralidade das lesões, em 75 participantes (84,3%) foram bilaterais, enquanto em 14 (15,7%) foram unilateral (Tabela 10.2). Quando o padrão foi unilateral, houve predomínio do acometimento do pulmão direito, com 13 participantes (93%) apresentando lesões somente à direita e apenas 1 participante (7%) apresentou lesão somente no pulmão esquerdo.

Resultados similares foram encontrados no estudo de Albtoush *et al.* (2020) com 309 participantes, que também descreveram a preferência das lesões no pulmão direito quando eram unilaterais e que o lobo inferior direito era o mais acometido de uma maneira geral. Além disso, observou-se o predomínio das lesões nos lobos inferior (88,8%), seguida pelos lobos superiores (51,7%) e médios (49,4%), assemelhando-se aos dados descritos nos estudos de Albtoush *et al.* (2020) e Shi *et al.* (2020).

Na revisão sistemática de Sun *et al.* (2020) foi encontrado padrões de distribuição tal qual observamos nas imagens, onde a distribuição periférica e posterior foi mais frequente do que a periférica e central, 77,5% e 22,5% respectivamente, não sendo observados estudos tomográficos com padrão de distribuição exclusivamente central.

Tabela 10.2. Categorização lesional de participantes com COVID-19

Categorias	Nº de participantes	%
Quantidade de lesão		
Multifocal	81	91,0
Unifocal	8	9,0
Distribuição da lesão		
Periférica + Posterior	69	77,5
Periférica + Central	20	22,5
Central	-	-
Localização de lesões identificadas		
Lobo Inferior	79	88,8
Lobo Superior	46	51,7
Lobo Médio	44	49,4
Acometimento pulmonar		
Multilobar	76	85,4
Unilobar/Bilobar	13	14,6
Lateralidade		
Bilateral	75	84,3
Unilateral	14	15,7

Fonte: Banco de dados da DDI e do GTAS/Hospital Ophir Loyola.

Em relação aos achados pulmonares, foram encontrados padrões como opacidades em vidro fosco em 77 participantes (86,5%), sendo encontrado como padrão único em 33 participantes (37,1%) ou em associação com os focos de consolidação em 44 participantes (49,4%) (Tabela 10.3). Quanto às consolidações, foram encontradas em 52 participantes (58,4%), encontradas como padrão único em 8 participantes (9%) ou em associação com as opacidades em vidro fosco em 44 participantes (49,4%) (Tabela 10.3).

Nos achados adicionais, foram encontrados derrame pleural em 2 participantes (2,2%); esteatose hepática em 14 participantes (15,7%); derrame pericárdico em 1 participante (1,1%); cardiomegalia em 3 participantes (3,4%) e linfonodos mediastinais em 16 participantes (18%), sendo esse último aumentados em número, sem configurar linfonodomegalias (Tabela 10.3).

De acordo com a análise feita nos exames de TC, observou-se achados frequentes de padrão e de distribuição das alterações - padrão de opacidades em vidro fosco com ou sem consolidação; envolvimento bilateral; distribuição periférica e posterior; multifocal; multilobar e predomínio de lesões nos lobos inferiores - que podem ser usados para o diagnóstico da COVID-19. Paralelamente, Salehi *et al.* (2020) relataram em seu estudo observações como essas para diagnóstico da COVID-19.

Dentre os sinais primários, as opacidades em vidro fosco, isoladas ou em associação com consolidações, representaram as alterações pulmonares mais frequentes nesta pesquisa. Consolidações isoladas foram menos comuns. Resultados similares foram demonstrados nas revisões sistemáticas de Sun *et al.* (2020); Salehi *et al.* (2020) e Ojha *et al.* (2020).

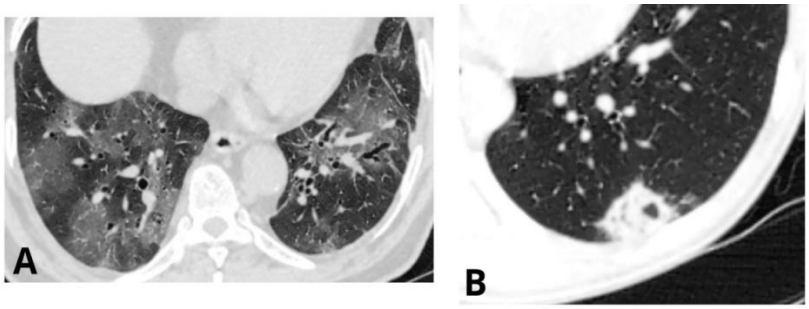
Tabela 10.3. Achados na TC de tórax de participantes com COVID-19

Achados	Nº de participantes	%
Padrão		
Vidro Fosco + Consolidação	44	49,4
Vidro Fosco	33	37,1
Consolidação	8	9,0
Padrão Reticular	33	37,1
Pavimentação em Mosaico	15	16,9
Linhas Subpleurais	20	22,5
Broncogramas Aéreos	19	21,3
Espessamento Vascular	10	11,2
Sinal do Halo em Vidro Fosco	10	11,2
Sinal do Halo Reverso	1	1,1
Adicionais		
Esteatose Hepática	14	15,7
Linfonodos Mediastinais	16	18,0
Derrame Pleural	2	2,2
Derrame Pericárdico	1	1,1
Cardiomegalia	3	3,4

Fonte: Banco de dados da DDI e do GTAS/Hospital Ophir Loyola.

Opacidades em vidro fosco são definidas como aquelas que não obscurecem as margens vasculares ou brônquicas adjacentes (Figura 10.1A), enquanto a consolidação é o oposto (Figura 10.1B). O desenvolvimento de consolidações pode estar relacionado com a progressão da doença após duas semanas de início dos sintomas, enquanto as opacidades em vidro fosco tendem a preceder e ocorrer antes desse período (CAROTTI *et al*., 2020).

Figura 10.1. Diferenciação dos achados nas imagens de TC de tórax de participantes com COVID-19



Legenda: 10.1A: opacidades em vidro fosco; **10.1B:** consolidação. **Fonte:** Banco de dados da DDI e do GTAS/Hospital Ophir Loyola.

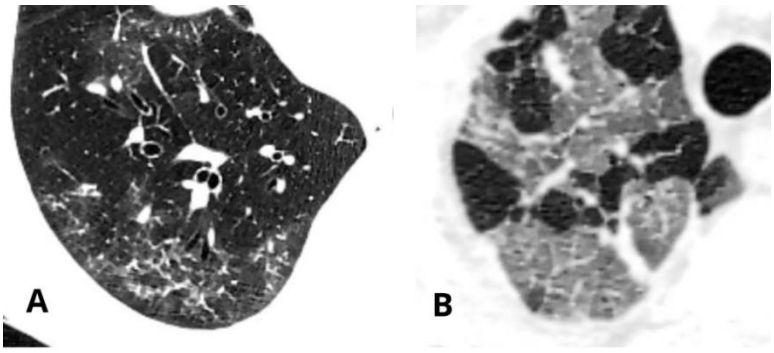
Outro sinal primário observado nesse estudo foi o padrão reticular, que segundo Hansell *et al.* (2008) é um conjunto de opacidades lineares (Figura 10.2A) relacionadas ao espessamento dos septos inter e intralobulares, sendo encontrado com mais frequência com a progressão da doença (CAROTTI *et al*., 2020). No presente estudo esse padrão de imagem foi o

3º mais comum, após os padrões de vidro fosco e consolidação, achado também encontrado no trabalho de Shi *et al.* (2020).

O padrão de pavimentação em mosaico (Figura 10.2B) é definido como a presença de opacidades em vidro fosco associadas com espessamento dos septos interlobulares, podendo ser considerado um sinal de progressão para o estágio de pico da doença (CAROTTI *et al.*, 2020). No atual estudo esse padrão foi encontrado em (16,8%) dos casos, semelhante ao descrito no estudo de Li *et al.* (2020) que esteve presente em (5-36%) dos participantes com COVID-19.

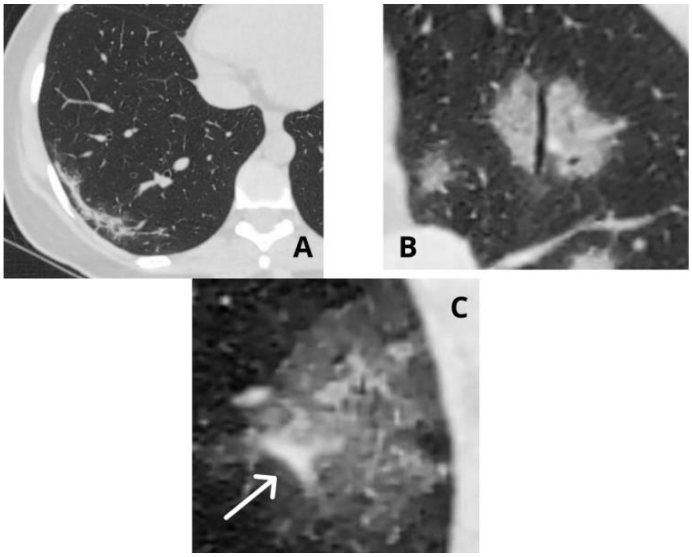
Os sinais secundários encontrados foram as linhas subpleurais (22,5%); broncogramas aéreos (21,3%); espessamento vascular (11,2%); sinal do halo (11,2%) e sinal do halo reverso (1,1%) (Figuras 10.3A a 10.3C) respectivamente.

Figura10.2. Sinais primários observados nas imagens de TC de tórax de participantes com COVID-19.



Legenda: 10.2A: padrão Reticular; **10.2B**: pavimentação em Mosaico**. Fonte:** Banco de dados da DDI e do GTAS/Hospital Ophir Loyola.

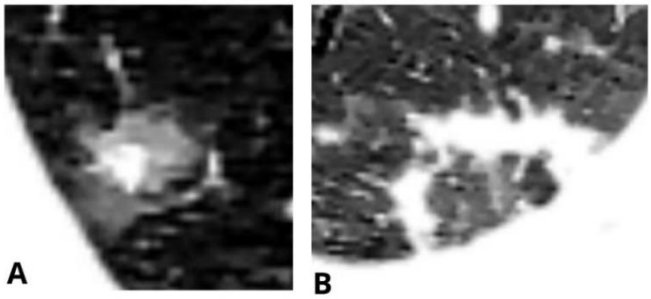
Figura 10.3. Sinais secundários observados nas imagens de TC de tórax de participantes com COVID-19.



Legenda: 10.3A: Linha Subpleural; **10.3B**: Broncograma aéreo; **10.3C**: Espessamento vascular. **Fonte:** Banco de dados da DDI e do GTAS/Hospital Ophir Loyola.

O sinal do halo (Figura 10.4A) é descrito como um nódulo ou massa circundado por opacidade em vidro fosco e o sinal do halo reverso (Figura 4B) como um foco arredondado de vidro fosco central circundado por uma área de consolidação (CAROTTI *et al*., 2020). Esses sinais inespecíficos foram encontrados em (17,6%) (sinal do halo) e (3,8%) (sinal do halo reverso) no estudo de Li *et al.* (2020).

Figura 10.4. Sinais inespecíficos observados nas imagens de TC de tórax de participantes com COVID-19.



Legenda: 10.4A: Sinal do Halo; **10.4B**: Sinal do Halo Reverso. **Fonte**: Banco de dados da DDI e do GTAS/Hospital Ophir Loyola.

Em relação a extensão das lesões, foi classificada em grau leve (<25%), moderado (25-50%) e grave (>50%), sendo evidenciado que 69 participantes (77,5%) apresentavam menos de 25% dos campos pulmonares acometidos pela doença, 11 participantes (12,4%) apresentavam acometimento moderado, entre 25 a 50%, e 9 (10,1%) participantes apresentavam um grau grave de acometimento pulmonar (Tabela 10.4). Dentro dessa parcela com acometimento grave, 5 participantes (55,6%) apresentaram consolidação entre (50-75%) e 4 participantes (44,4%) com mais de (75%) de acometimento pulmonar.

A média das idades dos participantes de acordo com a classificação da extensão foi: leve (<25%) com média de 47,2 anos; moderado (25-50%) com média de 54,6 anos; grave (>50%) apresentando uma média de idade de 65,4 anos (Tabela 10.4).

Tabela 10.4. Classificação e diferenciação da extensão lesional observadas nas imagens de TC de tórax de participantes com COVID-19.

Extensão	Nº de participantes	%	Média de idade dos participantes (anos)	Classificação da extensão
<25%	69	77,5	47,2	Leve
25-50%	11	12,4	54,6	Modero
>50%	9	10,1	65,4	Grave

Fonte: Banco de dados da DDI e do GTAS/Hospital Ophir Loyola.

A extensão do acometimento pulmonar considerada grave (>50%) esteve mais presente nos participantes com a média de idade de 65,4 anos. Corroborando com Song *et al.* (2020), o

qual mostrou que participantes com mais de 50 anos, apresentavam maior extensão de acometimento pulmonar e que estes tendem a apresentar predominantemente consolidações, enquanto que jovens tendem a apresentar mais opacidades em vidro fosco.

Em relação à classificação radiológica CO-RADS, a maior parte dos participantes, 75 (84,3%), foram classificados na categoria 5, enquanto que os demais participantes foram enquadrados nas categorias 4 e 3, 6 (6,7%) e 8 (9%), respectivamente (Tabela 10.5). De acordo com a classificação temporal, 20 participantes (22,5%) estavam no estágio inicial; 26 participantes (29,2%) no estágio progressivo; 29 participantes (32,6%) no estágio de pico e 14 participantes (15,7%) no estágio tardio (Tabela 10.5).

Tabela 10.5. Classificação dos achados nas imagens de TC de tórax dos participantes com COVID-19

Classificação	Nº de participantes	%
Radiológica CO-RADS		
Categoria 3	8	9,0
Categoria 4	6	6,7
Categoria 5	75	84,3
Temporal (estágio)		
Precoce	20	22,5
Progressivo	26	29,2
Pico	29	32,6
Tardio	14	15,7

Fonte: Banco de dados da DDI e do GTAS/Hospital Ophir Loyola.

A classificação CO-RADS é um sistema de avaliação categórica para TC de tórax em pacientes com sintomas respiratórios, representando o nível de suspeita de envolvimento pulmonar para COVID-19 (PROKOP *et al.*, 2020). Dessa forma, foram classificados como CO-RADS de categoria 3, 9% dos participantes; CO-RADS categoria 4, 6,7% dos participantes e CO-RADS categoria 5, 84,3% dos participantes.

A classificação CO-RADS 1 implica em baixo nível de suspeita, baseado em achados não infecciosos ou normais. O CO-RADS 2 indica baixo nível de suspeita, com achados infecciosos não típicos para COVID-19, como exemplo consolidações lobares ou segmentares, opacidades em "árvore em brotamento", cavitações e outros. O CO-RADS 3 indica achados indeterminados, podendo ser encontrados tanto em pneumonias virais como em causas não infecciosas, a exemplo da opacidade em vidro fosco única ou em localização central. O CO-RADS 4 implica nível de suspeita alto, mas também mostra sobreposição de achados com outras pneumonias virais, como, por exemplo, as opacidades em vidro fosco unilaterais ou associado com outras patologias, como o enfisema. O CO-RADS 5 indica nível de suspeita muito alto, com opacidades em vidro fosco e consolidações bilaterais, com distribuição periférica, predominando nos lobos inferiores (PROKOP *et al.*, 2020; BELLINI *et al.*, 2020).

Aproximadamente quatro estágios da COVID-19 foram descritos na tomografia

computadorizada de tórax. O estágio inicial (0-5 dias após o início dos sintomas) é caracterizado por exame normal ou opacidades em vidro fosco predominantes. O estágio progressivo (5-8 dias após o início dos sintomas) é caracterizado por aumento no número das opacidades em vidro fosco e padrão de pavimentação em mosaico. O estágio de pico (9-13 dias após o início do quadro clínico) é caracterizado por consolidações predominantes. E o estágio tardio (>14 dias do início do quadro clínico) é caracterizado por redução gradual das opacidades em vidro fosco e consolidações, sinais de fibrose como bandas parenquimatosas, distorção arquitetural e bronquiectasias de tração (WANG *et al*., 2020).

A avaliação temporal da doença foi feita apenas com os achados de imagem, classificando-os de acordo com os padrões de TC predominantes. Estudos posteriores podem ser realizados com o objetivo de verificar se há concordância com o tempo de evolução clínica.

CONCLUSÃO

Imagens tomográficas podem ajudar no diagnóstico inicial, estratificação e seguimento dos pacientes com COVID-19. Os achados mais comuns são o acometimento bilateral, periférico e posterior, focos de opacidade em vidro fosco com ou sem consolidações, predominando nos lobos inferiores e com distribuição multifocal. Portanto, é importante que os médicos radiologistas e clínicos estejam familiarizados com as várias manifestações da COVID-19 na tomografia de tórax, para que possam tomar decisões eficazes de manejo e tratamento.

Os resultados foram consistentes com o observado na literatura e sugerem que idade é um fator de risco de lesão pulmonar mais grave, logo, estes precisam ser tratados precocemente e mais ativamente que pacientes jovens. No entanto, não podemos inferir que os profissionais da área da saúde apresentam quadros mais graves em virtude da exposição a uma carga viral maior.

Como limitações do nosso estudo podemos notar que por ser uma doença nova, carece de dados de imagem em longo prazo e com tamanho amostral maior, para evitar desvios na comparação dos resultados dos achados tomográficos. Desta forma, outros estudos mais robustos devem ser realizados, sobretudo com contigente amostral maior, a fim de se obter resultados mais consistentes e fidedignos.

Dados clínicos são importantes para definir o tempo de evolução da doença e correlacionar com os achados de imagem. Desse modo, trabalhos posteriores podem ser realizados com estas informações para se atingir resultados mais completos. Além disso, pesquisas adicionais são necessárias para observar se as variações genéticas do vírus produzirão novas manifestações tomográficas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADAMS, H.J.A. *et al*. Systematic review and meta-analysis on the value of chest CT in the diagnosis of coronavirus disease (COVID-19): sol scientiae, Illustra Nos. American Journal of Roentgenology, v. 215, p. 1342-1350, 2020.

AHN, D.G. *et al*. Current status of epidemiology, diagnosis, therapeutics, and vaccines for novel coronavirus disease 2019 (COVID-19). Journal of Microbiology and Biotechnology, v. 30, p. 313-324, 2020.

AI, T. *et al.* Correlation of chest CT and RT-PCR testing for coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: A report of 1014 cases. Radiology, v. 296, p. 32-40, 2020.

ALBTOUSH, O.M. *et al*. Chest CT scan features from 302 patients with COVID-19 in Jordan. European Journal of Radiology, v.7, p.1-6, 2020.

BELLINI, D. *et al.* Diagnostic accuracy and interobserver variability of CO-RADS in patients with suspected coronavirus disease-2019: a multireader validation study. European Radiology, p. 1-9, 2020.

BRASIL. Lei Nº 13.853, de 8 de julho de 2019**.** Altera a Lei nº 13.709, de 14 de agosto de 2018, para dispor sobre a proteção de dados pessoais e para criar a autoridade nacional de proteção de dados; e dá outras providências. Brasília, 2019. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2019-2022/2019/lei/l13853.htm/. Acesso em 21 fev. 2020.

CAROTTI, M. *et al.* Chest CT features of coronavirus disease 2019 (COVID-19) pneumonia: key points for radiologists. La Radiologia Medica, v. 25, p. 636-646, 2020.

CDC. Centers for disease control and prevention. Interim clinical guidance for management of patients with confirmed coronavirus disease (COVID-19), 2020. Disponível em: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html. Acesso em: 06 mai. 2020.

CDC. Centers for disease control and prevention. Symptoms of coronavirus, 2021. Disponível em: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/symptoms-testing/symptoms.html. Acesso em: 27 Mar. 2021.

EPIDEMIOLOGY WORKING GROUP FOR NCIP EPIDEMIC. Response. chinese center for disease control and prevention. Zhonghua liu xing bing xue za zhi = Zhonghua liuxingbingxue zazhi, v.41, n. 2, p. 145–151, 2020.

GUILLO, E. *et al.* COVID-19 pneumonia: diagnostic and prognostic role of CT based on a retrospective analysis of 214 consecutive patients from Paris, France. European Journal of Radiology, v. 131, p.1-5, 2020.

HANSELL, D.M. *et al*. Fleischner society: glossary of terms for thoracic imaging. Radiology, v. 246, p. 697–722, 2008.

INUI, S. *et al*. Chest CT findings in cases from the cruise ship "Diamond Princess" with coronavirus disease 2019 (COVID-19). Radiology: Cardiothorac Imaging, v. 2, p.1-7, 2020.

KOH, D. Occupational risks for COVID-19 infection. Occupational Medicine (Oxford, England), v. 70, p 3–5, 2020.

LI, K. *et al*. The clinical and chest CT features associated with severe and critical COVID-19 pneumonia. Investigative radiology, v. 55, p. 327-331, 2020.

LI, Y. & XIA, L. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Role of chest CT in diagnosis and management. American Journal of Roentgenology, v. 214, p. 1280-1286, 2020.

OJHA, V. *et al*. CT in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review of chest CT findings in 4410 adult patients. European Radiology, v. 30, p. 6129-6138, 2020.

PROKOP, M. *et al*. CO-RADS – a categorical CT assessment scheme for patients with suspected COVID-19: definition and evaluation. Radiology, v.296, p. 97-104, 2020.

ROTHAN, A.H. *et al*. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. Journal of Autoimmunity, v.109, p. 1-4, 2020.

SALEHI, S. *et al.* Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review of imaging findings in 919 patients. American Journal of Roentgenology, v. 215, p. 87-93, 2020.

SHI, H. *et al*. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. The Lancet Infectious Diseases, v. 20, p. 425-434, 2020.

SINGHAL, T. A review of coronavirus disease-2019 (COVID-19). The Indian Journal of Pediatrics, v. 87, p 281-286, 2020.

SONG, F. *et al*. Emerging 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) pneumonia. Radiology, v. 295, p. 210–217, 2020.

SUN, Z. *et al*. A systematic review of chest imaging findings in COVID-19. Quantitative imaging in medicine and surgery, v. 10, p. 1058-1079, 2020.

WANG, C. *et al.* A novel coronavirus outbreak of global health concern. Lancet, v. 395, p. 470-473, 2020.

WANG, Y. *et al*. Temporal changes of CT findings in 90 patients with COVID-19 pneumonia: a longitudinal study. Radiology, v. 296, p. 55-64, 2020.

WERBERICH, G.M. *et al.* Computed tomography findings in a Brazilian cohort of 48 patientes with pneumonia due to coronavirus disease. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, v. 53, p.1-7, 2020.

WU, J. *et al*. Chest CT findings in patients with coronavirus disease 2019 and Its relationship with clinical features. Investigative Radiology, v. 55, p. 257-261, 2020.

ZHAI, P. *et al*. The epidemiology, diagnosis and treatment of COVID-19. International Journal of Antimicrobial Agents, v. 55, p. 105955-105969, 2020.

ZHOU, P. *et al*. Protecting Chinese healthcare workers while combating the 2019 novel coronavirus. Infection Control and Hospital Epidemiology, v. 41, n. 6, p. 745–746, 2020.

Capítulo 11

OS DESAFIOS DE EQUIDADE EM SAÚDE NA PANDEMIA DE COVID-19 E AS FUNÇÕES DAS CIÊNCIAS SOCIAIS

ARTHEMIS SOARES VIEIRA1
LUIZ HENRIQUE ABREU BELOTA1

1Discente – Universidade do Estado do Amazonas (UEA).

Palavras-chave: Determinantes sociais de saúde; Equidade; Pandemia covid-19.

INTRODUÇÃO

Com a pandemia do novo coronavírus - Covid-19, a doença causada pelo Sars-Cov-2, que possui um quadro clínico que varia de infecções assintomáticas para quadros respiratórios graves, diversos problemas sociais vieram à tona, evidenciando a desigualdade social, sobretudo os desafios de se manter a equidade em saúde.

A equidade em saúde é pensada para que qualquer pessoa seja oportunizada de forma justa, a fim de atingir completamente o seu potencial de saúde. Assim, tenta-se mitigar as disparidades evitáveis no estado e nos serviços de saúde, bem como entre os grupos com diferentes níveis de privilégio social (BRAVEMAN, 2006).

A formulação de políticas públicas é fundamental para impactar os determinantes sociais da saúde e assim favorecer o exercício da equidade, proporcionando cidadania plena. Nesse cenário, é importante frisar as funções das ciências sociais diante dos desafios que se apresentam.

Inicialmente, destaca-se que o processo saúde-doença não pode ser dissociado dos aspectos que compõem o bem-estar e, para isso, devem-se alinhar aspectos físico, mental e social. Embora a doutrina filosófica preceitue que o ser humano nunca está satisfeito, é perfeitamente razoável considerar o conjunto de práticas e de elementos que proporcionam a sensação de conforto, segurança e tranquilidade que, por consectário lógico, resulta em bem-estar.

Há vários enfoques que buscam analisar as relações entre a saúde das populações e as condições de vida. O modelo de determinantes sociais de saúde de Dalhgren e Whitehead coloca o indivíduo e suas características como centro e dispõe em níveis os fatores como estilo de vida, seguidos das redes de apoio sociais e comunitárias, e, por fim, macrodeterminantes econômicos, culturais e ambientais. Já o Modelo de Diderichsen e Hallqvist enfatiza a estratificação social na qual os indivíduos ocupam uma posição resultante de mecanismos sociais, como o sistema educacional e o mercado de trabalho.

Sob essa ótica, as condições de bem-estar provocam diferenciais de exposição e suas consequências, como no contexto da pandemia de covid-19, no qual fica evidente a dificuldade encontrada pelo poder público em conter a disseminação do vírus nos agrupamentos urbanos em que predominam trabalhadores de baixa renda e escolaridade. A gnose dos Determinantes Sociais de Saúde - DSS e de seus reflexos com o atual cenário de saúde pública do país possibilita avaliar os impactos socioeconômicos da recessão e redução da renda e a sua relação direta com o sistema de saúde e seu suporte em tempos de pandemia.

A contaminação é facilitada pela distribuição de renda desigual, pois nem todos apresentam as mesmas condições de acesso a abastecimento de água, tratamento de esgoto e outras condições imprescindíveis à manutenção da higiene. Além da insegurança econômica que estimula trabalhadores informais ou de setores não essenciais e menos estáveis a abnegarem as recomendações de isolamento social para saírem de casa em busca de garantir a subsistência familiar.

Diante disso, é pertinente pormenorizar acerca dos desafios da equidade em saúde, na pandemia de covid-19, destacando o papel das ciências sociais na compreensão das dificuldades para a população no que diz respeito ao acesso à saúde de forma integral e universal.

Analisa-se, assim, a proficuidade das ciências sociais na compreensão das

dificuldades para manter a equidade em saúde no cenário da pandemia de covid-19, tendo em vista as desigualdades sociais e suas consequências para a população no que diz respeito ao acesso à saúde de forma integral e universal.

MÉTODO

A metodologia do trabalho se baseia em uma análise acerca do papel das ciências sociais na compreensão das dificuldades em manter a equidade em saúde no cenário da pandemia de covid-19. Quanto à abordagem, trata-se de um estudo qualitativo, de natureza básica, objetivo explicativo e procedimento em pesquisa documental e bibliográfica com base em referências teóricas já publicadas em livros, revistas e artigos acadêmicos e de pesquisa à documentação indireta. Segundo Lakatos & Marconi (2010), a pesquisa bibliográfica não é uma mera representação do que já foi dito ou escrito sobre determinado assunto, mas sim, proporciona o exame de um tema sob novo enfoque ou abordagem, chegando a novas conclusões.

Para o levantamento de dados, utilizou-se como técnica de pesquisa a documentação indireta, com pesquisa documental e bibliográfica, realizando uma busca na literatura em livros, artigos acadêmicos entre outros documentos.

Também serviram como instrumento para coleta de dados as consultas em sistemas informatizados como BVS (*Biblioteca Virtual em Saúde*), LILACS (*Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências Sociais e da Saúde*), Scielo (*Scientific Eletronic Library Online)*.

Além disso, a amostra foi constituída a partir da fundamentação teórica das contribuições de Foucault, Herschmann e Merhy sobre medicina urbana e social o que permitiu posterior análise dos conceitos e apresentação dos resultados.

Após a leitura criteriosa da literatura relacionada ao tema de estudo e indexada em banco de dados da pesquisa, foram compiladas as informações primordiais e realizada uma coleta de informações. A pesquisa teve abordagem qualitativa no levantamento de dados, por permitir compreender a complexidade e os detalhes das informações obtidas. A pesquisa qualitativa é uma relação dinâmica entre o mundo real e o sujeito, isto é, um vínculo indissociável entre o mundo objetivo e a subjetividade do sujeito que não pode ser traduzido em números.

Critérios de seleção

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas português e inglês publicados no período de 2006 a 2021 e livros que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após os critérios de seleção restaram três artigos em língua portuguesa e dois artigos em língua inglesa publicados em revistas científicas; um artigo publicado em Jornal eletrônico e um artigo publicado em Anais de Simpósio; foram elencados 3 livros que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando conceitos de saúde e seus determinantes, medicina social e urbana e os surtos de epidemia ao longo da história, equidade em saúde e seus desafios no combate à covid-19 no Brasil, as dificuldades do isolamento social para populações em condições de vulnerabilidade ou com base na âncora

teórica de determinantes sociais de saúde, intervenções e políticas de saúde pública em epidemias e políticas públicas na pandemia de covid-19.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Conceito de saúde e seus determinantes

A definição de saúde tem sido amplamente discutida nos últimos anos, e, ainda que sem uma clarificação de conceitos, a OMS define como saúde um estado completo de bem-estar físico, mental e social. O que torna o conceito amplo e dinâmico, pois não leva em consideração apenas a ausência de uma enfermidade ou doença, como também abrange um conjunto de fatores determinantes da saúde. Esses vários determinantes influenciam a saúde de diferentes formas e com graus de importância igualmente diferenciados, sendo categorizados em determinantes ambientais, econômicos e sociais.

São exemplos de determinantes ambientais, a poluição da água e do ar, a biodiversidade, o aquecimento global, a qualidade dos transportes, a segurança alimentar, a gestão de resíduos e o ambiente urbano. Já entre os determinantes econômicos estão o desempenho e rendimento econômico do país, situação de emprego, formas de ocupação e habitação. Por fim, são considerados determinantes sociais, a cultura, o estilo de vida, a idade, gênero e etnia, o grau de inclusão social, os comportamentos relacionados com a saúde e as condições de vida e trabalho (CARRAPATO; CORREIA & GARCIA, 2017).

A comissão homônima da OMS define como Determinantes Sociais de Saúde (DSS) as condições nas quais as pessoas vivem e trabalham. Já a Comissão Nacional sobre Determinantes Sociais de Saúde (CNDSS), criada no Brasil em março de 2006, define-os como fatores sociais, econômicos, culturais, étnicos/raciais, psicológicos e comportamentais que influenciam na ocorrência de problemas de saúde e fatores de risco para a população (BUSS & PELEGRINI FILHO, 2007).

Medicina social e urbana e os surtos de epidemia ao longo da história

O psicólogo e filósofo francês Michael Foucault elaborou argumentos sobre medicina social e seu alcance preventivo e curativo ao problematizar a salubridade urbana e trazer o termo medicalização para dar ênfase à influência da medicina no cotidiano das pessoas. A medicina urbana teria a função de controlar a circulação de indivíduos e das coisas e elementos, essencialmente da água e do ar (FOUCAULT, 1998). Para Herschmann & Pereira (1994), a medicina é normatizadora da sociedade e, a partir dessa normatização, ocorre a irrupção dos espaços públicos e privados pelas vigilâncias sanitárias. Já sob a perspectiva de Merhy (1948), a medicina social e a saúde pública entendem o indivíduo como parte do meio de cultura e propagação, portanto, passa a ser objeto da ação de práticas sanitárias de saneamento ambiental, crescimento populacional, aumento do proletariado e consequente surgimento de epidemias urbanas.

A medicina social surgiu na Inglaterra durante a Revolução Industrial com o crescimento populacional, aumento do proletariado e consequente surgimento de epidemias urbanas. Nesse contexto, foi adotado o modelo médico e político de quarentena com regulamento de urgência que previa isolamento das pessoas em suas casas, regime de fiscalização sanitária e a canalização das aglomerações e daquilo que pudesse, no espaço urbano, provocar doenças. Bem como, o controle das circulações de ar e água, a organização das fontes e esgotos, revista dos

vivos, a separação dos corpos dos mortos, a emigração dos cemitérios para as periferias e a utilização de caixão individual. As duas últimas medidas estão relacionadas com a herança dos preceitos da teoria miasmática, amplamente difundida nos séculos XVIII e XIX, que defendia como medida profilática o afastamento de tudo que fosse insalubre, nocivo ou desconhecido do núcleo urbano.

O surto de cólera preocupou o mundo em um período no qual não havia sistema de esgoto e as latrinas coletivas contaminavam facilmente a água utilizada para beber e cozinhar. Essa epidemia norteou estudos e ações públicas relativas às condições sociais de moradia, alterando os sistemas de abastecimento de água e saneamento básico. Já em 1893, no Estado de São Paulo, a ação do poder público permeou o campo legislativo com a criação de decretos de saúde pública como o 1º Código Sanitário do Estado de São Paulo, além da criação dos laboratórios para erradicação das epidemias como o Instituto bacteriológico do Estado, o laboratório de análises clínicas, Instituto Butantã e o Desinfectório Central (MASTROMAURO, 2011).

O entendimento da medicina social inglesa nos ajuda a compreender sobre os mecanismos adotados pelo poder público na tomada de decisões em situações de pandemia, bem como as primeiras dificuldades em se manter a equidade em saúde e a formação dos processos de segregação social. No período da Revolução Industrial, as classes pobres passam a ter sua saúde garantida, no entanto, se submetem aos controles médicos, como os controles vacinais e as declarações de doenças ao Estado, para a proteção da saúde das classes ricas. Somente no segundo terço do século XIX, a coabitação entre ricos e pobres passa a ser vista como um perigo sanitário e a habitação do operário como um risco para a saúde em casos de surtos epidêmicos, sendo separadas das demais como forma de organização epidemiológica e de melhor conter e afastar os "focos de insalubridade".

Equidade em saúde e seus desafios no combate à covid-19 no Brasil

A equidade precisa estar alinhada aos determinantes sociais da saúde por meio de ações multissetoriais, prevendo as peculiaridades individuais do estado de saúde em cenários diversificados, considerando todos os marcadores sociais e suas posições no passado (GEIB, 2012).

No que tange à previsão legal, há todo um arcabouço jurídico referente à equidade, notadamente no artigo 196 da Constituição Federal de 1988, que apresenta a seguinte redação:

> *"A saúde é direito de todos e dever do Estado, garantida mediante políticas sociais e econômicas que visem à redução do risco de doenças e outros agravos e ao acesso universal igualitário para sua promoção, proteção e recuperação"* (BRASIL, 1988).

Em suma, o direito à saúde deve ser garantido pelo Estado Brasileiro a todos os cidadãos de forma imparcial, uma vez que objetiva diminuir desigualdades, e é sinônimo de justiça social.

Importa enfatizar que os gestores e líderes políticos que atuam diretamente com políticas públicas de saúde devem adotar as medidas necessárias para que não ocorram quaisquer tipos de preconceitos contra nenhum grupo social. Ademais, historicamente os legados de injustiças sociais e econômicas perpetrados em nome da saúde pública têm repercussões duradouras, além de um ônus imensurável à população que, muitas vezes, paga essa conta com a própria vida.

Em face disso, a justa distribuição de recursos é imprescindível para efetivação da equidade. Frise-se que a análise dos critérios de perfil epidemiológico é um fator determinante na busca pela equidade, isto é, destinação de maiores recursos aos locais onde há pior situação sanitária, considerando ainda o perfil demográfico e o nível de desenvolvimento socioeconômico.

Nesse sentido, o cenário pandêmico de covid-19 franqueia a interpretação sobre equidade e sua eficácia prática, quando comparados os tipos de tratamentos dispensados em unidades públicas e privadas, especificamente, fatores como atendimento ao público, acesso aos protocolos de tratamento, disponibilidade de leitos clínicos e unidades de terapia intensiva. Destaca-se que não é a finalidade adentrar no mérito da gratuidade e da competência dos profissionais que atuam nas unidades públicas e particulares, mas sim questionar a patente desigualdade no acesso facilitado e integral à saúde.

Nas unidades públicas que atendem a maior demanda da população, os acessos a tratamentos tendem a ser mais burocratizados. No estado do Amazonas, o governo disponibilizou o aplicativo SASI para esclarecimento de dúvidas da população e como primeiro monitoramento de pacientes com suspeitas de diagnóstico positivo para covid-19. Após o contato pelo aplicativo o paciente deve procurar uma UBS ou UPA mais próxima, nas quais passa por longa triagem até se averiguarem os casos mais graves. Esses casos são encaminhados aos Hospitais para terem acesso ao tratamento e aos leitos de UTI, por vezes em estado de esgotamento ou inexistentes, em algumas cidades.

Enquanto nas unidades privadas, onde os pacientes que não possuem planos chegam a pagar R$ 100.000,00 (cem mil reais) por 05 (cinco) dias de internação e R$ 10.000,00 (dez mil) por diária, observa-se que recebem atendimentos mais facilitados, testagem em métodos RT-PCR (*Reverse-Transcriptase Polymerase Chain Reaction*), sorologia e teste rápido, além do rápido acesso aos protocolos de tratamentos com fármacos e/ou tratamento em ventilação não invasiva e a terapia intensiva com intubação.

As dificuldades do isolamento social para populações em condições de vulnerabilidade

De acordo com Mendonça *et al*. (2020), algumas regiões brasileiras são mais afetadas pelas consequências das doenças respiratórias, a exemplo da região Norte, que possui um número menor de leitos de UTI, de médicos e de respiradores, os quais são amplamente necessários no tratamento e no combate das complicações decorrentes de infecções por covid-19. Isso, inegavelmente, demonstra a existência de um sistema de saúde não único e distante do que se espera da universalidade, uma vez que se mostra multifacetado pela desigualdade, principalmente no que tange à distribuição de recursos entre as unidades federativas do Brasil.

Diante disso, outros anseios surgem oriundos da ciência, um estudo publicado na revista *The Lancet Gatroenterology e Hepatology*, relatou a detecção do vírus SARS-CoV-2 em fezes e esgotos, levantando a hipótese de transmissão fecal-oral, que pode ter graves implicações à saúde pública e para estratégias de controle de pandemia, uma vez que o saneamento básico é um grande problema enfrentado pelo Brasil.

Embora a Organização Mundial de Saúde (OMS), no cenário crítico ocasionado pela

pandemia de covid-19, indique a necessidade de medidas como distanciamento e isolamento social, diversas das recomendações para proteção contra a covid-19 são inviabilizadas para aqueles que vivem em regiões periféricas e favelizadas, revelando a desigualdade existente no Brasil. Apenas para ilustrar, basta pensar que um número maior de moradores por domicílio implica em risco aumentado de transmissão, ou seja, há uma exposição maior à carga viral entre os contactantes domiciliares, que muitas vezes coabitam em apenas um cômodo da casa.

CONCLUSÃO

O conhecimento da história social das epidemias permite ao profissional das ciências sociais e de saúde constituírem uma visão holística sobre os processos que os envolvem, bem como salienta que, apesar do avanço científico, ainda se adotam as antigas medidas de biossegurança de emergência, como a quarentena e isolamento social. Essas medidas alteram as relações sociais e apresentam múltiplas variáveis, pois dependem de quem sofre o processo e de como é implantado como estratégia de saúde pública.

A dispersão do coronavírus em áreas mais adensadas torna mais difícil o controle da epidemia, isso porque, geralmente, são áreas em que a população nem sempre tem acesso a condições básicas de sobrevivência e, portanto, onde são maiores as probabilidades de os habitantes apresentarem comorbidades pré-existentes como diabetes, doença pulmonar e cardíaca, hipertensão e outras, que tornam a infecção pelo Sars-Cov-2 mais perigosa.

Para evitar que mais vidas sejam ceifadas, é imperativa a implementação não apenas do isolamento horizontal, mas de políticas transversais de proteção social que garantam acesso a produtos de limpeza, saneamento básico e a segurança alimentar, como por exemplo, o programa “Merenda em Casa” do Governo do Amazonas, criado com intuito de distribuir kits de merenda escolar para mais de 400 mil estudantes da rede pública estadual de ensino na capital e nos 61 municípios do interior do Amazonas. Além da manutenção da renda mínima, como os programas federais “Renda Básica de Emergência” e “Expansão da Bolsa Família” que evitam que os trabalhadores com vínculos frágeis com o mercado de trabalho sucumbam ao covid-19.

Diante desse cenário, evidenciou-se a desigualdade de oportunidades no setor saúde, concernentes aos diferentes grupos sociais e suas possibilidades no contexto pandêmico da Covid-19. A degradação na prestação de serviço público no Brasil refletiu-se nesses inúmeros problemas que vieram à tona, elucidando a diferença entre os setores públicos e privados e a necessidade de alternativas para suprir essa disparidade.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BUSS, P.M. & PELEGRINI FILHO, A. A Saúde e seus determinantes. Physis - Revista de Saúde Coletiva, v. 17, p.78, 2007.

BRASIL. Constituição da república federativa do Brasil: promulgada em 5 de outubro de 1988. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/constituicao/constituicao.htm. Acesso em: 28 de março de 2021.

BRAVEMAN, P. Health disparities and health equity: concept and measurement. Annual Review of Public Health, v. 27, n. 1, p. 167–194, 2006.

CARRAPATO, P.; CORREIA, P.; GARCIA, B. Determinante da saúde no Brasil: a procura da equidade na saúde. Revista Saúde e Sociedade – USP, v. 26, n. 3, p. 680, 2017.

FOUCAULT, M. A microfísica do poder. Graal, v.12, 1998.

GEIB, L.T.C. Determinantes sociais da saúde do idoso. Revista Ciência & Saúde Coletiva, v. 17, n. 1, p. 123-133, 2012.

HERSCHMANN, M.M. & PEREIRA, C.A.M. A invenção do Brasil moderno: medicina, educação e engenharia nos anos 20 – 30. Rocco, p.3-22, 1994.

MARCONI, M.A. & LAKATOS, Eva M. Fundamentos de metodologia científica. Atlas, v.7, p. 166, 2010.

MASTROMAURO, G.C. Surtos epidêmicos, teoria miasmática e teoria bacteriológica: instrumentos de intervenção nos comportamentos dos habitantes da cidade do século XIX e início do XX. Anais do XXVI Simpósio Nacional de História–ANPUH, 2011.

MENDONÇA, F.D. *et al*. Região norte do Brasil e a pandemia de COVID-19: análise socioeconômica e epidemiológica. Journal Health NPEPS, v. 5, n. 1, p. 20-37, 2020.

MERHY, E.E. O capitalismo e a saúde pública. A emergência das práticas sanitárias no estado de São Paulo. Papirus, v.2, 1987.

WU, Y. *et al*. Prolonged presence of sars-cov-2 viral rna in faecal samples. Revista The Lancet Gastroenterology e Hepatology, v. 5, n. 5, p. 434-435, 2020.

Capítulo 12

A SALIVA COMO AMOSTRA ALTERNATIVA PARA O DIAGNÓSTICO DE COVID-19

SAMUEL GOMES DA SILVA TELES[1]
MARIA CECÍLIA SIMÕES RISCADO DE CASTRO[2]
SABRINA NOGUEIRA DUTRA[3]
LÍDIA MÁRCIA SILVA SANTOS[4]

[1]Pesquisador e membro do Laboratório de Morfologia e Anatomia Humana do Departamento de Odontologia do Centro Universitário Fluminense – UNIFLU.
[2]Pesquisadora do Departamento de Odontologia do UNIFLU.
[3]Doutorado em Estomatopatologia da FOP/UNICAMP.
[4]Coordenadora do Laboratório de Histologia do Departamento de Odontologia do UNIFLU.

Palavras-chave: Betacoronavirus; Diagnóstico; Saliva.

INTRODUÇÃO

Um caso de pneumonia de etiologia desconhecida foi relatado em Wuhan, província de Hubei, República Popular da China em dezembro de 2019. Depois de analisar amostras respiratórias, especialistas do Centro de Controle de Doenças da República Popular da China anunciaram que a pneumonia foi causada por um novo coronavírus (HUANG *et al.*, 2020). O Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus chamou o vírus de "Síndrome Respiratória Aguda Grave Coronavírus 2" (SARS-CoV-2). Atribuir nomes oficiais ao novo coronavírus e às doenças por ele causadas é propício ao intercâmbio de pesquisas clínicas e científicas (WANG *et al.*, 2020).

O fator etiológico da COVID-19 é o Betacoronavírus, subgênero Sarbecovírus, síndrome respiratória aguda grave coronavírus 2 (SARS-CoV-2) (HUANG *et al.*, 2020; ZHU *et al.*, 2020). É um vírus grande e esférico com um genoma de RNA positivo, não segmentado e de fita positiva de aproximadamente 30 kb (CORONAVIRIDAE STUDY GROUP OF THE INTERNATIONAL COMMITTEE ON TAXONOMY OF VIRUS, 2020).

A detecção do SARS-CoV-2 tem como padrão ouro atual a Reação em Cadeia da Polimerase de Transcrição Reversa em tempo real (RT-rtPCR) em swabs nasofaríngeos (NPS). Este procedimento diagnóstico tem causado uma grande demanda e, consequentemente, uma escassez de reagentes de laboratório e kits de teste em muitos países. O uso de saliva como um tipo de amostra alternativa para triagem epidemiológica parece ser promissor porque o RNA do SARS-CoV-2 está presente na saliva com uma carga e sensibilidade comparável à do NPS (LAUER *et al.*, 2020; TO *et al.*, 2020; XU *et al.*, 2020; KHURSHID; ASIRI & AL WADAANI, 2020), e é fácil de coletar e não invasivo (KHURSHID *et al.*, 2016).

O objetivo deste estudo foi realizar uma revisão sistemática para avaliar o uso da saliva como uma amostra alternativa para a detecção da SARS-CoV-2.

MÉTODO

As diretrizes e procedimentos para os principais itens de relatório de Revisões Sistemáticas e Meta-análises (PRISMA) foram seguidos neste estudo (PRINCIPAIS ITENS PARA RELATAR REVISÕES SISTEMÁTICAS E META-ANÁLISES, 2015). Os critérios de inclusão e exclusão não levaram em consideração a qualidade das publicações incluídas no estudo.

Uma busca sistemática em sete bancos de dados (*PubMed, Cochrane Library, Lilacs, Scielo, Web of Science, Scopus e Google Scholar*) foi conduzida por dois revisores independentes na tentativa de responder à pergunta: A saliva pode ser usada como um tipo de alternativa de amostra para detectar SARS-CoV-2 e diagnosticar COVID-19? Considerando os critérios de elegibilidade, os critérios de inclusão foram: 1) publicações relatando o uso de saliva para detectar SARS-CoV-2 e diagnosticar COVID-19 como estratégia alternativa de rastreamento epidemiológico. 2) apresentar os termos COVID-19 ou SARS-CoV-2 ou 2019-nCoV e "Saliva" e suas variedades. 3) publicações em todos os idiomas disponíveis nas bases de dados pesquisadas e datadas de 2020. Foram considerados os seguintes critérios de exclusão: 1) publicações em que os termos COVID-19 e Saliva aparecem apenas na afiliação dos autores ou nas referências. 2) publicações que não tratam diretamente com o objetivo principal do tema.

Os títulos de todas as publicações armazenadas foram lidos e, se necessário, o resumo, introdução e/ou resultados e seções de discussão foram cuidadosamente examinados para garantir que as publicações atendam aos critérios de elegibilidade. Após a seleção de dois revisores independentes, as discordâncias foram discutidas e resolvidas por consenso.

As categorias coletadas são autoria, título da publicação, título da revista, tipo de publicação, data de publicação e propostas de uso da saliva como alternativa para detecção da SARS-CoV-2 e diagnóstico do COVID-19. Publicações que descrevem a importância da saliva em testes extensivos na luta contra a pandemia de COVID-19 também foram incluídas e são apresentadas na Tabela 12.1.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após a aplicação do método de seleção, foram selecionadas 30 publicações para sintetizar este trabalho. Inicialmente, foram excluídas as duplicatas (n = 27), e o procedimento de busca eletrônica recuperou 5.453 publicações. Após a leitura dos títulos e resumos, 5.042 foram excluídos (o foco principal do tema não foi discutido diretamente: n = 3.312; os termos COVID-19 e Saliva foram incluídos apenas na afiliação dos autores ou na literatura: n = 1.730) e 411 textos para leitura completa foram conduzidos.

Análise das publicações

Das publicações selecionadas, encontramos: 13 (43,3%) artigos originais, 7 (23,3%) artigos de revisão, 5 (16,6%) Cartas ao editor, 3 (10,0%) Comunicações breves, 1 (3,4%) Carta e 1 (3,4%) Comentário. Autores de 14 países representando quatro continentes foram encontrados. Dentre as publicações, 28 (93,3%) propuseram o uso da saliva como alternativa para detectar a SARS-CoV-2 e diagnosticar o COVID-19. Também houve pesquisas relacionadas à proteção dos profissionais de saúde no uso do teste de saliva (2; 6,7%). Entre as publicações, as mais numerosas foram artigos de laboratório e ensaios clínicos (19; 63,3%). Fortes comparações também foram encontradas entre o teste de saliva e o teste de nasofaringe (7; 23,3%). Outras 4 (13,4%) publicações relatam apenas a importância da testagem extensiva da saliva no combate à pandemia de COVID-19 (Tabela 12.1).

Tabela 12.1. Características descritivas dos estudos sobre o uso da saliva como alternativa para diagnosticar COVID-19.

Autor/Ano	Tipo de Publicação	Periódico	País de origem dos autores	Uso da saliva para detectar SARS-CoV-2 e diagnosticar COVID-19
Azzi *et al.* (2020)	Comunicação Breve	Oral Dis.	Itália	Relata 2 pacientes que apresentaram resultados salivares positivos no mesmo dia em que a coleta de esfregaços faríngeos ou broncoalveolares se mostram negativos.
Azzi *et al.* (2020)	Original	J. Infect.	Itália	Estudo onde 2 pacientes apresentaram teste positivo salivar, mas o NPS foi negativo no mesmo dia.

Braz-Silva *et al.* (2021)	Carta ao Editor	Oral Dis.	Brasil, Itália e China	Apresenta várias vantagens da coleta salivar sobre outros testes, além de afirmar que a saliva tem excelente potencial para o diagnóstico da COVID- 19.
Chan *et al.* (2020)	Original	J. Clin. Microbiol	China	O uso do ensaio COVID-19- RdRp/Hel para testar amostras de saliva pode ser uma maneira simples e rápida de evitar a necessidade de geração de aerossóis durante a coleta.
Chen *et al.* (2020)	Original	Lancet	China	Confirma a expressão de ECA2 nas glândulas salivares e conclui que a saliva pode ser uma nova fonte de amostras de diagnóstico.
Cheng *et al.* (2020)	Original	Infect. Control. Hosp. Epidemiol.	China	Estudo com 42 pacientes. As cargas virais do primeiro caso confirmado foram menores no swab de nasofaringe e garganta agrupadas, e maiores na saliva no mesmo dia.
Han & Ivanovisk (2020)	Revisão	Diagn.	Austrália	A saliva pode ser um método alternativo e econômico para melhorar a sensibilidade e a precisão da detecção em larga escala da COVID-19.
Iwasaki *et al.* (2020)	Comunicação Breve	J. Infect.	Japão	Apoiam o uso da saliva como uma alternativa não invasiva aos *swabs* nasofaríngeos para facilitar o teste PCR.
Krajevska *et al.* (2020)	Revisão	Eur. Arch. Otorhinolar. Yngol.	Polônia	Foi relatado que em vários casos a saliva era um material mais preciso para detectar coronavirus do que o swab nasofaríngeo.
Lalli *et al.* (2021)	Original	Clinical Chemistry	Estados Unidos	Otimiza um ensaio baseado em LAMP para a avaliação qualitativa de detecção do vírus SARS-CoV-2 na saliva sem uma etapa de extração de RNA.
Li *et al.* (2020)	Original	Int. J. Antimicrob. Agents	China	Sugere que a saliva é um tipo de amostra não invasivo para diagnóstico de COVID-19.
Pasomsub *et al.* (2020)	Original	Clin. Microbiol. Infect.	Tailândia	Conclui que a saliva pode ser uma amostra alternativa para o diagnóstico de COVID-19.
Sapkota *et al.* (2020)	Carta ao Editor	BDJ	Noruega e Suécia	Discute a possibilidade dos anticorpos anti-COVID-19 também estarem presentes na saliva humana.

Sharma *et al.* (2020)	Carta ao Editor	Int. Endod. J.	Índia	A afinidade de SARS-CoV-2 com os receptores da enzima conversora de angiotensina-2 pode resultar na detecção de SARS-CoV-2 na saliva.
To *et al.* (2020)	Original	Lancet Infect. Dis.	China	Utilizou saliva orofaríngea posterior para determinar o perfil temporal da carga viral.
To *et al.* (2020)	Comunicação Breve	Clin. Infect. Dis.	China	A saliva é um tipo de amostra não invasiva para o diagnóstico e o monitoramento da carga viral de 2019-nCoV.
Wyllie *et al.* (2020)	Original	MedRxiv	Estados Unidos e China	Estudo com 44 pacientes infectados. Como resultado, cargas virais 5 vezes maiores na saliva do que nas NPS.
Xu *et al.*, 2020	Revisão	Int. J. Oral Scii.	China	A saliva pode ser um teste preditivo e não invasivo para pacientes afetados.
Yoon *et al.* (2020)	Original	J. Korean Medical Sci.	Coreia do Sul	A carga viral de SARS-CoV-2 foi maior na saliva que o da orofaringe durante o estágio inicial da doença.
Zheng *et al.* (2020)	Original	Lancet	China	A taxa de SARS-CoV-2 é mais alta na saliva que nas amostras respiratórias.
Zhong *et al.* (2020)	Original	Lancet	China	Recomenda saliva para detecção da SARS-CoV-2.

Fonte: Adaptado de Teles *et al.* (2020).

Dissertação dos Resultados e confirmação da hipótese

A detecção rápida e precisa do SARS-CoV-2 é essencial para o controle da epidemia em comunidades e hospitais. Os esfregaços nasofaríngeos e orofaríngeos são os tipos de espécimes recomendados do trato respiratório superior para o teste de diagnóstico COVID-19. No entanto, a coleta desse tipo de amostra requer contato próximo entre profissionais de saúde e pacientes, o que pode representar risco de transmissão do vírus a esses especialistas (TO *et al.*, 2020; CHAN *et al.*, 2020; IWASAKI *et al.*, 2020; KRAJEWSKA *et al.*, 2020; SHARMA *et al.*, 2020). Por outro lado, a saliva pode ser coletada pelo próprio paciente. Isso poderia eliminar a exposição do profissional de saúde ao contato próximo com o paciente ao usar swabs nasais ou orofaríngeos (KRAJEWSKA *et al.*, 2020). Além de ser um teste não invasivo promissor (TO *et al.*, 2020; AZZI *et al.*, 2020; BRAZ-SILVA *et al.*, 2021; CHEN *et al.*, 2020; HAN & IVANOVISKI, 2020; SHARMA *et al.*, 2020). Também foi relatado que em vários casos, o material salivar era mais preciso na detecção de coronavírus do que swab nasofaríngeo (XU *et al.*, 2020; HAN & IVANOVISKI, 2020; IWASAKI *et al.*, 2020; KRAJEWSKA *et al.*, 2020; LALLI *et al.*, 2021; LI *et al.*, 2020; PASOMSUB *et al.*, 2020; TO *et al.*, 2020; WYLLIE *et al.*, 2020).

O uso da saliva para fins de diagnóstico abre a possibilidade de usar outras ferramentas além

da detecção direta do patógeno, como o uso de proteômica, metabolômica, detecção de anticorpos, especialmente IgA, citocinas, quimiocinas, técnicas para buscar marcadores para o uso de dispositivos de diagnóstico rápido (BRAZ-SILVA *et al*., 2021; SAPKOTA *et al*., 2020).

A afinidade do SARS-CoV-2 para os receptores da enzima conversora da angiotensina humana-2 presente nas glândulas salivares pode levar à detecção de SARS-CoV-2 na saliva (CHEN *et al*., 2020; SHARMA *et al*., 2020). Outro estudo forneceu evidências científicas de que a saliva é uma amostra melhor para a detecção de SARS-CoV-2 em comparação com NPS (ZHONG *et al*., 2020).

Em uma pesquisa com 42 pacientes com COVID-19, a comparação do teste de NPS e do teste de saliva mostrou carga viral de 3,3 e 5,9, respectivamente, na coleta no mesmo dia (CHENG *et al*., 2020). Outro estudo envolvendo 2 pacientes COVID-19 positivos que apresentaram resultados positivos na saliva no mesmo dia em que um esfregaços de faringe ou broncoalveolares foi negativo. Portanto, esses estudos também fortalecem a saliva como uma alternativa na detecção da SARS-CoV-2 (AZZI *et al*., 2020).

A deficiência e escassez dos swabs nasofaríngeos é um problema já identificado em alguns países, e a saliva autodoada é uma alternativa à pesquisa epidemiológica, reduzindo a necessidade de NPS reservado para pacientes hospitalizados (CHAN *et al*., 2020; TELES *et al*., 2020).

CONCLUSÃO

A saliva representa uma opção promissora para o teste de SARS-CoV-2 porque é não invasiva, fácil de coletar e de baixo custo. Os resultados mostram que a saliva e o escarro são amostras confiáveis que podem ser usadas para detectar a SARS-CoV-2 e são dignas de promoção clínica. A alta demanda por swabs nasofaríngeos e o baixo suprimento de reagentes de laboratório e *kits* de teste destacam a necessidade de métodos alternativos para facilitar a triagem universal precisa para COVID-19, especialmente para aqueles mais afetados pela pandemia de COVID-19. Portanto, com base nos dados analisados, pode-se concluir que a saliva tem se mostrado um método alternativo eficaz para o diagnóstico de COVID-19.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AZZI, L. *et al*. Two cases of COVID-19 with positive salivary and negative pharyngeal or respiratory swabs at hospital discharge: A rising concern. Oral diseases, n. 00, p. 1-3, 2020.

AZZI, L. *et al*. Saliva is a reliable tool to detect SARS-CoV-2. Journal of Infection, v. 81, n. 1, p. e45-e50, 2020.

BRAZ-SILVA, P.H. *et al*. Sars-cov-2: what can saliva tell us? Oral Diseases, v. 27, p. 746-747, 2021.

CHAN, J.F.W. *et al*. Improved molecular diagnosis of COVID-19 by the novel, highly sensitive and specific COVID-19-RdRp/Hel real-time reverse transcription-PCR assay validated in vitro and with clinical specimens. Journal of clinical microbiology, v. 58, n. 5, 2020.

CHEN, L. *et al*. Detection of 2019-nCoV in saliva and characterization of oral symptoms in COVID-19 patients. Lancet, n. 3556665, 2020.

CHENG, V.C.C. *et al*. Escalating infection control response to the rapidly evolving epidemiology of the coronavirus disease 2019 (COVID-19) due to SARS-CoV-2 in Hong Kong. Infection Control & Hospital Epidemiology, v. 41, n. 5, p. 493-498, 2020.

CORONAVIRIDAE STUDY GROUP OF THE INTERNATIONAL COMMITTEE ON TAXONOMY OF V. 2020. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. Nature microbiology, v. 5, n. 4, p. 536, 2020.

HAN, P. & IVANOVSKI, S. Saliva—friend and foe in the COVID-19 outbreak. Diagnostics, v. 10, n. 5, p. 290, 2020.

HUANG, C. *et al*. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. The lancet, v. 395, n. 10223, p. 497-506, 2020.

IWASAKI, S. *et al*. Comparison of SARS-CoV-2 detection in nasopharyngeal swab and saliva. Journal of Infection, v. 81, n. 2, p. e145-e147, 2020.

KHURSHID, Z.; ASIRI, F.Y.I.; AL WADAANI, H. Human saliva: non-invasive fluid for detecting novel coronavirus (2019-nCoV). International journal of environmental research and public health, v. 17, n. 7, p. 2225, 2020.

KHURSHID, Z. *et al*. Human saliva collection devices for proteomics: an update. International journal of molecular sciences, v. 17, n. 6, p. 846, 2016.

KRAJEWSKA, J. *et al*. COVID-19 in otolaryngologist practice: a review of current knowledge. European Archives of Oto-Rhino-Laryngology, v. 277, n. 7, p. 1885-1897, 2020.

LALLI, M.A. *et al*. Rapid and extraction-free detection of SARS-CoV-2 from saliva by colorimetric reverse-transcription loop-mediated isothermal amplification. Clinical chemistry, v. 67, n. 2, p. 415-424, 2021.

LAUER, S.A. *et al*. The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: estimation and application. Annals of internal medicine, v. 172, n. 9, p. 577-582, 2020.

LI, H. *et al*. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): current status and future perspectives. International journal of antimicrobial agents, v. 55, n. 5, p. 105951, 2020.

PASOMSUB, E. *et al*. Saliva sample as a non-invasive specimen for the diagnosis of coronavirus disease 2019: a cross-sectional study. Clinical Microbiology and Infection, v. 27, n. 2, p. 285. e1-285. e4, 2021.

PRINCIPAIS ITENS PARA RELATAR REVISÕES SISTEMÁTICAS E META-ANÁLISES: A recomendação PRISMA. Epidemiologia e Serviços de Saúde, v. 24, p. 335-342, 2015.

SAPKOTA, D. *et al*. Saliva testing for COVID-19?. British dental journal, v. 228, n. 9, p. 658-659, 2020.

SHARMA, S. *et al*. Rapid detection of SARS-CoV-2 in saliva: can an endodontist take the lead in point-of-care COVID-19 testing? International endodontic journal, v. 53, n. 7, p. 1017-1019, 2020.

TELES, S.G.S. *et al*. Uso da saliva como um espécime alternativo para diagnóstico de COVID-19: uma revisão sistemática. Archives of health investigation, v. 9, n. 4, p. 320-324, 2020.

TO, K.K.W. *et al*. Consistent detection of 2019 novel coronavirus in saliva. Clinical Infectious Diseases, v. 71, n. 15, p. 841-843, 2020.

TO, K.K.W. *et al*. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. The Lancet Infectious Diseases, v. 20, n. 5, p. 565-574, 2020.

WANG, L. *et al*. A review of the 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) based on current evidence. International Journal of Antimicrobial Agents, n. 105948, 2020.

WYLLIE, A.L. *et al*. Saliva is more sensitive for SARS-CoV-2 detection in COVID-19 patients than nasopharyngeal swabs. MedRxiv, n. 20067835, 2020.

XU, R. *et al*. Saliva: potential diagnostic value and transmission of 2019-nCoV. International journal of oral science, v. 12, n. 1, p. 1-6, 2020.

YOON, J.G. *et al*. Clinical significance of a high SARS-CoV-2 viral load in the saliva. Journal of Korean medical science, v. 35, n. 20, 2020.

ZHENG, S. *et al*. Saliva as a Diagnostic Specimen for SARS- CoV-2 by a PCR-Based Assay: A Diagnostic Validity Study, Lancet, n. 3543605, 2020.

ZHONG, F. *et al*. Continuously high detection sensitivity of saliva, viral shedding in salivary glands and high viral load in patients with COVID-19. Lancet, n. 3576869, 2020.

ZHU, N. *et al*. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. New England journal of medicine, v. 382, n. 8, p. 727-733, 2020.

Capítulo 13

DIFICULDADES ENFRENTADAS PELAS MULHERES GRÁVIDAS COM COVID-19 NA REALIDADE DO AMAZONAS

BRUNA DE MOURA MORAES1
MARIA LAURA BRUNELLI INNOCENTE1
PATRÍCIA LEITE BRITO2

1Discente – Acadêmica de Medicina da Universidade Federal do Amazonas.
2Docente – Departamento de Saúde da Mulher da Universidade Federal do Amazonas.

Palavras-chave: COVID-19; Gestantes do Amazonas; Acessibilidade aos serviços de saúde.

INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019, foram identificados vários casos de uma nova síndrome respiratória aguda em Wuhan, uma província de Hubei, na China. A doença causada por um novo coronavírus tornou-se uma epidemia na China, seguida de uma pandemia global (CHEN *et al.*, 2020). Em fevereiro de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) nomeou a doença causada por esse novo coronavírus, como COVID-19 (WHO, 2021). O agente etiológico, *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus* 2 (SARS-COV-2), é uma nova cepa do betacoronavirus, previamente não identificado em humanos e que se pensava ter origem zoonótica.

A apresentação clínica da COVID-19 pode ocorrer de várias formas, desde quadros assintomáticas ou leves resfriados, até uma síndrome respiratória aguda grave, resultando em função respiratória gravemente afetada. O SARS-COV-2 é altamente contagioso, podendo ser transmitido de forma direta por gotículas durante a tosse ou espirros, mas também de forma indireta, ao tocar superfícies contaminadas e levar as mãos ao rosto, boca ou nariz.

O potencial de transmissão do SARS-CoV-2 se inicia antes mesmo do desenvolvimento dos sintomas e é maior durante o início da doença, quando a presença de RNA viral no trato respiratório superior é mais elevada (ZOU *et al.*, 2020).

Globalmente, mais de 127 milhões de casos da COVID-19 já foram reportados desde o seu aparecimento na cidade de Wuhan. No Brasil, o primeiro caso registrado foi no dia 26 de fevereiro de 2020. Esta simples transmissão, habilitou a rápida disseminação do vírus em mais de 12,5 milhões de casos e 311 mil mortes reportadas no Brasil, até março de 2021.

No estado do Amazonas, os primeiros casos foram relatados em março de 2020, e atualmente (março de 2021) existem 345 mil casos confirmados no estado e atingindo o seu pico em maio de 2020 na primeira onda, e em janeiro de 2021, na segunda onda. Em grávidas a situação foi dramática devido à falta de leitos disponíveis, falta do acompanhamento do pré-natal na rede básica, falta de acesso aos recursos necessários ao tratamento e falta de controle da doença. O sistema de atenção primária não conseguiu manter a continuidade dos acompanhamentos dos pré-natais de baixo e alto risco, impactando negativamente no aumento das comorbidades associadas e elevando o risco de mortalidade e letalidade da doença nessa população.

O Amazonas, é o maior estado da federação e apresenta um baixo IDH, quando comparados aos estados da região Sul e Sudeste. Apresenta características geográficas únicas e peculiares, e dessa forma, também apresenta dificuldades relacionadas a distância, de acesso entre as cidades do interior da Floresta e a capital Manaus, onde os acessos são exclusivamente por via fluvial, o que aumenta ainda mais as dificuldades logísticas e econômicas da região.

Embora dados sobre a COVID-19 continuem a aparecer, para melhorar o entendimento sobre essa doença, informações específicas sobre a doença em gestantes permanecem limitadas (LI *et al.*, 2020). Dados das características clínicas e desfechos do SARS-COV-2 em gestantes permanecem ainda em investigação e a serem elucidadas, mas estudos mundiais confirmam a maior gravidade dentro desse grupo.

O objetivo deste estudo foi verificar os aspectos clínicos, epidemiológicos e a acessibilidade ao tratamento e recursos disponíveis no estado do Amazonas, na

assistência as mulheres grávidas, durante a pandemia da COVID-19.

MÉTODO

Tipo de Estudo

Trata-se de um estudo descritivo, observacional, retrospectivo e quantitativo a partir de dados secundários disponíveis no Portal da Fundação de Vigilância Sanitária do Amazonas (FVS/AM), cuja última atualização foi realizada em março de 2021.

Dados Coletados

As informações incluíam números de casos divididos por faixas etárias (10-14; 15-19; 20-29; 30-39;40-49; 50-59), sinais e sintomas apresentados pelas gestantes, quantidade de casos em grávidas no interior do estado e na capital, além das comorbidades mais comuns nessas pacientes (FVS/AM, 2021). Também utilizamos o banco CNES-NET para quantificar as maternidades presentes no estado, bem como a distribuição de leitos clínicos, leitos de UTI, leitos de isolamento e leitos destinados para o tratamento de COVID-19.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram registrados um total de 326.174 casos por COVID-19 no Amazonas do início da pandemia até o dia 09 de março, sendo 2004 casos em gestantes. Observou-se que 21 pacientes tinham entre 10-14 anos, 307 pacientes tinham entre 15-19 anos, 940 entre 20-29 anos, 609 entre 30-39 anos, 116 entre 40-49 anos e 11 entre 50-59 anos, **Tabela 13.1**.

Do número total de casos notificados em gestantes, 968 foram nas cidades do interior do estado e 1036 foram na capital

Tabela 13.1. Casos da COVID-19 por faixa etária em gestantes do Amazonas.

Faixa etária	Casos
10-14 anos	21
15-19 anos	307
20-29 anos	940
30-39 anos	609
40-49 anos	116
50-59 anos	11

Fonte: Adaptado de FVS/AM (2021).

Quanto aos sintomas apresentados pelas gestantes hospitalizadas, todas apresentaram saturação de oxigênio inferior a 95%, 63,8% tosse, 61,4% febre, 52% desconforto respiratório, 49,8% dispneia, 34% dor de garganta, 12,5% diarreia, 11,4% fadiga, 10,1% vômitos, 9,1% perda do olfato, 7,4% perda do paladar, 5,5% dor abdominal, **Tabela 13.2**

Em relação às comorbidades mais comuns, das gestantes hospitalizadas 4,2% eram asmáticas, 3,3% portadoras de doença cardíaca crônica, 3,3% diabéticas, 1,5% obesas e menos

de 2% apresentavam outras comorbidades, **Tabela 13.3**

Tabela 13.2. Sintomas apresentados pelas gestantes hospitalizadas com a COVID-19.

Sintomas	% das gestantes que apresentaram
SatO2 <95%	100%
Tosse	63,8%
Febre	61,4%
Desconforto respiratório	52%
Dispneia	49,8%
Dor de garganta	34%
Diarreia	12,5%
Fadiga	11,4%
Vômitos	10,1%
Perda do olfato	9,1%
Perda do paladar	7,4%
Dor abdominal	5,5%

Fonte: Adaptado de FVS/AM (2021).

Tabela 13.3. Comorbidades mais comuns nas gestantes hospitalizadas com COVID-19.

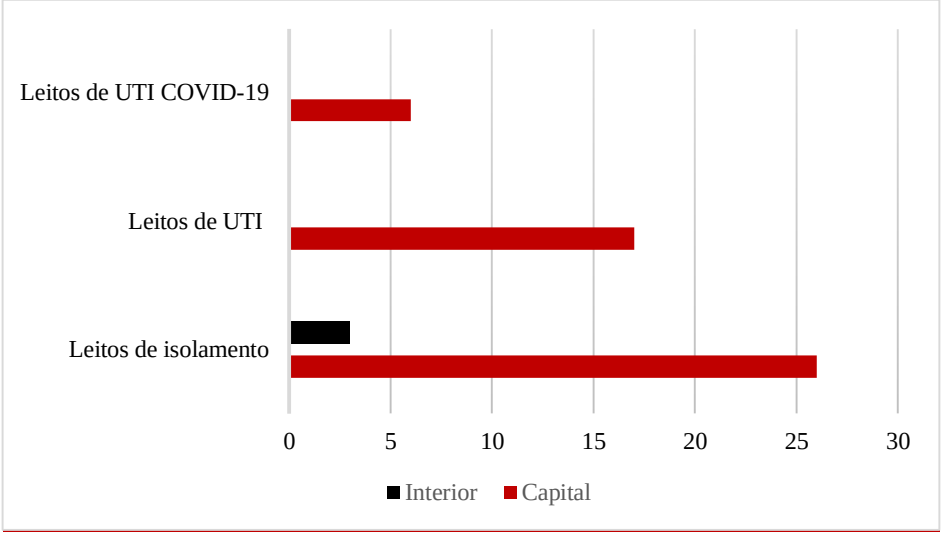
Comorbidades	% das gestantes que apresentaram
Asma	4,2%
Doença cardíaca crônica	3,3%
Diabetes	3,3%
Obesidade	1,5%
Outras	<2%

Fonte: Adaptado de FVS/AM, 2021.

Atualmente, o estado do Amazonas possui mais de 4,2 milhões de habitantes (IBGE, 2021) e dispõe apenas de 9 maternidades, sendo 7 na capital e 2 no interior. Em relação a distribuição dos leitos, o estado apresenta 17 leitos de UTI na capital versus zero no interior, 26 leitos de isolamento na capital versus 3 no interior e 6 leitos em UTI-COVID-19 na capital versus zero no interior, **Gráfico 13.1**.

Através dos dados coletados, foi possível analisar que aproximadamente metade dos casos de COVID-19 em gestantes ocorreram no interior do Amazonas, entretanto, nota-se uma maior assistência à saúde na capital do estado, nos levando a questionar sobre as discrepâncias no cuidado enfrentadas pelas gestantes no interior.

Gráfico 13.1. Distribuição dos leitos na capital e nas cidades do interior do Amazonas.



Fonte: Adaptado de CNESNet (2021).

CONCLUSÃO

O estudo buscou demonstrar parte da realidade enfrentada pelas gestantes amazonenses frente a pandemia de COVID-19 no estado.

O mesmo permitiu concluir que por mais que o número de casos entre as cidades do interior do Amazonas e da capital sejam semelhantes, a assistência à saúde ofertada por ambos é extremamente discrepante, o que viola diretamente os três princípios básicos do SUS de universalidade, equidade e integralidade no cuidado dessas pacientes.

Todos os desfechos apresentados por essas gestantes durante o período pandêmico estarão diretamente subordinados às dificuldades enfrentadas por elas.

E com isso, deixamos nosso questionamento para os próximos estudos: será a COVID-19 responsável pelos desfechos dessas pacientes ou será a má condução de uma pandemia no estado?

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

CHEN, N. *et al*. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. The lancet, v. 395, n. 10223, p. 507-513, 2020.

CNESNet. Cadastro nacional de estabelecimentos de saúde. Disponível em: http://cnes2.datasus.gov.br/Exibe_Ficha_Estabelecimento.asp?VCo_Unidade=1302602013029&VListar=1&VEstado=13&VMun=. Acesso em 09 mar. 2021.

FVS/AM. Fundação em vigilância em saúde – amazonas. Painel covid-19 amazonas, 2021. Disponível em: http://www.saude.am.gov.br/painel/corona/. Acesso em: 25 mar. 2021.

FVS/AM. Fundação em vigilância em saúde – amazonas. Monitoramento da covid-19 em grávidas e puérperas do estado do Amazonas, 2021. Disponível em: http://www.fvs.am.gov.br/indicadorSalaSituacao_view/64/2. Acesso em: 09 mar. 2021.

FVS/AM. Portal da fundação de vigilância em saúde do Amazonas, 2021. Disponível em: http://www.fvs.am.gov.br/. Acesso em: 09 mar. 2021.

IBGE. Instituto brasileiro de geografia e estatística – Amazonas, 2021. Disponível em: https://www.ibge.gov.br/cidades-e-estados/am.html. Acesso em: 09 mar. 2021.

LI, N. *et al*. Maternal and neonatal outcomes of pregnant women with covid-19 pneumonia: a case-control study. Clinical infectious diseases, v. 71, n. 16, p. 2035-2041, 2020.

WHO. World health organization. Coronavirus disease/covid-19 dashboard, 2021. Disponível em: https://covid19.who.int/. Acesso em: 25 mar. 2021.

ZOU, L. *et al*. Sars-cov-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients. New England Journal of Medicine, v. 382, n. 12, p. 1177-1179, 2020.

Capítulo 14

DOENÇAS CARDIOVASCULARES COMO FATOR DE RISCO E DE COMPLICAÇÃO DO COVID-19: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

CAROLINA LUZIA BARCELOS ROCHA1
PEDRO RESGALLA GUIMARÃES DE MELO1
THIAGO GONÇALVES FARIA1
JULIANA TOMÉ PEREIRA2

1Graduando (a) em Medicina do Centro Universitário de Belo Horizonte.
2Mestre em Ciências da Enfermagem no referencial teórico da Prática Baseada em Evidências pela Universidade Federal de Minas Gerais.

Palavras-chave: Doença cardiovascular; Sars-Cov-2; Covid-19.

INTRODUÇÃO

No início do ano de 2020, a análise do fluido epitelial pulmonar de pacientes infectados pelo coronavírus-2019 (COVID-19), nova doença descoberta em Wuhan, na China, que apresenta sintomas respiratórios similares à pneumonia, (WANG *et al.*, 2020; ZHOU *et al.*, 2020), revelou que o agente etiológico é uma nova linhagem de coronavírus de RNA, que recebeu o nome de síndrome respiratória aguda grave coronavírus 2 (SARS-CoV-2) (CORONAVIDAE STUDY GROUP, 2020). A nova doença rapidamente causou uma epidemia na China e se espalhou pelo mundo, tendo em vista sua fácil transmissão via gotículas respiratórias, aerossóis ou o contato subsequente das mãos em uma superfície contaminada e com alguma mucosa corporal (BUNDGAARD *et al.*, 2020). Diante disso, tornou-se uma pandemia global causando mortalidade e morbidade assustadoras (WHO, 2020).

As complicações cardiovasculares que os estudos sugerem ter relação com a infecção do Sars-Cov-2 são várias. Em primeiro lugar, lesão aguda no miocárdio com elevados níveis de troponina sérica, que se mostra o distúrbio mais frequente (LIPPI & PLEBANI, 2020), além disso, alterações na frequência cardíaca, tanto bradiarritmias quanto taquiarritmias (WANG *et al.*, 2020), tromboembolismo (KLOK *et al.*, 2020), parâmetros anormais de coagulação (TANG *et al.*, 2020; FAN *et al.*, 2020), insuficiência cardíaca (ZHOU *et al.*, 2020) e uma associação com o desenvolvimento da Cardiomiopatia de Takotsubo (TTS) ou Cardiomiopatia de estresse (SZARPAK *et al.*, 2021).

Sob outro ponto de vista, diversos estudos demonstram que a pré-existência de DCV (Doença Cardiovascular) influencia no prognóstico e desfecho dos pacientes com COVID-19, aumentando, por exemplo, cerca de 2,3% a letalidade, em relação a taxa geral (WU & MCGOOGAN, 2020). Uma das hipóteses que justificaria esse fato é a relação da proteína S do vírus com o receptor de superfície celular Enzima Conversora de Angiotensina II (ACE2) responsável por deixar as pessoas com as comorbidades prévias se tornarem mais suscetíveis à infecção viral (LIAQAT *et al.*, 2021).

Esta revisão estabelece, então, a seguinte pergunta: “Como as doenças cardiovasculares influenciam como fatores de risco e de complicações na infecção pelo novo coronavírus?”.

MÉTODO

Este é um estudo de revisão sistemática, a partir do referencial teórico de Galvão & Ricarte (2020), para o delineamento. Foram consultadas as bases de dados PubMed, MEDLINE, Scielo e Lilacs e aceitos estudos que tratavam sobre doenças vasculares como fator de piora no quadro de infecção por Sars-cov-2 ou os efeitos da doença no sistema cardiovascular, publicados nos últimos 5 anos, em inglês, espanhol e português. Foram identificados 123 estudos, desses 53 atenderam aos critérios de elegibilidade. Sendo que 22 foram incluídos ao final, dentre estudos transversais, ensaios clínicos, séries de casos, relatórios oficiais e coortes, como mostrado na Figura 14.1 e articulado na Tabela 14.1. Todos os estudos identificados foram avaliados para inclusão ou não na revisão sistemática. Além disso, a partir da leitura rigorosa dos artigos, foram analisados qualitativamente conforme amostra, escopo, desenho metodológico, resultados e conclusões.

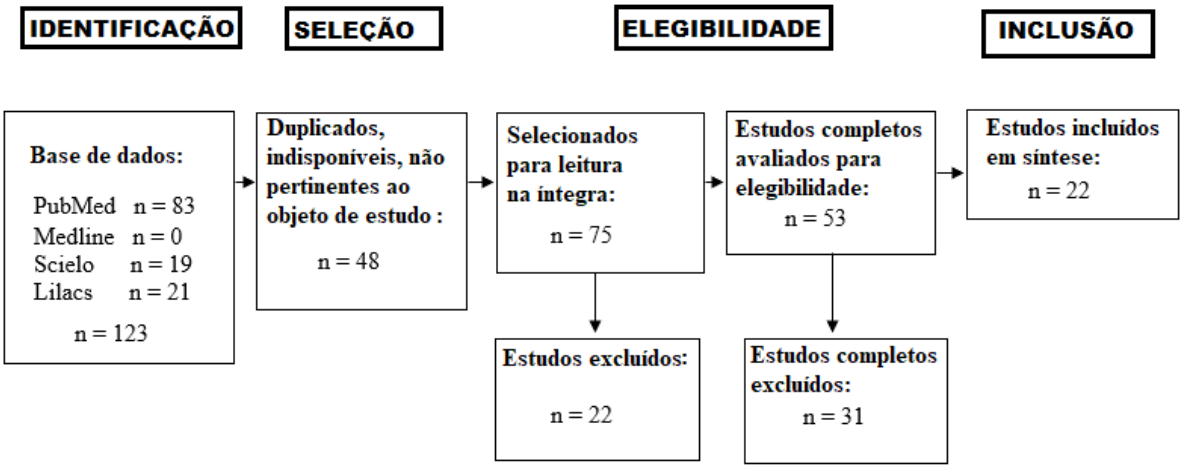
O presente estudo pode apresentar algumas limitações metodológicas com potenciais vieses de publicação, de amostragem, com estudos

abrangendo amostras bem heterogêneas, excluindo apenas crianças e adolescentes, e de tempo, justificados pelo estágio inicial das pesquisas científicas em relação ao novo coronavírus.

As informações dos artigos foram extraídas e articuladas na Tabela 14.2, contendo a referência do artigo, a abordagem metodológica e uma síntese dos principais resultados da interação COVID-19 com o sistema cardiovascular.

Dessa forma, a partir da análise dos dados obtidos por meio da leitura rigorosa seguindo a questão de pesquisa, foi possível elencar os postos-chave para posterior discussão, divididos em dois grandes subtemas. O primeiro, a respeito das complicações cardiovasculares decorrentes do COVID-19, cujos pontos chaves de discussão são: biomarcadores cardíacos, resposta inflamatória ao Sars-cov-2, complicações vasculares e outros mecanismos desencadeadores de agravos identificados. O segundo subtema de discussão é o papel das DCV como fator de risco, que se divide nos seguintes pontos chaves: papel da enzima conversora de angiotensina II, influência do HDL-c e outros mecanismos que podem intervir neste fator.

Figura 14.1. Fluxograma sobre procedimento de seleção dos estudos, identificação e elegibilidade para análise



RESULTADOS

Do total de 22 estudos incluídos (n = 92, 702 pacientes), maior parte eram da China ou de países europeus, poucos dos Estados Unidos e Brasil. As amostras utilizadas e os resultados relacionados ao COVID-19 e o sistema cardiovascular foram apresentados na Tabela 14.2. Desses estudos incluídos, quase a totalidade traziam informações das DCV prévias como fator de risco, 7 tratavam sobre as relações, diretas ou indiretas, com complicações vasculares, 5 tratavam sobre as complicações cardíacas observadas com a infecção do novo vírus, 1 apresentou sobre TTS e 9 abordaram as alterações em exames dos pacientes, desde exames de imagem à laboratoriais.

Tabela 14.1. Artigos incluídos na revisão por base de dados e metodologia

Base de Dados	Metodologia	Estudo
PubMed	Ensaio Clínico	Al-Samkari *et al.* (2020)
Lilacs	Estudo transversal	Xie *et al*. (2020)
PubMed	Ensaio Clínico	Skendros *et al.* (2020)
PubMed	Coorte	Wallentin *et al.* (2020)
PubMed	Estudo Transversal	Liaqat *et al*. (2021)
Scielo	Mini editorial	Nascimento *et al*. (2020)
Scielo	Estudo transversal	Almeida Junior *et al.* (2020)
PubMed	Série de casos	Wang *et al.* (2020)
PubMed	Série de casos	Szarpak *et al*. (2020)
PubMed	Relatório	Xiong *et al*. (2020)
PubMed	Coorte	Zhou *et al*. (2020)
PubMed	Estudo transversal	Huang *et al*. (2020)
PubMed	Estudo transversal	Chen *et al.* (2020)
PubMed	Relatório	Lippi & Plebani (2020)
PubMed	Série de casos	Wu & Mcgoogan (2020)
PubMed	Estudo transversal	Ruan *et al.* (2020)
PubMed	Estudo transversal	Klok *et al*. (2020)
PubMed	Estudo transversal	Tang *et al.* (2020)
PubMed	Relatório	Fan *et al.* (2020)
Lilacs	Coorte	Goshua *et al.* (2020)
PubMed	Ensaio Clínico	Deftereos *et al.* (2020)
PubMed	Série de casos	Liu *et al*. (2020)

Tabela 14.2. Caracterização dos estudos incluídos quanto amostra e resultados

Estudo	Amostra	Resultados
Al-Samkari *et al.* (2020)	429	**Tromboembolismo Venoso**: confirmados radiograficamente foi de 4,8% e não ocorreu TEV fatal. **Trombose arterial**: taxa de 2,8%, sem eventos fatais. **Complicações trombóticas não vasculares clinicamente significativas:** de pacientes enfermos colocados em CVVH, 8/12 tiveram recorrência de coagulação, resultando em dose terapêutica de heparina; 2/8 continuaram a coagulação recorrente, os outros 5/8 também tiveram eventos trombóticos venosos ou arteriais. 4/12 pacientes que receberam CVVH, não tiveram recorrência coagulação do circuito, 3/4 estava em infusão de heparina para outras indicações. Não houve complicações fatais da trombose não vascular. **Taxa geral de complicações trombóticas:** taxa geral de 9,5%. 4 pacientes com complicações trombóticas também desenvolveram complicações hemorrágicas. **Eventos de sangramento:** taxa geral de 4,8%, somente 1, não ocorreu no paciente grave. 1 hemorragia intracraniana foi fatal. **Coagulação intravascular disseminada**: 3 pacientes com DIC. Todos com hemorragias de grau 3 ou 4.
Xie *et al.* (2020)	82	62/82 pacientes incluídos, dos quais um total de 33 tinha DCV, compreendendo 16 casos no grupo não grave e 17 casos no grupo grave, e um total de 29 casos foram

		registrados sem DCV. Pacientes com DCV tiveram uma prevalência maior de grave em comparação com pacientes sem DCV (51,5% vs 24,1%). DAC (11,3%) e hipertensão (38,7%) foram os DCVs coexistentes comuns em pacientes com COVID-19. Dos pacientes com DCV 27 recebiam alta, 6 permaneceram no hospital, sendo que 2 pacientes precisaram de intubação e ventilação mecânica.
Skendros *et al.* (2020)	25	Armadilhas extracelulares de neutrófilos estão associados à ativação do eixo fator tecidual/trombina em COVID-19, confirmando positivamente a correlação com a potência trombótica em COVID-19. Os pacientes exibiram aumento considerável de sC5b-9 (complexo terminal do complemento).
Wallentin *et al.* (2020)	18 201	A hipertensão foi o fator de risco mais comum: 88% na ARISTOTLE e 79% na coorte RE-LY. Insuficiência cardíaca congestiva foi observada em 31% e 29%, e diabetes em 25% e 21% das respectivas populações. Sexo masculino, diabetes, insuficiência cardíaca congestiva, infarto do miocárdio anterior e a idade foram associadas a níveis mais elevados de ACE2.
Liaqat *et al.* (2021)	201	Pacientes críticos são apresentados com mais comorbidades em comparação com pacientes não críticos com p <0,001, e as comorbidades mais comuns foram diabetes (16,4%), hipertensão (14,4%) e doenças cardiovasculares (13,4%) **Marcadores cardíacos**: TnI aumentado entre os pacientes não críticos e triplicado entre os pacientes do grupo crítico durante a hospitalização (p <0,001). LDH, dímeros D, ferritina também aumentaram entre o grupo crítico, apresentando mau prognóstico nesses pacientes. **Alterações do ECG**: ECG anormal entre 33/144 (22,9%) não críticos e 55/57 (96,5%) críticos, total 88/201 (43,7%) pacientes. Entre os 88 pacientes que apresentaram ECGs anormais, taquicardia sinusal estava presente em um total de 59/88 (67,04%) pacientes [16/59 (27,1%) não crítico e 43/59 (72,8%) crítico] e fibrilação atrial ocorreu no total de 21/88 (23,8%) pacientes [4/21 (19,0%) não crítico e 17/21 (80,09%) crítico]. **Achados na Ecocardiografia**: 25/181 (13,8%) apresentaram dilatação e disfunção do VD, 5/181 (2,76%) apenas disfunção do VE (1 paciente não crítico e 4 pacientes críticos), e 4/181 (2,2%) pacientes relataram disfunção biventricular de categoria crítica. Apenas 1 paciente do grupo não crítico mostrou disfunção de VE.
Nascimento *et al.* (2020)	-	A ocorrência de injúria miocárdica em brasileiros não é incomum, e a elevação de troponina cardíaca é comum em pacientes internados em UTI e está relacionada a eventos adversos.
Almeida Junior *et al.* (2020)	183	Os pacientes com desfecho combinado [óbito e/ou ventilação mecânica] tinham idades mais avançadas, maior prevalência de doença arterial coronariana, saturação de oxigênio mais baixa, menor número de linfócitos, PCR-t, creatinina, BNP, TnT e dímero-D mais elevados que o grupo sem desfecho. Apenas a TnT e a PCR-T estiveram de forma independente associada ao DC.
Wang *et al.* (2020)	138	Dos 138 pacientes, 64 tinham 1 ou mais condições médicas coexistentes. Hipertensão (43), diabetes (14), doença cardiovascular (20) e malignidade (10) foram as condições

		coexistentes mais comuns. As complicações comuns incluíram choque (12), arritmia (23) e lesão cardíaca aguda (10).
Szarpak *et al.* (2020)	9	Aumento significativo na incidência de 7,8% de cardiopatia de Takotsubo durante a pandemia, em comparação com os períodos pré-pandêmicos, onde a proporção variou de 1,5% a 1,8%. Ecocardiografia em pacientes demonstrou redução da deformação longitudinal, observada principalmente em mais de um segmento primário do VE, em 71% dos pacientes. Padrão que se assemelha à "tako-tsubo reverso", que não é típico de outra miocardite viral.
Xiong *et al.* (2020)	-	50% dos pacientes hospitalizados apresentam uma doença crônica. Lesão cardíaca aguda, choque e arritmia esteve presente em 7,2%, 8,7% e 16,7% dos pacientes, respectivamente, com maior prevalência em pacientes que requerem cuidados intensivos. Pacientes com doença arterial coronariana e insuficiência cardíaca risco particular como resultado da ruptura da placa coronariana secundária a inflamação sistêmica induzida pelo vírus. Efeitos pró-coagulantes da inflamação sistêmica também podem aumentar a probabilidade de trombose de stent. SARS-CoV pode regular negativamente as vias de ACE2 miocárdica, mediando inflamação do miocárdio.
Zhou *et al.* (2020)	191	Comorbidades presentes em quase 50% dos pacientes, com hipertensão, diabetes e doença coronariana em ordem de ocorrência. A chance de morte intra-hospitalar foi maior em pacientes com diabetes ou doença cardíaca coronária, assim como, idade, linfopenia, leucocitose e elevação ALT, lactato desidrogenase, coração de alta sensibilidade troponina I, creatina quinase, dímero d, ferritina sérica, IL-6, tempo de protrombina, creatinina e procalcitonina também associada à morte.
Huang *et al.* (2020)	41	Hemogramas mostraram leucopenia e linfopenia. O tempo de protrombina e o nível de dímero D maior em pacientes de UTI (tempo médio de protrombina 12 · 2 s [IQR 11 · 2–13 · 4]; nível médio de dímero D 2 · 4 mg/L [0 · 6–14 · 4]) do que os pacientes fora da UTI (protrombina mediana tempo 10,7s [9,8–12,1], p = 0,012; nível médio de dímero D 0,5 mg/L [0,3–0,8], p = 0,042). Níveis de aspartato aminotransferase aumentados em 15 de 41 pacientes. Hipersensível troponina I (hs-cTnI) aumentou em cinco pacientes, diagnóstico de doenças relacionadas ao vírus lesão cardíaca foi feita.
Chen *et al.* (2020)	175	71 pacientes tinham doenças subjacentes, incluindo 28 pacientes com hipertensão. A prevalência de doenças subjacentes foi associada à gravidade da hipocalemia (P <0,05). Exames laboratoriais: creatina quinase, CK-MB, lactato desidrogenase, aspartato transferase e taxa de sedimentação de eritrócitos são associados com a gravidade da hipocalemia (P <0,01). Atributos com valores elevados geralmente relacionados à lesão miocárdica. ECG anormais correlacionados com a gravidade da hipocalemia (P <0,01. Demonstrou que o efeito adverso mais significativo da hipocalemia é uma lesão miocárdica.

Lippi & Plebani (2020)	11	Anormalidades laboratoriais: valores aumentados de Proteína C reativa, taxa de sedimentação de eritrócitos, lactato desidrogenase e D-dímero. Os parâmetros de coagulação perturbado naqueles que morreram (n=21) do que em aqueles que sobreviveram. No geral, 71,4% dos pacientes que morreram preenchiam os critérios para o diagnóstico disseminado de coagulação intravascular (DIC) em comparação com apenas 0,6% de aqueles que sobreviveram.
Wu & Mcgoogan (2020)	72 314	A taxa de letalidade elevada entre comorbidades preexistentes - 10,5% para doença cardiovascular e 6,0% para hipertensão
Ruan *et al.* (2020)	150	Pacientes com DCV aumentaram risco de morte quando eles são infectados (p <0,001). 36/68 pacientes morreram de doenças respiratórias, 5/68 pacientes, com lesão miocárdica morreram de insuficiência circulatória, 22/68 pacientes morreram de ambos, e 5/68 restantes causa desconhecida.
Klok *et al.* (2020)	184	Predisposição à doença tromboembólica venosa e arterial devido à inflamação excessiva, hipóxia, imobilização e coagulação intravascular difusa (DIC). Embolismo pulmonar foi a complicação trombótica mais frequente (n=25, 81%). Idade e coagulopatia, definida como prolongamento espontâneo do tempo de protrombina > 3s ou tempo de tromboplastina parcial ativada > 5s, foram preditores independentes de trombose.
Tang *et al.* (2020)	183	Não sobreviventes revelaram níveis maiores de dímero D e FDP, e PT mais longo em comparação aos sobreviventes na admissão. Nos estágios finais, os níveis de D-dímero e FDP foram moderados ou marcadamente elevados em todas as mortes.
Fan *et al.* (2020)	-	Além do dímero D, os parâmetros PT, PTT e fibrinogênio foram mais elevados em pacientes na UTI. Pacientes com COVID-19 com acentuada elevação D-dímeros estão significativamente em risco de mortalidade e aumento de trombina.
Goshua *et al.* (2020)	68	D-dímero, P-selectina solúvel, sCD40L e TAT as foram elevadas em toda a coorte, significativamente maiores em pacientes de UTI.
Deftereos *et al.* (2020)	105	Concentração de dímero D foi significativamente menor no grupo colchicina do que no grupo controle (0,76 [0,41 a 1,59] µg/mL vs 0,92 [0,68 a 2,77] µg/mL). Níveis maiores que o limiar de 1,00 µg/mL foi relatado em 24 pacientes no grupo controle e 21 no grupo da colchicina (P=0,32). Os parâmetros hematológicos foram em geral semelhantes nos 2 grupos.
Liu *et al.* (2020)	12	Anomalias laboratoriais: hipoalbuminemia, linfopenia, diminuição da porcentagem de linfócitos e neutrófilos, proteína C reativa elevada e desidrogenase láctica, e diminuiu contagem de CD8. Índices bioquímicos associados à função do coração: creatina quinase, mioglobina, troponina cardíaca 1, peptídeo natriurético cerebral e banda miocárdica CK (CK-MB), significativamente elevados. Aumento anormal de angiotensina II principalmente associado a hipertensão e insuficiência cardíaca.

DISCUSSÃO

1. Complicações cardiovasculares decorrentes do COVID-19

1.1 Biomarcadores cardíacos e sua relação com complicações

Biomarcadores cardíacos são substâncias que o organismo humano libera no sangue em casos de lesões cardíacas. O aumento de algumas dessas substâncias, em especial a Troponina T (TnT) e peptídeo natriurético tipo B (BNP) tem sido associado a um pior prognóstico nos casos de infecção pelo Sars-Cov-2 (ALMEIDA JUNIOR *et al.*, 2020).

Já se sabe que o aumento dos níveis de troponina é um indicador de lesão miocárdica, que foi a complicação cardíaca mais frequente observada nos estudos (LIPPI & PLEBANI, 2020; RUAN *et al.*, 2020). Em pacientes diagnosticados com COVID-19, a prevalência da elevação desse biomarcador, isto é, elevação acima do percentil 99, foi de 8 a 12%, sendo que pacientes mais graves demonstravam um aumento ainda maior (ALMEIDA JUNIOR *et al.*, 2020) e o respectivo aumento foi um marcador, mais forte até que DCV prévia, de mortalidade (RUAN *et al.*, 2020; ALMEIDA JUNIOR *et al.*, 2020).

No caso da infecção pelo novo coronavírus, foi demonstrados que as razões mais plausíveis pelo qual existe esse aumento da troponina são devido a miocardite viral, a isquemia miocárdica ou a tempestade de citocinas na fase inflamatória, responsáveis por causar uma série de lesões que causam outros distúrbios, como de perfusão, hiperpermeabilidade dos vasos e vasoespasmos, que juntos causam lesões nas células da camada muscular intermediária do coração (ALMEIDA JUNIOR *et al.*, 2020; LIAQAT *et al.*, 2021).

Já o BNP também é apresentado como um marcador prognóstico considerável. Os prováveis mecanismos para o aumento deste na infecção por SARS-Cov-2 é também a agressão inflamatória do miocárdio, devido à grande liberação de citocinas, assim como descrito em relação à troponina, e a agressão direta do cardiomiócito pelo vírus, a partir do sítio de ligação da enzima conversora da angiotensina 2 e pela hipoxemia miocárdica, induzida pela injúria pulmonar aguda (ALMEIDA JUNIOR *et al.*, 2020).

Alguns dos estudos relatam o BNP aumentado como um marcador de mortalidade (ALMEIDA JUNIOR *et al.*, 2020). Em contrapartida, em um estudo coorte brasileiro, apesar de o BNP ser um preditor de risco na análise univariada, ele não se mostrou um marcador independente de risco quando utilizado o modelo multivariado. O que foi explicado por um efeito de colinearidade entre TnT e BNP, uma vez que já foi demonstrado grande equiparação entre estes marcadores na COVID-19 (NASCIMENTO *et al.*, 2020; ALMEIDA JUNIOR *et al.*, 2020).

Em suma, tanto a TnT quanto BNP aumentam de forma significativa ao longo da internação naqueles que evoluíram para óbito, o que não foi observado naqueles que sobreviveram (ALMEIDA JUNIOR *et al.*, 2020), destacando um papel significativo que deve ser estudado com maior rigor metodológico por novos estudos.

1.2. Relação da resposta inflamatória ao Sars-cov-2 e o sistema cardiovascular

Uma das respostas imunes do organismo humano à infecção de vírus é a inflamação e consequente liberação de citocinas inflamatórias, que, no geral, agem em outras

células estimulando uma resposta. No caso dos pacientes infectados pelo novo vírus, com a entrada do microrganismo nas células, por exemplo pulmonares, ocorre uma resposta inflamatória e consequente lise celular, que é responsável pela liberação de citocinas pró-inflamatórias, como interleucina (IL) 1 e 6, fator de adesão endotelial, fator de necrose tumoral, fator estimulante de colônia de granulócitos, interferon, proteína 1 quimioatraente de monócitos e proteína inflamatória macrofágica. Diante disso, pode ocorrer a acumulação dessas substâncias, que junto à infiltração de células inflamatórias do sangue no local das lesões, resultam na "tempestade inflamatória", ou seja, uma super ativação da resposta imune do corpo (LIU *et al.*, 2020).

Contudo, essa super ativação ocasiona uma série de lesões no organismo como um todo, por exemplo, elevando o dano e a apoptose das células do miocárdio, diminuindo a estabilidade das placas ateroscleróticas coronárias, o que pode provocar uma síndrome coronariana aguda, uma das complicações referidas em casos de pacientes com COVID-19 (LIAQAT *et al.*, 2021; LIU *et al.*, 2020).

No SARS as citocinas pró-inflamatórias se relacionam diretamente à diminuição da função diastólica do ventrículo esquerdo e é um mecanismo para a falência de múltiplos órgãos (XIONG *et al.*, 2020; XIE *et al.*, 2020). Portanto, o mecanismo subjacente das citocinas ainda precisa de mais estudos, em especial com o foco no novo coronavírus.

1.3. Complicações vasculares do COVID-19

Um dos tipos de complicações que demonstrou ocorrer significativamente em paciente com COVID-19 são anormalidades de coagulação, como a trombocitopenia, levando, no geral, a desfechos tromboembólicos (AL-SAMKARI *et al.*, 2020; KLOK *et al.*, 2020). Os casos demonstram que essas anormalidades estão associadas a um risco maior de necessidade de ventilação mecânica, de admissão à Unidade de Terapia Intensiva (UTI) e morte (AL-SAMKARI *et al.*, 2020; GOSHUA *et al.*, 2020; LIAQAT *et al.*, 2021).

As razões mais sugeridas pelo qual ocorre a predisposição à doença tromboembólica venosa e arterial nesses pacientes são devido a inflamação excessiva, já discutida anteriormente, a hipóxia, a imobilização e a Coagulação Intravascular Difusa (DIC) (KLOK *et al.*, 2020). Os pontos mais discutidos nos estudos foram a respeito dos marcadores sanguíneos que demonstram as complicações, que o agravo está variavelmente associado ao prolongamento do tempo de protrombina (PT), razão normalizada internacional (INR), tempo de trombina (TT) e por uma tendência para o tempo de tromboplastina parcial ativada encurtado (aPTT) (GOSHUA *et al.*, 2020; LIAQAT *et al.*, 2021; TANG *et al.*, 2020; FAN *et al.*, 2020).

Além desses marcadores, foram muito discutidos três principais: o aumento dos níveis de fibrinogênio, fator VIII e dos níveis de dímero D (SKENDROS *et al.*, 2020; GOSHUA *et al.*, 2020; LIAQAT *et al.*, 2021; HUANG *et al.*, 2020). O aumento de dímero D foi explicado por meio de reações inflamatórias, que estimulam a fibrinólise grave nos pulmões com transbordamento para a corrente sanguínea (LIAQAT *et al.*, 2021; TANG *et al.*, 2020; FAN *et al.*, 2020). Outro ponto observado é que um nível elevado desse marcador em especial, demonstra ter como consequência uma geração aumentada de trombina e uma elevação do risco de desenvolver trombose venosa profunda (FAN *et al.*, 2020).

A elevação de fibrinogênio e fator VIII é um indicativo de hipercoagulabilidade, contudo, os mecanismos subjacentes a essas anormalidades de coagulação, em especial a hipercoagulação, no cenário de COVID-19 não são claros. Um dos pontos que devem ser ponderados são as terapias, ainda experimentais, que são administradas a esses pacientes, que podem ser causa dos eventos trombóticos e hemorrágicos por meio de interações medicamentosas com agentes antiplaquetários e anticoagulantes (AL-SAMKARI *et al.*, 2020).

Uma das questões que deve ser mais estudada e os profissionais devem se atentar, é a relação da infecção, dos efeitos vasculares discutidos com ruptura de placa coronária, com consequente trombose coronariana, isto é, a inflamação sistêmica e o aumento da tensão de cisalhamento devido a elevação do fluxo do sangue coronário, associado ao meio protrombótico discutido anteriormente, eleva ainda mais o risco de uma ruptura da placa, provocando o infarto agudo do miocárdio. Poucos estudos possuem evidência forte a respeito de estratégias terapêuticas no geral, porém tem sido sugerido como uma possível o uso rigoroso de agentes estabilizadores de placa, como aspirina, estatinas, beta-bloqueadores e inibidores da enzima conversora de angiotensina (XIONG *et al.*, 2020).

1.4. Outros mecanismos desencadeadores de complicações

Já se sabe que desequilíbrios eletrolíticos podem acontecer em qualquer doença sistêmica crítica e arritmias precipitadas, especialmente em pacientes com distúrbio cardíaco subjacente. No caso dos pacientes com infecção pelo novo coronavírus, demonstra-se uma particular preocupação sobre a hipocalemia, devido à interação com sistema renina-angiotensina-aldosterona que será mais discutido nesta revisão. Tal hipocalemia é um dos fatores de aumento da vulnerabilidade a várias taquiarritmias, presentes em vários pacientes com COVID-19, além da correlação com outros sinais clínicos, como temperatura corporal elevada e índices laboratoriais elevados relacionados à lesão miocárdica, bem como resultados anormais de eletrocardiograma (ECG) (CHEN *et al.*, 2020).

Apesar de serem poucos os estudos que aprofundam nesse mecanismo de complicação através da hipocalemia, foi apresentado que existe uma associação positiva entre o grau de hipocalemia e a gravidade de COVID-19 e que os níveis de K+ pode ser um biomarcador para monitorar a função da ACE2 (CHEN *et al.*, 2020).

Além disso, um estudo demonstrou a relação do COVID-19 com o aumento de diagnóstico da cardiomiopatia de Takotsubo (TTS) ou cardiomiopatia de estresse. Essa é uma doença rara caracterizada pela disfunção aguda do ventrículo esquerdo por um período de tempo, normalmente menor do que 21 dias (SZARPAK *et al.*, 2021).

Já é um conhecimento científico que tal cardiopatia está relacionada a eventos estressantes, emocionais ou físicos, o que explica o aumento durante o período de pandemia do novo coronavírus, tendo em vista o cenário de instabilidades mental, social e econômica. Contudo, tal complicação também se mostra poder estar ligada a uma causa direta do estresse oriundo das lesões miocárdicas provocadas pelo vírus, assim como discutido anteriormente (SZARPAK *et al.*, 2021).

Por último, as evidências até então estabelecidas mostram preocupação quanto a relação de que o SARS-CoV-2, junto com os mecanismos imunológicos do hospedeiro, pode ocasionar doenças persistentes com

complicações neurológicas, como encefalite viral, encefalopatia tóxica infecciosa e doença cerebrovascular aguda (SKENDROS *et al.*, 2020).

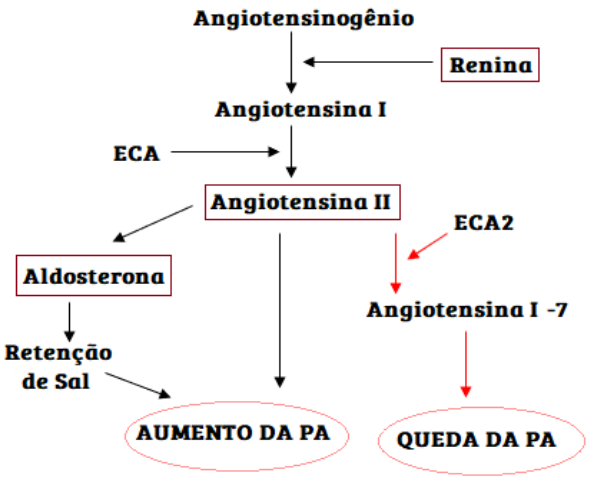
2.Influência das doenças cardiovasculares como fator de risco

2.1 Papel da enzima conversora de angiotensina 2

Para uma infecção das células do organismo humano, o vírus SARS-CoV-2 liga-se a células que expressam receptores virais apropriados. A Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ECA2), presente em órgãos como, por exemplo, o coração e o pulmão, os mais afetados pela doença, é um desses receptores com o qual o microrganismo faz ligação (XIONG *et al.*, 2020; XIE *et al.*, 2020).

Fisiologicamente já se sabe que a ACE2 é importante para o sistema cardiovascular, uma vez que ela participa do sistema renina-angiotensina-aldosterona, responsável pela manutenção da pressão arterial e a quantidade de líquido equilibradas nos vasos, ilustrado pela Figura 14.2. (WALLENTIN *et al.*, 2020; SZARPAK *et al.*, 2021). Nos casos de DCV, em especial em pacientes hipertensos - um dos fatores de risco mais prevalentes nos estudos (WALLENTIN *et al.*, 2020; XIE *et al.*, 2020; LIAQAT *et al.*, 2021; ZHOU *et al.*, 2020) - o ACE2 é aumentado, com isso é facilitada a entrada do coronavírus nas células, tornando esses pacientes, ao mesmo tempo, mais susceptíveis e com piores prognósticos, tendo em vista a alta carga viral normalmente evidenciada (AL-SAMKARI *et al.*, 2020; GOSHUA *et al.*, 2020; XIE *et al.*, 2020; LIAQAT *et al.*, 2021; DEFTEREOS *et al.*, 2020).

Figura 14.2. Sistema renina-angiotensina-aldosterona.



Legenda: Os rins fazem a liberação da enzima Renina no sangue, que quebra o Angiotensinogênio em Angiotensina I, convertida pela enzima conversora de Angiotensina (ECA) em Angiotensina II que, além de estimular a liberação da Aldosterona, retentora de sódio, também estimula vasoconstrição, ambos mecanismos aumentando a pressão arterial (PA). Em situações de PA aumentada, como na hipertensão, a Enzima conversora de angiotensina II (ECA2) age convertendo a Angiotensina II em Angiotensina 1-7, responsável por uma vasoconstrição e consequente queda da PA.

Ademais, sugere-se que o SARS-CoV 2 desregula a expressão dos receptores ACE2, resultando em uma conversão menor de angiotensina II em proteína cardioprotetora angiotensina 1-7. A partir dessa desregulação, ocorre um aumento dos níveis plasmáticos de angiotensina II, o que também pode representar um papel em complicações cardiovasculares, uma vez que esses níveis elevados sobrecarrega o coração e o sistema vascular, ocasionando

hipertrofia dos cardiomiócitos e alta pressão arterial (LIAQAT *et al.*, 2021).

2.2 Influência dos níveis de colesterol HDL

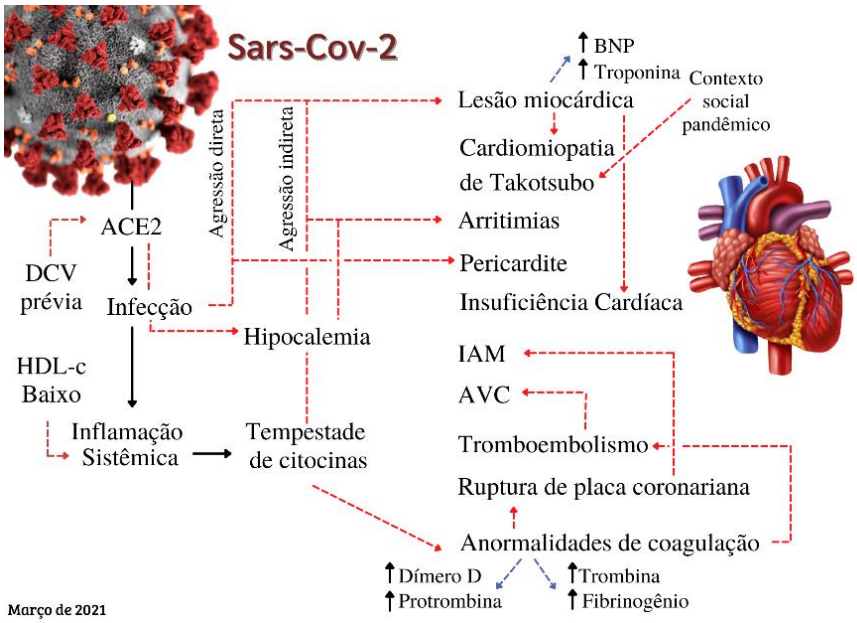
O colesterol é uma forma de gordura utilizada em diversas funções pelo organismo fisiologicamente, porém, para ser transportado no organismo, essa substância se liga à lipoproteínas. O HDL é uma dessas lipoproteínas, de alta intensidade, com papel fundamental de retirada do colesterol dos tecidos periféricos. Os estudos vêm demonstrando que o nível dessa lipoproteína no grupo grave com DCV é significativamente menor do que no grupo não grave com DCV (XIE *et al.*, 2020).

Os mecanismos sugeridos de como os menores níveis de HDL-c é um determinante dos prognósticos da COVID-19 são de que, além de ser um importante marcador de aterosclerose e preditivo de eventos cardiovasculares, ele pode afetar os receptores de superfície celular e as funções das células do sistema imunológico, além de possivelmente possibilitar a neutralização e eliminação de endotoxinas por meio do transporte de proteínas de ligação a lipopolissacarídeos (XIE *et al.*, 2020). Contudo, foram poucos falados entre os estudos e demonstrando que merecem uma maior atenção nos campos de pesquisa.

2.3 Outros mecanismos do papel da DCV como fator de risco ao COVID-19

Em infecções, em especial no caso da infecção pelo Sars-cov-2, existe um aumento da demanda metabólica, entretanto, em pacientes com DCV prévia, existe um perigoso desequilíbrio, uma vez que, no geral, esses organismos possuem uma reserva cardíaca diminuída. Esse é um dos mecanismos citados em estudo como explicação complementar ao fato dos piores prognósticos de pessoas com comorbidade, tendo em vista que, com esse desequilíbrio, as DCV podem se tornar instáveis e ter quadros de agravamento (XIONG *et al.*, 2020).

Figura 14.3. Síntese das interações do COVID-19 e o sistema cardiovascular tratadas no estudo.



Legenda: Descrita na conclusão. **Fonte:** Autoria própria.

CONCLUSÃO

Conforme sintetizado na **Figura 14.3**, foi observado a ocorrência de lesão miocárdica, direta ou indiretamente pela infecção do novo coronavírus, que leva a complicações subsequentes como cardiomiopatia de estresse, e até insuficiência cardíaca em alguns casos. O vírus também acarreta alterações no equilíbrio eletrolítico do corpo infectado, o que foi associado com as arritmias, e pode causar infecções além do miocárdio, como pericardite. Já nos padrões de coagulação, demonstraram muitos padrões anormais que podem desencadear outros eventos, em especial tromboembólicos e ruptura de placa coronariana, relacionados a desfechos como AVC e até IAM. Também estabelece que as pessoas com DCV prévias, apresentam maiores riscos de infecção e de piores prognósticos, devido ao número maior de receptores ACE2, além disso, pessoas com baixos níveis de HDL-c também apresentam piores desfechos com inflamações mais severas.

Com base nos estudos incluídos neste capítulo, estabelece-se a necessidade de anamnese e de avaliação clínica/cardiológica minuciosa dos pacientes, com suspeita e diagnosticados com COVID-19, a fim de minimizar as evoluções desfavoráveis. Por fim, considera-se necessário, para toda comunidade científica, incluindo acadêmicos da área da saúde, a atenção voltada para maiores estudos aprofundados e de qualidades metodológicas, assim como estudos que avaliem os efeitos da doença no sistema cardiovascular a longo prazo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALMEIDA JUNIOR, G.L.G. *et al*. Prognostic value of troponin-t and b-type natriuretic peptide in patients hospitalized for covid-19. Arquivos brasileiros de cardiologia, v. 115, n. 4, p. 660-666, 2020.

AL-SAMKARI, H. *et al*. Covid-19 and coagulation: bleeding and thrombotic manifestations of sars-cov-2 infection. Blood, The Journal of the American Society of Hematology, v. 136, n. 4, p. 489-500, 2020.

BUNDGAARD, H. *et al*. Face masks for the prevention of covid-19 - rationale and design of the randomised controlled trial DANMASK-19. Danish medical journal, v. 67, n. 9, p. A05200363, 2020.

CHEN, D. *et al*. assessment of hypokalemia and clinical characteristics in patients with coronavirus disease 2019 in wenzhou, China. JAMA network open, v. 3, n.6, p. e2011122, 2020.

CORONAVIDAE STUDY GROUP of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-ncov and naming it sars-cov-2. Nature microbiology v. 5, n. 4, p. 536, 2020.

DEFTEREOS, S.G. *et al*. effect of colchicine vs standard care on cardiac and inflammatory biomarkers and clinical outcomes in patients hospitalized with coronavirus disease 2019: the grecco-19 randomized clinical trial. JAMA network open, v. 3, n.6, p. e2013136, 2020.

FAN, B.E. *et al*. Hematologic parameters in patients with covid-19 infection. American journal of hematology, v. 95, n.6, 2020.

GALVÃO, M.C. & RICARTE, I. L. Revisão sistemática da literatura: conceituação, produção e publicação. Filosofia da informação, v. 6 n. 1, p.57-73, 2020.

GOSHUA, G. *et al*. Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: evidence from a single-centre, cross-sectional study. The Lancet Haematology, v. 7, n. 8, p. e575-e582, 2020.

HUANG, C. *et al*. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet, v. 395, n. 10223, p. 497-506, 2020.

KLOK, F.A. *et al*. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. Thrombosis research, v. 191, p. 145-147, 2020.

LIAQAT, A. *et al*. Evaluation of myocardial injury patterns and ST changes among critical and non-critical patients with coronavirus-19 disease. Scientific Reports, v. 11, n. 1, p. 1-8, 2021.

LIPPI, G. & PLEBANI, M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM), v. 58, n. 7, p. 1131-1134, 2020.

LIU, Y. *et al*. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. Science China. Life Sciences, v. 63, n.3, 2020.

NASCIMENTO, J.H.P. *et al*. Troponina Cardíaca como Preditor de Injúria Miocárdica e Mortalidade por COVID-19. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 115, n. 4, p. 667-668, 2020.

RUAN, Q. *et al*. Clinical predictors of mortality due to covid-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. Intensive care medicine, v. 46, n.5, 2020.

SKENDROS, P. *et al*. Complement and tissue factor-enriched neutrophil extracellular traps are key drivers in COVID-19 immunothrombosis. The Journal of clinical investigation v. 130, n.11, 2020.

SZARPAK, L. *et al*. Correlation between takotsubo cardiomyopathy and SARS-CoV-2 infection. Medical hypotheses v. 146, 2021.

TANG, N. *et al*. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. Journal of thrombosis and haemostasis: JTH, v. 18, n.4, 2020.

WALLENTIN, L. *et al*. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) levels in relation to risk factors for COVID-19 in two large cohorts of patients with atrial fibrillation. European Heart Journal, v. 41, n.41, 2020.

WANG, D. *et al*. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. JAMA, v. 323, n. 11, 2020.

WHO. World health organization. Who director-general's opening remarks at the media briefing on covid19 – 11mMarch 2020. Disponível em: https://www.who.int/dg/speeches/detail/whodirector-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020. Acesso em: 25 de março de 2020.

WU, Z. & MCGOOGAN, J.M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (covid-19) outbreak in china: summary of a report of 72 314 cases from the chinese center for disease control and prevention. JAMA, v. 323, n.13, 2020.

XIE, Y. *et al*. Impact of cardiovascular disease on clinical characteristics and outcomes of coronavirus disease 2019 (covid-19). Circulation journal: official journal of the Japanese Circulation Society, v. 84, n.8, 2020.

XIONG, T.Y. *et al*. Coronaviruses and the cardiovascular system: acute and long-term implications. European heart journal, v. 41, n. 19, 2020.

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, 2020.

ZHOU, P. *et al*. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. Nature, v. 579, n. 7798, p. 270-273, 2020.

Capítulo 15

ATUAÇÃO DA AROMATERAPIA NA ANOSMIA PELA COVID-19: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

ANNA CLARA OLIVEIRA SANTOS1
ANA CLÁUDIA ZUBA DA SILVA1
CECÍLIA SOARES DE OLIVEIRA1
DANIEL SPÓSITO SANTOS1
JESSICA ELEN MARTINS ALVES1
JESSYKA CARDOSO DOS PASSOS1
MARIA ELISA SOUZA ORNELAS1
MARIANA BARBOSA ZICA1
MARIANA SANTOS GOMES1
SAVANNA ALMEIDA DE MORAIS1
JOÃO FLEURY TEIXEIRA2

1Discente em medicina - Centro Universitário Funorte.
2Docente - Centro Universitário Funorte do curso de graduação de medicina. Médico especialista em otorrinolaringologia e cirurgia cérvico-facial pela ABORL-CCF.

Palavras-chave: Covid-19; Aromaterapia; Anosmia.

INTRODUÇÃO

Em meio à atual pandemia do novo coronavírus, torna-se impossível não correlacionar o momento vivenciado com o histórico de epidemias sofrido pelo mundo há anos. Após a conquista espanhola pelas Américas, por exemplo, nativos sofreram diretamente com doenças trazidas pelos europeus, tais como peste bubônica, influenza, febre escarlate, entre diversas outras que dizimaram muitas populações naquela época. Entretanto, a velocidade de disseminação das doenças e seletividade dos grupos acometidos não são tão semelhantes ao que, hoje, é vivido por todo o mundo com o vírus SARS-CoV-2. Infelizmente, por meio de aerossóis disseminados em aeronaves com passageiros e cargas que deslocam ao redor de diferentes países, em questão de horas a dias, a capacidade de transmissão do vírus é de extrema periculosidade.

Em 31 de dezembro de 2019, foram reportados, à Organização Mundial de Saúde (OMS) pela China, casos de uma grave e suposta pneumonia ainda de origem desconhecida na cidade de Wuhan. Então, a partir de minuciosos estudos, em 07 de janeiro de 2020 foi identificado um novo coronavírus na China, causador desse quadro. E, em 09 de janeiro, o primeiro óbito pela doença, estabelecida como uma síndrome respiratória aguda grave causada pelo novo vírus, foi confirmada. A partir disso, o mundo entrou em alerta pelo o risco de ocorrência de uma nova pandemia. No Brasil, o primeiro caso confirmado aconteceu apenas dia 26 de fevereiro de 2020 na cidade de São Paulo, e ainda se desconhecia muito sobre a apresentação clínica da afecção e suas complicações e sequelas nos pacientes. (PEREIRA *et al.*, 2020). Esperava-se que o vírus ocasionasse uma sintomatologia semelhante a um resfriado comum, como o aparecimento de febre, tosse, congestão nasal, odinofagia, cefaleia e mal estar geral. Entretanto, cada vez mais se verificam apresentações diferentes do esperado, como por exemplo, o aumento de casos relatados de anosmia isolada e/ou associada às outras sintomatologias entre os pacientes com Covid-19 e a permanência do sintoma mesmo após melhora do quadro.

Esse fato provocou crescente preocupação e indagação pelos profissionais, visto que a anosmia sugere um processo fisiopatológico em que as células virais tenham ação direta sobre os receptores olfatórios com consequente degeneração neuronal. O vírus tem a capacidade de ligar-se às células que expressam receptores da Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ECA2), o qual está presente nas células epiteliais de diversos órgãos. (PEREIRA *et al*, 2020). Infelizmente, alguns pacientes infectados perduram com a disfunção olfatória por mais tempo, sendo necessária a aplicação do treinamento olfativo visando a recuperação do sistema olfativo por meio da utilização de óleos essenciais que representam a base terapêutica da aromaterapia e que vem apresentando resultados positivos na recuperação destes pacientes (NASCIMENTO & PRADE, 2020).

A aromaterapia é uma prática terapêutica que utiliza as propriedades dos óleos essenciais para recuperar o equilíbrio e a harmonia do organismo, visando à promoção da saúde física e mental (LAVABRE, 2018). A base dessa terapêutica é os óleos essenciais, que são substâncias orgânicas muito perfumadas e voláteis, extraídas de diversas partes das plantas. Sua ação dos óleos essenciais pode ser explicada por seus aspectos químicos, botânicos e energéticos/vitalistas. Os métodos de aplicação mais comum na prática da aromaterapia são: pulverização e difusão aérea, inalação,

compressas, banhos e massagens. O modo mais adequado a ser empregado é definido de acordo com a prescrição do médico ou profissional especialista, levando-se em conta a substância a ser utilizada. Há também a possibilidade de tratamento através de bochechos e gargarejos e ingestão (via oral) (ANDREI, 2005). Uma das principais características desses óleos é o aroma. O olfato capta as informações a partir dele, produzindo sensação de bem-estar, tonificando, harmonizando e relaxando; estimulando memórias e emoções.

A aromaterapia fortalece o sistema respiratório melhorando as trocas gasosas, promovendo uma assepsia respiratória, relaxando a musculatura brônquica, aliviando a tosse e auxiliando nas expectorações. A via inalatória é a via preferencial para essa finalidade, já que o óleo essencial percorre o trato respiratório com efeito tópico imediato e por absorção na corrente sanguínea posteriormente. É importante certificar-se quanto à aquisição de óleo essencial puro, 100% natural vegetal, para não levar, por engano, a essência sintética. Ela não oferece os mesmos benefícios do óleo e pode causar efeitos deletérios à saúde (Nota técnica nº 10/2020) (SECRETARIA DE SAÚDE DE SANTA CATARINA, 2020).

No contexto atual, de pandemia pelo Covid-19, a aromaterapia ganha cenário como um suporte terapêutico aos profissionais de saúde que, invariavelmente, possuem muito contato e cuidam de pessoas com Covid-19 e à comunidade geral, acometida ou não pela doença, em quarentena domiciliar ou em isolamento social. Apesar de, até o momento, não existirem estudos comprovando a eficácia dos óleos essenciais contra a Covid-19, seu objetivo é, além de tudo, garantir um clima de tranquilidade, equilíbrio emocional e fortalecimento de alguns sistemas, como o respiratório e o imunológico.

Nesta condição de treinamento olfativo por meio de aromas, surge a AbScent, uma instituição de caridade registrada na Inglaterra e País de Gales que fornece suporte com informações confiáveis para qualquer pessoa afetada por anosmia ou distúrbios do olfato. São apoiados por um conselho diferenciado e por especialistas que trabalham nas áreas de medicina e pesquisa e divulgam informações baseadas em evidências científicas.

O objetivo deste estudo foi realizar uma revisão de literatura sobre a anosmia em pacientes infectados por SARS-CoV-2, durante a pandemia, e a influência da aromaterapia e do treinamento olfativo nessa recuperação.

MÉTODO

O método utilizado para a elaboração desse projeto de pesquisa foi a revisão sistemática da literatura sem metanálises. As buscas foram realizadas nas bases eletrônicas Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), *UpToDate* e *Scientific Electronic Library Online* (SCIELO) pelo cruzamento dos seguintes descritores: "coronavirus", "SARS-CoV-2", "anosmia", "*aromatherapy*" e "*olfactorytherapy*" e "*essencial oils*". Os critérios de inclusão foram os textos completos publicados entre 2020 e 2021 em português e inglês, independentemente do tipo de estudo. A pesquisa contou ainda com duas triagens: triagem de títulos e resumos (excluindo-se artigos que não se adequavam a temática) e triagem de duplicidade (excluindo-se dois artigos iguais selecionados em bases de dados diferentes). Para sistematização e análise do material foram lidos todos os artigos que contemplaram os critérios de inclusão e posteriormente foram feitas as sínteses das principais informações, como autoria, ano de

publicação, foco do estudo, variáveis que foram avaliadas e conclusões.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O ano de 2020 foi marcado por uma das maiores crises sanitárias já vistas na história do mundo: a pandemia da Covid-19. Mais de 8 milhões de brasileiros foram infectados pela doença e o número de mortes cresce a cada dia. A Covid-19, elevada ao patamar de pandemia em 11 de março de 2020, teve seu primeiro foco na cidade de Wuhan, China, se alastrando pelo mundo e levando todos os países a adotarem medidas de isolamento a fim de conter a propagação da doença. Atualmente, a letalidade está mais envolvida à síndrome respiratória aguda grave causada pelo vírus no sistema pulmonar e complicações cardiovasculares. De acordo com a OPAS, Organização Pan Americana de Saúde, um levantamento de casos feito no dia 12 de fevereiro de 2021 mostra 107.423.526 casos confirmados de infecção, com 2.360.280 mortes no mundo. Em se tratando da clínica, a infecção pelo SARS-CoV-2 pode variar de casos assintomáticos, manifestações clínicas leves como um simples resfriado, até quadros decolapso respiratório, choque e disfunção de múltiplos órgãos. Os sintomas comuns incluem febre, tosse seca, falta de ar, fadiga, mialgias, náuseas, vômitos, diarreia, dor de cabeça, fraqueza e rinorreia. Anosmia ou ageusia podem ser os únicos sintomas de apresentação em aproximadamente 3% dos indivíduos com Covid-19.

Além dos sintomas respiratórios, um achado incomum começou a ser percebido nos pacientes com Covid-19: a anosmia súbita. Inicialmente, os relatórios da China não incluíam a anosmia como um dos possíveis sintomas da Covid-19 (GILANI *et al.*, 2020). No entanto, um estudo realizado entre 25 de março e 18 abril 2020, publicado *no American Journal of Rhinology & Allergy*, mostrou que 70% dos pacientes com infecção por SARS-CoV-2 confirmada por RT-PCR referiram distúrbios olfatórios ou gustativos sem obstrução nasal ou rinorreia (CHARY, 2020). Este quadro foi mais prevalente em pacientes jovens e na população feminina. O início das alterações olfativas e gustativas aconteceu em média 2 dias após a ocorrência dos sintomas gerais (febre, tosse, diarreia, rinorreia, mialgia). A recuperação completa aconteceu em 64% dos casos, recuperação parcial foi observada em 33% e falta de recuperação em 3% dos pacientes. O período médio de recuperação após o início dos sintomas olfatórios foi de 15 dias.

Em concordância de resultados está a pesquisa online feita no Brasil pela Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial (ABORL-CCF) e Academia Brasileira de Rinologia (ABR) em pacientes com perda súbita do olfato de início a partir de 1° de fevereiro de 2020 (ABORL-CCF, 2020). Tal pesquisa demonstrou média de idade de 36 anos. A maioria dos pacientes apresentou anosmia súbita (83,8%), comparada com hiposmia súbita, e na maioria dos casos (77%), a perda do olfato foi acompanhada de sintomas inflamatórios inespecíficos (tosse, febre, cefaleia, fadiga/mal estar, mialgia/artralgia e/ou anorexia). Apenas 36,4% dos pacientes relataram comorbidades, sendo a rinite a mais frequente (20,9%). O tratamento foi expectante na maioria dos casos. Quando se optou por algum tratamento, lavagem nasal com soro fisiológico foi o mais utilizado, seguido de analgésicos/antitérmicos; corticosteroide tópico nasal; antibióticos; corticosteroide oral; oseltamivir e treinamento olfatório (este último em apenas 2% dos pacientes). Foi percebido que a hiposmia súbita apresentou recuperação total com maior frequência do que a anosmia súbita,

e que não houve diferença na recuperação total da perda súbita do olfato em razão dos diferentes tratamentos utilizados. Além disso, não houve relação entre recuperação total da perda súbita do olfato em função da presença ou ausência de outros sintomas.

O olfato e o paladar são funções sensoriais essenciais tanto para uma boa qualidade de vida como para a sua preservação, identificando vários odores e sabores nocivos. O ser humano consegue detectar vários cheiros diferentes em menos de um segundo, e as células receptoras do olfato são as células olfativas, que são estimuladas por pelos ou cílios olfativos, localizados em sua mucosa e que reagem aos odores presentes no ar. As partículas voláteis odorantes são aspiradas pelo nariz, e nos cornetos da cavidade nasal, as células receptoras olfativas respondem aos estímulos químicos. Nos cílios também estão presentes as moléculas de proteínas fixadoras de odoríferos, que provocam a abertura de canais iônicos, despolarizando a célula olfativa. Estas proteínas encarregam-se da transmissão dos sinais ao sistema nervoso central, através da placa cribriforme, dotada de perfurações nas quais nervos ligam-se aos glomérulos. Ao serem estimuladas, as células olfativas transformam a informação olfativa em impulsos nervosos que serão interpretados pelo cérebro. Visto que as células receptoras olfativas são também os neurônios aferentes primários, sua reposição neurogênica é contínua, sendo os únicos neurônios do ser humano adulto que sofrem renovação constante. Os impulsos nervosos percorrem os axônios, até atingir a parte do cérebro responsável pela olfação, o sistema límbico, onde as mensagens produzirão reações de ordem fisiológica e psicológica. Além do mecanismo químico de percepção dos odores, há também o vibratório, que sugere que partículas odoríferas com vibrações diversas comunicam-se com os pelos olfativos, e os odores podem ser percebidos sem que as moléculas odoríferas cheguem ao nariz. É no sistema límbico que estão localizadas as células que processam as informações vindas dos terminais nervosos conectados ao bulbo olfativo.

A relação entre distúrbios olfativos e infecções virais de vias aéreas superiores já é consolidada. Estudos anteriores mostram a existência de disfunção olfativa pós-viral na presença de rinovírus humano, parainfluenza, coronavírus e vírus Epstein-Barr. A infecção do trato respiratório superior que leva a alterações olfativas e gustativas está sempre associada à rinorreia e congestão nasal (SEPULVEDA *et al.*, 2020). Curiosamente, nos casos de SARS-CoV-2, a queixa de anosmia geralmente não vem acompanhada de obstrução nasal, e, portanto, é sugestiva de disfunção quimiossensorial e neurossensorial. A hipótese mais bem aceita é a de que o SARS-CoV-2 causaria alteração de olfação pelo acesso direto e danos às células olfativas e ao SNC através de sua penetração pela placa cribriforme. À semelhança de outros tipos de coronavírus, o SARS-CoV-2 parece ter um tropismo direcionado para as estruturas nervosas do bulbo olfatório. Isso se associa ao fato do vírus ligar-se à ECA2, que é encontrada principalmente no epitélio das vias respiratórias (XU *et al.*, 2020). Imagens obtidas por Tomografia Computadorizada (TC) e Ressonância Magnética (RM) em pacientes com anosmia mostraram sinais inflamatórios na fenda olfatória, sem alteração do bulbo olfativo. (ELIEZER *et al.*, 2020). A ausência de alteração na RM pode ser justificada pelo fato da alteração no volume do bulbo olfativo ser muito sutil nessa fase da doença.

A avaliação clínica do paciente com disfunção olfatória pode ser feita através da

apresentação de odoríficos, por meio de testes que combinam o limiar, a diferenciação e identificação do odor. Embora os resultados ainda sejam preliminares, parece que, pelo menos, 25,5% dos pacientes recuperaram as funções olfatória e gustativa ao longo de 2 semanas após a resolução dos sintomas gerais (KOSUGI *et al.*, 2020) . Estima-se que 56% dos pacientes apresentam disfunção olfatória persistente ao longo dos dias após a resolução das manifestações clínicas gerais da Covid-19. Nos casos em que o quadro de anosmia tiver recuperação espontânea, o tratamento específico pode não ser necessário. O treinamento olfativo é a primeira linha de abordagem recomendada na perda do olfato com duração de até duas semanas. Essa é a única intervenção específica com eficácia comprovada para o tratamento de pequenos distúrbios pós-infecciosos (WHITCROFT & HUMMEL, 2020).

A anosmia é um distúrbio incapacitante que pode afetar drasticamente a qualidade de vida, já que transtornos depressivos e alimentares relacionados a essas alterações sensoriais têm sido descritos. Relatos de pacientes a consideram como uma cortina que os separam da realidade. A reeducação olfatória pode proporcionar melhora significativa nas habilidades olfativas do paciente, estimulando a regeneração das células do bulbo olfatório.

A AbScent, instituição de caridade da Inglaterra e País de Gales, foi fundada em 2012 e tem como principal objetivo ajudar pacientes que estão experimentando os efeitos desagradáveis da anosmia. Inicialmente, a equipe trabalhava principalmente com distúrbios do olfato causados por sinusite crônica, trauma crânio-encefálico, efeitos colaterais de quimioterapia, radiação e medicamentos em uso ou sem causa óbvia. Na vigência da pandemia da Covid-19 e tendo em vista a anosmia como sintoma clássico da doença, a instituição mobilizou seus estudos para essa entidade e tem demonstrado muitos resultados positivos. Sua principal chave terapêutica é o treinamento olfativo na base de óleos, conhecido como aromaterapia. No Brasil, a técnica foi inserida no Sistema Único de Saúde (SUS) por meio da Portaria Nº 702, de 21 de março de 2018, compondo o rol de 29 modalidades terapêuticas institucionalizadas com a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares, auxiliando milhões de brasileiros em diversas instâncias da medicina. (BRASIL, 2018)

A aromaterapia é a arte e a ciência que visa promover a saúde e o bem-estar do corpo, da mente e das emoções, através do uso terapêutico do aroma natural das plantas por meio de seus óleos essenciais (PRICE, 1999). Em termos globais, atualmente, a aromaterapia consolidou-se como ciência na Inglaterra e na França. Para os franceses é considerada uma especialidade médica, já os ingleses a entendem como Práticas Integrativas e Complementares (PIC). É uma prática também utilizada nos Estados Unidos da América e na Austrália como complementar, e, culturalmente, empregada em países do Oriente como parte da Medicina Tradicional. No Brasil, a técnica atende, há três anos, nas diversas áreas da medicina como tratamento complementar e, se tornou, no ano de 2020 e 2021, uma inovação no âmbito de um dos piores cenários já vistos na história da medicina: a pandemia da covid-19.

Segundo Corazza(2002), autora do livro: Aromacologia: uma ciência de muitos cheiros, *"os aromas constituem o nosso contato mais íntimo com a natureza e têm o poder de nos predispor ao sono, ao repouso, ao estado de alerta, à criatividade, à irritabilidade e à criação, dentre outros, pois o olfato é o mais antigo e talvez o mais desconhecido dentre os sentidosdesenvolvidos pelo homem."* Os estudos mais recentes registraram cerca de 378

plantas aromáticas, que produziram 272 óleos essenciais e 37 aromas de frutos e flores cujos componentes voláteis foram quase todos determinados para funções diferentes. Em geral, os óleos essenciais com elevado teor de álcool e ésteres têm propriedades medicinais de curamoderadas e são, portanto, mais seguros para o uso. Os óleos marcados com altas concentrações de cetonas, fenóis e aldeídos, são muito ativos terapeuticamente e são pouco usados na prática da aromaterapia, pelo potencial risco de provocar efeitos adversos, sendo usados apenas quando necessário e em pequenas quantidades.

Os óleos ditos como monoterpenos, possuem efeito anti-viral, antisséptico, bactericida e anti-inflamatório. Atuam no fígado no processo de desintoxicação e estimulam as funções glandulares. Os sesquiterpenos agem no cérebro, aumentando a quantidade de oxigênio das glândulas pituitária e pineal. São substâncias presentes no limão e pinho. Os óleos que possuem ésteres são fungicidas, sedativo e antiespasmódicos. O aroma característico é frutal. Estão presentes na sálvia, lavanda e bergamota. Os aldeídos atuam como sedativo, antisséptico e antiinfeccios, presentes, por exemplo, no capim-limão e na citronela. Os alcoóis atuam como antissépticos, antivirais e estimulam o sistema imunológico, presentes no pau-rosa, sândalo e gerânio. Dentre tantas propriedades, todos esses óleos devem ser de origem natural para cumprir com seu propósito terapêutico. Os óleos essenciais naturais estão em sua energia vital, apenas encontrada em matéria viva. Portanto, os óleos sintéticos podem ser muito semelhantes aos naturais quanto ao seu odor, mas não em relação às propriedades terapêuticas.

A ação de um óleo essencial no organismo vai depender da via pela qual suas moléculas são administradas, o que pode ocorrer através da via cutânea, ingestão ou inalação (COSTA, 2020), sendo esse último o mais apropriado para o tratamento da anosmia causada pelo SARS-CoV-2. Quando o contato se dá pela via inalatória, as moléculas dos óleos essenciais estimulam os nervos olfativos que, por sua vez, têm uma ligação direta com o sistema límbico, responsável por emoções, sentimentos e impulsos motivacionais (GUYTON*et al.*, 1993). A "memória olfativa" resulta de um processo de identificação olfativa de um aroma específico associando-o a alguma lembrança acionada pelo sistema límbico (GRACE, 1999). De alguma maneira, ainda não totalmente elucidada, o estímulo olfatório frequente e em sessões, por óleos essenciais, atua ativando todo o sistema, aumentando os estímulos sinápticos do nervo olfatório e forçando o sistema límbico a reconhecê-lo através das memórias construídas anteriormente daquele odor. Isso ajudaria na reestruturação nervosa afetada pelo vírus e aumentaria as sinapses nervosas, visto que as células receptoras olfativas são os únicos neurônios do organismo adulto com renovação constante. Dessa forma, a condução olfativa prejudicada pela Covid-19 seria restabelecida, facilitando, a cada sessão, o reconhecimento dos cheiros. Além disso, diante de inúmeras funções antivirais e imunológicas que os óleos essenciais possuem, acredita-se que eles podem propiciar a antissepsia da via respiratória, diminuindo os sinais inflamatórios causados pelo coronavírus nas células de sustentação e no nervos olfatórios. Dessa forma, ajuda a reduzir o edema celular causado, fortalece o sistema imune contra a ação viral, aumenta o potencial neuroplástico dos nervos olfatórios e ajuda no retorno do trânsito olfativo (SERRANO, 1985).

Cheiros distorcidos e desagradáveis são características comuns do processo de recuperação do olfato na infecção pela Covid-19. Conhecida como parosmia, os pacientes

infectados pelo SARS-CoV-2 com perda persistente de cheiro comumente relatam cheiros fortes e repugnantes. O retorno do olfato não acontece instantaneamente, passando por períodos de estagnação e até mesmo de retrocesso. O uso de óleos essênciais ganha importância nesse quesito. O treinamento olfatório fará com que o sistema límbico seja trabalhado intensamente, fazendo com que ele consiga resgatar as informações do verdadeiro cheiro do óleo estimulado, avançando no processo contra a parosmia. Da mesma forma acontece com a fantosmia, quando cheiros aparecem sem estar vinculados com algum estímulo olfatório. A aromaterapia ajuda a reprogramar esses estímulos fantasmas que estão sendo criados, organizando a memória olfativa e ajudando na melhoria do quadro. Os sintomas de ansiedade e insônia também são atenuados com o estímulo olfativo por óleos, agindo diretamente no sistema nervoso central no equilíbrio de neurotransmissores e no estado de sono-vigília (WOLFFENBÜTTEL, 2019). A ansiedade diante de um resultado positivo de estar infectado pela Covid-19 e a preocupação de não voltar a sentir o cheiro novamente são comuns e perturbadores, podendo ser atenuados e, até mesmo, cessados, com essa inovadora terapia complementar.

É de extrema importância que a terapia seja realizada diariamente, segundo recomenda a AbScent, utilizando 4 óleos básicos em um treinamento de duas vezes por dia. Os óleos mais recomendados são o de rosa, cravo, limão e eucalipto. Recomenda-se que os frascos sejam armazenados em lugares que não levam a luz do sol e que sejam renovados a cada quatro meses. Deve-se escolher horas tranquilas do dia para distribuir algumas gotas de cada óleo em discos de algodão diferentes, sendo levado ao nariz um disco por vez, por mais ou menos 20 segundos, para o reconhecimento do cheiro. Com concentração, deve-se tentar reconhecer o cheiro retomando a memórias que foram criadas através dele. O cheiro pode aparecer fraco, distorcido ou ausente, lembrando que qualquer um dos resultados pode ser melhorado com o passar dos dias e das sessões. É recomendado que seja feito anotações dos dias de treinamento e como foi identificado o cheiro entre forte, fraco, distorcido ou ausente, para avaliar a evolução do processo. É esperado que, com o treinamento olfativo, a anosmia deixe de ser um sintoma persistente na infecção pela Covid-19, melhorando a qualidade de vida desses pacientes e propiciando a legitimidade de um dos principais prazeres da existência, que é sentir o cheiro da vida e de todas as belezas olfatórias que ela pode oferecer.

CONCLUSÃO

O presente estudo demostrou a anosmia em pacientes com SARS-CoV-2 e a influência positiva da aromaterapia e do treinamento olfativo. Como foi elucidado na fisiopatologia da doença, a anosmia súbita é um sintoma clássico, sendo incapacitante e precipitante de outras patologias, como depressão, ansiedade e insônia. Dessa forma, o uso da aromaterapia tornou-se aliada contra o transtorno anósmico causado pela Covid-19, ativando memórias olfativas e reestabelecendo conexões neurais para a percepção dos odores. A técnica, que há muito tempo compõe o arsenal terapêutico de vários países, mostrou ser uma ciência eficaz, inovando o tratamento complementar em incontáveis âmbitos da medicina.Diante disso, é possível estabelecer o papel da aromaterapia como propiciadora de saúde no quadro da pandemia atual, reduzindo as sequelas pós virais e devolvendo qualidade de vida à população afetada.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANDREI, P. *et al*. Aromaterapia e suas aplicações. Centro Universitário São Camilo, v. 11, n. 4, p. 57-68, 2005.

BRASIL. Portaria n° 702, de 21 de março de 2018. Altera a Portaria de Consolidação nº 2/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, para incluir novas práticas na Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares - PNPIC, 2018. Disponível em:http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2018/prt0702_22_03_2018.html. Acesso em: 27 mar. 2021.

CHARY, E. *et al*. Prevalência e recuperação de disfunções olfativas e gustativas na infecção por covid-19: um estudo multicêntrico prospectivo. American jornal of rhinology & allergy, v. 34, n. 5, p. 686-693, 2020.

CORAZZA, S. Aromacologia: uma ciência de muitos cheiros. Senac, 2002.

COSTA, K. *et al*. Desordens olfativas e gustativas em covid-19: uma revisão sistemática. Revista Brasileira de Otorrinolaringologia, v. 86. n. 6, p. 781–792, 2020.

ABORL-CCF. 4a nota de orientação aos médicos otorrinolaringologistas sobre o covid-19, 2020. Disponível em: https://www.aborlccf.org.br/secao_detalhes.asp?s=51&id=5951. Acesso em: 03 mar. 2021.

ELIEZER, M.*et al*. A perda olfatória súbita e completa funciona como um possível sintoma de covid-19. JAMA otolaryngology–head & neck surgery, v. 146, n. 7, p. 674-675, 2020.

GILANI, S. *et al*. Covid-19 andanosmia in tehran, iran. Medical hypotheses, v. 141, p. 109757, 2020.

GRACE, K. Aromaterapia: o poder curativo dos aromas. Mandarim, 1999.

GUYTON, A.C.M.D. *et al*. Neurociência básica: anatomia e fisiologia. Guanabara Koogan, v.2, 1993.

KOSUGI, E.M. *et al*. Recuperação incompleta e tardia da perda súbita do olfato na COVID-19. Brazilian Journal otorhinolaryngology, v. 86, n. 4, p. 490-496, 2020.

LAVABRE, M. *et al*. Aromaterapia: a cura pelos óleos essenciais. Editora Laszlo, v.1, n.2, p. 370, 2018.

NASCIMENTO, A. & PRADE, A.C.K. Aromaterapia: o poder das plantas e dos óleos essenciais. Fiocruz, 2020.

PEREIRA A.C.C.M. *et al*. Revisão bibliográfica: anosmia no covid-19. Revista Científica da FMC, v.15, n.2, 2020.

PRICE, S. Aromaterapia para doenças comuns. São Paulo: Manole, 1999

SEPULVEDA, C. *et al*. Anosmia e doença do coronavírus 2019 (covid-19): o que devemos saber? Review Otorhinolaryngology, v. 80, n. 2, p. 247-258, 2020.

SECRETARIA DE SAÚDE DE SANTA CATARINA. Nota técnica nº 10/2020 – daps/sps/ ses. Orientação para profissionais de saúde no uso de práticas integrativas e complementares no período de pandemia do Covid-19, versão 1, 2020.

SERRANO, A.Í. O que é medicina alternativa. Brasiliense, 1985.

WHITCROFT, K.L. & HUMMEL, T. Olfactory dysfuncion in covid-19: diagnosis and management. JAMA, v. 323, n. 24, p. 2512–2514, 2020.

WOLFFENBÜTTEL, A.N. Estudo psicobiológico de óleo essencial de espécies de citrus rutaceae. Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da UFRGS,2019.

XU, H. *et al*. Alta expressão do receptor ace2 de 2019-ncov nas células epiteliais da mucosa oral. International Journal of Oral Science, v. 12, n. 1, p. 8, 2020.

Capítulo 16

ALEITAMENTO MATERNO E O MÉTODO CANGURU: COMO AGIR EM MEIO AO COVID-19?

BRENO MAGNO GOMES PEREIRA[1]
EMILLY BRUNA SOARES RODRIGUES[1]
FELIPE GIORDANO MATOS MENEZES ALVES[1]
GABRIEL ALBUQUERQUE DE LUCENA[1]
HELMAN FERNANDO PARAGUAY MARTINS[1]
JÚLIA HELENA FAUSTINO CARNEIRO[2]
LUIZ EDUARDO GONDIM SILVA[1]
NATHALIA MARIA MENEZES FIALHO[1]
RENAN BARACUHY CRUZ VIANA[1]
SAULO WANDERLEY FILHO[1]
VALDÉCIO VASCONCELOS LACERDA FILHO[1]
VANESSA JULINDA RIBEIRO COUTINHO MARQUES[1]

[1]Acadêmico de Medicina da Faculdade de Medicina Nova Esperança – FAMENE, João Pessoa, PB.
[2]Acadêmica de Medicina da Faculdade de Medicina Ciências Médicas – FCM, João Pessoa, PB.

Palavras-chave: Aleitamento; Método Canguru; COVID-19.

INTRODUÇÃO

No final do ano de 2019, um novo vírus, o SARS-CoV 2, iniciou seu processo de disseminação para os países de todo o mundo. É de conhecimento público o seu nome: *coronavírus 19* (COVID-19). Existem algumas manifestações típicas desta nova doença, quando sintomáticos, os pacientes geralmente apresentam febre, tosse, adinamia e cefaleia (MIRANDA *et al*., 2020).

O tratamento medicamentoso ainda está em fase de comprovação da eficácia e, através do estudo da evolução dos quadros nessa pandemia, ainda não garantem a cura rápida e definitiva dos pacientes acometidos pela doença. Uma das principais preocupações neste atual cenário é quanto ao puerpério, fase que inclui uma das principais fases da vida humana: a amamentação.

A amamentação tem vários benefícios à saúde para os recém-nascidos e suas mães, tanto a longo como a curto prazo. Há um número crescente de estudos que relatam associações entre amamentação e proteção a longo prazo contra doenças crônicas. As recentes análises da Organização Mundial da Saúde sobre os benefícios de curto e longo prazo da amamentação concluíram que havia fortes evidências de muitos benefícios de saúde pública da amamentação (BINNS; LEE & LOW, 2016).

Assim como a amamentação, o método Canguru, também conhecido como "Contato Pele a Pele", é de suma importância para o desenvolvimento do bebê. Podemos citar alguns exemplos dos benefícios que essa prática pode fornecer ao bebê: o aumento do vínculo mãe-bebê, a própria estimulação da produção de leite materno e o favorecimento de um melhor controle térmico (LAMY *et al*., 2005).

O objetivo deste estudo foi guiar resoluções mais seguras através de recomendações informativas, além de como se portar após a alta, retorno ao convívio familiar e sobre os cuidados essenciais que devem existir durante o atual momento de pandemia que o mundo está inserido.

MÉTODO

No início do estudo foi feito uma pesquisa bibliográfica sobre o aleitamento materno e o método canguru em meio a pandemia do COVID-19, com o intuito de obter uma formação teórica sobre o assunto.

Assim, essa pesquisa é um estudo transversal e descritivo, de caráter quanti-qualitativo, através de artigos publicados na base de dados *SciELO* e *Pubmed*, na qual foram correlacionados a transmissão do COVID-19 através do puerpério e o método canguru.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O COVID-19 vem trazendo graves problemas de saúde mundialmente para populações em diferentes faixas etárias. O quadro clínico é de sintomatologia mais leve em crianças e neonatos, tendo como manifestação mais comum a febre, fadiga e tosse seca, levando, em alguns casos, à ocorrência de sintomas em vias aéreas superiores e em trato gastrointestinal (MIRANDA *et al*., 2020).

O Método Mãe-Canguru (MMC) foi criado em 1978 pelo Dr. Edgar Rey Sanabria, no instituto Materno-Infantil de Bogotá, na Colômbia. O método consistia em colocar o bebê entre os seios maternos, em contato pele a pele, na posição de supino, na intenção de prevenir o refluxo gastroesofágico e uma consequente aspiração pulmonar. Desta forma, mantendo-se aquecidos com o calor do corpo de

sua mãe, os bebês poderiam sair mais cedo da incubadora e, consequentemente, ir mais cedo para casa, minimizando um grave problema da época: superlotação e infecção (LAMY *et al*., 2005). Podemos visualizar esse método na Figura 16.1.

Além dessas vantagens, observou-se, desde o inicio, que o contato pele a pele precoce e duradouro entre a mãe e o seu filho também favorecia a formação de vínculos afetivos e um melhor desenvolvimento do bebê, o que despertou interesse da UNICEF por pesquisas e observações desta nova prática. O trabalho inicial teve continuidade com o Dr. Hector Martinez Gómez e, posteriormente, com o Dr. Luis Navarrete Pérez, médicos pediatras da mesma instituição colombiana (LAMY *et al*., 2005).

Como estudos anteriores sobre coronavírus mostraram que as gestantes poderiam ser grupo de risco e acometido por essa doença, existindo, na atual situação, uma preocupação em saber se o COVID-19 pode causar transmissão vertical. Contudo, pesquisas recentes mostraram que mulheres infectadas não transmitiram o vírus para seus filhos através da amamentação (MIRANDA *et al*., 2020).

De acordo com Lamounier, Moulin & Xavier (2004), a maioria das doenças causadas por vírus, transmitidas pela via da amamentação, tem pouco valor epidemiológico, exceto as infecções causadas pelos retrovírus – vírus da imunodeficiência humana (HIV-1), vírus T-linfotrópicos humanos tipo I (HTLV I) e vírus T-linfotrópicos humanos tipo II (HTLV II).

O risco pode estar aumentado em casos de infecção viral aguda em pacientes que estão prestes a dar à luz, devido à grande concentração de partículas virais no leite materno e pouca quantidade de anticorpos para combatê-las, porém, de forma geral, não há contraindicação de aleitamento materno na maioria das situações de infecção viral (LAMOUNIER; MOULIN & XAVIER, 2004).

Apesar de não existirem evidências demonstrando que há possibilidade na transmissão do novo coronavírus através da amamentação, sabe-se que tem a possibilidade de transmissão da mãe infectada para seu filho por gotículas respiratórias durante o período de amamentação. Logo, se faz necessário tomar algumas medidas de prevenção para evitar esse tipo de transmissão, como: higienizar as mãos, evitar beijos durante a amamentação, proteger o recém-nascido da tosse de adultos, usar máscara e suspender visitas (MIRANDA *et al*., 2020) Podemos visualizar na Figura 16.2.

Considerando os benefícios da amamentação para a saúde da criança e da mulher, a ausência de evidências científicas sobre a transmissão do coronavírus por meio da amamentação e que não há recomendação para a suspensão do aleitamento materno na transmissão de outros vírus respiratórios, preconiza que a amamentação seja mantida em caso de infecção pelo COVID-19, desde que a mãe deseje amamentar e esteja em condições clínicas adequadas para fazê-la (BRASIL, 2020).

No intervalo das mamadas e dos cuidados com o Recém-Nascido (RN) durante a internação em regime de alojamento conjunto ou em domicilio, todas as mães sintomáticas respiratórias devem manter distância mínima de 2 metros entre o leito da mãe e o RN (SPSP, 2020).

Medidas de higiene devem ser seguidas, como: lavar as mãos com água e sabão ou higienização com preparação alcoólica à 70% gel ou espuma antes de tocar o filho ou de retirar o leite materno, usar máscara durante o contato com o RN, evitar tocar nas mãos do bebê e de que ele coloque suas mãos no rosto e cabelos da

mãe e seguir as recomendações rigorosas para limpeza das bombas de extração de leite após cada uso (SBP, 2020).

A amamentação continuada tem o potencial de transmitir anticorpos maternos protetores ao RN e às crianças através do leite materno. Portanto, esta medida deve ser incentivada e continuada desde que haja todos os critérios de higiene e proteção, respeitando o desejo da mãe. Todas as mães devem receber apoio prático que permita que iniciem e estabeleçam a amamentação e para que saibam lidar com as dificuldades comuns do aleitamento materno, incluindo medidas de controle e prevenção de infecções (FIO CRUZ, 2020).

Com base nas evidências disponíveis e nas recomendações supracitadas, a Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia publicou uma nota destacando que os benefícios da amamentação superam quaisquer riscos potenciais de transmissão do vírus através do leite materno. E recomenda que as mulheres portadores da COVID-19 que desejam amamentar, devem ser estimuladas a fazê-lo (BRASIL, 2020).

Apesar do quadro mundial vigente e de toda preocupação envolvida no mesmo, as orientações para os seis primeiros meses seguem da mesma forma: iniciar amamentação na primeira hora de vida, não adicionar nada além de leite nos seis primeiros meses de vida, amamentar sob demanda do neonato e não utilizar mamadeiras e objetos similares (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2020).

Figura 16.1. Imagem do método canguru.

Fonte: Portal Hospitais Brasil.

Figura 16.2. Imagem da amamentação seguindo os protocolos da covid-19.

Fonte: https://www.unimed.coop.br/viver-bem/coronavirus/amamentacao-e-covid-19-como-conciliar-

CONCLUSÃO

É importante salientar que estão sendo desenvolvidas novas pesquisas a todo momento em busca de entender melhor o mecanismo do vírus. Sabe-se que os dados ainda são limitados, porém, como citado anteriormente, não existem evidências que comprovem algum prejuízo ou que justifiquem o ato de evitar a amamentação e o método canguru.

Pesquisas estão em desenvolvimento para encontrar evidências entre a infecção pelo COVID-19 e a amamentação. Assim, é possível observar que as principais publicações sobre o tema, até então, destacam que a maior chance de transmissão do vírus está ligada as gotículas respiratórias durante o período de amamentação. Assim, deve ser enfatizada a importância do esclarecimento materno, através da atuação precoce e intensa da equipe básica de saúde e da própria maternidade, sobre as medidas necessárias para garantir um aleitamento materno seguro ao bebê, levando em consideração que o ato de amamentar não deve ser algo que preocupe as puérperas.

Logo, até o presente momento, não há contraindicação com relação ao aleitamento materno nos casos da doença, assim, deve-se incentivar a amamentação desde que siga as medidas de prevenção, higiene e proteção, cabendo ao profissional da saúde ter o conhecimento necessário para lidar com a gestante infectada a conduzir de forma segura e proveitosa o seu puerpério.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BINNS, C.; LEE, M.; LOW, W.Y. The long-term public health benefits of breastfeeding. Asia Pacific Journal of Public Health, v. 28, n. 1, p. 7-14, 2016.

FIOCRUZ. Covid-19: rBLH divulga recomendações sobre amamentação - Brasil, 2020.

LAMOUNIER, J.A.; MOULIN, Z.S.; XAVIER, C.C. Recomendações quanto à amamentação na vigência de infecção materna. Jornal de pediatria, v. 80, n. 5, p. s181-s188, 2004.

LAMY, Z.C. *et al*. Atenção humanizada ao recém-nascido de baixo peso - método Canguru: a proposta brasileira. Ciência & Saúde Coletiva, v. 10, n. 3, p. 659-668, 2005.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Orientações direcionadas ao centro de operações de emergências para o coronavírus (coe covid-19) a serem adotadas pelo sistema único de saúde (sus) para a amamentação em eventuais contextos de transmissão de síndromes gripais. Nota Técnica No 9/2020-DAPES/SAPS/MS

MIRANDA, V.S.G. *et al*. Fonoaudiologia, amamentação e COVID-19: informações aos fonoaudiólogos. CoDAS, v. 32, n. 3, p. e20200124, 2020.

SPSP. Sociedade de pediatria de São Paulo. Aleitamento Materno e COVID-19: o que sabemos até agora? SPSP, 2020. Disponível em: https://www.spsp.org.br/2020/04/17/aleitamento-materno-e-covid-19-o-que-sabemos-ate-agora/. Acessado em: 13/04/2020.

SBP. Sociedade brasileira de pediatria. Nota de Alerta: O aleitamento materno nos tempos de covid-19. Disponível em: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/22393c-Nota_de_Alerta_sobe_Aleitam_Materno_nos_Tempos_COVID-19.pdf. Acessado em: 13/04/2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Breastfeeding. Maternal, newborn, child and adolescent health. Nutrition - OMS, 2020.

Capítulo 17

MAPEAMENTO DE EVENTOS ADVERSOS NOS ENSAIOS CLÍNICOS DE VACINA DA COVID 19: REVISÃO INTEGRATIVA

VERINEIDA SOUSA LIMA1
VITÓRIA TALYA DOS SANTOS SOUSA2
ANA CARLA NOBRE RIBEIRO3
MONIK CAVALCANTE DAMASCENO4
ZILDENILSON DA SILVA SOUSA5
ANDRÉ SOUSA ROCHA6
CHARLES PHILLIPE DE LUCENA ALVES7

1Secretaria de Saúde de Nova Russas, Nova Russas-CE, Brasil.
2Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira, Rendenção-CE, Brasil.
3Faculdade M-educar, Croatá, CE- Brasil.
4Centro Universitário Inta – UNINTA, Sobral-CE, Brasil.
5Centro Universitário Maurício de Nassau, Fortaleza-CE, Brasil.
6Universidade São Francisco, Campinas-SP, Brasil.
7Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal-RN, Brasil.

Palavras-chave: Infecções por Coronavirus; Vacinas; Ensaios clínicos.

INTRODUÇÃO

Atualmente, de acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), existem aproximadamente 111.114.777 casos confirmados pelo novo coronavírus Sars-coV-2 comumente conhecido como Covid-19, a nível mundial, com mais de dois milhões de mortes confirmadas (ESAKANDARI *et al*., 2020). O vírus, que ataca principalmente o sistema respiratório, é responsável por desencadear sintomas como tosse, febre, fadiga e dores no corpo, além de falha respiratória. Dentre os infectados, aqueles que correm maior risco são idosos acima de 60 anos, pessoas com algum tipo de comorbidades como diabetes e câncer, doenças respiratórias ou cardiovasculares, os quais demandam maiores cuidados e atenção no tratamento (HELLIWELL *et al*., 2020).

Com período pouco mais de um ano de duração da pandemia, diversas vacinas estão sendo produzidas para acelerar a imunização da população (ESAKANDARI *et al*., 2020). Para que seja registrada e liberada para uso, através dos órgãos responsáveis Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) ou *Food and Drug Administration* (FDA), as vacinas precisam seguir rigorosamente etapas que possam comprovar a sua eficácia. Ainda que essas vacinas sejam ferramentas essenciais para combater a Covid-19 e amenizar a pandemia, é importante analisar quais efeitos adversos elas trazem aos pacientes, para entender melhor o comportamento dos eventos adversos em cada uma das vacinas.

Dessa forma, o processo de farmacovigilância das vacinas e outros imunobiológico é essencial para a detecção, avaliação, compreensão, prevenção e comunicação de eventos adversos pós-vacinação ou qualquer outro problema que esteja relacionado com a vacina ou à imunização (BRASIL, 2020). Os eventos adversos segundo Brasil (2020) é qualquer ocorrência que aflige a saúde do indivíduo após a vacinação. Esse processo, não necessariamente possui relação causal com o uso de uma vacina ou outros imunobiológico. Dessa forma, pode ser indesejável ou não intencional, ou seja, reações sintomatológicas, doenças ou até mesmo um achado laboratorial anormal.

Em sua maioria, os efeitos adversos à vacinação tendem a ser triviais quanto ao seu potencial ofensivo ao paciente. Manifestações mais graves tendem a ser mais comuns em pacientes idosos e/ou com comorbidades associadas (RAMASAMY *et al.*, 2020). Porém, ainda não há estudos que sumarizem os eventos adversos encontrados nas vacinas aprovadas até o momento contra o novo coronavírus, portanto, avaliar e compilar esses dados em um estudo pode contribuir para melhor visualização por parte de pesquisadores e profissionais.

Visto a relevância e atualidade da temática, a presente revisão tem por objetivo mapear os eventos adversos mais prevalentes das vacinas que estão aprovadas para o tratamento da Covid-19.

MÉTODO

Trata-se de um estudo bibliográfico, do tipo revisão integrativa da literatura. Para sua execução, foram definidas seis etapas operacionais (SOUSA; SILVA & CARVALHO, 2010): 1) estipulação do problema da pesquisa; 2) busca e amostragem da literatura, com definição dos critérios de inclusão e exclusão a serem adotados; 3) escolha das informações a serem extraídas e tabeladas, através de um instrumento previamente elaborado pelos autores no software *Microsoft Excel*; 4) análise dos estudos incluído; 5) discussão dos resultados, através da comparação

dos resultados obtidos com aqueles já citados pela literatura; 6) apresentação da revisão integrativa, com a finalização da escrita, e criação de quadros e tabelas que permitam a compreensão dos achados.

Para o direcionamento do estudo, elaborou-se a seguinte pergunta norteadora: "Quais eventos adversos mais frequentes nas vacinas aprovadas para tratamento da Covid-19?". Para tanto, utilizou-se o acrônimo PICOS, detalhado na Tabela 17.1.

Tabela 17.1. Acrônimo PICOS da análise bibliográfica da revisão integrativa.

Descrição	Abreviação	Componentes
População	**P**	População Geral
Intervenção	**I**	Submetidas a intervenção de vacinas contra Covid-19 "Infecções por Coronavirus/ Coronavirus Infections" "Vacinas/Vaccines" "Sars-cov-2"
Controle	**C**	Pessoas que receberam o Placebo
Desfecho	**O**	Eventos das vacinas
Tipo de estudos	**S**	Ensaios Clínicos "Ensaio Clínico Controlado Aleatório/ *Randomized Controlled Trial"* "Ensaio Clínico Randomizado/*Randomized* Clinical Trial"

A busca foi realizada no mês de fevereiro de 2021, a partir das bibliotecas e bases de dados: a biblioteca digital da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), a base de dados da *MEDLINE* via *PubMed* e a base de dados *Science Direct*. Para a consulta, foram utilizados os descritores cadastrados nos Descritores em Ciências da Saúde (DecS) e no *Medical Subject Headings* (MeSH): Infecções por Coronavirus/ *Coronavirus Infections*, Vacinas/*Vaccines* e Ensaio Clínico Controlado Aleatório/ *Randomized Controlled Trial*, Ensaio Clínico Randomizado/*Randomized Clinical Trial*, *Sars-cov-2*. Para sua junção, fez-se uso do operador booleano *"and"*.

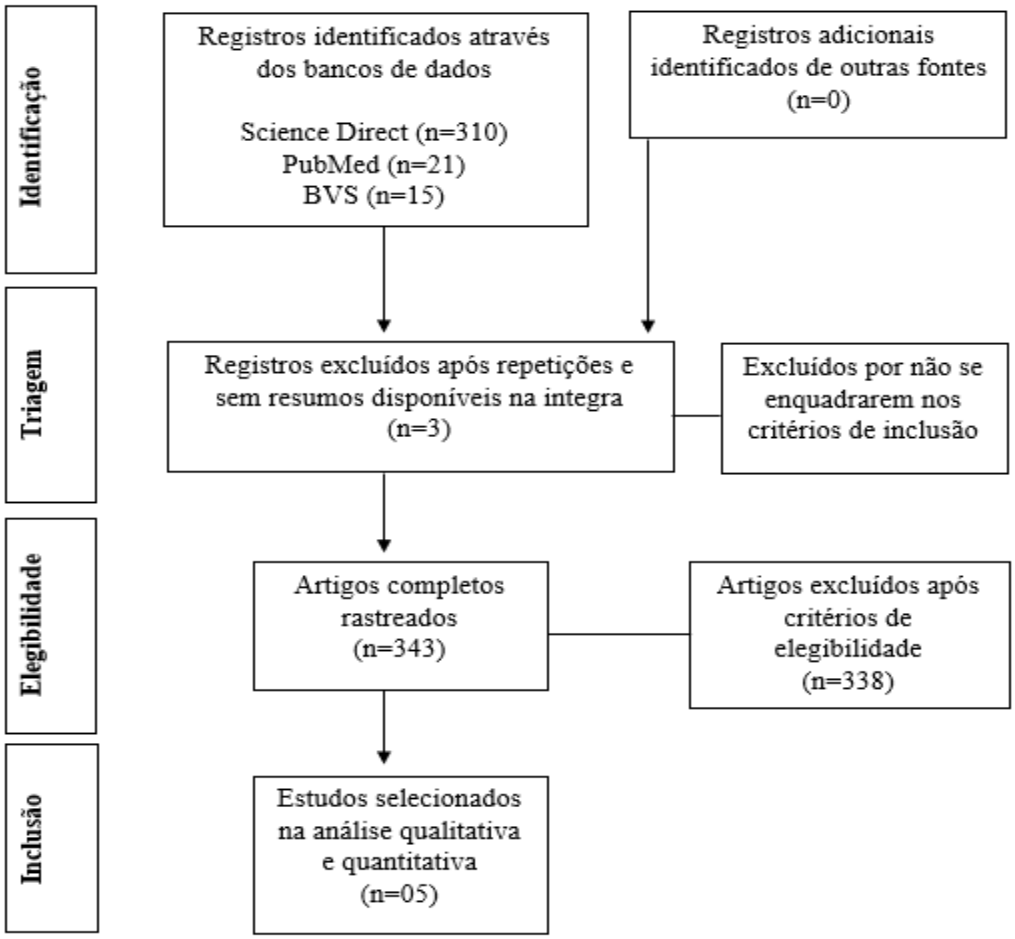
Além disso, os critérios de inclusão foram: 1) estudos clínicos randomizados publicados em 2020 ou 2021; 2) aprovados pelos órgãos em saúde para uso emergencial; 3) ensaios clínicos duplo cego ou triplo cego; e 4) sem restrição de linguagem ou idade. Foram excluídos estudos 1) em animais; 2) estudos pré-clínicos, fase 1 e 2; 3) *pré-prints*, artigos duplicados, textos na íntegra indisponíveis, pesquisas incompletas ou inconclusivas, editoriais, teses e dissertações e publicações não revisadas por pares.

Na primeira busca, encontraram-se um total de 346 estudos, sendo 21 na *MEDLINE* via *PubMed*, 15 na BVS e 310 no *Science Direct*. Após a busca primária de artigos, três extratores independentes realizaram análise dos estudos encontrados, de modo a avaliar os critérios de inclusão adotados e removendo aqueles que não se enquadravam em tais critérios. Após análise minuciosa dos títulos, resumos e desfechos dos artigos, cinco foram selecionados.

Todos os dados qualitativos e quantitativos extraídos foram tabulados por meio do *software Microsoft Excel*, em que foram destacadas informações como o nome dos autores e ano de publicação, nome da vacina, fabricante, tamanho da amostra de intervenção e controle dos grupos avaliados, eventos adversos sérios ou graves, eventos adversos leves, eventos adversos locais e sistêmicos obtidos e resultados estatísticos de eficácia das doses das vacinas.

Todos os eventos adversos das vacinas avaliadas que primariamente estavam separados foram compilados em um único tópico, tais como doenças cardíacas, doenças do sistema imunológico, doenças vasculares e hepáticas, visando uma melhor adaptação e entendimento dos dados encontrados. Ademais, utilizou-se do *checklist* PRISMA para formulação dos dados obtidos (Figura 17.1).

Figura 17.1. Fluxograma PRISMA do processo metodológico de pesquisa bibliográfica.



RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na Tabela 17.2, observam-se as variáveis referente às vacinas em estudo para combate de sintomas graves da SARS-CoV-2 como também, a frequência dos eventos adversos tanto no grupo do placebo como no grupo de intervenção.

Tabela 17.2. Detalhamento dos achados da pesquisa bibliográfica.

Autores/ano	Vacina/Fabricante	Intervenção (N)	Controle (N)	Grupos	Evento adverso solicitado (%)	Evento adverso sério ou grave (%)	Evento adverso raro (%)	Evento adverso - leve a retirada (%)	Evento adverso local (%)	Evento adverso sistêmico (%)
Baden *et al.* (2021) (1)	mRNA-1273 Moderna, Inc.	15.210	15.210	Intervenção	13319 (87.8)				12765 (84.2)	8320 (54.9)
				Placebo	7284 (48)				12765 (84.2)	6399 (42.2)
				Total	20603 (67.9)				15762 (52.0)	14719 (48.5)
Polack *et al.* (2020) (2)	BNT162b2 BioNTech e Pfizer	21.720	21.728	Intervenção	5770 (26.7)	126 (0,6)		37 (0,2)		
				Placebo	2638 (12,2)	111 (0,5)		30 (0,1)		
				Total	8408					
Dphil *et al.* (2020) (3)	ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) AstraZeneca			Intervenção					315	482
		23 848 (total)		***Boost dose***					231	286
				Total					546	768
Logunov *et al.* (2021) (4)	SPUTNIK V SPUTNIK	16 501	5476	Intervenção		94*	90*			
				Grupo controle		46*	13*			
				Total		140*	103*			
Voysey *et al.* (2021) (5)	ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) Oxford/AstraZeneca	12.021	11.724	Intervenção		168*				
				Controle		182*				
				Total		350*				

Os eventos adversos na aplicação do placebo e da vacina foram relatados por todos os estudos. No estudo 1 (BADEN *et al.*, 2021) (mRNA-1273) obteve-se que 20.603 (67,9%) apresentaram algum tipo de evento adverso, entre estes os verificados, no local da aplicação (eventos adversos locais) ocorreram com mais frequência no grupo mRNA-1273, com (84,2%,) do que no grupo de placebo após a primeira dose com (19,8%). Foi observado que, após a segunda dose, houve uma pequena mudança nos resultados dos grupos, o do grupo mRNA-1273 teve (88,6%) e no grupo placebo (18,8%), sendo que o evento adverso mais frequente foi dor local, semelhante aos sintomas do estudo 4 (SPUTNIK) (LOGUNOV *et al.*, 2021).

No estudo 2 (BNT162b2) (POLACK *et al.*, 2020), poucos participantes em ambos os grupos tiveram eventos adversos graves ou eventos adversos que levaram à retirada do estudo, correspondendo a 8.408 (19,35%). Os voluntários receptores de BNT162b2 (27%) relataram qualquer evento adverso maior que o grupo placebo com (12%) ou um evento adverso relacionado 21% e 5% respectivamente. No estudo 3 (ChAdOx1 nCoV-19) (DPHIL *et al.*, 2020), os eventos adversos mais comuns foram doenças semelhantes à gripe (15,2%) e reação local (5,4%) de 1.029 participantes no grupo da vacina (8,8%) e quatro (12 %) de 340 participantes no grupo placebo foi dor e sensibilidade no local da injeção foram as reações adversas locais mais comuns. 122 eventos adversos raros foram relatados no estudo 91 no grupo da vacina e 31 no grupo do placebo e três episódios de eventos adversos de grave ou gravíssimo, considerados não associados à vacinação: uma exacerbação da urolitíase, sinusite aguda no grupo da vacina e uma doença semelhante à gripe no grupo do placebo.

Os eventos adversos sistêmicos no estudo de Baden *et al.* (2021), ocorreram com mais frequência no grupo de mRNA-1273 em comparação ao grupo de placebo, após a primeira dose (54,9%) e a segunda dose (79,4%). Foi observado que a gravidade dos eventos sistêmicos aumentou após a segunda dose no grupo de mRNA-1273, com um aumento nas proporções de eventos (de 16,5% após a primeira dose para 38,1% após a segunda dose) e eventos com maior gravidade (de 2,9% a 15,8%). Durante os experimentos realizados por Banden *et al.* (2021), ocorreram efeitos adversos mais graves que foram semelhantes e a paralisia de *Bell* em ambos os estudos. Sendo que a incidência de eventos adversos graves relacionados ao tratamento foi maior no grupo de mRNA-1273 (71 participantes - 0,5%) do que no grupo de placebo (28 participantes - 0,2%). Onde, devido alguns eventos adversos tiveram a necessidade da interrupção do estudo em cerca de menos de 0,1% dos participantes em ambos os grupos.

Além disso, destaca-se que os eventos adversos solicitados no local da injeção e sistêmicos, foram mais comuns entre os participantes mais jovens (18 a <65 anos) em comparação entre os participantes mais velhos (≥65 anos de idade), semelhante ao estudo 2 (POLACK *et al.*, 2020), em que os eventos sistêmicos foram relatados mais frequentemente por receptores de vacina mais jovens entre 16 a 55 anos de idade, do que por receptores de vacina com mais de 55 anos de idade. No estudo 2,64 receptores de vacina (0,3%) e seis receptores de placebo (<0,1%) relataram linfadenopatia e quatro eventos adversos graves relacionados, foram relatados entre os receptores de BNT162b2 (lesão no ombro relacionada à administração da vacina, linfadenopatia axilar direita, arritmia ventricular paroxística e parestesia da perna direita), seis

mortes foram relatadas durante o estudo, mas nenhuma relacionada a vacinação.

No estudo de Logunov *et al.* (2021) foram apresentados como eventos adversos sistêmicos com maior frequência os seguintes sintomas: fadiga, dor de cabeça, febre e mialgia. No entanto, nenhum sintoma local grave foi relatado por receptores de ChAdOx1 nCoV-19. Destaca-se no de Voysey *et al.* (2021) (ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222), o grande número de efeitos adversos sistêmicos e graves onde ocorreram em 168 participantes, 79 dos quais receberam ChAdOx1 nCoV-19 e 89 dos quais receberam MenACWY ou controle com solução salina. Houve eventos em 84 no grupo ChAdOx1 nCoV-19 e 91 no grupo controle, considerando que três dos eventos tinham a grande possibilidade de estar relacionados a vacina experimental ou de controle. Um caso de anemia hemolítica no grupo de controle no estudo de fase 1/2 do Reino Unido ocorrendo 10 dias após a vacina MenACWY, um caso de mielite transversa foi relatado 14 dias após a vacinação de reforço com ChAdOx1 nCoV-19 e um caso dois dias após a vacinação na África do Sul em um indivíduo que registrou febre superior a 40°C, mas que se recuperou rapidamente sem um diagnóstico alternativo e não foi internado no hospital. Mas, todos os efeitos foram considerados possivelmente relacionados à vacinação do grupo experimental ou de controle. Quatro mortes foram relatadas após a vacinação, mas nenhuma relacionada à vacinação equivalente aos estudos anteriores.

Considera-se que o estudo dos eventos adversos de uma vacina é substancialmente importante para direcionar o processo de acompanhamento e a prevenção. Dessa forma, pode-se observar a partir dos dados até então apresentados em estudos que envolvem a vacina contra a Covid- 19, a ocorrência de eventos tanto locais como sistêmicos, que devem ser avaliados na população geral para direcionar os cuidados necessários (RICE *et al.*, 2021).

Entre os eventos adversos, assim como apresentado nos resultados dessa revisão, o estudo realizado por Sadoff *et al.* (2021) em relação à vacina Ad26.COV2.S na fase 1/2a controlada por placebo também demonstraram como eventos adversos mais comuns a fadiga, cefaleia, mialgia e dor no local da injeção e como sistêmico a febre. Do mesmo modo, Sahin *et al.* (2020) obtiveram como eventos adversos comuns a dor no local da injeção quando analisada a vacina BNT162b1, não sendo relatado neste estudo nenhum evento adverso grave.

Considerando a vacina mRNA-1273 e relacionando ao estudo realizado por Anderson *et al.* (2020) em sua fase um com 40 adultos em idades entre 56 a mais anos, obteve-se como eventos adversos situações leves ou moderadas que se apresentaram com mais intensidade como fadiga, calafrios, dor de cabeça, mialgia e dor no local da injeção, sendo mais comuns após a segunda imunização, assim como também foi encontrado na pesquisa realizada por Baden *et al.* (2021).

Através do estudo de Ramasy e colaboradores (2020), foi observado que as reações locais e sistêmicas foram mais comuns em participantes que receberam a vacina ChAdOx1 nCoV-19 do que em comparação aos que receberam a vacina quadrivalente MenACWY que foi utilizado como grupo controle. Através desses dados primários em seu estudo, observou-se que foram menos comuns em adultos mais velhos com idade igual ou superior a 56 anos quando em comparação a adultos mais jovens.

Assim, aqueles que receberam as duas doses padrão da ChAdOx1 nCoV-19, as reações adversas sistêmicas mais relatadas foram: fadiga, dor de cabeça, febre e mialgia. Além

disso, pelo menos um sintoma sistêmico foi relatado após a vacinação primária com a dose padrão de ChAdOx1 nCoV-19 por 42 (86%) dos 49 participantes no grupo de 18-55 anos, 23 (77%) de 30 anos 56-69 anos grupo, e 32 (65%) de 49 no grupo de 70 anos ou mais (RAMASY *et al.*, 2020).

Ramasy, *et al.* (2020) relataram ainda através de seu ensaio clínico randomizado que pelo menos uma reação adversa sistêmica após a vacinação de reforço da dose padrão de ChAdOx1 nCoV-19 foi relatada por 32 dos 49 participantes no grupo de 18 a 55 anos de idade, além do mais, 21 de 29 de 56-69 anos grupo e 21 de 49 no grupo de 70 anos ou mais. Desse modo, dentro de 7 dias após a vacinação primária com ChAdOx1 nCoV-19, a incidência de febre medida objetivamente foi baixa no grupo de dose padrão de 18-55 anos (12 [24%] de 49), e nenhuma febre foi registrada em nenhum dos participantes com 56–69 anos ou 70 anos e grupos de dose padrão mais velhos (RAMASY *et al.*, 2020).

Calina (2020) descrevem que o desenvolvimento de vacinas requer muito tempo para que sejam de fato seguras e eficazes, considerando assim um tempo de 12 a 15 anos para o alcance de resultados satisfatórios. Deste modo, a ocorrência de eventos adversos deve ser considerada e avaliada, almejando o mínimo de eventos adversos possíveis e, quando, identificado eventos de consequências mais graves observa-se a interrupção do estudo para uma nova análise.

A ocorrência de eventos adversos dependem de variáveis diversas, portanto, no estudo realizado por Keech *et al.* (2020) com avaliação da vacina NVX-CoV2373 obteve-se mais eventos adversos leves, e, sendo a ocorrência de eventos adversos mais graves quando da execução da segunda dose, esses eventos foram relacionados a dor nas articulações e fadiga, sendo que estes cessaram em até sete dias após a segunda vacinação, não houve no estudo a ocorrência de eventos graves que resultassem na interrupção do estudo.

No estudo sobre a vacina ChAdOx1 MERS a sua primeira fase foram relatados 124 eventos adversos locais e sistêmicos até sete dias após a vacinação. A maioria dos eventos foi leve com 74% de ocorrência, moderados com 25% e evento grave 1%, mas que não foi relacionado diretamente a vacinação. Entre os eventos mais comuns observa-se os mesmos já identificados nos estudos aqui apresentados, assim, obteve-se a fadiga, cefaleia e mal estar (FOLEGATTI, 2020).

Resultados semelhantes foram observados no estudo de Voysey *et al.* (2021), evidenciando que são toleráveis e os efeitos colaterais são menores em intensidade e número em adultos mais velhos, com doses mais baixas, e após a aplicação da segunda dose. Assim, em seu estudo foi relatado um evento adverso sistêmico sério relacionado à vacina, no qual foi relatado 2 dias após a vacinação na África do Sul em um indivíduo que registrou febre superior a 40°C, mas que se recuperou rapidamente sem um diagnóstico alternativo e não foi internado no hospital.

É evidenciado a alta prevalência de eventos adversos após a segunda dose das vacinas na grande maioria dos estudos da presente revisão semelhante ao estudo de Jackson e seus colaboradores (2020) onde os eventos adversos sistêmicos ocorreram em (54%) no grupo de 25, todos os 15 no grupo de 100 e todos os 14 no grupo de 250, com 3 desses participantes (21%) relatando um ou mais eventos graves.

Xia *et al.* (2020) ressaltam que a ocorrência de eventos adversos durante a fase de desenvolvimento de um estudo de vacina deve ser monitorados de forma permanente, assim, mesmo após as fases iniciais da pesquisa torna-

se indispensável a avaliação de eventos adversos a longo prazo, tendo em vista que estudos de fases são mais voltados a verificar a eficácia da vacina e a apresentação de eventos adversos iniciais, porém, com o tempo é que é possível identificar outras eventos.

Logunov *et al.* (2021) relatam ainda através de seu estudo que nos participantes com mais de 60 anos de idade, houveram três eventos adversos graves relatados no grupo da vacina, dos quais foram: cólica renal e trombose venosa profunda, associadas a doenças pré-existentes e abscesso de extremidade em decorrência de lesão física com infeção no local da ferida. Diante disso, nenhuma associação foi encontrada entre eventos adversos graves e administração da vacina (LOGUNOV *et al.*, 2021).

Evidenciou-se que a ocorrência de eventos adversos graves, incluindo no estudo da vacina BNT162b2 o registro de seis mortes, sendo dois receptores da vacina e quatro receptores de placebo, porém essas ocorrências não tinham relação direta com o processo de vacina ou placebo, por isso os estudos não foram interrompidos. Ressalta-se que nesse mesmo estudo, o monitoramento de segurança e identificação de eventos adversos continua ainda por dois anos após a administração da segunda dose da vacina (POLACK *et al.*, 2020).

No estudo de Logunov *et al.* (2021) em relação às quatro mortes identificadas, nenhuma tinha relação com o processo de vacinação, destes, dois dos participantes do grupo da vacina apresentaram posterior resultado positivo para Covid-19, estando assim possivelmente já infectados quando realizaram o processo de inclusão no estudo, o que fez com que as condições cardiovasculares e endócrinas já pré-existentes nesses participantes ficassem mais exacerbadas culminando ao óbito. A avaliação desses casos clínicos detectou que durante o período não houve tempo para o desenvolvimento de nenhum processo de imunidade correlacionado à aplicação da vacina e por isso descartou a relação.

Do mesmo modo o estudo da vacina mRNA-1273 apresentou cinco mortes (BADEN *et al.*, 2021) e da vacina AZD1222 com quatro mortes (VOYSEY *et al.*, 2021), porém nenhuma com evidência com o processo de estudo das vacinas, sendo assim relacionadas a outras causas, tais como parada cardiovascular, suicídio, acidente de trânsito, entre outras.

A ocorrência de eventos adversos é uma realidade nos estudos que envolvem o desenvolvimento das vacinas contra a Covid-19, esses eventos, sejam, locais ou sistêmicos, leves, moderados ou graves, devem ser identificados, avaliados e monitorados a fim de minimizar os potenciais problemas relacionados a prevenção por meio da vacina e garantir maior segurança em seu uso de forma indiscriminada pela população.

Esse estudo possui algumas limitações que cabe mencionar: primeiro, optou-se por selecionar estudos fase III, isto é, que foram já aprovados para utilização. Dessa forma, não se sabe o comportamento dos eventos adversos fase I e II nas vacinas. Segundo os eventos adversos nos artigos originais eram apresentados em suas subdivisões, por exemplo: algum evento adverso local podia ser: dor, vermelhidão, coceira etc. Nesse caso, preferiu-se fazer o somatório de todos os eventos, separados de acordo com a subdivisão para facilitar o processo de apresentação e discussão dos dados obtidos. Exemplo: se em um estudo houve um caso de dor; um de vermelhidão e um de coceira, consideraram-se três eventos adversos locais. Terceiro, apresentaram-se dados gerais, e não separados de acordo com o sexo e faixa-etária. Dessa forma, os dados aqui apresentados, são em termos gerais, e não

estratificados. Assim, provavelmente, idosos poderiam apresentar mais eventos adversos do que pessoas mais jovens.

CONCLUSÃO

Menciona-se, por fim, que em todos os estudos foram relatados eventos adversos, desde aqueles mais leves, como fadiga e dor de cabeça, até alguns mais graves, como aqueles semelhantes à síndrome de Bell - fraqueza muscular de um lado do rosto e linfoadenopatia.

Os resultados podem contribuir para profissionais de saúde, principalmente, aqueles que trabalham em salas de vacina, para conhecimento e orientação dos pacientes. Além disso, podem ser úteis para a avaliação dos indivíduos pós-vacinação, para melhor direcionamento terapêutico. Por fim, devido à grande dinâmica de testes e surgimentos de novas vacinas, ressalta-se a necessidade de continuidade de avaliações como essa após a conclusão dos estudos de outras vacinas contra a Covid-19. Isso permitirá uma visão atualizada e ampliada do cenário dos imunobiológicos destinados à prevenção da doença.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANDERSON, J. *et al.* Safety and immunogenicity of sars-cov-2 mrna-1273 vaccine in older adults. New England Journal of Medicine, v. 383, n. 25, p. 2427-2438, dez. 2020.

BADEN, L. R. *et al.* Efficacy and safety of the mrna-1273 sars-cov-2 vaccine. New England Journal of Medicine, v. 384, n. 5, p. 403-416, 2021.

BRASIL. Ministério da saúde. Estratégia de vacinação contra o vírus sars-cov-2: protocolo de vigilância epidemiológica e sanitária de eventos adversos pós-vacinação. Brasília: Ministério da Saúde, 2020a. Disponível em: http://cosemsma.org.br/2021/01/protocolo-de-vigilancia-epidemiologica-de-eventos-adversos-pos- -vacinacao/. Acesso em: 02 mar. 2021.

BRASIL. Ministério da saúde. Manual de vigilância epidemiológica de eventos adversos pós-vacinação, v.4, 2020b. Disponível em: http://cosemsma.org.br/2021/01/protocolo-de-vigilancia-epidemiologica-de-eventos-adversos-pos-vacinacao/. Acesso em: 02 de mar. de 2020.

CALINA, D. Towards effective covid-19 vaccines: Updates, perspectives and challenges (Review). International Journal of Molecular Medicine, v. 46, n. 1, 2020.

ESAKANDARI, H. *et al.* A comprehensive review of covid-19 characteristics. Biological Procedures Online, v. 22, n. 1, p. 19, 2020.

FOLEGATTI, P.M. Safety and immunogenicity of a candidate middle east respiratory syndrome coronavirus viral-vectored vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomised, uncontrolled, phase 1 trial. The Lancet Infectious Diseases, v. 20, n. 7, p. 816-826, 2020.

HELLIWELL, J.A. *et al.* Global academic response to covid-19: cross-sectional study. Learned Publishing, v. 33, n. 4, p. 385–393, 2020.

JACKSON, L.A. *et al.* An mRNA vaccine against sars-cov-2 — preliminary report. New England Journal of Medicine, 2020.

KEECH, C. *et al.* Hase 1–2 trial of a sars-cov-2 recombinant spike protein nanoparticle vaccine. The New England Journal of medicine, v. 383, p. 2320-32, 2020.

LOGUNOV, D.Y. *et al.* Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost covid-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in russia. The Lancet, [S.L.], v. 397, n. 10275, p. 671-681, 2021.

POLACK, F.P. *et al.* Safety and efficacy of the bnt162b2 mrna covid-19 vaccine. New England Journal Of Medicine, [S.L.], v. 383, n. 27, p. 2603-2615, 2020.

RAMASAMY, M.N. *et al.* Safety and immunogenicity of chadox1 ncov-19 vaccine administered in a prime-boost regimen in young and old adults (COV002): a single-blind, randomised, controlled, phase 2/3 trial. The Lancet, [S.L.], v. 396, n. 10267, p. 1979-1993, 2020.

RICE, S. M. *et al.* The art of prevention: COVID-19 vaccine preparedness for the dermatologist. International Journal of Women's Dermatology, p. 2352-6475, 2021.

SADOFF, J. *et al*. Interim results of a phase 1–2a trial of ad26.cov2.s covid-19 vaccine. New England Journal of Medicine, v. 21, p. 39-51, 2021.

SAHIN, U. *et al*. Covid-19 vaccine bnt162b1 elicits human antibody and th1 t cell responses. Nature, n. 586, p. 594–599, 2020.

SOUSA, M.T.V.; SILVA, M.D.; CARVALHO, R. Revisão integrativa: o que é e como fazer. Einstein, v. 8, n. 1, 2010.

VOYSEY, M. *et al*. Safety and efficacy of the chadox1 ncov-19 vaccine (azd1222) against sars-cov-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in brazil, south africa, and the uk. The Lancet, v. 397, n. 10269, p. 99-111, 2021.

XIA, S. *et al*. Effect of an inactivated vaccine against sars-cov-2 on safety and immunogenicity outcomes: interim analysis of 2 randomized clinical trials. JAMA, v. 324, n. 10, p. 951-60, 2020.

Capítulo 18

A SUPLEMENTAÇÃO DA VITAMINA D COMO PRECAUÇÃO DA COVID-19: UMA REVISÃO LITERÁRIA

RAFAELLA FARIAS DA FRANCA ALMEIDA1
AMANDA EMANUELA MACHADO FERREIRA2
LUCAS VASCONCELOS DA SILVA MATOS1
CARLOS ANTÔNIO MARIZ RAMOS2
MATHEUS COELHO TORRES3
LEONARDO PEREIRA TONI1
PEDRO ARTHUR GONÇALVES DE MEDEIROS
DELA BIANCA4
CAMILA JALES LIMA DE QUEIROZ1
EWERTON FREITAS DE MEDEIROS3

1Acadêmico(a) do Curso de Medicina do Centro Universitário de João Pessoa UNIPÊ.
2Acadêmico(a) de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas da Paraíba.
3Acadêmico de Medicina da Universidade Federal da Paraíba.
4Acadêmico de Medicina da Universidade Federal de Campina Grande.

Palavras-chave: Vitamina D; COVID-19; Prevenção.

INTRODUÇÃO

O novo coronavírus, síndrome respiratória aguda grave coronavírus 2 (SARS-CoV-2/COVID-19), é uma pandemia mundial, conforme declarado pela Organização Mundial da Saúde (OMS). É um vírus respiratório que infecta pessoas de todas as idades (SUBEDI *et al*., 2021). Sabe-se que a COVID-19 gerou milhões de óbitos por todo o globo. Por causa disso, múltiplas estratégias terapêuticas estão sendo buscadas freneticamente para lidar com a crise. Entre as abordagens mais proeminentes estão o desenvolvimento de vacinas, medicamentos antirretrovirais, corticosteroides e medicamentos imunomoduladores (FERDER *et al*., 2020). Estudos observacionais encontraram associação entre níveis baixos de vitamina D e piores desfechos como a Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA), sugerindo um racional emprego da vitamina D com o objetivo de prevenir a infecção ou evolução desfavorável no curso da infecção pelo SARS-COV-2 (QUESADA-GOMEZ; ENTRENAS-CASTILLO & BOUILLON, 2020).

O receptor da vitamina D está amplamente presente em diferentes tecidos do organismo. Portanto, a vitamina D está envolvida em múltiplos metabolismos biológicos. Poucas fontes dietéticas são conhecidas por conterem quantidades significativas de vitamina D, como o óleo de fígado de bacalhau, peixes oleosos e alimentos fortificados em alguns países (CHAABOUNI *et al*., 2020). A maioria da pré-vitamina D é adquirida na pele humana a partir da conversão de 7-desidrocolesterol por meio da radiação ultravioleta solar cutânea, e em menor medida através da suplementação alimentar (GODDEK, 2020).

A vitamina D contribui para reduzir o risco de infecção microbiana e morte, envolvendo principalmente ações agrupadas em três categorias: barreiras físicas, imunidade celular natural e imunidade adaptativa (MURDACA; PIOGGIA & NEGRINI, 2020). O estímulo que a vitamina D exerce sobre a imunidade celular inata ocorre por meio da indução de peptídeos antimicrobianos, como catelicidina e β-defensina-2. Além disso, a catelidicina atenua a resposta imune inibindo citocinas pró-inflamatórias, o que pode reduzir a ocorrência da tempestade de citocinas vista em certos pacientes (BOULKRANE *et al*., 2020; MANSUR *et al*., 2020). É de suma importância discutir o uso de medicamentos vitamínicos e polivitamínicos e sua possível toxicidade, uma vez que o mundo vem enfrentando uma pandemia causada pelo SARS-CoV-2 e a procura por fármacos que melhoram a imunidade tem aumentado cada vez mais, surgindo, desta forma, a disseminação de informações equivocadas (OLIVEIRA *et al*., 2020).

Destaca-se que grande parte da população se automedica com vitaminas e polivitamínicos, e o consumo desorientado vem crescendo rapidamente devido à facilidade de aquisição e principalmente por carência de informações. Entretanto, o uso excessivo desses medicamentos pode causar grandes agravos à saúde. Ressalta-se que a hipervitaminose por vitamina D pode se acumular no tecido adiposo e provocar efeitos tóxicos no organismo humano, tendo como manifestação mais frequente a calcinose, que consiste na extensa mineralização dos tecidos moles e artérias, podendo causar um comprometimento do sistema cardiovascular. Já a hipovitaminose pode desencadear diversas patologias que podem ocasionar dores nos ossos e fraqueza muscular, por isso, deve ser levada em consideração no diagnóstico principalmente dos pacientes com COVID-19, pois o diagnóstico

diferencial pode melhorar o prognóstico dos pacientes (OLIVEIRA *et al.*, 2020).

Vale destacar que a Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) informa que até o momento não existe recomendação aprovada para a suplementação de vitamina D visando efeitos além da saúde óssea. A expectativa de tratamentos eficazes contra o SARS-CoV-2 é tão grande que a imprensa trata assiduamente o assunto usando linguagens que nem sempre são consistentes com o léxico da medicina baseada em evidências (MAESTRI *et al.*, 2020). O objetivo do trabalho é revisar a literatura vigente sobre o uso de suplementação de vitamina D como forma de prevenção da COVID-19.

MÉTODO

O presente trabalho evidencia uma revisão integrativa de literatura, embasada em literaturas relevantes em âmbitos nacional e internacional, a qual busca identificar o funcionamento da suplementação de Vitamina D utilizada como prevenção de infecção pelo novo coronavírus. Realizou-se uma revisão na base de dados Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), *PubMed e SciELO*, analisando o título e resumo dos artigos publicados, sendo incluídas as seguintes palavras-chave: "Colecalciferol", "Infecções por Coronavírus", "Prevenção de Doenças" e suas respectivas correspondentes em inglês, combinadas com os operadores booleanos "*AND*" e "*OR*", incluindo artigos do período 2019 a 2021. Outras fontes foram utilizadas para complementar a pesquisa, como *Google Scholar*.

A busca de trabalhos, inicialmente, foi realizada na plataforma BVS (Biblioteca Virtual de Saúde) utilizando os Descritores em Ciência da Saúde (DECs/MeSH) "Colecalciferol", "Infecções por Coronavírus", "Prevenção de Doenças"', interligados pelo operador booleano "*AND"*. A busca resultou em 4 artigos. Os critérios de inclusão foram: artigos com texto completo disponível, bem como o idioma em inglês. Os critérios de exclusão estabelecidos foram: não conter informações relevantes à pesquisa atual. Após os critérios de inclusão e de exclusão, um total de 3 artigos foram selecionados para compor o trabalho vigente.

Também foi realizada uma busca na *United States National Library of Medicine (PubMed*) utilizando os descritores: "Coronavirus", "Vitamin D", integrados pelo operador booleano "*AND*". A busca resultou em um total de 106 artigos. Após o resultado, os seguintes filtros foram aplicados: texto completo disponível de forma gratuita e artigos nos idiomas inglês e português, publicados entre 2019 e 2021, revisões e metanálises. Os critérios de inclusão e exclusão foram aplicados, sendo os critérios de inclusão: artigos que possuíssem o texto completo disponível e que estivessem disponíveis nos idiomas em português e inglês, publicados nos últimos dois anos. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, textos completos não disponíveis e que não possuíssem informações relevantes à temática pesquisada. Um total de 13 artigos atendia aos critérios e foram selecionados.

Não obstante, a plataforma *Scientific Electronic Library Online (SciELO)* foi utilizada para compor a última busca dos artigos. Foram utilizados os descritores: ''Coronavírus'', "Vitamina D" e "Prevenção" combinados desta forma: (Vitamina D) *OR* (Coronavírus) *AND* (Prevenção). Um total de 103 artigos resultaram após a busca com os descritores. Os critérios de inclusão foram: artigos com texto completo disponível, em idiomas inglês e português, publicados nos últimos dois anos. Os critérios de exclusão abrangiam: textos duplicados, bem como não

possuir conteúdo relevante ao objetivo da pesquisa. Ao final, foi obtido 1 artigo que atendia aos critérios exigidos.

Por fim, foram pesquisados os termos "Colecalciferol", "Infecções por Coronavírus" e "Prevenção de Doenças" no *Google Scholar*, obtendo 8 artigos publicados nos últimos dois anos, disponíveis na íntegra de forma gratuita nos idiomas inglês e português que se relacionavam com o objetivo da pesquisa.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Devido à elevada incidência de pessoas infectadas pelo novo coronavírus, Sars-CoV-2, este pode ser considerado um dos maiores desafios que os profissionais de saúde enfrentam no século XXI (MACAYA *et al.*, 2020). Embora ainda haja muito a ser esclarecido, demonstra-se que a patologia da COVID-19 é mediada por uma inflamação excessiva, uma oxidação e uma resposta imunológica exagerada (GRANT *et al.*, 2020).

Um estudo recente sugere uma possível associação entre deficiência de vitamina D e vulnerabilidade à infecção por COVID-19. Uma pesquisa epidemiológica realizada na Itália revelou deficiência de vitamina D em duas regiões: Emilia Romagna e Veneto. Tais localidades, de acordo com dados epidemiológicos da época, estavam fortemente afetadas pela COVID-19, com altas taxas de mortalidade, perdendo apenas para a Lombardia. Além disso, de acordo com dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), países localizados no Hemisfério Norte possuíam os maiores índices de infecção e de mortes entre novembro e fevereiro. Nesse mesmo período do ano, a incidência solar é menor na porção norte do globo terrestre, o que dificulta a produção de vitamina D pela exposição aos raios solares. Ademais, dados epidemiológicos anteriores mostram que asiáticos possuem prevalência de hipovitaminose, enquanto africanos e sul-americanos apresentam níveis suficientes de vitamina D devido à maior exposição solar ao longo do ano (ORRÙ *et al.*, 2020).

A principal defesa do corpo humano contra inflamações são os linfócitos T reguladores (TReg), um subtipo da classe dos linfócitos T CD4+. Foram observados níveis mais baixos de TReg em pacientes com infecção severa pela COVID-19, enquanto níveis mais elevados foram associados a formas mais leves da doença. Sabe-se que a vitamina D é capaz de aumentar os níveis de TReg no organismo, assim a diminuição dos níveis de vitamina D pode ser associada ao aumento de citocinas inflamatórias, o que sugere a possibilidade de a vitamina D reduzir a intensidade da tempestade de citocinas durante a fase inflamatória da doença. Além disso, deficiência de vitamina D também pode ocasionar eventos trombóticos, que são uma complicação comum decorrente da infecção pelo SARS-CoV-2 (KUMAR *et al.*, 2020; SIMONSON, 2020).

Ademais, numerosos estudos observacionais mostraram uma associação entre níveis baixos de 25-OH-D e a susceptibilidade a infecções agudas respiratórias. Em outros estudos percebeu-se que quase 50% dos pacientes com COVID-19 apresentavam deficiência de vitamina D e em cerca de 41% dos pacientes, a quantidade era insuficiente. Uma metanálise com base em dados individuais, com 10.933 pacientes em 25 ensaios clínicos randomizados mostraram, no geral, um efeito protetor da suplementação de vitamina D contra as infecções respiratórias. Em outros, observou-se que há uma grande evidência da ligação fisiopatológica entre a diabetes e a infecção pela COVID-19, quando os níveis de vitamina D eram inferiores a 10 ng/mL (EBADI &

MONTANO-LOZA, 2020; MARTINEAU & FOROUHI, 2020; GHASEMIAN *et al.*, 2020; NIE *et al.*, 2021).

Tal associação se dá a partir da presença de receptores da vitamina D (VDR) espalhados também pelo trato respiratório, promovendo efeitos como o aumento na secreção da catelicidina (peptídeo antimicrobiano), a diminuição da produção das quimiocinas, a inibição das células dendríticas e a alteração na ativação das células T. Esses efeitos celulares são importantes na proteção e na resposta contra infecções e respostas alérgicas (RICCI *et al.*, 2021). De tal modo, evidencia-se o grande potencial de contribuição que a vitamina D pode ter no atual cenário de pandemia, entretanto, faz-se necessário o seguimento de ensaios clínicos randomizados bem conduzidos para se chegar a conclusões definitivas.

Ademais, segundo Macaya *et al.* (2020), observou-se em modelos animais que a vitamina D pode promover a expressão do gene ACE2 relacionado com o sistema renina-angiotensina-aldosterona. Entretanto, sabe-se que o mecanismo de ação do SARS-CoV-2 utiliza o receptor ACE2 como meio de entrada e ainda promove a regulação para baixo (*downregulation*) de tal receptor. Como grande parte desses receptores estão nos pulmões, ocorre um aumento da permeabilidade pulmonar, o que pode promover a síndrome respiratória aguda grave. Dessa forma, existe a hipótese de que o uso da vitamina D poderia ajudar a reequilibrar a regulação do sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Outro aspecto importante a ser observado diz respeito à infecção pelo Sars-CoV-2 nos pneumócitos tipo II, visto que estes expressam o receptor ACE2 e possuem a função de produção de surfactante. Assim, o vírus consegue promover alterações nestas células de modo impedir a produção adequada de surfactante, gerando insuficiência respiratória. Por outro lado, estudos *in vitro* e *in vivo* apresentaram a vitamina D como capaz de induzir a proliferação de pneumócitos tipo II e a maior produção de surfactantes (SULLI *et al.*, 2021).

Neste contexto, a possibilidade da utilização da vitamina D como método de prevenção, seja ela primária ou secundária, torna-se alvo de interesse de pesquisas por boa parte da comunidade científica. Em uma revisão sistemática percebeu-se que 77,8% dos estudos realizados, a infecção, o prognóstico e a mortalidade pela COVID-19 estavam correlacionadas com os níveis de deficiência da vitamina D (YISAK *et al., 2021*). Por causa disso, diversas pesquisas estão buscando evidenciar possíveis tendências do fator de proteção da vitamina D.

Em uma coorte retrospectiva monocêntrica, o status de provável deficiência de vitamina D, atribuído através de testes do ano anterior, foi associado ao risco relativo aumentado de contágio por COVID-19, sugerindo a necessidade de avaliação em estudos randomizados prospectivos do efeito da vitamina D nas taxas de contágio por COVID-19 (ANDERSON & GRIMES, 2020).

Essa necessidade de estudos randomizados e evidências mais sólidas é reforçada ao se constatar que, enquanto ainda não existem resultados de estudos clínicos randomizados para comprovar de forma conclusiva o efeito benéfico da suplementação de vitamina D sobre desfechos da COVID-19, há forte evidência circunstancial da associação entre deficiência de vitamina D e quadros mais severos de resposta ao COVID-19, incluindo mortes. Esta deficiência está também correlacionada à hipertensão, diabetes, obesidade e etnia caucasiana, os quais são fatores associados a um maior risco de severidade de COVID-19 (SIMONSON, 2020).

Em geral, há bastante controvérsias na literatura quanto ao papel da deficiência de vitamina D na prevenção e no tratamento da COVID-19 e quanto aos seus efeitos na severidade dos sintomas, sendo analisada possível correlação entre taxa de mortalidade por COVID-19 e mediana de taxas de vitamina D em países europeus, porém os resultados das análises não foram estatisticamente significativos. Na mesma revisão, foram encontradas evidências divergentes quanto ao papel da deficiência de vitamina D como fator preditor de mortalidade e severidade na COVID-19, encontrando em alguns estudos associação significativa, enquanto outros, após correção de possíveis fatores de confusão, não encontraram correlação (ALI, 2020; SINGH; KAUR & SINGH, 2020).

De todo modo, revisões sistemáticas recentes e metanálises concluíram que a reposição de vitamina D tem potencial preventivo de infecções respiratórias, especialmente em pacientes com alto grau de deficiência, não ficando evidenciado efeito positivo em pacientes com valores normais de vitamina D (MOHAN; CHERIAN & SHARMA, 2020).

CONCLUSÃO

Diante desse estudo realizado, os locais onde a população, em sua maioria, possuía baixos níveis de vitamina D obtinha um maior risco de infecção grave pelo vírus SARS-COV-2. Além disso, é importante ressaltar que a hipovitaminose D apresenta um risco aumentado para os outros tipos de infecção respiratória, haja vista o papel importante do Colecalciferol no fortalecimento da imunidade e proteção contra respostas inflamatórias nas infecções.

Apesar de parecer benéfico contra as infecções respiratórias, não há dados sólidos acerca da real proteção da vitamina D para prevenir e tratar a COVID-19. Nesse contexto, entende-se que os únicos pacientes que devem ser tratados com suplementação da vitamina D são aqueles com baixos níveis da vitamina supracitada.

Sendo assim, faz-se necessário um aprofundamento nos estudos relacionados com a suplementação do Colecalciferol como forma de prevenção e tratamento contra a infecção do novo coronavírus. Dessa forma, caso os resultados sejam positivos, implementar a sua reposição de forma definitiva nos protocolos de tratamento da COVID-19.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALI, N. Role of vitamin d in preventing of covid-19 infection, progression and severity. Journal Of Infection And Public Health, v. 13, n. 10, p. 1373-1380, 2020.

ANDERSON, D.C. & GRIMES, D.S. Vitamin d deficiency and covid-19. Clinical Medicine, v. 20, n. 6, p. 282.2-283, 2020.

BOULKRANE, M.S. *et al*. Covid-19 disease and vitamin d: a mini-review. Frontiers in Pharmacology, v. 11, p. 2107, 2020.

CHAABOUNI, M. *et al*. Suplementação de vitamina d para prevenir covid-19 em pacientes com dpoc: uma perspectiva de pesquisa. Avanços na medicina respiratória , v. 88, n. 4, p. 364-365, 2020.

EBADI, M. & MONTANO-LOZA, A.J. Perspective: improving vitamin d status in the management of covid-19. European journal of clinical nutrition, v. 74, n. 6, p. 856-859, 2020.

FERDER, L. *et al.* Vitamin d supplementation as a rational pharmacological approach in the covid-19 pandemic. American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology, v. 319, n. 6, p. L941-L948, 2020.

GHASEMIAN, R. *et al*. The role of vitamin d in the age of covid-19: a systematic review and meta-analysis. MedRxiv, 2020.

GODDEK, S. Vitamin d3 and k2 and their potential contribution to reducing the covid-19 mortality rate. International Journal of Infectious Diseases, v. 99, p. 286-290, 2020.

GRANT, W.B. *et al*. Evidence that vitamin d supplementation could reduce risk of influenza and covid-19 infections and deaths. Nutrients, v. 12, p. 988, 2020.

KUMAR, R. *et al*. Putative roles of vitamin d in modulating immune response and immunopathology associated with covid-19. Virus Research, p. 198235, 2020.

MACAYA, F. *et al*. Interaction between age and vitamin d deficiency in severe covid-19 infection. Nutrición hospitalaria, v. 37, p. 1039-1042, 2020.

MAESTRI, E. *et al.* Vitamina d e coronavirus: un nuovo campo di impiego? Recenti Progressi in Medicina, v. 111, n. 4, p. 253-256, 2020.

MANSUR, J.L.*et al*. Vitamin d high doses supplementation could represent a promising alternative to prevent or treat covid-19 infection. Clínica e Investigación en Arteriosclerosis, v.32, n.6, p. 267-277, 2020.

MARTINEAU, A.R. & FOROUHI, N.G. Vitamin d for covid-19: a case to answer? The Lancet Diabetes & Endocrinology, v. 8, n. 9, p. 735-736, 2020.

MOHAN, M.; CHERIAN, J.J.; SHARMA, A. Exploring links between vitamin d deficiency and covid-19. Plos Pathogens, v. 16, n. 9, p. 1008874, 2020.

MURDACA, G.; PIOGGIA, G.; NEGRINI, S. Vitamina d e covid-19: uma atualização sobre as evidências e potenciais implicações terapêuticas. Clinical and Molecular Allergy, v. 18, n. 1, p. 1-8, 2020.

NIE, X. *et al*. Oral high dose vitamin d for the treatment of diabetic patients with covid-19: a protocol for systematic review and meta-analysis. Medicine, v. 100, n. 9, 2021.

OLIVEIRA, E.S. *et al.* As duas faces da vitamina d como terapia adjuvante na covid-19. InterAmerican Journal of Medicine and Health, v. 3, 2020.

ORRÙ, B. *et al.* Inhibitory effects of vitamin d on inflammation and il-6 release. A further support for covid-19 management? European Review for Medical and Pharmacological Sciences,v. 24, p. 8187-8193, 2020.

QUESADA-GOMEZ, J.M.; ENTRENAS-CASTILLO, M.; BOUILLON, R. Vitamin d receptor stimulation to reduce acute respiratory distress syndrome (ards) in patients with coronavirus sars-cov-2 infections: revised ms sbmb 2020_166. The Journal of steroid biochemistry and molecular biology, v. 202, p. 105719, 2020.

RICCI, A. *et al*. Circulating vitamin d levels status and clinical prognostic indices in covid-19 patients. Respiratory Research, v. 22, n. 1, p. 1-8, 2021.

SIMONSON, W. Vitamin d and coronavirus. Geriatric Nursing, v. 41, p. 496–497, 2020.

SINGH, S.; KAUR, R.; SINGH, R.K. Revisiting the role of vitamin d levels in the prevention of covid-19 infection and mortality in european countries post infections peak. Aging Clinical And Experimental Research, v. 32, n. 8, p. 1609-1612, 2020.

SUBEDI, L. *et al*. Adjunctive nutraceutical therapies for covid-19. International Journal of Molecular Sciences, v. 22, n. 4, p. 1963, 2021.

SULLI, A. *et al*. Vitamin d and lung outcomes in elderly covid-19 patients. Nutrients, v. 13, n. 3, p. 717, 2021.

YISAK, H. *et al*. Effects of vitamin d on covid-19 infection and prognosis: a systematic review. Risk Management and Healthcare Policy, v. 14, p. 31, 2021.

Capítulo 19

A NOTORIEDADE DA MEDICINA BASEADA EM EVIDÊNCIAS NA ANÁLISE DA EFICÁCIA DE MODALIDADES TERAPÊUTICAS NA COVID-19

LUANA FERNANDES DA SILVA OLIVEIRA CASTRO1
MARIA JÚLIA RIBEIRO DA COSTA1
LORENA SIPAUBA PITANGA1
GEOVANNA GODINHO SANTOS1
JOÃO GUALDA GARRIDO TRAJANO1
VITORIA FOSSARI GERONASSO1
GIOVANNA DE CARVALHO MENESES COSTA1
FERNANDA RODRIGUES MANGABEIRA FERNANDES1
MARIA LETÍCIA LOPES MOL CASELATO1
PÉRES KREITCHMANN NETO2

1Discente de Medicina do Centro Universitário do Planalto Central Apparecido dos Santos (UNICEPLAC), Gama/DF.
2Discente de Medicina da Escola Superior de Ciências da Saúde (ESCS), Brasília/DF.

Palavras-chave: COVID-19, Prevenção; Tratamento.

INTRODUÇÃO

Em decorrência do alastramento do novo coronavírus (COVID-19) em março de 2020, a Organização Mundial de Saúde (OMS) decretou estado de pandemia global. Sabe-se que a maioria das infecções pelo SARS-CoV-2, agente etiológico da COVID-19, são assintomáticas ou resultam em uma doença autolimitada. Contudo, em menor proporção, a infecção pode levar a uma doença respiratória que demanda cuidados hospitalares, podendo progredir para uma doença grave, com insuficiência respiratória a qual requer um suporte ventilatório monitorado e prolongado (RECOVERY *et al.*, 2020; COUTO, 2021).

Associado ao colapso do sistema de saúde, o clamor social pela vacina tem mobilizado órgãos regulamentadores, a OMS, governos e indústrias farmacêuticas para a disponibilização de uma vacinação em massa que seja implementada mundialmente. Por ser uma solução a longo prazo, leva a população, cientistas e médicos a buscarem alternativas de tratamento. Até os dias atuais, não existem terapias curativas comprovadas cientificamente, poucas estratégias fornecem benefícios, várias falharam e outras ainda estão sendo avaliadas (COUTO, 2021; HASHIM *et al.*, 2020; LIBSTER *et al.*, 2021).

Devido à crescente em números de hospitalizações e desfechos fatais, vem-se utilizando diversos medicamentos contra o SARS-CoV-2, de forma experimental, em vários sistemas de saúde desde o início de 2020. Além de gerar ansiedade na população e controvérsias entre cientistas em meio à situação crítica e sobrecarga dos serviços públicos, enfraquecem as medidas preventivas já implementadas, fator que exacerba o colapso do sistema de saúde de maneira global (CORREA *et al.*, 2020; NUNES & LIMA, 2020).

Mediante ao exposto, objetiva-se compreender o papel da Medicina Baseada em Evidências (MBE) na análise da eficácia de modalidades terapêuticas e reunir os aspectos mais relevantes da terapia medicamentosa no contexto da COVID-19.

MÉTODO

O presente estudo de caráter exploratório e retrospectivo, deu-se por meio de uma revisão sistemática da literatura. O levantamento bibliográfico foi realizado através das bases eletrônicas *PubMed* e *SciELO* e *Scopus*, utilizando os descritores "COVID-19", "*hydroxychloroquine*", "*azithromycin*", "*prevention*", "*treatment*" e "*ivermectin*". Foram definidos critérios de inclusão artigos na íntegra, na língua inglesa ou portuguesa, publicados entre 2013 e 2021. Dessa forma, após a aplicação dos critérios de inclusão, foram selecionados 32 artigos elegíveis para esta revisão. Após toda a problematização e a coleta de dados, fez-se possível a apresentação dos resultados de forma sumarizada.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A importância da MBE na busca de tratamento para a COVID-19

A Medicina Baseada em Evidências (MBE) começou como um movimento no início da década de 1990, diante das limitações na compreensão e no uso de evidências publicadas. A MBE preconiza uma associação específica entre evidências médicas, teóricas e práticas. O principal ponto da epistemologia da MBE é que o que é justificável ou razoável de se adotar depende da confiabilidade e da extensão da evidência em que foi embasado determinado estudo (DJULBEGOVIC & GUYATT, 2017).

Embora a MBE reconheça uma utilidade para todas as observações empíricas, ela afirma que as observações clínicas controladas proporcionam evidências mais confiáveis do que observações não controladas, experimentos biológicos ou experiências clínicas individuais. O fundamento para o primeiro princípio epistemológico da MBE é que nem todas as evidências são criadas igualmente e que a prática da medicina deve ser baseada nas melhores informações disponíveis. O segundo princípio ratifica a visão filosófica de que a busca da verdade é melhor realizada avaliando a totalidade das evidências, e não selecionando as que favoreçam uma afirmação particular. O terceiro princípio é que a decisão clínica requer consideração dos valores e preferências dos pacientes (DJULBEGOVIC & GUYATT, 2017).

Nesse processo, diretrizes de gerenciamento de prática são desenvolvidas com rigor para oferecer aos médicos recomendações acionáveis. Elas reduzem a variação inadequada da prática, aceleram a tradução da pesquisa em prática, aprimoram a segurança e a qualidade, reduzem as disparidades e reduzem custos. Em um cenário ideal, os pacientes com COVID-19 seriam tratados de acordo com as diretrizes estabelecidas para esse fim. Entretanto, essa pandemia apresenta consideráveis desafios para a comunidade médica, com poucas evidências científicas para conter as incertezas (KODADEK *et al.*, 2020).

Em uma epidemia, a maneira de controlar a propagação da doença é uma das adversidades que os epidemiologistas enfrentam nas fases iniciais, além de como prestar cuidados a todos os indivíduos doentes até que seja obtida a cura. Assim, a prática baseada em evidências para estas doenças proporciona melhor trabalho de base que leva a melhores resultados na população infectada e reduz a taxa de mortalidade. Tais práticas têm de ser aplicadas à COVID-19 (MEHWISH *et al.*, 2020).

Quando se realiza medicina sem evidências científicas, o que se espera é heterogeneidade de paradigmas de gerenciamento e tratamento, bem como variações na prática clínica que podem ou não estar disponíveis para todos os profissionais. Dúvidas estão sendo levantadas nesse contexto tanto pelos profissionais médicos quanto pelos pacientes, que têm informações sobre a COVID-19 se espalhando rapidamente nas mídias sociais e nos meios de comunicação, podendo ser tentador buscar respostas na internet. No entanto, experiências isoladas e não sistematizadas ou reportagens "promissoras" da mídia não podem substituir a ciência rigorosa (KODADEK *et al.*, 2020).

Existe um déficit importante de evidências científicas que possam fundamentar qualquer modalidade de tratamento no caso da COVID-19. Por falta dessa confirmação científica, a prática da "medicina baseada em eminência" é realizada, de forma experimental, como recurso no tratamento dos pacientes (MEHWISH *et al.*, 2020; KODADEK *et al.*, 2020).

Impacto social da pandemia de COVID-19 e crise na relação indivíduo-sociedade

A grande pandemia da COVID-19 teve um enorme efeito na rotina da população mundial. A sociedade não teve tempo para aprender a lidar com situações e desafios opressores e estressantes. O isolamento social, adotado como ação pública fundamental para conter a disseminação viral, gera consequências de sentimento de solidão, aumento de crises de ansiedade e estresse. Casos de medo, raiva, tristeza, frustração, preocupação, dificuldade para dormir ou pesadelos, mudanças no apetite, dificuldade de concentração, dores físicas, dermatites e piora das condições de saúde mental, com o aumento do uso de cigarros,

álcool e outras substâncias, também são observados (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2021).

Essa realidade nos leva a conclusão de que: a liberdade individual não é absoluta quando contraposta às necessidades essenciais das coletividades. As estratégias para o enfrentamento da COVID-19 são oriundas de órgãos ou instituições de saúde – como Organização Mundial de Saúde, Ministério da Saúde, sociedades médicas, entre outros – e acabam por ser direcionadas às coletividades, tomadas de decisões individuais que impactam no contexto social de sua região. A vacinação em massa e as medidas de distanciamento causam um sentimento de objetivo atingido, uma sensação de segurança e controle epidemiológico antes do completo controle da situação. Essa sensação de resolução acaba por criar aumentos na curva de casos, superlotando os hospitais novamente (COUTO, 2021).

Uma das vertentes pouco debatidas no instante pandêmico, e igualmente importante, é o impacto da pandemia na intensificação dos problemas de saúde já existentes a longo prazo. Com o sistema de saúde sobrecarregado pelo novo coronavírus e a população temendo recorrer a esses serviços pelo possível contágio, outros problemas de saúde acabam sendo deixados para segundo plano pelos médicos e pacientes, questão que irá impactar no futuro de uma geração que, nesse momento, se cuida para sobreviver ao caos que vivenciam. Ao privilegiar o atendimento de urgência e emergência e os cuidados intensivos, prejudica-se ações de saúde como pré-natal, acompanhamento ginecológico, puericultura e, principalmente, a vacinação, já que esse abalo no sistema repercute socialmente e economicamente nos programas de imunização. Sem tratamento específico, as melhores ações incluem: controle da infecção com medidas sociais e individuais, diagnóstico precoce, tratamento de suporte para os casos mais graves e uso da equipe multidisciplinar nas complicações existentes (COUTO, 2021).

O afrouxamento das medidas de isolamento social são uma consequência direta do anúncio da existência de uma suposta “cura”, seja ela comprovadamente eficaz ou não, ou até de um possível controle dos casos. Países que adotaram o chamado “isolamento vertical”, que consiste em isolar apenas indivíduos de risco, não obtiveram sucesso em sua estratégia, como discursou o pneumologista da Fiocruz, M. Dacolmo. Portanto, as únicas medidas que se mostraram eficazes nesse caos pandêmico foi o movimento de incentivo à quarentena ou isolamento horizontal, ambas recomendadas pela OMS (CORREA *et al.*, 2020).

Logo, cuidar de si mesmo pode equipá-lo para cuidar dos outros. Mesmo com o distanciamento social, não podemos esquecer de manter conexão com nossos amigos e familiares, principalmente prezando pela saúde mental deles nesse momento conturbado. Para ajudar a lidar com esse misto de sentimentos, chamadas telefônicas e videoconferências foram amplamente adotadas e ajudaram a diminuir a distância física entre as pessoas (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2021).

Até agora, sabe-se que a que a efetividade das medidas de isolamento social para infectados e distanciamento físico em ambientes fechados dependerá de ações próprias ao setor de saúde e de políticas sociais de garantia de renda, emprego, manutenção de atividades de produção e serviços essenciais e de política de informação cientificamente validada e disseminada de modo adequado. A população no geral precisa aderir a essas medidas e perceber sua efetividade, para que as mudanças possam repercutir em todo o território nacional.

O distanciamento físico convoca a população para colaborar para o não colapso dos sistemas de saúde e ajudar na proteção de grupos sociais mais vulneráveis. Essa situação pode gerar estranhamento e até recusa de algumas partes, principalmente quando a liberdade e autonomia individual são modificadas em prol da sociedade, valores extremamente importantes no mundo contemporâneo. Dessa maneira, vários paradoxos e contradições, relacionados ao contexto pandêmico, são criados e analisados por diversos historiadores e, em alguns anos, veremos o reflexo social dessa situação (COUTO, 2021).

Fake News e a propagação do tratamento precoce para COVID-19

As redes sociais contribuem para a rapidez com que as informações são geradas e espalhadas. No entanto, dificultam a validação da procedência das notícias, devido ao elevado número de usuários e de compartilhamentos, o que leva a uma perda de controle do que é produzido. A informação ganha impulso, dissemina-se rapidamente e, assim, consolida opiniões e supostos conhecimentos sobre diversos temas. A disseminação de *fake news*, principalmente em meio a uma pandemia, pode colocar em risco a adesão da população aos cuidados cientificamente comprovados para o tratamento da COVID-19 (CARVALHO & MATEUS, 2018; GOMES *et al.*, 2020; GALHARDI *et al.*, 2020).

As informações falsas repassadas durante a pandemia têm ganhado destaque nas redes sociais, o que levou a organizações governamentais e não governamentais, incluindo a OMS e veículos de mídia, a lançarem plataformas de comunicação que detectam e barram as *fake news*. No Brasil, pesquisas mostram que 110 milhões de brasileiros acreditam em notícias falsas sobre a doença. Além disso, aponta-se que 9 em cada 10 brasileiros leram ou ouviram pelo menos uma informação falsa, e 7 em cada 10 acreditaram em ao menos um conteúdo falso sobre a pandemia (COUTO, 2021; GOMES *et al.*, 2020).

Além da disseminação de *fake news* pela população geral, inúmeras informações falsas têm sido compartilhadas em discursos de lideranças políticas importantes, tornando mais difícil para o cidadão comum diferenciar o confiável do inverídico. No Brasil, as declarações do presidente da república têm contribuído para desinformar e confundir a população sobre os métodos que evitam a transmissão da doença e sobre o tratamento preconizado. Consequentemente, esses atos contribuem para o aparecimento de teorias da conspiração sobre a pandemia (OLIVEIRA, 2020; GALHARDI *et al.*, 2020).

Pode-se citar, como exemplo, o uso da cloroquina/hidroxicloroquina no combate à infecção pelo SARS-CoV-2. A disseminação de informações, supostamente positivas acerca do efeito do medicamento sobre a infecção, levou inúmeras pessoas ao uso indiscriminado desta substância, o que gerou um desabastecimento do medicamento nas farmácias, chegando a prejudicar pacientes que as utilizam no tratamento de Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) e artrite reumatoide. Outro exemplo é o da vacina contra a COVID-19, que tem seus princípios e eficácia distorcidos e/ou duvidosos pelas *fake news* criadas e propagadas a seu respeito (CORREA *et al.*, 2020; COUTO, 2021).

Levando em consideração que o compartilhamento de notícias falsas tem 70% mais chances de viralizar do que as notícias verdadeiras, é importante entender as abordagens para o enfrentamento das *fake news*. Portanto, os desafios para produzir respostas efetivas frente ao grande número de

desinformação que assola a comunidade mundial exigem um trabalho multidisciplinar em conjunto com vários setores da sociedade, a fim de identificar e combater notícias falsas (OLIVEIRA, 2020; GALHARDI *et al.*, 2020).

Evidências científicas quanto ao tratamento precoce na COVID-19

O principal problema da COVID-19 é que não há terapias curativas no presente momento, e o desenvolvimento, fabricação e distribuição de vacinas levam tempo. Poucas estratégias fornecem benefícios, várias falharam e outras estão em avaliação. Neste contexto, o uso de medicamentos imunomoduladores e antivirais para COVID-19 vem sendo defendido pela busca da redução da carga viral e das citocinas inflamatórias envolvidas no curso da infecção por SARS-CoV-2, visto que a maioria dos pacientes que progridem para a doença grave possuem a alta carga viral e resposta imune com super-reação (HASHIM *et al.*, 2020; LIBSTER *et al.*, 2021).

A hidroxicloroquina, um medicamento 4-aminoquinolina, utilizado para tratar malária e condições reumatológicas, foi proposto como tratamento para COVID-19 com base na atividade *in vitro*, em dados de estudos observacionais e ensaios pequenos e não randomizados. O mecanismo de ação antiviral ainda não foi desvendado, mas este medicamento aumenta o pH dos endossomas que o vírus utiliza para entrada celular e também interferem na glicosilação da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) e no receptor celular do SARS-CoV-2. Um destes estudos relata que, em pacientes com sintomas leves a moderados, sugerem-se benefícios da hidroxicloroquina sozinha ou em combinação com azitromicina, aumentando a esperança de tratar a doença. Consequentemente, esses tratamentos são cada vez mais usados *off-label* para pacientes com COVID-19, incluindo aqueles em Unidades de Terapia Intensiva (UTIs) (RECOVERY *et al.*, 2020; CAVALCANTI *et al.*, 2020; BESSIÈR *et al.*, 2020).

Um caso que ganhou evidência no debate público global foi o de ensaios e declarações do médico francês Didier Raoult. Apesar da ausência de evidências científicas mais sólidas, resultados iniciais supostamente animadores influenciaram na adoção da hidroxicloroquina como forma experimental no tratamento da COVID-19 em diversos países. O médico, porém, tem sido amplamente criticado na comunidade científica por vieses envolvendo a escolha de seus pacientes (geralmente saudáveis) e pela ausência de um grupo de controle. A postura de Raoult tem inspirado comportamentos irracionais, como a automedicação pela hidroxicloroquina, que já vem sendo responsável por um aumento considerável no registro de reações adversas graves e desfechos clínicos fatais. Por conta das críticas recebidas pela comunidade científica, em 2021, os autores deste estudo concordaram que a exclusão de seis (6) pacientes da análise pode ter distorcido os resultados, além de terem manipulado a escolha dos participantes por evitarem a combinação de hidroxicloroquina e azitromicina em pacientes com doenças cardíacas prévias, ECG anormal, discalemia ou uso de outros medicamentos que possuíam interações medicamentosas (CORREA *et al.*, 2020; GAUTRET *et al.*, 2021).

Um renomado estudo aberto, randomizado e controlado, comparando uma gama de tratamentos possíveis com os cuidados habituais em pacientes hospitalizados com COVID-19 ministrado pelo grupo *RECOVERY*, evidencia que dentre os doentes hospitalizados, os quais receberam hidroxicloroquina não têm uma incidência de morte inferior aos 28 dias do que os que receberam os cuidados habituais. Entre

os pacientes que não foram submetidos à ventilação mecânica na linha de base, os do grupo da hidroxicloroquina tiveram maior frequência de ventilação invasiva ou morte. Além disso, os resultados sugerem que os pacientes que receberam hidroxicloroquina tiveram uma maior duração de hospitalização e, entre aqueles que não foram submetidos à ventilação mecânica na linha de base, um risco mais elevado de ventilação mecânica invasiva ou morte do que aqueles que receberam os cuidados habituais (RECOVERY *et al.*, 2020).

Quanto à profilaxia pós-exposição com hidroxicloroquina, a infecção por SARS-CoV-2 não foi evitada. Um estudo investigou dois possíveis efeitos da terapia pós-exposição: profilaxia em contatos com um teste de PCR negativo no início do estudo e terapia preventiva em contatos com um teste de PCR positivo no início do estudo, a hidroxicloroquina não mostrou eficácia como terapia profilática para contatos que eram PCR-negativos, assim como entre os contatos que foram PCR-positivos no início do estudo. A hidroxicloroquina também não reduziu a transmissão de SARS-CoV-2 ou a incidência de soropositividade. Outrossim, o estudo retrospectivo citado por Lebeaux & Revest (2020) descreveu o uso combinado de hidroxicloroquina e ivermectina e afirmou que o mesmo reduziu o risco de piora clínica, hospitalização e óbito, contudo, alguns autores discutem os vieses de seleção que sua abordagem diagnóstica induziu. Analisando esta metodologia, ao oferecer amostragem de PCR para pacientes ambulatoriais, foram selecionados majoritariamente adultos, jovens com baixa frequência de comorbidades. Sem nenhum grupo controle, torna-se difícil atribuir esse resultado à sua intervenção terapêutica (MITJÀ, 2021; LABEAUX, 2020).

A ivermectina, um agente antiparasitário de largo espectro, também vem sendo amplamente prescrita como tratamento potencial para a COVID-19, apesar da incerteza sobre o seu benefício clínico. Pensa-se que a ivermectina atua em diferentes locais de ligação de proteínas para reduzir a replicação viral, além de possuir um perfil de segurança favorável. Devido à evidência de atividade contra a SARS-CoV-2 *in vitro* e em modelos animais, a ivermectina tem atraído o interesse na comunidade científica global e entre debates políticos. Vários países incluíram a ivermectina nas suas diretrizes de tratamento, levando a um aumento da procura do mesmo pela população. A hipótese de um ensaio aleatório (ensaio EPIC, *Estudio Para Evaluar la Ivermectina en COVID-19*) era que a ivermectina aceleraria a recuperação em doentes com COVID-19 quando administrada durante os primeiros dias de infecção. No entanto, são necessários ensaios clínicos para determinar os efeitos da ivermectina no contexto da COVID-19 (LÓPEZ-MEDINA *et al.*, 2021).

O estudo alemão mais recente de Leon Caly, o demonstra que a ivermectina tem ação antiviral contra o isolado clínico da SARS-CoV-2 *in vitro*, com uma única dose capaz de controlar a replicação viral dentro de 24-48h no nosso sistema. Contudo, os modelos farmacocinéticos indicaram que as concentrações utilizadas no estudo *in vitro* são difíceis de alcançar nos pulmões ou plasma humano, e é improvável que concentrações inibitórias de ivermectina sejam alcançadas em humanos em doses clinicamente seguras (CALY, *et al.* 2020; LÓPEZ-MEDINA *et al.*, 2021).

Um ensaio clínico duplo-cego e randomizado realizado em Cali, Colômbia, não encontrou qualquer efeito significativo da ivermectina sobre outras medidas para o tratamento da COVID-19. Embora uma pequena proporção dos tratados com ivermectina tenham exigido um aumento dos cuidados, a diferença

não foi estatisticamente significativa. Os resultados sugerem que a ivermectina, comparado com placebo, não afeta significativamente o curso da COVID-19 precoce, consistente com modelos farmacocinéticos que mostram que os níveis plasmáticos totais e não ligados de ivermectina não atingem a concentração resultando em 50% de inibição viral mesmo para uma dose 10-vezes superior à dose aprovada. Os resultados não apoiam a utilização de ivermectina no tratamento da COVID-19 leve, embora possam ser necessários ensaios maiores para compreender os efeitos da ivermectina sobre outros resultados clinicamente relevantes (LÓPEZ-MEDINA *et al.*, 2021).

A Sociedade Brasileira de Infectologia (SBI) não recomenda o início de qualquer tratamento medicamentoso para os primeiros dias de sintoma de COVID-19, mesmo para pacientes do grupo de risco de evoluírem para forma grave. Esta recomendação se encontra linhada com às das outras sociedades, como a Sociedade de Infectologia dos EUA (IDSA) e da Europa (ESCMID), Instituto Nacional de Saúde dos EUA (NIH), Centros Norte-Americanos de Controle e Prevenção de Doenças (CDC), OMS e Agência Nacional de Vigilância do Ministério da Saúde do Brasil (ANVISA) (SOCIEDADE BRASILEIRA DE INFECTOLOGIA, 2020).

Impactos clínicos da profilaxia medicamentosa não comprovada contra a COVID-19

No Brasil, o Ministério da Saúde (MS) recomendou o uso de hidroxicloroquina para o tratamento da COVID-19, desde março de 2020, para os casos graves e, para os casos leves, desde maio de 2020. Porém, em ensaios clínicos randomizados e controlados, não foi observado nenhum benefício clínico da utilização da mesma no tratamento do novo coronavírus. Já em maio de 2020, o Conselho Nacional de Saúde recomendou a suspensão imediata das recomendações do MS para utilização do medicamento em pacientes com COVID-19, já que não existem evidências científicas robustas que possibilitem a indicação desta terapia farmacológica (CAVALCANTI *et al.*, 2020; CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE, 2020).

A toxicidade cardiovascular é a principal preocupação com relação ao uso de hidroxicloroquina, bem como eventos adversos a medicamentos (ADEs), que são exacerbados quando há coadministração com a azitromicina, que geralmente ocorre nas prescrições atuais não cientificamente comprovadas para o tratamento da COVID-19. Evidências sugerem que pacientes com comorbidades cardíacas são afetados de forma desproporcional, visto que o SARS-CoV-2 provoca uma lesão miocárdica já conhecida. Um estudo realizado em pacientes hospitalizados com infecção em estágio leve a moderado não mostrou evidências significativas no estado clínico de grupos que receberam tratamento proposto, hidroxicloroquina isolada ou hidroxicloroquina associada a azitromicina, no período de 15 dias. Aqueles que receberam hidroxicloroquina isoladamente ou com azitromicina tiveram eventos frequentes de prolongamento do intervalo QTc e elevação dos níveis de enzimas hepáticas (RECOVERY *et al.*, 2020; MERCURO *et al.*, 2020; CAVALCANTI *et al.*, 2020).

Neste cenário, a FDA (*Food and Drug Administration*) não inclui o uso da ivermectina no tratamento e/ou prevenção da COVID-19. Este medicamento é aprovado em doses específicas para alguns vermes parasitas, em pacientes com estrongiloidíase intestinal ou oncocercose. Como efeitos adversos principais podemos citar: náuseas, vômito, diarreia, hipotensão, reações alérgicas, tontura, ataxia,

convulsões, coma e óbito (FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2021).

É importante ressaltar que o metabolismo e a eliminação de vários medicamentos dependem da função renal normal. Estes medicamentos sofrem alterações farmacocinéticas em situações de déficit de função renal que podem resultar variações nas suas concentrações séricas e, consequentemente, risco de superdosagem e toxicidade. Nesse contexto, os fabricantes de ivermectina não fornecem ajustes de doses para função renal comprometida, entretanto o medicamento é ligado a proteínas plasmáticas, principalmente a albumina, que pode deslocar e aumentar as frações livres em pacientes com insuficiência renal. Além disso, estudos mostraram que o uso desse medicamento pode comprometer a integridade do rim e do fígado. Sendo assim, a indicação e uso destes medicamentos devem ser criteriosamente examinados, avaliando o risco-benefício e eficácia da terapia, levando em consideração as particularidades de cada paciente (NUNES & LIMA, 2020).

Outros estudos promissores e a investigação do tratamento para COVID-19

Estudos sobre os possíveis tratamentos medicamentosos contra a COVID-19 vêm ganhando grande espaço no meio científico, a busca pela terapêutica mais eficaz ocasionou a investigação de diversos medicamentos, dentre eles, destaca-se a colchicina, infusões de plasma, tocilizumabe e remdesivir (BEIGEL *et al.*, 2020).

Nos estágios iniciais da inflamação mediada pela COVID-19, a colchicina evidenciou efeitos potenciais. A droga possui a capacidade de prevenir e tratar o aparecimento de doenças autoinflamatórias, caracterizadas pela ativação anormal da via IL-1 / IL-6. A colchicina pode bloquear a ativação da proteína 3 contendo o inflamassoma NACHT-LRRPYD (NLRP3), que foi demonstrado ser conduzido diretamente pelo SARS-CoV-2. O benefício da colchicina em pacientes com COVID-19 foi evidenciado mesmo na presença de complicações hemodinâmicas, como tamponamento cardíaco e lesão renal aguda em pacientes com transplante renal. Dessa forma, a relação risco-benefício torna a colchicina uma candidata favorável contra a COVID-19. Esta hipótese é apoiada por diferentes modelos experimentais e uma vasta experiência clínica do seu uso em doenças autoinflamatórias, não levantando preocupações sobre sua segurança medicamentosa. Com base nesse raciocínio, vários estudos estão sendo conduzidos em diferentes países para investigar o papel da colchicina no tratamento da COVID-19 (PIANTONI *et al.*, 2020).

Outro estudo promissor diz respeito à investigação da infusão de anticorpos específicos presentes no plasma de pacientes convalescentes. As infusões de plasma não têm sido associadas a efeitos adversos e têm apresentado melhores resultados em pacientes com outras doenças associadas. A forma de administração adequada para uma maior eficiência é logo após o aparecimento da infecção. Destaca-se que, a infusão de plasma convalescente no final do curso da COVID-19 em pacientes hospitalizados não evidenciou grandes benefícios. Além disso, as concentrações exatas de anticorpos para um tratamento eficaz ainda não são claras. Ademais, a administração de plasma convalescente com altos títulos de anticorpos contra o SARS-CoV-2 no período de 72 horas após o início dos sintomas, revelou reduzir o risco de progressão para doença respiratória grave em 48%. Embora o estudo realizado não prenuncie resultados a longo prazo, a comparação entre o grupo que

utilizou plasma convalescente e o grupo que usou foi satisfatória em todos os desfechos secundários no grupo que fez uso do plasma. Dessa forma, os resultados enfatizam a importância de retornar à abordagem clássica para tratar infecções virais agudas precocemente e definir alvos de IgG que ajudarão na seleção de doadores (LIBSTER *et al.*, 2021).

O tocilizumabe tem mostrado resultados satisfatórios em pacientes hospitalizados com hipóxia e inflamação sistêmica causado pela COVID-19. A droga melhorou a sobrevida e outros desfechos clínicos, independentemente do nível de suporte respiratório, ocasionando um efeito adicional ao benefício dos corticosteroides sistêmicos empregados nestes casos. Diante dos estudos realizados, observou-se que 29% dos pacientes que fizeram uso de tocilizumabe vieram a óbito dentro de 28 dias, em contrapartida, 33% dos pacientes que fizeram o tratamento usual sem o tocilizumabe também vieram a óbito dentro de 28 dias, observando assim, um discreto benefício. Além disso, pacientes que fizeram uso de tocilizumabe requisitaram menos ventilação mecânica invasiva (RECOVERY *et al.*, 2021).

O remdesivir foi precocemente identificado como um candidato terapêutico promissor contra a COVID-19 graças à sua capacidade de inibição do SARS-CoV-2 *in vitro*. Pacientes que utilizaram remdesivir apresentaram um tempo menor de recuperação. Além disso, o tratamento com a medicação diminuiu o tempo de uso de oxigênio no curso inicial da doença. Essas descobertas indicam que o tratamento com remdesivir pode reduzir casos graves da doença e também, diminuir o uso de recursos que se encontram escassos durante a pandemia. Diante dos resultados preliminares, a FDA autorizou o uso de emergência em 1 de maio de 2020 (modificada em 28 de agosto de 2020), permitindo o uso da medicação no tratamento de crianças e adultos hospitalizados por conta da COVID-19. Contudo, diante da prevalência da alta mortalidade mesmo em uso de remdesivir, fica evidente que o tratamento apenas com um antiviral não é suficiente para ocasionar uma redução significativa na mortalidade (BEIGEL *et al.*, 2020).

Afinal, como conter a disseminação viral?

Apesar do regime especial que visa antecipar a conclusão de ensaios clínicos, ainda não disponíveis, resta apenas estratégias preventivas não farmacológicas de propagação do vírus. Dentre elas, estão o distanciamento social com o fechamento de escolas e universidades, a não realização de eventos e de outros tipos de aglomerações, a restrição de viagens, transportes públicos, de circulação nas ruas exceto para a aquisição de insumos do gênero alimentício e medicamentoso ou a busca de assistência à saúde. O isolamento de infectados, a constante higienização das mãos e o uso de máscara como meio de barreira física para proteção da face, são os meios mais eficazes de prevenção. Apesar da dificuldade social apresentada para a realização dessas práticas, essas estratégias de prevenção devem ser adotadas por toda a população, que deve permanecer em casa, pois a melhor maneira de prevenir a doença é evitar a exposição a esse vírus (CORREA *et al.*, 2020; AQUINO *et al.*, 2020; CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2021).

Essas estratégias têm sido inseridas de maneira gradativa e diferenciada, com graus de flexibilidades diversos. Os resultados variam de acordo com os aspectos socioeconômicos, culturais, modelo de gestão política e de saúde, assim como o modo de implementação adotado por cada país. A eficácia do isolamento apoia-se na velocidade da intervenção, do nível de

desenvolvimento do contato e do status de adesão ao isolamento. Infelizmente, as restrições do mundo real para a efetivação de medidas eficazes resultaram na disseminação do SARS-CoV-2 em muitos países (AQUINO, 2020; MITJÀ *et al.*, 2021).

A sustentabilidade e a genuinidade destas medidas dependem da fundação de políticas de desenvolvimento social e de esteio a populações em condição de vulnerabilidade, que certifiquem sua sobrevivência e de seus familiares durante o tempo em que perdurem as restrições para a efetivação das atividades econômicas (AQUINO, 2020).

Uma revisão sistemática desenvolvida pela *Cochrane*, para conferir o quão pertinente são as recomendações de isolamento para impedir mortes pela COVID-19, englobou 22 artigos de epidemias como SARS e MERS, dos quais dez tratavam da atual pandemia. O compêndio dos estudos, em sua generalidade utilizando modelagem matemática, aponta que a quarentena é uma diligência efetiva para reduzir o número de casos de COVID-19, porém, para que seja alcançado o domínio efetivo da doença, deve ser combinada com outras medidas de controle (AQUINO *et al.*, 2020).

Todos os pacientes com fortes indícios clínicos de COVID-19 e os que tenham confirmação da doença (exame de RT-PCR de nasofaringe positivo) necessitam permanecer 10 dias em reclusão domiciliar, contados a partir do primeiro dia de manifestação dos sintomas. Pacientes com COVID-19 grave, internados em UTI e/ou os imunodeprimidos poderão ter a continuidade do isolamento por até 20 dias, porém essa recomendação deve ser individualizada. Os indivíduos que tiveram contato com os doentes devem permanecer em isolamento por 10 a 14 dias, devido ao fato de que o período de incubação é de 2 a 5 dias, podendo chegar a 14 dias no máximo. A SBI recomenda que os contactantes que permanecem assintomáticos realizem RT-PCR nasal entre 6 e 8 dias após o último contato com o infectado por COVID-19. Caso o resultado seja positivo, o indivíduo deve ficar 10 dias em isolamento respiratório, contados a partir da data do exame (SOCIEDADE BRASILEIRA DE INFECTOLOGIA, 2020).

Dessa forma, há forte indício de que os métodos de controle da propagação da epidemia são pertinentes quando o isolamento dos casos positivados e a quarentena de seus contatos são combinados com uma coleção de medidas de distanciamento social que abranja toda a população. Além disso, é de suma importância que as providências de distanciamento social sejam acompanhadas pelo fortalecimento da busca e isolamento de casos e contatos (AQUINO *et al.*, 2020).

Vacinação no Brasil e o fenômeno de hesitação às vacinas

Desde 1776, quando Edward Jenner produziu a primeira vacina e a cura para a varíola, ocorreu uma revolução no mundo na forma de combater doenças infecciosas. O êxito da vacinação possibilitou a erradicação de doenças, como a febre amarela urbana, a varíola e a poliomielite. O advento e desenvolvimento da vacina salvou vidas pelas mais diversas estratégias e campanhas. No âmbito nacional e internacional, o Brasil se tornou referência com o desenvolvimento do Plano Nacional de Imunizações (PNI) em 1975, que instituiu a cultura de imunização, unificando o calendário vacinal nacional de forma gratuita e universal por todo o território brasileiro, fato que garantiu altas taxas de cobertura vacinal e a erradicação e controle das mais diversas moléstias, criando uma imunidade de rebanho (ANDREANO, 2019; DOMINGUES *et al.*, 2020; COUTO, 2021).

Embora seja inquestionável a erradicação de doenças pelo sucesso da vacinação, é curioso o fato de haver descrença na imunização. Sem a incidência da enfermidade, o foco se volta para a segurança das vacinas, posto que não há percepção real da prevenção que proporcionam. Assim, surgem as mais diversas teorias conspiratórias, ameaçando uma redução na imunidade de rebanho que pode colocar diversos em risco (LEVI, 2013; JUNIOR, 2020).

O processo para desenvolver e disponibilizar vacinas é delicado e requer tempo, porém o clamor social pela vacina contra a COVID-19 mobilizou a OMS, governos, indústrias farmacêuticas e cientistas, uma vez que não há terapia medicamentosa disponível até o momento (COUTO, 2021).

É indiscutível o papel das agências reguladoras mundiais no seguimento de protocolos rigorosos e extremamente documentados, com intuito de garantir e certificar a segurança da vacina para a população em colaboração às novas tecnologias disponíveis. Por outro lado, o movimento antivacina foi instigado por conspirações, tendo em vista que a premência na promoção em tempo recorde decorreria em vacinas não seguras ou não adequadamente testadas (HOTEZ, 2020; COUTO, 2021).

Hesitação à vacina é definida pela OMS como o atraso ou a recusa do indivíduo na administração do imunizante. Esse fenômeno enfrenta um dilema ético, uma vez que a escolha individual interfere no pacto coletivo de imunização de rebanho e coloca a vida da sociedade em risco. Engana-se quem pensa que a hesitação é algo recente, este movimento teve início na Europa em 1999 com a publicação do artigo Wakefield, que divulgava uma possível associação entre a imunização contra o sarampo, caxumba e rubéola e o autismo. Tal estudo, mesmo após ser reconhecido como inconsistente e fraudulento, impacta negativamente a sociedade até os dias atuais (SANCHES & CAVALCANTI, 2018; MIZUTA *et al.*, 2018).

CONCLUSÃO

A Medicina Baseada em Evidências (MBE) descreve três princípios fundamentais: uma hierarquia cada vez mais sofisticada de evidências, a necessidade de resumos sistemáticos das melhores evidências para orientação do cuidado e o requisito de considerar os valores do paciente em importantes decisões clínicas. No contexto atual, os maiores desafios enfrentados nas fases iniciais de uma pandemia são o controle da propagação da doença e prestação de cuidados aos infectados de maneira eficaz até, então, a obtenção da cura. Portanto, para a COVID-19, as evidências científicas desenvolvidas a partir da MBE disponíveis devem ser avaliadas de maneira crítica e criteriosa para a tomada de decisões sobre efetivação ou não de tratamentos que ainda não foram descritos em diretrizes médicas.

Observou-se que a consequência direta do anúncio da existência de tratamento ou controle da COVID-19 seria o afrouxamento das medidas de isolamento social, a favor de um isolamento vertical. Os países que têm adotado estratégias de isolamento vertical não vêm obtendo sucesso no controle da pandemia, como demonstrado pela Fiocruz, sendo assim, a única estratégia eficaz recomendada pela OMS até o momento é a quarentena ou isolamento horizontal. As notícias falsas disseminadas pelas plataformas digitais relacionadas ao SARS-CoV-2, inclusive em discursos de lideranças políticas, tem ocasionado vários casos de intoxicação de substâncias prometidas como

curas milagrosas. *Fake news* vão de encontro a informações de fontes de instituições científicas, tornando difícil ao cidadão diferenciar o que é confiável ou não, podendo influenciar no comportamento da população e colocar em risco a adesão aos cuidados cientificamente comprovados.

Atualmente, não existem evidências para a indicação de tratamento específico para a COVID-19. Medicamentos como a hidroxicloroquina, azitromicina e ivermectina, administrados de forma experimental, têm sido utilizados em diversos sistemas de saúde contra o coronavírus SARS-CoV-2, desde o início de 2020 ainda continuam presentes em ensaios clínicos que não foram conclusivos ou comprovados cientificamente. Outros estudos acerca da investigação do tratamento para COVID-19, também foram abordados nesta revisão. Apesar de promissoras, nenhuma medicação foi definida como medida terapêutica totalmente eficaz. Assim, a realização de novos estudos diante da variedade de medicações disponíveis, bem como um melhor entendimento do mecanismo patológico exato do SARS-CoV-2 se faz indispensável.

Dessarte, enquanto os ensaios clínicos não estão concluídos e ainda não se têm recursos para a vacinação em massa em âmbito global, restam estratégias preventivas para evitar a propagação e o contágio. As medidas de controle adotadas com resultados comprovados cientificamente para promover o achatamento da curva epidemiológica incluem a ampla oferta de testes, recomendações de higiene, uso de máscara, isolamento social e isolamento dos infectados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANDREANO, E. *et al.* Vaccine evolution and its application to fight modern threats. Frontiers In Immunology, v. 10, p. 1722, 2019.

AQUINO, E. M. L. *et al*. Medidas de distanciamento social no controle da pandemia de COVID-19: potenciais impactos e desafios no Brasil. Ciência & Saúde Coletiva, v. 25, p. 2423, 2020.

BEIGEL, J. *et al.* Remdesivir for the treatment of covid-19 — final report. NEJM, v. 383, p.1813, 2020.

BESSIÈR, F. *et al.* Assessment of QT intervals in a case series of patients with covid-19 infection treated with hydroxychloroquine alone or in combination with azithromycin in an intensive care unit. JAMA, v.5, p.1067, 2020.

CALY, L. *et al.* The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. Antiviral Research, v. 178, p. 104787, 2020.

CARVALHO, M. F. C. & MATEUS, C. A. Fake News e desinformação no meio digital: análise da produção científica sobre o tema na área de ciência da informação. Múltiplos Olhares em Ciência da Informação, v. 8, 2018.

CAVALCANTI, A.B. *et al.* Hydroxychloroquine with or without azithromycin in mild-to-moderate covid-19. New England Journal of Medicine, v. 383, p. 2041, 2020.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. How to protect yourself & others. Covid-19 and your health, 2021. Disponível em: www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prevent-getting-sick/ Acesso em: 25 mar. 2021.

CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE. Recomendação n° 042, 22 de maio de 2020. Recomendações: Conselho Nacional de Saúde. Brasília, 2020. Disponível em: http://conselho.saude.gov.br/recomendacoes-cns/1193-recomendacao-n-042-de-22-de-maio-de-2020. Acesso em: 28 mar. 2021.

CORREA, M.C.D.V. *et al.* Controvérsias em torno do uso experimental da cloroquina / hidroxicloroquina contra a Covid-19: "no magic bullet". Physis: Revista de Saúde Coletiva, v. 30, n. 2, 2020.

DJULBEGOVIC, B. & GUYATT, G.H. Progress in evidence-based medicine: a quarter century on. The Lancet, v. 390, p. 415, 2017.

DOMINGUES, C.M.A.S *et al.* 46 anos do programa nacional de imunizações: uma história repleta de conquistas e desafios a serem superados. Cad. Saúde Pública, v. 36, supl. 2, 2020.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. Why You should not use ivermectin to treat or prevent covid-19. Consumer Updates, 2021. Disponível em: https://www.fda.gov/consumers/consumer-updates/why-you-should-not-use-ivermectin-treat-or-prevent-covid-19. Acesso em: 25 mar. 2021.

GALHARDI, C.P. *et al*. Fato ou Fake? Uma análise da desinformação frente à pandemia da Covid-19 no Brasil. Ciência & Saúde Coletiva, v. 25, p. 4201, 2020.

GAUTRET, P. *et al.* Response to the use of hydroxychloroquine in combination with azithromycin for patients with COVID-19 is not supported by recent literature, International Journal of Antimicrobial Agents, v. 57, 2020.

GOMES, S.F. *et al*. Fake news científicas: percepção, persuasão e letramento. Ciência & Educação, v. 26, 2020.

HASHIM, H.A., *et al*. Controlled randomized clinical trial on using ivermectin with doxycycline for treating covid-19 patients in baghdad. MedRxiv, Preprint, Published online, 2020.

HOTEZ, P.J. Covid-19 meets the antivaccine movement. Microbes And Infection, Houston, v. 22, p. 162, 2020.

JUNIOR, K.R.C. Here we go again: the reemergence of anti-vaccine activism on the internet. Cadernos De Saúde Pública, v. 36, supl. 2, 2020.

KODADEK, L.M. *et al*. Guidance vs. guidelines: the role of evidence-based medicine in the Covid-19 pandemic. Journal of Patient Safety and Risk Management, v. 25, p. 216, 2020.

LEBEAUX, D. & REVEST, M. No evidence of clinical benefits of early treatment of covid-19 patients with hydroxychloroquine and azithromycin. Travel Medicine and Infectious Disease, v. 36, 2020.

LEVI, G.C. Recusa de vacinas: causas e consequências. Segmento Farma, 2013.

LIBSTER, R. *et al*. Early high-titer plasma therapy to prevent severe covid-19 in older adults. The New England Journal of Medicine, v. 384, p. 610, 2021.

LÓPEZ-MEDINA, E. *et al*. Effect of ivermectin on time to resolution of symptoms among adults with mild covid-19: A Randomized Clinical Trial. JAMA, Published online, 2021.

MEHWISH, S. *et al*. Evidence based practice a viable tool to manage the covid-19 pandemic. International Journal Of Community Medicine And Public Health, v. 7, p. 3267, 2020.

MERCURO, N.J. *et al*. Risk of qt interval prolongation associated with use of hydroxychloroquine with or without concomitant azithromycin among hospitalized patients testing positive for coronavirus disease 2019 (COVID-19). JAMA Cardiology, v. 5, p. 1036, 2020.

MITJÀ, O. *et al*. A Cluster-randomized trial of hydroxychloroquine for prevention of covid-19. New England Journal of Medicine, v. 384, p. 417, 2021.

MIZUTA, A.H. *et al*. Percepções acerca da vacinação e da recusa vacinal. Revista Paulista de Pediatria, v. 37, p. 34, 2018.

NUNES, L.L.A. & LIMA, T.M. Use of medicines for covid-19 treatment in patients with loss of kidney function: a narrative review. Brazilian Journal of Nephrology, Epub, 2020.

OLIVEIRA, T.M. Como enfrentar a desinformação científica? Desafios sociais, políticos e jurídicos intensificados no contexto da pandemia. Liinc Em Revista, v. 16, 2020.

PIANTONI, S. *et al*. The rationale for the use of colchicine in covid-19: comments on the letter by Cumhur Cure M *et al*. Clinical Rheumatology, v. 39, p. 2489, 2020.

RECOVERY, C.G. *et al*. Effect of hydroxychloroquine in hospitalized patients with covid-19. New England Journal of Medicine, v. 383, p. 2030, 2020.

RECOVERY, C.G. *et al*. Tocilizumab in patients admitted to hospital with covid-19: preliminary results of a randomised, controlled, open-label, platform trial. Preprint, Published online, 2021.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE INFECTOLOGIA. Atualizações e recomendações sobre a covid-19. Pandemia/Covid-19, 2021. Disponível em: https://infectologia.org.br/pandemia-covid-19/. Acesso em: 25 mar. 2021.

SANCHES, SH.D.F.N. & CAVALCANTI, A.E.L.W. Direito à saúde na sociedade da informação: a questão das fake news e seus impactos na vacinação. Revista Jurídica, v. 3, p. 448, 2018.

Capítulo 20

COVID-19: POTENCIAL HEMATOLÓGICO DO VÍRUS PANDÊMICO

AMANDA LAZARO E SILVA[1]
ATENA SAITO GOES[1]
CAROLINE DE OLIVEIRA PEDRO[1]
GIOVANNA CHIAVEGATTI DE CASTRO FAGAN MARTI[1]
GUSTAVO PEREIRA JUNQUEIRA CASTELLI[1]
HENDRICK YUJI IVANAGA[1]
HUGO EMÉRICO YUTAKA ENDO[1]
ISABELA CRISTINA MOREIRA SANTOS[1]
MARIA JÚLIA PALITOT DE MELO[1]
MARIA LUISA ALEXANDRINO DIAS[1]

[1]Discentes - Pontifícia Universidade Católica de Campinas.

Palavras-chave: Pandemia; Covid-19; Hematologia.

INTRODUÇÃO

A doença relacionada com o coronavírus de 2019 (ou covid-19) é uma doença infectocontagiosa causada por um novo agente viral selvagem que, alegadamente, surgiu de um mercado de peixes em Wuhan, China, depois de humanos terem consumido morcegos e outros animais que servem como reservatório natural deste vírus. Pelo processo de adaptação, o vírus migrou de outras espécies para o ser humano, tornando-se uma zoonose de propagação mundial, facilitada pelo seu amplo espectro de virulência. As formas de transmissão incluem as vias aéreas e a formação de gotículas contaminadas. O vírus também pode entrar por contato direto com a mucosa nasal, orofaríngea e conjuntival. Por conseguinte, é necessária uma precaução de três níveis (aerossol, gotícula e contato).

A partir de 20 de Agosto de 2020, a Covid-19 atingiu 22,5 milhões de casos e 788.015 mortes, com uma taxa de letalidade de 6,6% a nível mundial. A nova taxa de transmissão do coronavírus (R0) depende da população que infecta, mas é, em média, de 2,7. Uma vez que essa taxa é >1, a infecção pode persistir entre as comunidades e eventualmente tornar-se endêmica na falta de uma vacina. A taxa de mortalidade é diretamente proporcional à idade, embora o maior número de pessoas infectadas seja de jovens adultos. O número de mortes é também mais elevado nos acima dos 60 anos (~45% da taxa de letalidade e 80% das mortes). Os profissionais de saúde são normalmente infectados no seu local de trabalho. Os vírus "supercomunicadores" de alta taxa de infecção e transmissão podem infectar até 100 pessoas. Os indivíduos assintomáticos podem ser responsáveis pela maioria das transmissões. Uma vez que a pandemia ainda está em grande número, esses números podem ainda mudar e aumentar durante vários meses.

Aspectos virais

O novo coronavírus é um RNA de sentido positivo de cadeia única vírus envolvente (+ssRNA), o que explica sua virulência, pois tal como outros vírus da família Coronaviridae, é composto por 4 proteínas, as proteínas S, E, M e N. A proteína S (*spike*), também chamada hemaglutinina, é a estrutura que torna possível a ligação do vírus às células hospedeiras; a proteína E (envelope) é responsável por, além de formar o próprio envelope, visar a célula a ser infectada; a proteína M (membrana) desempenha um papel na definição do formato do vírus, e coordena a atividade proteica estrutural, através da interação com todas as outras proteínas estruturais virais; e a proteína N (núcleocapsídeo), além de formar o próprio nucleocapsídeo, regula alguma da sua atividade genética, orquestrando o ciclo de vida do vírus. É feita a hipótese das suas proteínas reagirem com o receptor da Enzima Conversora da Angiotensina 2 (ACE-2), presente nos pulmões, coração, rins e vasos sanguíneos, explicando a patologia do vírus. Estima-se que seu tamanho seja de 50 nm de comprimento, mil vezes menor do que uma célula animal.

O vírus tem 7 proteínas não estruturais, cada uma com um papel diferente na infecciosidade viral, síntese e sobrevivência: ORF1ab, a maior, produz uma série de endonucleases, exoribonucleases, RNApolimerases e outros instrumentos moleculares para garantir a replicação do vírus; ORF3a, que ativa o inflamossoma, leva a apoptose da célula hospedeira; ORF6, um fator de virulência, provavelmente medeia a prevenção imunitária do vírus; ORF8, um candidato ao mecanismo interespécie de transmissão; ORF10, ainda

permanece como hipotético, uma vez que está presente no genoma, mas não é expresso. A proteína ORF7a é de função obscura, mas, em modelos experimentais, liga-se à heme porfirina.

Depois de entrar no corpo via transmucosa, o que geralmente acontece através das vias respiratórias superiores de forma nasal ou oral, o vírus espalha-se hematogenicamente e, uma vez na corrente sanguínea, pode atingir qualquer parte do corpo, incluindo o cérebro e o trato genital masculino.

A teoria mais aceita de entrada do coronavírus nas células é através do receptor da enzima conversora de angiotensina 2, o receptor ACE2. O SARS-CoV-1 utiliza o domínio de ligação do receptor (RBD) para entrar nas células, com as quais tem alta afinidade. O SARS-CoV-2, de forma diferente, utiliza a sua proteína *spike* (S), ligando-se mais intensamente aos receptores ACE2, enquanto que, paradoxalmente, pode permitir a ligação do receptor, explicando as ricas variações da apresentação clínica da doença. No entanto, a RBD suprimida pode escapar à resposta imunitária, levando a uma infecção disfarçada e a uma mobilização insuficiente de leucócitos, dando a característica letal ao vírus.

ACE2 é uma metalocarboxiptidase transmembrana tipo I transmembrana homóloga à ACE1, uma enzima muito compreendida do sistema renina-angiotensina. Ela cliva tanto a angiotensina I como a II, e é melhor expressa através do aparelho cardiovascular (isto é, coração e vasculatura) e no trato urogenital. Ela reduz a pressão arterial, catalisando a enzima conversora da angiotensina, antagonizando a ECA-1. O choque distributivo, por vezes visto em doentes covid-19, pode ser devido à sua superexpressão ou a outros mecanismos, que serão explicados na seção seguinte.

Assim, o novo coronavírus utiliza receptores ACE2 para se ligar às células, e, de acordo com essa teoria, algumas das suas manifestações podem ser explicadas, como: sintomas das vias respiratórias superiores, pneumonia, insuficiência cardíaca, choque distributivo, pancreatite, diarreia, encefalopatia e infertilidade, por serem locais que apresentam abundância e especificidade desses receptores.

No trato respiratório, principalmente nos pulmões, a SARS-CoV-2 causa danos alveolares diretos, promovendo a sua necrose; no interstício, há infiltração difusa e um grau de microangiopatia de causa desconhecida, resultando nos típicos achados radiológicos de tomografia computadorizada, como o "*ground glass*" (aspecto de vidro fosco) e na doença da membrana hialina, conduzindo à insuficiência respiratória.

O coração pode mostrar vários graus de edema focal, fibrose intersticial e hipertrofia miocárdica, juntamente com a atrofia dos cardiomiócitos. Estes achados são provavelmente piores em doentes com doenças cardiovasculares.

No trato urogenital, há apoptose de células germinativas dos testículos, morte de células *Leydig* e necrose tubular aguda em vários graus. Há evidências de danos tubulares difusos e hialinização de arteríolas e vacúolos disseminados. Pode ser lesão renal aguda pré-renal ou renal, dependendo do estado clínico do paciente.

Há edema e morte celular no cérebro. As células gliais e os neurônios têm sido notados envolvidos na infecção, bem como no líquido cefalorraquidiano. Estas mudanças ainda são obscuras e mal compreendidas, uma vez que um grande grupo na Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), Brasil, está a investigá-las. Até agora não houve estudos relevantes sobre alterações no trato genital feminino.

A alteração cardinal no sistema hematológico é a linfopenia. Há também hipercoagulopatia associada, com elevação do D-dímero. Em macrófagos, o ORF8b ativa fortemente o inflamossoma NLRP3, que pode induzir à morte celular. A hiperativação da maquinaria lisossômica leva ao estresse inflamatório e perturba a homeostase autofágica/apoptótica. A infecção de monócitos, macrófagos e células dendríticas resulta na síntese de IL-6, a principal citocina pirogênica (responsável pela febre) e outras citocinas inflamatórias. Após a ativação de leucócitos através de INF-gama e TLR, a liberação principal de IL-6 juntamente com outras quimiocinas, como IL-10 e TNF-α, desencadeia a síndrome de libertação de citocinas (CRS) na covid-19.

A alteração cardinal no sistema hematológico é a linfopenia. Há também hipercoagulopatia associada, com elevação do D-dímero. O prolongamento de Tempo de Protombina (TP) e Tempo de Tromboplastina Parcial (PTTa) também tem sido relatado, e a coagulação intravascular disseminada não é incomum. Em macrófagos, o ORF8b ativa fortemente o inflamossoma NLRP3, que pode induzir à morte celular. A hiperativação da maquinaria lisossômica leva ao estresse inflamatório e perturba a homeostase autofágica/apoptótica.

No seu conjunto, essas alterações inflamatórias geram CRS e todas as suas consequências: baixa captação de O_2, insuficiência hepática, insuficiência cardíaca, azotemia, hiperbilirrubinemia e, em última análise, choque e morte. Esta pode ser a principal causa de deterioração orgânica, danos pulmonares e mau prognóstico na infecção por coronavírus.

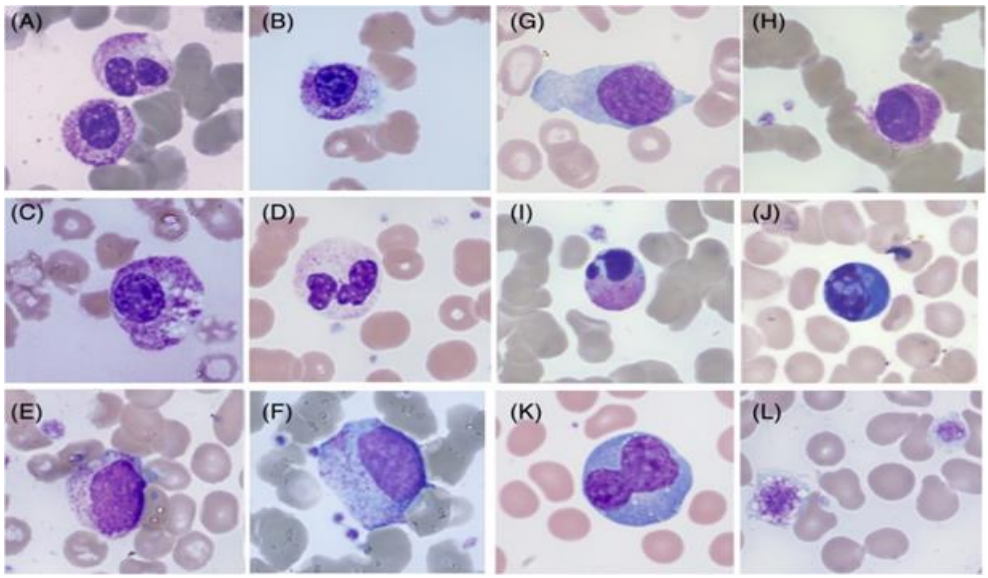
Amostras de sangue de portadores Covid-19 vistas por microscopia óptica demonstraram a presença de granulócitos neutrofílicos com núcleos bilobados e não segmentados, pseudo-*Pelgerlike*, granulócitos neutrófilos com núcleos não segmentados com cromatina grosseiramente aglomerada; o citoplasma é hipergranular com áreas basofílicas, agranulares, neutrófilos não segmentados, hipergranulares com múltiplos vacúolos, granulócito neutrófilo com hipogranularidade citoplasmática marcada, circulando pequenos mielócitos neutrofílicos, promielócito displástico circulante (grânulos de azurofil espalhados, ausência de zona paranuclear de Golgi), célula em circulação imatura com cromatina reticular tipo explosão e raros grânulos azurofílicos finos, granulócitos não separados com cromatina nuclear hipercrômica e citoplasma fortemente condensado, provavelmente pré-apoptótico, neutrófilos apoptóticos circulantes, célula apoptótica com citoplasma azul, de possível origem linfocitária, grande linfócito reativo poliplóide com citoplasma hiperbasófilo, plaquetas gigantes vacuoladas (Figura 20.1).

De acordo com atualizações recentes, podem ser observadas anomalias quantitativas e qualitativas ligadas à patogênese da tempestade de citocinas, fundamental na progressão da pneumonia associada à Covid-19. A possibilidade é que esta tempestade seja uma forma secundária de Linfohistiocitose Hemofagocítica (LHF), um estado hiperinflamatório propiciado pela doença, que levaria à falência de múltiplos órgãos.

O artigo "*COVID-19: Attacks the 1-Beta Chain of Hemoglobin and Captures the Porphyrin to Inhibit Human Heme Metabolism*" da Escola de Engenharia e Informática da Universidade de Ciência e Engenharia de Sichuan, defende a hipótese de que o novo coronavírus codifica proteínas não estruturais capazes de atuar sobre as cadeias beta-globina

de hemoglobina e uma estrutura de porfirina. Isto levaria à redução da capacidade de transporte de oxigênio com isquemia/necrose em diferentes tecidos, o que explicaria a intensidade do processo inflamatório a nível pulmonar. Assim, demonstrando que a lesão do parênquima pulmonar é uma consequência de hipoxia/necrose e não um efeito direto da atividade inflamatória causada pelo vírus nos alvéolos e a sua inoculação nos macrófagos alveolares.

Figura 20.1. Anomalias morfológicas em esfregaços de sangue periférico de diferentes pacientes com COVID-19.



Legenda: A: Granulócitos neutrófilos com núcleos pseudo-Pelger bilobados e não segmentados. **B:** Granulócitos neutrófilos com núcleo não segmentado com cromatina grosseiramente aglomerada; o citoplasma é hipergranular com áreas basofílicas e agranulares. **C:** Neutrófilo hipergranular não segmentado com vários vacúolos. **D:** Granulócito neutrófilo com acentuada hipogranularidade citoplasmática. **E:** Pequeno mielócito neutrófilo circulante. **F:** Promielócito displásico circulante (grânulos azurófilos dispersos, ausência de zona de Golgi paranuclear). **G:** célula circulante imatura com cromatina reticular semelhante a blastos e raros grânulos azurófilos finos. **H:** Granulócito não segmentado com cromatina nuclear hipercrômica e citoplasma fortemente condensado, provavelmente pré-apoptótico. **I:** Neutrófilo apoptótico circulante. **J:** Célula apoptótica com citoplasma azul, de possível origem linfocitária. **K:** Linfócito reativo poliplóide grande com citoplasma hiperbasofílico. **L:** plaquetas gigantes vacuoladas. **Fonte:** Zini *et al*. (2020).

Os resultados hematológicos na Covid-19 incluem linfocitopenia, neutrofilia, eosinofilia, trombocitopenia, e menos frequentemente, trombocitose, além da presença de linfócitos atípicos. No entanto, algumas descobertas apresentam valores importantes para o aumento do risco de mortalidade em doentes críticos.

Descobertas anormais em testes laboratoriais de doentes com Covid-19 são também frequentes do ponto de vista hematológico, tais como o aumento de Tempo de Tromboplastina Parcial (PTT) e a elevação de D-dímero, que, segundo estudos, mostram uma relação entre tais anomalias e a evolução da doença. A maioria dos doentes com Covid-19 e trombocitopenia têm coagulopatia e elevação do D-dímero, e os dados de necrópsia revelam trombose na microcirculação, o que corrobora a hipótese de que a infecção por SARS-CoV-2 causa um estado de hipercoagulabilidade, e consequentemente, um risco mais elevado de mortalidade em doentes críticos.

Trombocitopenia

Uma diminuição na contagem de plaquetas indicando disfunção orgânica são alterações comuns em pacientes de unidades de cuidados intensivos (tais como casos graves de Covid-19). De acordo com um estudo chinês publicado em Abril/2020, observou-se uma maior frequência e gravidade de trombocitopenia em indivíduos com infecção grave de Covid-19 e isto se deve a algumas possibilidades, como por exemplo: interferência na hematopoiese, em que o vírus entraria nas células através do antígeno CD13 e se instalaria em tecidos como a medula óssea, afetando a hematopoiese (inibindo a produção e estimulando a apoptose), resultando em citopenias. Também poderia atuar sobre a destruição das plaquetas por autoanticorpos formados contra o vírus por imunidade adaptativa que teria uma reação cruzada com as proteínas da membrana plaquetária, levando à destruição das plaquetas pelo sistema reticuloendotelial; e finalmente, pelo consumo de plaquetas, da mesma forma que em outras infecções virais e processos inflamatórios: os danos dos tecidos estimulam a ativação e agregação plaquetária, resultando na formação de microtrombos e maior consumo plaquetário.

Relativamente à terapia anticoagulante neste caso, existe a possibilidade de Trombocitopenia Induzida pela Heparina (HIT) devido à formação de anticorpos plaquetários IV. Contudo, estão ainda em curso estudos sobre os efeitos da anticoagulação em doentes com Covid-19.

Linfopenia

Um estudo feito no Hospital Zhongnan da Universidade de Wuhan, em Janeiro e Fevereiro do ano de 2020, mostrou que a proporção de neutrófilos para linfócitos pode contribuir para a avaliação do estado inflamatório do doente: a resposta inflamatória estimularia a produção de neutrófilos e apoptose de linfócitos, e esta proporção estaria associada ao aumento do risco de mortalidade em doentes críticos de Covid - 19.

Coagulopatia

Há uma forte hipótese de a Covid-19 ser uma doença hematológica com repercussões sistêmicas e alterações patológicas teciduais específicas, como demonstrado acima. Ainda mal compreendido, o mecanismo de trombose em doentes com Covid-19 pode dever-se a alterações na homeostase de coagulação e à produção de anticorpos anti-fosfolipídicos, como já foi relatado. Como semelhante na síndrome dos anticorpos anti-fosfolípidicos, os doentes com AA+ podem ter diminuído a ação das proteínas C e S e aumentado a clivagem da protrombina para a trombina. Isto também sugere uma reação autoimune cruzada entre proteínas virais e hospedeiras.

A elevação sensível do D-dímero na fase inicial da doença, o consumo de fibrinogênio e a evolução fatal para DIC e choque sustentam esta hipótese. Nenhuma associação forte entre plaquetas baixas e covid-19 foi relatada, e nenhum episódio de sangramento importante, mesmo em pacientes com DIC, é visto na literatura mais recente. Também foram notados danos micro e macrovasculares, sendo a causa inflamatória o melhor candidato à sua etiologia.

As autópsias, contudo, mostram uma elevada incidência de trombose venosa e de episódios tromboembólicos venosos em doentes falecidos. A embolia pulmonar maciça foi a causa de morte em um terço dos casos de uma determinada coorte. O mecanismo ainda não foi encontrado, embora uma combinação de danos

endoteliais, radicais livres, citocinas, vasoespasmo, fatores coagulantes excessivos no sangue e atividade deletéria direta do vírus pudessem contribuir em conjunto para a coagulopatia na nova infecção por coronavírus.

Diante da pandemia do novo coronavírus, diversos aspectos vêm sendo estudados na tentativa de conhecer melhor a doença e, dessa forma, reduzir o número e a gravidade dos indivíduos infectados, tal como reduzir as complicações e o risco de morte. Do ponto de vista hematológico, ainda não se sabe concretamente as repercussões da doença, tanto por falta de ensaios clínicos de grande escala, quanto pela urgência de se desenvolver um tratamento. Entretanto, as principais sociedades de hematologia do mundo (americana, europeia e brasileira) já fizeram considerações assertivas sobre a importância hematológica no curso da doença. Sendo assim, esta revisão bibliográfica tem como objetivo evidenciar as disseminações hematológicas da infecção e posterior tempestade de citocinas da SARS-CoV-2 como um dos principais mecanismos de letalidade e de disseminação sistêmica da patologia, além de defender a hipótese de que a covid-19 é uma doença imunológica de repercussão hematológica.

MÉTODO

Os métodos utilizados para a seleção de artigos foram baseados na metodologia de revisão bibliográfica. As buscas foram realizadas em sete bases de dados bibliográficas: Portal de Periódicos da CAPES, *PubMed*, *Web of Science*, *MEDLINE (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*), LILACS (Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), SciELO (*Scientific Eletronic Library Online), Oxford University Press e US National Library of Medicine*. Foram selecionados artigos publicados escritos em inglês ou português entre 2011 e 2020, incluindo as últimas atualizações diárias até a data de envio do mesmo.

Foram incluídos todos os artigos originais indexados no período proposto, com delineamento experimental (ensaios clínicos, randomizados ou não) ou observacional (estudos de caso-controle, estudos de coorte e estudos antes e depois), realizados em humanos. Para os critérios de exclusão foi delimitado estudos não publicados em bases de dados ou informações midiáticas. Na finalização das pesquisas em cada base, as referências duplicadas foram excluídas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A detecção do novo Coronavírus têm se mostrado eficaz pela metodologia de ácido nucleico viral, sendo o padrão-ouro para a confirmação dos casos. A testagem sorológica também é fundamental para detectar anticorpos IgG e IgM específicos contra o vírus, principalmente em uma população infectada e assintomática, que continua com capacidade de disseminação da doença, sendo considerado um ponto de importância na vigilância epidemiológica.

Do ponto de vista de diagnóstico clínico, as alterações laboratoriais corroboram com a hipótese de origem imunológica e disseminação hematológica da doença, tal como de fatores prognósticos relacionados à disseminação de citocinas, proteínas hematológicas e surgimento de inflamossomas como fatores de acometimento sistêmico pelo Sars-CoV-2.

Nesse sentido, evidenciamos: o aumento do D-dímero como o ativador de coagulopatias e/ou de ocorrência de eventos cardiovasculares isquêmicos; o aumento do VHS; leucocitose (infecção bacteriana associada); a

linfocitopenia, como constatação de diminuição da resposta imunológica e possível desencadeamento da resposta autoimune cruzada; microcitose; plaquetopenia e prolongamento do tempo de protrombina.

O viés bioquímico dos achados como aumento de bilirrubinas, aumento de creatinina, aumento de cTn, aumento de lactato desidrogenase indicando lesão pulmonar, o aumento de proteína C reativa, e a diminuição da albumina dão respaldo aos eventos sistêmicos propiciados pela tempestade de citocinas, tal como a resposta imunológica disseminada e exacerbada, o que gera o estado hiperinflamatório dos pacientes.

Alguns parâmetros da via hematológica do vírus também estão associados à detecção da progressão de casos graves da doença, como a leucocitose e neutrofilia, e o agravamento da linfocitopenia da fase II para a fase III de sintomatologia, tal como o surgimento de trombocitopenia e aumento do volume celular dos monócitos.

Do ponto de vista das coagulopatias associadas, identifica-se que o aumento do TP, dos níveis de D-dímero, tal como das interleucinas IL-6 e IL-10 estão intimamente ligados ao agravamento da doença e de possíveis repercussões de Coagulação Intravascular Disseminada (CIVD) associada a eventos cardiovasculares isquêmicos, sendo a complicação mais grave do ponto de vista tromboembólico da doença.

Segundo estudos chineses, 88,7% dos pacientes apresentam febre e 67,8% tosse, o que faz destas as duas principais características clínicas do Covid-19. Além disso, a infecção por coronavírus pode apresentar: expectoração (33%); dispneia (18%,), principalmente na doença avançada; mialgia (14%) e dor de cabeça (13%). Os sintomas gastrintestinais são relativamente pouco comuns. A dor de garganta é observada em cerca de 12% dos doentes. Embora rara, a infecção sintomática em bebês apresenta a tosse como o sintoma mais comum (48%), seguida do eritema faríngeo (46,2%) e da febre (41,5%). A doença apresenta fases diagnósticas e de evolução da doença dividida em etapas:

A etapa I, com a doença ligeiramente moderada, é a que acomete a maioria dos pacientes (~80%). Quando sintomática, a infecção por coronavírus pode apresentar-se com febre, tosse e mal-estar geral. Os doentes requerem apenas analgésicos, se dor, e isolamento social com isolamento interno de familiares também. A Organização Mundial de Saúde (OMS) sugere cuidados domiciliares para esses pacientes, a fim de não sobrecarregar o sistema de saúde e evitar que o paciente com PCR positivo espalhe a infecção em ambiente intra ou extra-hospitalar.

Já a etapa II, a fase “pulmonar”, irá contar com os 20% restantes dos doentes, dos quais 8% se tornarão críticos. Nesta fase, há uma pneumonia franca ao longo da hipoxia. Alguns pacientes necessitarão de ventilação mecânica (ou seja, $PaO_2/FiO_2 < 300$ mmHg) e cuidados intensivos. Alguns medicamentos antivirais, como remdesivir, favipiravir e kaletra podem ser introduzidos, se disponíveis. A transfusão de plasma convalescente e o uso de dexametasona são, até ao momento, as únicas terapias consideradas relativamente eficazes para a Covid-19. Quando disponível, deve ser feita uma análise de custo-benefício cautelosa para cada paciente, avaliando a escassez deste recurso e as hipóteses de sobrevivência.

Segundo as sociedades brasileiras de pneumologia, infectologia e medicina intensiva, existe uma recomendação de terapia anticoagulante com heparina e antitrombóticos, a fim de prevenir eventos cardiovasculares

disseminados na terceira e última fase, que podem ainda ser iniciados na segunda fase.

Por fim, na etapa III, a fase inflamatória/chocante, além da terapêutica anterior, os pacientes podem necessitar de suporte de vida avançado e multiorgânico em ambiente de UTI. Os doentes apresentam Lesão Renal Aguda (LRA) pré-renal, provavelmente devido a insuficiência cardíaca causada por hipertensão pulmonar e hipovolemia; ou danos renais diretos devido a nefrotoxinas ou atividade viral citopática. As indicações para diálise incluem oligúria com hipervolemia refratária, acidose grave e azotemia. Recomenda-se o acompanhamento com um nefrologista após o diagnóstico de LRA. O uso de corticosteroides pode ser considerado quando sinérgico com inibidores de citocinas, tais como tocilizumabe ou anakinra para contornar a tempestade de citocinas.

As disfunções multiorgânicas, tais como miocardite, linfohistiocitose hemofagocítica secundária, LRA, insuficiência hepática, síndrome cardiorrenal, hipertensão pulmonar e distúrbios imunitários empobrecem o prognóstico destes doentes. O médico deve avaliar a abertura do protocolo de cuidados paliativos da instituição referida, quando necessário. A infecção em mulheres grávidas é tratada igualmente como uma mulher não grávida. A transmissão intraútero foi relatada, mas isto só aconteceu de forma casuística. É incerto se a transmissão ocorre através do leite materno, mas são necessárias precauções em aerossol e gotículas ao amamentar.

As complicações mais comuns são SDRA (3,4%), choque séptico (1,1%), LRA (0,5%) e coagulopatias (0,1%). Mais de 90% dos doentes apresentam pneumonia clínica. As únicas comorbidades comprovadas relacionadas com a covid-19 são a obesidade, a hipertensão e as doenças cardiovasculares. Embora diabetes, DPOC e cancro possam fragilizar o paciente com covid-19, estes não possuem nível de evidência suficiente para se relacionarem com um prognóstico mais grave.

Alguns doentes apresentaram doença renal em fase terminal e infertilidade masculina após uma recuperação. A maioria das sequelas da infecção por coronavírus não pode ser designada como sendo de responsabilidade direta da doença ou de mero agravamento de doenças crônicas. Aparentemente, não há uma cronificação da infecção. Endocrinopatias, cardiopatias e outras síndromes relacionadas a órgãos podem ser vistas em doentes recuperados devido a estudos de necrópsia que mostraram danos em tais tecidos. As complicações tardias estão ainda por descobrir.

Atualmente, a recomendação da OMS para COVID-19 limita-se à prevenção, detecção de casos positivos com o seu isolamento e medidas de apoio, e a administração de medicamentos experimentais deve ser feita no âmbito de protocolos de investigação clínica com dados relevantes. Entre as terapias para a nova SARS-CoV-2 há uma ampla discussão e estudos ainda em curso para limitar ou prevenir a evolução da temida "tempestade de citocinas", que pode levar à Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA), com a consequente hipoxemia silenciosa, insuficiência respiratória e morte de doentes infectados. Contudo, podemos identificar o estudo *Randomised Evaluation of Covid-19 Therapy* (RECOVERY) da Universidade de Oxford no Reino Unido como um dos estudos promissores neste campo. Até junho de 2020, a participação de uma terapia combinada tem sido destacada: Lopinavir-Ritonavir, Azitromicina, Tocilizumabe, plasma convalescente (recolhido de doadores que tiveram a doença e se recuperaram, e que possuem anticorpos contra o vírus) e, mais recentemente, a utilização de baixas doses de Dexametasona.

Em maio de 2020, foi publicado no *Lancet Journal* um estudo multicêntrico, aberto e randomizado com 127 doentes admitidos no Hospital de Hong Kong, no qual foram utilizados antivirais combinados em doentes adultos com infecção e sintomas confirmados da SARS-CoV-2 até 14 dias de idade e uma pontuação *NEWS2* de pelo menos 1. Os participantes foram randomizados para receber a combinação de lopinavir/ritonavir, ribavirina, e interferon beta-1b ou lopinavir/ritonavir apenas (grupo controle) a uma razão de 2:1.

Neste estudo, o resultado primário foi um aumento no tempo de negatividade do PCR nasofaríngeo. Além disso, a metodologia incluiu o tempo de resolução dos sintomas (*NEWS2* de 0 por 24 horas), *NEWS2* diário e SOFA em série, o que indicou uma diminuição do tempo de hospitalização e mortalidade em 30 dias.

A utilização de plasma convalescente foi avaliada na epidemia da SARS em Hong Kong, no tratamento de doentes infectados com Ebola, na Síndrome do Coronavírus do Oriente Médio e na pandemia de Influenza A H1N1, mostrando uma diminuição estatisticamente significativa da mortalidade em doentes que receberam o plasma convalescente, sem eventos adversos graves.

Na atual pandemia de SARS-CoV-2, RECOVERY anunciou o estudo da utilização de plasma convalescente para o tratamento de pacientes hospitalizados com casos suspeitos ou confirmados de COVID-19.

O plasma convalescente é um filtrado de anticorpos de doentes que adquiriram e se recuperaram da COVID-19, que pode ser transfundido a doentes com testes positivos para a doença. No estudo "*Early Safety Indicators of COVID-19 Plasma Convalescent in 5,000 Patients*" realizado pela *U.S. Food and Drug Administration* mostrou que, após a transfusão, menos de 1% dos doentes tiveram reações adversas, tais como alergias graves ou lesões pulmonares. A taxa de mortalidade após 7 dias foi de 14,9%, e nos pacientes hospitalizados pela COVID-19, a mortalidade é de cerca de 15 a 20%, e ainda maior nos pacientes internados em UTI, atingindo 57%.

Neste sentido, verifica-se que a transfusão de plasma convalescente em pacientes infectados pelo novo coronavírus é uma opção terapêutica viável a ser mais estudada.

Os primeiros artigos sobre o uso de Anti-Inflamatórios Não Esteroidais (AINEs) ou corticoides para o tratamento da Covid-19, publicados em janeiro de 2020, sugeriram que o uso precoce destes medicamentos poderia favorecer a replicação viral e resultar em pior prognóstico. As contraindicações de utilização foram adotadas pela OMS numa diretriz publicada em 28 de janeiro de 2020.

Em 16 de Junho de 2020, foram divulgados os resultados preliminares do estudo realizado pelo grupo RECOVERY, que comparou os efeitos de baixas doses de dexametasona (6 mg por via oral ou parenteral) durante dez dias em 2.104 pacientes com Covid-19 em múltiplos centros hospitalares no Reino Unido, com um grupo de controle de 4.321 pacientes submetidos ao tratamento habitual adotado até a data atual no país.

Verificou-se que a utilização de dexametasona diminuiu a mortalidade em 1/3 dos pacientes sob ventilação mecânica, em 1/5 entre os pacientes sob oxigenoterapia não invasiva e aumentou a sobrevivência dos pacientes com Covid-19 que necessitam de suporte complementar de oxigênio. Não houve diferença entre os doentes que não estavam sob suporte ventilatório.

Neste sentido, temos que, estatisticamente, uma morte seria evitada para cada oito pacientes com Covid-19 grave sob ventilação mecânica ou um em cada 25 pacientes que necessitassem de

oxigenoterapia após o uso de dexametasona; ou seja, há uma redução considerável na mortalidade após o uso do medicamento, o que significaria uma abordagem mais segura da terapia de Covid-19

A utilização de heparina na COVID-19

A heparina é um anticoagulante antigo utilizado na prática médica. Uma vez que interage com o antitrombina (fator IIa), este mecanismo é importante para ajudar muitas doenças que requerem hospitalização e admissão na UTI. Uma vez que a SARS-CoV-2 tem um estado hipofibrinolítico e uma alta geração de trombina, a heparina pode ser útil na prevenção da trombose associada à SARS-CoV-2 (Figura 20.2), fundada em 58% dos casos num estudo post-mortem.

Para além do conhecido efeito na coagulação, a sua estrutura é semelhante ao Sulfato de Heparan (SH) que é um glicosaminoglicano localizado na matriz extracelular e na superfície celular dos mamíferos, e é responsável por regular a entrada viral nas células em alguns vírus e também por regular a coagulação do sangue e a resposta inflamatória. HS regula a entrada da SARS-CoV-2 ligando-se a Proteína *Spike* (S) do vírus.

Ambos têm um papel importante nos efeitos anti-inflamatórios enquanto podem se ligar a quimiocinas e proteínas pró-inflamatórias. Os investigadores provaram que não só a heparina pode inibir a entrada viral na célula, como também ter uma forte ligação ao pico de proteínas de SARS-CoV-2, alterando a sua estrutura.

Estudos mostraram que o uso de heparina também diminuiu os níveis de interleucina-6 (IL-6) que está ligada a um pior prognóstico na COVID-19. Pode também ligar-se a outros mediadores inflamatórios e interagir com o endotélio vascular, reduzindo a resposta mediada pelas células pelo sistema imunitário inato e a sua agressão que está associada a casos piores de COVID-19.

Tudo isto aqui descrito demonstra que a heparina é útil na COVID-19, uma vez que é uma droga importante que previne não só a morte, mas também o AMI e o tromboembolismo venoso, além de reduzir o uso de Cpap e a ventilação não-invasiva. Um estudo global mostrou que os médicos recomendam o uso de Heparina, mesmo com os seus riscos de trombocitopenia induzida por heparina imuno-mediada (HIT) e hemorragia, uma vez que apenas 12% responderam que tinham grandes hemorragias com os seus pacientes. Mesmo antes da COVID-19, investigadores de todo o mundo estão tentando mudar a estrutura das heparinas e desenvolver um novo medicamento que pode ter o mesmo mecanismo, porém, como menos riscos.

Vacina

Mais de uma centena de grupos de investigação estão desenvolvendo vacinas anticoronavírus em todo o mundo. Vários tipos de vacinas estão em desenvolvimento: vacinas à base de ácido nucleico, vacinas inativadas/recombinantes e vacinas viral-vetoras.

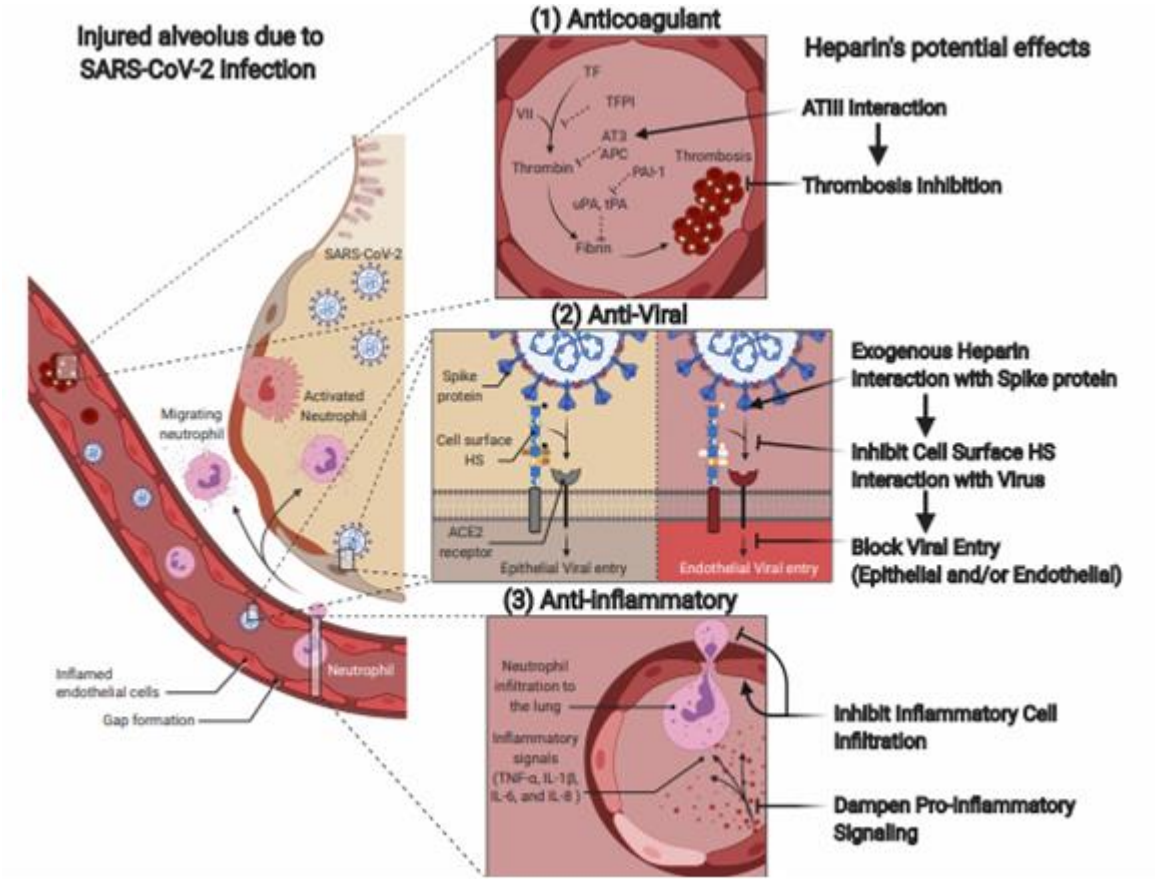
Uma vez que a principal forma de entrada do vírus nas células é através do receptor ACE2, que se liga à proteína S, o alvo ideal para a imunidade induzida é essa proteína, desencadeando anticorpos de resposta do hospedeiro à ligação, fusão e neutralização do vírus.

Alvos alternativos, tais como ORF1ab, 6 e 8 estão também sendo estudados e são importantes candidatos a vacinas de subunidades. A sinalização de perigo nativo

nesses modelos experimentais é o fator limitante.

Vacinas de subunidade, vacinas à base de vírus quiméricos, e vacinas de partículas tipo réplica de vírus, têm sido testadas com sucesso em modelos animais para prevenir o MERS e o SARS-CoV-1.

Figura 20.2. Resumo dos potenciais efeitos terapêuticos da heparina na covid-19



Legenda: (1) A função clássica da heparina como anticoagulante, por meio de sua interação com o AT3, pode ser benéfica devido à alta prevalência de coagulopatia e trombose clinicamente significativa na doença. (2) Em segundo lugar, a entrada do SARS-CoV2 em ambas células endoteliais e epiteliais é considerada dependente de sua interação com o heparan sulfato na superfície celular; portanto, a heparina (ou drogas sintéticas semelhantes à heparina cuidadosamente projetadas) podem inibir essa interação e bloquear a entrada viral. (3) Por fim, heparina tem efeitos anti-inflamatórios conhecidos que podem conferir benefícios no tratamento à COVID 19. **Abreviaturas:** AT3 = Antitrombina-III, VII = Fator VII, TF = Fator tecidual, TFPI Inibidor da via do fator tecidual, APC = Proteína C ativada, PAI-1 = Inibidor 1 do ativador do plasminogênio, uPA = uroquinase ativadora de plasminogênio, tPA = ativador do plasminogênio tecidual, HS heparan sulfato, TNF = Fator de necrose tumoral, IL = Interleucina, ACE2 = Enzima conversora de angiotensina 2. **Fonte:** Hippensteel *et al.* (2020); Ilustração criada com o Biotender (https://biorender.com).

Há também provas de que a vacina BCG protege contra a covid-19 devido à indução da IL-1β nesses indivíduos, o que aponta para uma resposta inata contra o vírus, que poderia ser melhor do que uma vacina de resposta indutiva adaptativa.

Acredita-se que um esquema de vacinação combinado ou em série possa ser mais eficaz contra o n-CoV. No entanto, a falta de

informação sobre a imunopatologia da doença e a indução de linfócitos T de memória põe em cheque a própria existência de uma vacina.

CONCLUSÃO

A quarentena da doença do novo Coronavírus está prestes a completar seis meses em todo o mundo, e mesmo assim ainda não temos entendimento completo e nem tratamento específico para a doença. Após cerca de 180 dias de preocupação mundial com o vírus (embora a epidemia tenha começado na China há mais de 5 meses), apenas desdobramos a Caixa de Pandora da SARS-CoV-2, que é o seu genoma, mas não encontramos uma substância específica de bioagente que possa travá-la de forma eficaz e segura. Para compreender por qual razão apenas uma vacina - e nenhuma molécula, nova ou antiga, mesmo que seja um anticorpo artificial visado contra as proteínas virais - vai acabar com a pandemia, primeiro, precisamos compreender o vírus em si e o curso de uma epidemia.

Nesse sentido, o atual estudo foi contundente para a delimitação fisiopatológica do Sars-CoV-2 e suas repercussões hematológicas que contribuem para a disseminação sistêmica do vírus, tal como ditam o comprometimento e a evolução de casos graves da doença. Assim, dará respaldo para a associação da Covid-19 como uma doença imunológica de repercussões hematológicas, o que, além de desenvolver diretrizes de prevenção de eventos cardiovasculares e trombóticos em pacientes graves, também elucidará um possível tratamento baseado no aspecto autoimune e hiperinflamatório da doença, além de indicar a necessidade de terapia hematológica anticoagulante.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BAIG, A.M. *et al*. Evidence of the covid-19 virus targeting the cns: tissue distribution, host–virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms. ACS chemical neuroscience, v. 11, n. 7, p. 995-998, 2020.

CONNORS, J.M. *et al*. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. Blood, The Journal of the American Society of Hematology, v. 135, n. 23, p. 2033-2040, 2020.

HIPPENSTEEL, J.A. *et al*. Heparin as a Therapy for covid-19: current evidence and future possibilities. American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology, American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology, v. 319, n. 2, p. L211-L217, 2020.

KIM, SY. *et al*. Glycosaminoglycan binding motif at S1/S2 proteolytic cleavage site on 283 spike glycoprotein may facilitate novel coronavirus (SARS-CoV-2) host cell entry. BioRxiv, 2020.

LINDAHL, U. *et al*. Heparin - an old drug with multiple potential targets in covid-19 therapy. Journal of Thrombosis and Haemostasis. Journal of Thrombosis and Haemostasis, v. 18, n. 9, p. 2422-2424, 2020.

LIUF, J. *et al*. Using heparin molecules to manage covid-2019. Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis, v. 4, n. 4, p. 518-523, 2020.

LIU, F. *et al*. Prognostic value of interleukin-6, c-reactive protein, and procalcitonin in patients with covid-19. Journal of Clinical Virology, v. 127, p. 104370, 2020.

MIDDLETON, E.A. *et al*. Neutrophil extracellular traps (nets) contribute to immunothrombosis in covid-19 acute respiratory distress syndrome. Blood. The Journal of the American Society of Hematology, v. 136, n. 10, p. 1169-1179, 2020.

MOUSAVI, S. *et al*. Anti-inflammatory effects of 304 heparin and its derivatives: a systematic review. Advances in pharmacological sciences, v. 2015, 2015.

MYCROFT-WEST, C.J. *et al*. Heparin inhibitis cellular invasion by sars-cov-2: structural dependence of the interaction of the spike s1 receptor-binding domain with heparin. Thromb Haemost, 2020.

NOUGIER, C. *et al*. Hypofibrinolytic state and high thrombin generation may play a major role in sars-cov2 associated thrombosis. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2020. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7405476/. Acesso em 21 jan. 2021.

ROSOVSKY, R. *et al*. Anticoagulation practice patterns in covid-19: a global survey. research and practice in thrombosis and haemostasis. Research and practice in thrombosis and haemostasis, v. 4, n. 6, p. 969-983, 2020.

SAXENA, S.K. Coronavirus disease 2019 (covid-19): epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and therapeutics. Springer Nature, 2020.

SHI, C. *et al*. The Potential of low molecular weight heparin to mitigate cytokine storm in severe covid-19 patients: a retrospective cohort study. medRxiv, 2020.

SHI, C. *et al*. The potential of low molecular weight heparin to mitigate cytokine storm in severe covid-19 patients: a retrospective cohort study. Clinical and translational science, v. 13, n. 6, p. 1087-1095, 2020.

SU, H. *et al*. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with covid-19 in China. Kidney international, v. 98, n. 1, p. 219-227, 2020.

TANG, N. *et al*. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. Journal of thrombosis and haemostasis, v. 18, n. 5, p. 1094-1099, 2020.

TANG, N. *et al*. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. Journal of thrombosis and haemostasis, v. 18, n. 4, p. 844-847, 2020.

TIAN, S. *et al*. Pathological study of the 2019 novel coronavirus disease (covid-19) through postmortem core biopsies. Modern Pathology, v. 33, n. 6, p. 1007-1014, 2020.

WICHMANN, D. *et al*. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with covid-19. Annals of internal medicine, v. 173, n. 4, p. 268-277, 2020.

ZHANG, Y. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with covid-19. New England Journal of Medicine, v. 382, n. 17, p. e38, 2020.

ZINI, G. *et al*. Morphological anomalies of circulating blood cells in covid-19. American journal of hematology, v. 95, n. 7, p. 870-872, 2020.

Capítulo 21

MANEJO CLÍNICO NA POPULAÇÃO PEDIÁTRICA COM COVID-19: REVISÃO INTEGRATIVA

BARBARA BEATRIZ LIRA DA SILVA1
ANA KLARA RODRIGUES ALVES1
RAQUEL DE BRITO PEREIRA1
ANA KAMILA RODRIGUES ALVES2
FÁBIO DIAS NOGUEIRA3
RICARDO VIEIRA BEZERRA LUZ RODRIGUES3
SANDRA LUIZA GOUVÊA RODRIGUES4
JALES GOMES ESPÍRITO SANTO JÚNIOR4
FLÁVIA DIAS NOGUEIRA5
ANA KARLA RODRIGUES ALVES6

1Acadêmicas do Curso de Enfermagem da Universidade Estadual do Piauí (UESPI).
2Acadêmica do Curso de Fisioterapia da Universidade Federal do Piauí (UFPI).
3Acadêmicos do Curso de Medicina da Faculdade de Ciências Humanas, Exatas e da Saúde do Piauí (FAHESP/ IESVAP).
4Acadêmicos do Curso de Medicina Centro Universitário Uninovafapi.
5Médica. Cardiologista pelo Instituto do Coração (INCOR).
6Graduada em Biomedicina pela Universidade Federal do Piauí-UFPI.

Palavras-chave: Covid-19; Manejo clínico; Público pediátrico.

INTRODUÇÃO

A pandemia contemporânea declarada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) após a rápida disseminação da nova Síndrome Respiratória Aguda Grave-Coronavírus 2 (vírus SARS-CoV-2) atingiu todos os continentes e causou milhares de mortes em todo o mundo. A OMS mais tarde a chamou de doença causada pelo coronavírus 2019 ou COVID-19. Os dados observados e publicados sobre as taxas de infecção e mortalidade da COVID-19 apontam para a existência de grupos mais vulneráveis, principalmente idosos e portadores de doenças crônicas (MEDEIROS *et al.*, 2020).

A doença é um vírus de RNA de fita simples que provavelmente se originou em morcegos. Acredita-se que o vírus se espalhe principalmente de pessoa para pessoa por contato próximo (o vírus pode ser transferido das mãos para os olhos, nariz ou boca) e gotículas respiratórias (produzidas quando uma pessoa infectada tosse ou espirra). Não há evidência de transmissão vertical ou transmissão por meio da amamentação. A transmissão de portadores assintomáticos ou levemente sintomáticos ou durante o período de incubação, estimado entre 1 e 14 dias (média de 5 dias), também pode ocorrer; 95% dos pacientes desenvolvem sintomas até 12,5 dias após a exposição. Isso deu origem ao período de quarentena estabelecido de 14 dias após a exposição (CARLOTTI *et al.*, 2020; SHRESTHA & SHRESTHA, 2020).

O coronavírus SARS-CoV-2, responsável pela doença COVID-19, criou um pandemônio global de saúde com mais de 61,8 milhões de casos e 1,4 milhões de mortes relatadas em todo o mundo até 1 de dezembro de 2020 (TOBA *et al.*, 2021). A primeira série de casos em 10 crianças foi relatada por Cai *et al.* e datam de janeiro de 2020. Em 11 de março de 2020, quando a infecção por SARS-COV-2 atingiu mais de 100.000 pessoas, mais de 4.000 casos letais, em mais de 100 países ao redor do mundo, a Organização Mundial da Saúde (OMS) classificou o surto como uma pandemia. Todos os dados epidemiológicos até agora sugerem que a infecção por SARS-CoV-2 é menos grave e prevalente em crianças do que em adultos. Uma explicação alternativa para esse fato é que o COVID-19 é a taxa insuficiente de exames realizados em crianças, principalmente porque a maioria desses indivíduos é assintomática (BOECHAT *et al.*, 2021). Mesmo quando a COVID-19 pediátrica é apenas uma doença leve, as crianças podem espalhar o vírus por períodos mais longos do que os adultos, principalmente por via orofecal (LUCA *et al.*, 2020).

Entretanto, alguns casos na população pediátrica são preditores para o desenvolvimento de complicações, como em lactentes e final da adolescência (< de 3 meses ou > de 18 anos), condições comórbidas e PCR elevada (GRAFF *et al.*, 2021). Os meninos são mais comumente afetados do que as meninas, e a maioria das crianças era assintomática ou levemente sintomática. Crianças menores de 3 anos e aquelas com doença cardíaca congênita parecem ser desproporcionalmente impactadas (PECK *et al.*, 2020).

Götzinger *et al.* (2020) mostrou que o COVID-19 grave pode ocorrer tanto em crianças quanto em adolescentes, e que uma proporção significativa desses pacientes requer suporte de UTI, frequentemente incluindo ventilação mecânica. Em seu coorte, ter menos de 1 mês, sexo masculino, presença de sinais ou sintomas de infecção do trato respiratório inferior na apresentação e presença de uma condição médica pré-existente foram associados a maior probabilidade de requerer internação na UTI.

Até o momento, os dados sobre características clínicas e fatores de risco para gravidade da doença e morte em bebês, crianças e adolescentes ainda são limitados, bem como uma comparação com adultos para diferenças nas características clínicas, progressão da doença e desfecho.

Nesse sentido, o objetivo principal desta revisão é analisar o manejo clínico na população pediátrica com COVID-19.

MÉTODO

O presente estudo utilizou como método a revisão integrativa da literatura, para a avaliação do problema de pesquisa e sua estratificação seguindo foi utilizada a estratégia PVO (População/Problema, Variável/Resultados e Outcomes/Desfechos) sendo formulada a seguinte estratégia que pode ser observada na Tabela 21.1.

Tabela 21.1. Estratificação do problema de pesquisa seguindo estratégia PVO para formulação de pesquisa

P População	Crianças e adolescentes.
V Variáveis	Manejo clínico no COVID-19.
O Desfechos	Evidenciar a importância da identificação e o manejo de crianças sintomáticas/assintomáticas com COVID-19.

A estratégia supracitada permitiu formular a seguinte questão norteadora: Qual o manejo clínico utilizado para identificação de crianças sintomáticas/assintomáticas com COVID-19? A partir da questão norteadora foram selecionados os descritores em inglês "*COVID-19*", "*Clinical management*", "*Pediatric public*". Para sistematizar as buscas destes descritores foram combinados utilizandos os operadores booleanos com o seguinte esquema: *COVID-19 AND Clinical management AND Pediatric public*.

A busca foi realizada via Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), e por meio de uma busca nas bases de dados Medline, Lilacs, Pubmed. Para a seleção dos artigos foram utilizados os seguintes critérios de inclusão: artigos escritos na língua inglesa; publicados entre os anos 2016 até o mês de março de 2021, e que abordem as manifestações clínicas do covid-19 no público pediátrico. No que diz respeito aos critérios de exclusão foram excluídos materiais informativos, *e-books* parciais e dispensados artigos que se distanciavam da temática central desta revisão e trabalhos que não apresentassem resumos na íntegra nas bases de dados pesquisadas. Após a pré-leitura e leitura seletiva dos textos, foram selecionados 19 artigos (Tabela 21.2), nos quais realizou-se uma leitura interpretativa buscando responder à pergunta de pesquisa desta revisão.

A partir das buscas realizadas nas bases de dados, foi encontrado um total de 346 artigos, sendo selecionados 19 artigos, destes 1 foi encontrado na *Lilacs*, 7 foram encontrados na *Medline* e 11 encontrados na base de dados *Pubmed*.

Tabela 21.2. Distribuição dos artigos segundo o título, autores, objetivo, abordagem do artigo, revista e ano de publicação

TÍTULO	AUTORES	OBJETIVO	REVISTA	ANO
Covid-19 and pediatric asthma: clinical and management challenge.	José *et al.*	Abordar a resposta clínica, epidemiológica e imune do covid-19.	International Journal Environ Research Public Health	2021
Risk factors for severe covid-19 in children.	Kelly *et al.*	Descrever a epidemiologia e identificar os fatores de risco para doença covid-19 grave em crianças.	The Pediatric Infectious Disease Journal	2021
Covid-19 under 19: a meta-analysis.	Nagham *et al.*	Compreender as características clínicas do covid-19 em crianças é importante devido ao potencial impacto no manejo clínico e nas decisões de saúde pública.	Pediatric Pulmonology	2021
The control and prevention of covid-19 transmission in children: a protocol for systematic review and meta-analysis.	Gidyenne *et al.*	Identificar as evidências sobre o controle e prevenção da transmissão do covid-19 entre crianças e adolescentes, bem como descrever o perfil epidemiológico e as características clínicas e imunológicas do covid-19 no presente. população.	Medicine (Baltimore)	2020
Covid-19 in children: clinical approach and management.	Jhuma *et al.*	Abordagem clínica e gestão com covid-19 em crianças.	Indian Journal Pediatric	2020
Covid-19 diagnostic and management protocol for pediatric patients.	Ana *et al.*	Verificar os principais aspectos epidemiológicos, clínicos, laboratoriais e terapêuticos da doença coronavírus 2019 (covid-19) em pacientes pediátricos gravemente enfermos.	Clinics	2020
Coronavirus disease 2019 (covid-19): a pediatric perspective.	Shrestha & Shrestha,	Resumiu as características clínicas de crianças com doença coronavírus em 2019 com base em relatos de casos publicados.	Journal of Nepal Medical Association	2020
Covid-19: impacts and implications for pediatric practice.	Jessica *et al.*	Distinguir fatores de risco para doença coronavírus 2019 (covid-19) - morbidade e mortalidade relacionadas e identificar modos de transmissão. Avaliar os parâmetros e procedimentos de teste covid-19 apropriados para crianças. Comparar a apresentação clínica pediátrica com a de adultos com infecção por covid-19 e recomende medidas de tratamento apropriadas.	Journal of Pediatric Health Care	2020
Covid-19 disease severity risk factors for pediatric patients in italy.	Stefania *et al.*	Descrever as características epidemiológicas e clínicas da doença coronavírus (covid-19) em pacientes pediátricos com idade <18 anos na Itália.	Pediatrics	2020

The epicentre (espnic covid pediatric neonatal registry) initiative: background and protocol for the international sars-cov-2 infections registry.	Daniele *et al.*	Estudar a epidemiologia, o curso clínico e os resultados de infecções pediátricas e neonatais por SARS-CoV-2.	European Journal of Pediatrics	2020
Implications of covid-19 in pediatric rheumatology.	Ezgi & Seza	Fornece uma visão geral da pandemia de covid-19 do ponto de vista do reumatologista pediátrico.	Rheumatol International	2020
Clinical characteristics of children with covid-19.	Carmen *et al.*	Fornecer aos médicos uma base de evidências robusta para investigar e tratar crianças com suspeita de covid-19.	AIMS Public Health	2020
Covid-19 infection prevalence in pediatric population: etiology, clinical presentation, and outcome.	Fahad *et al.*	Explorar a etiologia, apresentações clínicas e resultados de pacientes pediátricos com covid-19.	Journal Infectogy Public Health	2020
Extrapulmonary manifestations of covid-19.	Aakriti *et al.*	Fornecer uma perspectiva sobre essas manifestações extrapulmonares, discutimos a fisiopatologia e o impacto clínico do covid-19 em vários sistemas de órgãos.	Nature Medicine	2020
Epidemiology of covid-19 among children in china.	Yuanyuan *et al.*	Identificar as características epidemiológicas e os padrões de transmissão de pacientes pediátricos com a nova doença coronavírus de 2019 (covid-19) na China.	Pediatrics	2020
The impact of covid-19 on pediatric adherence and self-management.	Jill *et al.*	Identificar e abordar como as circunstâncias que cercam a pandemia de covid-19 podem afetar a adesão e o autogerenciamento entre jovens com condições médicas crônicas.	Journal Pediatric Psychology	2020
Covid-19 in children and adolescents in europe: a multinational, multicentre cohort study.	Florian *et al.*	Capturar dados importantes sobre crianças e adolescentes com infecção por síndrome respiratória aguda grave coronavírus 2 (SARS-CoV-2) em toda a Europa para informar os médicos e o planejamento de serviços de saúde durante a pandemia em andamento.	Lancet Child Adolescent Health	2020
A Case Series of children with 2019 novel coronavirus infection: clinical and epidemiological features.	Jiehao *et al.*	Relatar as características clínicas e epidemiológicas em crianças com doenças coronavírus (COVID) na China.	Clinical Infectious Diseases	2020
Coronavírus covid-19: fluxo de manejo clínico pediátrico na atenção especializada.	Brasil. Ministério da Saúde.	Manejo clínico pediátrico na Atenção Especializada.	Lilacs, Coleciona SUS	2020

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Crianças infectadas com SARS-CoV-2 geralmente apresentam sintomas leves, no entanto, tem em sua maioria casos assintomáticos. Os sintomas mais comumente relatados em crianças com idade ≤ 9 anos foram febre, tosse, dor de cabeça, diarreia e dor de

garganta. Em crianças de 10 a 19 anos, dor de cabeça, tosse, febre, mialgia, dor de garganta, falta de ar e diarreia foram os sintomas mais frequentes. Os sintomas gastrointestinais podem ocorrer sem sintomas respiratórios. Outros sintomas menos comumente relatados incluem rinorreia, náusea/vômito, dor abdominal e anosmia. Os achados cutâneos foram relatados com pouca frequência e não são bem caracterizados, eles incluem erupções maculopapulares, urticariformes e vesiculares. Os sintomas incomuns em crianças e adultos jovens são pápulas roxas e vermelhas dolorosas nos dedos das mãos e dos pés, que foram denominadas "dedos dos pés da COVID", como sendo a única manifestação da COVID-19 (ALSOHIME *et al.*, 2020).

O espectro clínico de COVID-19 varia de ser assintomático a estar em dificuldade respiratória aguda grave. A maioria dos casos confirmados por testes laboratoriais eram assintomáticos, apresentavam sintomas leves e sintomas moderados. Uma pequena quantidade de pacientes desenvolveu doença grave ou crítica. As crianças mais novas eram mais suscetíveis a sintomas graves ou críticos (<1 ano). De acordo com o estudo feito com os pacientes internados em um hospital em Wuhan, China, os casos pediátricos (1 dia a 15 anos; mediana de 6,7 anos) internados todos os pacientes com teste positivo para COVID-19, 27 (15,8%) eram assintomáticos, 33 (19,3%) apresentavam sintomas de vias aéreas superiores e 111 (64,9%) pneumonia. Setenta e um pacientes pediátricos apresentaram febre (41,5%), que durou de 1 a 16 dias (mediana de 3 dias). Três pacientes foram admitidos na unidade de terapia intensiva, todos apresentavam comorbidades como hidronefrose, leucemia (durante a quimioterapia) e intussuscepção. O paciente que apresentou intussuscepção tinha 10 meses; a condição do paciente piorou, levando à disfunção de múltiplos órgãos e morte (CARLOTTI *et al.*, 2020).

Semelhante aos adultos, as crianças com COVID-19 grave podem desenvolver insuficiência respiratória, miocardite, choque, insuficiência renal aguda, coagulopatia e insuficiência de sistemas de múltiplos órgãos. Crianças infectadas com SARS-CoV-2 também correm o risco de desenvolver uma resposta hiperinflamatória, semelhante a adultos com COVID-19 (DONG *et al.*, 2020; BRASIL, 2020).

A contagem de leucócitos pode ser normal ou reduzida. Os níveis de proteína C reativa podem ser normais ou elevados. Casos graves ou críticos podem ser acompanhados por uma elevação nos níveis de enzimas hepáticas e musculares e altos níveis de dímero D. Os achados da radiografia de tórax podem mostrar sinais de pneumonia, como pequenas opacidades pulmonares irregulares e alterações intersticiais, geralmente afetando áreas periféricas. Opacidades em vidro fosco (GGO) e consolidação podem ser observadas em casos graves. O derrame pleural é incomum. A tomografia computadorizada de tórax também exibe GGO e consolidação segmentar em ambos os pulmões. Crianças que se apresentam com infecção grave podem mostrar consolidação lobar bilateralmente (SANKAR *et al.*, 2020; CARLOTTI *et al.*, 2020).

As investigações laboratoriais devem incluir o uso de RT-PCR e culturas bacterianas. O teste diagnóstico para COVID-19 é o RT-PCR. O escarro e os esfregaços nasais têm o potencial de atingir uma maior taxa positiva, durante os primeiros 14 dias após o início da doença (HO *et al.*, 2020).

O tratamento de casos sintomáticos tem sido bastante desafiador. A recomendação atual da OMS para todos os pacientes com sintomas leves inclui antipiréticos e auto-isolamento em

casa do paciente. A não adesão ao tratamento impacta negativamente os resultados de saúde e muitas vezes leva ao aumento desnecessário do tratamento (PLEVINSKY *et al.*, 2020). Nesta revisão, apesar de alguns casos serem assintomáticos, foi priorizado hospitalizar os pacientes. Este método foi adotado principalmente para reduzir a transmissão adicional na população e não devido aos efeitos clínicos do COVID-19. Para casos graves, incluindo aqueles que sofrem choque e síndrome do desconforto respiratório agudo, deve ser hospitalizado e deve ser fornecido suporte respiratório e cardiovascular. Dado que não há tratamentos específicos para COVID-19 devido à falta de evidências atuais, várias combinações de tratamentos foram rastreadas; isso variou de probióticos, terapia antiviral até atomização de interferon. Se isso fez alguma diferença no resultado desses casos, ainda não foi determinado (BATU & OZEN, 2020).

No estágio inicial do surto, COVID-19 era mais prevalente em pessoas com 15 anos ou mais, e a proporção de casos confirmados era relativamente pequena em crianças. Desde então, nenhuma medida especial de prevenção e controle foi adotada nessa população, e o número de casos de infecção infantil aumentou significativamente, principalmente nas faixas etárias mais jovens. Associado a isso, as crianças apresentam certas particularidades e não podem descrever claramente seu próprio estado de saúde ou histórico de contato, o que contribuiu para o sério desafio de proteger, diagnosticar e tratar essa população (MEDEIROS *et al.*, 2020).

Dong *et al*. (2020) viu que um possível motivo para a maioria dos casos de COVID-19 em crianças serem menos graves do que os casos em adultos seria relacionado à exposição e aos fatores do hospedeiro. As crianças costumam ser bem cuidadas em casa e podem ter relativamente menos oportunidades de se expor a patógenos e/ou pacientes que estão doentes. A Enzima Conversora de Angiotensina II (ACE2) é conhecida como um receptor celular para SARS-CoV. 2019-nCoV tem alguma homologia de aminoácidos com SARS-CoV e pode ser capaz de usar ACE2 como um receptor. Evidências recentes indicam que ACE2 é provavelmente o receptor celular de 2019-nCoV. Especula-se que as crianças foram menos sensíveis ao 2019-nCoV porque a maturidade e a função (por exemplo, capacidade de ligação) do ACE2 em crianças podem ser menores do que em adultos (BELLINO *et al.*, 2020).

O diagnóstico é feito considerando os achados clínicos, epidemiologia e testes laboratoriais para confirmar a infecção por SARS-CoV-2. Deve ser feito o diagnóstico diferencial para diferenciar de outras doenças respiratórias virais, o vírus sincicial respiratório, influenza, parainfluenza, adenovírus e metapneumovírus são causas frequentes de infecção das vias aéreas inferiores em crianças e têm apresentação clínica semelhante ao COVID-19. O diagnóstico pode ser feito pela identificação do agente etiológico nas secreções respiratórias por meio da reação em cadeia da polimerase. Pneumonia bacteriana as principais manifestações clínicas da pneumonia bacteriana são febre alta e estado toxêmico. Frequentemente, há leucocitose com neutrofilia e aumento do número de células mais jovens. As culturas de sangue e aspirado da traquéia são muito importantes. A Lavagem Broncoalveolar (LBA) em pacientes intubados pode ser muito útil no diagnóstico. Pneumonia atípica *Mycoplasma pneumoniae* e *Chlamydia pneumoniae* são importantes agentes causadores de pneumonia adquirida na comunidade em crianças, e testes sorológicos podem ser usados para confirmar o diagnóstico (GUPTA *et al.*, 2020).

CONCLUSÃO

As crianças são desproporcionalmente afetadas pelo COVID-19 e são mais propensas a ter uma causa mais branda de doença após essa infecção em comparação com os adultos. O público infantil é responsável por transmitir a doença para os adultos, principalmente pelo fato de que as crianças muitas vezes são assintomáticas. Os profissionais de saúde pediátricos precisam demonstrar mais experiência na promoção da saúde holística geral e agora essa tarefa é mais crítica do que nunca, pois as pessoas com condições médicas preexistentes são desproporcionalmente afetadas pelos resultados adversos do COVID-19. Embora este ainda seja um tema controverso, a identificação e o manejo de crianças assintomáticas é uma abordagem importante durante a epidemia de SARS-CoV-2. O enfoque no controle de comorbidades, na estratificação de risco e na adesão à medicação será essencial para permitir que as crianças com asma retornem com segurança à escola.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALSOHIME, F. *et al*. Covid-19 infection prevalence in pediatric population: etiology, clinical presentation, and outcome. Journal of infection and public health, v.13, n.12, p.1791-1796, 2020.

BATU, E.D. & ÖZEN, S. Implications of covid-19 in pediatric rheumatology. Reumatol International, v. 40, n.8, p. 1193-1213, 2020.

BELLINO, S. *et al*. Covid-19 disease severity risk factors for pediatric patients in Italy. Pediatrics, v.146, n.4, 2020.

BOECHAT, J. L. *et al*. Covid-19 and pediatric asthma: clinical and management challenge. International Journal of Environmental Research and Public Health, v.18, n.3, p.1093, 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Vigilância epidemiológica. Fluxo de manejo clínico pediátrico na atenção especializada (coronavírus covid-19), 2020.

CAI, J. *et al*. A Case series of children with 2019 novel coronavirus infection: clinical and epidemiological features. clinical infectious diseases, v. 71, n. 6, p.1547–1551, 2020.

CARLOTTI, A.P.C.P. *et al*. Covid-19 diagnostic and management protocol for pediatric patients. Journal List Clinics, v.75, 2020.

DONG, Y. *et al*. Epidemiology of covid-19 among children in China. Pediatrics, v.145, n.6, 2020.

GÖTZINGER, F. *et al*. Covid-19 in children and adolescents in europe: a multinational, multicentre cohort study. Lancet Child Adolesc Health, v.4, n.9, p.653-661, 2020.

GRAFF, K. *et al*. Risk factors for severe covid-19 in children. The Pediatric Infectious Disease Journal, v.40, n.4, p.137-145, 2021.

GUPTA, A. *et al*. Extrapulmonary manifestations of covid-19. Nature Medicine, v.26, p.1017–1032, 2020.

HO, C.L.T. *et al*. Clinical characteristics of children with covid-19. AIMS Public Health, v.7, n.2, p.258–273, 2020.

LUCA, D. *et al*. The epicentre (espnic covid pediatric neonatal registry) initiative: background and protocol for the international sars-cov-2 infections. Europe Journal Pediatric, v.179, p. 1271–1278, 2020.

MEDEIROS, G.C.B.S. *et al*. The control and prevention of covid-19 transmission in children a protocol for systematic review and meta-analysis. Medicine Baltimore, v.99, n.31, 2020.

PECK, J. L. *et al*. Covid-19: impacts and implications for pediatric practice. Journal of Pediatric Health Care, v.34, n.6, p.619-629, 2020.

PLEVINSKY, J. M. *et al*. The impact of covid-19 on pediatric adherence and self-management. Journal Pediatric Psychology, v. 45, n.9, p.977–982, 2020.

SANKAR, J. *et al*. Covid-19 in children: clinical approach and management. Indian Journal Pediatric, p. 1-10, 2020.

SHRESTHA, R. & SHRESTHA, L. Coronavirus disease 2019 (covid-19): a pediatric perspective. Journal of Nepal Medical Association, v.58, n.227, 2020.

TOBA, N. J. A. *et al*. Covid-19 under 19: A meta-analysis. Pediatric pulmonology, p.1-10, 2021.

Capítulo 22

A VISÃO DE PROFISSIONAIS DE SAÚDE DA LINHA DE FRENTE DE UMA UTI COVID-19: RELATO DE EXPERIÊNCIA

LAURA MAGALHÃES REIFF[1]
CLÁUDIO DE CASTRO REIFF[3]
CECÍLIA BARRA DE OLIVEIRA HESPANHOL[1]
SOPHIA CALÁBRIA DA SILVEIRA[1]
GIOVANNA DETOGNI[1]
FERNANDA FRANKLIN PEDROSO MOREIRA[1]
JULIANA DOMITH DE OLIVEIRA VIEIRA[2]
MARCELA GORESKE LEITE[2]
POLLYANNY LILIAN FIGUEIREDO[4]
AMILTO MENDES LIMA[5]

1Acadêmicas do Curso de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora-UFJF, Juiz de Fora, MG.
2Acadêmicas do Curso de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora- SUPREMA, Juiz de Fora, MG.
3Médico Intensivista e Coordenador da UTI do Hospital Unimed Dr. Hugo Borges, Juiz de Fora, MG.
4Fisioterapeuta Coordenadora da UTI do Hospital Unimed Dr. Hugo Borges, Juiz de Fora, MG.
5Enfermeiro Coordenador da UTI do Hospital Unimed Dr. Hugo Borges, Juiz de Fora, MG.

Palavras-chave: Covid-19; Unidade de terapia intensiva; Pandemia.

INTRODUÇÃO

No final de 2019, um surto de doença respiratória grave ocorreu na cidade de Wuhan, China. A Organização Mundial de Saúde (OMS) e a China foram alertadas por um aumento no número de pacientes com pneumonia de etiologia desconhecida e um agente causador não identificado. Em 9 de janeiro de 2020, o Centro Chinês para Controle e Prevenção de Doenças (Chinese - CDC) declarou a identificação de um novo coronavírus. Poucos dias depois, foi relatado que este novo tipo de coronavírus, denominado pela OMS como "novo coronavírus 2019" (SARS-Cov-2), foi responsável pelo surto (CHAKRABORTY *et al*., 2020).

O surto de SARS-Cov-2 foi associado à exposição ao Mercado de Frutos do Mar de Huanan, província de Hubei, Wuhan, China. Este mercado é um centro comercial de vários animais vivos, incluindo répteis e outros pequenos mamíferos, como morcegos (CHAKRABORTY *et al*., 2020). A análise genômica revelou que o SARS-Cov-2 está filogeneticamente relacionado a vírus de morcegos semelhantes à Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS), portanto os morcegos poderiam ser o possível reservatório primário. A fonte intermediária de origem e transferência para humanos não é conhecida, entretanto, a rápida transferência de humano para humano foi amplamente confirmada (SHEREEN *et al*., 2020).

De acordo com Marcelo (2020), o então denominado vírus SARS-Cov-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus* 2) que causa a COVID-19 (Coronavirus Disease 2019) tinha por apresentação clínica mais típica febre, fadiga e tosse seca. Em graus variados, poderiam evoluir para hipoxemia e dispneia, levando à forma mais grave com insuficiência respiratória e necessidade de terapia intensiva com intubação.

Nesse contexto, umas das principais indagações de gestores de hospitais do Brasil é prever o número de leitos de Unidade de Terapia Intensiva (UTI) necessário para atender os casos graves da doença, considerando a dinâmica temporal da epidemia, a distribuição desigual de leitos hospitalares no território nacional e o fato da epidemia de COVID-19 encontrar-se em diferentes fases, segundo os municípios e os estados brasileiros (SALLES NETO *et al*., 2020).

Desse modo, em 30 de janeiro de 2020, esta doença foi declarada como emergência em saúde pública de interesse internacional (NASCIMENTO *et al*., 2021) e, na ocasião em que este estudo foi escrito, existiam cerca de 132.023.888 de casos confirmados e 2.864.509 de óbitos registrados no mundo. No Brasil, até o dia 6 de abril de 2021, foram confirmados 13.013.601 casos com 332.752 óbitos (JOHNS HOPKINS UNIVERSITY, 2021).

Esses números estão aumentando exponencialmete e o impacto mundial desta crise é comparável ao de uma guerra. A equipe médica e todos os profissionais afiliados estão sob grande pressão física e psicológica (WALTON *et al*., 2020). Diante desta calamidade sanitária, a saúde dos profissionais, especialmente aqueles que estiveram diretamente envolvidos com pacientes com COVID-19 no diagnóstico, tratamento e cuidados, estiveram expostos a um risco maior de desenvolver sofrimento psíquico, como depressão, ansiedade, insônia e estresse (BRITO-MARQUES *et al*., 2021).

Nesse sentido, o presente estudo almeja relatar a atuação de uma equipe multiprofissional de uma Unidade de Terapia Intensiva (UTI) adulto de pacientes com

COVID-19 no Hospital Unimed Dr. Hugo Borges, Juiz de Fora, Minas Gerais. O hospital privado, referência da Zona da Mata Mineira, foi inaugurado em maio de 2019 e entrou em plena capacidade em janeiro de 2020, próximo ao começo da pandemia do cornavírus no Brasil. Tendo alcançado a marca de 637 internações relacionadas ao COVID-19 no dia 30 de março de 2021, o hospital e os profissionais de saúde tiveram que se adaptar rapidamente para lidar com as dificuldades e demandas impostas pela nova doença e pelo crescente número de internações relacionadas a ela (UNIMED JUIZ DE FORA, 2021).

Assim, o estudo em questão visa destacar além da experiência física, a experiência psicológica, emocional e espiritual destes profissionais.

MÉTODO

O presente trabalho é um estudo observacional do tipo descritivo. Trata-se de uma revisão de literatura com relato de experiência. As informações relacionadas ao relato foram obtidas por meio de reuniões online com os profissionais de saúde, envolvidos neste estudo, da UTI COVID-19 do Hospital Unimed Dr. Hugo Borges, Juiz de Fora, Minas Gerais.

A busca por referencial teórico ocorreu nas plataformas digitais: *Scielo* e *PubMed*, bem como em livros científicos recentes da área relativa ao tema. Foram utilizados inicialmente os descritores: Covid-19, UTI e saúde mental na plataforma *Scielo*. Os critérios de inclusão foram publicações do ano de 2021, que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram publicações anteriores ao ano de 2021 e não relacionadas ao tema do trabalho, sendo encontrados 6 artigos. Em seguida, os descritores utilizados foram: *Covid-19, Sars-Cov-2, ICU, therapeutic, mental health, medical staff, genetics e bats* na plataforma *PubMed*. Os critérios de inclusão foram: artigos de revisão, em inglês e português, publicados em 2020, no *MedLine*, disponibilizados na íntegra e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa. Os critérios de exclusão foram artigos em outros idiomas, não publicados em 2020, não disponibilizados na íntegra e que não abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, sendo encontrados 26 artigos.

Após os critérios de seleção restaram 32 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva e discutidos com base no impacto à saúde pelo novo coronavírus, divididos em categorias temáticas abordando: epidemiologia, fisiopatologia, classificação, fatores de risco, complicações, diagnóstico, tratamento e cuidados com o paciente, experiência e assistência aos profissionais da linha de frente e a estratégia de saúde abordada por entidades públicas e privadas.

RELATO DE EXPERIÊNCIA

As instituições de saúde estão lidando com um novo cenário de ações em saúde e de segurança voltada aos diversos profissionais envolvidos nos cuidados à população. Estes estão frente à pandemia causada pelo surto mundial da COVID-19. Os impactos vivenciados frente a este vírus de fácil e rápida propagação na população, vem ocasionando além de um grande desafio para a saúde pública mundial, também a mudança abrupta nas rotinas das instituições de saúde. Como consequência, observa-se um panorama de intensificação de internações hospitalares em detrimento dos

agravos respiratórios (RODRIGUES & SILVA, 2020).

O primeiro caso de COVID-19 em Juiz de Fora, MG foi confirmado em 14 de março de 2020 e, desde então, houve um aumento exponencial no número de casos. Na data do presente estudo, 30 de março de 2021, há 24.652 casos confirmados na cidade e 1057 óbitos, com a taxa de ocupação nas UTIs COVID SUS de 98,57% e nas UTIs privadas de 113,22%. Mais especificamente, no Hospital Unimed Juiz de Fora Dr. Hugo Borges, até o dia 30 de março de 2021, em seu histórico de internações constam 431 casos confirmados e 56 óbitos. Os profissionais de saúde da instituição relatam, neste trabalho, as dificuldades e a rotina vivenciadas no combate da pandemia (UNIMED JUIZ DE FORA, 2021; SECRETARIA DE SAÚDE DA PREFEITURA DE JUIZ DE FORA, 2021).

"O hospital é muito novo, no início, tínhamos uma UTI de 10 leitos e de repente tivemos que ampliar essa capacidade e ainda com muita agilidade" (sic).

No início da pandemia, os leitos reservados para a COVID-19 eram suficientes e, muitas vezes, ficavam até vazios. Atualmente, a situação é muito diferente. Segundo os profissionais, a UTI do hospital já chegou a apresentar uma taxa de 170% de ocupação, sendo a média de ocupação, em março de 2021, de 100% mesmo com número de leitos dobrados. Apesar da grande lotação, o hospital possui uma taxa de mortalidade menor do que a média mundial, o que se deve ao aprendizado, à rápida capacidade de adequação aos novos cenários, à dedicação da equipe e aos protocolos multidisciplinares rígidos implementados e gerenciados.

"Uma questão importante é como a gente observou nossa curva de aprendizado aqui no CTI do hospital, de onde nós começamos ao patamar que chegamos. Hoje, nossa taxa de mortalidade de pacientes COVID se assemelha aos melhores hospitais do mundo" (sic).

"São 12 horas interruptas, todos trabalhando o tempo inteiro e praticamente sem sentar. Muitos ainda saem daqui e vão para outros hospitais. É impressionante" (sic).

Há mais de um ano na linha de frente contra a COVID-19, os profissionais estão exaustos. E essa exaustão é fruto do desgaste físico, psicológico, emocional e espiritual. A pandemia alterou de modo significativo a vida de 95% dos profissionais de saúde. Além disso, quase 50% desses trabalhadores admitiram excesso de trabalho ao longo desta crise mundial de saúde, com jornadas para além das 40 horas semanais (FIOCRUZ, 2020). Toda a equipe da UTI também é humana. Sentem medo, perturbação do sono, irritabilidade, choro, estresse, dificuldade de concentração, tristeza, pensamento negativo e alteração no apetite se tornaram comum em meio ao caos. O isolamento severo faz parte da vida dos profissionais de saúde. Distância dos avós, pais, filhos, cônjuges, amigos queridos, da vida. Seja pela proteção de quem amam, visto que a equipe é exposta a uma alta carga viral diariamente, seja pela incansável carga horária, que impede um tempo livre satisfatório.

Com a chegada da vacina no Brasil e uma redução do número de casos na cidade, os profissionais enxergaram esperança e a proximidade do fim dessa luta. Entretanto, foram pegos no contrapé e, especialmente em março de 2021, a COVID-19 atingiu índices preocupantes e graves em todo o país e em Juiz de Fora. O país se viu encarando outra onda da

doença com a presença de diferentes variantes do SARS-CoV-2, que já foram, comprovadamente, consideradas com maior taxa de transmissão. Dessa forma, grupos da sociedade antes menos afetados, como os jovens, apresentaram aumento do índice de casos e agravamento do quadro. No cenário atual, casos graves não se restringem mais aos idosos ou portadores de outras comorbidades.

"Nos últimos 15 dias, a doença (COVID) veio como um tsunami para a nossa cidade de Juiz de Fora e para o Brasil, é uma doença completamente diferente. Ela é devastadora, altamente transmissível, não tem mais idade, temos pacientes intubados de todas as idades. Todos estão expostos" (sic).

Com um cenário que indica a sobrecarga do sistema de saúde, os profissionais, já marcados por um ano de sofrimento, tristeza e esgotamento físico e mental, ficaram frente ao pior cenário já existente no país. A insegurança e a incerteza viraram rotina. A incerteza da proteção efetiva feita pelos EPIs, do fornecimento de medicamentos adequados, do número de leitos necessários para o atendimento, da volta de pacientes lúcidos submetidos à intubação, da duração desta batalha, a incerteza do fim.

"No início da pandemia nós víamos a situação da Itália e de outros países, e a gente falava que estava muito grave, mas no fundo não achávamos que ia chegar aqui no Brasil dessa forma. E hoje, olhando o cenário atual, penso: será que aquele cenário da Itália chegou?" (sic).

"A terceira onda da doença pegou a equipe de saúde muito cansada. Na hora em que esta já vinha exaurida do trabalho intenso de um ano, achou que ia poder relaxar, descansar, fomos colocados no meio de uma guerra violenta com soldados abatidos. Mas tiramos forças de onde quer que seja para tocar essa batalha" (sic).

"Eu trabalho há 26 anos dentro de UTI, e nunca presenciei nada que chegasse perto disso, com essa carga emocional" (sic).

"A diferença é que intubamos pacientes muito lúcidos e jovens. Intubamos conhecidos da equipe, parte de nós. Intubações difíceis, marcantes e emocionantes" (sic).

Frente a esse cenário, as equipes dos hospitais tiveram que se adaptar e estabelecer protocolos para o tratamento do paciente COVID. Um fator essencial para um bom prognóstico é o tratamento multiprofissional. A multiprofissionalidade diz respeito ao trabalho conjunto de várias categorias profissionais que culmina na articulação das ações e cooperação mútua com foco em um único objetivo: a eficiência e eficácia da assistência à saúde para atuar tanto na promoção dessa, quanto na assistência pessoal dos pacientes e de seus familiares. Em plena pandemia de COVID-19, esse trabalho se tornou primordial nos hospitais de todo o mundo e a Unidade de Terapia Intensiva (UTI) adulto de pacientes com COVID-19 do Hospital Unimed Dr. Hugo Borges teve grande êxito nesse quesito, ao conseguir implementar um protocolo eficaz, que integrou a ação de todos os profissionais da linha de frente.

"A gente sempre leu: com protocolo os resultados são melhores. No Hospital Unimed, nosso protocolo de tratamento de COVID-19 é seguido de forma rigorosa por todos na equipe, onde cada um já sabe o seu papel na condução do caso. E todas as condutas são definidas após

a visita multiprofissional realizada diariamente a cada paciente. Tanto que um dia a nutricionista falou: hoje não é o dia de tirar o bloqueador muscular do paciente x? Porque todo mundo sabe exatamente o que está sendo feito e quando deve ser feito" (sic).

"Desde o técnico de enfermagem, fisioterapeuta, enfermeiro, nutricionista, até o médico, todos sabem qual é o procedimento necessário e conhecem o protocolo como um todo" (sic).

"A equipe toda alinhada, preparada, todo mundo aprendendo junto, falando a mesma língua, compartilhando conhecimentos e angústias, o sucesso vem do trabalho em equipe" (sic).

O ambiente hospitalar e o processo de hospitalização devido à Covid-19 provocam nos pacientes internados e seus familiares a intensificação de sentimentos de angústia e medo, pois fazem com que se defrontem com a vulnerabilidade, solidão, dor e principalmente com a possibilidade de finitude da vida (CATUNDA *et al.*, 2020). Em adição, as restrições impostas pela pandemia do novo coronavírus tornaram ainda mais evidente a necessidade da humanização durante todo o processo de adoecimento e hospitalização. A humanização tem um enfoque no doente como um todo, e não simplesmente na enfermidade. Além disso, o sofrimento do paciente reflete-se em todo o seu círculo familiar, desse modo, a empatia é primordial e, para isso, uma equipe multidisciplinar é imprescindível. Ademais, muitas vezes, escutar a angústia e atender a um simples desejo do paciente e de seus familiares é melhor que qualquer terapia medicamentosa, como demonstrado nos relatos:

"Os familiares se preocupam com pequenos detalhes, que fazem a diferença. Há casos, em que pedem uma cobertinha para os pés do paciente, para protegê-lo do frio" (sic).

"Em alguns casos de pré-intubação, o paciente deseja muito ver a sua família, às vezes nem conseguiu se despedir, pois foi internado no ato do resultado do exame. Contudo, devido ao contexto sanitário isso não é permitido. Logo, é adotada a estratégia de ligações de vídeo. Entretanto, em casos específicos, foi possível conceder ao paciente o seu desejo de uma visita considerando todas as medidas de proteção possíveis. E, após a visita, foi muito gratificante para a equipe perceber que o paciente restabeleceu a tranquilidade e a serenidade para enfrentar a dura batalha contra o vírus" (sic).

"Pacientes ligam, despedem e recomendam a família coisas básicas. Como tirar a roupa da máquina e estendê-la no varal. A equipe, ao presenciar isso, recebe uma carga emocional gigante. Atos simples da vida. Tristeza." (sic).

Assim, o cuidado ao paciente deve visar à qualidade de vida, e esse modo de fazer saúde resulta, ao final, em mais qualidade na atenção ao paciente e melhores condições de trabalho. É preciso ter um enfoque no doente, e não na doença.

Ainda que a realidade imposta aos profissionais da saúde seja tão dura, exaustiva, e desgastante, existe um lado que não pode ser esquecido. Toda essa batalha, em muitos momentos, foi e continua sendo permeada por sentimentos positivos, que trazem à tona o verdadeiro sentido do trabalho e esforço em equipe. A partir de cartas, fotos, áudios e vídeos enviados pelos pacientes e pela família, é possível encher de esperança e gratidão todos

aqueles que lutaram pela vida e pelo melhor tratamento dos indivíduos atendidos. Diante dessa doença devastadora, a felicidade em observar um protocolo funcionando, em proporcionar qualidade de vida e cura ao paciente é extremamente gratificante e capaz de impulsionar ainda mais os profissionais da UTI.

"É uma mistura de emoções, é uma gratidão que as pessoas demonstram. Temos alegria em 'devolver' os pacientes para seus familiares, em receberem alta. Vale todo o esforço, é uma emoção" (sic).

"Todos os pacientes de alguma forma ou outra deixam um registro no nosso coração" (sic).

Ser atuante na área da saúde, é também saber que nem sempre se vence todas as doenças, mas que isso não é necessariamente um fracasso. Durante o cenário atual, foi possível aprender cada vez mais que o profissional está sempre buscando cuidar e consolar, não só o paciente, mas todos aqueles que o envolvem, e isso acarreta uma grande responsabilidade. A equipe da linha de frente muitas vezes se viu de mãos atadas frente a uma evolução inexorável em alguns casos de COVID. Com isso, o ensinamento principal foi que, especialmente nesse momento, o médico, o enfermeiro, o fisioterapeuta e tantos outros, devem estar ali também para confortar e aliviar a dor e que isso não significa derrota. É nítido perceber como a gratidão da família permanece e deixa registros na vida dos profissionais, inclusive em situações onde o prognóstico não foi positivo, pois houve a certeza do cuidado humanizado e de que a equipe fez o melhor que poderia ser feito.

DISCUSSÃO

Epidemiologia e classificação

Os coronavírus são um grupo diversificado de vírus que infectam muitos animais diferentes e podem causar infecções respiratórias leves e graves em humanos. Em 2002 e 2012, respectivamente, dois coronavírus altamente patogênicos de origem zoonótica, um com síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV) e outro com síndrome respiratória de Oriente Médio (MERS-CoV), surgiram em humanos e causaram doença respiratória fatal, tornando os coronavírus emergentes um novo problema de saúde pública no século XXI. No final de 2019, um novo coronavírus designado como *severe acute respiratory syndrome coronavírus 2* (SARS-CoV-2), com uma homologia de 79% ao SARS-CoV e 50% ao MERS-CoV, (CHAKRABORTY *et al*., 2020), surgiu na cidade de Wuhan, China, e causou um surto de pneumonia viral incomum.

Uma pessoa infetada com SARS-CoV-1, MERS-CoV e SARS-Cov-2 transmite o vírus a 2-4; 2,5-7,2 e 2-2,5 indivíduos, respetivamente. Em 2003, a infeção pelo SARS-CoV-1 foi detectada com taxa de mortalidade de ~10% e, em 2012, observou-se o MERS-CoV com taxa de mortalidade de ~30%. Estes dados mostram que SARS-CoV-2 apresenta uma taxa de infectividade de ser humano para ser humano assim como uma taxa de mortalidade (~6,7%) inferiores às infeções causadas por SARS-CoV-1 e MERS-CoV. Porém, em 28 de Abril de 2020, o número total de mortes causadas pelo COVID-19 já era 125 vezes superior à mortalidade causada por ambas infeções de SARS-CoV-1 e MERS-CoV. Acredita-se que isso seja consequência da transmissão do novo coronavírus ocorrer durante o período inicial e predominantemente assintomático da infeção.

Para além deste fator, estima-se que até 30% das pessoas infetadas com SARS-CoV-2 permanecem assintomáticas (VILARINHO & PEREIRA, 2020).

Especificamente, a sua transmissão para humanos ocorre, principalmente, através do contato próximo com pessoas infectadas, deixando indivíduos saudáveis expostos a tosse, espirros, gotículas respiratórias ou aerossóis, esse último por inalação permite com que o vírus chegue ao pulmão (SHEREEN *et al.*, 2020).

Diante desse cenário, em 30 de Janeiro de 2020 foi declarado o surto do SARS-CoV-2 como emergência em saúde pública de importância internacional, mas devido ao agravamento da situação, em 11 de março de 2020, a Organização Mundial de Saúde decretou a COVID-19 como uma pandemia, momento no qual já havia sido confirmados mais de 118.000 casos em 114 países, e um total de 4.291 óbitos (SILVA *et al.*, 2020).

Nesse sentido, na Tabela 22.1, observa-se que o hospital unimed Juiz de Fora Dr. Hugo Borges também tem vivenciado este cenário pandêmico. Entre 5 de novembro de 2020 e 10 de março de 2021, o hospital apresentou mudanças nos padões de internação e mortalidade em UTI e no uso da ventilação mecânica, todos relacionados à COVID-19. Ademais, em um ano de pandemia, apesar de haver variações epiemiológicas entre os países, nota-se que os números tanto de casos como de óbitos da COVID-19 aumentaram exponencialmente em todo o mundo como é visto na Tabela 22.2.

A declaração de uma nova pandemia provocou efeitos em cadeia mundo afora. Enquanto alguns países se negaram às evidências e a seguir as sugestões, sobretudo de redução dos contatos sociais, outros decretaram confinamentos, mais ou menos rigorosos. A China, a Itália inicialmente e em seguida Espanha, França, Alemanha adotaram providencias semelhantes às sugeridas pela OMS. Fronteiras fechadas, viagens canceladas, deslocamentos proibidos. Viajantes passaram noites em aeroportos tentando voltar para seus países. Governos anunciaram medidas sanitárias e econômicas visando reduzir os reflexos negativos na economia e na saúde da população em geral. O mundo percebeu o quão frágil é o equilíbrio em que vivemos (OPEN EDITION JOURNALS, 2020).

Tabela 22.1. Internações em UTI, ventilação mecânica e mortalidade na UTI relacionadas a covid-19 no hospital Unimed dr. Hugo Borges, Juiz de Fora, entre 5 de novembro de 2020 a 10 março de 2021

Localidade	Total internações hospitalar	Admissão em UTI	Ventilação mecânica	Alta hospitalar pacientes UTI	Óbitos	Permanência internação
Hospital Unimed Juiz de Fora	377	103 (27,3%)	78 (75,7%)	63 (61,1%)	37 (35,9%)	3 (2,91%)

Fonte: Unimed Juiz de Fora (2021).

Tabela 22.2. Epidemiologia mundial da covid-19, 6 de abril de 2021

País	Casos confirmados	Óbitos	Taxa de letalidade
Estados Unidos	30.799.376	555.792	1.804
Brasil	13.013.601	332.752	2.556
Índia	12.686.049	165.547	1.304
França	4.893.973	97.005	1.982
Rússia	4.546.307	99.431	2.187
Reino Unido	4.379.010	127.126	2.903
Itália	3.686.707	111.747	3.031
Espanha	3.317.948	75.911	2.287
Suíça	610.274	10.398	1.703
China	101.908	4.841	4.750
Austrália	29.365	909	3.095
Nova Zelândia	2.524	26	1.030

Fonte: Johns hopkins university (2021).

Uma pesquisa realizada pela Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), aponta que metade dos pacientes com Covid-19 internados em Unidades de Tratamento Intensiva (UTIs) acabam morrendo no Brasil. Além disso, de acordo com o estudo, 60% dos pacientes que precisaram utilizar o respirador acabaram morrendo por conta da doença (UFMG, 2021). Nesse sentido, a taxa de mortalidade do Hospital Unimed Juiz de Fora se manteve abaixo da média nacional, obtendo sucesso.

Sinais e sintomas

A COVID-19 apresenta um amplo espectro clínico, desde infecções assintomáticas a quadros graves que levam a óbito, dependente da relação entre a patogenicidade própria do vírus e a resposta imune do hospedeiro (SILVA *et al.*, 2020). A maioria dos casos são assintomáticos ou oligossintomáticos, todavia, relatos sugerem que até 20% dos indivíduos infectados requerem hospitalização, e desses, até 25% necessitam de cuidados em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) (NASCIMENTO *et al.*, 2021). Pacientes internados na UTI podem obter administração de respiração assistida por ventilador e apresentam uma alta taxa de mortalidade, mas, essa varia conforme faixa etária e comorbidades que o indivíduo possui (SALLES NETO *et al.*, 2020), sendo as de maior risco: diabetes, hipertensão e doenças cardiovasculares (CHAKRABORTY *et al.*, 2020).

O período de incubação do vírus tem um intervalo de 1-14 dias, porém, em média é de 4-6 dias, que são os dias em que geralmente aparecem os sintomas, os quais estão demonstrados, juntamente com sua prevalência, na Tabela 22.3. A síndrome gripal é um sintoma característico, com quadros de febre persistente e problemas respiratórios como dispneia, dor de garganta, rinorreia e pneumonia. No entanto, algumas manifestações são menos comuns como mialgia, cefaleia, tontura, náuseas, vômitos, diarreia e dor no peito (LIMA *et al.*, 2020; CHAKRABORTY *et al.*, 2020).

Tabela 22.3. Sinais e sintomas mais comuns covid-19

Sintomas	Casos confirmados
Febre	87.9%
Tosse seca	67.7%
Fadiga	38.1%
Produção de escarro	33.4%
Dispneia	18.6%
Dor de garganta	13.9%
Cefaleia	13.6%
Mialgia ou artralgia	14.8%
Calafrios	11.4%
Náuseas ou vômitos	5%
Congestão nasal	4.8%
Diarreia	3.7%
Hemoptise	0.9%
Congestão conjuntival	0.8%

Fonte: Lima *et al*. (2020).

Ademais, a infecção por SARS-CoV-2 pode causar acometimento cardíaco nos pacientes, com uma ampla apresentação clínica (arritmias, cardiomiopatias e injuria miocárdica), sendo a COVID-19 associada a uma resposta inflamatória com estado de hipercoagulabilidade (NASCIMENTO *et al*., 2021). As lesões pulmonares, são consequências da produção exagerada de citocinas pró-inflamatórias, que ocorrem, uma vez que, a replicação ativa do SARS-CoV-2 e a sua libertação causam a apoptose das células hospedeiras infetadas e a consequente libertação de moléculas associadas a dano. Estas moléculas são reconhecidas como sinais de perigo por células epiteliais, endoteliais e pelos macrófagos alveolares, levando à produção de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias. Estas proteínas recrutam leucócitos, predominantemente células T e monócitos, ao local de infecção. Na maioria dos doentes, as células recrutadas eliminam a infecção e a resposta imune recua de forma controlada. Entretanto, em alguns casos, o recrutamento celular resulta em infiltração pulmonar por células do sistema imune (SILVA *et al*., 2020).

Diagnóstico

Diante da gravidade da pandemia, a OMS criou um protocolo para diagnóstico de SARS-Cov-2, no qual ela descreve o exame laboratorial Reação de Transcriptase Reversa Seguida de Reação em Cadeia da Polimerase (RT-PCR). Esse se consiste na amplificação de ácidos nucleicos e detecção do RNA viral, a partir de amostras respiratórias coletadas. Além disso, recomenda-se a Tomografia Computorizada (TC) do tórax de pacientes com COVID-19, sendo um achado comum a opacidade em vidro fosco e, também, consolidação (LIMA *et al*., 2020; CHAKRABORTY *et al*., 2020).

Tratamento

Em relação ao tratamento, há várias estratégias terapêuticas para a doença COVID-19 que estão a ser investigadas e que se centram

no objetivo de reduzir significativamente o número de casos de doença moderada e severa que exigem hospitalização e cuidados de saúde muito diferenciados (VILARINHO & PEREIRA, 2020).

Para atingir este objetivo, há a considerar os três estádios da doença: estádio I (forma ligeira); estádio II (forma moderada de doença pulmonar, sem hipóxia (IIa) e com hipóxia (IIb); e estádio III (forma severa, caraterizada pela síndrome de hiperinflamação sistêmica). A fase inicial da doença consiste na infeção das células do epitélio da cavidade nasal pelo vírus e a sua proliferação. Esta por sua vez leva à ativação do sistema imunitário e produção de citocinas, o qual na grande maioria dos casos é capaz de controlar a proliferação vírica. Porém, certos indivíduos desenvolvem uma doença pulmonar moderada (estádio II) e cerca de 5%-12% desenvolvem uma resposta inflamatória exacerbada contra o vírus e causa danos severos ou até a morte do hospedeiro (estádio III) (BARTOLI *et al*., 2021).

Por estas razões, há três estratégias terapêuticas possíveis que estão a ser investigadas. A primeira está focada no teste de agentes antivirais, para serem administrados enquanto o vírus é detectável. Um dos antivirais em ensaios clínicos é o remdesivir. Este é um fármaco experimental, o qual demonstrou atividade antiviral contra os coronavírus, SARS-CoV-1 e MERS-CoV, que os resultados apontam para um ligeiro efeito positivo. A segunda estratégia é a identificação de fármacos capazes de controlar/suprimir a hiperinflamação caraterística da progressão da doença em indivíduos que desenvolvem formas moderadas e severas da COVID-19. Como parte desta segunda estratégia, corticosteroides estão a ser utilizados. A terceira estratégia é possivelmente a combinação destas duas modalidades terapêuticas, com o objetivo de suprimir a replicação viral e controlar a magnitude da resposta imunitária de forma que esta seja eficaz na eliminação do vírus, mas à custa do mínimo de danos colaterais a outros órgãos do hospedeiro (FARIA *et al*., 2020).

A hidroxicloroquina, cuja eficácia também está a ser investigada em ensaios clínicos, previne a entrada do SARS-CoV-2 na célula, uma vez que se liga ao receptor celular que permite a sua entrada designado *angiotensin converting enzyme-2* (ACE2), previne acidificação dos endossomas, interrompendo as funções celulares e a replicação viral e tem propriedades imunomoduladoras (FARIA *et al*., 2020). Porém a falta de randomização e amostras pequenas limitam a interpretação. Num estudo, os resultados preliminares revelaram aumento de risco de cardiotoxicidade com doses mais altas e prolongadas de cloroquina, sem benefício clínico de nenhum dos esquemas propostos. No contexto de profilaxia não há qualquer evidência de benefício (VILARINHO & PEREIRA, 2020). Outro tratamento, com mais de cem anos que está a ser testado, é a transfusão de plasma de indivíduos que sobreviveram a COVID-19, o qual está enriquecido em anticorpos contra o vírus SARS-CoV-2 (BARTOLI *et al*., 2021).

Em conclusão, a COVID-19 é uma doença nova, com risco de vida, que ainda não tem cura capaz de interromper sua progressão. Até agora, as opções de tratamento foram inferidas da experiência com outros coronavírus ou surtos de infecção viral. Espera-se que novas estratégias de tratamento estejam disponíveis em um futuro próximo, em paralelo com o aumento do conhecimento do vírus SARS-CoV-2 e da patogênese do COVID-19. Nesse ínterim, mais ensaios clínicos bem desenhados em populações homogêneas são urgentemente necessários para estabelecer um padrão de tratamento na doença

COVID-19 (DAI & GAO, 2020; MARIAN, 2021).

Prevenção

Assim, uma vez que não foi possível conter a transmissão do SARS-CoV-2 pela população mundial, surge a questão de quais são as alternativas disponíveis para diminuir drasticamente a morbilidade e mortalidade associada à doença COVID-19, com vista a repor a interação humana, o funcionamento normal dos serviços de saúde, e retomar a economia. Em geral, para diminuir significativamente a transmissão de doenças infectocontagiosas entre seres humanos é necessário que 75% a 94% da população seja imune para a doença em causa. Este fenômeno é designado de imunidade de grupo. Por isso, as vacinas são urgentemente necessárias para controlar a pandemia da doença coronavírus 2019 (COVID-19) e para ajudar no retorno à normalidade pré-pandêmica (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2021).

Muitas vacinas estão sendo desenvolvidas com diversas estratégias imunológicas, entre elas: utilização de vírus inativos, partículas semelhantes a vírus ou vacinas de nanopartículas, vacinas de subunidade de proteína, vacinas vetoriais de vírus, vacinas de DNA e mRNA e vacinas de vírus vivos atenuados (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2021).

No Brasil, até o momento, foi aprovado o uso emergencial da vacina Coronavac, desenvolvida pelo laboratório sinovac da China e produzida no Brasil em parceria com o instituto Butantan, a qual utiliza a tecnologia do vírus inativo, aprovada pela Anvisa, no dia 17 de janeiro de 2021. Foi também, no mesmo dia, aprovada o uso da vacina ChAdOx1 nCoV-19 que utiliza a tecnologia de vetor viral não replicante e foi desenvolvida pela Universidade de Oxford e AstraZeneca, no Reino Unido, e está sendo produzida no Brasil em parceria com a Fiocruz (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020).

Porém, como a imunização em massa ainda não foi atingida, principalmente no Brasil, medidas de prevenção continuam sendo a estratégia mais eficaz para diminuir a transmissão desse vírus e reduzir o número de morbimortalidade gerado por essa doença. Algumas das recomendações de prevenção à COVID-19 estão explicitadas na Tabela 22.4.

Tabela 22.4. Medidas de prevenção e cuidado contra a covid-19.

Medidas de prevenção
Higienizar as mãos (água, sabão, álcool)
Cobrir a boca e o nariz ao tossir e espirrar
Evitar tocar nos olhos e nariz
Manter a distância mínima de 1 metro entre pessoas em locais públicos
Evitar abraços, beijos e apertos de mãos
Não compartilhar objetos de uso pessoal
Manter ambientes limpos e ventilados
Se estiver doente, evitar contato próximo com outras pessoas
Dormir bem e ter uma alimentação saudável
Utilização de máscaras em todos os ambientes
Em caso de sintomas gripais, busque assistência médica

Fonte: Naveca *et al*. (2021).

Novas variantes

O novo desafio é o surgimento de novas variantes do SARS-CoV-2 que abrigam mutações na proteína *Spike*, que podem impactar a aptidão viral e a transmissibilidade, como a recente identificação de duas cepas emergentes independentes no Reino Unido e na África do Sul.

A epidemia de SARS-CoV-2, no Brasil, foi dominada por duas linhagens designadas como B.1.1.28 e B.1.1.33 que provavelmente surgiram no país em fevereiro de 2020. Relatórios recentes chamam a atenção para o surgimento de novas variantes do SARS-CoV-2, no Brasil, com mutações na proteína *Spike*. Um estudo publicado em dezembro de 2020, descreveu o surgimento de um novo clado B.1.1.28, no estado do Rio de Janeiro, que se distinguiu por cinco mutações definidoras de linhagem, incluindo uma na proteína *Spike* (E484K), também detectada no B.1.351 linhagem sul-africana, mas de origem independente. Mais recentemente, o Ministério da Saúde japonês relatou a presença de uma nova variante SARS-CoV-2 B.1.1.28 em quatro viajantes que chegaram ao Japão retornando do estado do Amazonas em 2 de janeiro de 2021.

O surgimento simultâneo de diferentes linhagens no domínio de ligação do receptor da proteína *Spike* em diferentes países ao redor do mundo, durante a segunda metade de 2020, sugere mudanças seletivas convergentes na evolução de SARS-CoV-2 devido a similar pressão evolutiva durante o processo de infecção de milhões de pessoas. Não se sabe ainda, se essas mutações conferem alguma vantagem seletiva para a transmissibilidade viral, por isso, deve-se esperar um aumento da frequência dessas linhagens virais, no Brasil e no mundo, nos próximos meses, para ser possível determinar com precisão. (NAVECA *et al.*, 2021).

CONCLUSÃO

A partir desse estudo, notou-se a relevância da COVID-19 e suas repercussões como um dos maiores desafios dos sistemas de saúde no mundo e o maior desafio da história do século XXI. Atualmente, o Brasil e Juiz de Fora (cidade alvo dos relatos) estão passando pelo seu pior momento. Como abordado, observa-se as questões da lotação dos leitos de UTI, o medo sobre a falta de medicamentos, jornadas de trabalho excessivas, sobrecarga emocional e distanciamento social. A pandemia do novo coronavírus revelou a necessidade dos profissionais de saúde em nossas vidas e, ao mesmo tempo, demonstrou o quão desgastante essa situação está sendo para eles que, além de lidarem com o desgaste físico, lidam com o desgaste emocional e espiritual.

São necessárias medidas que contenham a disseminação do vírus. Uma dessas medidas é o isolamento, que diz respeito à estratégia de separar pessoas infectadas ou com suspeita de ter contraído o Sars-CoV-2, para evitar a sua propagação, como já acontece no Hospital Unimed Dr. Hugo Borges. Outra estratégia é a quarentena, medida restritiva imposta pelas autoridades, regulando as atividades que podem ser mantidas, com o objetivo de diminuir a circulação e o contato entre as pessoas. O governador de Minas Gerais decretou em 17 de março a chamada “onda roxa”, que significou na prática a adoção de medidas mais restritivas para conter o avanço da doença. Além disso, deve-se utilizar sempre máscaras e higienizar as mãos com sabão ou álcool em gel e seguir todos os protocolos estritamente recomendados pelas entidades de saúde.

Acerca de todos os pontos relatados pela equipe da linha de frente da UTI COVID, é urgente que o enfrentamento da pandemia englobe não apenas a perspectiva do paciente, como também do profissional da saúde. O desgaste social, emocional, espiritual e físico podem, em um futuro próximo, refletir no esgotamento absoluto e exaustão completa da equipe, que necessita também de plena atenção e acompanhamento no que tange à sua vida pessoal e à forma de lidar com toda a responsabilidade imposta.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BARTOLI, A. *et al.* Covid-19 treatment options: a difficult journey between failed attempts and experimental drugs. Internal and Emergency Medicine, v. 16, p. 281, 2021.

BRITO-MARQUES, J.M.A.M. *et al.* Impacto da pandemia covid-19 na qualidade do sono dos médicos no Brasil. Arquivos de Neuro-Psiquiatria, v.79, p.149, 2021.

CATUNDA, M.L *et al.* Humanização no hospital: atuações da psicologia na covid-19. Cadernos ESP Ceará, v.14, p.143, 2020.

CHAKRABORTY, C. *et al.* SARS-CoV-2 causing pneumonia-associated respiratory disorder (covid-19): diagnostic and proposed therapeutic options. European Review for Medical and Pharmacological Sciences, v.24, p. 4016, 2020.

DAI, L. & GAO, G.F. Viral targets for vaccines against covid-19. Nature Reviews Immunology, v.21, p.73, 2020.

UFMG. Saiu na impressa. Disponível em: https://www.medicina.ufmg.br/ufmg-taxa-de-mortalidade-de-pacientes-com-covid-19-em-utis-e-de-50-no-brasil/. Acesso em: 6 abr. 2021.

FARIA, R. *et al.* Janela de oportunidade para a imunomodulação na covid-19. Revista da Sociedade Portuguesa de Medicina Interna, v.28, p.91, 2020.

Fundação Oswaldo Cruz. Relação filogenética de sequências SARS-CoV-2 do Amazonas com variantes emergentes brasileiras que abrigam mutações E484K e N501Y na proteína Spike, 2021. Disponível em: https://portal.fiocruz.br/en/node/82664. Acesso em: 6 abr. 2021.

JOHNS HOPKINS UNIVERSITY. Covid-19 dashbord by the center for systems science and engineering (csse) at johns hopkins university (jhu), 2021. Disponível em: https://coronavirus.jhu.edu/map.html. Acesso em: 6 abr. 2021.

LIMA, C.M.A.O. *et al.* Informações sobre o novo coronavírus (covid-19). Radiologia Brasileira, v.53, p. v, 2020.

MARCELO, W**.** Atendimento ao paciente com covid-19. In: Marcelo Weiss *et al.* editors. Urgências e Emergências médicas: incluindo a covid-19**.** Thieme Revinte; 2020. p.542-50**.**

MARIAN, A.J. Current state of vaccine development and targeted therapies for covid-19: impact of basic science discoveries. Cardiovascular Pathology, v.50, p.107278, 2021.

Ministério da Saúde. Sobre a doença. Disponível em: https://coronavirus.saude.gov.br/sobre-a-doenca#como-se-proteger. Acesso em: 27 março. 2021.

NASCIMENTO, J.H.P. *et al.* Covid-19 e injúria miocárdica em uti brasileira: alta incidência e maior risco de mortalidade intra-hospitalar. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 116, p. 275, 2021.

OPEN EDITION JOURNALS. A geopolítica do covid-19. Disponível em: https://journals.openedition.org/espacoeconomia/11224. Acesso em: 27 março. 2021.

RODRIGUES, N.H. & SILVA, L.G.A. Gestão da pandemia Coronavírus em um hospital: relato de experiência profissional. Journal of Nursing and Health, v.10, p.e20104004, 2020.

SALLES NETO, L.L. *et al.* Forecast UTI: aplicativo para previsão de leitos de unidades de terapia intensiva no contexto da pandemia de COVID-19. Revista Epidemiologia e Serviços da Saúde, Brasília, v. 29, p. 391, 2020.

Secretaria de saúde da prefeitura de Juiz de Fora. Cenário em Juiz de Fora coronavírus COVID-19. Disponível em: https://covid19.pjf.mg.gov.br/arquivos/boletim_300321.pdf. Acesso em: 31 março. 2021.

SHEREEN, M.A. *et al*. Covid-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. Journal of Advanced Research, v. 24, p.91, 2020.

SILVA, C.N. *et al*. Imunidade na Infecção pelo SARS-CoV-2: O que Sabemos. Revista da Sociedade Portuguesa de Medicina Interna, v.28, p. 60, 2020.

UNIMED JUIZ DE FORA. Boletim epidemiológico COVID-19, 2021. Disponível em: https://www.hospitalunimedjf.com.br/boletins/boletim-disquecorona--30-de-marco-de-2021. Acesso em: 31 março. 2021.

VILARINHO, S. & PEREIRA, J.P. Covid-19: imunidades e estratégias terapêuticas. Revista da Sociedade Portuguesa de Medicina Interna, v.28, p. 29, 2020.

WALTON, M. *et al*. Mental health care for medical staff and affiliated healthcare workers during the COVID-19 pandemic. European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care., v .9, p. 241, 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Coronavirus disease (covid-19) advice for the public. Disponível em: https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public. Acesso em: 27 mar. 2021.

Capítulo 23

O ENFRENTAMENTO DA ENFERMAGEM AO COVID-19 NA ATENÇÃO PRIMÁRIA: RELATO DE EXPERIÊNCIA

MATHEUS GOMES ANDRADE1
NÁGELA BEZERRA SIQUEIRA1
LURDIANE GABRIEL PEREIRA1
MARIA LARYSSE MUNIZ PEREIRA1
PAULA ALVES CAMELO2
MIKAELLY TEIXEIRA ALVES1
FELICIA MARIA RODRIGUES DA SILVA2
JOSÉ FERNANDO MARTINS SOUSA2
DILENE FONTINELE CATUNDA MELO3
MARIA DA CONCEIÇÃO DOS SANTOS OLIVEIRA CUNHA3

1Acadêmico do Curso de Enfermagem da Faculdade Princesa do Oeste.
2Bacharel em Enfermagem pela Faculdade Princesa do Oeste.
3Docente do curso de Enfermagem da faculdade Princesa do Oeste.
.

Palavras-chave: Atenção Primária à Saúde; Covid-19; Enfermagem.

INTRODUÇÃO

A atual pandemia do novo coronavírus, causada pelo SARS-COV-2, causador de síndromes respiratórias graves. No entanto seu histórico de doenças respiratórias antecedem o ano de 2020, como a síndrome respiratória aguda grave, que ficou conhecida pela sigla SARS (*Severe Acute Respiratory Syndrome).* A SARS, causada pelo coronavírus SARS-CoV, teve seus primeiros casos identificados na China em 2002. O SARS-CoV se disseminou rapidamente para mais de doze países na América do Norte, América do Sul, Europa e Ásia, infectando mais de 8.000 pessoas, causando em torno de 800 mortes, antes da epidemia global de SARS ser controlada em 2003. Desde 2004, nenhum caso de SARS tem sido relatado mundialmente (PEBMED, 2020).

Ainda de acordo com o Portal Pebmed, em 2012, foi isolado outro novo coronavírus, distinto daquele que causou a SARS no começo da década passada. Esse novo coronavírus era desconhecido como agente causador de doença humana até sua identificação, inicialmente na Arábia Saudita e, posteriormente, em outros países do Oriente Médio, na Europa e na África. Enquanto o SARS-CoV-2, causador da então doença COVID-19, foi detectado em 31 de dezembro de 2019 em Wuhan, na China.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou um alerta epidemiológico de casos de pneumonia por causa desconhecida. Após estudos realizados por pesquisadores chineses, descobriram uma nova cepa da família dos coronavírus. Assim, no dia 11 de fevereiro de 2020, foi oficialmente intitulado como Covid-19. No Brasil, o primeiro caso foi notificado em São Paulo, no dia 26 de fevereiro de 2020 (ALVES *et al.*, 2020). Assim a OMS declarou em 11 de março de 2020 que o surto da doença causada pelo novo coronavírus SARS-CoV-2, denominado Covid-19, constitui uma Emergência de Saúde Pública de importância internacional, sendo caracterizada como pandemia (OMS, 2020).

Os coronavírus (Coronaviridae) são uma grande família viral, conhecidos desde meados dos anos 1960, por causarem infecções respiratórias em seres humanos e animais. Geralmente, infecções por coronavírus causam doenças do trato gastrointestinal e respiratórias, leves a moderadas, semelhantes a um resfriado com quadros diarreicos. A maioria das pessoas se infectam com os coronavírus comuns ao longo da vida, sendo crianças pequenas mais propensas. Sua morfologia é constituída por envelope coberto por peplômeros e pleomórfico, com material genético constituído de RNA positivo, do tipo fita simples (LIMA, 2020). Embora os coronavírus (CoV) causem sintomas comuns de resfriado, nas últimas duas décadas, o mundo viu três doenças fatais emergentes causadas por CoV: a Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV), Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV) e COVID-19 (SARS-COV-2) (SAHU *et al.*, 2020).

Pensava-se que a transmissão ocorresse diretamente de pessoa a pessoa, em ambientes fechados e aglomerados, hospitais, contato entre familiares, de viajantes infectados de várias localizações geográficas. Sendo a via de transmissão principal as gotículas e fômites, contudo, estudos atuais relacionam que a rápida disseminação do vírus também ocorra por aerossóis, que podem ficar viáveis por até 3 horas no ar, os fômites, em superfícies por até 72 horas, dependendo do material (VAN DOREMALEN *et al.*, 2020). Já o momento médio de incubação, período entre a infecção e o início da doença, é de 2 dias, podendo se estender até 14 dias (SAHU *et al.*, 2020).

Nesse contexto, pode-se afirmar que os profissionais da Atenção Básica são considerados os primeiros da linha frente da Rede de Saúde pública contra o Covid-19, em destaque o Enfermeiro, que atua diretamente com os pacientes sintomáticos da Covid-19 como também atuam em contato com a maioria das doenças infectocontagiosas, incluindo influenza, sarampo, caxumba, tuberculose, hanseníase e muitas outras. Entende-se que, além de ser considerada a entrada à Rede do Sistema Único de Saúde (SUS), a Atenção Primária à Saúde (APS) desempenha um papel crucial na organização e na coordenação do cuidado para o enfrentamento da pandemia no Brasil, especialmente para as pessoas que apresentam os sintomas leves da doença e que devem permanecer em suas casas a fim de evitar a propagação do vírus (GUIMARÃES *et al.*, 2020). Além disso, sua atuação se estende de forma integrada às ações de vigilância em saúde nos territórios. Tal fato é ressaltado ao considerarmos que o Ministério da Saúde construiu uma resposta rápida em todos os níveis do sistema de saúde, evidenciando o papel fundamental da integração das ações de vigilância em saúde com a APS (FERREIRA; PERICO & DIAS, 2020).

As orientações de enfrentamento ao Covid-19 passam pela APS com as Equipes de Saúde da Família (ESF) na função de coordenação e comunicação do cuidado, potencializa as ações para a população e comunidades, visando a diminuição drástica das pessoas que seriam encaminhadas, sem necessidade, às Unidades de Pronto Atendimento (UPAs), pronto-socorro e hospitais públicos e privados, mas também com a introdução ampla de uso de Tecnologias de Informação e Comunicação (TIC). Pois, é fundamental que a ESF reforce as estratégias de prevenção para a Covid-19 e, ao mesmo tempo, mantenha o acompanhamento longitudinal das pessoas sob cuidado (HARZHEIM *et al.*, 2020). Assim, a APS deve prestar assistência à saúde tanto a população contaminada quanto a não contaminada, mas de forma que não dissemine o contágio. Promovendo o cuidado à distância, por meio da telessaúde, que é efetiva para diminuir a disseminação do vírus e promover o cuidado contínuo e regular, além das orientações sobre a segurança do indivíduo, como o do meio (ALVES *et al.*, 2020).

Nesse contexto, a Atenção Primária à Saúde, constituindo o primeiro nível de atenção, deve ser considerada como a base, frente a essa situação, sendo a porta de entrada para a Rede de Atenção à Saúde. Dessa forma, torna-se relevante compreender como a equipe de saúde, em especial, a enfermagem, tem atuado perante o contexto pandêmico na Atenção Primária. Partindo disso, esse estudo objetivou descrever a atuação do profissional de enfermagem no enfrentamento do Covid-19 na Atenção Primária à Saúde, enfatizando suas potencialidades e fragilidades em meio a pandemia.

MÉTODO

Trata-se de um estudo descritivo, do tipo relato de experiência. As pesquisas descritivas, por sua vez, têm como objetivo descrever criteriosamente os fatos e fenômenos de determinada realidade, de forma a obter informações a respeito daquilo que já se definiu como problema a ser investigado (AUGUSTO, 2013). Dessa forma, foi realizada uma visita dos discentes do curso de Enfermagem da Faculdade Princesa do Oeste, como membros do Grupo Cuidar a uma Unidade de Atenção Primária à Saúde, localizada na 15° Coordenadoria Regional de Saúde do município de Crateús-CE. Este estudo foi efetivado no mês de julho do ano de 2020, onde acompanhou as atividades

desempenhadas pela Enfermeira da ESF da unidade supracitada em contexto pandêmico. Por se tratar de um relato de experiência não foi necessário a aplicação de Termo De Consentimento Livre e Esclarecido com a profissional da que foi acompanhada para este estudo.

Para o embasamento teórico da discussão deste estudo foi realizado um breve levantamento de literatura em bases de dados de saúde para melhor compreensão e fundamentação do tema a ser discutido. A busca dos artigos foi realizada entre julho e agosto de 2020 na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) direcionando as buscas nas bases de dados: *Lilacs, Pubmed e Scielo*. Os descritores utilizados foram: Profissionais de enfermagem; Pandemia; Coronavírus e Atenção Primária. A identificação dos artigos foi atendida pelos critérios de materiais que estavam em português, produzidos no ano de 2020. Os critérios de inclusão adotados foram: artigos completos, de fácil entendimento e disponíveis na íntegra, publicados de janeiro a agosto de 2020. Enquanto os critérios de exclusão foram: estudos de abordagem complexa, objetivos e metodologia não esclarecidos. Sendo obtidos, numa primeira busca, 24 artigos. Após a leitura do título e resumo, excluíram-se 10 artigos. Ao final foram selecionados 14 estudos de cunho qualitativo, experimental e descritivo.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados destacam para uma posição diferenciada do profissional enfermeiro na equipe da APS, apontando para a ampliação dos limites de atuação profissional, agregado às atividades administrativas com as práticas da assistência direta ao usuário, bem como a intensificação das atividades do enfermeiro, tanto na área da assistência e educação em saúde, quanto dos serviços de gerenciamento.

Entre as principais atividades realizadas pela enfermeira na UAPS estudada, podemos citar: a garantia das normas adequadas de biossegurança, bem como a orientação para um correto fluxo do usuário pela rede de saúde a depender do seu quadro clínico. Além disso, a enfermeira realiza a triagem dos sintomáticos respiratórios e fornece as orientações necessárias como o isolamento domiciliar por 14 dias, medidas de higiene, hidratação, uso de antitérmicos e monitoramento do paciente.

O enfermeiro como gestor e integrante da equipe, deve ter atenção especial para a qualidade e proteção da vida, integralidade das ações, controle social e buscar alternativas de inclusão da educação em saúde. Além do enfermeiro, os demais profissionais que compõem a equipe, devem participar de todos os processos de trabalho no planejamento, organização, execução e avaliação das ações implantadas pelo município ou instituição (ALVES *et al*., 2020).

Cavalcante; Sousa & Dias (2020) reafirmam que o enfermeiro atua na ESF com várias atribuições, entre elas, a assistência integral às pessoas e famílias; realiza consulta de enfermagem; solicita exames complementares; prescreve medicamentos e cuidados, como também realiza atividades educativas. Assim, entendemos que a equipe de enfermagem tem papel essencial numa pandemia, desempenhando ações para proteger a saúde das pessoas e salvar vidas. Salienta-se, ainda, que o afastamento de profissionais que possuem fatores de risco para o Covid-19 intensifica a sobrecarga de trabalho na unidade, neste estudo cinco profissionais do APS relatada haviam sido afastados por serem classificados como grupo de risco e estarem susceptíveis a infecção viral do novo coronavírus.

Outra observação referente ao atendimento da Unidade em meio a pandemia, foi que apesar do número reduzido de profissionais, notou-se que as taxas de atendimento continuam altas, especialmente as consultas pré-natal. Durante quatro meses de isolamento social, os pré-natais aumentaram de maneira significativa, com um total de 50 gestantes durante o período. Além disso, as consultas de puericultura foram cancelas para que as crianças não fossem contaminadas, como também as consultas presenciais em geral para pacientes idosos foram suspensas. Considerando tal contexto, a enfermeira precisou se adaptar e muitos atendimentos foram realizados virtualmente por meio do TeleSUS, devido à alta demanda de pacientes procurando atendimento, tanto para o Covid-19, como para outras consultas específicas.

O TeleSUS é um sistema de Telemedicina criado para rastrear, diagnosticar, tratar e monitorar pacientes portadores de Síndrome Gripal e Covid-19. Essa central de atendimento à distância criada para auxiliar o enfrentamento da Covid-19 pelo Ministério da Saúde, oferece acompanhamento para triagem de presença de sintomas clínicos com fluxo robotizado, tele consultas com médicos e enfermeiros, prescrição, atestado e monitoramento de todos os casos da doença a cada 24 ou 48 horas. Oferecendo quatro opções de acesso: por telefone, através do disk "136"; *chatbot* na página do Ministério da Saúde; consulta pelo *App* no celular e *WhatsApp* (BRASIL, 2020).

Essa ferramenta tem auxiliado ao atendimento e acompanhamento da demanda sem oferecer riscos de exposição aos profissionais e contaminação, para que assim não sejam afastados e continuem com o atendimento aos usuários. Pois, apesar de todo o cuidado necessário, capacitação e atualização, as infecções têm sido registradas e recorrentes. Estudos afirmam que as infecções cruzadas são a principal fonte de transmissão em hospitais e em unidades de saúde, e o novo coronavírus possui uma alta taxa de virulência, como também uma grande capacidade de transmissão (ALMEIDA *et al.*, 2019).

Segundo Harzheim *et al.* (2020), destaca-se que até 22 de abril de 2020, com apenas 20 dias de funcionamento, o TeleSUS já havia atendido 10 milhões de pessoas. Além disso, em breve, as pessoas acompanhadas pelo TeleSUS e forem identificadas com síndrome gripal e de grupo de risco receberão solicitação de exames e teste rápido para Covid-19 para confirmar diagnóstico e ampliar estratégia nacional de testagem aliada à tecnologia da informação. Em contrapartida, o teleSUS deve ser priorizado também como estratégia para o acompanhamento de pacientes que apresentem agravos ou agudização de doenças crônicas. Assim, é possível responder a demandas por medicamentos de uso contínuo ou mesmo por avaliação clínica, que podem ser resolvidas e realizadas por vídeo-consulta, evitando sua ida para unidades hospitalares e de pronto-atendimento (DAUMAS *et al.*, 2020).

O acometimento psicoemocional dos profissionais é outra questão notável e que merece destaque nesse período, isso porque aliado a pressão de oferecer um bom atendimento, soma-se a sobrecarga de trabalho e mais o risco de se contaminar e contaminar seus familiares. Gerando uma série de novos acometimentos como estresse emocional, fadiga, síndrome do esgotamento físico e mental inerente ao trabalho (síndrome de Burnout), estigma, propensão a violência física e psicológica (JÚNIOR *et al.*, 2020). Para os profissionais da UAPS estudada, a atuação durante a pandemia significa risco de exposição, medo de transmissão da doença aos familiares, medo de adoecimento e morte, além do excesso

de trabalho e preocupação com a falta de Equipamentos de Proteção Individual (EPI) nos serviços de saúde.

CONCLUSÃO

Os resultados do estudo cumpriram com o objetivo, e o grupo Cuidar foi capaz de proporcionar aos acadêmicos do curso de bacharelado em enfermagem a experiência de atuar frente às situações inesperadas. Verifica-se ainda que, apesar da escassez de recursos de proteção, a equipe da APS consegue se adaptar diante das dificuldades, sendo isto uma necessidade e não uma opção, necessitando de meios que permitam o trabalho dos profissionais de saúde.

Assim, os impactos referentes à crise da pandemia do Covid-19 estão sendo vivenciados em condições decorrentes da superlotação dos leitos hospitalares e alta taxa de transmissão, impactando diretamente em questões políticas, sociais, econômicas e estruturais no âmbito da saúde e em geral. No que consiste a Atenção Primária, esta tem sido essencial para identificar precocemente os casos, ser resolutiva nos quadros leves, com encaminhamentos rápidos nos acometimentos mais graves da doença. Seguindo como pilar do Sistema Único de Saúde, garantindo esse acesso a todos, de maneira priorizada e racionalizada, mesmo que de forma virtual.

Referente a atuação do Enfermeiro, é notório sua prática em grandes conflitos, se fazendo indispensável em momentos como este. Sua importância vai além dos cuidados hospitalares, sendo histórico e revolucionário na saúde, com capacidade de coordenação, gerenciamento e compreensão do funcionamento das Unidades de Saúde e fluxos de atendimento na rede. Por fim, os resultados apresentados evidenciam que o trabalho do enfermeiro é multidimensional dentro da APS, entrelaçando práticas de cuidado, administração e gerenciamento. Mesmo em contexto de fragilidade a Enfermagem se mostra capaz de atuar frente a crises de grande porte, sendo indispensável e ágil.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AUGUSTO, C. A. *et al*. Pesquisa Qualitativa: rigor metodológico no tratamento de teoria dos custos de transação em artigos apresentados nos congressos da Sober (2007-2011). RESR, v. 51, n. 4, p.745-764, 2013.

ALVES, A.C.A.P. *et al*. Atuação do enfermeiro da rede primária em saúde diante do isolamento domiciliar em tempo de covid-19. Revista Pró-UniverSUS, v.11, n.2, p. 97-101, 2020.

ALMEIDA, W.B. *et al*. Infecção hospitalar: controle e disseminação nas mãos dos profissionais de saúde de uma Unidade de Terapia Intensiva. Revista Eletrônica Acervo Saúde. 2019 / Electronic Journal Collection Health, v.11, n.2, p.2-7, 2019.

BRASIL. Ministério da saúde (MS). Secretaria de atenção primária à saúde (saps). TeleSUS. Disponível em: https://aps.saude.gov.br/ape/corona/telesus.

CAVALCANTE, C.C.F.S. *et al*. Consulta de enfermagem aos casos suspeitos de covid -19, na atenção primária a saúde. Revista da FAESF. Número especial COVID 19, v.4, 2020.

DAUMAS, R. P. *et al*. O papel da atenção primária na rede de atenção à saúde no Brasil: limites e possibilidades no enfrentamento da COVID-19. Caderno de Saúde Pública, v.36, n.6, 2020.

FERREIRA, S. J.R. *et al*. A complexidade do trabalho do enfermeiro na atenção primária a saúde. Revista Brasileira de Enfermagem, v.71, supl. 1, p. 704-709, 2018.

GUIMARÃES, F. G. *et al*. A organização da atenção primária à saúde de belo horizonte no enfrentamento da pandemia covid-19: relato de experiência. APS em revista, v. 2, n. 2, p. 74-82, 2020.

HARZHEIM, E. *et al*. Ações federais para apoio e fortalecimento local no combate ao covid-19: a atenção primária à saúde (aps) no assento do condutor. Ciência & Saúde Coletiva, v.25, n.1, p.2493-2497, 2020.

JÚNIOR, B. S. S. *et al*. Pandemia do coronavírus: estratégias amenizadoras do estresse ocupacional em trabalhadores da saúde. Enfermagem em foco, v.11, n.1, p.148-154, 2020.

OMS. Organização Mundial de Saúde. Folha informativa – covid-19 (doença causada pelo novo coronavírus). Disponível em: https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=6101:covid19&Itemid=875.

PEBMED. MERS: A nova epidemia de coronavírus na Ásia. Disponível em: https://pebmed.com.br/coronavirus-como-e-a-transmissao-do-sars-cov-2-por-aerossol-e-fomites/.

SAHU, A. K. *et al*. Novel coronavirus: A capsule review for primary care and acute care physicians. Journal of family medicine and primary care, v.9, n.4, p.1820-1824, 2020.

VAN DOREMALEN, N. *et al*. Aerosol and surface stability of sars-cov-2 as compared with sars-cov-1. The New England journal of medicine, 2020.

Capítulo 24

O USO DE VETORES VIRAIS EM VACINAS: A VACINA DA COVID-19

ELISA DE CASTRO CORREIA[1]
ANA BEATRIZ SAMPAIO PINTO DE CASTRO[1]
TATIANA MONTANDON LASSI LOPES LIMA[1]
HELLEN CAROLINA BRANDÃO SILVA[1]
GABRIELA BOLLER BICALHO[1]
EDUARDA HERINGER BERNIS[1]
JOÃO ARTHUR RODRIGUES BARBOSA[1]
INGRIDY MARIA DINIZ MELO AZEVEDO[1]
MATHEUS MIRANDA BICHARA[1]
RAYANA VIEGAS OLIVEIRA[1]

1Discente – Medicina na Faculdade da Saúde e Ecologia Humana.

Palavras-chave: Vetores virais; COVID-19; Imunização.

INTRODUÇÃO

A história da vacina teve início no século XVIII, quando o médico inglês Edward Jenner utilizou a vacina para prevenir a infecção viral pela varíola, que foi a primeira doença infecciosa a ser erradicada por uma vacina. O termo "vacina" foi oficializado em 1881 por Louis Pasteur, e desde então, diversos estudos acerca do tema têm sido realizados (FIOCRUZ, 2019). De acordo com o dicionário Michaelis, a definição de vacina seria uma suspensão de microrganismos patogênicos mortos ou atenuados que, introduzida no organismo, determinará a formação de anticorpos capazes de imunizar o paciente contra o vírus em questão. Considera-se, então, as vacinas como imunizantes ativos capazes de promover proteção a determinados patógenos.

Com a pandemia da COVID-19, evidenciou-se a importância e a necessidade da manutenção da vacinação. Em contrapartida, observa-se a queda na procura de vacinas para prevenção de outras enfermidades. Sendo os programas de imunização considerados serviços essenciais de saúde, a Coordenação Geral do Programa Nacional de Imunização adotou medidas para que o serviço de vacinação não seja interrompido (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020) No Brasil, são distribuídas aproximadamente 300 milhões de doses de imunobiológicos por ano. Desde 2015 observa-se queda da cobertura vacinal, que se agravou durante a pandemia do novo coronavírus. De acordo com o Ministério da Saúde (MS), a redução na procura de vacinação nesse período pode se dar devido à relutância da comunidade ou devido às recomendações de distanciamento social do ministério da saúde (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020).

Apesar da citada queda na cobertura vacinal, a ansiedade pela vacina contra o SARS-COV-2, vírus causador do coronavírus, vem crescendo cada vez mais entre a população brasileira. Um levantamento feito com as secretarias de saúde e divulgado por um consórcio dos veículos de imprensa brasileiros aponta que pelo menos uma dose de vacina foi aplicada em quase 17 milhões de brasileiros até o dia 30 de março de 2021, enquanto quase cinco milhões já tomaram as duas doses necessárias para a imunização (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021). As vacinas utilizadas no país, até então, são a CoronaVac, vacina de vírus inativado do laboratório Sinovac que tem apresentado eficácia geral de 50,39%, e a AstraZeneca, vacina de vetor viral de Oxford, que tem demonstrado eficácia geral de 70,42% (REDE D'DOR 2020). Em fevereiro de 2021, foi aprovada pela Anvisa, para uso emergencial, a vacina da Pfizer, em parceria com o laboratório BioNTech, que usa a tecnologia de RNA mensageiro. A vacina de vetores virais do laboratório americano Johnson & Johnson também foi aprovada para uso emergencial no Brasil, e a previsão é de que esta vacina comece a ser aplicada no país a partir do segundo semestre de 2021. Além disso, rumores tomam o território brasileiro a respeito da aquisição de doses da vacina russa Sputnik V, que também usa a tecnologia de vetores virais, mas que ainda não foi aprovada pela Anvisa no Brasil.

As vacinas com vetores virais contêm o vírus atenuado ou inativado como carreador de gene que codifica uma proteína de interesse do patógeno, capaz de gerar imunidade (SOCIEDADE BRASILEIRA DE IMUNOLOGIA, 2020). Estudos recentes com vacinas vetoriais contra o SARS-COV-2 não demonstraram incorporação, mas ainda são necessários dados que discutam os efeitos dessa tecnologia a longo prazo.

MÉTODO

Este capítulo de livro é uma revisão narrativa realizada no período de julho de 2020 a abril de 2021, por meio de pesquisas nas bases de dados PUBMED/Scielo, do Ministério da Saúde, da Sociedade Brasileira de Imunologia e FIOCRUZ. Foram utilizados os descritores *"vaccine", "covid-19", "immunization", "vaccine for COVID-19", "viral vector vaccine"*. Nesta busca, foram encontrados 4.540 artigos, posteriormente submetidos a critérios de seleção. Os critérios de inclusão foram artigos nos idiomas português e inglês, publicados no período de 2015 a 2021 e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, estudos do tipo revisão e meta-análise, disponibilizados na íntegra. Após os critérios de seleção, restaram 47 resultados que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando: tipos de vacinas, vacinas atenuadas, inativadas, de proteínas recombinantes e de vetores virais.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O Brasil tem sido um país exemplo em todo o mundo quanto às políticas de imunização. A primeira vacina a chegar ao país foi a vacina contra a varíola, em 1804. Quase um século depois, entre 1900 e 1901, foi criado o Instituto Soroterápico do Rio de Janeiro, a futura Fiocruz, e o Instituto Serumtherápico, que veio a se tornar o Instituto Butantan. Logo em seguida, em 1904, ocorreu a famosa Revolta da Vacina no país, ocorrida no Rio de Janeiro contra a obrigatoriedade da vacinação contra a varíola. Além de grandes outros marcos históricos no século XX relacionados às vacinas, vale ressaltar a criação do Programa Nacional de Imunização (PNI), que visa erradicar doenças por meio da vacinação da população em massa, e tem sido exemplo mundial no quesito imunização. O PNI é responsável por aspectos como aquisição, planejamento, infraestrutura, logística, treinamento e, recursos humanos relacionados às campanhas de vacinação (BRASIL, 2021). Em 1977, teve-se o primeiro calendário de vacinação nacional, e em 1986, nasce o personagem Zé Gotinha. É perceptível, a partir da história da vacinação e do próprio PNI, que a imunização é um aspecto de extrema importância no Brasil, assim como no mundo todo (STEVANIM, 2019).

Tipos de vacinas:

No Brasil, existem 4 tipos principais de vacinas utilizadas pelo Ministério da Saúde para garantir a imunização da população. As vacinas atenuadas e inativadas são plataformas tradicionais, utilizadas, por exemplo, no controle do sarampo e influenza, respectivamente. Já as vacinas de proteína recombinante e de vetores virais são tecnologias atuais já utilizadas no controle do papilomavírus humano e do Ebola. Já algumas plataformas como vacinas de RNA e DNA ainda não foram utilizadas em imunizações licenciadas.

As vacinas atenuadas convencionais são produzidas por um processo amplamente conhecido pelo setor farmacêutico, que já é usado em diferentes vacinas humanas licenciadas e em laboratórios públicos oficiais brasileiros. Por meio de versões geneticamente enfraquecidas do vírus, eles se replicam no indivíduo receptor, proporcionando uma resposta imune sem causar a doença, ou seja, visa a perda da virulência e o mantimento da imunogenicidade do vírus. No entanto, causam algumas preocupações, como o fato de uma possível reversão ou recombinação com o vírus

atenuado. Ressalta-se que essas vacinas são contraindicadas para indivíduos imunodeprimidos e gestantes (FIOCRUZ, 2019)

As vacinas inativadas são produzidas pelo crescimento do vírus em culturas de células e, em seguida, pela inativação química ou física do microrganismo. O vírus inativado é frequentemente combinado com alúmen ou outro componente na vacina para estimular uma resposta imune. Como parte das vacinas inativadas, tem-se as vacinas de subunidades, que são fragmentos do vírus (antígenos) purificados. As vacinas inativadas e de subunidade não chegam a "imitar" a doença como as atenuadas, o que fazem é "enganar" o sistema imune, pois este acredita que o agente infeccioso morto, ou uma partícula dele, representa perigo real e desencadeia o processo de proteção (GOMEZ *et al.*, 2018).

As vacinas inativadas são normalmente administradas por via intramuscular. Sua produção exige uma instalação de nível 3 de biossegurança. As respostas imunes a uma vacina inativada contra SARS-CoV-2 tem como alvo não apenas a proteína *spike*, mas também outros componentes do vírus (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020). O Instituto Butantan, com a CoronaVac, e a empresa chinesa Sinovac utilizam essa tecnologia de inativação.

As vacinas de vetores virais podem ser subdivididas em 3 tipos: a de vetores incompetentes para a replicação, a de vetores competentes e a de vetores de vírus inativados. A vacina de vetores incompetentes é programada para que não ocorra replicação do vetor *in vivo* e para projetar a proteína viral, que é o alvo imune pretendido. A sua desvantagem é que uma possível imunidade pré-existente do vetor pode atenuar a imunogenicidade da vacina. Todavia, a vacina de vetores competentes está associada a cepas de vírus atenuados, resultando assim, em uma resposta imunológica mais intensa, caso comparada à vacina por vetores incompetentes. Por fim, se tem a vacina de vetores de vírus inativados, na qual os vetores são programados para expressar uma proteína alvo, e pelo fato destes serem inativados, a replicação se torna inviável, mesmo em um indivíduo imunocomprometido.

Os Vetores de Adenovírus (Ad) estão entre os vetores virais mais comumente empregados, com grande quantidade de estudos pré-clínicos e clínicos avaliando sua eficácia protetora contra uma variedade de doenças infecciosas disponíveis (RAUCH *et al.*, 2018). Os adenovírus humanos têm distribuição mundial e circulam amplamente em diferentes populações, o que significa que muitos indivíduos já possuem anticorpos neutralizantes de alto título pré-existentes que podem interferir na eficácia da vacina, especialmente nos grupos etários mais idosos já que, com o avanço da idade, o indivíduo acumula imunidade a mais sorotipos (CHEN *et al.*, 2010). Por exemplo, dependendo da região geográfica, 35-95% dos humanos possuem concentrações circulantes significativas de anticorpos neutralizantes para o adenovírus Ad 5 e 40% de soro prevalência de anticorpos para o adenovírus Ad 26 (JEYANATHAN *et al.*, 2020). O uso de sorotipos raros pode superar essa limitação. Como os humanos não têm exposição ao adenovírus de chimpanzé, não possuem imunidade pré-existente a ele (BARNES *et al.*, 2012). Os efeitos inflamatórios provocados pelos adenovírus significam que não é necessário utilizar adjuvantes para direcionar a atenção do sistema imunológico para a proteína viral. Os próprios adenovírus estimulam a inflamação, que é mantida sob controle com a administração de vacinas em doses baixas. Uma vez que os adenovírus transportam seu genoma para o núcleo da célula hospedeira para transcrição e replicação, existe o risco de

integração genômica, no entanto, predominantemente, o vetor permanece na forma circular. Os vetores virais podem ser fabricados em sistemas de cultura de células de mamíferos, que suportam altos rendimentos virais a custos de produção relativamente baixos, mas a amplificação da semente viral requer instalações com nível de biossegurança (RAUCH *et al.*, 2018).

As vacinas de proteína recombinante são compostas por proteínas virais expressas em um de seus vários sistemas. São consideradas seguras por não possuírem o material genético do vírus, compostas de proteínas recombinantes ou peptídeos sintéticos. Geralmente não induzem efeitos colaterais nos locais da injeção (AMANAT *et al.*, 2020), e requerem o uso de adjuvante e repetidas aplicações da vacina para gerar uma resposta imunológica (JEYANATHAN *et al.*, 2020), o que aumenta o risco de desenvolver um mecanismo chamado de amplificação dependente de anticorpo (ADE) (ZHANG *et al.*, 2020). As vacinas contra a COVID-19 recombinantes em desenvolvimento incluem vacinas de proteína de pico recombinante, vacinas RBD recombinantes e vacinas de partículas semelhantes a vírus (VLP).

Por fim, as vacinas de DNA são baseadas em plasmídeos que contêm promotores que levam a expressão aos mamíferos, de forma que a proteína alvo seja expressa no indivíduo receptor. Essas vacinas, em geral, costumam ter baixa imunogenicidade e sua aplicação demanda de dispositivos especiais alternativos, como eletroporadores, pois precisam chegar ao núcleo celular para que possa ocorrer a transcrição e, consequentemente, gerar a proteína para estimular a resposta imune. As vacinas de DNA SARS-CoV-2 em desenvolvimento contêm o gene da proteína *spike* como alvo, principalmente através do receptor ACE2 (Enzima Conversora de Angiotensina 2). Sabe-se que o acesso do coronavírus ao corpo humano é facilitado pela presença dessa proteína, e o ACE2 também está associado a anosmia e hiposmia relatadas por alguns pacientes que contraíram o vírus.

VACINAS DO COVID COM VETORES VIRAIS

Até o presente momento, as vacinas que utilizam a tecnologia de vetores virais aprovadas para uso no Brasil são a vacina de Oxford/AstraZeneca e a do laboratório americano Johnson & Johnson, a Janssen. Devido aos fortes rumores a respeito da aquisição da vacina russa de vetores virais, Sputnik V, ela também será abordada neste capítulo.

A vacina Oxford/AstraZeneca possui 5 x 10^{10} partículas virais do vetor adenovírus recombinante de chimpanzé, deficiente para replicação (ChAdOx1), que expressa a glicoproteína *Spike* (S) do SARS-Cov-2 (GUIMARÃES *et al.*, 2020). Esta glicoproteína, por sua vez, é expressada localmente e estimula a formação de anticorpos neutralizantes e a resposta imune celular no organismo. Para induzir a imunidade prevista, cada uma das duas doses de 0,5 mL deve ser aplicada via intramuscular em um intervalo de 4 a 12 semanas (VOYSEY *et al.*, 2021). Todavia, a Organização Mundial de Saúde recomenda que o intervalo entre as duas doses seja de 8 a 12 semanas (WHO, 2020). Deve ser armazenada em 2 a 8 graus celsius em local sem exposição à luz solar, possuindo uma validade de 06 meses a partir da data de fabricação. A vacina mostrou ter 70,4% de eficácia (IC 95% 54,8 - 80,6) contra casos sintomáticos da COVID-19 após 14 dias depois da administração da segunda dose (VOYSEY *et al.*, 2021). A duração da proteção

imunológica ainda não foi estabelecida e, como em qualquer vacina, alguns indivíduos podem não desenvolver a imunidade esperada (BRASIL, 2021). Além de reações locais, como dor e hipersensibilidade local, reações sistêmicas como artralgia, fadiga, febre, cefaleia, mialgia, náusea e vômitos, foram relatadas mais frequentemente em pacientes entre 18 e 64 anos, principalmente após a primeira dose. Todavia, a vacina apresentou uma possibilidade rara, mas relevante, de ocasionar coagulação intravascular disseminada (7/20.000.000) e trombose venosa cerebral (18/20.000.000) (VOYSEY *et al.*, 2021). As principais contraindicações quanto ao seu uso envolvem histórias de reação alérgica imediata após a vacinação da primeira dose e alergia a qualquer componente presente em sua formulação. Devido à escassez dos dados disponíveis em relação ao assunto e como forma de precaução, a vacina ChAdOx1 não é recomendada durante a gravidez e durante a lactação, de modo que sua aplicação deva ser baseada na avaliação de riscos e benefícios (BRASIL, 2021).

A vacina Janssen, da empresa Johnson & Johnson é baseada na replicação do vetor viral adenovírus sorotipo 26 incompetente, que expressa a proteína *spike* (S) estabilizada para induzir a resposta imune contra o SARS-Cov-2 (FDA, 2021). Foi utilizado o mesmo vetor das vacinas candidatas ao Ebola, HIV e zika vírus (BAROUCH *et al.*, 2011). Diferentemente das demais vacinas desenvolvidas, é a única, até então, que só necessita de apenas uma dose de 0,5 mL via intramuscular para obter a resposta imunológica esperada. Assim como a vacina da Universidade de Oxford, ela deve ser armazenada em 2 a 8 graus celsius em local sem exposição à luz solar e possui uma validade de 3 meses a partir da data de fabricação. Os estudos apontam que sua eficácia para casos leves e moderados foi de 66,9% (IC 95% 59,0 - 73,4) após 14 dias da aplicação e para casos graves foi de 85% após 28 dias (FDA, 2021). Devendo ser administrada em indivíduos maiores de 18 anos, a vacina se mostrou segura em estudos preliminares nos Estados Unidos, e possui como principais efeitos adversos: reações locais no local da vacina e sintomas sistêmicos como febre, fadiga, mialgia, calafrios e cefaleia. Até o momento, não apresentou nenhum evento grave relacionado.

A vacina Janssen COVID-19 não deve ser administrada em indivíduos com histórico de reação alérgica grave a algum de seus componentes. Em virtude da falta de dados, os riscos e malefícios da vacinação envolvendo gestação e lactação ainda não foram estabelecidos. Por fim, ressalta-se que pessoas imunossuprimidas podem ter a resposta imune desejada da vacina diminuída (FDA, 2021).

A vacina Sputnik V/Gamaleya Institute é baseada na recombinação heteróloga dos vetores virais adenovírus 26 e adenovírus 5 incompetentes. Sua resposta imunológica se faz a partir da aplicação de duas doses de 0,5 mL via intramuscular, com intervalo de 3 semanas entre elas, sendo a primeira dose do adenovírus 26 e a segunda dose do adenovírus 5. Deve ser conservada em ambiente refrigerado entre 2 e 8 graus celsius e sua aplicação só deve ser feita em indivíduos com mais de 18 anos. Os desfechos de um grande estudo randomizado foram muito promissores e satisfatórios, de modo que a vacina apresentou uma eficácia de 91,6% (IC 95% 85,6 - 95,2) contra casos leves e moderados da COVID-19 de 100% contra casos graves em um grupo controle, com n = 15.000, a partir de 21 dias após a primeira dose. Os efeitos colaterais foram considerados satisfatórios, sendo os mais observados no estudo as reações locais, como dor e hipersensibilidade no local da aplicação, e sintomas como febre, calafrios,

fadiga, mialgia e cefaleia. Não foi constatado nenhum efeito adverso severo relacionado à vacinação. Assim como as demais vacinas, suas contraindicações estão relacionadas com história de reação alérgica imediata após a vacinação da primeira dose e alergia a qualquer componente presente em sua formulação. Devido à escassez dos dados e estudos disponíveis, seu uso não está recomendado, inicialmente, em pessoas gestantes ou que estejam amamentando (LOGUNOV *et al.*, 2021).

CONCLUSÃO

Apesar da história vacinal no Brasil e no mundo ser extensa, ainda há muito o que se pesquisar na área. As vacinas com a tecnologia de vetores virais são uma nova plataforma que tem sido estudada em vários centros de pesquisa. Todavia, por ser algo novo, seu uso ainda é desafiador. O uso de vetores virais recombinantes surgiu como um atraente instrumento para o desenvolvimento de vacinas contra doenças de difícil controle. Algumas vacinas contra o SARS-COV-2 utilizam esta plataforma como forma de imunização, das quais três já têm seu uso aprovado no Brasil. Essas vacinas estão em produção acelerada para o controle da pandemia do COVID-19, sendo necessários maiores estudos que elucidem os efeitos dessa tecnologia a longo prazo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BRASIL. Ministério da Saúde. Plano nacional de operacionalização de vacinação contra Covid-19. Disponível em: https://www.gov.br/saude/ pt-br/media/pdf/2020/dezembro/16/planovacinacaoversaoeletronica.pdf. Acesso em: 01 abr. 2020.

BRASIL. Ministério da saúde. Nota técnica Nº 14/2020. Calendário vacinal da criança e a pandemia pelo coronavírus. Sociedade Brasileira de Pediatria e Sociedade Brasileira de Imunização, 2020

BRASIL. Saúde do Governo do Estado de Goiás. Imunização. Disponível em: https://www.saude.go.gov.br/vigilancia-em-saude/imunizacao. Acesso em: 06 abr. 2021.

CHECCUCCI, E. *et al*. The vaccine journey for COVID-19: a comprehensive systematic review of current clinical trials in humans. Panminerva Medicine, 2020.

FDA, U.S. Emergency use authorization of the janssen covid-19 vaccine to prevent coronavirus disease 2019 (COVID-19). Disponível em: https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/coronavirus-disease-2019-covid-19/janssen-covid-19-vaccine/. Acesso em: 02 abr. 2020.

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ. Vacinas: as origens, a importância e os novos debates sobre seu uso. Disponível em: https://www.bio.fiocruz.br/index.php/br/noticias/1263-vacinas-as-origens-a-importancia-e-os-novos-debates-sobre-seu-uso?showall=1&limitstart=#:~:text=Foi%20em%201798%20que%20o,menor%20impacto%20no%20corpo%20humano. Acesso em: 01 abr. 2020

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ. Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos Bio-Manguinhos. Disponível em: https://www.bio.fiocruz.br/index.php/br/perguntas-frequentes/perguntas-frequentesvacinas-menu-topo/131-plataformas/1574-vacinas-virais. Acesso em: 10 de nov. 2020.

GOMEZ, P.L. & ROBIMSON, J.M. Fabricação de vacinas. In: Plotkin's vaccines *et al.* Elsevier, v.7, p.51, 2018.

GUIMARÃES, R.C. *et al*. Aspectos técnicos e o processo de registro da vacina covid-19. 2020.

LINC, T.P & BEITSCH L.M. Confidence and receptivity for covid-19 vaccines: a rapid systematic review. Vaccines (Basel), v. 1, p.9, 2020.

LOGUNOV, D.Y. *et al*. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost covid-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. The Lancet, v. 397, p. 671-681, 2021.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Ministério da Saúde alerta que é preciso vacinar mesmo na pandemia. Disponível em: https://www.saude.gov.br/noticias/agencia-saude/47037-ministerio-da-saude-alerta-que-e-preciso-se-vacinar-mesmo-na-pandemia. Acesso em: 15 jul. 2020.

RAUCH, S. *et al*. New vaccine technologies to combat outbreak situations, 2018.

REDE D'Or, São Luiz. Tipos de vacina contra a covid 19: o que temos aprovado para uso no Brasil. Disponível em: https://www.rededorsaoluiz.com.br/noticias/artigo/tipos-de-vacina-contra-a-covid-19-o-que-temos-aprovado-para-uso-no-brasil. Acesso em 05 de abril de 2021.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE IMUNOLOGIA. Vacinas contra o SARS-CoV-2: Onde estamos, onde precisamos chegar, e como podemos fazer isso. Disponível em: <https://sbi.org.br/sblogi/vacinas-para-o-sars-cov-2-onde-estamos-onde-precis amos-chegar-e-como-podemos-fazer-isso/>. Acesso em: 10 nov. 2020.

STEVANIM, L.F. Linha do tempo: vacinação no Brasil. Disponível em: https://radis.ensp.fiocruz.br/index.php/home/reportagem/linha-do-tempo-vacinacao-no-brasil. Acesso em 06 de abril de 2021

VOYSEY, S.A.C. *et al*. Safety and efficacy of the chadox1 ncov-19 vaccine (azd1222) against sars-cov-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. The Lancet, v. 397, n. 10269, p. 99-111, 2021.

WHO. Draft landscape of covid-19 candidate vaccines. 2021. Disponivel em: https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines/. Acesso em 02 abr. 2021.

ZHANG J. *et al*. Progress and Prospects on Vaccine Development against SARS-CoV-2. Vaccines. v.2, p 153, 2020.

Capítulo 25

MANIFESTAÇÕES NA CAVIDADE ORAL ASSOCIADAS À COVID-19

OTÁVIO AUGUSTO NUNES DO RÊGO[1]
SARAH BATISTA DE SOUSA[1]
REGINA MARIA SOUSA DE ARAÚJO[2]
LIDIANE PEREIRA DE ALBUQUERQUE[2]

[1]Discente - Odontologia da Universidade Federal do Piauí.
[2]Docente – Departamento de Bioquímica e Farmacologia da Universidade Federal do Piauí.

Palavras-chave: COVID-19; Manifestações orais; Saúde bucal.

INTRODUÇÃO

A cavidade oral é particularmente suscetível a infecções virais por causa de sua conformação, principalmente de seus tecidos moles e suas glândulas salivares. Vários vírus, incluindo o do herpes simples (HSV) e o do papiloma humano (HPV), estão associados a lesões primárias que causam doenças orais. Além disso, a mucosa oral pode ser afetada por processos patológicos secundários de natureza bacteriana ou fúngica devido à imunossupressão viral, como o Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) (LYNCH, 2006).

O coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2) é o responsável pela doença do coronavírus 2019 (COVID-19). Ele foi identificado em Wuhan, província de Hubei, China, no final de 2019. Em seguida, espalhou-se em todo o mundo, tornando-se uma pandemia global. Até 09 de abril de 2021, cerca de 134 milhões de pessoas foram contaminadas em todo o mundo. Neste mesmo período, o Brasil se consolida como o segundo país com maior número de casos confirmados (13.279.857) e de óbitos (345.025) pela COVID-19 (OMS, 2021).

A COVID-19 se espalha através do contato pessoal próximo, no qual gotículas respiratórias de uma pessoa infectada sintomática ou assintomática que tosse, espirra ou fala podem se espalhar para outras pessoas. Outra via de transmissão ocorre indiretamente quando gotas de saliva caem em superfícies, como o solo e objetos feitos de diferentes materiais, com as quais uma pessoa pode entrar em contato. A mortalidade por esta doença independe do estado imunológico do indivíduo; o vírus é resistente às defesas imunológicas padrão que não parecem responder de forma eficiente à invasão inflamatória e à tempestade de citocinas (GUO *et al.*, 2020; MEHTA *et al.*, 2020).

A COVID-19 apresenta uma variabilidade de manifestações clínicas, dentre as quais tosse seca, falta de ar, febre e distúrbios gastrointestinais, passando de uma gripe leve à síndrome respiratória grave (HUANG *et al.*, 2020). A Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ECA2) é considerada o principal receptor por meio do qual o SARS-CoV-2 infecta as células hospedeiras. A ampla expressão destes receptores em diferentes sítios anatômicos, incluindo os tratos respiratório e gastrointestinal, poderia explicar a variabilidade dos sintomas já relatados (LI *et al.*, 2020).

Interessantemente, foi relatada uma proeminente expressão de ECA2 em células epiteliais da mucosa oral, principalmente na língua e nas glândulas salivares. Esses resultados sugerem que a mucosa oral pode ser um alvo de infecção por SARS-CoV-2 (WANG *et al.*, 2020; XU *et al.*, 2020a). A COVID-19 pode levar ainda a várias infecções fúngicas oportunistas, ulcerações orais inespecíficas, infecção por vírus herpes simplex oral recorrente (HSV-1), distúrbios do paladar (disgeusia), xerostomia associada à diminuição do fluxo salivar e gengivite, como resultado do sistema imunológico prejudicado e mucosa oral suscetível (SANTOS *et al.*, 2020; DZIEDZIC & WOJTYCZKA, 2021). A hipossalivação pode ser um possível fator de risco para a infecção respiratória e, consequentemente, pode deixar os pacientes em um risco significativo de contrair COVID-19 (FARSHIDFAR & HAMEDANI, 2021).

A bolsa periodontal pode ser um reservatório para o SARS-CoV-2. Bactérias periodontopáticas, envolvidas em vários processos como inflamação, bacteremia e pneumonia também estão presentes no metagenoma de pacientes infectados com o vírus (BADRAN *et al.*, 2020). Adicionalmente, os efeitos colaterais ocasionados pelos métodos

terapêuticos intensificados pelo agravamento da COVID-19, incluindo ventilação, traqueostomia e oxigenação do sangue, provavelmente podem contribuir para resultados adversos em relação à saúde bucal (DZIEDZIC & WOJTYCZKA, 2021).

Medidas de isolamento e distanciamento social têm sido implementadas em todo o mundo para conter a disseminação acelerada do SARS-CoV-2. Entre as consequências, as clínicas odontológicas, públicas e privadas, importantes para o diagnóstico bucal, foram temporariamente fechadas, com atendimento odontológico eletivo suspenso. Além disso, as Clínicas Escolas de Odontologia foram fechadas devido à interrupção das atividades de sala de aula e ensino clínico. Especialmente no Brasil, a maioria das unidades de diagnóstico bucal está nas Universidades. Portanto, a maioria delas continua com consultas presenciais suspensas (MACIEL *et al.*, 2020).

Diante destas considerações, este trabalho teve como objetivo proporcionar uma compreensão atualizada sobre as lesões orais associadas à infecção pelo SARS-CoV-2.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa de literatura executada através de pesquisas nos bancos de dados *PubMed*, Scielo e *Science Direct* voltadas para publicação de artigos científicos, no idioma inglês, de âmbito internacional. Os descritores utilizados para as buscas de periódicos foram "*SARS-CoV-2*", *"Oral manifestations"* e *"Oral health"*.

Para a seleção dos artigos, foram definidos como critérios de inclusão: publicações no período de 2020 a 2021 que abordavam as temáticas propostas para esta revisão (incluindo estudos do tipo revisão, estudos de caso) e que estavam disponibilizados na íntegra. Foram excluídos da pesquisa artigos duplicados, disponíveis apenas na forma de *Abstract*, que não apresentavam diretamente a proposta estudada ou que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Por fim, os artigos selecionados foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados e elaboração da revisão. Os resultados foram explanados de forma descritiva sobre as manifestações na cavidade oral associadas à COVID-19.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Diferentes tipos de lesão da mucosa oral (úlcera, vesícula, bolha e gengivite, por exemplo) têm sido investigados em indivíduos infectados por SARS-CoV-2. Estas manifestações seriam clinicamente semelhantes a outras infecções mucocutâneas, como herpes simplex, herpes zoster ou distúrbios imunológicos (CARRERAS-PRESAS *et al.*, 2021).

O estudo desenvolvido por To e colaboradores demonstrou a detecção do SARS-CoV-2 na saliva em cerca de 92% dos pacientes. A saliva, além de ser uma amostra não invasiva e promissora para diagnóstico, pode ser utilizada para o monitoramento e controle da infecção em pacientes com COVID-19 (TO *et al.*, 2020). Portanto, a análise da saliva pode ajudar a elucidar a patogênese, uma vez que as células epiteliais da cavidade oral e as glândulas salivares demonstram ampla expressão do receptor ECA2, até maior do que nos pulmões (XU *et al.*, 2020b). Por outro lado, a saliva contém várias proteínas com características potencialmente capazes de impedir a replicação de vírus, especialmente coronavírus. Tudo isso fornece a ideia de que essas proteínas salivares podem ter o mesmo impacto defensivo contra o

SARS-CoV-2 (FARSHIDFAR & HAMEDANI, 2021).

Lesões orais podem ser um sintoma inicial da COVID-19 (CARRERAS-PRESAS *et al.*, 2021). Nos casos leves, elas ocorrem antes ou ao mesmo tempo que os sintomas respiratórios iniciais; entretanto, naqueles que necessitam de medicação e hospitalização, as lesões desenvolvem-se aproximadamente 7 a 24 dias após o início dos sintomas (SANTOS *et al.*, 2020).

A expressão elevada de ECA2 nas células epiteliais orais, especialmente na língua, sugere que a cavidade oral pode ser um local anatômico particularmente suscetível à infecção por SARS-CoV-2. Consequentemente, a interação entre o vírus e o receptor pode interromper a função dos queratinócitos orais, resultando em úlceras orais dolorosas. Além disso, as lesões da mucosa oral provocadas pela COVID-19 poderiam ser justificadas pela reação inflamatória, que pode induzir inflamação vascular observada nas manifestações cutâneas (MADJID *et al.*, 2020).

Relatos sobre lesões da mucosa oral em pacientes com COVID-19 fundamentam uma associação com dano orgânico e/ou complicações com trombocitopenia, coagulação intravascular disseminada e inflamação sistêmica (CORCHUELO & ULLOA, 2020; SANTOS *et al.*, 2020;). As manifestações clínicas e os achados histológicos sugerem a possibilidade da cavidade oral apresentar alterações primárias ou secundárias do dano hematológico vascular associado à COVID-19 (CRUZ TAPIA *et al.*, 2020). Acredita-se que a patogênese das manifestações orais pode estar relacionada à anemia induzida pelo SARS-CoV-2. A sensação de queimação na cavidade oral, aftas e mucosa oral pálida são outras manifestações associadas à anemia por deficiência de ferro e também devem ser investigadas em pacientes com COVID-19 (SARODE *et al.*, 2021).

A disgeusia e anosmia são consideradas potenciais indicadores de COVID-19. Estudos revelam que as manifestações orais podem aparecer concomitantemente com a perda do paladar e do olfato, elas tendem a ser mais severas e generalizadas em pacientes mais velhos com quadro mais grave de COVID-19 e a evolução destas lesões, juntamente com o processo de cicatrização, podem ocorrer paralelamente à resolução da doença (BRANDÃO *et al.*, 2021). Hipóteses foram levantadas envolvendo a patogênese dos distúrbios do paladar em pacientes com COVID-19. Uma delas aponta que o distúrbio do paladar pode ser decorrente de efeito colateral de certos medicamentos utilizados para o tratamento da doença. Outra hipótese destaca a possibilidade de uma resposta inflamatória local decorrente de gatilhos de rinite, o que poderia prejudicar o funcionamento normal das papilas gustativas (FINSTERER & STOLLBERGER, 2020). No entanto, a ocorrência de sintomas devido à inflamação da mucosa nasal não é obrigatória para o comprometimento do paladar em pacientes com COVID-19. Ainda, a sensação do paladar pode representar um evento adverso por distúrbio olfatório concomitante (VAIRA *et al.*, 2020).

A interação do SARS-CoV-2 com componentes gustativos e com ECA2 pode explicar o desenvolvimento de disgeusia em pacientes com COVID-19 (BRANDÃO *et al.*, 2021). Primeiramente, o sistema nervoso periférico é afetado pelo vírus e, como os botões gustativos são inervados pelos nervos cranianos, as funções relacionadas podem ser prejudicadas, resultando em distúrbios do paladar (FINSTERER & STOLLBERGER, 2020). Em segundo lugar, o SARS-CoV-2 pode se associar com componentes essenciais da mucina salivar,

como o ácido siálico, consequentemente perturbando a sensação gustativa (PUSHPASS *et al.*, 2019; VAIRA *et al.*, 2020). E como já comentado, a língua apresenta uma alta expressão de ECA2 (XU *et al.*, 2020a), cuja interação com o vírus pode afetar funções gustativas normais através da co-regulação da via de síntese de dopamina e serotonina (NATAF, 2020). Além disso, os inibidores e os bloqueadores da ECA2 estão frequentemente associados ao comprometimento da sensação gustativa (TSURUOKA *et al.*, 2004).

Dano oral também pode ser uma manifestação de um estado de imunossupressão e disbiose do microbioma causada por uma infecção viral (SANTACROCE *et al.*, 2020). A desregulação imune sistêmica da COVID-19 pode causar um desequilíbrio imunológico mais prolongado, o que poderia predispor as lesões orais secundárias tardias. Além disso, a maioria dos pacientes pode apresentar lesão da mucosa oral durante o período de internação, corroborando a hipótese de coinfecções, comprometimento da imunidade ou reações adversas aos medicamentos (BEZERRA *et al.*, 2020).

É importante ressaltar que o quadro agudo causado pela COVID-19 pode predispor a outras infecções oportunistas, como herpes simplex e candidíase, que podem ter aparência clínica semelhante. Como não existe um tratamento padrão para COVID-19, muitos medicamentos diferentes são administrados aos pacientes, especialmente aqueles que apresentam complicações respiratórias. Além dos medicamentos que podem causar efeitos colaterais orais, o tempo de internação, com possível necessidade de intubação orotraqueal, também pode produzir alterações na mucosa oral (SANTOS *et al.*, 2020). Devem ser consideradas também outras doenças infecciosas endêmicas, principalmente em países em desenvolvimento como o Brasil, que podem apresentar lesões orais semelhantes (ROCHA *et al.*, 2021).

O reconhecimento dos sintomas da doença é fundamental para a detecção precoce, tratamento imediato e, portanto, melhor prognóstico. Isso se aplica aos casos de COVID-19. Os cirurgiões-dentistas podem desempenhar um papel importante não apenas na prevenção da transmissão, mas também no reconhecimento precoce e encaminhamento dos pacientes infectados (CARRERAS-PRESAS *et al.*, 2021; BRANDÃO *et al.*, 2021). Além disso, é indispensável o acompanhamento odontológico depois que o paciente é liberado do hospital (SANTOS *et al.*, 2020).

Entretanto, lesões orais associadas à COVID-19 podem ser subnotificadas, principalmente devido aos períodos de *lockdown*. Devido à gravidade da pandemia, a ansiedade e o medo da população de se infectar podem subestimar os sinais e sintomas de doenças na cavidade oral graves, além de desestimular a procura dos serviços médicos ou odontológicos para o diagnóstico de lesões bucais (ROCHA *et al.*, 2021).

É importante destacar que a consulta profissional *online*, através da telemedicina, pode ser uma ferramenta adicional muito útil para apoiar os cirurgiões dentistas no diagnóstico precoce de lesões orais, especialmente quando a observação direta não é possível (CORCHUELO & ULLOA, 2020). Na verdade, um diagnóstico clínico precoce e o desenvolvimento de ferramentas diagnósticas sensíveis são essenciais para o monitoramento correto da doença (CHARITOS *et al.*, 2020).

CONCLUSÃO

Assim como acontece com outras infecções virais, as manifestações orais podem ocorrer

como resultado direto da infecção por SARS-CoV-2. Os sinais e sintomas orais da COVID-19 não são frequentemente reconhecidos e relatados pelos pacientes. Ou, até mesmo, são diagnosticados incorretamente devido à falta de exames intraorais, considerando a gravidade de outros processos patológicos que podem concorrer com a COVID-19.

O exame oral de casos suspeitos e confirmados é crucial para uma melhor compreensão e documentação das manifestações orais associadas à COVID-19. Portanto, a compreensão da patogênese é vital para o desenvolvimento do controle de infecção em consultórios odontológicos e nos hospitais. Adicionalmente, é imprescindível a inclusão do cirurgião-dentista na equipe multiprofissional para o acompanhamento de pacientes com COVID-19, promovendo assim a melhoria da sua saúde bucal.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BADRAN, Z. *et al.* Periodontal pockets: A potential reservoir for sars-cov-2? Medical Hypotheses, v. 143, 109907, 2020.

BEZERRA, T.M.M. *et al.* Oral lesions in covid-19 infection: is long term follow-up important in the affected patients? Oral Diseases, 2020.

BRANDÃO, T.B. *et al.* Oral lesions in patients with sars-cov-2 infection: could the oral cavity be a target organ? Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, and Oral Radiology, v. 131, p. 45-51, 2021.

CARRERAS-PRESAS, C.M. *et al.* Oral vesiculobullous lesions associated with sars-cov-2 infection. Oral Diseases, v. 3, p. 710-712, 2021.

CHARITOS, I.A. *et al.* Special features of sars-cov-2 in daily practice. World Journal of Clinical Cases, v. 8, 3920–3933, 2020.

CORCHUELO, J. & ULLOA, F.C. Oral manifestations in a patient with a history of asymptomatic covid-19: case report. International Journal of Infectious Diseases, v. 100, p. 154–157, 2020.

CRUZ TAPIA, R.O. *et al.* Oral mucosal lesions in patients with sars-cov-2 infection. Report of four cases. Are they a true sign of COVID-19 disease? Special Care Dentistry, v. 40, p. 555–560, 2020.

DZIEDZIC, A. & WOJTYCZKA, R. The impact of coronavirus infectious disease 19 (covid-19) on oral health. Oral Diseases, v. 3, p. 703-706, 2021.

FARSHIDFAR, N. & HAMEDANI, S. Hyposalivation as a potential risk for sars-cov-2 infection: inhibitory role of saliva. Oral Diseases, v. 27, n. 3, p. 750-751, 2021.

FINSTERER, J. & STOLLBERGER, C. Causes of hypogeusia/hyposmia in sars-cov-2 infected patients. Journal of Medical Virology, v. 92, p. 1793–1794, 2020.

GUO, Y.R. *et al.* The origin, transmission, and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (covid-19) outbreak–na update on the status. Military Medical Research, v. 7, p. 1–10, 2020.

HUANG, C. *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in wuhan, china. Lancet, v. 395, p. 497–506, 2020.

LI, M.Y. *et al.* Expression of the sars-cov-2 cell receptor gene ace2 in a wide variety of human tissues. Infectious Diseases of Poverty, v. 9, p. 45, 2020.

LYNCH, D.P. Oral manifestations of viral diseases. In: TYRING, S. editor. Mucosal Immunology and Virology. Cham: Springer, p. 99–156, 2006.

MACIEL, P.P. Covid-19 pandemic: oral repercussions and its possible impact on oral health. Pesquisa Brasileira em Odontopediatria e Clínica Integrada, n.1, p.e0138, 2020.

MADJID, M. *et al.* Potential effects of coronaviruses on the cardiovascular system: a review. JAMA Cardiology, v. 5, p. 831–840, 2020.

MEHTA, P. *et al.* Covid-19:consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. Lancet 2020, v. 395, p.1033, 2020.

NATAF, S. An alteration of the dopamine synthetic pathway is possibly involved in the pathophysiology of covid-19. Journal of Medical Virology, v. 92, p. 1743–1744, 2020.

OMS. Organização Mundial de Saúde. Coronavirus disease (covid-19) Dashboard. Disponível em: https://who.sprinklr.com. Acesso em: Apr. 09, 2021.

PUSHPASS, R.G. *et al.* Reduced salivary mucin binding and glycosylation in older adults influences taste in an in vitro cell model. Nutrients, v. 11, p. 2280, 2019.

ROCHA, B.A. *et al.* Viral enanthema in oral mucosa: a possible diagnostic challenge in the covid-19 pandemic. Oral Diseases, v. 3, p. 776-778, 2021.

SANTACROCE, L. *et al.* The human respiratory system and its microbiome at a glimpse. Biology, v. 9, p. 318, 2020.

SANTOS, J. *et al.* Oral mucosal lesions in a covid-19 patient: New signs or secondary manifestations? International Journal of Infectious Diseases, v. 97, p. 326–328, 2020.

SARODE, G.S. *et al.* Are oral manifestations related to sars-cov-2 mediated hemolysis and anemia? Medical Hypotheses v.146, p. 1-2, 2021.

TO, K.K. *et al.* 2020. Consistent detection of 2019 novel coronavirus in Saliva. Clinical Infectious Diseases, v. 71, n.15, p. 841-843, 2020.

TSURUOKA, S. *et al.* Subclinical alteration of taste sensitivity induced by candesartan in healthy subjects. British Journal of Clinical Pharmacology, v. 57, p. 807–812, 2004.

VAIRA, L.A. *et al.* Potential pathogenesis of ageusia and anosmia in covid-19 patients. International Forum of Allergy & Rhinology, v. 10, p. 1103–1104, 2020.

WANG, C. *et al.* Does infection of 2019 novel coronavirus cause acute and/or chronic sialadenitis? Medical Hypotheses, v. 140, 109789, 2020.

XU, H. *et al.* High expression of ace2 receptor of 2019-ncov on the epithelial cells of oral mucosa. International Journal of Oral Science, v. 12, p. 8, 2020a.

XU, J. *et al.* Salivary glands: potential reservoirs for covid-19 asymptomatic infection. Journal of Dental Research, v.9, 2020b.

Capítulo 26

PROTOCOLO DE REABILITAÇÃO PULMONAR EM PACIENTES IDOSOS COM COVID-19

VITÓRIA GABRIELE BARROS DE ARAÚJO1
LIANDRA VIRGÍNIA DE SOUSA COÊLHO SALES1
BÁRBARA LEITE DA SILVA1
MARIA CLARA FALCÃO BARRINHA1
VERÔNICA LETÍCIA MAGALHÃES DA SILVA1
RUMANA DE FRANÇA ALMEIDA1
INGRID DA SILVA MELO1
AMANDA VIRGINIA TELES ROCHA1
RAMIRES DOS SANTOS MORAES2
NÁGILA SILVA ALVES3

1Acadêmica do Curso de Fisioterapia da Universidade Estadual do Piauí – UESPI.
2Acadêmica do Curso de Fisioterapia do Centro Universitário UniFacid.
3Fisioterapeuta pelo Centro Universitário Santo Agostinho.

Palavras-chave: Rehabilitation and covid-19; Elderly; Protocol and rehabilitation.

INTRODUÇÃO

No início de 2020, foi identificado um novo tipo de coronavírus altamente virulento e contagioso, que antes não existia em humanos (2019-nCoV). Com a pandemia do novo coronavírus, o Brasil e o mundo enfrentam situações de emergência sem precedentes na história, trazendo consequências gravíssimas para a vida humana e para a saúde pública (CAETANO *et al*., 2020). Segundo a OMS, 80% dos pacientes com COVID-19 apresentam sintomas leves e sem complicações, 15% evoluem para hospitalização, resultando muitas vezes em síndrome respiratória aguda grave (*Severe Acute Respiratory Syndrome* - SARS), que trata se de uma pneumonia atípica causada por coronavírus, a qual precisa posteriormente de reabilitação pulmonar (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2020).

Dados epidemiológicos apontam efeitos mais severos da doença em pessoas com condições prévias (imunodepressão, hipertensão arterial, diabetes, câncer, doenças pulmonares e cardíacas) e na população idosa, ou seja, pessoas que integram o grupo de maior risco de contaminação (OPAS, 2020).

Os sintomas da SARS são semelhantes aos da gripe, incluindo febre, mal-estar, mialgia, dor de cabeça e diarreia. Não há sintomas que possam ser usados para diagnóstico diferencial. Embora a febre seja o sintoma mais comumente relatado, ela pode não estar presente, especialmente em pacientes idosos e imunossuprimidos. Os casos graves geralmente se desenvolvem rapidamente e evoluem para doenças respiratórias, exigindo cuidados intensivos desde reabilitação pulmonar a cuidados com suporte de ventilação mecânica (SUTTON & BUBBARAO, 2015). Sequelas pulmonares da doença sejam brandas, como diminuição do volume ventilatório ou graves, como fibrose pulmonar, podem ser de difícil identificação inicial em pacientes idosos. Portanto, a realização de protocolos de reabilitação tem importante papel tanto dentro da Unidade de Terapia Intensiva (UTI), no paciente grave, como para pacientes ambulatoriais que precisam de seguimento após a alta (SALAWU *et al*., 2020).

A reabilitação é uma componente chave do processo de recuperação e dos principais procedimentos após a doença. Como um método de intervenção clínica para o tratamento de várias doenças, foi amplamente estabelecido e geralmente melhora os desfechos de forma geral (CERAVOLO *et al*., 2020; CURCI *et al*., 2020). Os fatores que afetam a recuperação são: o tempo, a intensidade e a frequência da intervenção, que são proporcionais ao número de ciclos de tratamento realizados. Nesse sentido, o acesso aos serviços de reabilitação é fundamental. A reabilitação pulmonar é recomendada para melhorar a função pulmonar, resistência ao exercício e reduzir a fadiga após COVID-19, especialmente para aqueles pacientes que necessitam de hospitalização (NIELSEN, 2020).

Iniciar, assim que possível a reabilitação do paciente idoso, tem evidenciado melhores desfechos na força muscular respiratória (NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE, 2017). Reabilitação baseada na tolerância do paciente e em exercícios que possibilitem o aumento da capacidade pulmonar é uma meta importante para que o retorno às atividades laborativas seja eficaz. É imprescindível conhecer os efeitos causados pelo vírus pois o mesmo pode provocar diferentes sintomatologia e complicações em cada indivíduo. Apesar de alguns estudos mostrarem as sequelas da covid-19 e quais protocolos podem ser seguidos para reabilitar um paciente idoso, ainda se faz

necessário avaliar se os mesmos interferem positivamente no quadro da pessoa idosa afim de minimizar os efeitos da doença e auxiliar na melhor reabilitação ao paciente.

Nesta perspectiva, dado o impacto global da COVID-19, é muito importante compreender a importância da resposta pulmonar do paciente idoso a esta doença. Sabe-se que a doença é conhecida por ter diferentes fenótipos pulmonares e que o impacto da infecção em cada paciente pode variar muito. Portanto, sugestões de protocolos de reabilitação podem ajudar a restaurar a função pulmonar desses pacientes, sendo ferramentas essenciais para prevenção de incapacidades e na diminuição de custos futuros em terapias relacionadas a doenças obstrutivas pulmonares para a família, levando ao retorno mais rápido às atividades laborais e sociais. A partir desses pressupostos, o presente trabalho tem como objetivo determinar qual protocolo está sendo utilizado na reabilitação pulmonar de pacientes idosos com covid-19.

MÉTODO

O presente estudo trata-se de uma revisão integrativa da literatura, de análise qualitativa da literatura pesquisada. Somando-se todas as bases de dados nacionais e internacionais, foram encontrados 33 (trinta e três) artigos, sendo 10 (dez) nacionais e 23 (vinte e três) internacionais de, 2015 a 2021, disponíveis nas plataformas digitais *PUBMED*, *SCIELO*, PEDRO e *LILACS*, através dos descritores *"pulmonary rehabilitation and covid-19"*, *"elderly"* e *"protocol and rehabilitation"*. Dentre os quais foram selecionados 12 (doze) artigos, aqueles com maior relevância em relação ao tema: protocolo de reabilitação pulmonar em pacientes idosos com covid-19.

Foi escolhido esse período temporal devido ao surgimento da pandemia de COVID-19 e o avanço de pesquisas na área cardiorrespiratória. Alguns dos artigos selecionados dentre os 33 (trinta e três) não preenchiam critérios para o estudo em questão, por não relacionarem o tema protocolo de reabilitação pulmonar, COVID e idosos, sendo um critério de exclusão. Alguns dos estudos citavam apenas os protocolos de reabilitação utilizados em pacientes em pós-operatório e terapia intensiva, não relacionando ao coronavírus ou idosos, o que não se encaixa de maneira adequada no presente estudo. Após cuidadosa leitura dos artigos selecionados, foram escolhidos temas que são prevalentes na nossa realidade: Qual protocolo está sendo utilizado na reabilitação pulmonar de pacientes idosos com covid-19.

As palavras chaves utilizadas foram: Coronavírus, *rehabilitation and covid-19, elderly, protocol and rehabilitation,* idosos com covid-19, sendo selecionadas para o presente estudo três que mais se enquadram na temática: *rehabilitation and covid-19, elderly, protocol and rehabilitation.*

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A pandemia de COVID-19 trouxe avanços para a área da medicina cardiorrespiratória, sendo de fundamental importância compreender quais são os principais protocolos de reabilitação pulmonar a serem utilizados em idosos portadores de covid-19, tendo em vista que esse grupo apresenta as maiores comorbidades, alto risco de morte e são os mais acometidos gravemente pelo coronavírus. Frente a isso será discutido as principais informações acerca dos protocolos utilizados na reabilitação pulmonar de pacientes idosos com covid-19.

Segundo Carmo *et al*. (2020) o paciente em UTI tem à disposição equipamentos de alta tecnologia para manutenção da vida e uma equipe de saúde especializada na assistência, sendo bastante utilizado pelos profissionais de saúde as posições de decúbitos (dorsal, lateral e pronação), como estratégia de tratamento da covid-19 e prevenção dos distúrbios que acometem o aparelho locomotor de pacientes que estão internados nas UTI. As mudanças de decúbitos favorecem a precaução de Lesão Por Pressão (LPP), pneumonia, refluxo gastroesofágico e aspiração subsequente. No tratamento de pacientes com SDRA, uma estratégia que se destaca é a posição prona. Este procedimento consiste em posicionar o paciente em decúbito ventral. Uma revisão sistemática da *Cochrane*, publicada em 2015, recomenda que a ventilação propensa por 16 ou mais horas por dia seja considerada ativamente em pacientes com hipoxemia grave dentro de 48 horas após a ventilação mecânica.

De acordo com Curci *et al*. (2020) foi proposto um programa de reabilitação precoce adaptado ao paciente que visa reduzir a dispneia e melhorar os músculos, função e independência no pós Covid-19. Deve ser garantido a todos os pacientes um sistema periférico saturação de oxigênio de pelo menos 90%, com monitoramento rigoroso e ajuste da oxigenoterapia, também pode ser muito útil um suporte adequado oferecendo aconselhamento psicológico para os pacientes, devido à queda súbita do estado funcional e hospitalização.

Segundo Ferreira *et al*. (2020) a intervenção prematura de reabilitação respiratória não é recomendada para doentes graves COVID-19, com critérios clínicos de instabilidade ou de deterioração progressiva por evolução da doença. Ensaios clínicos em rede demonstraram que uma estratégia de ventilação mecânica protetora, baseada em volumes correntes baixos, foi capaz de reduzir a mortalidade por SDRA. Se os níveis de oxigenação permanecerem baixos com altos níveis de Pressão Positiva no Final da Expiração (PEEP), outros procedimentos avançados podem ser realizados: Posição Prono (PP) e a Oxigenação Extra-Corpórea por Membrana Veno-Venoso (ECMO-VV).

Segundo Greve *et al*. (2020) o início precoce de um programa estruturado de reabilitação contribui para a otimização da função cognitiva, respiratória, neuromuscular e osteoarticular, encurtando o tempo de permanência na UTI e suas sequelas clínicas e funcionais. O programa de reabilitação deve começar com exercícios físicos de baixa intensidade, com monitoramento contínuo da oxigenação e da fadiga. Pacientes que apresentam dor de garganta, corpo e peito associadas a falta de ar, fadiga, tosse ou febre devem se exercitar por mais de três meses. Se o indivíduo tiver sintomas muito leves que podem ou não ser causados por COVID-19, atividades leves de menos de três meses são recomendadas. Além disso, é necessário evitar o sedentarismo por longos períodos. O manejo da dor deve ser centrado no paciente, envolvendo reeducação postural. Os programas de reabilitação física ambulatorial variam de acordo com a necessidade de cada paciente, mas podem durar de seis a 12 semanas e precisam ser associados à reabilitação cognitiva.

De acordo com Kalirathinam; Guruchandran & Subramani (2020) a intervenção reabilitadora na fase aguda da covid-19 (condição respiratória muito grave) tem que ser iniciada quando o paciente atingir estabilidade clínica mínima. Os tratamentos devem ser retirados em caso de: febre alta; piorando dispneia; frequência respiratória >30 respirações/min; pulso oximetria <93% com oxigenoterapia ou necessitando a fração de oxigênio inspirado

>50% durante ventilação não invasiva; expiratório final positivo pressão ou pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP) > 10 cm H_2O; dificuldade respiratória; arterial hipertensão; bradicardia ou taquicardia; arritmias intercorrentes; choque; profundo sedação; evidência de lesões radiológicas ' progressão (>50%) dentro de 24-48 horas. Técnicas de liberação de vias aéreas não são recomendadas durante a fase aguda em pacientes com problemas significativos de obstrução dos brônquios.

De acordo com Nielsen & Silva (2020) a Ventilação Não Invasiva (VNI) pode ter sucesso no tratamento destes pacientes se bem indicada e bem aplicada. A sedação em baixas doses é recomendada para melhor acoplamento à VNI, maior conforto do paciente e prevenção de lesão pulmonar induzida por ventilação ou mesmo lesão pulmonar autoinduzida pelo próprio paciente. O posicionamento do paciente em decúbito ventral (posição prona) resulta em distribuição uniforme do *stress* e tensão pulmonar, resultando em melhora na relação ventilação/perfusão e mecânica pulmonar. Essa estratégia contribui para a redução da duração da ventilação mecânica, tanto invasiva quanto não-invasiva, assim como da mortalidade. Sequelas da SARS (brandas, como diminuição do volume ventilatório ou graves, como fibrose pulmonar) podem ser de difícil identificação inicial. Portanto, a realização de exercícios de cinesioterapia, alongamento muscular, Eletroestimulação Neuromuscular (EENM), ortostatia e marcha tem importante papel tanto dentro da UTI, no paciente grave, como para pacientes ambulatoriais que precisam de seguimento após a alta.

Segundo Salawu *et al*. (2020) existe evidências clínicas indicando que a terapia (física, ocupacional, psicológica, fala e linguagem) melhoram os resultados funcionais em pacientes com a covid-19. A melhora no resultado segue uma relação dose-resposta, quanto maior a terapia dose, melhor será o resultado funcional, sendo recomendados a reabilitação pulmonar de acordo com a gravidade. Para pacientes internados com COVID-19, a reabilitação respiratória deve ser direcionada para aliviar os sintomas de dispneia, ansiedade e depressão e, eventualmente, melhorar funções físicas, bem como a qualidade de vida. Para pacientes internados graves/críticos, respiratório precoce a reabilitação não é sugerida. Para pacientes isolados ou na comunidade, reabilitação respiratória a orientação deve ser conduzida por meio de vídeos educacionais, manuais de instrução ou consulta remota (tele-reabilitação). A avaliação e o monitoramento devem ser realizados em todo o sistema respiratório no processo de reabilitação. No entanto, há um reconhecimento de que os pacientes respondem de forma diferente em termos de benefícios. Esta variabilidade sugere que é improvável que um modelo único funcione para todos os pacientes. Uma avaliação personalizada que informa a prescrição de reabilitação individualizada oferece o melhor plano de manejo. Isso pode ser aumentado com terapia psicológica apropriada para tratar quaisquer déficits de humor associados. Esta reabilitação sob medida de abordagem, será necessária no tratamento de sobreviventes de COVID-19 que têm déficits residuais.

CONCLUSÃO

Portanto, nesse cenário de incertezas e temores disseminados pela COVID-19 e escassez de publicações sobre o tema, surge a necessidade de instrumentalizar os profissionais no enfrentamento da pandemia, e este material poderá direcionar a assistência aos pacientes

idosos em terapia intensiva e pós-assistência hospitalar, além de apoiar as ações nas enfermarias, uma vez que esses indivíduos podem receber alta ainda com episódios de delirium, dificuldades no gerenciamento da comunicação, perda de habilidades de desempenho e distintos graus de dependência funcional. Considerando-se as características da COVID-19, o terapeuta deve estar atento aos critérios clínicos, assim como às funções dos sistemas respiratório, cardiovascular, hematológico, imunológico e respiratório ao ponderar os benefícios e riscos de sua intervenção, sendo observados inúmeros protocolos distintos que podem ser aplicados, não existindo um protocolo padrão na reabilitação pulmonar de pacientes idosos com covid-19, sendo de inteira responsabilidade da equipe multidisciplinar, atentar-se ao paciente para fornecer um melhor protocolo de reabilitação pulmonar para cada caso (CARMO *et al*., 2020).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

CAETANO, R. *et al.* Desafios e oportunidades para telessaúde em tempos da pandemia pela covid-19: uma reflexão sobre os espaços e iniciativas no contexto brasileiro. Cadernos de Saúde Pública, v. 36, p. e00088920, 2020.

CARMO, G.P. *et al.* Intervenções terapêutico-ocupacionais para pacientes com covid-19 na UTI. Revista Interinstitucional Brasileira de Terapia Ocupacional, v.4, n.3, p.397-415, 2020.

CERAVOLO, M. G. *et al.* Rehabilitation and covid-19: the cochrane rehabilitation 2020 rapid living systematic review. European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine, 2020.

CURCI, C. *et al.* Early rehabilitation in post-acute covid-19 patients: data from an Italian covid-19 rehabilitation unit and proposal of a treatment protocol. A cross-sectional study. European journal of physical and rehabilitation medicine, 2020.

FERREIRA, F. *et al.* Cinesiterapia respiratória no doente crítico com covid-19: A intervenção do enfermeiro de reabilitação - estudo de caso. Revista Portuguesa de Enfermagem de Reabilitação, Porto, Portugal, v. 3, n. 2, p. 58–64, 2020.

GREVE, J.M.D. *et al.* Impactos do COVID-19 na reabilitação e sistemas imunológicos, neuromusculares e musculosqueléticos. Revista Brasileira de Medicina do Esporte, v. 26, n. 4, p. 285-288, 2020.

KALIRATHINAM, D.; GURUCHANDRAN, R.; SUBRAMANI, P. Comprehensive physiotherapy management in covid-19 - a narrative review. Scientia Medica, v. 30, n. 1, p. e38030, 2020.

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. Rehabilitation after critical illness in adults (QS158). London: 2017.

NIELSEN, C.C. & SILVA, C.C. Reabilitação pulmonar em pacientes após Covid-19: uma proposta. 2020.

SALAWU, A. *et al.* A proposal for multidisciplinary tele-rehabilitation in the assessment and rehabilitation of covid-19 survivors. International Journal of Environmental Research and Public Health, v. 17, n. 13, p. 1–13, 2020.

OPAS. Organização pan-americana da saúde. Folha informativa – COVID-19 (doença causada pelo novo coronavírus). COVID-19: materiais de comunicação, 2020. Disponível em: https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=6101. Acesso em: 25 de março de 2021.

SUTTON, T.C. & BUBBARAO, K. Development of animal models against emerging coronaviruses: from sars to mers coronavirus. Virology, v. 479–480, p. 247–258, 2015.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Oxygen sources and distribution for covid-19 treatment centres: interim guidance, 4 April 2020. World Health Organization, 2020.

Capítulo 27

O IMPACTO DA PANDEMIA DE COVID-19 EM PACIENTES DIABÉTICOS NO BRASIL

NAYARA ALMEIDA CARVALHO1
THAYENE BARBOSA DE OLIVEIRA1
SARAH SOUZA QUISTE SCHWENING1
BEATRIZ NASSER TEIXEIRA1
PRISCILA MAGALHÃES ESTEVES DE SALES1
RAQUEL CAMARGOS BORGES1
JORDANA CARNEIRO RODRIGUES DA CUNHA2
MORGANA ROCHA COUTINHO DE OLIVEIRA2
IARA CAROLINI MITTELMANN2
ANDRÉ REHBEIN SANTOS2

1Discente – Medicina em Universidade José do Rosário Vellano.
2Discente – Medicina Universidade de Rio Verde.

Palavras-chave: Covid-19; Diabets; Brazil.

INTRODUÇÃO

A doença coronavírus-2019 (COVID-19) causada pelo vírus SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus*-2), foi relatada primeiramente na cidade de Wuhan, na China.

Designada como uma doença infecciosa, altamente contagiosa, a COVID-19 rapidamente se disseminou pelo globo, obrigando a Organização Mundial da Saúde (OMS) a declarar estado de pandemia no dia 11 de março de 2020. Até o momento, já foram confirmados mais de 135 milhões de casos de COVID-19 no mundo, sendo que desses, aproximadamente 13 milhões estão no Brasil (GENEBRA, 2020).

Na tentativa de reduzir a transmissão comunitária sustentada que o vírus apresenta, diversos países, incluindo o Brasil, adotaram medidas de contenção da propagação, principalmente o isolamento social, como forma de frear o rápido e agressivo aumento do número de casos.

Como consequência dessa política sanitária adotada pelos países afetados, serviços não essenciais foram cancelados e milhares de pessoas tiveram suas vidas afetadas direta e indiretamente por esta pandemia, principalmente aqueles que dependiam de cuidados médicos prolongados. No Brasil, a Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) recomendou que consultas, exames ou cirurgias que não se enquadrassem em casos de urgência e emergência fossem adiadas, a fim de se evitar que pessoas não contaminadas frequentassem as unidades de saúde, reduzindo, assim, o nível de contágio (BRASÍLIA, 2020).

Dentre o grupo de pessoas com Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNT) que precisam de um acompanhamento frequente, os diabéticos (tipo 1 e tipo 2) tem sofrido grande prejuízo no controle e seguimento de sua doença, não sendo raro, a presença desses pacientes em unidades de urgência com descompensações hiperglicêmicas, como a cetoacidose diabética e o estado hiperglicêmico hiperosmolar (JEONG *et al.*, 2020).

Além de conter a transmissão comunitária do vírus, as medidas sanitárias supracitadas visam também resguardar as pessoas do chamado grupo de risco, que compreende os idosos, pessoas imunodeprimidas, os portadores de DCNT, gestantes e diversos outros indivíduos, que ao se contaminarem com o novo coronavírus, podem apresentar quadros mais severos, sendo fundamental para essas pessoas a presença de uma atenção primária rápida e efetiva para o diagnóstico e acompanhamento dos mais vulneráveis (APICELLA *et al.*, 2020).

Com base na importância dos eventos elucidados, o objetivo deste estudo é trazer à tona as consequências da pandemia para a vida dos pacientes portadores de DCNT, em especial, os diabéticos, assim como pontuar sobre as modificações no estilo de vida, sobre a rotina de acompanhamento médico especializado e sobre dificuldades no acesso aos medicamentos e demais insumos, imprescindíveis na vida destes pacientes. Por último, será abordado a interferência da COVID-19 nos portadores de diabetes, avaliando os aspectos de gravidade e evolução prognóstica.

MÉTODO

Trata- se de uma revisão de literatura com dados epidemiológicos de seleção de artigos, no banco de dados PubMed, realizadas entre os dias 10/03/2020 e 28/03/2020, ao introduzimos a primeira palavra-chave "*COVID-19*", foram encontrados 80.641 resultados. Após aplicar uma segunda palavra-chave "*Diabets*", o número de artigos reduziu para 3.088. Por fim,

ao colocar a última palavra-chave, "*Brazil*", restaram 107 artigos.

Aplicando-se o filtro "*Review*", no total de 107 artigos selecionados, o número de resultados foi restringido a 23, sendo que, deste total, foram utilizados cinco artigos e os outros 18 foram descartados, pois não abordavam o assunto da presente revisão de literatura.

Já os artigos selecionados usados nos resultados foram apresentados de forma descritiva, abordando de forma clara e direta as dificuldades encontradas pelos pacientes diabéticos durante a pandemia do novo coronavírus, assim como retratam a elevada possibilidade de morbimortalidade que esses pacientes estão sujeitos. Os artigos também elucidam as novas evidências fisiopatológicas associadas ao COVID-19 e a diabetes, assim como as novas estratégias terapêuticas relacionadas aos pacientes com essa comorbidade e infectados pelo vírus.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O coronavírus apresenta-se com uma estrutura de tamanho médio, composto por um envoltório glicolipoproteico e uma cadeia única de RNA em seu interior. Análises filogenéticas sugerem que o SARS-CoV-2 pertence a uma linhagem de coronavírus originária dos morcegos (os betacoronavírus). São descritos dois subtipos principais: tipo L (70% do total) e tipo S (30%) (BARONE *et al.*, 2020).

Sabe-se, até o momento, que este vírus utiliza os receptores da enzima ECA-2 (Enzima Conversora de Angiotensina-2) para entrar nas células. Os receptores da ECA-2 estão presentes em diversos tecidos do organismo como, células β pancreáticas, tecido adiposo, intestino delgado, fígado, rins e outros (BARONE *et al.*, 2020).

Os pacientes infectados apresentam sinais e sintomas iniciais inespecíficos, em geral, semelhantes aos de uma síndrome gripal, com sintomas de febre, tosse, rinorreia, odinofagia, mialgia, cefaleia, conjuntivite e fadiga. Já a persistência dos sintomas iniciais e sua progressão para um quadro de dispneia em 5 a 8 dias após o início da doença, são bastante sugestivos de COVID-19 (LI *et al.*, 2020).

A principal manifestação que define a evolução para a forma grave da doença é o surgimento de pneumonia viral, caracterizada clinicamente por febre alta persistente (39°C), tosse e dispneia progressiva, junto a exames de imagem com infiltrados pulmonares intersticiais bilaterais (LI *et al.*, 2020; SACKS *et al.*, 2020).

A infecção crítica e o óbito podem acontecer em pacientes de qualquer idade, mesmo os previamente hígidos. Porém, sabe-se que a ocorrência dessas situações tende a predominar no chamado grupo de risco, que são aquelas pessoas com idade mais avançada e com comorbidades prévias (LI *et al.*, 2020; SACKS *et al.*, 2020).

Dentre os pacientes com comorbidades, estão os portadores de Diabetes *Mellitus* (DM), tanto do tipo 1, 2, LADA e demais subtipos. Os portadores dessa doença crônica apresentam níveis glicêmicos elevados (glicemia >100 mg/dL), na ausência de terapia reguladora (JEONG *et al.*, 2020).

Dados de dois hospitais em Wuhan, incluindo 1.561 pacientes com COVID-19, mostraram que aqueles com diabetes (9,8%) eram mais propensos a requerer internação em uma Unidade de Terapia Intensiva (UTI) ou morrer, se comparado a pacientes hígidos.

Todos os pacientes portadores de DM necessitam de um controle glicêmico rigoroso para evitar complicações agudas e crônicas. Esse controle advém de intervenções medicamentosas, de monitorização e de

mudança de estilo de vida. As pessoas que apresentam DM tipo 1 têm como base terapêutica a monitorização glicêmica, o uso constante de insulina sintética, atividade física rotineira e alimentação balanceada. Já os portadores de DM tipo 2, apresentam como base terapêutica os antidiabéticos orais como a metformina, e a insulinoterapia, se necessário, além, também, da mudança de hábitos de vida (JEONG *et al.*, 2020; SACKS *et al.*, 2020; BARONE *et al.*, 2020).

Diante do exposto, é inegável a existência de uma certa dependência do serviço público de saúde por parte do paciente diabético, seja desde o acompanhamento ambulatorial, até o fornecimento dos insumos para controle de sua doença, como medicações, glicosímetro e fitas de teste de glicemia. Nesse contexto, com a política sanitária de isolamento social, a vida desses pacientes sofreu um impacto negativo no controle e acompanhamento da doença, afirmação essa corroborada por um estudo recente realizado pela Universidade de São Paulo (USP) por Apicella *et al.* (2020). Nele, foi atestado que dentre as principais consequências da pandemia da COVID-19, a mais impactante foi a redução drástica na prática de atividades físicas, estimulada pelos chamados "lockdowns", relatada por 59,5% dos avaliados, atingindo 95,1% dos pacientes diabéticos. Entre os que monitoravam a glicemia em casa, a maioria (59,4%) apresentou um aumento de 20% nas taxas glicêmicas, em relação ao período anterior à pandemia. Quanto a consultas médicas e/ou exames de rotina, 38,4% dos diabéticos postergaram a realização destes procedimentos. Ademais, um dado alarmante que chamou a atenção nesse estudo foi que a estratégia do governo federal em distribuir medicamentos e suprimentos médicos que durasse 90 dias, foram eficazes para apenas 21% dos pacientes, o que certamente comprometerá a história natural da doença dessas pessoas.

A preocupação com os pacientes diabéticos, em específico, se justifica pelas descobertas mais recentes sobre a fisiopatologia viral associada à comorbidade hiperglicêmica sobreposta. Evidências apontam, que há um tropismo do SARS-Cov-2 para com os receptores de ECA-2 presentes nas células β pancreáticas. O efeito disso, é uma perda aguda da capacidade secretora de insulina, que associada a uma condição de estresse metabólico e de altas concentrações de citocinas inflamatórias, pode haver a uma rápida deterioração metabólica com o desenvolvimento de cetoacidose diabética ou estado hiperosmolar hiperglicêmica (JEONG *et al.*, 2020; BARONE *et al.*, 2020).

Isto posto, a abordagem desses pacientes, tanto na tenção primária, como nos demais serviços de saúde, deve ser realizada de forma rápida e efetiva, para reduzir os riscos de agravos e a até de óbito desse paciente. Nesse caso, devem ser reforçadas as estratégias adequadas e oportunas para o controle da glicose pré-hospitalar e intra-hospitalar dentro da faixa terapêutica, ou seja, glicemia plasmática entre 72-144 mg/dL e hemoglobina glicada menor do que 7%. Fora essas recomendações, até o momento, não há nenhum tratamento específico com eficácia e segurança confirmadas contra a COVID-19. Experimentalmente, as duas medicações mais promissoras são o Remdesivir e a Dexametasona que devem ser reservados para os casos graves e/ou críticos (SACKS *et al.*, 2020).

CONCLUSÃO

A pandemia causada pelo SARS-CoV-2 gerou uma crise socioeconômica e também de

saúde coletiva, sem precedentes. Como o diabetes é um dos fatores de alto risco para a COVID-19, com alta morbidade e mortalidade, os diabéticos requerem atenção e cuidado adequado e em tempo hábil, visto que, a sobrevivência das células β e, portanto, o estado glicêmico dessas pessoas está sujeito a fortes e graves alterações patológicas provocadas pelo vírus.

Sendo assim, as medidas de suporte a esses cidadãos ainda precisam ser corrigidas pois, os efeitos negativos de adiamento de consultas médicas, redução da atividade física e abstenção de coleta de medicamentos e insumos podem ser decisivos para o aumento da morbimortalidade dessas pessoas e, portanto, devem ser prevenidas e combatidas com rigor e seriedade.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

APICELLA, M. *et al*. COVID-19 in people with diabetes: understanding the reasons for worse outcomes. The Lancet Diabetes & Endocrinology, v.8, n.9, p.782-792, 2020.

BARONE, M.T.U. *et al*. The impact of COVID-19 on people with diabetes in brazil. Diabetes Research And Clinical Practice, v. 166, p. 1-15, 2020.

BRASÍLIA. L.F.S. Agência Nacional de Saúde. ANS orienta: consultas, exames e cirurgias que não sejam urgentes devem ser adiados. 2020. Disponível em: http://www.ans.gov.br/aans/noticias-ans/consumidor/5426. Acesso em: 17 mar. 2020.

GENEBRA. K.Z. Organização Mundial de Saúde. Folha informativa COVID-19 - Escritório da OPAS e da OMS no Brasil. 2020. Disponível em: https://www.paho.org/pt/covid19. Acesso em: 08 dez. 2020.

JEONG, I.K. *et al*. Diabetes and COVID-19: global and regional perspectives. Diabetes Research and Clinical Practice, v. 166, p. 1-15, 2020.

LI, Z. *et al*. From the insight of glucose metabolism disorder: oxygen therapy and blood glucose monitoring are crucial for quarantined covid-19 patients. Ecotoxicology and Environmental Safety, v. 197, p. 1-4, 2020.

SACKS, L.J. *et al*. Considerations for people with diabetes during the coronavirus disease (COVID-19) pandemic. Diabetes Research and Clinical Practice, v. 166, p. 1-11, 2020.

Capítulo 28

A EFICÁCIA DA HIDROXICLOROQUINA E DA CLOROQUINA COMO PROFILAXIA E TERAPIA DA COVID-19 – UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

ANA CAROLINA WEGMANN VILLELA1
BEATRIZ DE FARIA CHAIMOWICZ1
BRUNO PETROCCHI VIEIRA DE MENEZES1
CAIO SOUZA LIMA MAFRA1
CAMILA HOSTALACIO DUARTE COUTINHO1
CLARA CHAGAS BARBOSA SANTOS1
CLARA RUBIÃO PIMENTA1
DANIELA DINIZ MARTINS DA SILVA1
DAVID BASTOS VIEIRA DA FONSECA1
NARA MARIA MEIRA VALADARES1

1Acadêmico de medicina da Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais2Discente – Medicina Universidade de Rio Verde.

Palavras-chave: Infecções por coronavírus; Covid-19; Hidroxicloroquína; Cloroquina.

INTRODUÇÃO

Em 31 de dezembro de 2019 a Organização Mundial da Saúde foi notificada sobre um *cluster* de casos de pneumonia de causa desconhecida na região de Wuhan, na província de Hubei - China. A doença, hoje conhecidamente causada pelo vírus SARS-CoV-2 e denominada *Coronavirus Disease* 2019 (COVID-19), já infectou mais de 130 milhões de pessoas e levou a quase 3 milhões de óbitos globalmente em pouco mais de um ano de vigência da pandemia (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021).

Os coronavírus são denominados desta maneira devido a morfologia microscópica similar a uma coroa e foram isolados pela primeira vez em 1937. Os coronavírus comuns, são os alpha coronavírus (229E e NL63) e os beta coronavírus (OC43 e HKU1), sendo que grande parte da população irá se infectar por esse microrganismo em algum momento de sua vida (CONASS, 2020). Os surtos causados por infecções virais ocorrem de forma constante, sendo que vários circulam no meio ambiente concomitantemente, como o rinovírus, o influenza, o adenovírus e, até mesmo, outros coronavírus. Em sua maioria, todos geram sintomas respiratórios e têm vacina como profilaxia (CONASS, 2020).

O novo coronavírus, conhecido como SARS-CoV-2, é um beta coronavírus do mesmo subgênero da Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS) e tem período de incubação que varia de 0 a 14 dias. Cada infectado transmite, em média, para dois a três indivíduos (alta transmissibilidade) (CONASS, 2020; MCINTOSH, 2020; RAZAI *et al.*, 2020). Essa transmissão se dá por via respiratória, por meio de gotículas de secreção expelidas em tosse, espirro e coriza. O Ministério da Saúde reconhece como únicos métodos eficazes de prevenção: a vacinação, a lavagem de mãos com álcool 70% ou com desinfetantes, uso de máscaras faciais e EPI's (luvas, avental, proteção ocular), distanciamento social de pelo menos 1 metro e a prática de etiqueta respiratória (CONASS, 2020).

O diagnóstico dos pacientes deve ser feito de maneira conjunta entre avaliação clínica e exames laboratoriais. Os exames utilizados nesse caso são o RT-PCR em tempo real (padrão ouro), os testes rápidos que detectam antígenos específicos (imunocromatografia) e o teste de anticorpos a partir do 8º dia de sintomas e com mínimo de 72 horas assintomático, que busca a presença de IgG e IgM na corrente sanguínea. Um caso suspeito de COVID-19 e com resultado negativo no teste de *Polimerase Chain Reaction* (PCR) não descarta a possibilidade de infecção, visto que existem vários fatores que podem influenciar no resultado (SAPS, 2020).

Os sintomas causados pela enfermidade podem ser divididos em: Síndrome Gripal Leve (SG) ou Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG). A SG se baseia em casos mais comuns, cursando com febre (maior ou igual a 37,8ºC), tosse, mialgia, desconforto respiratório leve e fadiga. 15% dos pacientes infectados relataram a tríade de febre, tosse e dispneia. Em idosos, incluem-se nesses critérios, a presença de síncope, sonolência excessiva ou inapetência (CONASS, 2020).

Já os pacientes com SRAG podem apresentar dispneia grave, taquipneia (>30), pressão torácica, saturação de O_2 menor que 95% sem suporte ventilatório ou cianose central. Em crianças, podem ser observados tiragem intercostal, desidratação e batimento de asa nasal. Essa forma representa um estágio de gravidade e que requer cuidado hospitalar emergencial (CONASS, 2020; WHO, 2020; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010). Sintomas

menos comuns, são a anorexia, a produção de escarro, coriza, tonturas, dor de garganta, cefaleia, dor abdominal, diarreia, náuseas/vômitos, congestão conjuntival, anosmia e fantosmia. As presenças desses fatores podem ou não estar relacionados com risco de evolução da doença para a forma grave (CONASS, 2020).

É mandatória a notificação imediata, em casos de Síndrome Gripal e de confirmação diagnóstica de COVID-19 (SAPS, 2020). Os pacientes infectados, por sua vez, são assintomáticos ou oligossintomáticos em 80% dos casos. Os outros 20% constituem-se de pessoas com dificuldade respiratória e que necessitam de atendimento hospitalar. Desses, apenas 5% irão demandar suporte ventilatório (CONASS, 2020).

A letalidade é variável, sendo responsabilidade da equipe de saúde avaliar a idade e as condições clínicas, para então realizar a conduta ideal. A taxa de letalidade na China é de menos de 5% em pacientes com faixa etária entre 10 a 60 anos. Todavia, alcança 8% em pacientes de 70-79 anos e 14,8% em pacientes acima ou igual a 80 anos (SAPS, 2020). Os grupos de risco para desenvolvimento de SRAG por COVID-19 são idosos acima de 60 anos, imunocomprometidos (câncer, HIV, uso de corticosteroides em longo prazo), gestantes, portadores de doenças crônicas (doenças cardíacas, diabetes *mellitus*, doença renal crônica, doenças pulmonares crônicas como DPOC e asma, anemia falciforme, entre outros) (CONASS, 2020).

Os casos leves a moderados podem ser atendidos em serviços básicos de saúde e apenas casos graves, nos quais a internação é fundamental para a sobrevida do indivíduo, serão encaminhados para a rede de urgência e emergência (CONASS, 2020; WHO, 2020; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013).

O manejo terapêutico utilizado no momento baseia-se fundamentalmente em medidas não-farmacológicas, como isolamento domiciliar de 14 dias após o aparecimento de sintomas, repouso, hidratação e alimentação adequada. O uso de analgésicos e de antitérmicos também são recomendados para alívio de dor e febre (WHO, 2020; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013). O contexto pandêmico desafia os pesquisadores a procurarem uma solução farmacológica que previna a ocorrência da "tempestade de citocinas" e evite a evolução para uma SRAG. O único medicamento com eficácia validada após estudos científicos é a Dexametasona - apenas em cenários de gravidade (HORBY *et al*. 2021; YANG *et al.*, 2020).

Com isso, cientistas em todo o mundo iniciaram incessantes buscas empíricas por métodos capazes de prevenir e tratar a doença, ou, ao menos, diminuir sua morbimortalidade. A divulgação de estudos em 2020 que demonstravam a eficácia *in vitro* da atividade antiviral dos medicamentos Hidroxicloroquina (HCQ) e Cloroquina (CQ), da classe das aminoquinolonas, usados na modalidade *off-label*, levou ao aparecimento de "*fake news*" acerca da eficácia das medicações na prevenção e combate ao SARS-CoV-2 em seres humanos, o que motivou exponencial crescimento na venda desses medicamentos e a automedicação pela população brasileira e mundial (LIU *et al.*, 2020; YAO *et al.*, 2020; WANG *et al.*, 2020).

No Brasil, a HCQ e a CQ são usadas desde o ano de 1944, assumindo importante papel no tratamento e profilaxia da malária como primeira droga produzida em larga escala e, posteriormente, no tratamento de doenças reumáticas, devido à constatação de seus efeitos imunomoduladores. Assim, podem ser consideradas opções terapêuticas para pacientes portadores de lúpus eritematoso sistêmico e

artrite reumatoide. A absorção dessas drogas gira em torno de 70%, e apresentam meia-vida de 4 horas (MENEZES *et al.*, 2020).

A distribuição nos tecidos é ampla, e há acúmulo nos músculos, fígado, baço, rim, pulmão, elementos sanguíneos, glândulas suprarrenais, pituitárias e tecidos contendo melanina. Sua excreção é feita majoritariamente por *clearance* renal. Como a cloroquina penetra na maioria dos tecidos, tem um grande volume de distribuição. Dessa forma, os níveis séricos do medicamento podem ser mantidos por até dois meses (WARHURST *et al.*, 2003). Seus efeitos colaterais incluem cefaleia, tontura, desconforto abdominal, vômitos e diarreia.

A cloroquina também pode produzir prurido transitório, não responsivo a anti-histamínicos em alguns pacientes, especialmente em populações africanas (EKPECHI & OKORO, 1964), sendo as reações adversas graves extremamente raras. Esse medicamento é administrado apenas por via oral, já que a via intravenosa pode ser altamente tóxica (SCOTT, 1950).

MÉTODO

Trata-se de uma revisão sistemática realizada em artigos de janeiro de 2021 a março de 2021, por meio de investigação e pesquisa sistemática nas bases de dados *PubMed* e *MEDLINE*.

Os termos utilizados na pesquisa dos artigos foram: *"hydroxychloroquine", "chloroquine", "chloroquine diphosphate", "covid-19", "SARS-CoV-2", "randomized controlled trial", "cohort"*.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas inglês e português, publicados entre março de 2020 e março de 2021, que abordem a proposta da pesquisa e classificados como estudos observacionais (preferência a estudos analíticos, como coortes) ou intervencionais (preferência a ensaios clínicos randomizados).

Tais artigos foram incluídos a partir da estratégia PICOS:

(1) População - P: Pacientes diagnosticados com COVID-19 em todos os estágios de severidade (leve, moderada ou grave), de todas as etnias e de todas as idades. Foram incluídos também pacientes sem COVID-19 e que realizaram uso da HCQ ou da CQ para profilaxia.

(2) Intervenção - I: Intervenções as quais o uso de HCQ e CQ foram justificadas visando o tratamento, a diminuição de mortalidade, a redução da carga viral, a abreviação do tempo de hospitalização ou a profilaxia pré ou pós exposição ao vírus.

(3) Comparação - C: As intervenções foram comparadas com o tratamento normal ou "*usual-care*" dos protocolos de hospitais e grandes centros de saúde. Alguns dos trabalhos se baseavam no princípio controle (HCQ/CQ) vs placebo. Os trabalhos observacionais foram divididos entre análise de tratamento HCQ vs tratamento sem HCQ.

(4) *Outcome* - O: Mortalidade por todas as causas, piora/melhora clínica, necessidade de internação, de cuidados intensivos ou de ventilação mecânica, tempo para melhora clínica ou para cura virológica medida por RT-PCR.

(5) Tipos de estudos - S: Estudos publicados. Foram excluídos trabalhos científicos não publicados até o momento da pesquisa.

20 estudos foram selecionados de forma randomizada por dois autores (escolhidos também de forma aleatória). Artigos relevantes nas referências dos estudos encontrados que se encaixavam na proposta do projeto também foram incluídos ao trabalho.

RESULTADOS

Tabela 28.1. Divisão dos estudos analisados.

Título	Autores	Método	Resultado
Hydroxychloroquine in the treatment of covid-19: a multicenter randomized controlled study	Abd-elsalam *et al*. (2020)	-Ensaio clínico multicêntrico, randomizado, e aberto/*open-label*. -Foi conduzido em três grandes hospitais do Egito. -Objetivo: avaliação da eficácia e segurança da HCQ adicionada no tratamento padrão de pacientes infectados com a COVID-19. -HCQ 400 mg/2x/dia (Dia 1) e 200 mg/2x/dia (Restantes) VS *usual-care*. -N=175 (idade média 40.72 ± 19.32). -N=97 randomizados com HCQ x n=97 grupo controle.	Em um período de 4 semanas, não houve diferença significativa entre os dois grupos em relação aos parâmetros laboratoriais e necessidade de ventilação mecânica (P = 0,75). Além disso, também não houve diferença significativa na mortalidade: seis pacientes (6,2%) morreram no grupo HCQ, e cinco pacientes (5,2%) morreram no grupo controle. Também não houve diferença na evolução clínica após 28 dias.
Efficacy and safety of hydroxychloroquine vs placebo for pre-exposure sars-cov-2 prophylaxis among health care workers: a randomized clinical trial.	Abella *et al*. (2020)	- Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controle-placebo. - Objetivo: Avaliar a eficácia da HCQ como estratégia de profilaxia pré-exposição da COVID-19. -N=132 profissionais da área de saúde (idade média de 33 anos), 125 assintomáticos e negativos para SARS-CoV-2 no *swab* nasofaríngeo. - 64 participantes no grupo placebo x 61 no grupo HCQ. - Grupo HCQ: dose de 60 mg/dia por 8 semanas.	Não houve diferença significativa na porcentagem de infecção entre os dois grupos (4 de 64 placebo [6.3%] x 4 de 61 HCQ [6.6%]; Pvalue > 0.99). A avaliação por *swab* nasofaríngeo na quarta e na oitava semana ou baseado nos sintomas dos pacientes. Nenhum dos 8 participantes que adquiriram COVID-19 foram a óbito ou tiveram sintomas graves. Nenhum paciente que recebeu mais de 1 dose de HCQ contraiu reações adversas cardíacas ou mudanças no intervalo QTc ao ECG. Entretanto, os eventos adversos gerais ocorreram em maior número no grupo HCQ comparado ao placebo (45% VS 26%; Pvalue = 0.03), como a diarreia (32% VS 12%; Pvalue = 0.01). 22 participantes abandonaram o estudo: 12 do grupo HCQ e 10 do placebo (P=73). Eles foram acompanhados por 8 semanas totais para completar procedimentos do estudo e para fornecer informações sobre possíveis sintomas e reações. O estudo foi terminado de forma

			precoce após análise.
Hydroxychloroquine as postexposure prophylaxis to prevent severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection	Barnabas *et al*. (2021)	-Ensaio domiciliar randomizado, duplo-cego, placebo-controle de profilaxia pós-exposição com HCQ. -Objetivo: Testar a HCQ como profilaxia pós-exposição para infecção por SARS-CoV-2. -Os participantes foram indivíduos com contatos próximos recentemente expostos (<96 horas) a pessoas com infecção por SARS-CoV-2 diagnosticada. -N=829 participantes totais. -N= 407 HCQ VS 422 placebos. - Grupo HCQ recebeu 400 mg/dia por 3 dias seguidos por 200 mg/dia por 11 dias.	Entre os 689 (89%) participantes que eram SARS-CoV-2 negativos no início do estudo, não houve diferença entre os grupos de HCQ e controle na aquisição de SARS-CoV-2 no dia 14 (53 versus 45 eventos; razão de risco ajustada, 1,10 [IC de 95%, 0,73 a 1,66]; P> 0,20). A HCQ não conseguiu alcançar efeito clínico significativo. A frequência de participantes que experimentaram eventos adversos foi maior no grupo HCQ do que no grupo controle (66 [16,2%] versus 46 [10,9%], respectivamente; P = 0,026) Três participantes (0,4%) experimentaram eventos adversos graves que foram avaliados como não relacionados ao medicamento do estudo, e 1 participante teve um evento adverso grave que foi avaliado como relacionado ao medicamento do estudo. No geral, 39 participantes (4,7%) tiveram eventos adversos de grau 2 ou superior: 4,7% (19 de 407) no grupo de HCQ e 4,7% (20 de 422) no grupo de controle.
A randomized trial of hydroxychloroquine as postexposure prophylaxis for covid-19	Boulware *et al*. (2020)	-Ensaio clínico randomizado, duplo cego, controle-placebo nos EUA e no Canadá. - Objetivo: verificar a eficácia da HCQ com profilático pós-exposição em pacientes assintomáticos e com alto risco de exposição ao vírus. - N= 821 (média de idade de 40 anos). - 2 Grupos: 247 no grupo placebo (idade média 40) e 244 no grupo HCQ (idade média 41). - Dose de HCQ: 800 mg seguidos por 600 mg após 6h e uma dose diária de 600 mg por mais 4 dias.	- 107 (13%) dos 821 participantes desenvolveram novos casos de COVID-19, nos 14 dias que foram acompanhados - A incidência de novos casos não diferenciou significativamente no grupo que recebeu HCQ (49 de 414 [11.8%]) e o grupo controle (58 de 407 [14.3%]). Diferença de 2.4 pontos percentuais. - Foram relatadas 2 internações uma de cada grupo. - Não houve nenhum caso de arritmia ou óbito. - 10,7% dos participantes (46 no grupo HCQ e 42 do grupo placebo) não completaram a pesquisa de 14 dias. - 107 Casos positivos considerados, 20 foram confirmados pelo PCR, 87 tiveram sintomas característicos e contato próximo com casos confirmados.

Hydroxychloroquine with or without azithromycin in mild-to-moderate covid-19	Cavalcanti *et al*. (2020)	- Ensaio clínico randomizado brasileiro multicêntrico, randomizado, aberto, de três grupos e controlado, envolvendo pacientes hospitalizados com suspeita ou confirmação de Covid-19. -Objetivo: verificar a eficiência da HCQ/CQ com ou sem combinação de AZT no tratamento de COVID-19 moderada a severa. - N=667 pacientes hospitalizados (idade média de 50.3 a 14.6 anos). - 3 grupos: tratamento padrão + HCQ (400 mg duas vezes ao dia), tratamento padrão + HCQ/AZT (400 mg duas vezes ao dia mais AZT na dose de 500 mg uma vez ao dia durante 7 dias). -N=221 HCQ, 217 HCQ+AZT e 229 tratamento usual (controle).	Em comparação com o tratamento padrão, as chances proporcionais de ter uma pontuação mais alta na escala ordinal de sete pontos em 15 dias não foram afetadas pela HCQ sozinha (*odds ratio*, 1,21; intervalo de confiança de 95% [IC], 0,69 a 2,11; P = 1,00) ou HCQ mais AZT (*odds ratio*, 0,99; IC 95%, 0,57-1,73; P = 1,00). 43 participantes necessitaram ventilação mecânica (11% HCQ+AZT, 7.5% HCQ e 6.9% do grupo controle). 18 pacientes vieram a óbito (5 HCQ+AZT, 7 HCQ e 6 do grupo controle). Não houve variação significativa. O prolongamento do intervalo QT e a elevação dos níveis das enzimas hepáticas foram mais frequentes em pacientes que receberam HCQ, individualmente ou com AZT, do que naqueles que não estavam recebendo nenhum dos dois medicamentos.
Observational study of hydroxychloroquine in hospitalized patients with covid-19	Geleris *et al*. (2020)	- Estudo observacional com análise de sobrevivência com Regressão de Cox ou Modelo de Riscos Proporcionais. - Objetivo: ver a eficácia da HCQ em pacientes hospitalizados por COVID-19 nos EUA. - N=1376 - 811 (58.9%) receberam tratamento com HCQ e 565 (41.1%) não receberam; - 811 pessoas tratadas com HCQ (600 mg/2x/dia no primeiro dia e 400 mg/dia por 4 dias) VS 565 tratadas sem HCQ.	45.8% foram tratados nas primeiras 24 horas após se apresentarem à sala de emergência, e 85.9% dentre as 48 primeiras horas. Pacientes tratados com HCQ apresentaram-se mais graves do que o restante, com a relação PaO_2/FiO_2 = 223 VS 360. Na análise principal, não houve uma associação significativa entre o uso de HCQ e intubação ou óbito (*hazard ratio*, 1.04, intervalo de confiança 95%).
Effect of hydroxychloroquine in hospitalized patients with covid-19.	Horby *et al*. (2020)	- Ensaio clínico randomizado, *open-label* com pacientes hospitalizados por COVID-19 realizado pelo grupo RECOVERY no Reino Unido. - Estudo de março de 2020 à junho de 2020, visando avaliar o efeito da HCQ em pacientes hospitalizados por COVID-19. - Análises feitas a partir do princípio *Intent-To-Treat* (ITT).	Pacientes que receberam a HCQ foram menos propensos a receber alta do hospital com vida em 28 dias do que aqueles no grupo de tratamento usual (59,6% VS 62,9%; razão de taxas, 0,90; intervalo de confiança de 95%, 0,83 a 0,98), após uso da estimativa Kaplan-Meier. A mortalidade em 28 dias não teve diferença significativa entre os

		- 11.197 foram submetidos a randomização (Idade média de 65.4±15.3 anos). - N=1561 grupo HCQ e -N=3155 grupo controle. -Dose de 800 mg inicialmente + 400 mg 12 horas após a primeira dose e seguimento por 9 dias.	dois grupos (rate ratio, 1.09; 95% [CI], 0.97 para 1.23; Pvalue = 0.15). Além disso, pacientes que não estavam em ventilação mecânica no início do estudo tiveram uma frequência maior de ventilação mecânica invasiva ou óbito no grupo da HCQ (30,7% vs. 26,9%; relação de risco, 1,14; intervalo de confiança de 95%, 1,03 a 1,27), somando também mais mortes cardíacas nesse grupo (total de 0,4 pontos percentuais).
Hydroxychloroquine in the treatment of outpatients with mildly symptomatic covid-19: a multi-center observational study	Ip *et al*. (2021)	-Estudo de coorte retrospectivo, observacional e multicêntrico a partir de dados eletrônicos da rede *Hackensack Meridian Health* (HMH) em New Jersey, EUA por 39 dias. - Objetivo: avaliar a eficácia da HCQ no tratamento de pacientes com COVID-19. -N= 1.067 pacientes (97 no grupo HCQ e 970 no grupo sem HCQ). -Foram comparados os resultados dos subgrupos em um modelo logístico multivariável com correspondência de propensão -Dose de HCQ foi de 400 mg/dia, 2 vezes no primeiro dia, 1 vez nos dias 2-5 e 200 mg/3x/dia.	21,6% com exposição ambulatorial à HCQ foram hospitalizados e 31,4% sem exposição foram hospitalizados. Na análise de regressão logística multivariável primária com correspondência de propensão, houve uma associação entre a exposição à HCQ e uma diminuição da taxa de hospitalização por COVID-19 (OR 0,53; IC 95%, 0,29, 0,95). 3.1% do grupo HCQ e 4.3% do grupo sem-HCQ necessitaram de cuidados intensivos. 2 (2.1% dos pacientes do grupo HCQ foram à óbito VS 44 (4,5%) do grupo sem o tratamento. As análises de sensibilidade revelaram associações semelhantes. Eventos de prolongamento do QTc (intervalo QT alargado no ECG) ocorreram em 2% dos pacientes prescritos com HCQ sem eventos de arritmia relatados entre aqueles com dados disponíveis.
A pragmatic randomized controlled trial reports lack of efficacy of hydroxychloroquine on coronavirus disease 2019 viral kinetics	Lyngbakken *et al*. (2020)	- Ensaio clínico controlado norueguês, randomizado, pragmático, de centro-único, de dois grupos, aberto e sequencial. - Objetivo: ver o impacto da HCQ na cinética viral. Análise "intent-to-treat" (ITT). - N=53 pacientes hospitalizados por COVID-19 moderada à grave (idade média de 62 anos). - N=27 pacientes randomizados com sulfato de HCQ (400 mg/2x/dia) mais tratamento padrão.	Concluiu-se que a terapia com HCQ (0.24 [95% CI 0.03 para 0.46] Log10 cópias de RNA/mL/24 h) não teve impacto na quantidade viral após PCR orofaríngeo dos pacientes admitidos no hospital com COVID-19 em sua forma moderadamente severa, quando comparados ao grupo de tratamento usual (0.14 (95% CI −0.10 para 0.37) log10 Cópias de RNA /mL/24h – taxa da diferença de redução entre os dois grupos = 0.11 [95% CI −0.21 para 0.43] log10). A análise utilizada foi a de um modelo linear generalizado misto. Portanto, a terapia com HCQ não foi capaz de causar redução viral

		- N=26 pacientes com apenas tratamento padrão.	significativa em pacientes infectados. Além disso, não foram observadas também diferenças estatísticas na ocorrência de eventos adversos e na mortalidade após 30 dias.
Outcomes of hydroxychloroquine usage in united states veterans hospitalized with covid-19.	Magagnoli *et al*. (2020)	- Estudo retrospectivo de registros médicos eletrônicos. - Objetivo: Procurar relação de redução da mortalidade e redução da necessidade de ventilação mecânica com o tratamento de HCQ ou HCQ+AZT em pacientes com COVID-19. - N= 807 pacientes dos EUA (veteranos de guerra) com COVID-19 confirmada. - 3 grupos: HCQ (n=198), HCQ+AZT (n=214) e sem-HCQ (n=395) - Dose de HCQ: 200 mg/2x/dia.	Mortalidade sem ajuste: HCQ (19.2%) / HCQ+AZT (22.9%) / Sem-HCQ (9.4%). *Odds* de mortalidade por qualquer causa foi maior nos pacientes recebendo HCQ após ajuste de *Hazard Ratios* (1.83; intervalo de confiança de 95% [CI], 1.16 -- 2.89; p = 0.009). Os riscos ajustados de ventilação mecânica e morte após ventilação mecânica dos grupos HCQ e HCQ+AZT não foram significativamente diferentes ao serem comparados com o grupo sem-HCQ.
A cluster-randomized trial of hydroxychloroquine for prevention of covid-19.	Mitjà *et al*. (2021)	- Ensaio clínico randomizado de Cluster, *open-label*, fase 3, na Catalunha (Espanha) entre março de 2020 à abril 2020. - Objetivo: avaliar a eficácia da HCQ como profilaxia pós-exposição ao vírus SARS-CoV-2. - Análises primárias feitas a partir do princípio *Intent-To-Treat* (ITT). - N=2314 contatos saudáveis de 672 pacientes com COVID-19. - 1116 foram incluídos aleatoriamente no grupo HCQ e 1198 receberam tratamento comum. - 95 clusters por grupo de pesquisa. -800 mg/1x no primeiro dia mais 400 mg/dia por 6 dias.	Em relação à incidência de COVID-19 sintomática confirmada por PCR, os resultados foram semelhantes nos grupos de HCQ e de tratamento usual (5,7% e 6,2%, respectivamente; razão de risco, 0,86 intervalo de confiança de 95%, 0,52 a 1,42]). O uso de HCQ não foi associado a uma menor incidência de transmissão da SARS-CoV-2 do que o tratamento usual (18,7% e 17,8%, respectivamente). Além disso, a incidência de eventos adversos não sérios foi maior no grupo da HCQ ao serem comparados com o grupo de tratamento usual (56,1% VS 5,9%, respectivamente).
Hydroxychloroquine for early treatment of adults with mild Covid-19: a randomized –	Mitjà *et al*. (2020)	- Ensaio clínico randomizado, multicêntrico, *open-label* na Catalunha (Espanha); - Objetivo: determinar a eficácia da HCQ como tratamento precoce baseado na carga viral.	- Redução viral sem diferenças significativas nos dois grupos no 3 dia (−1.41 VS −1.41 log10 cópias/mL, d=0.01; CI 95%, -0.28 para 0.29). - Redução viral sem diferenças significativas no 7 dia (−3.37 VS

controlled trial.		-N=293 pacientes (157 controles x 136 intervenções); - Pacientes com <5 dias de sintomas: Receberam HCQ x Não receberam ("usual care"). -800 mg/1x no primeiro dia mais 400 mg/dia por 6 dias.	−3.44; d=−0.07; CI 95%, −0.44 para 0.29). - Tratamento não diminuiu o risco de hospitalização (5.9% HCQ, 8 de 136) VS (7.1% não-HCQ, 11 de 157), com *Risk Ratio* = 0.75; CI 95%, 0.32 para 1.77). - Tratamento não abreviou o tempo de resolução dos sintomas (12 dias controle VS 10 dias HCQ). - Nenhum dos pacientes da amostra morreu ou necessitou ventilação mecânica.
Randomized double-blinded placebo-controlled trial of hydroxychloroquine with or without azithromycin for virologic cure of non-severe Covid-19.	Omrani *et al*. (2020)	- Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controle-placebo da Q-Protect (Qatar). - Objetivo: avaliar a eficácia da HCQ com ou sem AZT quanto a cura virológica de casos não-severos de COVID-193 - Grupos: Placebo, HCQ oral (600 mg, diário por 1 semana) e HCQ oral + AZT (500mg dia 1, 250 mg diário até o 5º dia). - N=456 - 152 pacientes nos 3 grupos, sendo eles indivíduos não hospitalizados: assintomáticos ou com sintomas leves.	- A presença viral foi constatada por meio do exame de reação da cadeia da polimerase (PCR) nos dias 6 e 14. - A análise "*Intent-To-Treat"* (ITT - CI 95% e teste X^2) não constatou diferença estatística (p=0.821) na proporção de pacientes que obtiveram cura virológica no 6º dia entre os três grupos estudados (HC+AZ 16/152 [10·5%], HC 19/149 [12·8%], placebo 18/147 [12·2%]). - O mesmo valeu para a avaliação no 14º dia (HC+AZ 30/149 [20·1%], HC 42/146 [28·8%], placebo 45/143 [31·5%] -- p=0.072). - Tratamento com HCQ ou com HCQ+AZT não facilitou a cura virológica em pacientes com sintomas leves ou assintomáticos para infecção pelo vírus SARS-CoV-2. - 9 pacientes do grupo placebo, 6 pacientes do grupo HCQ e 6 do grupo HCQ+AZT receberam outros medicamentos de fora do estudo durante a pesquisa (p=0.716)
Hydroxychloroquine as pre-exposure prophylaxis for coronavirus disease 2019 (covid-19) in healthcare workers: a randomized trial	Rajasingham *et al*. (2020)	- Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controle VS placebo, realizado nos EUA e no Canadá. - Objetivo: verificar a eficácia da HCQ como profilaxia pré-exposição ao vírus SARS-CoV-2. -N=1483 trabalhadores da área da saúde (idade média de 41 anos, 51% eram mulheres).	No grupo com HCQ profilática 1x por semana, o *Hazard Ratio* foi de 0.72 (CI 95%, p=0.18) e o grupo com doses duplas semanais teve HR de 0.74 (CI 95%, p=0.22), ao serem comparados ao placebo. A concentração de HCQ no sangue foi de 98 ng/mL no tratamento de dose única semanal e 200 ng/mL no tratamento de dose dupla. A concentração de HCQ não se alterou em pacientes que adquiriram

		- 3 grupos: dose única de HCQ, dose dupla HCQ por semana (ambos os grupos recebendo a medicação por um período de 12 semanas, após uma dose de ataque inicial de 400 mg) e o grupo placebo. -N=494 no grupo HCQ 1x/semana, 495 HCQ 2x/semana VS 494 no grupo placebo.	COVID-19 (154 ng/mL) ao serem comparados aos participantes sem COVID-19 (133 ng/mL, p=0.08). Portanto, a partir deste estudo é possível concluir que uma profilaxia de pré-exposição com HCQ uma ou duas vezes por semana não reduziu significativamente os casos laboratoriais confirmados de COVID-19 dentre os profissionais de saúde testados.
Effect of pre-exposure use of hydroxychloroquine on covid-19 mortality: a population-based cohort study in patients with rheumatoid arthritis or systemic lupus erythematosus using the opensafely platform	Rentsch *et al.* (2021)	- Estudo de coorte observacional pré-especificado utilizando dados eletrônicos de registros de saúde de práticas de cuidados primários e registros de óbitos na plataforma openSAFELY. - Objetivo: descobrir o real efeito profilático da HCQ em pacientes com artrite reumatoide e lúpus eritematoso sistêmico pré-exposição à COVID-19. - Uso do método de regressão de Cox para estimar a associação entre usuários de HCQ e não usuários e as taxas de mortalidade. -N= 194.637 - N=30.569 (15.7%) receberam 2 ou mais doses de HCQ no total. - Dose de HCQ: na Inglaterra era de 200 mg/dia ou 400 mg/dia. -N=164.068 no grupo sem HCQ.	Dos 547 óbitos por COVID-19 entre indivíduos com artrite reumatoide ou lúpus eritematoso sistêmico, 70 eram usuários crônicos de HCQ. Sendo a mortalidade cumulativa padronizada estimada de 0,23% (IC 95% 0 · 18–0 · 29) entre os usuários e 0,22% (0 · 20–0 · 25) entre não usuários ao final do seguimento. A diferença de risco cumulativo absoluto foi de 0,08% (IC 95% – 0,051 a 0,066). Em análises não ajustadas, usuários de HCQ tiveram uma diminuição do risco de mortalidade de COVID-19 (HR 0 · 78, 95% CI 0 · 60-1 · 00). Após o ajuste para idade e sexo, não houve mais qualquer evidência de associação (HR 1 · 08, 0 · 84–1 · 40). Ao analisar populações de artrite reumatoide e lúpus eritematoso sistêmico separadamente, não foi observado nenhum efeito significativo do uso de HCQ. Os resultados de todas as análises de sensibilidade forneceram resultados para análises primárias. Em análises de viés quantitativo, os valores da associação ajustada por viés variaram de HR 0 · 97 (95% CI 0 · 75-1 · 26) a HR 1 · 09 (0 · 84–1 · 40). Uso de HCQ não foi associado ao resultado de controle negativo de mortalidade não COVID-19 após ajuste para idade e sexo (HR 1,00, IC 95% 0,87-1,15).
Efficacy of hydroxychloroquine and tocilizumab in patients with covid-19: single-	Roomi *et al.* (2020)	- Estudo coorte retrospectivo em um único centro nos EUA. - Objetivo: verificar a eficácia da HCQ e do Tocilizumab (TCZ) no tratamento da COVID-19. - N=176 pacientes hospitalizados e com COVID-19	Sem diferenças de mortalidade em pacientes hospitalizados entre controle e grupo HCQ (aOR=1.6 e P=0.54). Maior risco de óbito em pacientes em tratamento com HCQ. Não foram observadas diferenças na mortalidade também no grupo

center retrospective chart review.		cnfirmada. - 144 HCQ (idade média de 63.75 anos) e 32 Sem-HCQ (idade média de 65.87 anos).	TCZ e sem-TCZ. Sem diferença nos parâmetros de Dímero-D e Proteína C reativa nos dois grupos após 7 dias de hospitalização. Odds ratio similar nos dois grupos (HCQ e sem-HCQ) a respeito de pacientes que evoluíram para UTI (aOR=0.9 - P=0.84), ventilação mecânica invasiva (aOR=1.2 - P=0.68), insuficiência renal aguda necessitando diálise (aOR=0.34 - Pe=0.19) ou alta hospitalar (aOR=1.15 - P=0.74).
Association of treatment with hydroxychloroquine or azithromycin with in-hospital mortality in patients with covid-19 in new york state	Rosenberg *et al*. (2020)	-Estudo coorte restrospectivo, multicêntrico dos EUA. -Objetivo: analisar a eficácia da HCQ e da AZT combinadas ou não como prevenção da mortalidade em pacientes contaminados por COVID-19. - N=1438 (idade média de 63 anos) divididos em 4 grupos de análise. - Análise feita pelo modelo de riscos proporcionais de Cox ajustados. - N=735 no grupo HCQ+AZT. - N=271 HCQ sozinha. - N=211 AZT sozinha. - N=221 sem nenhuma droga.	A probabilidade de morte para pacientes que receberam HCQ + AZT foi 189/735 (25,7% [95% CI, 22,3% -28,9%]), HCQ sozinha, 54/271 (19,9% [95% CI, 15,2% -24,7%]), AZT sozinha, 21/211 (10,0% [IC 95%, 5,9% -14,0%]), e nenhuma droga, 28/221 (12,7% [IC 95%, 8,3% -17,1%]). Em modelos de riscos proporcionais de Cox ajustados, em comparação com pacientes que não receberam nenhum medicamento, não houve diferenças significativas na mortalidade para pacientes que receberam HCQ + AZT (HR, 1,35 [IC de 95%, 0,76-2,40]), HCQ sozinha (HR, 1,08 [95 % CI, 0,63-1,85]), ou AZT sozinha (HR, 0,56 [95% CI, 0,26-1,21]).
Effect of hydroxychloroquine on clinical status at 14 days in hospitalized patients with covid-1- a randomized clinical trial	Self *et al*. (2020)	-Ensaio clínico multicêntrico, randomizado, cego, placebo-controle de 28 dias. -Objetivo: descobrir a eficácia de HCQ no tratamento de pacientes hospitalizados por COVID-19 em 14 dias. -Realizado em 34 hospitais nos EUA, entre abril e junho de 2020. -Foram incluídos adultos hospitalizados com SRAG causada por COVID-19. -N = 479 (idade média 57 anos, 44.3% mulheres, 37.2% hispânicos/latino e 23.4% pretos).	Os dados coletados sugerem nenhuma diferença significativa entre os pacientes usuários de HCQ para os pacientes usuários de placebo, incluindo a análise de estado clínico, mortalidade, falência de órgãos, duração do uso de oxigênio, e tempo de internação hospitalar. Após 14 dias de randomização, não houve diferença significativa, mesmo entre quaisquer subgrupos pré-especificados, incluindo aqueles baseados na idade, sexo, raça / etnia, gravidade da doença de base e duração de sintomas (mediana [IQR] score, 6 [4-7] VS 6 [4-7]; aOR, 1.02 [95% CI, 0.73 para 1.42]). Pode-se afirmar o mesmo do resultado secundário, em que 10,4% no

		-N= 242 randomizados com HCQ (400 mg/2x/dia por 1 dia e 200 mg/2x/dia por 4 dias). -N=237 randomizados com placebo.	grupo da HCQ foram a óbito, comparado a 10,6% do grupo placebo (diferença absoluta de −0.2% [95% CI, −5.7% para 5.3%]; aOR, 1.07 [95% CI, 0.54 para 2.09]).
Hydroxychloroquine in nonhospitalized adults with early covid-19	Skipper *et al.* (2020)	-Ensaio clínico randomizado, multicêntrico, duplo-cego e controle/placebo realizado nos EUA e Canadá com pacientes não hospitalizados. -Objetivo: Investigar se a HCQ pode reduzir a gravidade do COVID-19 em pacientes ambulatoriais adultos. - A gravidade dos sintomas foi medida a partir da escala análoga visual de 10 pontos (0-10, sendo 0 os pacientes sem sintomas). As análises foram feitas a partir do princípio *Intent-To-Treat* (ITT). -N=423 -N=201 no grupo HCQ (800 mg + 600 mg após 6-8 horas no primeiro dia + 600 mg/dia por 4 dias). -N=194 no grupo placebo.	A mudança na gravidade dos sintomas ao longo de 14 dias não diferiu entre os grupos HCQ e placebo (diferença na gravidade dos sintomas: relativa, 12%; absoluta, -0,27 pontos [IC 95%, -0,61 a 0,07 pontos]; P = 0,117). Aos 14 dias, 24% (49 de 201) dos participantes que receberam HCQ apresentaram sintomas contínuos em comparação com 30% (59 de 194) que receberam placebo (P = 0,21). Os efeitos adversos ocorreram em 43% (92 de 212) dos participantes que receberam HCQ versus 22% (46 de 211) do placebo (P <0,001). Com o placebo, ocorreram 10 hospitalizações (2 não relacionadas ao COVID-19), incluindo 1 morte hospitalizada. Com HCQ, 4 hospitalizações ocorreram mais 1 morte não hospitalizada (P = 0,29).
Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial	Tang *et al.* (2020)	-Ensaio clínico randomizado, controlado, aberto/*open-label*, sem placebo e multicêntrico em 23 dias. -Objetivo: Avaliar a eficácia da HCQ como tratamento de pacientes com COVID-19 confirmado nos estágios moderado à grave. -N=150 (75 atribuídos a HCQ mais tratamento padrão e 75 com apenas tratamento padrão). -Grupo HCQ: 1200 mg diário por 3 dias seguido de 800 mg.	Diferença da probabilidade de conversão negativa do vírus em até 28 dias entre o grupo com tratamento padrão mais HCQ (85,4%) e o grupo com apenas tratamento padrão (89,6%) foi de apenas 4,1%. A administração de HCQ não resultou significativamente em uma probabilidade maior de conversão negativa do vírus ao ser comparada com o tratamento padrão individualizado, nos pacientes com COVID-19, principalmente na sua forma leve a moderada de modo persistente. Os efeitos adversos foram maiores nos participantes que receberam HCQ - 21 de 70 (30%), do que naqueles que não receberam - 7 de 80 (9%).

Os critérios de exclusão foram: artigos não publicados, artigos pré-publicados e estudos do tipo editorial, descritivos e de revisão sistemática com ou sem meta-análise.

Os resultados foram expostos na Tabela 28.1, visando resumir os métodos dos trabalhos, seus objetivos e os produtos obtidos em cada estudo.

DISCUSSÃO

A esperança inicial para a HCQ e CQ como terapias para pacientes infectados pela COVID-19 surgiu a partir de pesquisas *in vitro*, que corroboram com sua eficácia (LIU *et al.*, 2020; YAO *et al.*, 2020; WANG *et al.*, 2020). Esses trabalhos revelaram a capacidade desses fármacos de inibir a entrada do vírus na célula, por meio da inibição da glicosilação de receptores celulares alvo para o SARS-Cov-2, aumentando o pH endossomal (SELF *et al.*, 2020).

Além disso, a HCQ reduz a produção de diversas citocinas pró-inflamatórias que estão envolvidas no desenvolvimento da síndrome respiratória aguda, uma das manifestações severas da COVID-19. Por esses motivos, a facilidade de administração oral e a ampla disponibilidade do medicamento, em março de 2020 foi liberado o uso emergencial pelo FDA da droga. Entretanto, em julho essa liberação foi revogada, considerando que as pesquisas foram feitas *in vitro* (e não *in vivo*), a existência de diversos os efeitos adversos do fármaco e a presença de ensaios clínicos comprovando sua ineficácia (SELF *et al.*, 2020).

Dos 20 trabalhos analisados (Tabela 28.1), 6 eram estudos observacionais e 14 eram ensaios clínicos randomizados controlados. 13 comparavam o tratamento com HCQ vs tratamento usual e 7 comparavam com placebo. A composição do placebo e o tipo de tratamento usual variou entre os estudos.

3 estudos avaliaram a eficácia pré-exposição do tratamento da HCQ, e todos concluíram que não há eficácia significativa (ABELLA *et al.*, 2020; RAJASINGHAM *et al.*, 2020; RENTSCH *et al.*, 2021). Outros 3 estudos pesquisaram sobre o efeito dessa terapêutica em casos de pós-exposição ao vírus e o resultado foi igualmente ineficaz (BARNABAS *et al.*, 2021; BOULWARE *et al.*, 2020; MITJÀ *et al.*, 2021). Os 14 estudos remanescentes avaliaram a eficácia do fármaco analisado em pacientes já positivos para COVID-19 (ABD-ELSALAM *et al.*, 2020; CAVALCANTI *et al.*, 2020; HORBY *et al.*, 2020; IP *et al.*, 2021; LYNGBAKKEN *et al.*, 2020; MITJÀ *et al.*, 2020; SELF *et al.*, 2020; SKIPPER *et al.*, 2020; ROSENBERG *et al.*, 2020; TANG *et al.*, 2020).

A mortalidade por qualquer causa foi examinada em 15 artigos (ABD-ELSALAM *et al.*, 2020; ABELLA *et al.*, 2020; IP *et al.*, 2020; CAVALCANTI *et al.*, 2020; GELERIS *et al.*, 2020; HORBY *et al.*, 2020; LYNGBAKKEN *et al.*, 2020; MITJÀ *et al.*, 2020; MAGAGNOLI *et al.*, 2020; RENTSCH *et al.*, 2021; ROOMI *et al.*, 2020; ROSEMBERG *et al.*, 2020; SELF *et al.*, 2020; SKIPPER *et al.*, 2020; TANG *et al.*, 2020). Desses, 14 concluíram que não há evidência de redução do número de óbitos após tratamento. Apenas 1 teve resultados inconclusivos a respeito da eficácia (IP *et al.*, 2021).

A viremia foi testada em 4 estudos e, unanimemente, todos chegaram a conclusão da ineficácia do tratamento para diminuir a carga viral após infecção (OMRANI *et al.*, 2020; LYNGBAKKEN *et al.*, 2020; MITJÀ *et al.*, 2020; TANG *et al.*, 2020).

A variável de evolução clínica para UTI ou necessidade de ventilação clínica foi avaliada por 13 trabalhos. Em 12 houve piora clínica

superior ao cuidado usual ou não houve variação significativa após o tratamento com HCQ (ABD-ELSALAM *et al*., 2020; BOULWARE *et al*., 2020; CAVALCANTI *et al*., 2020; GELERIS *et al*., 2020; HORBY *et al*., 2020; MAGAGNOLI *et al*., 2020; MITJÀ *et al*., 2020; ROOMI *et al*., 2020; ROSENBERG *et al*., 2020; SELF *et al*., 2020; SKIPPER *et al*., 2020; TANG *et al*., 2020;). Novamente, o estudo de Ip *et al*. (2021) foi o único a apresentar resultado positivo após o manejo farmacológico.

7 estudos analisaram o tempo de presença de sintomas com a conclusão total de que a HCQ não é capaz de antecipar o desaparecimento dos sintomas (ABD-ELSALAM *et al*., 2020; CAVALCANTI *et al*., 2020; MITJÀ *et al*., 2020; ROSENBERG *et al*., 2020; SELF *et al*., 2020; SKIPPER *et al*., 2020).

A combinação com Azitromicina (AZT) foi estudada em 5 artigos e também não demonstrou resultados significativos nas variáveis citadas (CAVALCANTI *et al*., 2020; OMRANI *et al*., 2020; MAGAGNOLI *et al*., 2020; MITJÀ *et al*., 2021; ROSEMBERG *et al*., 2020).

O estudo de Gautret *et al*. (2020) foi o único que indicou cura utilizando-se a combinação AZT+HCQ, entretanto, constatou-se viés metodológico a em sua condução e seus achados não foram incluídos nessa revisão. Isso ocorreu, pois, o ensaio clínico não é randomizado, tem uma amostra limitada (n=42 pessoas), pacientes dos grupos teste e controle atendidos em hospitais diferentes, pacientes com critério de exclusão para o grupo teste foram admitidos no grupo controle e 6 pacientes do grupo teste foram excluídos da pesquisa (3 evoluindo para UTI e 1 à óbito). Além disso, os critérios de inclusão para o grupo teste foram diferentes dos utilizados para o grupo controle (GAUTRET *et al*., 2020; CORRÊA, 2020; CORRÊA, VILARINHO & BARROSO, 2020; MACHIELS *et al*., 2020).

A presente revisão apresenta limitações e vantagens. Isso acontece devido a qualidade dos estudos avaliados abrangendo diversas metodologias, o que pode facilitar a ocorrência de viés e imprecisões nos resultados obtidos. A inclusão foi menos rigorosa, contendo trabalhos experimentais randomizados controlados e estudos observacionais (como coortes e outros retrospectivos). Apesar disso, dois autores da revisão examinaram os resultados da pesquisa de artigos e avaliaram quanto a elegibilidade deles para minimizar tendências.

Por outro lado, houve a preferência de ensaios clínicos randomizados controlados (ECRC's), que são considerados os mais fidedignos para se avaliar a eficácia de uma intervenção medicamentosa. Portanto, a evidência desse método é considerada a mais segura e garantida, ao ser comparada com os demais estudos (BHIDE *et al*., 2018; BOTHWELL & PODOLSKY, 2016).

Dos 14 estudos ECRC's, 7 foram abertos ou *open-label* e 7 foram cegos ou duplo-cegos, o que não exclui a possibilidade de falha estatística no processo de pesquisa. Todavia, existem na literatura indicações de que ensaios cegados e abertos não apresentam diferença metodológica significativa (MOUSTGAARD *et al*., 2020).

Ademais, 5 trabalhos tiveram tamanho de amostra limitado, abaixo de 200 indivíduos. Isso pode gerar resultados escassos e subestimar potenciais efeitos terapêuticos benéficos da HCQ e da CQ (SINGH *et al*., 2021).

Os resultados obtidos na pesquisa são coerentes com os achados de outras revisões sistemáticas, como a de Eze *et al*. (2021), que também realizou uma meta-análise, no *American Journal of Cardiovascular Disease*. Esse estudo avaliou 11 ensaios clínicos randomizados controlados baseado no *Guideline PRISMA* e concluiu que as evidências

de momento não demonstram benefício da HCQ ou da CQ no tratamento de pacientes com COVID-19. Foram recomendadas a realização de mais pesquisas com população amostral maior para confirmação dos resultados (EZE *et al*., 2021).

Outra revisão sistemática com meta-análise que corrobora com o estudo atual é o de Singh em 2021, publicado na *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Foram incluídos 12 ensaios clínicos randomizados controlados e concluiu-se que o tratamento HCQ não é eficaz ao ser comparada com *usual-care* ou placebo. Além disso, evidenciou-se a falha da intervenção testada em prevenir a infecção (profilaxia) ou em diminuir a progressão da doença. O resultado foi o mesmo para a combinação HCQ+AZT vs *usual-care* (SINGH *et al*., 2021).

CONCLUSÃO

Apesar de inicialmente ter-se proposto a utilização empírica da HCQ e da CQ como tratamento ou como profilaxia, tendo em vista os resultados positivos em estudos *in vitro*, faltam evidências da real eficácia desse método *in vivo*. A terapia também não foi capaz de diminuir a mortalidade ou de causar melhora no prognóstico dos pacientes analisados. Conclui-se que não existem, até o momento, intervenções medicamentosas que, comprovadamente, alcancem a cura ou a prevenção da infecção pelo SARS-CoV-2.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABD-ELSALAM, S. *et al.* Hydroxychloroquine in the treatment of covid-19: a multicenter randomized controlled study. The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene, v. 103, n. 4, p. 1635-1639, 2020.

ABELLA, B.S. *et al*. Efficacy and safety of hydroxychloroquine vs placebo for pre-exposure sars-cov-2 prophylaxis among health care workers a randomized clinical trial. JAMA Network, [*s. l.*], 2020.

BARNABAS, R.V. *et al*. Hydroxychloroquine as postexposure prophylaxis to prevent severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. Annals of Internal Medicine, [*s. l.*], 2020.

BHIDE, A. *et al.* A simplified guide to randomized controlled trials. Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica, v. 97, p.380-387, 2018.

BOTHWELL, L.E. & PODOLSKY, S.H. The emergence of the randomized, controlled trial. New England Journal of Medicine, v.375, p. 501-504, 2016.

BOULWARE, D.R. *et al*. A Randomized trial of hydroxychloroquine as postexposure prophylaxis for covid-19. New England Journal of Medicine, v. 383, n. 6, p. 517-525, 2020.

CAVALCANTI, A.B. *et al.* Hydroxychloroquine with or without azithromycin in mild-to-moderate covid-19. New England Journal of Medicine, v. 383, n. 21, p. 2041-2052, 2020.

CONASS. Guia orientador para o enfrentamento da pandemia na rede de atenção à saúde, 2020. Disponível em https://www.conass.org.br/wp-content/uploads/2020/08/Instrumento-Orientador-Conass-Conasems-2-ed-com-anexos.pdf. Acesso em 05/04/2021.

CORRÊA, M.C.D.V.; VILARINHO, L.; BARROSO, W.B.G. Controvérsias em torno do uso experimental da cloroquina/hidroxicloroquina contra a Covid-19: “no magic bullet”. Physis: Revista de Saúde Coletiva, v. 30, p. e300217, 2020.

CORREA, L. Hidroxicloroquina: o dia em que a ciência parou. Medicina Baseada em Evidências, 2020. Disponível em http://medicinabaseadaemevidencias.blogspot.com/2020/03/hidroxicloroquina-o-dia-em-que-ciencia.html. Acesso em 04/04/2021 .

CORTEGIANI, A. *et al.* A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of covid-19. Journal of critical care, v. 57, p. 279-283, 2020. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7270792/. Acesso em 02/04/2021.

EKPECHI, O.L. & OKORO, A. N. A pattern of pruritus due to chloroquine. Archives of dermatology, v. 89, n. 4, p. 631-632, 1964.

EZE, P. *et al*. Efficacy and safety of chloroquine and hydroxychloroquine for treatment of covid-19 patients-a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. American Journal of Cardiovascular Disease, v. 11, p. 93-107, 2021.

GAUTRET, P. *et al*. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of covid-19: results of an *open-label* non-randomized clinical trial. International journal of antimicrobial agents, v. 56, n. 1, p. 105949, 2020.

GELERIS, J. *et al.* Observational study of hydroxychloroquine in hospitalized patients with Covid-19. New England Journal of Medicine, v. 382, n. 25, p. 2411-2418, 2020.

HORBY, P. *et al*. Effect of hydroxychloroquine in hospitalized patients with covid-19. New England Journal of Medicine, v. 383, p. 2030-2040, 2020.

IMOTO, A.M. *et al*. Cloroquina e hidroxicloroquina no tratamento da covid-19: sumário de evidências. Comunicação em Ciências da Saúde, 2020. Disponível em: http://www.escs.edu.br/revistaccs/index.php/comunicacaoemcienciasdasaude/article/view/653/289. Acesso em 02/04/2021.

IP, A. *et al*. Hydroxychloroquine in the treatment of outpatients with mildly symptomatic covid-19: a multi-center observational study. BMC Infectious Diseases, v. 21, n. 1, p. 1-12, 2021.

LIU, J. *et al*. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting sars-cov-2 infection in vitro. Cell Discovery, v. 6, n. 1, p. 1-4, 2020.

LYNGBAKKEN, M.N. *et al*. A pragmatic randomized controlled trial reports lack of efficacy of hydroxychloroquine on coronavirus disease 2019 viral kinetics. Nature communications, v. 11, n. 1, p. 1-6, 2020.

MACHIELS, J.D. *et al*. Reply to Gautret *et al*: hydroxychloroquine sulfate and azithromycin for covid-19: what is the evidence and what are the risks? International Journal of Antimicrobial Agents, v. 56, 2020.

MAGAGNOLI, J. *et al*. Outcomes of hydroxychloroquine usage in united states veterans hospitalized with covid-19. Med, v. 1, n. 1, p. 114-127. e3, 2020.

MCINTOSH, K.M.D. Covid-19: epidemiology, virology, and prevention. Lancet Infection Disease, v. 1, p. 2019-2020, 2020.

MENEZES, C.R.; SANCHES, C.; CHEQUER, F.M.D. Efetividade e toxicidade da cloroquina e da hidroxicloroquina associada (ou não) à azitromicina para tratamento da COVID-19. O que sabemos até o momento? Journal of Health & Biological Sciences, v. 8, n. 1, p. 1-9, 2020.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Protocolo de manejo clínico de síndrome respiratória aguda grave srag. Medicina NET, 2020. Disponível em: https://www.medicinanet.com.br/conteudos/revisoes/2119/influenza_a_h1n1__protocolo_de_manejo_clinico_e_vigilancia_epidemiologica_da_influenza.htm. Acesso em 29/03/2021.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Protocolo de tratamento de influenza. Biblioteca virtual em saúde, 2017. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_tratamento_influenza_2017.pdf. Acesso em 29/03/2021.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Síndrome gripal/srag classificação de risco e manejo do paciente. Biblioteca Virtual em Saúde, [*s. l.*], 2013. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/cartazes/sindrome_gripal_classificacao_risco_manejo.pdf. Acesso em 29/03/2021.

MITJÀ, O. *et al*. A Cluster-randomized trial of hydroxychloroquine for prevention of covid-19. New England Journal of Medicine, v. 384, p. 417-427, 2021.

MITJÀ, O. *et al*. Hydroxychloroquine for early treatment of adults with mild covid-19: a randomized-controlled trial. PubMed, 2020.

MOUSTGAARD, H. *et al*. Impact of blinding on estimated treatment effects in randomized clinical trials: meta-epidemiological study. BMJ, v.368, p.l6802, 2020.

OMRANI, A. S. *et al*. Randomized double-blinded placebo-controlled trial of hydroxychloroquine with or without azithromycin for virologic cure of non-severe Covid-19. EClinicalMedicine, v. 29, p. 100645, 2020.

RAJASINGHAM, R. *et al*. Hydroxychloroquine as pre-exposure prophylaxis for coronavirus disease 2019 (covid-19) in healthcare workers: a randomized trial. Oxford Academy, 2020.

RAZAI, M. S. *et al*. Coronavirus disease 2019 (covid-19): a guide for uk gps. BMJ, v. 368, 2020.

RENTSCH, C.T. *et al*. Effect of pre-exposure use of hydroxychloroquine on covid-19 mortality: a population-based cohort study in patients with rheumatoid arthritis or systemic lupus erythematosus using the opensafely platform. The Lancet Rheumatology, v. 3, n. 1, p. e19-e27, 2021.

ROOMI, S. *et al*. Efficacy of Hydroxychloroquine and tocilizumab in patients with covid-19: single-center retrospective chart review. Journal of medical Internet research, v. 22, n. 9, p. e21758, 2020.

ROSENBERG, E.S. *et al*. Association of treatment with hydroxychloroquine or azithromycin with in-hospital mortality in patients with covid-19 in new york state. Jama, v. 323, n. 24, p. 2493-2502, 2020.

SCOTT, V. Single Intravenous injections of chloroquine in the treatment of falciparum malaria: toxic and immediate therapeutic effects in 110 cases1. The American journal of tropical medicine and hygiene, v. 1, n. 4, p. 503-510, 1950.

SAPS. Secretaria de atenção primária à saúde. Protocolo de manejo clínico do coronavírus (COVID-19) na atenção primária. À saúde. Biblioteca Virtual em Saúde, [*s. l.*], 2020. Disponível em: https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2020/marco/24/20200323-ProtocoloManejo-ver05.pdf. Acesso em 29/03/2021.

SELF, W.H. *et al*. Effect of hydroxychloroquine on clinical status at 14 days in hospitalized patients with covid-19: a randomized clinical trial. JAMA, v. 324, n. 21, p. 2165-2176, 2020.

SINGH, B. *et al*. Chloroquine or hydroxychloroquine for prevention and treatment of covid-19. The Cochrane database of systematic reviews, v. 2021, n. 2, p. CD013587, 2021.

SKIPPER, M.D. *et al*. Hydroxychloroquine in nonhospitalized adults with early COVID-19: a randomized trial. Annals of internal medicine, v. 173, n. 8, p. 623-631, 2020.

TANG, W. *et al*. Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial. BMJ, v.369, 2020.

WARHURST, D.C. *et al*. Hydroxychloroquine is much less active than chloroquine against chloroquine-resistant Plasmodium falciparum, in agreement with its physicochemical properties. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, v. 52, n. 2, p. 188-193, 2003.

WANG, M. *et al*. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. Cell Discovery, v. 30, n. 3, p. 269-271, 2020.

WHO. Technical guidance - patient management - Coronavirus disease 2019. 2020. Disponível em: https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/patient-management. Acesso em 04/04/2021.

YANG, Z. *et al*. The effect of corticosteroid treatment on patients with coronavirus infection: a systematic review and meta-analysis. Journal of Infection, 2020.

YAO, X. *et al*. In vitro antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (sars-cov-2). Clinical infectious diseases, v. 71, n. 15, p. 732-739, 2020.

Capítulo 29

RESPOSTAS DERMATOLÓGICAS E INFLAMATÓRIAS DO SARS-COV-2

DANIELLA RIBAS FRANCO[1]
MARIANA CRISTINA GOMES MORILA[2]

1Discente - Escola de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Paraná.
2Discente - Escola de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Paraná.

Palavras-chave: Dermatológicas; Inflamatórias; Sars-Cov-2.

INTRODUÇÃO

A infecção pelo vírus SARS-Cov-2 foi verificada na China no final do ano de 2019. Em março de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) anunciou uma pandemia em decorrência da infecção por este patógeno (GÜL, 2020). Desde então, muitos trabalhos estão sendo publicados abordando as diversas manifestações cutâneas em pacientes com COVID-19 (MARZANO *et al.*, 2020).

A pele é o maior órgão do nosso corpo e pode sofrer alterações, por diversos fatores, inclusive, por agentes infecciosos (GÜL, 2020). A COVID-19 gera diversas respostas inflamatórias relacionadas à imuninade inata e adaptativa. Contudo, esta infecção ainda não possui um padrão clínico dermatológico definido e muitas vezes as manifestações cutâneas apresentam-se mal descritas (LI, 2020).

O objetivo desse trabalho foi, nesse sentido, analisar as lesões dermatológicas, associadas a imunologia e histologia, que auxiliem na compressão e progressão clínica da COVID-19: achados cutâneos observados em infecções pelo vírus SARS-Cov-2. As lesões clínico-dermatológicas ocasionadas devido à paramentação por equipamentos de proteção individual e coletivo, à higiene pessoal ou administração medicamentosa não serão abordados neste capítulo, pois elas não ocorrem devido a infecção direta pelo vírus.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão sistemática realizada a partir do recurso gratuito *PubMed*, cuja maior base de dados é a *Medical Literature Analysis and Retrievel System Online (Medline)*. O descritor "*dermatology" AND "skin"* foi utilizado para encontrar os artigos publicados e datados até 11 de março de 2021. Desta busca, 9.955 artigos foram posteriormente submetidos aos critérios de seleção para a inclusão da escrita desse capítulo.

Os critérios de inclusão foram: artigos em idioma português, inglês e espanhol; publicados no período de 11 de março de 2020 a 11 de março de 2021 e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa. Ou seja, estudos do tipo revisão sistemática e metanálise, disponibilizados gratuitamente na íntegra, que abordavam a COVID-19 associada com as alterações cutâneas dermatológicas e possuíam relação com a resposta imunológica inflamatória. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após os critérios de seleção restaram 12 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, dividindo as lesões cutâneas em padrões clínicos de aparecimentos principais: erupções cutâneas eritematosas, exantema maculopapular, lesões urticariformes, erupções vesiculares, lesões acrais e lesões na cavidade oral.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Esta pesquisa, conforme as características da revisão sistemática, foi baseada nos trabalhos publicados em literatura até março de 2021 os quais consistiam majoritariamente em relatos de relato de casos, classificados, em sua maioria, com pequena evidência científica sobre a correlação das respostas dermatológicas apresentadas em decorrência à infecção do SARS-Cov-2. O relatório Galván *et al.* (2020) foi uma exceção à esta regra pois ele abordou uma coorte de pacientes, obtendo, assim,

evidência científica superior aos demais (GALVÁN *et al.*, 2020). Em sua maioria, os estudos abordaram pacientes com diagnóstico confirmado de COVID-19 através de exames de laboratório ou de imagem (tomografia computadorizada de tórax) (CRIADO *et al.*, 2020).

As lesões cutâneas, em sua maioria, se originaram após o início dos sintomas da doença e com um período de latência relativamente diferente entre os pacientes estudados. Essas manifestações dermatológicas ocorrem aproximadamente após 10 dias do início dos sintomas sistêmicos virais como: dispneia, febre, tosse, fadiga e diarreia. Elas ocorreram, em alguns casos, em conjunto com o início da febre em pacientes sintomáticos (CRIADO *et al.*, 2020). As lesões cutâneas raramente apareceram na fase prodrômica - antes dos aparecimentos dos sintomas típicos da doença. Além disso, alguns pacientes apresentam mais de um tipo de lesão cutânea (LI *et al.*, 2020).

De modo geral, as lesões cutâneas dos pacientes com COVID-19 possuem incidências independentes da idade e do sexo. Apesar dos artigos citarem com maior frequência as regiões de tronco, mucosa oral e membros apendiculares como topografias frequentemente acometidas, elas podem ser localizadas em diversas áreas, inclusive as genitais (GALVÁN *et al.*, 2020; ZHAO, 2020; LI, 2020).

O SARS-CoV-2, vírus RNA de fita simples, realiza invasão celular por ligação da proteína S-*spike* viral com receptores da Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ECA2 - presente em queratinócitos depositados em estrato basal, espinhoso e granuloso da epiderme e, em glândulas salivares da mucosa oral) e expressão da TMPRSS2, uma serina protease transmembrana do tipo II, intensificadora da ECA2 para absorver proteínas virais (BAUGHN *et al.*, 2020; ZHAO, 2020).

Conforme nossa revisão, as erupções eritematosas, dos casos leves da COVID-19 em jovens e adultos, são os achados dérmicos mais comuns e provém da infiltração de linfócitos $TCD8^+$ e $TCD4^+$ hiperativados pelo vírus - isso pode ser observado pela citometria de fluxo que encontrou em sangue periférico estes linfócitos. Na histopatologia há a presença de dermatite perivascular superficial com leve exocitose linfocítica, pequenos trombos em vasos da derme média e vasos trombosados inchados com neutrófilos, eosinófilos e detritos nucleares distribuídos irregularmente na derme (BAUGHN *et al.*, 2020; ZHAO, 2020).

Dentre as diversas formas clínicas de erupções cutâneas eritematosas, encontra-se a maculopapular que possui histopatologia de ligeira espongiose, vacuolização basocelular e infiltrado linfocítico perivascular leve. Este tipo de erupção pode evoluir para a classificação purpúrica, apresentando focos dispersos de alteração hidrópicas na epiderme, além de acantose e paraqueratose focal. Na classificação púrpura pode apresentar-se de forma puntiforme ou em áreas maiores – formação de placas. Alguns pacientes relataram coceira e descamação da região da pele acometida. O eritema maculopapular biopsiado dos pacientes com a COVID-19 não demonstrou compatibilidade deste aparecimento dermatológico em relação à infecção viral - o que leva a afirmação de ser um achado inespecífico (GÜL, 2020; CONFORTI *et al.*, 2020).

No diagnóstico viral em estágio inicial pode ser observada a erupção cutânea de classificação papulovesicular assintomática, um exantema viral clássico, que envolve principalmente o tronco, com a característica monomórfica levemente pruriginosa escoriada, cursante com a trombocitopenia transitória leve. Uma vez que a biópsia desta erupção revelou efeito viral

citopatogênico, a conclusão de que houve infecção direta do vírus com a pele é clara (LIPSKER, 2020).

Outras formas clínicas podem ser apresentadas devido à reação cruzada dos anticorpos IgM e IgG, produzidos durante a resposta imunológica antiviral, com os mastócitos IgE - uma vez que isto propicia a degranulação dos mastócitos, resultando no crescimento de pápulas retiformes e lesões figuradas urticariformes. As lesões urticariformes podem ser o primeiro sinal de COVID-19, pois observada também na fase assintomática. O prurido foi comumente encontrado junto das lesões urticariformes e principalmente em região facial e da parte superior do tronco, apesar de que podem também envolver membros superiores, pescoço e abdômen (GÜL, 2020; ZHAO, 2020; LI, 2020; CONFORTI *et al.*, 2020).

Erupções vesiculares foram observadas durante a fase assintomática e sintomática da doença. Algumas lesões eram localizadas na região do tronco e eram representadas como pequenas vesículas monomórficas semelhantes às que ocorrem em casos de Varicela (GÜL, 2020; ZHAO, 2020).

As lesões acrais, outro tipo de lesão dermatológica também encontrada em pacientes com infecção pelo SARS-Cov-2, podem ser divididas em dois grupos: lesões semelhantes a frieiras (perniose e pseudo-frio) e, isquemia acral (livedo ou necrose) (GALVÁN *et al.*, 2020). As lesões semelhantes a frieiras consistem em pápulas e máculas eritemato-violáceas, vesiculosas, bolhosas ou com pústulas em região acral que afetam predominantemente mãos e pés. A isquemia acral (acro-isquemia), ocasionada pela coagulação intravascular disseminada, formadora de micro trombos, com características de serem vermelhas e roxas ou azuis, podendo formar bolhas de cor preta devido aos achados de cianose em dedos de mãos ou pés, bolhas na pele e gangrena seca. Diferentemente das lesões semelhantes a frieiras, a acro-isquemia está associada a quadros graves de COVID-19 devido a estímulo viral do estado de hipercoagulabilidade disseminado desencadeado por células de Langerhans e Linfocíticas e, por fatores de coagulação microvascular do complexo complemento C5b-9, C4d e MASP2. Os achados laboratoriais desta manifestação incluem níveis aumentados de D-dímero, fibrinogênio e tempo de protrombina prolongado (GALVÁN *et al.*, 2020; SEIRAFINPOUR *et al.*, 2020).

As manifestações de púrpuras retiformes, manchas livedoides reticulares palmoplantares e livedo racemosa, podem ser outros achados cutâneos encontrados até mesmo nos pacientes que não apresentavam mal estado geral (SEIRAFINPOUR *et al.*, 2020).

A disgeusia é o primeiro sintoma oral relatado em pessoas com COVID-19 (IRANMANESH *et al.*, 2020). Contudo, foram encontradas inúmeras formas de manifestações orais como: úlcera, erosão, bolha, vesícula, pústula, língua fissurada ou despapilada, mácula, pápula, placa, pigmentação, halitose, áreas esbranquiçadas, crosta hemorrágica, necrose, petéquias, inchaço, eritema e sangramento (GÜL, 2020). Os locais mais frequentes em ordem decrescente foram: língua, mucosa labial, palato, gengiva, mucosa bucal, orofaringe e tonsila. As manifestações orais eram sintomáticas (dor, queimação ou prurido) na maioria dos casos, cerca de 68%. As lesões tipo aftosas, herperiformes, candidíase e lesões orais da doença tipo Kawasaki são as manifestações mais comuns em pacientes com COVID-19 (IRANMANESH *et al.*, 2020). Além disso, é preciso avaliar cuidadosamente as

lesões na mucosa oral, pois elas podem mimetizar outras doenças bucais, como distúrbios reativos, vasculares e imunológicos, sendo necessário diferenciá-los para estabelecer o diagnóstico correto e manejo clínico em pacientes com SARS-CoV-2 (GÜL, 2020).

O envolvimento ocular e periocular também foi encontrado com descrição de alterações dermatológicas. Além da conjuntivite, a dermatite palpebral também se demonstrou presente na forma de discromia periorbital eritematosa e macular com áreas purpúricas que cursa com hiperemia conjuntival não purulenta, quemose, epífora e língua de morango (CONFORTI *et al.*, 2020).

A incidência de lesões cutâneas devido ao COVID-19 foi relatava entre 0,2% em 1.099 casos de infecção por SARS-Cov-2 na China. Em outro estudo italiano, em um grupo de 48 pacientes, 29% dos pacientes relataram erupção cutânea (GÜL, 2020). As revisões sistemáticas também apresentaram que na maioria dos casos as manifestações epidérmicas ocorreram após o aparecimento de outros sintomas sistêmicos da infecção viral, latência de aparecimento em torno de 9 dias. Diversos autores relataram ainda a ausência de achados cutâneos específicos de pacientes com COVID-19. Contudo, em pacientes assintomáticos – com a doença – ou pré-assintomáticos, as lesões cutâneas podem ser úteis para levar ao diagnóstico de COVID-19 (GÜL, 2020; MARZANO *et al.*, 2020; LEE *et al.*, 2013).

Não houve evidência que a extensão do envolvimento dermatológico esteja relacionada à doença. Apesar das regiões de tronco, mucosa oral e membros apendiculares serem as topografias frequentemente acometidas, elas podem ser localizadas em diversas áreas, inclusive as genitais. Com relação ao tempo de cicatrização das lesões dermatológicas, foi visto que as lesões tinham resolução espontânea em todos os pacientes em um período de 10 dias. Entretanto, a pele de alguns pacientes recuperados após sintomas mais graves da COVID-19, como os que obtiveram lesão de múltiplos órgãos, ficou mais escura do que o normal, sugerindo condição da exacerbação da doença que pode gerar isquemia sistêmica. (GÜL, 2020; ZHAO, 2020).

CONCLUSÃO

Os relatos encontrados na revisão de literatura evidenciaram uma grande diversidade de manifestações cutâneas e períodos de latência associadas a infecção pelo vírus SARS-Cov-2 (MARZANO *et al.*, 2020). Os mecanismos imunológicos e patogênicos ainda não são claramente conhecidos, contudo, foi evidenciado uma hiperativação da resposta imune, ativação do complexo complemento e lesão microvascular (MARZANO *et al.*, 2020).

Os achados cutâneos deste vírus pandêmico devem ser avaliados cuidadosamente para delinear o valor prognóstico e diagnóstico dessas manifestações dermatológicas (MARZANO *et al.*, 2020). O surgimento de manifestações dermatológicas em pacientes com COVID-19, assintomáticos ou pré-sintomáticos, podem ser importantes para identificar e diagnosticar a doença em casos potencialmente contagiosos (GÜL, 2020; MARZANO *et al.*, 2020). Dessa forma, é visto a necessidade de mais estudos envolvendo marcadores prognósticos relacionados as manifestações cutâneas associadas a COVID-19 e a relevância do médico dermatologista em casos com curso indolente (MARZANO *et al.*, 2020).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BAUGHN, L.B. *et al*. Targeting tmprss2 in sars-cov-2 infection. in: mayo clinic proceedings. Elsevier, 2020. p. 1989-1999.

CONFORTI, C. *et al*. Cutaneous manifestations in confirmed covid-19 patients: A systematic review. Biology, v. 9, n. 12, p. 449, 2020.

CRIADO, P.R. *et al*. Lessons from dermatology about inflammatory responses in Covid-19. Reviews in medical virology, v. 30, n. 5, p. e2130, 2020.

GALVÁN, C. *et al.* Classificação das manifestações cutâneas de covid-19: um estudo prospectivo de consenso nacional rápido na Espanha com 375 casos. British Journal of Dermatology, v. 10, 2020.

GÜL, Ü. COVID-19 and dermatology. Turkish Journal of Medical Sciences, v. 50, n. 8, p. 1751-1759, 2020.

IRANMANESH, B. *et al*. Oral manifestations of covid-19 disease: a review article. Dermatologic therapy, v. 34, n. 1, p. e14578, 2021.

LEE, D.S. *et al*. Cutaneous manifestations of COVID-19: a systematic review and analysis of individual patient-level data. Dermatology Online Journal, v.26, n.12, 2020.

LI, H. *et al*. Cutaneous, skin histopathological manifestations and relationship to COVID-19 infection patients. Dermatologic therapy, v. 33, n. 6, p. e14157, 2020.

LIPSKER, D. Paraviral eruptions in the era of covid-19: Do some skin manifestations point to a natural resistance to SARS-CoV-2?. Clinics in Dermatology, v. 38, n. 6, p. 757-761, 2020.

MARZANO, A.V. *et al*. Cutaneous manifestations in patients with COVID-19: a preliminary review of an emerging issue. British Journal of Dermatology, v. 183, n. 3, p. 431-442, 2020.

SEIRAFIANPOUR, F. *et al*. Treatment of covid-19 with pentoxifylline: could it be a potential adjuvant therapy?. Dermatologic Therapy, v. 33, n. 4, p. e13733, 2020.

ZHAO, Q. *et al*. COVID-19 and cutaneous manifestations: a systematic review. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, v. 34, n. 11, p. 2505-2510, 2020.

Capítulo 30

IMPACTOS NA LINHA DE FRENTE: UM OLHAR SOBRE OS PROFISSIONAIS DE SAÚDE NO CONTEXTO PANDÊMICO

PEDRO CÉSAR MORATO FILHO1
FRANCIELLE BIANCA MOREIRA DE MESQUITA1
RUAN TEIXEIRA LESSA1
LUCAS AUGUSTO NIESS SOARES FONSECA1
DAVI MARTINS VIDAL1
DANILO JOSÉ MARTINS DE SOUZA1
TAYNÁ BEATO FERREIRA1
VITÓRIA LEITE SILVA1
GALILEU BITENCOURT BATISTA1
NATHÁLIA BARBOSA DO ESPÍRITO SANTO MENDES2

1Acadêmicos do Curso de Medicina do Centro Universitário Presidente Antônio Carlos de Juiz de Fora.
2Docente do Curso de Medicina do Centro Universitário Presidente Antônio Carlos de Juiz de Fora e Mestre em Ciências Biológicas pela Universidade Federal de Juiz de Fora.

Palavras-chave: Pessoal de saúde; Infecções por coronavírus; Impactos na saúde; Pandemias.

INTRODUÇÃO

Os coronavírus são vírus de RNA envelopados, de origem zoonótica, transmitidos por via aérea, encontrados em pássaros e mamíferos como os seres humanos. Até 2019, seis espécies de coronavírus eram agentes conhecidos para doenças em seres humanos, sendo quatro desses vírus predominantes e causadores de sintomas respiratórios (229E, OC43, NL63 e HKU1). As outras duas espécies de coronavírus são responsáveis por causar Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV) e Síndrome Respiratória no Oriente Médio (MERS-CoV) (KOH, 2020; MARK *et al*., 2020).

Contudo, em 9 de janeiro de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) divulgou uma declaração sobre o conjunto de casos da COVID-19 e declarou que as autoridades chinesas fizeram uma determinação de um novo coronavírus, identificado em uma pessoa hospitalizada com pneumonia em Wuhan, província de Hubei na China central. O vírus foi inicialmente referido como 2019-nCoV e posteriormente renomeado como SARS-CoV-2 pela OMS, em 12 de fevereiro de 2020 (KOH, 2020; ITELMAN *et al*., 2020).

No dia 11 de março de 2020, foi declarada pela OMS, a pandemia do novo coronavírus (SARS-CoV-2). O relatório do órgão do dia 20 de julho de 2020, indicava que o número de mortos pelo vírus ao redor do mundo subiu para quase 605.000. Enquanto a quantidade de casos de COVID-19 confirmados oficialmente aumentou para cerca de 14.500.000 casos (KAWCHUK *et al*., 2020; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2020).

A transmissão de pessoa para pessoa ocorre principalmente por meio de gotículas respiratórias e contato. O período de incubação varia entre 4 a 14 dias. O espectro de sintomas respiratórios pode alterar de leve a grave, dependendo da idade do paciente e das comorbidades subjacentes. Dessa forma, na Itália observou-se um envolvimento precoce e severo, com uma disseminação crítica da infecção e um número muito alto de vítimas (LICCIARDI *et al*., 2020).

No que tange ao Brasil, a taxa de contaminação cresceu rapidamente. No dia 29 de fevereiro de 2020, foi diagnosticado o paciente-zero no país. Já em 29 de abril, dois meses depois, o número de casos em um único dia já era de 6.267, com 464 óbitos. Em 29 de junho de 2020, o número de casos confirmados em um único dia já somava 24.052, com 692 óbitos. E, seguindo essa sequência de aumentos, segundo dados do dia 20 de julho de 2020, o número acumulado de pessoas infectadas no país atingiu aproximadamente 2.100.000, enquanto a quantidade de mortes totais se elevou para quase 80.000, fato esse que evidencia a grande quantidade de brasileiros vítimas dessa pandemia (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2020; MINISTÉRIO DA SAÚDE DO BRASIL, 2020).

Em épocas de surto, os sistemas de saúde podem ser caracterizados como locais conturbados e caóticos, quando um grande número de pacientes chega às unidades de saúde locais para atendimento. O aspecto mais importante de estar preparado é planejar com antecedência. Por isso, o conceito de "triagem direta" foi desenvolvido para responder a vários tipos de cenários de crise, como epidemias de vírus e catástrofes. A triagem direta é o processo de determinar a condição dos pacientes antes que eles cheguem aos serviços de saúde. Assim, a telemedicina direta ao consumidor pode permitir que os pacientes se conectem com seu médico à distância, além disso, as intervenções

através da *Digital Health* ou Saúde Digital permitem que os profissionais de saúde combatam a pandemia global, mesmo que estejam praticando medidas de autoisolamento ou trabalhando remotamente. A telemedicina proporciona a redução dos riscos de contaminação e tem demonstrado ser uma ferramenta essencial ao proporcionar atendimento médico por meio de plataformas especializadas em assistência remota (MOAZZAMI *et al*., 2020).

Durante pandemias, o mundo enfrenta uma paralisação ou desaceleração nas atividades diárias e os indivíduos são encorajados a implementar o distanciamento social, a fim de reduzir as interações entre as pessoas, consequentemente, a possibilidade de novas infecções. Entretanto, os profissionais de saúde costumam seguir condutas contrárias, devido a sua prestação de serviços e mesmo com o uso de diretrizes que prezam pela redução da possibilidade de contaminação desses trabalhadores, tornou-se inevitável o aumento das chances de transmissão por SARS-CoV-2. Na Coreia, médicos e enfermeiros foram infectados enquanto prestavam cuidados, em um único instituto, mais de 10 médicos ou enfermeiros relataram ter contraído COVID-19 enquanto prestavam assistência ao paciente (ORNELL *et al*., 2020; JIN *et al*., 2020; HUH, 2020; BASILE *et al*., 2020).

Apoiado no estudo de Delgado *et al*. (2020), esse risco aumentado aos profissionais de saúde já foi observado em epidemias de doenças altamente infecciosas, como Ebola ou SARS, devido ao contato com os pacientes, fluidos corporais contaminados e acesso reduzido ao uso de Equipamentos de Proteção Individual (EPIs). Nesse contexto, os EPIs podem reduzir o risco, uma vez que atuam como barreiras físicas contra o patógeno.

Devido ao aumento exponencial da demanda por assistência médica, eles enfrentam longos turnos de trabalho, geralmente com poucos recursos e infraestrutura precária, assim tem a necessidade imperativa de utilizar EPIs que podem causar desconforto físico e dificuldade em respirar, além de eczemas. Isso pode levá-los ao isolamento do ambiente familiar, mudança de rotina e restrição de suas redes de apoio social. Esses fatores resultam em diferentes níveis de pressão psicológica, que podem desencadear sentimentos de solidão e desamparo ou uma série de estados emocionais disfóricos, como estresse, irritabilidade, distúrbios do sono, fadiga mental e desespero. A sobrecarga de trabalho e os sintomas relacionados ao estresse tornam profissionais de saúde especialmente vulneráveis ao sofrimento psicológico (LAN *et al*., 2020; RANNEY *et al*., 2020; ORNELL *et al*., 2020; KHAN *et al*., 2020; MOAZZAMI *et al*., 2020; GREENBERG *et al*., 2020).

Em suma, devido à pandemia, milhões de pessoas estão em quarentena, a fim de minimizar a transmissão do coronavírus, enquanto os profissionais de saúde se preparam para fazer exatamente o oposto. Eles atuam em clínicas e hospitais, colocando-se em alto risco com a COVID-19. Números da Comissão Nacional de Saúde da China mostram que mais de 3.300 profissionais de saúde foram infectados no início de março e, até o final de fevereiro, pelo menos 22 haviam morrido. Na Itália, 20% dos profissionais de saúde, foram infectados e alguns morreram. No Irã, pelo menos 40 profissionais de saúde vieram a falecer. Os dados coletados até julho de 2020 demonstram a grande capacidade multiplicativa do vírus e a necessidade de se atentar a esse público que é de extrema importância no combate à atual pandemia instalada (MOAZZAMI *et al*., 2020; LANCET, 2020).

O objetivo desse trabalho, portanto, é relacionar os impactos da COVID-19 sobre os profissionais de saúde no contexto pandêmico.

MÉTODO

O desenvolvimento desta revisão integrativa foi fundamentado a partir de um levantamento de dados da literatura, publicados a partir de janeiro de 2020 até de julho 2020. As bases de dados científicos utilizados foram, *SciELO, PUBMED* e *BVS-Bireme*, além de sites de órgãos sanitários oficiais, como a OMS e o Ministério da Saúde. Ademais, os dados epidemiológicos desse período foram contrastados com as informações obtidas até abril de 2021, ao final da discussão.

Nas buscas, os seguintes descritores, em língua portuguesa e inglesa, foram considerados: "profissionais de saúde" e "COVID-19". Recorreu-se aos operadores lógicos *"AND", "OR", "AND NOT"* para combinação dos descritores e termos utilizados para rastreamento das publicações.

Através desse método de busca e abordando as recomendações PRISMA (Principais Itens para Relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises), foram identificadas, a princípio, 277 publicações potencialmente elegíveis para integrar esta revisão.

Em seguida, distinguiram-se os artigos que atenderam aos seguintes critérios de inclusão: (a) bibliografias eletrônicas compatíveis com os descritores enumerados acima; (b) cronologia a partir do ano 2020; (c) textos completos e resumos do tipo tese, artigos originais, revisões, instruções normativas e portarias de órgãos científicos oficiais, obtidos nas bases de dados científicos da área médica supracitados; (d) consideração apenas por textos que relacionam os profissionais de saúde à pandemia de COVID-19. Optou-se por não incluir artigos anteriores ao ano de 2020, estudos que abordassem a COVID-19 sem enfoque nos profissionais de saúde e manuscritos sem rigor metodológico.

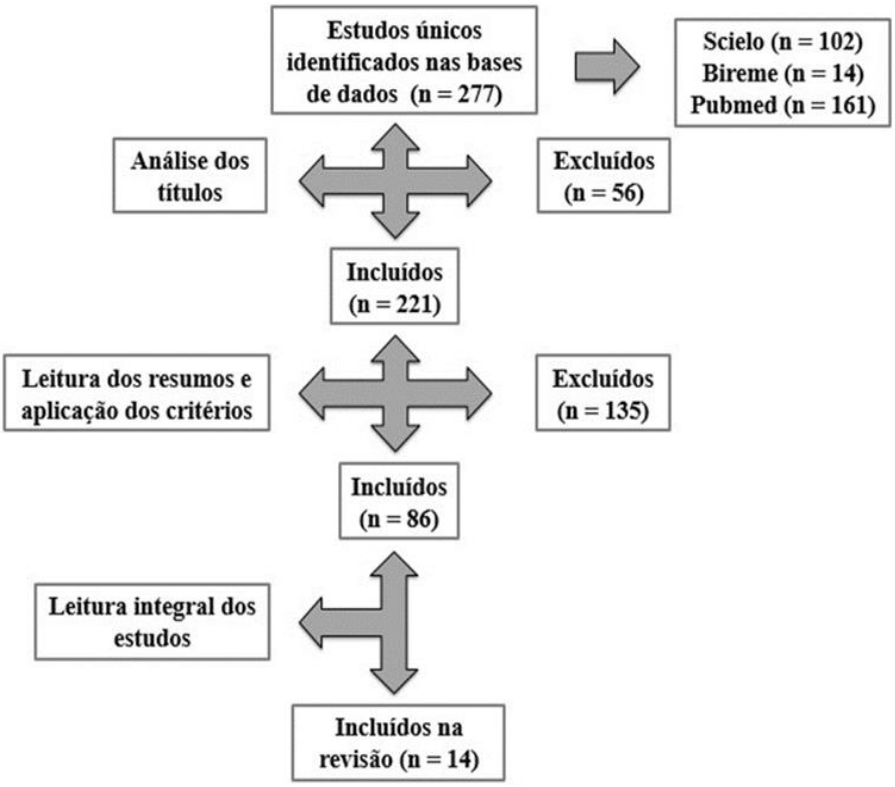
Após a primeira análise, com avaliação dos títulos, 221 artigos foram considerados selecionáveis para a próxima fase desta revisão, que consistiu na leitura dos resumos. Após a realização do parecer dos resumos, as referências que pareciam integrar os critérios de inclusão e exclusão foram lidas na íntegra e elencados 86 deles. Ao final, 14 estudos foram eleitos.

Na avaliação, foram observados os seguintes aspectos: amostra (dimensionamento adequado, envolvendo seleção conveniente de participantes); instrumentos (critérios de avaliação); relevância estatística dos estudos; periódico no qual o artigo foi publicado (classificados conforme os critérios Qualis); relação dos impactos da COVID-19 sobre os profissionais de saúde no contexto pandêmico, conforme a **Figura 30.1**.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A seguir são apresentadas informações gerais sobre os 14 estudos incluídos e publicados no ano de 2020. Nove manuscritos foram divulgados em periódicos classificados como Qualis Nacional A2 ou superior. Os estudos utilizaram como instrumento de pesquisa questionários específicos para a coleta de dados, arquivos hospitalares, escalas e relatórios. A composição das amostras quanto ao n amostral, incluiu profissionais de saúde, apenas (Tabela 30.1).

Figura 30.1. Identificação e seleção dos artigos sobre os impactos da covid-19 sobre os profissionais da saúde no contexto pandêmico para a revisão integrativa, 2020.



Fonte: Morato Filho *et al*. (2021).

Tabela 30.1. Apresentação detalhada dos estudos incluídos na revisão por fonte, periódico, qualis capes, n amostral, instrumento e local de publicação.

Primeiro autor	Ano	Periódico	Qualis-CAPES	N amostral	Instrumento	Local
1.Tostmann, A.	2020	Eurosurveillance	A1	1.247	Questionário online	Países Baixos/ Europa
2.Misra, A.	2020	Diabetology & metabolic syndrome	B1	1716	Questionário	China/ Ásia
3. Xiang, Y.T.	2020	International journal of biological sciences	A1	3019	Relatórios das autoridades de saúde	China/ Ásia
4.Jin, Y.H.	2020	Military Medical Research	-	103	Dados do Hospital Zhongnan da Universidade de Whuan	China/Ásia
5. Ong, J.J.Y.	2020	Headache	A2	158	Questionário	Cingapura/ Ásia

6. Joob, B.	2020	Journal of Hospital Infection	A1	35	-	Tailândia/ Ásia
7.Min, L.	2020	Jornal Chinês de Tuberculose e Doenças Respiratórias	-	30	Questionário	China/ Ásia
8.Delgado, D.	2020	International journal of environmental research and public health	A2	936	Escala de Likert e questionário	América Latina
9.Lai, J.	2020	JAMA Network open	-	1257	Dados de hospitais	China/Ásia
10.Bohlken, J.	2020	Psychiatrische Praxis	B2	1257	Revisão sistemática	Alemanha/ Europa
11. Lan, J.	2020	Journal of the American Academy of Dermatology	A1	542	Questionário	China/Ásia
12. Ahmed, M.A.	2020	International journal of environmental research and public health	A2	650	Questionário	30 países
13. CDC COVID-19 Response Team	2020	Morbidity and Mortality Weekly Report	A1	174	Relatório	Cingapura/ Ásia
14. DENG, C.X.	2020	International Journal of Biological sciences	A1	1563	Relatório	China/ Ásia

Fonte: Morato Filho *et al*. (2021).

O número de profissionais de saúde infectados pela COVID-19 (Tabela 30.2) foi elevado em países como China. Em relação aos Estados Unidos da América (EUA), principalmente devido à falta de critérios de mitigação precoce contra a disseminação da doença (Tabela 30.2), o número de casos e mortes são os maiores do mundo. O Brasil apresentou 270 óbitos, sendo 157 enfermeiros, técnicos e auxiliares; e 113 médicos. Seguindo, Rússia com 101 mortes e EUA, 549 (JIN *et al*., 2020; MOAZZAMI *et al*., 2020; GREENBERG *et al*., 2020; MISRA, 2020; XIANG *et al*., 2020; JOOB *et al*., 2020; MIN *et al*., 2020; TOSTMANN *et al*., 2020; PREVENTION CDC, 2020).

No entanto, a letalidade da doença nos profissionais de saúde oscilou de forma considerável entre os dez países com maiores números de casos, entre 0,23 até 0,81% (Tabela 30.3), enquanto nos estudos dos artigos considerados, esse índice atingiu 0,4% (Tabela 30.2) (CONSELHO FEDERAL DE ENFERMAGEM, 2020; MINISTÉRIO DA

SAÚDE DO BRASIL, 2020; CONSELHO REGIONAL DE MEDICINA DO ESTADO DE PERNAMBUCO, 2020; MINISTÉRIO DA SAÚDE DA RÚSSIA, 2020; SERVIÇO NACIONAL DE SAÚDE, 2020; PREVENTION CDC, 2020; JIN *et al.*, 2020; MOAZZAMI *et al.*, 2020; GREENBERG *et al.*, 2020; MISRA, 2020; XIANG *et al.*, 2020; JOOB *et al.*, 2020; MIN *et al.*, 2020; TOSTMANN *et al.*, 2020).

Tabela 30.2. Número de profissionais de saúde infectados e mortos por covid-19, em estudos incluídos na revisão.

Fonte	Infectados	Mortos	Letalidade	País	Continente
Moazzami *et al.* (2020)	3300	22	0,6%	China	Ásia
Misra (2020)	1716	6	0,3%	China	Ásia
Xiang *et al.* (2020)	3019	10	0,3%	China	Ásia
Tostmann *et al.* (2020)	90	-	-	Holanda	Europa
Jin *et al.* (2020)	103	-	-	China	Ásia
CDC COVID-19 Response Team (2020)	9282	27	0,2%	EUA	América
Joob *et al.* (2020)	40	-	-	China	Ásia
Min *et al.* (2020)	30	0	0,0%	China	Ásia
Total	17580	65	0,4%		

Fonte: Morato Filho *et al.* (2021).

Tabela 30.3. Mortes de profissionais de saúde por COVID-19 nos 10 países com maior número de casos até 20/07/20.

Posição	País	Mortes totais	Profissionais	Porcentagem
1°	EUA	139.468	549	0,39%
2°	Brasil	78.772	270	0,34%
4°	Rússia	12.427	101	0,81%
9°	Reino Unido	45.300	106	0,23%
Total	275.967	1.026	0,37%	

Fontes: Morato Filho *et al.* (2021); com adaptação de: Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Conselho Federal de Enfermagem (COFEN), Ministério da Saúde do Brasil (MS), Conselho Regional de Medicina do Estado de Pernambuco (CREMEPE), Ministério da Saúde da Rússia, Serviço Nacional de Saúde (NHS) e Health Service Journal (2020).

Isso pode ser justificado por menor disponibilidade completa aos EPIs. Enquanto 91% e 95% obtiveram acesso às luvas descartáveis e desinfetante em gel para as mãos, respectivamente; apenas 32,6% e 56,1% lograram contato com escudos de proteção facial e a máscara N95, de acordo com estudo realizado na América Latina. Essa discrepância entre as porcentagens de acesso a EPI pode ser relacionada à inexistência de uma diretriz de

saúde pública já normatizada e validada, na época em que o estudo foi realizado (DELGADO *et al*., 2020).

Na mesma pesquisa da América Latina, 936 profissionais entrevistados responderam através da Escala de Likert, que mensurou de 1 a 10 o acesso dos participantes aos EPIs. Dos entrevistados, 899 (95,1%) eram médicos, 28 (2,9%) eram enfermeiros e 18 (1,9%) eram profissionais de saúde aliados. Na avaliação, os participantes expressaram apoio limitado a recursos humanos, proteção à integridade física no local de trabalho e apoio das autoridades de saúde pública. Assim, esses profissionais de saúde tiveram acesso limitado aos EPIs essenciais e pouco apoio das autoridades de saúde no início da pandemia de COVID-19 (DELGADO *et al*., 2020).

Outro aspecto importante diz respeito ao grau de conhecimento sobre o Sars-Cov-2 ser difuso entre os profissionais, uma vez que o acesso às políticas e procedimentos de segurança pessoal, segundo estudo supracitado, foi de 75,5%, enquanto apenas 44,1% participaram de palestras e discussões acerca do tema. Ademais, o conhecimento sobre a prevenção da doença demostrou responder a 85,5% dos participantes da pesquisa explicitando o não conhecimento incisivo de diretrizes e a não participação em debates a respeito da COVID-19 (DELGADO *et al*., 2020).

Apesar do grande número de mortes, que pode ser observado (Tabela 30.2), essas não são as únicas afecções aos profissionais de saúde. Também há outros impactos físicos, emocionais e sociais, em que danos à pele, piora de cefaleia pré-existente e desenvolvimento de cefaleia por uso de EPIs contemplam de 81% a 97% desse público (ONG *et al*., 2020; LAN *et al*., 2020).

No tocante à cefaleia associada ao uso de EPIs (Tabela 30.4), observou-se que a utilização prolongada desses equipamentos foi responsável pelo seu desenvolvimento, além da piora daquelas pré-existentes. Um estudo conduzido por Ong *et al*. (2020); entrevistou 158 profissionais de saúde, sendo 77,8% na faixa dos 21 aos 35 anos; e 64,6% eram enfermeiros, 32,3% eram médicos e 3,2% eram paramédicos. Desse grupo, 29,1% dos indivíduos já possuíam a enfermidade previamente. Oitenta e um por cento dos entrevistados desenvolveram cefaleia associada ao uso de EPIs, sendo os profissionais emergencistas os mais acometidos. Desde o início do surto de COVID-19, 91,3% dos entrevistados com diagnóstico de cefaleia primária pré-existente concordaram que o aumento do uso de EPIs afetou a contenção de suas dores de cabeça, o que prejudicou seu nível de desempenho no trabalho. Em relação aos danos à pele, em um total de 542 pessoas participantes, 526 (97%) obtiveram significativas alterações cutâneas (LAN *et al*., 2020).

No que diz respeito aos impactos emocionais, foram constatados dados alarmantes sobre insônia, depressão e ansiedade entre os participantes das pesquisas (Tabela 30.5). Três estudos foram conduzidos acerca do tema, sendo dois na China e um na Alemanha (LAI *et al*., 2020; BOHLKEN *et al*., 2020; LI *et al*., 2020).

Tabela 30.4. Profissionais de saúde na linha de frente no combate à covid-19 acometidos por outras enfermidades, em estudos incluídos na revisão

Descrição			Acometidos		
Fonte	**Tipo de enfermidade**	**Local**	**N Amostral**	**Número**	**Porcentagem**
Ong *et al.* (2020)	Desenvolvimento de cefaleia por uso de EPI	Cingapura	128	102	81,00%
Ong *et al.* (2020)	Piora de cefaleia pré-existente por uso de EPI	Cingapura	46	42	91,30%
Lan *et al.* (2020)	Danos a pele	China	542	526	97,00%

Fonte: Morato Filho *et al*. (2021).

Tabela 30.5. Consequências da covid-19 na saúde mental dos profissionais de saúde, em estudos incluídos na revisão

Fonte	Local	N amostral	Sintomas							
			Depressão		**Ansiedade**		**Insônia**		**Angústia**	
			Nº	**%**	**Nº**	**%**	**Nº**	**%**	**Nº**	**%**
Lai *et al.* (2020)	China	1257	634	50,40%	560	44,60%	427	34,00%	899	71,50%
Bohlken *et al*. (2020)	Alemanha	1257	28	2,20%	182	14,50%	-	-	-	-
Li *et al.* (2020)	China	1563	792	50,70%	699	44,70%	564	36,1%	-	-
Total		4077	1454	35,66%	1441	35,34%	991	35,14%	899	71,50%

Fonte: Morato Filho *et al*. (2021).

No estudo transversal, estratificado por região na China, guiado por Lai *et al*. (2020), foram coletados dados demográficos e medições de saúde mental de 1.257 enfermeiros e médicos que cuidavam de pacientes com COVID-19 em 34 hospitais, de 29 de janeiro de 2020 a 3 de fevereiro de 2020. Foi constatado que, desse grupo, 50,4% relataram depressão, 44,6% ansiedade e 34% insônia. Entretanto, no estudo de revisão na Alemanha, guiado por Bohlken *et al*. (2020), com o mesmo número amostral, depressão e ansiedade foram observadas em apenas 2,2% e 14,5% dos participantes, respectivamente. Contudo, essa discrepância dos dados pode ser creditada ao fato de que não foram analisados apenas profissionais de saúde que atuam diretamente com os pacientes infectados. Por fim, em outra pesquisa conduzida na China, envolvendo 1.563 profissionais de saúde, constatou-se que mais da metade dos participantes 792 (50,7%) relataram sintomas depressivos, 698 (44,7%) de ansiedade e 564 (36,1%), uma piora na qualidade do sono (LI, 2020).

É importante salientar que outros profissionais, além de médicos e enfermeiros, têm sofrido impactos significativos com a pandemia de COVID-19. No estudo transversal de Ahmed *et al*. (2020), realizado entre 10 a 17 de março de 2020, com 650 participantes de 30

países em todo o mundo, e responderam a um questionário que avaliou o nível de medo ou ansiedade entre dentistas. 87% dos entrevistados tinham medo de serem infectados com COVID-19 de um paciente ou colega de trabalho. Ao tratar uma tosse ou um paciente com suspeita de infecção pela COVID-19, 90% estavam ansiosos. Mais de 72% dos participantes se sentiram nervosos ao conversar com pacientes nas proximidades e 92% tinham medo de levar a infecção da clínica odontológica para suas famílias.

De acordo com Shacham *et al*. (2020), uma pesquisa transversal desenvolvida com 338 dentistas israelenses e higienistas dentais, que forneceram seus dados demográficos, foi avaliado o sofrimento psíquico dos participantes, mediante o estado pandêmico mundial. Cerca de 11,5% da amostra evidenciou elevado risco de estresse psicológico, dado esse representativo de um momento ainda incipiente do contexto pandêmico. Os autores afirmaram que taxas maiores são esperadas para novas pesquisas com agentes da saúde.

As considerações acerca do estudo de Guimarães (2020), expõem a gravidade respiratória dos pacientes de COVID-19 e o risco constante de contaminação dos profissionais, sendo a rotina de trabalho nesse ambiente muito mais desgastante física e emocionalmente do que o usual para os fisioterapeutas. Dessa forma, essa pandemia evidenciou a importância do profissional de fisioterapia no tratamento intensivo, promovendo o reconhecimento da sociedade em geral e dos gestores em saúde. Outras especialidades que também podem estar em maior risco de infecção incluem anestesiologistas, que são rotineiramente expostos às secreções respiratórias em aerossol ou oftalmologistas no exame biomicroscópico com lâmpada de fenda, além de otorrinolaringologistas envolvidos em procedimentos nasais e nasofaríngeos (LI *et al*., 2020).

Contrastando os dados coletados até julho de 2020 com as informações de 7 de abril de 2021 (data do último profissional de saúde falecido informado), o Brasil soma cerca de 13 milhões de casos e 332.752 mortes por COVID-19 (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2021), o número de mortes de enfermeiros e médicos aumentou de 270 para 1.426, representando crescimento de 575%. Entretanto, pode-se constatar que não houve manutenção da porcentagem, ocorrendo um aumento na letalidade desse grupo em relação ao número total de óbitos no Brasil, representando aproximadamente 0,43% em abril de 2021 – esse percentual era de cerca de 0,34% em julho de 2020. Isso pode ser atribuído à incipiente campanha nacional de vacinação contra a COVID-19, ao precário cuidado coletivo e pessoal (uso e disponibilidade de EPI) ao longo do período de pandemia e ao crescimento exponencial de casos que culminou em um colapso do sistema de saúde e resultou em um aumento expressivo dos óbitos no país (CONSELHO FEDERAL DE ENFERMAGEM, 2021; CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA, 2021).

CONCLUSÃO

Em suma, a pandemia de COVID-19 causou um aumento rápido e volumoso da demanda por atenção à saúde. Nesse cenário, os profissionais da área se sobrecarregaram de maneira ainda não observada antes neste século. Com isso, diversos problemas emergiram tanto no âmbito profissional quanto no âmbito pessoal. Entre eles, pode-se destacar: a falta de EPIs adequados, principalmente nos países em desenvolvimento; a pressão psicológica

presente nesses profissionais; desconforto, cefaleia e problemas cutâneos decorrentes da extensa utilização dos EPIs por longos períodos; o baixo índice de conhecimento científico sobre a doença por parte dos profissionais de saúde no início da pandemia; e o distanciamento social e familiar. Em última instância, todos esses fatores contribuem para uma queda na eficácia dos atendimentos em saúde, o que se revela um paradoxo em tempos de pandemia.

Dessa forma, os estudos apresentados contribuíram para um melhor entendimento do impacto da crise humanitária desencadeada pelo coronavírus aos agentes da saúde ao redor do mundo. Vale salientar que algumas pesquisas representaram certas limitações no que se refere aos números de mortes e pessoas infectadas, dado o grande número de atualizações diárias, e a segmentação/padronização precária dos esclarecimentos prestados pelos órgãos epidemiológicos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AHMED, M. *et al*. Fear and practice modifications among dentists to combat novel coronavirus disease (covid-19) outbreak. International Journal of Environmental Research and Public Health, v. 17, n.8, p. 2821, 2020.

BASILE, C. *et al*. Recommendations for the prevention, mitigation and containment of the emerging SARS-CoV-2 (covid-19) pandemic in haemodialysis centres. Nephrology Dialysis Transplantation, v. 35, n.5, p. 737-741, 2020.

BOHLKEN, J. *et al*. Covid-19-pandemie: belastungen des medizinischen personals. Psychiatrische Praxis, v. 47, n.4, p. 190-197, 2020.

CONSELHO FEDERAL DE ENFERMAGEM. Brasil é o país com mais mortes de enfermeiros por covid-19 no mundo, 2020. Disponível em: http://www.cofen.gov.br/brasil-e-o-pais-com-mais-mortes-de-enfermeiros-por-covid-19-no-mundo-dizem-entidades_80181.html. Acesso em: 25 jun. 2020.

CONSELHO FEDERAL DE ENFERMAGEM. Mortes de enfermeiros por covid voltam a subir e batem recorde em março. Disponível em: https://www.cofen.gov.br/mortes-de-enfermeiros-por-covid-voltam-a-subir-e-batem-recorde-em-marco_86149.html/. Acesso em: 12 abr. 2021.

CONSELHO REGIONAL DE MEDICINA DO ESTADO DE PERNAMBUCO. Brasil ultrapassa a marca de cem médicos mortos por COVID-19, dois por dia, 2020. Disponível em: http://www.cremepe.org.br/2020/05/22/brasil-ultrapassa-a-marca-de-cem-medicos-mortos-por-covid-19-dois-por-dia/. Acesso em: 20 jul. 2020.

CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA. Memorial dos médicos que se foram durante o combate à covid-19. Disponível em: https://www.memorial.cfm.org.br/. Acesso em: 12 abr. 2021.

DELGADO, D. *et al*. Personal safety during the covid-19 pandemic: realities and perspectives of healthcare workers in latin america international. Journal of Environmental Research and Public Health, v. 17, n.8, p. 2798, 2020.

GREENBERG, N. *et al*. Managing mental health challenges faced by healthcare workers during covid-19 pandemic. BMJ, v. 368, p. m1211, 2020.

GUIMARÃES, F. Atuação do fisioterapeuta em unidades de terapia intensiva no contexto da pandemia de covid-19. Fisioterapia em Movimento, v. 33, p. e0033001, 2020.

HEALTH SERVICE JOURNAL. Exclusivo: mortes de funcionários do nhs da covid-19 analisadas, 2020. Disponível em: https://www.hsj.co.uk/exclusive-deaths-of-nhs-staff-from-covid-19-analysed/7027471.article. Acesso em: 20 jul. 2020.

HUH, S. How to train health personnel to protect themselves from sars-cov-2 (novel coronavirus) infection when caring for a patient or suspected case. Journal of Educational Evaluation for Health Professions, v. 17, p. 10, 2020.

ITELMAN, E. *et al*. Clinical characterization of 162 covid-19 patients in Israel: preliminary report from a large tertiary center. The Israel Medical Association Journal, v. 22, n.5, p. 271-274, 2020.

JIN, Y.H. *et al*. Perceived infection transmission routes, infection control practices, psychosocial changes, and management of covid-19 infected healthcare workers in a tertiary acute care hospital in Wuhan: a cross-sectional survey Military Medical Research, v. 7, p. 1-13, 2020.

JOOB, B. *et al*. Covid-19 in medical personnel: observation from Thailand. Journal of Hospital Infection, v. 104, n.4, p. P453, 2020.

KAWCHUK, G. *et al*. The use of internet analytics by a canadian provincial chiropractic regulator to monitor, evaluate and remediate misleading claims regarding specific health conditions, pregnancy, and covid-19. Chiropractic & Manual Therapies, v. 28, p. 1-7, 2020.

KHAN, S. *et al*. The spread of novel coronavirus has created an alarming situation worldwide. Journal of Infection and Public Health, v. 13, n.4, p. 469, 2020.

KOH, D. Occupational risks for covid-19. Occupational Medicine, v. 70, n.1, p.3-5, 2020.

LAI, J. *et al*. Factors associated with mental health outcomes among health care workers exposed to coronavirus disease 2019. Jama Network Open, v. 3, n.3, p. e203976-e203976, 2020.

LAN, J. *et al*. Skin damage among health care workers managing coronavirus disease-2019. Journal of the American Academy of Dermatology, v. 82, n.5, p. 1215-1216, 2020.

LANCET, T. Covid-19: protecting health-care workers. The Lancet, v. 395, n.10228, p. 922, 2020.

LI, J.P. *et al*. Preparedness among ophthalmologists: during and beyond the covid-19 pandemic. American Academy of Ophthalmology, v. 127, n.5, p. 569-572, 2020.

LI, W. *et al*. Progression of mental health services during the covid-19 outbreak in China. International journal of biological sciences, v. 16, n.10, p. 1732, 2020.

LICCIARDI, F. *et al*. Covid-19 and what pediatric rheumatologists should know: a review from a highly affected country. Pediatric Rheumatology Online Journal, v. 18, n.1, p. 1-7, 2020.

MARK, A. *et al*. Essential new information for the clinical recognition of covid-19 infection and the prevention possibilities of healthcare personnel working in the head and neck region Orvosi Hetilap, v. 161, n.17, p. 660-666, 2020.

MIN, L. *et al*. Análise das características clínicas de 30 novas pneumonias por coronavírus na equipe médica. Jornal Chinês de Tuberculose e Doenças Respiratórias, v. 43, p. 1, 2020.

MINISTÉRIO DA SAÚDE DA RÚSSIA. O Ministério da Saúde anunciou pela primeira vez o número de mortes por médicos com coronavírus, 2020. Disponível em: https://xn--80aesfpebagmfblc0a.xn--p1ai/news/20200526-1709.html. Acesso em: 20 jul. 2020.

MINISTÉRIO DA SAÚDE DO BRASIL. Coronavírus Brasil, 2020. Disponível em: http://www.cremepe.org.br/2020/05/22/brasil-ultrapassa-a-marca-de-cem-medicos-mortos-por-covid-19-dois-por-dia/. Acesso em: 20 jul. 2020.

MISRA, A. Doctors and healthcare workers at frontline of COVID 19 epidemic: Admiration, a pat on the back, and need for extreme caution. Diabetes & Metabolic Syndrome, v. 14, n.3, p. 255-256, 2020.

MOAZZAMI, B. *et al*. Covid-19 and telemedicine: Immediate action required for maintaining healthcare providers well-being. Journal of Clinical Virology, v. 126, p. 104345, 2020.

ONG, J. *et al*. Headaches associated with personal protective equipment–a cross-sectional study among frontline healthcare workers during covid-19. Headache: The Journal of Head and Face Pain, v. 60, n.5, p. 864-877, 2020.

ORNELL, F. *et al*. The impact of the covid-19 pandemic on the mental health of healthcare professionals. Cadernos de Saúde Pública, v. 36, p. e00063520, 2020.

PREVENTION CDC. Characteristics of health care personnel with covid-19. Morbidity and Mortality Weekly Report, v. 69, n.15, p. 477-481, 2020.

RANNEY, M.L. *et al*. Critical supply shortages the need for ventilators and personal protective equipment during the covid-19 pandemic. New England Journal of Medicine, v. 382, n.18, p. e41, 2020.

SHACHAM, M. *et al*. Covid-19 factors and psychological factors associated with elevated psychological distress among dentists and dental hygienists in Israel. International Journal of Environmental Research and Public Health, v. 17, n.8, p. 2900, 2020.

TOSTMANN, A. *et al*. Strong associations and moderate predictive value of early symptoms for sars-cov-2 test positivity among healthcare workers, the Netherlands. Eurosurveillance, v. 25, n.16, p. 2000508, 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Coronavirus disease (covid-19) dashboard, 2020. Disponível em: https://covid19.who.int/. Acesso em: 20 jul. 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Coronavirus disease (covid-19) dashboard, 2021. Disponível em: https://covid19.who.int/region/amro/country/br. Acesso em: 12 abr. 2021.

XIANG, Y.T. *et al*. Tribute to health workers in China: a group of respectable population during the outbreak of the covid-19. International journal of biological sciences, v. 16, n.10, p. 1739, 2020.

Capítulo 31

MANIFESTAÇÕES DERMATOLÓGICAS NA COVID-19

THAÍS GUIMARÃES DE FARIA[1]
GABRIELLA REIS GRANATA PEREIRA[1]
IZABELLA ALVES PIZANI[1]
JULIA CARAMATTI FERREIRA[1]
LUIZA FIGUEIREDO RIBEIRO ALMEIDA[1]
HENRIQUE VALLADÃO PIRES GAMA[2]

[1]Acadêmica do Curso de Medicina da Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais.
[2]Docente na Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais.

Palavras-chave: COVID-19; Alopecia; Skin manifestations.

INTRODUÇÃO

Em março de 2020 a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou a existência de uma pandemia, causada pelo novo coronavírus denominado Síndrome Respiratória Aguda Grave do Coronavírus 2 (SARS-CoV-2). Esse patógeno foi identificado pela primeira vez em 2019 na cidade de Wuhan, na China e rapidamente se dispersou pelo mundo, causando a afecção conhecida como Doença do Coronavírus relatada em 2019 (COVID-19) (GISONDI *et al.*, 2020). A transmissão da doença ocorre por meio do contato direto ou indireto com o patógeno, através de gotículas, aerossóis e fômites contaminados (OMS, 2020).

Desde o início da pandemia, diversos estudos estão sendo realizados com o objetivo de compreender a fisiopatologia da doença. Em relação a estrutura do SARS-CoV-2, sabe-se que é um vírus de RNA de fita simples envelopado que sofre mutações genéticas e recombinações para adquirir a capacidade de infectar as células do hospedeiro. O coronavírus apresenta em sua superfície uma glicoproteína denominada proteína *Spike* (S), que é capaz de se ligar ao receptor da Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ECA-2) localizado na superfície das células-alvo para que ocorra a infecção. A interação do vírus com o receptor é mediada pela ação da serina-serina protease transmembrana (TMPRSS2), uma enzima do hospedeiro que promove a clivagem do receptor ECA-2 e ativa a proteína S viral, permitindo a adesão do vírus às células-alvo (WIERSINGA *et al.*, 2020).

O SARS-CoV-2 possui uma maior afinidade pelas células pulmonares do hospedeiro e se concentra principalmente nos alvéolos, especialmente nos pneumócitos do tipo 2. Após a infecção dessas células, o RNA viral é traduzido em proteínas virais e à medida que a replicação viral se acentua, a barreira epitelial-endotelial do tecido começa a ser comprometida. Na fase inicial da infecção, a resposta inflamatória inata é ativada sendo observado o predomínio de macrófagos alveolares e de células dendríticas, como uma tentativa de combater o vírus. Com a evolução da doença, a resposta inflamatória adquirida é ativada, levando a produção de anticorpos contra o vírus (WIERSINGA *et al.*, 2020).

Clinicamente, os indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2 podem ser assintomáticos ou sintomáticos. Os portadores de sintomas leves, na maioria das vezes, cursam com sintomatologia respiratória e/ou sistêmica inespecífica, como febre, tosse seca e cansaço, entretanto, também podem apresentar dores, congestão nasal, conjuntivite, diarreia, anosmia e/ou perda do paladar. Pacientes com quadros graves geralmente apresentam algum fator de risco associado, destacando-se: idade avançada, obesidade, diabetes *mellitus*, hipertensão arterial e câncer. Nesses casos, o indivíduo pode evoluir com febre alta, dispneia, confusão mental, sendo por vezes necessária a internação para aporte de oxigênio suplementar (XAVIER *et al.*, 2020).

Embora a infecção por SARS-CoV-2 tenha ficado mundialmente conhecida principalmente por seus efeitos sobre o sistema respiratório, estudos recentemente publicados têm descrito um espectro complexo de possíveis alterações dermatológicas associadas à infecção. Dentre as principais manifestações relatadas destacam-se as lesões exantemáticas, vesiculares, urticariformes e vasculites cutâneas, além de eflúvio telógeno e da Alopecia Androgenética (AAG). Por se tratar de uma doença recente, ainda não foram estabelecidos os mecanismos precisos responsáveis pelas possíveis manifestações dermatológicas vinculadas à COVID-19. Em relação às lesões cutâneas, acredita-se que o mecanismo responsável pelo

seu aparecimento esteja associado à ação direta do vírus na pele ou por um mecanismo indireto de toxicidade secundário a fenômenos imunológicos. Essas lesões podem aparecer em diferentes estágios da doença e normalmente não costumam coexistir (PONTE *et al.*, 2020). Já a queda de cabelo ocorre devido a uma desordem do ciclo do folículo piloso com etiologia variada, podendo acometer ambos os sexos (GRIJÓ *et al.*, 2020). Também é importante destacar que as manifestações cutâneas podem estar associadas ao uso prolongado de máscaras faciais e devido as reações adversas provocadas por medicamentos prescritos durante a vigência da COVID-19 no organismo.

Diante disso, o presente capítulo tem o intuito de esclarecer quais as características clínicas e manifestações prevalentes de cada alteração dermatológica relacionada à infecção pelo SARS-CoV-2, de forma a possibilitar um maior conhecimento sobre o assunto.

MÉTODO

Foi realizada revisão sistemática da literatura, sendo pesquisados e selecionados artigos publicados nas bases de dados *PubMed*, *Google Acadêmico e Scielo*, utilizando os seguintes descritores: COVID-19; Alopecia; *Skin manifestations*, combinados entre si por meio do operador booleano *AND*. Ao final das buscas, foram obtidos 374 trabalhos, entretanto apenas 35 foram utilizados por estarem de acordo com os critérios de seleção estabelecidos. Foram incluídos artigos publicados nos idiomas inglês, italiano e português, entre os anos de 2020 e 2021. Os artigos selecionados abordavam a temática das lesões cutâneas em pacientes com COVID-19, a alopecia e eflúvio telógeno secundários a esta infecção viral, além de lesões advindas do uso de máscaras e lesões medicamentosas. Artigos de revisão bibliográfica, relatos de casos, revisões narrativas, estudos prospectivos e ensaios clínicos randomizados foram incluídos no estudo. Em relação aos critérios de exclusão, artigos publicados antes de 2020 e estudos transversais foram desconsiderados.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Lesões exantemáticas

As lesões dermatológicas de padrão exantemático foram relatadas em pacientes com COVID-19 e podem ter duas formas de apresentação, o exantema varicela-*like* e o exantema maculopapular ou morbiliforme (GISONDI *et al.*, 2020).

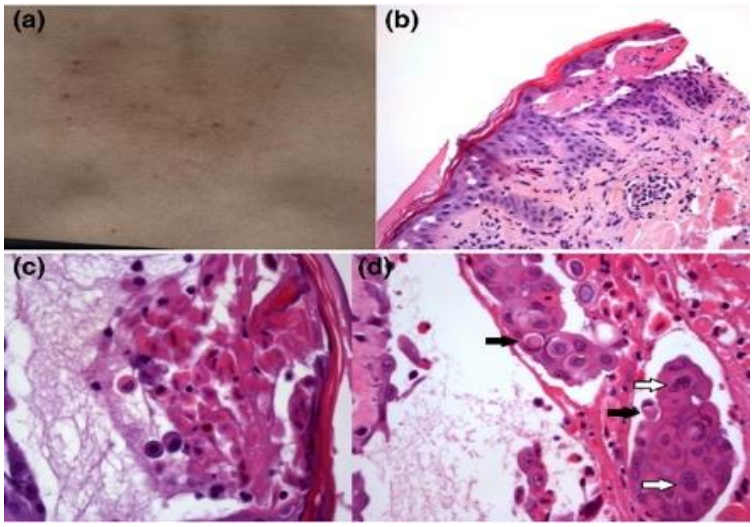
A lesão exantemática varicela-*like* é descrita como uma manifestação papulovesicular, monomórfica, de aparecimento precoce e generalizado, acometendo, preferencialmente, o tronco (Figura 31.1). Essa alteração cutânea está associada com casos moderados de COVID-19, sendo que a maioria dos pacientes acometidos são de meia-idade e relataram prurido como sintoma principal (PONTE *et al.*, 2020). O estudo realizado por *Recalcati et al.* identificou padrão exantemático em 14 dos 18 pacientes com COVID-19, já *Marzona et al.* descreveu essa manifestação em 12 dos 22 pacientes com COVID-19 (ELMAS *et al.*, 2020). *Casas et al.* avaliaram um total de 375 pacientes em seu estudo e 9% deles apresentaram como repercussão clínica a lesão varicela-*like* que apareceu após três dias do início dos sintomas, com duração de cerca de oito dias (PONTE *et al.*, 2020). A análise histológica da lesão é caracterizada pela presença de degeneração vacuolar, queratinócitos desorganizados, aumentados e multinucleados, células apoptóticas, e em alguns casos, infiltrado

inflamatório abundante (Figura 31.2). Algumas doenças podem causar lesões semelhantes ao padrão exantemático varicela-*like*, como a dermatite herpetiforme, a herpes simples e o exantema típico da varicela, dessa forma, a identificação do agente etiológico se torna essencial. O exantema típico da varicela é caracterizado pela presença de pápulas que nem sempre se transformam em vesículas, com apenas alguns queratinócitos acantolíticos. Nesses casos, o teste PCR para Varicela-Zoster pode auxiliar na realização do diagnóstico diferencial (GISONDI *et al.*, 2020).

Figura 31.1. Imagem de lesão exantemática varicela-*like*.

Legenda: Presença de lesões papulovesiculosas de padrão monomórfico na região periumbilical. **Fonte**: Wollina *et al.* (2021).

Figura 31.2. Imagens do aspecto morfológico da lesão exantemática varicela-*like*.



Legenda: a) Lesão do tipo varicela *like* no dorso do paciente. **b)** Presença de acantólise, vesícula intraepidérmica e fendas suprabasais. **c)** Disceratose proeminente. **d)** Inclusões virais nucleares suspeitas representadas pelas setas pretas e células multinucleadas representadas pelas setas brancas. **Fonte:** Mahé *et al.* (2020).

O exantema maculopapular ou morbiliforme caracteriza-se por um *rash* maculopapular (Figura 31.3), que manifesta clinicamente de forma semelhante aos exantemas virais típicos (GISONDI *et al.*, 2020). É uma condição cutânea comum, podendo ser causada por medicamentos ou por infecções virais ou bacterianas. Quando secundária a infecções, sintomas como febre, dor de cabeça, dor muscular e dificuldade respiratória podem aparecer de forma simultânea. O estudo realizado por *Casas et al.*

relatou a presença do exantema morbiliforme em 47% dos 375 pacientes com COVID-19, e em alguns casos, a presença de descamação cutânea foi evidente. A lesão está localizada, principalmente nas superfícies de membros superiores e na região axilar, com duração média de 3 a 10 dias. O prurido é um sintoma presente em grande quantidade dos pacientes com exantema morbiliforme. A literatura já relatou casos de acometimento em crianças e em idosos, quando presente em pacientes com idade avançada está correlacionada com formas mais graves da COVID-19 (PONTE *et al.*, 2020).

Figura 31.3. Imagem de erupção maculopapular.

Legenda: *Rash* maculopapular localizado na superfície do membro inferior do paciente. **Fonte:** Casas *et al*. (2020).

Lesão acro-isquêmica

As lesões acro-isquêmicas são caracterizadas pela presença de áreas cianóticas, com bolhas hemorrágicas e gangrena seca (Figura 31.4), principalmente na região dos pés e das mãos (RELVAS *et al.*, 2021). Normalmente essas manifestações cutâneas aparecem na junção metatarsofalangeana, todavia, em alguns casos, podem estar localizadas na superfície plantar. O tempo de permanência da lesão é variado e pode ser extenso, prolongando-se por até 8 semanas. Na maioria dos pacientes, as lesões apresentam resolução espontânea (MARCHETTI *et al.*, 2021).

De maneira geral, as alterações cutâneas isquêmicas estão associadas a uma desregulação imunológica que provoca a ativação do sistema de complemento e a diminuição da resposta do interferon do tipo 1, o que leva a um estado de hipercoagulabilidade capaz de causar lesões microvasculares (RELVAS *et al.*, 2021). Diante de infecções severas, o sistema imunológico pode realizar uma resposta exacerbada, caracterizada pela liberação excessiva de citocinas e por inúmeros desequilíbrios metabólicos. A intensa produção de citocinas gera um aumento significativo na formação de trombina, de fragmentos de protrombina e de complexos de trombina-antitrombina. Essas modificações desempenham um papel crítico alterando a supressão de mecanismo fisiológicos de anticoagulação e de fibrinólise (BRANDÃO *et al.*, 2020).

A hipercoagulabilidade relacionada à infecção pelo agente etiológico SARS-CoV-2 pode progredir evoluindo para um quadro de Coagulação Intravascular Disseminada (CIVD), o que frequentemente está associado a casos de sepse e a um pior prognóstico (NASCIMENTO *et al.*, 2020).

Achados histopatológicos de paciente com lesões acro-isquêmicas demonstraram a

presença de dano microvascular trombótico e de depósitos de proteínas do sistema de complemento localizadas juntamente com glicoproteínas específicas do SARS-CoV-2 (RELVAS *et al.*, 2021). Além disso, alguns biomarcadores sugestivos de alterações no processo de coagulação foram identificados em pacientes com manifestações cutâneas isquêmicas, como elevação do D-dímero, de produtos da degradação de fibrina e do tempo de protrombina (WOLLINA *et al.*, 2020). Essas alterações tanto histopatológicas quanto laboratoriais corroboram para a existência de uma correlação entre a COVID-19, um estado de hipercoagubilidade e a formação de lesões cutâneas isquêmicas. A elevação expressiva dos valores do D-dímero representa um achado clínico importante e sugestivo de gravidade. Grande parte dos pacientes que evoluíram com a Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA) ou que não sobreviveram à infecção causada pelo coronavírus apresentaram aumento significativo dos valores do D-dímero (NASCIMENTO *et al.*, 2020). Dessa forma, a monitorização deste biomarcador pode ser útil no manejo do paciente com COVID-19. Até o momento, as manifestações cutâneas acro-isquêmicas estão vinculadas a casos graves que possuem um prognóstico desfavorável (RELVAS *et al.*, 2021).

Figura 31.4. Imagem de lesão acro-isquêmica.

Legenda: Bolhas hemorrágicas e necrose seca nos dedos dos pés, compatíveis com acro-isquemia. **Fonte:** Relvas *et al.* (2021).

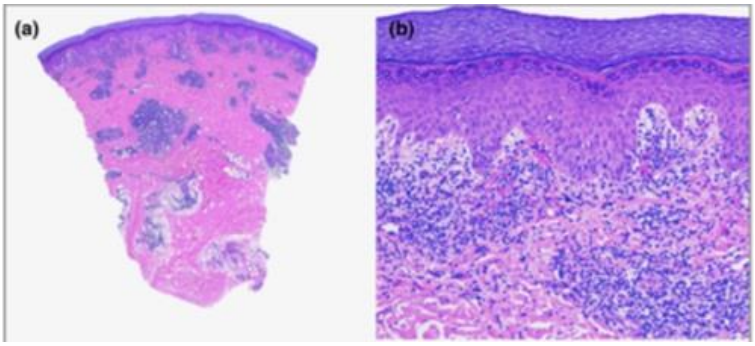
Lesões tipo-perniose

Outra manifestação dermatológica de grande importância relatada durante a pandemia foi a lesão semelhante à perniose (Figura 31.5). Trata-se de um tipo de erupção edematosa e eritematosa que pode evoluir para o aparecimento de bolhas. Essa manifestação aparece com maior frequência em crianças e jovens, nos dedos e plantas dos pés e sintomas como prurido e dor podem estar associados. A histologia é demarcada pela presença de um infiltrado linfocítico perivascular com ativação de células endoteliais dos vasos envolvidos e extravasamento de eritrócitos (Figura 31.6) (RELVAS *et al.*, 2021). Estudos realizados mostraram que os pacientes afetados por esse tipo de lesão apresentavam baixo grau de gravidade da doença e as lesões desapareceram espontaneamente, em média, após 14 dias de infecção (WOLLINA *et al.*, 2020).

Figura 31.5. Imagem de erupção acral tipo-perniose.

Legenda: Dedos dos pés com erupção eritematosa e edematosa. **Fonte:** Wollina *et al.* (2020).

Figura 31.6. Imagem da biópsia de lesão acral tipo-perniose.



Legenda: a) Inflamação superficial e perivascular se estendendo até a camada subcutânea; **b)** Leve edema cutâneo papilar, degeneração vacuolar na camada basal, exocitose linfocítica e extravasamento de eritrócitos.
Fonte: Colmenero *et al.* (2020).

Lesões purpúricas e petequiais

Lesões purpúricas e petequiais também estão associadas à COVID-19 e foram observadas durante todo o curso da doença (Figura 31.7). Essas lesões acometem preferencialmente os indivíduos adultos, nas regiões glúteas, nos membros e no tronco, poupando as extremidades e as mucosas. A sintomatologia frequentemente está associada a sensação de queimação (PONTE *et al.*, 2020). As lesões se assemelham às manifestações cutâneas vistas na infecção pelo vírus da dengue, sendo assim, é importante realizar o diagnóstico diferencial (GISONDI *et al.*, 2020). Magro *et al.* em seu estudo, realizou uma análise histopatológica que mostrou uma associação desse tipo de lesão com a vasculopatia trombogênica e com o acúmulo de proteínas do complemento, C5b-9 e C4d, o que sugere a presença de um estado de hipercoagulabilidade e participação do sistema complemento no desenvolvimento da infecção pelo coronavírus (ELMAS *et al.*, 2020).

Lesão livedoide

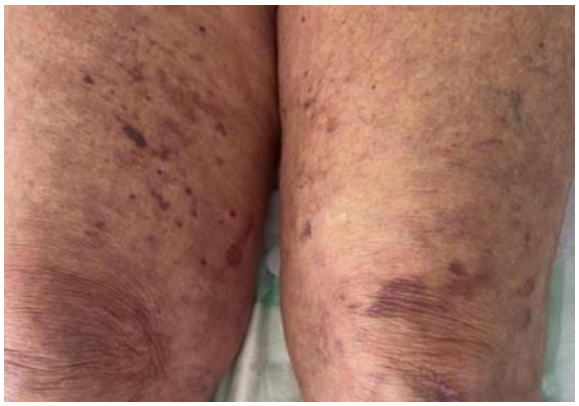
A lesão livedoide é uma manifestação cutânea que pode estar associada a vários estados patológicos e até mesmo fisiológicos do organismo, podendo ser transitória ou persistente. Essa lesão pode surgir como pápulas purpúricas acrais com evolução para necrose, livedo reticular (Figura 31.8) ou isquemia acral (PONTE et al., 2020). De acordo com a literatura, sabe-se que esse tipo de lesão pode ser primária ou secundária à infecção pelo SARS-CoV-2, e ocorre, devido à complicações de oclusão vascular levando à um quadro de isquemia progressiva (GISONDI et al., 2020). A partir disso, é possível perceber um padrão

cianótico na região da lesão devido à queda de perfusão sanguínea (ELMAS et al., 2020). A apresentação clínica da lesão livedoide foi identificada, no geral, em idosos, predominantemente nos membros. O aparecimento dessa manifestação ocorre, principalmente, em pacientes com quadros mais graves da COVID-19, entretanto, já foram relatados casos em indivíduos com sintomatologia leve (GISONDI et al., 2020)..

Figura 31.7. Imagem de lesões purpúricas.

Legenda: Erupções purpúricas milimétricas acometendo o membro do paciente. **Fonte:** Wollina *et al.* (2020).

Figura 31.8. Imagem de lesão livedoide.



Legenda: Presença de lesão livedoide em membro inferior do paciente.
Fonte: Caicedo *et al.* (2020).

Lesão urticariforme

A erupção urticariforme foi uma das primeiras manifestações cutâneas a ser descrita em contexto de infecção por SARS-CoV-2. As lesões são ligeiramente pruriginosas, distribuídas majoritariamente pelo tronco, pela face e pelos membros superiores. Aparentemente não apresentam correlação com a gravidade da infecção. Na maior parte dos estudos, as lesões surgiram na fase prodrômica ou simultâneas ao restante dos sintomas, associadas a tosse e pirexia (RELVAS *et al.*, 2021).

Alguns estudos apontam que o surgimento das erupções urticariformes pode estar relacionado a uma resposta inflamatória sistêmica do corpo humano à infecção aguda. Isso inclui a ativação do sistema complemento, o aumento de quimiocinas e citocinas pró-inflamatórias, além da ativação e da desgranulação sequencial dos mastócitos. Foi observado que a maioria dos pacientes com COVID-19 possuíam níveis elevados de interleucina-6 circulante (IL-6). Além disso, a

existência de glicoproteínas SARS-CoV-2 e respectivos mediadores de complemento foram relatados em vasos sanguíneos cutâneos periféricos. Portanto, é possível que esses mediadores possam ser atribuídos à patogênese da urticária (ABUELGASIM *et al.*, 2021).

Com bases nos estudos recentes, tem sido evidenciado que o surgimento de erupções urticariformes (Figura 31.9) associado à pirexia tem significado diagnóstico muito sugestivo de COVID-19, uma vez que esta combinação pode ser um sintoma inicial da infecção (SEIRAFIANPOUR *et al.*, 2020). Mesmo que os estudos acerca do tema ainda sejam poucos e não conclusivos, é fundamental observar as chances de a doença se apresentar inicialmente por esse tipo de alteração dermatológica e, a partir disso, testar para SARS-CoV-2 de forma precoce (CÔCO *et al.*, 2021).

Figura 31.9. Imagem de lesões urticariforme em paciente com covid-19.

Legenda: Lesões urticariformes ligeiramente pruriginosas distribuídas majoritariamente pelo tronco.
Fonte: Relvas *et al.* (2021).

Lesões causadas por medicamentos

Inúmeros ensaios clínicos estão sendo realizados com o intuito de verificar os possíveis benefícios da utilização de terapias profiláticas em pacientes infectados pelo agente etiológico SARS-CoV-2. Apesar desses diversos estudos propostos, até o momento, não existem evidências que comprovem a eficácia do uso de medicamentos para o tratamento da COVID-19, além de artigos que levantam a possibilidade de reações adversas (SANDERS *et al.*, 2020). Dentre esses efeitos colaterais estudados, é válido destacar as manifestações cutâneas que estão sendo associadas a fármacos como o lopinavir, a ribavirina, o remdesivir, a hidroxicloroquina e a cloroquina, com destaque para os antimaláricos. Essas alterações dermatológicas são diversificadas e o paciente pode apresentar exantemas, erupções maculopapulares, lesões urticariformes, desordens de pigmentação, exacerbação de psoríase e sensação de prurido intenso, o que varia de acordo com o tipo de fármaco (MARTINEZ-LOPEZ *et al.*, 2020).

Ainda é muito difícil distinguir as manifestações provocadas por medicações e os quadros lesivos vinculados à infecção viral. Em relação aos mecanismos utilizados para efetuar esse diagnóstico diferencial, é importante verificar a cronologia entre a introdução do medicamento e o início dos sintomas, possíveis alterações do quadro lesivo associados a modificações na dosagem do fármaco, além de averiguar particularidades de algumas manifestações(TURSEN *et al.*,2020). As lesões urticariformes e as erupções maculopapulares, quando secundárias ao quadro infeccioso,

costumam aparecer de forma concomitante aos sintomas sistêmicos. Entretanto, quando correlacionadas a possíveis efeitos adversos mediante o uso de medicação, essas lesões surgem normalmente dias após o início do tratamento. Como o aparecimento de alterações cutâneas provocadas pelo coronavírus tem possivelmente uma importante associação tanto com o prognóstico quanto com o diagnóstico precoce da doença, é necessário fazer a diferenciação com as manifestações ocasionadas pelos fármacos. Em casos de pacientes graves, a biópsia da lesão também pode ser efetuada (MARTINEZ-LOPEZ *et al.*, 2020).

Lesões causadas pelo uso de máscaras

O uso de máscara atua como uma importante barreira física para conter a disseminação de doenças respiratórias, incluindo o coronavírus (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2020). Diante disso, com o início da pandemia decretada pela OMS em março de 2020, houve um aumento expressivo da utilização desse tipo de Equipamento de Proteção Individual (EPI). O contato prolongado entre a pele e a máscara está sendo correlacionado ao aparecimento de dermatoses, principalmente dermatites de contato, dermatite seborreica, urticária por pressão, exacerbação de lesões cutâneas pré-existentes e acne. Normalmente, essas manifestações dermatológicas estão localizadas no dorso nasal, na região malar e no mento. A apresentação clínica é variada, podendo estar associada à formação de eritemas e sensação de prurido intenso (TEO, 2021). Dentre os diferentes modelos de máscara, a N95 apresenta uma maior relação com o aparecimento de lesões cutâneas (HUA *et al.*, 2020).

De maneira geral, o uso da máscara é capaz de provocar alterações no microambiente por efeitos oclusivos foliculares que modificam a umidade, a temperatura, os valores de pH e a produção de secreção sebácea nas áreas cobertas (DAMIANI *et al.*, 2021). A perda transepidérmica de água e a desregulação na produção de sebo atuam como fatores comedogênicos que estimulam a proliferação de bactérias como a *Cutibacterium acnes*, além de provocar outras manifestações dermatológicas pelo desequilíbrio na produção de secreções (TEO, 2021). Também é importante destacar as dermatites associadas à irritação da pele por contato excessivo com componentes presentes nas máscaras e pela pressão exercida pelo EPI.

Desenvolvimento dos folículos pilosos

O folículo piloso passa por três fases durante o seu desenvolvimento, são elas: fase anágena de proliferação, fase catágena de involução e fase telógena de repouso. No couro cabeludo normal, a fase anágena dura de dois a seis anos, a catágena algumas semanas, e a telógena aproximadamente três meses. Cada folículo possui um mecanismo de controle individual que é realizado por uma série de substâncias reguladoras como hormônios, citocinas, fatores de crescimento e influências do meio ambiente (MARTEL *et al.*, 2020). Quando os mecanismos reguladores do ciclo folicular sofrem alguma alteração, pode-se instalar quadros de alopecia, que é definida pela ausência, rarefação, ou queda dos cabelos e pelos (GRIJÓ *et al.*, 2020).

Alopecia Androgenética (AAG)

A AAG é uma doença dermatológica que também tem sido associada com a COVID-19, sendo caracterizada por alterações no ciclo do cabelo que resultam em uma miniaturização folicular progressiva com conversão de fios terminais em pelos tipo velus, mais finos, curtos e menos pigmentados (Figura 31.10) (GRIJÓ *et*

al., 2020). É a causa de alopecia mais comum em ambos os sexos, acometendo até 80% dos homens e 40% das mulheres aos 70 anos (FILETO *et al.*, 2021). Fatores genéticos estão envolvidos com o aparecimento da AAG, e nos homens, estão associados com polimorfismos no gene do Receptor de Androgênio (AR) que está localizado no cromossomo X. Sabe-se que repetições mais curtas de CAG estão correlacionadas com a maior atividade do AR que quando está hiperativado causa uma diminuição dos pelos do couro cabeludo, aumento dos pelos faciais e no peito, acne e aumento da oleosidade da pele (WAMBIER *et al.*, 2020b).

O AR regula a transcrição da TMPRSS2, uma proteína de membrana expressa na superfície de vários tecidos como pulmão, cólon, intestino delgado, pâncreas, fígado, rins e próstata (WAMBIER *et al.*, 2020a). A atividade dessa protease é essencial para permitir a entrada e replicação viral em indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2 (WAMBIER *et al.*, 2020b). Durante o processo de invasão celular, a furina (proteína humana) realiza a clivagem da proteína S viral, permitindo a adesão do vírus ao receptor da ECA-2 presente na superfície da célula-alvo. Entretanto, para que ocorra a entrada do vírus no citoplasma da célula hospedeira é necessário que a TMPRSS2 realize uma outra clivagem da proteína S, permitindo a fusão do vírus às membranas celulares (DE ALMEIDA *et al.*, 2021).

Estudos recentes identificaram uma maior taxa de mortalidade e gravidade do COVID-19 em pacientes do sexo masculino, quando comparado com crianças e mulheres, o que pode estar associado com o papel dos androgênios na infecção pelo SARS-CoV-2 e com a maior sensibilidade dos homens aos androgênios devido à polimorfismos presentes no AR (WAMBIER *et al.*, 2020a).

Figura 31.10. Imagem de paciente com AAG.

Legenda: Paciente com AAG apresentando pelos tipo velus, mais finos e menos pigmentados. **Fonte:** Mirza *et al.* (2021).

Eflúvio Telógeno (ET)

O Eflúvio Telógeno (ET) é um tipo de alopecia, desencadeado por algum mecanismo de estresse que provoca o desequilíbrio do ciclo do folículo piloso, levando ao término prematuro da fase anágena e início precoce da fase catágena e telógena, resultando na queda difusa de cabelo (OLDS *et al.*, 2021). É uma condição que acomete indivíduos de ambos os sexos, mas com maior prevalência nas mulheres. O ET agudo possui duração de dois a seis meses, e normalmente, a queda de cabelo acontece depois de dois a três meses após a exposição a algum fator estressor, sendo, geralmente, um processo autolimitado. Já o ET crônico é mais duradouro e nesses casos, pode ser necessária a instituição de algum tratamento (ASGHAR *et al.*, 2020).

A infecção pelo SARS-CoV-2 gera um grande estresse psicológico e físico, podendo levar ao desenvolvimento do ET. Durante a infecção, o organismo dos indivíduos promove uma maior liberação de citocinas pró-inflamatórias, maior ativação das cascatas de coagulação e diminuição da concentração de proteínas anticoagulantes. A interação desses fatores resulta no desenvolvimento de uma resposta inflamatória sistêmica e a tempestade de citocinas pode causar danos nos folículos pilosos. Além disso, a formação de microtrombos pode prejudicar o aporte sanguíneo para os folículos (OLDS *et al.*, 2021). Foi observado que a maioria dos pacientes com COVID-19 e com ET eram do sexo feminino e apresentavam uma queda de cabelo temporária, sem cicatrizes e com redução difusa da densidade do cabelo (Figura 31.11) (RIZZETTO *et al.*, 2021).

Figura 31.11. Imagem de paciente com eflúvio telógeno após infecção pelo covid-19.

Legenda: Redução generalizada da densidade do cabelo. **Fonte**: Rizzeto *et al.* (2021)

.

CONCLUSÃO

A COVID-19 é uma doença relativamente recente, cujos mecanismos associados com o desenvolvimento da doença ainda não foram totalmente elucidados. A associação entre o aparecimento de manifestações dermatológicas e a infecção pelo SARS-CoV-2 tem sido relatada na literatura apesar do número limitado de estudos. Foi observado que os diferentes padrões de lesões cutâneas não costumam coexistir e aparecem em momentos distintos do curso da doença, estando associados a variados estágios de gravidade. É difícil determinar com precisão a prevalência exata de pacientes que apresentaram alterações cutâneas e alopecia vinculadas ao COVID-19 devido ao número restrito de consultas dermatológicas realizadas durante a pandemia. Vale ressaltar a importância de realizar o diagnóstico diferencial entre as lesões cutâneas secundárias à infecção viral e as que são desencadeadas pelo uso de fármacos, além de identificar possíveis lesões provocadas pelo uso prolongado da máscara. Dada à alta incidência de indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2, a identificação das manifestações dermatológicas é oportuna, uma vez que podem auxiliar no diagnóstico precoce da doença, além de aparentemente apresentarem correlação com o prognóstico em alguns casos. Entretanto, ainda são necessários mais estudos para apurar de forma precisa essa relação.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABUELGASIM, E. *et al*. Management of urticaria in covid-19 patients: a systematic review. Dermatologic therapy, v. 34, n. 1, p. e14328, 2021.

ASGHAR, F. *et al*. Telogen effluvium: a review of the literature. Cureus, v. 12, n. 5, p. e8320, 2020.

BRANDÃO, S.C.S. *et al*. Covid-19 grave: entenda o papel da imunidade, do endotélio e da coagulação na prática clínica. Jornal Vascular Brasileiro, v. 19, 2020.

CAICEDO, K.Y.C. *et al*. Lesiones dermatológicas en el covid-19. RECIAMUC, v. 4, n. 4, p. 238-247, 2020.

CASAS, C.G. *et al*. Classification of the cutaneous manifestations of covid-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. British Journal of Dermatology, v. 183, n. 1, p. 71-77, 2020.

CÔCO, J.B. *et al*. Manifestações dermatológicas da covid-19 em pacientes pediátricos: uma revisão de literatura. The Brazilian Journal of Infectious Diseases, v. 25, p. 101133, 2021.

COLMENERO, I. *et al*. SARS-CoV-2 endothelial infection causes covid-19 chilblains: histopathological, immunohistochemical and ultrastructural study of seven paediatric cases. British journal of Dermatology, v. 183, n. 4, p. 729-737, 2020.

DAMIANI, G. *et al*. Covid-19 related masks increase severity of both acne (maskne) and rosacea (mask rosacea): multi-center, real-life, telemedical, and observational prospective study. Dermatologic therapy, v.24, n. 2, p. e14848, 2021.

DE ALMEIDA, J.O. *et al*. Covid-19: fisiopatologia e alvos para intervenção terapêutica. Revista Virtual de Química, v. 13, n. 1, p. 1-307, 2021.

ELMAS, Ö.F. *et al*. Cutaneous manifestations of covid-19: A review of the published literature. Dermatologic therapy, v. 33, n. 4, p. e13696, 2020.

FILETO, M.B. *et al*. Princípios ativos e procedimentos na alopecia androgenética. BWS Journal, v. 4, p. 1-13, 2021.

GISONDI, P. *et al*. Cutaneous manifestations of sars-cov-2 infection: a clinical update. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, v. 34, n. 11, p. 2499-2504, 2020.

GRIJÓ, L. *et al*. Qual o papel dos inibidores da 5α-redutase no tratamento da alopecia androgenética? Uma revisão baseada na evidência. Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar, v. 36, n. 2, p. 135-43, 2020.

HUA, W. *et al*. Short-term skin reactions following use of N95 respirators and medical masks. Contact Dermatitis, v. 83, n. 2, p. 115-121, 2020.

MAHÉ, A. *et al*. Histology of skin lesions establishes that the vesicular rash associated with covid-19 is not 'varicella-*like*'. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, v. 34, n. 10, p. e559-e561, 2020.

MARCHETTI, F. *et al*. Le lesioni acro-ischemiche nei bambini-adolescenti in tempi di covid-19: dal micro-ambiente da clausura all'interferone. Recenti Progressi in Medicina, v. 111, n. 9, p. 480-486, 2020.

MARTEL, J.L. *et al*. Anatomy, hair follicle. StatPearls, 2020.

MARTINEZ-LOPEZ, A. *et al*. Review of adverse cutaneous reactions of pharmacologic interventions for coronavirus disease 2019 (COVID-19): a guide for the dermatologist. Journal of the American Academy of Dermatology, v.83, n.6, p.1738-1748, 2020.

MIRZA, F.N. *et al*. Dermatologic manifestations of covid-19: a comprehensive systematic review. International journal of dermatology, v. 60, n. 4, p. 418-450, 2021.

NASCIMENTO, J.H.P. *et al*. COVID-19 e estado de hipercoagulabilidade: uma nova perspectiva terapêutica. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 114, n. 5, p. 829-833, 2020.

OLDS, H. *et al*. Telogen effluvium associated with covid-19 infection. Dermatologic therapy, v. 34, n. 2, p. e14761, 2021

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Transmissão do sars-cov-2: implicações para as precauções de prevenção de infecção. Organização Pan Americana de saúde, 2020.

PONTE, P. *et al*. Manifestações cutâneas na pandemia covid -19. Lusíadas Scientific Journal, Lisboa, v. 1, ed. 3, 2020.

RELVAS, M. *et al*. Manifestações cutâneas associadas à covid-19: uma revisão narrativa. Acta Medica Portuguesa, v. 34, n. 2, 2021.

RIZZETTO, G. *et al*. Telogen effluvium related to post severe sars-cov-2 infection: Clinical aspects and our management experience. Dermatologic Therapy, v. 34, n. 1, p. e14547, 2021.

SANDERS, J.M. *et al*. Pharmacologic treatments for coronavirus disease 2019 (covid-19): a review. Jama, v. 323, n. 18, p. 1824-1836, 2020.

SEIRAFIANPOUR, F. *et al*. Cutaneous manifestations and considerations in covid-19 pandemic: A systematic review. Dermatologic therapy, v. 33, n. 6, p. e13986, 2020.

TEO, W.L. The “maskne” microbiome–pathophysiology and therapeutics. International Journal of Dermatology, 2021

TURSEN, Ü. *et al*. Cutaneous sıde-effects of the potential covid-19 drugs. Dermatologic therapy, v. 33, n. 4, p. e13476, 2020.

WAMBIER, C.G. *et al*. Androgen sensitivity gateway to covid-19 disease severity. Drug development research, v. 81, n. 7, p. 771-776, 2020a.

WAMBIER, C.G. *et al*. COVID-19, androgens, and androgenic alopecia. Dermatological Reviews, 2020b.

WIERSINGA, W.J. *et al*. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (covid-19): a review. Jama, v. 324, n. 8, p. 782-793, 2020.

WOLLINA, U. *et al*. Cutaneous signs in covid-19 patients: a review. Dermatologic therapy, v. 33, n. 5, p. e13549, 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Recomendações sobre o uso de máscaras no contexto da covid-19. Orientações provisórias, 2020.

XAVIER, A.R. *et al*. Covid-19: manifestações clínicas e laboratoriais na infecção pelo novo coronavírus. Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial, v. 56, p. 1-9, 2020.

Capítulo 32

COVID-19 E AS COMPLICAÇÕES DURANTE A GESTAÇÃO

OVÍDIO NEVES BERQUÓ DE PASSOS[1]
JOÃO GABRIEL SEIXO DE BRITTO ROCHA[1]
LAURA ARAÚJO DE LIMA[1]
GUSTAVO MACHADO TRIGUEIRO[1]

[1]Acadêmico do Curso de Medicina do Centro Universitário de Mineiros (UNIFIMES), Campus Trindade-GO.

Palavras-chave: Covid-19; Gravidez; SARS-CoV-2.

INTRODUÇÃO

A COVID-19 é uma doença causada por um novo coronavírus, denominado SARS-CoV-2. Em relação aos coronavírus, tem-se que estes possuem um alto grau de infecções, sendo patógenos de humanos e animais. São referidos como grandes vírus de RNA positivo de fita simples. A primeira descrição que se tem datada sobre os coronavírus se deu em 1965, na Inglaterra pelo virologista David Tyrrell que realizava o cultivo do vírus em pacientes resfriados, descobrindo que alguns desses vírus podem ocasionar o resfriado comum. A nomeação que se faz de corona se deve sobretudo ao seu aspecto morfológico, como vírions esféricos com a concha central e as projeções de superfície que se equiparam a uma coroa, do latim *corona* remete a coroa. Segundo os estudos de Kenneth McIntosh, o SARS-CoV-2 faz parte da subfamília beta, sendo, portanto, um betacoronavírus, pertencente à linhagem B. Este que possui um espectro sintomatológico amplo e está inserido no subgênero da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS) (VELAVAN & MEYER, 2020).

O SARS-CoV-2 surgiu em Wuhan, capital da província da China central, um grande destaque por ser um centro comercial. Velavan & Meyer (2020) descrevem que há evidências que o vírus obteve êxito na transição de animais para humanos no mercado de frutos do mar. A rápida propagação pelo país e no restante da esfera mundial fez com que a Organização Mundial da Saúde (OMS) alegasse como emergência de caráter global em meio às altas taxas de notificação. Dessa forma, em 11 de março de 2020 o diretor-geral da OMS declarou a Covid-19 como pandemia (MCLNTOSH, 2021).

O desenvolvimento da COVID-19 ocorre pela transmissão do vírus SARS-COV-2 que pode se dar de diversas formas. Com base nos estudos de Liu *et al*. (2020), que diz respeito à transmissão comunitária do coronavírus e de Luo *et al*. (2020) que abrange as formas de contaminação pelo vírus SARS-COV-2, observa-se que sua transmissão pode ocorrer a partir do contato direto, indireto ou próximo as pessoas que estejam infectadas, tudo isso por meio de secreções, dentre elas a saliva, secreções respiratórias e também de gotículas mínimas que são capazes de transmitir o vírus após a eliminação das secreções por meio da tosse, espirro ou fala.

Morawska & Cao (2020) relataram um estudo relacionado a transmissão aérea do SARS-CoV-2, que permite visualizar a existência de hipóteses envolvendo a física do ar expirado e do fluxo gerado nos quais são possivelmente capazes de realizar a transmissão do vírus através de aerossóis, pois uma série de gotículas respiratórias irão dar origem a aerossóis microscópicos. Então, alguém que esteja suscetível a inspirar esses aerossóis poderia se infectar caso eles contivessem o vírus. Levando em consideração os estudos sobre contaminação de superfícies pelo SARS-CoV-2 de Chia *et al.* (2020) e de Zhou *et al.* (2020), é possível concluir a possibilidade de transmissão por fômites. Os quais surgem a partir das secreções e gotículas expelidas por pessoas que estejam contaminadas com o vírus e esses contaminam superfícies e objetos criando os chamados fômites, que podem durar ali por horas ou até dias dependendo de temperatura e umidade do ambiente. Alguns estudos como os de Guan *et al*. (2020) e de Wang *et al*. (2020) discutem sobre a presença de RNA do SARS-CoV-2 em algumas amostras biológicas como fezes urina e sangue, no entanto, a transmissão por esses fatores é incerto, não tem comprovações de transmissão dessa maneira até o momento, acredita-se que

risco da transmissão do SARS-CoV-2 dessas maneiras seja baixo.

Com base nas informações oferecidas pela OMS em relação a transmissão vertical, não existem conclusões que afirmem ao certo a transmissão intrauterina do SARS-CoV-2 de mulheres grávidas. A respeito do aleitamento materno alguns dados divulgados pela OMS dizem que fragmentos de RNA do SARS-CoV-2 foram encontrados em alguns testes de RT-PCR que foram feitos em amostras de leites de mulheres que estavam infectadas com o vírus, e a partir de alguns estudos viram que para ocorrer a transmissão de mãe para filho necessitaria de vírus infeccioso e capaz de replicar-se no leite e a partir desse ponto atingir os sítios-alvo no bebê e superar o sistema imune do filho. Por indicações da OMS, as mães diagnosticadas com o COVID-19 devem continuar ou iniciar a amamentação dos seus filhos (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2021).

De acordo com a OMS e a Organização Pan-Americana da Saúde estão inclusos dentro do grupo de risco os idosos com idade igual ou superior a 60 anos, pessoas que possuem alguma doença cardíaca, pessoas com alguma doença pulmonar como asma e Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC), quem possui problemas relacionados a baixa imunidade como pessoas transplantadas ou que estão realizando quimioterapia, quem possui doenças renais ou em diálise, diabéticos, pessoas com doenças do fígado, obesos que possuem IMC maior ou igual a 40 e gestantes (ORGANIZAÇÃO PANAMERICANA DA SAÚDE, 2021).

Segundo Estrela *et al*. (2020), em tempos de pandemia da COVID-19 as gestantes são consideradas grupos de risco por apresentarem diversas alterações fisiológicas, foi comprovado por meio de estudos nos anos de 2002, 2009 e 2012 que as gestantes apresentaram diversas complicações com a presença dos vírus SARS-CoV, influenza H_1N_1 e MERS-CoV respectivamente, os quais as classificaram com alto risco de morbimortalidade. De modo geral, a apresentação dos sintomas na maioria das pessoas que contraem o vírus é de forma leve, porém nas gestantes principalmente nas que estão na segunda metade da gestação existem outros sintomas que podem aparecer com menor intensidade. Além disso, algumas gestantes podem evoluir para casos mais graves, ocasionando a Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS) (ESTRELA *et al*., 2020).

É notório que o período gravídico-puerperal é acompanhado de constantes mudanças no organismo materno. Segundo Reis (1993), de início as alterações são devido às ações hormonais, provenientes da placenta e do corpo lúteo, entretanto, existem modificações hematológicas, gastrointestinais, do sistema nervoso central, renais e hepáticas, dentre as principais mudanças que ocorrem no organismo da mulher, como: as cardiovasculares, sendo que observa-se alterações do débito cardíaco, aumento da frequência cardíaca e do tamanho do coração; durante a gravidez nota-se também um ingurgitamento capilar venoso nas vias aéreas superiores, o que dificulta a respiração e modifica a voz da paciente; outras alterações observadas são o aumento transverso da caixa torácica, a qual devido ao crescimento uterino ocorre também a consequente elevação do diafragma e alterações na imunidade mediada por células também podem acontecer neste período no qual a mulher se encontra (REIS, 1993).

Ademais, sabe-se que depois do quinto mês de gestação, ocorre uma diminuição do volume de reserva expiratório, volume residual e da capacidade residual funcional dos pulmões, a capacidade inspiratória aumenta em cerca de 5%, mas o volume de reserva inspiratório

permanece o mesmo. Portanto, tais mudanças ocorridas no período gravídico-puerperal, contribuem para redução a tolerância da paciente grávida a hipóxia e pode levar a mesma a ter uma predisposição por infecções graves, incluindo complicações respiratórias e sistêmicas nas infecções virais (REIS, 1993).

Sendo assim, o presente trabalho possui como objetivo revisar a literatura científica acerca das complicações causadas pelo COVID-19 durante a gestação.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa realizada no período de março a abril de 2021, por meio de pesquisas nas bases de dados: *SciElo, PubMed, Medline* e *LILACS*. Foram utilizados os descritores: *"Coronavirus Infection" e "Pregnant Women",* juntamente com o operador booleano *"AND"*. Desta busca, foram encontrados 611 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas português e inglês, publicados no período de 2020 a 2021 e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após os critérios de seleção restaram 07 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados em forma de tabela e descritiva.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os principais resultados dos oitos artigos selecionados foram apresentados no quadro a seguir. Também se verificou que todos os estudos selecionados são de origem internacional (n=7), evidenciando a necessidade de produções nacionais relacionadas à temática, conforme o **Quadro 32.1**.

Conforme o estudo de Cruz-Lemini *et al.* (2020) realizado na Espanha, observou-se que um total de 279 das 11.728 pacientes examinadas foram diagnosticadas com o vírus SARS-CoV-2, dentre esses casos, 174 eram assintomáticos durante o período da gravidez. O grupo das infectadas assintomáticas apresentou uma proporção mais significativa em etnias latino-americanas e negras quando comparadas ao grupo das não infectadas. Com relação ao parto prematuro, o estudo identificou uma incidência de 7,5% em infectadas, enquanto as não infectadas foram de 6,5%. A incidência de cesarianas para as infectadas foi cerca de 20,7% e as não infectadas de 17,2%.

Em relação a Ruptura Prematura das Membranas (RPM), Cruz-Lemini *et al.* (2020), notou que recém-nascido a termo (≥ 37 semanas de gestação) apresentaram maiores números no grupo das mulheres infectadas cerca de 17,8%, enquanto as não infectadas foram de 10,2%. Não houve nenhuma morte materna em ambos os grupos. Houve uma diferença significativa na entrada da UTI neonatal entre os grupos, o qual as infectadas representaram 6,9% e não infectadas 1,6% e o tempo de internação semelhante. Portanto, o estudo de Cruz-Lemini *et al.* (2020) confirmou a associação final da infecção por SARS-CoV-2 em gestantes infectadas assintomáticas com RPM antes do trabalho de parto a termo.

Com base na análise de Aski *et al.* (2020), envolvendo os fatores de risco, sintomas e achados em exames de mulheres grávidas infectadas com COVID-19 no Norte do Irã, nota-se que, os sintomas mais graves detectados no momento da internação foram febre (47%), falta de ar (16%) e tosse (15%), em alguns casos

as dores musculares também estão presentes. E que uma em 68 infectadas estava em fase grave (1%) e duas estavam em constante piora do quadro (2%), o que levou a necessidade de serem levadas para a Unidade de Terapia Intensiva (UTI) e posteriormente vieram a óbito. Com relação aos achados laboratoriais, cerca de 55 das 66 mulheres (83%) apresentaram linfopenia, 22 de 42 (52%) apresentaram positivo na PCR e 30 de 33 (90%) tiveram um aumento nos níveis de desidrogenase lática. Por fim, o estudo mostra que dentre as complicações 15 de 32 gestantes (46%) tiveram o parto prematuro.

Quadro 32.1. Principais resultados dos trabalhos selecionados para a revisão.

Autor/Ano	Título do artigo	Resultados
Cruz-Lemini *et al.* (2020)	Obstetric outcomes of sars-cov-2 infection in asymptomatic pregnant women.	Observou-se que não houve diferença nos principais resultados maternos e neonatais, com exceção da ruptura das membranas antes do parto a termo, as mulheres positivas assintomáticas possuem chances maiores de ruptura.
Aski *et al.* (2020)	Risk factors, clinical symptoms, laboratory findings and imaging of pregnant women infected with covid-19 in north of Iran.	Os sintomas mais graves registrados nas gestantes infectadas no momento da hospitalização foram febre (47%), falta de ar (16%) e tosse (15%).
Sattari *et al.* (2020)	Evaluating clinical course and risk factors of infection and demographic characteristics of pregnant women with covid-19 in hamadan province, west of Iran.	Os sintomas mais comuns foram febre, tosse e falta de ar. Cerca de 8% das mulheres precisaram de internação na UTI e o tempo médio de internação foi de 4,04 ± 2,38 e 29% tiveram partos prematuros, além disso, 28% das mães infectadas tiveram um parto normal e 20% tiveram cesariana.
Yang *et al.* (2020)	Pregnant women with covid-19 and risk of adverse birth outcomes and maternal-fetal vertical transmission: a population-based cohort study in Wuhan, China.	As gestantes com COVID-19 tiveram risco aumentado de parto prematuro e cesariana, sem nenhum recém-nascido testado positivo para a doença.
Shanes *et al.* (2020)	Placental pathology in covid-19.	As placentas de grávidas com COVID-19 mostram prevalência aumentada de arteriopatia decidual e outras características da má perfusão vascular materna.
Gao *et al.* (2021)	Placental pathology of the third trimester pregnant women from covid-19.	Não foram encontradas evidências de transmissão vertical e desfechos materno-fetais adversos nas placentas de mulheres grávidas com COVID-19 no terceiro trimestre.
Lee *et al.* (2020)	Attitudes and precaution practices towards covid-19 among pregnant women in Singapore: a cross-sectional survey.	Observou-se maior frequência da prática de distanciamento social em mulheres de etnia chinesa, com idade menor ou igual a 35 anos que não trabalhavam na linha de frente e tinham ensino superior completo.

Segundo o estudo de Sattari *et al.* (2020), que pesquisou gestantes diagnosticadas com COVID-19 na província de Hamadan no Oeste do Irã, observou-se que a média de idade das grávidas infectadas era de 29,2 anos com uma margem de 5,8 anos para mais ou para menos, e sua idade gestacional era de mais ou menos 28,8 semanas. Os sintomas mais comuns apresentados foram tosse, febre e falta de ar. Cerca de 32% tinham história de gripe, 32% tinham uma doença subjacente e 40% viajaram recentemente para alguma área que esteja infectada. Cerca 8% das mulheres estudadas necessitam da internação na UTI, 29% tiveram partos prematuros, 28% tiveram parto normal e 20% tiveram cesariana.

Com o estudo de Yang *et al.* (2020), realizado em Wuhan, China, com 11.078 mulheres grávidas, das quais 65 foram confirmadas com COVID-19, notou-se que não ocorreu nenhuma morte de mães e recém-nascidos. Quando comparado às mulheres não infectadas, as que foram diagnosticadas tiveram um risco maior de partos prematuros e de cesariana. Nota-se também, que não foi registrado diferença de peso ao nascer, asfixia neonatal e RPM entre os partos das mães com e sem o vírus SARS-CoV-2. Além disso, nenhum dos recém-nascidos foram infectados por meio de transmissão vertical, não houve nenhum resultado anormal na tomografia computadorizada, apenas um dos recém-nascidos apresentou diarreia e três deles tiveram febre.

Dentre as complicações das gestantes que contraíram o vírus (SARS-CoV-2), além das já listadas, alguns trabalhos relataram significativas alterações na placenta das grávidas. Segundo o estudo de Shanes *et al.* (2020), as placentas das mulheres infectadas possuem características de má perfusão materna e têm maiores taxas de arteriopatia decidual, além de que na placenta de algumas delas observaram-se um aumento da fibrina perivilosa ou subcoriônica e grandes zonas de vilosidades vasculares, não se apresentou significativos aumentos de patologias inflamatórias agudas e crônicas e foi registrado ainda um caso de descolamento placentário.

Ademais, no estudo de Gao *et al.* (2021), notou-se também uma má perfusão vascular, aumento de depósito de fibrina perivilosa e não se observou um aumento significante no número de células T e B, além de que não foi encontrada nenhuma evidência de transmissão vertical e desfechos adversos na placenta das grávidas no terceiro trimestre de gestação. Durante o acompanhamento das pacientes, algumas delas apresentaram sintomas leves associados a pneumonia e as principais complicações foram anemia, baixa quantidade de líquido amniótico, derrame pericárdico, trombocitopenia e glomerulonefrite.

A gravidez é um momento de grandes transformações para a mulher, marcada por desafios no âmbito emocional e psicológico. Esta deve estar preparada para os processos fisiológicos que o corpo sofrerá além de todo envoltório e as problemáticas que está inserida. Especialmente em meio à COVID-19 e todos os anseios que essa doença acarreta, a vulnerabilidade desse período gestacional se acentua significativamente (LEE *et al*., 2020).

Na pesquisa de Lee *et al.* (2020), com enfoque em mulheres grávidas atendidas em clínicas pré-natais em dois hospitais terciários de referência em Cingapura, foram constatados de forma conclusiva o notável papel que os médicos têm na ajuda do enfrentamento das adversidades que o mau estado mental pode acarretar sobre as gestantes. Foi relatado que cerca de 124 mulheres, correspondente a 74% estavam preocupadas e muito preocupadas com a infecção pelo COVID-19 durante a gravidez.

Isso seria em grande parte dos casos um reflexo do que a desinformação sobre o vírus tende a gerar por percepções erradas não constatadas, ocasionando assim um forte negativismo perante a condição em que se encontram, o que pode afetar de forma direta na gestação (LEE *et al*., 2020).

CONCLUSÃO

Com o surgimento da pandemia ocasionada pelo COVID-19, é de suma importância salientar que em meio a esse cenário as gestantes necessitam de um olhar e sobretudo um acompanhamento minucioso, por se enquadrarem no grupo de risco segundo o estabelecido pela Organização Mundial da Saúde, devido às inúmeras alterações fisiológicas, psicológicas e hormonais as quais as mulheres em seu período gravídico-puerperal estão suscetíveis.

O estudo concluiu que em relação aos sintomas presentes em gestantes infectadas pelo SARS-CoV-2, denota-se a maior recorrência de febre, falta de ar e tosse e em casos específicos dos quais foram estudados, houve relatos da presença de dores musculares. Observou-se uma incidência maior de partos prematuros e de ruptura prematura das membranas antes do parto a termo, já em relação a transmissão vertical não foi relatada por estudo.

Ademais, em relação às características placentárias de gestantes diagnosticadas com COVID-19, notou-se uma má perfusão materna e maiores taxas de arteriopatia decidual. Por fim, no que diz respeito ao acometimento mental de gestantes nesse período, tem-se que os profissionais da saúde devem desempenhar um papel de suma importância na informação tendo em vista que a ausência desta influencia diretamente de forma negativa no âmbito psicológico dessas mulheres. Além disso, a família torna-se um núcleo imprescindível para amenizar os impactos ocasionados pela doença. Por fim, demonstra-se a necessidade de produção da temática no âmbito nacional, comprovada pela ausência de estudos nacionais nos achados desta revisão.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ASKI, S.K. *et al*. Risk factors, clinical symptoms, laboratory findings and imaging of pregnant women infected with covid-19 in north of iran. Archives Of Iranian Medicine, v. 23, n. 12, p. 856-863, 2020.

CHIA, P.Y. *et al*. Detection of air and surface contamination by sars-cov-2 in hospital rooms of infected patients. Nature Communications, v. 11, n. 1, p. 1-7, 2020.

CRUZ-LEMINI, M. *et al*. Obstetric outcomes of sars-cov-2 infection in asymptomatic pregnant women. Viruses, v. 13, n. 1, p. 112, 2021.

ESTRELA, F.M. *et al*. Gestantes no contexto da pandemia da covid-19: reflexões e desafios. Physis: Revista de Saúde Coletiva, v. 30, n. 2, 2020.

GAO, L. *et al*. Placental pathology of the third trimester pregnant women from covid-19. Diagnostic Pathology, v. 16, n. 1, p. 1-11, 2021.

GUAN, W.J. *et al*. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in china. New England Journal Of Medicine, v. 382, n. 18, p. 1708-1720, 2020.

LEE, R.W.K. *et al.* Attitudes and precaution practices towards covid-19 among pregnant women in singapore: a cross-sectional survey. Bmc Pregnancy And Childbirth, v. 20, n. 1, p. 1-10, 2020.

LIU, J. *et al*. Community transmission of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, shenzhen, china, 2020. Emerging Infectious Diseases, v. 26, n. 6, p. 1320-1321, 2020.

LUO, L. *et al*. Modes of contact and risk of transmission in covid-19 among close contacts. Medrxiv, p. 1-15, 2020.

MCLNTOSH, Kenneth. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). UpToDate, 2021. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/covid-19-epidemiology-virology-and-prevention/print. Acesso em: 23 mar. 2021.

MORAWSKA, L. & CAO, J. Airborne transmission of sars-cov-2: the world should face the reality. Environment International, v. 139, p. 105730, 2020.

ORGANIZAÇÃO PANAMERICANA DA SAÚDE. Organização mundial da saúde. Covid-19, 2021. Disponível em: https://www.paho.org/pt. Acesso em: 23 mar. 2021.

REIS, G.F.F. Alterações fisiológicas maternas da gravidez. Revista Brasileira de Anestesiologia, v.1, n. 43, p. 3-0, 1993.

SATTARI, M. *et al*. Evaluating clinical course and risk factors of infection and demographic characteristics of pregnant women with covid-19 in hamadan province, west of iran. Journal Of Research In Health Sciences, v. 20, n. 3, p. 00488-00488, 2020.

SHANES, E.D. *et al*. Placental pathology in covid-19. American Journal of Clinical Pathology, v. 154, n. 1, p. 23-32, 2020.

VELAVAN, T.P. & MEYER, C.G. The covid-19 epidemic. Tropical Medicine & International Health, v. 25, n. 3, p. 278-280, 2020.

WANG, W. *et al*. Detection of sars-cov-2 in different types of clinical specimens. Jama, v. 18, n. 323, p. 1843-1844, 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Breastfeeding and covid-19, 2020. Disponível em: https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/breastfeeding-and-covid-19. Acesso em: 23 mar. 2021.

YANG, R. *et al*. Pregnant women with covid-19 and risk of adverse birth outcomes and maternal-fetal vertical transmission: a population-based cohort study in wuhan, china. Bmc Medicine, v. 18, n. 1, p. 1-7, 2020.

ZHOU, J. *et al*. Investigating sars-cov-2 surface and air contamination in an acute healthcare setting during the peak of the covid-19 pandemic in London. Clinical Infectious Diseases, 2020.

Capítulo 33

IMPACTOS DA PANDEMIA DE COVID-19 NO DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DE CÂNCER: UMA REVISÃO DE LITERATURA

JULIANA HIROMI EMIN UESUGI1
CAROLINE FERREIRA FERNANDES1
JONATAN CARLOS CARDOSO DA SILVA1
ELIANE LEITE DA TRINDADE2

1Acadêmica(o) do Curso de Biomedicina da Universidade do Estado do Pará.
2Doutora em Biologia Parasitária da Amazônia pela Universidade do Estado do Pará e Instituto Evandro Chagas (UEPA/IEC-2019). Docente dos cursos da saúde da Universidade da Amazônia.

Palavras-chave: Covid-19; Gravidez; SARS-CoV-2.

INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019, na cidade de Wuhan, China, foi descoberto um novo membro da família dos coronavírus, o SARS-CoV-2, causador da COVID-19. Outros membros dessa família já foram responsáveis por doenças como a Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS) na Ásia em 2002 e a Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS) em 2012 (DHAMA *et al*., 2020).

Os coronavírus são vírus envelopados de RNA que podem afetar seres humanos e outros mamíferos e aves. São conhecidas seis espécies de coronavírus, das quais quatro (**229E, OC43, NL63 e HKU1**) estão relacionadas a sintomas de resfriado e duas são de transmissão zoonótica, causadoras das síndromes respiratórias, o SARS e o MERS (ZHU *et al*., 2020).

Os principais alvos da infecção pelo SARS-CoV-2 são as células do epitélio alveolar (RICO-MESA *et al*., 2020). A infecção ocorre a partir da ligação da proteína S (*spyke*) presente no envelope viral com o receptor da Enzima Conversora de Angiotensina-2 (ACE2), que permite o tropismo do vírus para o interior da célula (SUN *et al*., 2020; WANG *et al*., 2020).

De acordo com Bulut & Kato, (2020), a doença pode se manifestar em 5 graus distintos de gravidade: os assintomáticos (resultado positivo, sem apresentação de sintomas); pacientes leves (infecção no trato respiratório alto, sem pneumonia); moderados (pneumonia, falta de ar sem hipoxemia); graves (rápida progressão, dispneia, cianose e saturação de O_2 abaixo de 92%) e críticos (falência respiratória, falência múltipla de órgãos, choque).

Mais de 80% dos pacientes apresentam a forma leve ou moderada da doença e não necessitam de internação. Dentre os demais, 14% desenvolvem a forma grave e 5% são pacientes críticos. A taxa de mortalidade pode aumentar de 5 a 10% na presença de alguma dessas situações: idosos acima de 70 anos e/ou portadores de doenças cardiovasculares e respiratórias, diabetes e câncer (WEISS & MURDOCH, 2020; JORDAN *et al.*, 2020; WANG *et al.*, 2020).

Pacientes oncológicos em estágio avançado tendem a ter uma sobrevida menor, devido à carga elevada da doença e interrupção do tratamento e, em caso de infecção por coronavírus, esses indivíduos tendem a ter uma sobrevida menor ainda, sendo necessária assistência multiprofissional para esses pacientes (FREITAS *et al.*, 2020). Em decorrência aos efeitos imunossupressores do tratamento antineoplásico, os pacientes oncológicos, quando comparados a pacientes sem câncer, têm 3.5 vezes mais chances de desenvolverem complicações da COVID-19, como necessidade de ventilação mecânica, Unidade de Terapia Intensiva (UTI) e de morte (MARCHON *et al.*, 2020; MOTLAGH *et al.*, 2020). Entre esse grupo, cerca de 10% necessitam de ventilação mecânica invasiva (HALAÇLI; KAYA & TOPELÌ, 2020).

A COVID-19, portanto, trouxe grandes desafios para a prática clínica, principalmente na área da oncologia, uma vez que os pacientes com câncer apresentam maior risco de desenvolver a doença e ter um pior prognóstico (THULER & MELO, 2020). Sendo assim, é importante analisar a prevalência da COVID-19 em pacientes oncológicos e os impactos da pandemia de SARS-CoV-2 sobre esse grupo.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão de literatura de caráter qualitativo, baseada nas implicações causadas pela pandemia de COVID-19 sobre o diagnóstico e tratamento de câncer em 2020. A

coleta de dados foi realizada no período de abril a setembro de 2020.

A análise realizada foi feita a partir de artigos retirados dos sites *Scientific Eletronic Library Online (SciELO), National Library of Medicine (PubMed), The Lancet Oncology, Nature, ScienceDirect, Science, Revista Brasileira de Cancerologia e JAMA Network*. Os critérios de inclusão foram: artigos publicados no ano de 2020 voltados para à área da oncologia, epidemiologia e virologia, uma vez que foram necessárias informações obtidas após a instalação da pandemia.

Os artigos incluídos apresentaram os seguintes descritores: câncer, tratamento, diagnóstico, COVID-19. Foram critérios de exclusão: artigos publicados antes de 2019 e artigos que não fizeram associação do câncer com a COVID-19.

Não houve limitação de idiomas para a pesquisa, logo, os artigos utilizados para a pesquisa encontram-se em inglês (majoritariamente) e em português.

A avaliação inicial do material bibliográfico ocorreu por meio da leitura dos resumos, com a finalidade de selecionar aqueles que atendiam aos objetivos do estudo. Seguido de uma leitura minuciosa. Dessa forma, foram selecionados 21 artigos para a leitura e levantamento de informações. Dentre eles, 19 encontram-se em inglês e 2 em português com período de publicação entre os meses de janeiro a setembro de 2020, sem predominância entre os meses. Após a leitura e fichamento dos artigos, foram selecionados 12 artigos que compreendiam os critérios pré-definidos (Quadro 33.1).

Quadro 33.1. Artigos que atenderam os critérios de seleção.

N°	Artigo	Autores(as)	Banco de dado e revista
1	A Enfermagem oncológica no enfrentamento da pandemia de covid-19: reflexões e recomendações para a prática de cuidado em oncologia.	Raquel de Souza Ramos	Revista Brasileira de Cancerologia
2	Cancer patients and research during COVID-19 pandemic: A systematic review of current evidence.	Elissar Moujaess/ Hampig Raphael Kourie/ Marwan Ghosn	ScienceDirect
3	Cancer patients in sars-cov-2 infection: a nationwide analysis in China.	Wenhua Liang/ Weijie Guan/ Ruchong Chen/ Wei Wang/ Jianfu Li/ Ke Xu/ Caichen Li/ Qing Ai/ Weixiang Lu/ Hengrui Liang/ Shiyue Li/ Jianxing He	PubMed
4	Covid-19 and cancer: a comprehensive review.	Rohit Gosain/ Yara Abdou/ Abhay Singh/ Navpreet Rana/ Igor Puzanov/ Marc S Ernstoff.	PubMed
5	Oncology practice during covid-19 pandemic: a fast response is the best response	Cinthya Sternberg/ Thamine Lessa Andrade/ Ana Paula Gomes Alcântara Villa Nova/ Bianca Vivas Fiscina/ Ana Paula Laranjeira Fernandes/ Camila Dias Alves/ Adriana Batista Alves/ Lise Oliveira Hizumi/ Simone	SciELO

		Sacramento Novais Dias/ Pablicio Nobre/ Aknar Calabrich/ Anelisa K. Coutinho/ Alex Pimenta da Silva	
6	Changes in the number of us patients with newly identified cancer before and during the coronavirus disease 2019 (covid-19) pandemic	Harvey W. Kaufman/ Zhen Chen/ Justin Niles/ Yuri Fesko	Jama Network
7	Fewer cancer diagnoses during the covid-19 epidemic in the Netherlands	Avinash G Dinmohamed/ Otto Visser/ Rob H A Verhoeven/ Marieke W J Louwman/ Francien H van Nederveen/ Stefan M Willems/ Matthias A W Merkx/ Valery E P P Lemmens/ Iris D Nagtegaal/ Sabine Siesling	PubMed
8	Prática de oncologia durante a pandemia covid-19	Deborah Schrag/ Dawn L. Hershman/ Ethan Basch	Jama Network
9	Managing cancer care during the covid-19 pandemic: agility and collaboration toward a common goal	Masumi Ueda/ Renato Martins/ Paul C Hendrie/ Terry McDonnell/ Jennie R Crews/ Tracy L Wong/ Brittany McCreery/ Barbara Jagels/ Aaron Crane/ David R Byrd/ Steven A Pergam/ Nancy E Davidson/ Catherine Liu/ F Marc Stewart	PubMed
10	Cancer, covid-19 and the precautionary principle: prioritizing treatment during a global pandemic.	Timothy P. Hanna/ Gerald A. Evans/ Christopher M. Booth	Nature
11	Covid-19 and cancer	Norman E. Sharpless	Science
12	Caring for patients with cancer in the covid-19 era	Joris van de Haar/ Louisa R Hoes/ Charlotte E Coles/ Kenneth Seamon/ Stefan Fröhling/ Dirk Jäger/ Franco Valenza/ Filippo de Braud/ Luigi De Petris/ Jonas Bergh/ Ingemar Ernberg/ Benjamin Besse/ Fabrice Barlesi/ Elena Garralda/ Alejandro Piris-Giménez/ Michael Baumann/ Giovanni Apolone/ Jean Charles Soria/ Josep Tabernero/ Carlos Caldas/ Emile E Voest	PubMed

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Enfrentamento

Apesar das ações em saúde estarem voltadas para o combate ao coronavírus, é inegável que outras doenças assolam a população, como o caso do câncer, provocado pelo crescimento desordenado das células tumorais, requerendo intervenções terapêuticas para o controle da doença. Para a manutenção do tratamento oncológico frente à alta virulência do Sars-CoV-2, deve-se orientar o paciente de acordo com as recomendações do Ministério da Saúde e dos *guidelines* internacionais, relacionadas à prevenção básica como o uso de máscaras, a

higiene das mãos, entre outros. A organização dos espaços e fluxos de atendimento, o atendimento acompanhado de apenas uma única pessoa, o teleatendimento entre o paciente e a equipe, são algumas medidas que podem ser adotadas para melhorar a qualidade do atendimento para os pacientes oncológicos (RAMOS, 2020). Esses pacientes necessitam de cuidados contínuos e devem ser submetidos a exames diagnósticos periodicamente (MOUJAESS; KOURIE & GHOSN, 2020).

Infecção e resposta imune

A partir da transmissão por partículas virais ou objetos contaminados, a SARS-CoV-2 realiza a interação com o Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (S-RAA) pois possui afinidade com a Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ECA2), a aderência viral a essa molécula é um fator crucial para que ocorra a infecção (LIANG *et al.*, 2020).

A ECA2 é presente em vários tecidos do corpo, contudo, células do epitélio alveolar são os primeiros alvos virais. Na região da mucosa brônquica, há a presença de células de defesa denominadas de linfócitos T, para que ocorra a resposta rápida as invasões de patógenos no organismo, estes são elementos essenciais para desencadear a resposta imunológica (GOSAIN *et al.*, 2020).

A resposta imune do hospedeiro à infecção é o principal determinante da gravidade da patogênese. Pacientes oncológicos devido a presença tumoral, o tratamento com quimioterápicos e cirurgias apresentam níveis elevados de imunossupressão, por isso apresentam um risco cerca de 3.5 vezes maior de adquirir quadros clínicos severos da COVID-19, necessitando de internações em Unidades de Tratamento Intensivo (UTI) (STERNBERG *et al.*, 2020; GOSAIN *et al.*, 2020), Assim, faz-se necessário a utilização de estratégias e medidas de intervenção para o manejo adequado desses pacientes com o intuito de evitar complicações clínicas graves e o aumento do número de óbitos.

Diagnóstico, tratamento e manejo de pacientes

Em comparação ao período anterior à pandemia, os diagnósticos de câncer tiveram um decréscimo significativo. Algumas das explicações para isso são: prioridade no diagnóstico e tratamento de pacientes com suspeitas de COVID-19, as barreiras físicas atreladas à telemedicina e o alocamento da maioria dos recursos dos hospitais para o tratamento de COVID-19 (DINMOHAMED *et al.*, 2020). Além disso, estudos realizados nos Estados Unidos envolvendo cânceres de mama, colorretal, pulmão, pâncreas, estômago e esôfago, no período de março a abril deste ano, relataram que a quantidade de diagnósticos semanais reduziu em 46,4% (KAUFMAN *et al.*, 2020).

Com relação ao tratamento, a avaliação da condição de cada indivíduo deve ser considerada. Em caso de cânceres curáveis, os pacientes passaram a receber quimioterapia e radioterapia menos intensas e/ou tiveram suas cirurgias para remoção de tumores recém-descobertos adiadas. Já pacientes com tumores sólidos mais graves o tratamento deve ser mantido, uma vez que os riscos relacionados ao câncer são maiores que os oferecidos pela COVID-19 (SCHRAG *et al.*, 2020; UEDA *et al.*, 2020; SHARPLESS, 2020).

De acordo com o princípio da prevenção, é necessário analisar as variáveis risco de infecção e a magnitude benéfica aos pacientes. Já a probabilidade de infecção poderá ser controlada pelas medidas de contenção

existentes no hospital, como: a separação de alas específicas para pacientes oncológicos, contato mínimo com outros pacientes e redução no número de visitas. Além disso, algumas consultas podem ser realizadas via *web* conferência, que também reduz os níveis de exposição ao agente infeccioso (HANNA *et al.*, 2020).

Os institutos de câncer, portanto, devem considerar múltiplas dimensões para manter a continuidade do tratamento oncológico durante a pandemia de COVID-19, são eles: as atividades clínicas, profissionais qualificados, capacidade do atendimento, atividades de pesquisa e a colaboração regional ou até nacional para o cuidado desses pacientes (VAN DE HAAR *et al.*, 2020).

Diante do atual cenário mundial, é evidente que tanto as instituições quanto os pacientes são igualmente afetados. Por isso, é fundamental o desenvolvimento de uma nova organização de habilidades específicas, a qual será crucial para o sucesso dos tratamentos oncológicos (RAMOS, 2020).

CONCLUSÃO

Durante a pandemia de COVID-19 houve uma redução significativa no tratamento e manejo de pacientes oncológicos, o que gerou efeitos negativos no diagnóstico e tratamento da doença. Observou-se que a priorização do tratamento de pacientes com COVID-19 somado ao direcionamento de recursos para tal, como medicamentos, leitos de UTI, respiradores e equipamentos de proteção individual impactou diretamente nas ações terapêuticas voltadas para o câncer.

Além disso, o início da pandemia implicou em uma redução dos diagnósticos e no monitoramento de cânceres em estágios iniciais. E, também, resultou no adiamento de consultas presenciais e cirurgias para remoção de tumores. Gerando um grave atraso para a medicina oncológica.

Faz-se necessário que os profissionais da saúde viabilizem a continuidade do tratamento dos indivíduos com câncer, a partir da elaboração de medidas de contenção que visem a diminuição da exposição dos pacientes. E, em casos menos graves, utilizar a telemedicina para o monitoramento das condições de saúde desses pacientes.

É importante, inclusive, que os profissionais da saúde estejam preparados para enfrentar esse cenário e adequar suas atividades, de modo a assegurar aos pacientes um tratamento seguro e a assistência necessária para o manejo do câncer.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BULUT, C. & KATO, Y. Epidemiology of covid-19. Turkish journal of medical sciences, v. 50, n. SI-1, p. 563-570, 2020.

DHAMA, K. *et al*. Coronavirus disease 2019 - covid-19. Clinical microbiology reviews, v. 33, n. 4, 2020.

DINMOHAMED, A. *et al*. Fewer cancer diagnoses during the covid-19 epidemic in the netherlands. The Lancet Oncology, v. 21, n. 6, p.750-751, 2020.

FREITAS, R. *et al*. Cuidados paliativos em pacientes com câncer avançado e covid-19. Revista Brasileira de Cancerologia, v. 66, 2020.

GOSAIN, R. *et al*. Covid-19 and cancer: a comprehensive review. Current Oncology Reports, v. 22, n 5, p. 53. 2020.

HALAÇLI, B.; KAYA, A.; TOPELÌ, A. Critically ill covid-19 patient. Turkish Journal of medical sciences, v. 50, n. SI-1, p. 585-591, 2020.

HANNA, T. *et al*. Cancer, covid-19 and the precautionary principle: prioritizing treatment during a global pandemic. Nature, v. 17. p. 268-270. 2020.

JORDAN, R.E. *et al*. Covid-19: risk factors for severe disease and death. BMJ, v. 368, 2020.

KAUFMAN, H.W. *et al*. Changes in the number of us patients with newly identified cancer before and during the coronavirus disease 2019 (covid-19) pandemic. JAMA Network Open, v. 3, n.8, p. 1-3. 2020.

LIANG, W. *et al*. Cancer patients in sars-cov-2 infection: a nationwide analysis in china. The Lancet Oncology, v. 21, n. 3, p. 335-337, 2020.

MARCHON, R.M. *et al*. Cuidados da fisioterapia no paciente oncológico com covid-19. Revista Brasileira de Cancerolologia, v.66, 2020.

MOTLAGH, A. *et al*. Covid19 prevention & care; a cancer specific guideline. Archives of Iranian medicine, v. 23, n. 4, p. 255-264, 2020.

MOUJAESS, E.; KOURIE, H.; GHOSN, M. Cancer patients and research during covid-19 pandemic: a systematic review of current evidence. Critical Reviews in Oncology/Hematology, p. 102972, 2020.

RAMOS, R.S. A enfermagem oncológica no enfrentamento da pandemia de covid-19: reflexões e recomendações para a prática de cuidado em oncologia. Revista Brasileira de Cancerologia, n. 66, 2020.

RICO-MESA, J.S. *et al*. Outcomes in patients with covid-19 infection taking acei/arb. Current Cardiology Reports, v. 22, n. 5, p. 31. 2020.

SCHRAG, D. *et al*. Oncology practice during the covid-19 pandemic. JAMA, v. 323, n. 20, p. 2005. 2020.

SHARPLESS, N.E. Covid-19 and cancer. Science, v. 368, n.6497, p. 1290, 2020.

STERNBERG, C. *et al*. Oncology practice during covid-19 pandemic: a fast response is the best response. Revista da Associação Médica Brasileira, v. 66, n. 3, 2020.

SUN, J. *et al*. Covid-19: epidemiology, evolution, and cross-disciplinary perspectives. Trends in Molecular Medicine, v. 26, n.5. 2020.

THULER, L.C.S. & MELO, A.C. Sars-cov-2/covid-19 em pacientes com câncer. Revista Brasileira de Cancerologia, v. 66, n. 2, 2020.

UEDA, M. *et al*., Managing cancer care during the covid-19 pandemic: agility and collaboration toward common goal. Journal of the National Comprehensive Cancer Network, v. 18, n. 4. 2020.

VAN DER HAAR, J. *et al*. Caring for patients with cancer in the covid-19 era. Nature Medicine, v. 26, p. 665-671, 2020.

WANG, Y. *et al.* Unique epidemiological and clinical features of the emerging 2019 novel coronavirus pneumonia (covid-19) implicate special control measures. Journal of medical virology, v. 92, n. 6, p. 568-576, 2020.

WEISS, P. & MURDOCH, D. Clinical course and mortality risk of severe covid-19. The Lancet, v. 395, p. 1014-1015. 2020.

ZHU, N. *et al.* A novel coronavirus from pacients with pneumonia in china, 2019. The New England Journal of Medicine, 2020.

Capítulo 34

DIFERENÇA ENTRE AS INFECÇÕES POR SARS-COV, MERS-COV, SARS-COV-2 E SUAS IMPLICAÇÕES NA FUNCIONALIDADE E PATOGÊNESE: UMA REVISÃO DE LITERATURA

CAIO FERREIRA FILGUEIRAS DE SOUZA1
BRUNA ELISA SANTIAGO REIS1
CÁSSIA LUANA DE FARIA CASTRO2

1Acadêmico do Curso de Medicina do Centro Universitário Presidente Tancredo de Almeida Neves.
2Docente de Medicina do Centro Universitário Presidente Tancredo de Almeida Neves.

Palavras-chave: Infecções por coronavírus; Sars-cov-2; Covid-19.

INTRODUÇÃO

Os Coronavírus (CoVs), até pouco tempo eram considerados patógenos de menor importância, atingem várias espécies de animais, e algumas cepas têm gerado nos últimos anos ao redor do mundo infecções humanas de origens diversas, causando doença respiratória severa. Até o momento, sabe-se da existência de sete CoVs que causam infecções em humanos (HCoV): HCoV-229E e HCoV-NL63 (alfacoronavírus); HCoV-OC43, HCoV-HKU1, SARS-CoV, MERS-CoV e SARS-CoV-2 (betacoronavírus), sendo HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoVHKU1 e HCoV-NL63 responsáveis por infecções com sintomas leves (YE *et al.*, 2020). Destes, SARS-CoV e MERS-CoV causaram surtos em 2002, na China e em 2012, na Arábia Saudita, respectivamente, e mais recentemente, a nova cepa de coronavírus, SARS-CoV-2 (COVID-19), tem protagonizado um surto global desde o final de 2019, com início em Wuhan, na China (WANG *et al.*, 2020; CHEN *et al.*, 2020).

Embora ainda existam controvérsias a respeito da procedência do novo coronavírus, a significativa semelhança metagenômica do SARS-CoV-2 com o coronavírus encontrado em morcegos sugere a sua origem, conforme comunicado, em maio de 2020, pelo especialista em zoonoses e doenças alimentares da Organização Mundial da Saúde (OMS), Peter Ben Embarek. Tal evidência pode ser suportada pelo fato de, anteriormente, morcegos já terem sido reconhecidos como reservatórios de coronavírus (LAU *et al.*, 2020; LI *et al.*, 2005; GE *et al.*, 2013).

O SARS-CoV-2 pertence a mesma família que SARS-CoV e MERS-CoV, e dessa maneira compartilha diversas características com eles, demonstrando alta similaridade com os coronavírus responsáveis por surtos anteriores (SILVA *et al.*, 2020). Assim como SARS-CoV e MERS-CoV, o SARS-CoV-2 causa Síndrome Respiratória Aguda Severa (SARS), contudo, este último ocasiona ainda, em conjunto, problemas renais, cardíacos e nervosos e alterações na coagulação sanguínea, demonstrando alto poder infeccioso, além de alta habilidade de espalhamento, se disseminando geograficamente a ponto de gerar uma pandemia, o que diferencia o cenário atual dos anteriores (CHEN *et al.*, 2020).

Dessa forma, o levantamento comparativo à cerca da epidemiologia, da virologia, da apresentação clínica, da patogênese, dos métodos diagnósticos e do tratamento dos coronavírus humanos SARS-CoV, MERS-CoV e SARS-CoV-2 podem auxiliar na elucidação da nova dinâmica viral que colocou o mundo sob a ótica da pandemia.

MÉTODO

O presente estudo é uma revisão da literatura dos dados globais da epidemiologia, virologia, patogênese, etiologia, manifestações clínicas, diagnóstico, tratamento e prevenção para as infecções causadas pelo SARS-CoV, MERS-CoV e SARS-CoV-2.

Foram realizadas revisões bibliográficas para atualização dos dados, utilizando assim artigos que abordavam os descritores "VIROLOGIA", "MERS-CoV", "SARS-CoV", "SARS-CoV-2", "*OUTBREAKS*", "ACE2", "*EPIDEMIOLOGY*", "*COROVIRIDAE*", "*IMUNIZATION*", "COVID-19" e "*PATHOGENESIS*" na plataforma digital PubMED, os quais foram usados isoladamente ou em associação por meio dos operadores booleanos. Além disso, a base de dados da *World Health Organization* (WHO), do *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), dos Estados Unidos da América, e relatos de alguns

países foram utilizados neste estudo. Foram inclusos os trabalhos que abordavam o tema, no período entre 2002 e 2020, sendo que revisões de literatura, relatos de caso e estudos clínicos foram utilizados, bem como analisada as referências dos artigos previamente utilizados. Aqueles que não cumpriram os critérios de inclusão foram excluídos do material utilizado como referencial teórico.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

1. EPIDEMIOLOGIA

1.1. SARS-COV

O SARS-CoV foi identificado pela primeira vez em novembro de 2002 na China, na Província de Guangdong, sendo que todos os casos notificados fora da localização inicial tiveram associação com viagem anterior à China (PARINI 2003). O surgimento deste coronavírus tem relação com o contato com animais exóticos, sendo os morcegos o reservatório do vírus e o Civet, o hospedeiro intermediário, já que, apesar das pesquisas ainda serem inconclusivas, demonstram identificação de sequências semelhantes entre o SARS-CoV e o CoVs encontrado nos mesmos (GUAN *et al.*, 2003; CHINESE SARS MOLECULAR EPIDEMIOLOGY CONSORTIUM GROUP, 2004). A transmissão do SARS-CoV ocorre via contato, através de gotículas respiratórias e pela via fecal-oral (CHEN *et al.*, 2020). SARS-CoV se disseminou por mais de 30 países, causando 8.096 casos confirmados e 774 mortos (WHO, 2020). Após esses números, infecções não foram mais relatadas e a pandemia foi considerada finalizada, com taxa de mortalidade de 9%, podendo ter seus valores aumentados dependendo do grupo de idade afetado, variando entre 0 a 50% com média de 15% em determinadas regiões (WHO, 2020).

1.2. MERS-COV

O MERS-CoV teve sua primeira notificação na Arábia Saudita, no Oriente Médio em 2012 (WHO, 2020). Estudos genômicos comparativos demonstraram alta homologia entre as sequencias genômicas do MERs-CoV e de coronavírus de morcegos, sugerindo que eles podem ter se originado desses mamíferos voadores (MUNSTER *et al.*, 2016). Ademais, uma íntima relação entre MERs-CoV e dromedários foi sugerida desde que estudos revelaram um número de pacientes infectados por MERs-CoV exercendo profissões que envolviam esses animais, tal relação foi reforçada por altos níveis de anticorpos para MERs-CoV detectados tanto nos pacientes quanto nos dromedários, o que sugere que esses animais podem ser fontes de disseminação através do contato homem-animal e, por tanto, hospedeiro intermediário para MERs-CoV pode ser detectado em secreções do trato respiratório, além de fezes, urina e soro (CHOI *et al.*, 2017; CORMAN *et al.*, 2016; POISSY *et al.*, 2014). Ademais, a partícula viral foi isolada de objetos como roupas de cama e transmissão humana por contato com dromedário foi confirmada por sequência de RNA (ZHOU *et al.*, 2017). Embora o MERS-CoV se mantenha majoritariamente restrito ao Oriente Médio e estudos anteriores tenham mostrado que cerca de 12,5 a 25% das infecções por MERS-CoV tenham sido assintomáticas, desde 2012 até 2020 foram notificados 2.494 casos, sendo relatada 858 mortes nos 27 países em que houveram notificações, sendo a taxa de mortalidade de 34.3% (BAHARON *et al.*, 2019; OBOHO *et al.*, 2015; WHO, 2020).

1.3. SARS-COV-2

SARS-CoV-2, o novo coronavírus, foi identificado em janeiro de 2020 e relacionado a quadros de pneumonia severa de causa desconhecida, relatada em dezembro de 2019, em pacientes em Wuhan, na China (SHINGAL, 2020). A identificação como um coronavírus se deu pautada em uma homologia superior que 95% com coronavírus de morcegos e uma similaridade superior a 70% com SARS-CoV (SHINGAL, 2020). Inicialmente o surto foi associado a um mercado de frutos do mar de Wuhan, mas rapidamente a doença se espalhou por outros 66 países da China, indicando a disseminação entre humanos (HUANG *et al.*, 2020). Apesar da semelhança metagenômica relatada a literatura ainda considera a origem do novo coronavírus não completamente elucidada, além de não estar claro de SARS-CoV-2 é transmitido diretamente de morcegos para os humanos ou se envolve outros hospedeiros intermediários (RABAAN *et al.*, 2020).

As gotículas respiratórias correspondem à principal via de transmissão do SARS-CoV-2, assim o contato próximo e a exposição à aerossóis levam à aquisição de altas concentrações virais, que podem ser inaladas ou adquiridas através do contato com superfícies contaminadas, visto que o vírus pode se manter viável em condições favoráveis (SHINGAL, 2020). Ademais, desde que evidências de RNA viral foram identificadas em amostras fecais de paciente infectado, a via fecal-oral tem sido considerada (ZHANG *et al.*, 2020). Não obstante, alguns autores apontam a transmissão vertical como uma possível rota de disseminação, já outros, não descartam transmissão pela conjuntiva, dada a facilidade de contaminação do epitélio conjuntival (RABAAN *et al.*, 2020; LU *et al.*, 2020).

Embora a vulnerabilidade à infecção seja global, adultos com comorbidades são considerados de alto risco (CHEN *et al.*, 2020; HUANG *et al.*, 2020). Uma vez infectado, o indivíduo, sintomático ou não e durante o período de incubação pode transmitir o vírus (LI *et al.*, 2020). Ademais, indivíduos que já se recuperaram ainda podem continuar se mostrando positivo ao RT-PCR (LAN *et al.*, 2020).

Desde então, o SARS-CoV-2 ocasionou 55.064.128 infecções que ocasionaram 1.328.015 mortes em 220 países os quais se tem notificações (WHO, 2020). A taxa de mortalidade para a infecção também varia de acordo com a idade: 0% nos grupos de 0-24 anos, 6% nos grupos entre 24 - 44 anos, 15% entre 44 - 65 anos, e 52% acima dos 65 anos (PETERSEN *et al.*, 2020). Contudo, é importante ressaltar a inconstância estatística à cerca da pandemia, visto ainda estarmos vivendo frequente aumento no número de casos.

2. O VÍRUS E PATOGÊNESE

Sabe-se que os CoVs são classificados na ordem dos Nidovirales, na família dos Coronaviridae e subfamília Coronavirinae. Os vírus dessa subfamília são subdivididos em quatro gêneros, são eles, *Alfacoronavírus*, *Betacoronavírus*, *Gamacoronavírus* e *Deltacoronavirus*. SARS-CoV, MERS-CoV e SARS-CoV-2 são betacoronavírus, embora SARS-CoV-2 pertença a um grupo distinto dos outros dois (CHEN *et al.*, 2020).

Os coronavírus são vírus envelopados e esféricos, os quais possuem material genético de RNA de fita simples, constituindo o maior genoma entre os vírus de RNA (RABAAN *et al.*, 2020). Esses vírus apresentam estruturas como “coroas’, por isso a sua denominação e codificam de 4 a 5 proteínas estruturais, são elas,

proteína S (*Spike*), M (Membrana), N (Nucleocapsídeo), E (Envelope) e HE (Hemaglutinina Esterase) (ICTV, 2011).

A proteína S é a responsável pelo ataque e fusão do vírus à célula hospedeira, através de seus receptores específicos (RABAAN *et al*, 2020). Uma protease hospedeira, tipo furina, cliva a proteína viral em duas subunidades, S1 e S2, que auxiliam a sua ligação ao receptor e provê suporte estrutural, respectivamente (ABRAHAM *et al.*, 1990; LUYTIES *et al.*, 1987).

A proteína M é encontrada em grande quantidade na partícula viral e é responsável por manter a curvatura da membrana e a ligação do nucleocapsídeo (NEWMAN *et al.*, 2011).

A proteína N se liga ao RNA viral e entre outras funções, auxilia o empacotamento genômico dentro da partícula viral, via interação com a proteína M (STOHLMAN *et al.*, 1988; KUO *et al.*, 2013).

A proteína E é uma proteína transmembrana com participação na liberação viral, além de funcionar como canal iônico importante para o processo patogênico de SARS-CoV e possivelmente, SARS-CoV-2 (RABAAN *et al.*, 2020; NIETO-TORRES *et al.*, 2014).

Por fim, a proteína HE é relacionada à entrada viral na célula hospedeira, via proteína S, além de auxiliar o espalhamento viral pela mucosa, esta proteína é expressa apenas em alguns betacoronavírus (CORNELISSEN *et al.*, 1997).

De maneira geral, SARS-CoV, MERS-CoV e SARS-CoV-2 são estruturalmente similares e todos eles dependem das suas proteínas estruturais, sobretudo da proteína S, para reconhecerem seus alvos, se ligarem e fundirem à membrana hospedeira, para então, exercerem a sua patogenicidade (YAN *et al.*, 2020). Além disso, sabe-se ainda que o genoma dos betacoronavírus supracitados também são semelhantes, com poucas diferenças proteicas, principalmente na quantidade de aminoácidos que as constituem (YAN *et al.*, 2020).

2.1. SARS-COV

O receptor celular de SARS-CoV é a Enzima Conversora de Angiotensina II (ECA2), a partícula viral a reconhece e efetua a sua ligação através da sua proteína de superfície, proteína S (HARMER *et al.*, 2005). Após a entrada do vírus na célula, SARS-CoV desencadeia sua patogênese de duas formas: diretamente no alvo celular e indiretamente, acarretando disfunção imune, dessa maneira, a replicação viral e a resposta inflamatória gerada localmente irão favorecer a injúria (GUO *et al.*, 2008). É importante ressaltar que a ECA2 é encontrada em diferentes tecidos humanos, como rins, tecidos gastrointestinais, cardiovasculares, pulmonares, entre outros e é um importante componente do Sistema Renina Angiotensina com função de transformar a angiotensina II em angiotensina 1-7 (TANONAKA & MARUNOUCHI, 2016). A ligação do vírus ao receptor ECA2 gera uma *downregulation* funcional da enzima, influenciando diretamente na concentração de angiotensina I e angiotensina II, favorecendo injúria pulmonar, tais como, hipertensão pulmonar, fibrose pulmonar e injúria aguda pulmonar (KUBA *et al.*, 2016). Após a invasão epitelial do trato respiratório, SARS-CoV infecta células imunes, os macrófagos e as células T são responsáveis pelo primeiro reconhecimento do patógeno, o qual é levado, posteriormente, aos demais órgãos linfoides (GUO *et al.*, 2008).

2.2. MERS-COV

O receptor utilizado pelo MERS-CoV para adentrar o hospedeiro humano é a Dipeptil-

peptidase 4 (DPP4), a qual é expressa nas células epiteliais humana, na próstata, alvéolos, fígado, rins, leucócitos e, em menor escala, no intestino (RAJ *et al.*, 2013). Assim, o tropismo tecidual do MERS-CoV é descrito como mais amplo que os dos demais coronavírus similares (CHEN *et al.*, 2020). Nos dromedários, o vírus se multiplica no epitélio nasal, enquanto nos humanos o vírus se reproduz, principalmente, no trato respiratório inferior, embora se tenha visto que há tropismo do MERS-CoV para outros animais, como bois, porcos, ilhamas, entre outros (VERGARA-ALERT *et al.*, 2017). As células primariamente afetadas pelo vírus são as células da resposta imune inata, células dendríticas e macrófagos, os quais geram uma resposta com citocinas, principalmente IL-6, IL8, IL-12, TNF-α e INF-Ɣ, a qual gera uma inflamação local com diminuição das células do sistema imune devido a apoptose celular (HEURICH *et al.*, 2014). Ademais, MERS-CoV é relacionado a possível mecanismo de escape da resposta imune do hospedeiro (KINT *et al.*, 2015; MATTHEWS *et al.*, 2014).

2.3. SARS-COV-2

Assim como SARS-CoV, SARS-CoV-2 possui como receptor celular, ECA2, dessa maneira, o mecanismo de invasão e replicação viral na célula hospedeira é bastante similar para esses dois coronavírus (CHEN *et al.*, 2020). Sabe-se que para o sucesso da infecção do SARS-CoV-2, além da proteína S se ligar à ECA2, há um co-receptor, uma serina protease, denominada TMPRSS2, que favorece a entrada do vírus na célula (HOFFMANN *et al.*, 2020). Além disso, CD147, uma proteína transmembrana da família das imunoglobulinas do hospedeiro, tem sido relatada como uma facilitadora da infecção por SARS-CoV-2 (WANG *et al.*, 2020). Sabe-se ainda, que alguns tumores podem aumentar a expressão de ECA2 fazendo com que indivíduos com câncer estejam mais vulneráveis que os outros indivíduos (PEERI *et al.*, 2020). Assim como é relatado para SARS-CoV, nas infecções por SARS-CoV-2, também há uma redução das células T por apoptose, fibrose pulmonar e constrição vascular (PEERI *et al.*, 2020). O vírus é reconhecido por meio das PRR (Receptores Reconhecedores de Patógenos) e PAMP's (Padrões Moleculares Associados a Patógenos). Sabe-se que IgM foi detectado, em alguns casos, até três meses após a infecção, enquanto a IgG se prolongou por mais tempo (LI *et al.*, 2003; LI *et al.*, 2008).

3. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

3.1. SARS-COV

O período de incubação da infecção pelo vírus da SARS-CoV pode variar de 1 a 11 dias, sendo que a fase prodrômica pode durar de três a sete dias. Inicialmente, o indivíduo pode apresentar febre desde baixo a elevado grau, geralmente ausente em idosos, além de tremores, mialgia, mal-estar e dores de cabeça (WANG *et al.*, 2003; CDC, 2003; OSTERHAUS ADME *et al.*, 2003; PEIRIS *et al.*, 2003). Na fase respiratória inicial pode ocorrer uma tosse seca e não produtiva e diante do comprometimento pulmonar pode ocorrer um quadro de dispneia progressiva (CHRISTIAN *et al.*, 2004; ANTONIO *et al.*, 2003). Não obstante, pode ocorrer também diarreia, dor de garganta e rinorreia (HSUEH & YANG, 2005). Ao exame de imagem, inicialmente a radiografia pode ser normal enquanto a Tomografia Computadorizada (TC) pode apresentar consolidações focais e subpleurais com broncogramas aéreos e opacidades na qual denominam-se de vidro

fosco, os quais com o progresso da doença tornam-se mais opacos, tornando suscetível a visualização em radiografia (WANG *et al.*, 2003).

3.2. MERS-COV

A infecção pelo vírus da MERS-CoV tem o tempo médio de incubação de 5 dias (MOHD *et al.*, 2016). Segundo estudo realizado na Arábia Saudita com 47 indivíduos positivados com MERS-CoV, sintomáticos, observou-se a presença de febre, calafrios, tosse, dispneia e mialgia, como também sintomas gastrointestinais, por exemplo, diarreia, náuseas e dor abdominal (ASSIRI *et al.*, 2013). Os sinais e sintomas desse vírus são inespecíficos, tornando difícil diferenciá-lo de outros patógenos que causam infecção de vias respiratórias (MOHD *et al.*, 2016). A manifestação grave da MERS-CoV é associação de uma insuficiência renal à Síndrome da Angústia Respiratória Aguda (CUNHA *et al.*, 2014). Em média 20% dos pacientes desenvolvem a SARA (WHO *et al.*, 2020). Em relação ao estudo previamente citado, notou-se também anormalidades nas radiografias de tórax como condensações, além de exames laboratoriais alterados, como as enzimas de lesão hepática, lactato desidrogenase, trombocitopenia e linfopenia (ASSIRI *et al.*, 2013).

3.3. SARS-COV-2

O período aproximado de incubação do SARS-CoV-2 é de 5 dias (TONG *et al.*, 2020). Conforme um estudo com 181 casos positivos na China, quando os pacientes apresentaram sintomas, 97% ocorreram por volta do 11º dia (LAUER *et al.*, 2020). Segundo estudo norte americano, o qual avaliou 373.883 casos confirmados pelo CDC, foram reconhecidos os seguintes sintomas com as respectivas prevalências nos infectados: tosse (50%), febre acima de 38 ºC (43%), mialgia (36%), cefaleia (34%), dispneia (28%) dor de garganta (20%), diarreia (19%), náuseas e vômitos (11.5%), dor abdominal (7.6%), anosmia (8.3%) e coriza (6%) (STOKES *et al.*, 2020). Em duas semanas muitos pacientes recuperam-se dos sintomas iniciais, entretanto alguns pacientes podem apresentar piora progressiva da dispneia entre o 4º e 11º dia de infecção (CLINIC *et al.*, 2020). Suscetível a uma evolução crítica é útil a vigilância de sinais vitais, como a frequência respiratória e a diminuição abrupta da saturação de oxigênio (CLINIC *et al.*, 2020). Estudos apontam que é importante uma maior atenção principalmente aos pacientes idosos ou portadores de comorbidades como hipertensão arterial, diabetes, doenças cardiovasculares que tem um risco maior para um pior desfecho da infecção (CLINIC *et al.*, 2020). Em um estudo chinês de Wuhan em 138 pacientes confirmados com SARS-Cov-2 notou-se 20% desses necessitando de atendimento em Unidade de Tratamento Intensivo (UTI) por choque, síndrome da angústia respiratória aguda e arritmias, ressaltando que a idade média dos pacientes na UTI era de 66 anos em comparação à 51 anos dos que foram atendido ambulatorialmente (WANG *et al.*, 2020). Notou-se os achados clínicos de linfopenia em 70% dos pacientes, tempo de protrombina prolongado em 58% dos pacientes, desidrogenase láctica elevada em média (261 U/L) em 40% dos pacientes e nesse estudo todos os pacientes apresentaram na tomografia computadorizada o aspecto de vidro fosco, caracterizado por opacidades em tórax e sombras irregulares (WANG *et al.*, 2020).

4. DIAGNÓSTICO

4.1. SARS-COV

Em 2003, foi definido pela OMS que o diagnóstico da infecção pelo SARS-CoV seria estabelecido pelos seguintes critérios: (1) febre superior à 38ºC nos últimos dois dias, (2) achados em imagem sugestivos de pneumonia como condensações e infiltrados inflamatórios, (3) sintomas da síndrome gripal, como calafrios, tosse, mal-estar, mialgia ou história de contato com indivíduo suspeito de infecção e (4) testes positivos para pelo menos um ensaio laboratorial (LAM *et al.*, 2004).

A confirmação diagnóstica laboratorial do SARS-CoV pode ser realizada através do exame de PCR em tempo real em vista de detectar o RNA viral presente em espécimes clínicos, como aspirados nasofaríngeos ou amostras fecais (WHO, 2020). Para essa confirmação, deve-se seguir algumas orientações como: duas amostras de locais diferentes (nasofaringe ou fezes) ou do mesmo local em momentos diferentes com a infecção ativa; realização da cultura do vírus pela coleta dos espécimes, ou um uma nova amostra, sem relação com a primeira, testada em dois ensaios diferentes ou por repetição de PCR em tempo real em cada ocasião (WHO, 2020). Há também o diagnóstico pelo ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA) e ensaio de imunofluorescente (IFA) que são menos específicos e mais sensíveis, para a realização desses pode ser realizado o teste de anticorpos negativos na fase aguda e anticorpos positivos na fase de convalescença, ou também, a realização de amostra sorológica na fase aguda comparada com outra amostra na fase de convalescença, obtendo-se o aumento de quatro vezes ou mais nos anticorpos contra SARS-CoV-1 (WHO, 2020).

4.2. MERS-COV

Os critérios para diagnóstico para a infecção do MERS-CoV definidos pela OMS são: (1) sintomas respiratórios como tosse e hospitalização com suspeita de lesão do trato respiratório inferior, (2) relato de contato com indivíduos possivelmente contaminados ou confirmados, (3) história de viagem pregressa na região da Península Árabe ou residência nesse local e (4) exames laboratoriais positivos para a infecção (BLEIBTREU *et al.*, 2020).

Através do exame RT-PCR é possível identificar o RNA viral do MERS-CoV, para o qual o material das vias aéreas inferiores é mais sensível, como por exemplo, aspirado endotraqueal, escarro ou fluido de lavagem broncoalveolar (WHO, 2020). Ainda, é possível realizar ensaios sorológico como ELISA e IFA, e esses têm dados limitados quanto a especificidade e sensibilidade ao MERS-CoV, logo diante de um resultado positivo deve ser confirmado com um ensaio de neutralização (WHO, 2020).

4.3. SARS-COV-2

Estudo realizado no contexto da pandemia do SARS-CoV-2 evidenciou a suspeita diagnóstica pela clínica de sintomas como cefaleia, dor de garganta, mal-estar, anosmia, fadiga, febre, dor muscular sendo essas de alto valor preditivo positivo para SARS-CoV-2 (TOSTMANN *et al.*, 2020). Entretanto, para a confirmação diagnóstica do SARS-CoV-2 pode ser realizado através de exames laboratoriais (PATEL *et al.*, 2020). Como a pesquisa de espécimes clínicos coletados no trato respiratório superior e através da técnica RT-PCR pesquisa-se RNA do SARS-CoV-2, esse teste é de alta sensibilidade (PATEL *et al.*, 2020). Comparado com o teste rápido, no qual

detecta antígenos virais e é um exame de baixa sensibilidade (TOSTMANN *et al.*, 2020). Vale ressaltar, que esses exames no curso da doença variam sua sensibilidade e acurácia, portanto diante de resultados negativos com forte suspeita clínica é recomendado que o paciente faça novamente o exame e mantenha-se isolado (KUCIRKA *et al.*, 2020).

5. TRATAMENTO

5.1. SARS-COV

A infecção pelo SARS-CoV não tem nenhum tratamento específico contra o vírus (CHIOU *et al.*, 2005). Sabe-se que durante a epidemia a maioria dos pacientes foram tratados com altas doses de glicocorticoides associados a ribavarina (CHIOU *et al.*, 2005). Essas medicações não trouxeram benefício e efeitos positivos contra a infecção pelo SARS-CoV e estudos posteriores relataram efeitos tóxicos e negativos a longo prazo (CHIOU *et al.*, 2005; LY *et al.*, 2009). Há um estudo retrospectivo associando o uso de glicocorticoides com o aumento de mortalidade no SARS-CoV-1 (LY *et al.*, 2009). Atualmente existe a medicação remdesivir na qual demonstra efeitos positivos contra o vírus SARS e MERS (SHEARAN *et al.*, 2017).

5.2. MERS-COV

Assim como relatado para SARS-CoV, a infecção pelo MERS-CoV não teve nenhuma medicação antiviral de fato efetiva, os atendimentos basearam em minimizar danos como lesões em órgãos e prevenção de complicações (SHEARAN *et al.*, 2017). A utilização da ribavarina não demonstrou benefícios clínicos, assim como ocorreu para as infecções por SARS-CoV (CHAN *et al.*, 2020). Os efeitos inibitórios e antivirais da ribavarina são apresentados *in vitro*, porém as concentrações utilizadas são muito elevadas, o que inviabiliza a utilização *in vivo* (SHALHOUB *et al.*, 2015). Em ensaio clínico, com saguis reduziu-se morbimortalidade nos animias tratados com lopinavir-ritonavir (CHAN *et al.*, 2015). Estudos que trataram com o plasma convalescente contendo anticorpos neutralizantes demonstraram um desfecho positivo diminuindo a mortalidade (MAIR-JENKINS *et al.*, 2015; ARABI *et al.*, 2017).

5.3. SARS-COV-2

A Organização Mundial da Saúde junto ao Centro de Controle e Prevenção de Doenças compartilharam orientações quanto ao manejo e tratamento pela infecção por SARS-CoV-2 (ZHONG *et al.*, 2020). Entretanto, sabe-se que no decorrer da pandemia alguns hospitais tiveram seus protocolos adequados para a realidade local (CDC, 2020; WHO, 2020).

A terapia antiviral, como exemplo o Remdesivir, é protocolado no manejo medicamentoso. A administração desse no início da infecção é benéfico para impedir e minimizar a replicação viral que ocorre nessa fase (SIDDIQI *et al.*, 2020). Inclusive, ameniza complicações futuras, como exemplo, a síndrome aguda respiratória grave (SIDDIQI *et al.*, 2020). Esses medicamentos inibem a entrada viral, por exemplo, pela via do receptor da enzima conversora de angiotensina 2 e a da Transmembrana Protease Serina 2 (TPMRSS2), a fusão da membrana viral e endocitose, a atividade da protease semelhante a 3-quimiotripsina e a RNA polimerase dependente do RNA (SIDDIQI *et al.*, 2020). Nessa fase inicial da doença, também há a recomendação do uso de glicocorticoides (ZHONG *et al.*, 2020). Atualmente há diversas alternativas

terapêuticas em estudo para a infecção por SARS-CoV-2. Terapia com plasma convalescente ainda é experimental para COVID-19, contudo, acredita-se que a partir de indivíduos que já se recuperaram da infecção pode-se fazer uma transmissão passiva de anticorpos neutralizantes e outros mediadores imunológicos (ROUBILLE *et al.*, 2020). Os Anticorpos monoclonais estão em desenvolvimento, tendo como alvo a proteína S (*spike*) do vírus (MAROVICH *et al.*, 2020). Os inibidores da via da IL-6 foram apontados como uma hipótese para inibir a via inflamatória e melhorar o prognóstico da infecção, entretanto não há evidências científicas que os validam (XU *et al.*, 2020).

Alguns estudos que avaliaram o uso da hidroxicloroquina e da cloroquina demonstraram que os riscos e efeitos colaterais da medicação superam os benefícios, uma vez que tal medicação não reduziu os índices de mortalidade (FDA, 2020). Além disso, estudos evidenciam um risco aumentando de mortalidade com o uso de altas doses da cloroquina (600 mg duas vezes ao dia) quando administrada em associação com azitromicina e oseltamivir (SOARES *et al.*, 2020). A medicação lopinavir e ritonavir também não demonstrou eficácia pelos estudos nem redução da morbimortalidade (CAO *et al.*, 2020). O uso da ivermectina *in vitro* demonstrou eficácia na atividade antiviral (FDA, 2020).

A imunização é uma alternativa para prevenir a infecção ou atenuar sua gravidade. Contudo, essas ainda estão em desenvolvimento, mas sabe-se que o alvo principal desses estudos são as enzimas chaves no ciclo de vida viral, como, 3CLpro, PLpro, helicase e RdRp além da proteína S (ZUMLA *et al.*, 2016).

6. DISCUSSÃO

A ordem Nidovirales, à qual pertencem os coronavírus, inclui quatro famílias, sendo uma delas a Coronaviridae, que se divide em duas subfamílias, Tonovorinae e Coronavirinae. A subfamília Coronavirinae é constituída por quatro gêneros, *Alfacoronavírus*, *Betacoronavírus*, *Gamacoronavírus* e *Deltacoronavírus* (03). Destes, os dois primeiros infectam apenas mamíferos, diferente dos dois últimos que também infectam aves (LIU *et al.*, 2020). Assim, os coronavírus, de acordo com seus alvos hospedeiros, podem ser divididos em coronavírus de animais e coronavírus de humanos. Os coronavírus que infectam animais, são descritos na literatura, como patógenos com baixa capacidade de infectar humanos e desencadear contaminação pessoa-pessoa, paradoxalmente ao que tem sido observado, mais recentemente, com os surtos causados por SARS-CoV, MERS-CoV e SARS-CoV-2 (LIU *et al.*, 2020).

Os surtos de 2002 pelo SARS-CoV, de 2012 pelo MERS-CoV e a emergência do novo coronavírus, SARS-CoV-2 (COVID-19) demonstram a capacidade dos coronavírus de mutar e de ocasionar surtos também em humanos. E embora, SARS-CoV-2, responsável pelo surto atual, compartilhe diversas características com SARS-CoV e MERS-CoV, o que o agrupa como um novo membro do gênero Betacoronavírus, juntamente com os outros dois, SARS-CoV-2 possui uma alta capacidade de se espalhar, além de interagir no corpo hospedeiro de forma inédita, ocasionando, em conjunto com os sintomas respiratórios, problemas renais, cardíacos e nervosos, além de estar relacionado com alterações na corrente sanguínea (CHEN *et al.*, 2020).

Nesse sentido, é possível que algumas diferenças estruturais e genéticas apresentadas por SARS-CoV-2, quando comparado aos outros coronavírus de surtos anteriores, SARS-CoV e MERS-CoV, tenham reflexo direto no seu processo patogênico e auxiliem na elucidação dos mecanismos de interação do novo coronavírus, o que ainda tem sido um tópico desafiador para a comunidade médica e científica.

SARS-CoV-2 possui 76% e 97% de identidade de sequência das suas proteínas de superfície com SARS-CoV e BAT-CoV-RaTG13, respectivamente (OU *et al.*, 2020). Contudo, sua superfície antigênica é significativamente diferente quando comparada a de outros coronavírus (CHEN *et al.*, 2020). A capacidade de mutação de SARS-CoV-2, assim como a dos demais coronavírus, é descrita como moderada a alta quando comparada a de outros vírus de RNA e pode representar a chave para o esclarecimento de muitos processos virais que definem os rumos da pandemia atual, visto já serem centenas de cepas diferentes do novo coronavírus espalhadas pelo mundo (SU *et al.*, 2016).

Estudo sobre a capacidade de mutação dos coronavírus, dividiu SARS-CoV-2 em dois tipos: tipo L, mais prevalente e agressivo e tipo S, provavelmente, o tipo ancestral e discutem que pacientes podem se infectar com ambos os tipos (TANG *et al.*, 2020).

Apesar da alta similaridade descrita entre SARS-CoV e SARS-CoV-2 (OU *et al.*, 2020), alguns estudos sugerem que a maior capacidade de disseminação vista para SARS-CoV-2, pode estar relacionada com algumas diferenças estruturais, sobretudo na proteína S, resultado desse processo de mutação e recombinação sofrido pelo novo coronavírus (REID *et al.*, 2012).

Cabe lembrar, que a proteína S, através das suas subunidades S1 e S2, medeia e possibilita o ataque da célula hospedeira pela partícula viral (LUYTIES *et al.*, 1987). SARS-CoV e SARS-CoV-2, utilizam proteases, tais como TMPRRS2 e catepsina, que clivam a proteína S em duas posições diferentes no domínio S2, processo intrínseco para a ligação e a fusão da partícula viral (BELOUZARD, *et al.*, 2009). SARS-CoV e SARS-CoV-2, apresentam o mesmo sítio de clivagem S2' tipo furina em KR SF, processo que agiliza a entrada do vírus no citosol da célula hospedeira (REID *et al.*, 2012). Demonstrando, que proteases hospedeiras interferem na eficiência da invasão viral e, portanto, no mecanismo patogênico (COUTARD *et al.*, 2020). Foi demonstrado anteriormente, para SARS-CoV, que o domínio de ligação ao receptor no domínio S1 encontra-se ou em N-terminal ou em C-terminal de S1 (KUBO *et al.*, 1994; CHENG *et al.*, 2004). Tal interação – proteína S/receptor – define o tropismo viral. O domínio de ligação ao receptor de S1 de SARS-CoV liga-se a ECA2 através de 14 resíduos de aminoácidos, o que define esta enzima como seu receptor (LI *et al.*, 2003). De modo semelhante, foi descrito que SARS-CoV-2 também utiliza ECA2 para se ligar à célula hospedeira, dos 14 resíduos de aminoácidos que definem a especificidade de ligação de SARS-CoV, 8 são conservados em SARS-CoV-2 (WAN *et al.*, 2020).

Em relação ao gene da proteína S de SARS-CoV-2, três inserções no domínio N-terminal e mudanças em aproximadamente cinco resíduos chave no motivo de ligação ao receptor, consistem nas principais diferenças em relação aos demais coronavírus (ZHOU *et al.*, 2020). No mais, a sua organização genômica e a sua expressão gênica são semelhantes (CHEN *et al.*, 2020).

Vários são os aspectos importantes a serem ressaltados que diferenciam as infecções causadas por SARS-CoV-2 das infecções causadas por outros coronavírus e que podem estar implicados na maior habilidade patogênica e de espalhamento desse novo coronavírus.

SARS-CoV-2 infecta, preferencialmente, células alveolares do tipo II, apenas 0,64% das células pulmonares humanas expressam ECA2, destas, 83% são células alveolares do tipo II (CHEN *et al.*, 2020). Ademais, estas células expressam outros genes que potencializam a infecção por SARS-CoV-2 (ZHAO *et al.*, 2020). Não obstante, foi demonstrado que CD147, uma glicoproteína transmembrana da superfamília das imunoglobulinas, funciona como um receptor na célula hospedeira, facilitando a invasão viral (WANG *et al.*, 2020).

Embora tenha sido descrito em estudos prévios que SARS-CoV-2 e SARS-CoV possuem sítios de clivagem da proteína S, idênticos (SEIDAH *et al.*, 2012), alguns autores demonstraram, a presença de 12 nucleotídeos extras na proteína S de SARS-CoV-2, identificando-os como um novo sítio de clivagem tipo furina formando a sequência PRRAR SV e relacionaram-no a um possível aumento na eficiência de espalhamento viral (COUTARD *et al.*, 2020).

Por fim, estudo comparativo entre as infecções por SARS-CoV e SARS-CoV-2, apontaram, por meio de ensaios de simulação e análise de interação proteína-proteína, algumas diferenças entre os mecanismos moleculares envolvidos nas infecções humanas, apesar da alta homologia descrita entre SARS-CoV e SARS-CoV-2. He e colaboradores, 2020, ao calcularem a energia livre de ligação entre o domínio de interação de SARS-CoV e ECA2 e o domínio de interação de SARS-CoV-2 e ECA2, demonstraram que a energia livre de ligação do domínio de interação de SARS-CoV-2 e ECA2 é significativamente menor, podendo indicar uma afinidade de ligação maior entre SARS-CoV-2 e o seu receptor ECA2, quando comparado com SAR-CoV, fornecendo evidências que podem explicar, em partes, o fato de SARS-CoV-2 ser mais infeccioso.

Em relação à proteína S de SARS-CoV-2, foi descrito que esta é mais estável que a proteína S de SARS-CoV, já que apresenta uma energia livre de ligação expressivamente menor que a proteína S de SARS-CoV (HE *et al.*, 2020). Outra evidência relacionada à maior estabilidade da proteína S de SARS-CoV-2 é sua maior capacidade de sobrevivência à temperaturas mais elevadas, quando comparado à SARS-CoV (HE *et al.*, 2020). Os autores discutem, ainda, que a baixa energia vista para a proteína S de SARS-CoV-2 pode estar relacionada ao seu processo de adaptação que o levou a infectar humanos, visto que a temperatura corporal de morcegos é mais elevada que a temperatura corporal de humanos (BENERJEE *et al.*, 2019; FAGRE *et al.*, 2019).

O cálculo da energia livre de ligação, permitiu demonstrar que o domínio de ligação ao receptor da proteína S de SARS-CoV-2 também apresenta menor energia livre que SARS-CoV, indicando uma melhor solubilidade do novo coronavírus (HE *et al.*, 2020). Por último, as análises moleculares, evidenciaram, uma maior flexibilidade conformacional no domínio de ligação ao receptor de SARS-CoV-2 quando comparado à SARS-CoV, possivelmente indicando que SARS-CoV-2 é mais sensível às mudanças de temperatura que SARS-CoV.

Em relação às principais diferenças entre o surto atual e o surto causado por MERS-CoV, pode-se destacar que a similaridade estrutural e patogênica entre SARS-CoV-2 e MERS-CoV é consideravelmente menor (REID *et al.*, 2012). MERS-CoV promove fusão viral a partir da sua

ligação com a Dipeptidil Peptidase 4 (DPP4) e provoca sintomas principalmente pela produção de citocinas inflamatórias e invasão de células T (CHEN *et al.*, 2020). Ademais, sua taxa de mortalidade foi de 40%, enquanto as taxas de mortalidade dos demais coronavírus foram de 9% para SARS-CoV e 1-2% para SARS-CoV-2 (CHEN *et al.*, 2020), indicando que, possivelmente, o paciente passa mais tempo veiculando e transmitindo a partícula viral nos casos de SARS-CoV e SARS-CoV-2.

CONCLUSÃO

SARS-CoV-2 (COVID-19), o novo coronavírus, responsável pelo surto pandêmico iniciado em dezembro de 2019, em Wuhan, na China, vem impactando, globalmente, a infraestrutura econômica, social, médica e de saúde pública. Ademais, a pandemia pelo novo coronavírus reforça a habilidade de mutação desses vírus, o que os capacitam causar surtos em animais e também em humanos. Dessa maneira, é evidente a necessidade urgente do desenvolvimento de terapias antivirais e de vacina contra essas partículas virais, além do melhor entendimento acerca dos processos epidemiológicos e patogênicos envolvidos, no sentido de traçar estratégias de contenção do espalhamento viral afim de se estabelecer o controle do surto que ainda assola o mundo e definir medidas e manejos preventivos para possíveis surtos futuros, sobretudo de origem zoonótica. Nesse contexto, o conhecimento estrutural de SARS-CoV-2 fornece importantes *insights* sobre a dinâmica de interação com a célula hospedeira e dá luz a possíveis medidas de controle e prevenção.

Os mecanismos moleculares envolvidos na interação entre SARS-CoV-2 e ECA-2 apresentam particularidades, reflexos do processo de adaptação dessa partícula viral, que parece resultar em maior infecciosidade e maior habilidade de espalhamento. SARS-CoV-2 se liga a células alveolares do tipo II, entre as células pulmonares, as que mais expressam ECA-2, entre outros genes que facilitam a fusão do vírus. Ainda assim, novas rotas de invasão viral, não limitadas a ECA-2, tais como a ligação a CD147 parecem também potencializar a invasão. Não obstante, a eficiência da ligação de SARS-CoV-2 à célula hospedeira pode estar relacionada a peculiaridades da sua proteína S, que já foi descrita como realizando ligações mais estáveis e com maior afinidade com seus receptores, refletindo também uma maior solubilidade desse vírus. Somado a tais fatores, SARS-CoV-2 apresenta sítio de clivagem adicional, tipo furina, o que também está associado à maior eficiência da proteína S e, portanto, à ligação, fusão e espalhamento viral. Cabe ressaltar, que a furina é encontrada em variada gama de tecidos humanos e que este processo extra pode estar associado aos diferentes tipos celulares que sofrem ataque pelo SARS-CoV-2. Outro aspecto interessante é que embora ensaios moleculares indiquem que a estabilidade da proteína S de SARS-CoV-2 talvez aumente a sua sobrevivência em temperaturas elevadas, quando comparado à SARS-CoV, a afinidade de ligação do domínio de interação dessa foi descrita como mais sensível a aumentos da temperatura, isto é, em temperaturas mais elevadas a afinidade de SARS-CoV-2 com seus receptores parece diminuir consideravelmente e de forma mais rápida do que é visto para SARS-CoV, dando indícios sobre formas de prevenção e controle.

Diante de tais pontos, é possível concluir que mesmo SARS-CoV-2 apresentando homologia com outros coronavírus, é importante avaliar as diferenças que parecem ter surgido no novo coronavírus como resultado de mutação e de recombinação, durante seu processo adaptativo,

uma vez que estas diferenças podem indicar as respostas para muitos tópicos ainda incompreensíveis relacionados ao surto atual. Tais diferenças, tomando outros coronavírus como ponto de comparação, sobretudo SARS-CoV, com o qual o novo coronavírus compartilha alta homologia, indicam uma proteína S mais estável com mecanismos que capacitam SARS-CoV-2 se ligar a receptores adicionais e com mais eficiência, sugerindo indícios que parecem implicados ao seu maior potencial infeccioso. Tais aspectos apontam a proteína S de SARS-CoV-2, apesar da sua considerável flexibilidade conformacional descrita, como um alvo promissor para o desenvolvimento de drogas e que não menos importante, esta proteína funciona como um antígeno viral. Ademais, drogas que inibam proteases hospedeiras podem ser muito úteis, visto o processo de clivagem, tipo furina, adicional desses vírus. De forma semelhante, drogas anti-CD147, surgem como possibilidade terapêutica, já que esta glicoproteína tem sido descrita como uma rota alternativa, não dependente de ECA-2, para ataque e invasão da célula hospedeira por SARS-CoV-2. Ainda, frente a alta afinidade do domínio de ligação ao receptor e ECA-2, anticorpos que bloqueiem ECA-2 pode ser uma alternativa interessante.

Por fim, é possível ainda concluir que mesmo frente a tantas peculiaridades do processo patogênico do novo coronavírus, outros aspectos como a atividade humana, que está diretamente associada à persistência e ao espalhamento viral, não devem ser desconsiderados, cabe ressaltar que muito da disseminação viral se deve às taxas de transmissão por indivíduos infectados assintomáticos. E que, mesmo diante de tantos aspectos que ajudam elucidar o que nos levou ao surto atual, mais estudos são necessários para a solução do problema e a prevenção de problemas futuros, visto a alta plasticidade dessas partículas virais.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABRAHAM, S. *et al.* Deduced sequence of the bovine coronavirus spike protein and identification of the internal proteolytic cleavage site. Virology, v. 176, n. 1, p. 296-301, 1990.

ANTONIO, G.E *et al.* Radiology severe acute respiratory syndrome: radiographic appearances and pattern of progression in 138 patients 1. Radiology, v. 228, n. 2, p. 401-406, 2003.

ARABI, Y.M. *et al*. Europe pmc funders group middle east respiratory syndrome, v.376, n.6, p.584–94. 2017

ASSIRI, A. *et al.* Epidemiological, demographic, and clinical characteristics of 47 cases of Middle East respiratory syndrome coronavirus disease from Saudi Arabia: a descriptive study. The Lancet infectious diseases, v. 13, n. 9, p. 752-761, 2013.

BAHAROON, S. *et al.* A. MERS-CoV as an emerging respiratory illness: a review of prevention methods. Travel medicine and infectious disease, v. 32, p. 101520, 2019.

BANERJEE, A. *et al.* Bats and coronaviruses. Viruses, v.11, n.41, 2019.

BELOUZARD, S. *et al.* Activation of the sars coronavirus spike protein via sequential proteolytic cleavage at two distinct sites. Proceedings of the National Academy of Sciences, v. 106, n. 14, p. 5871-5876, 2009.

BLEIBTREU, A. *et al*. Focus on middle east respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV). Medecine et maladies infectieuses, 2019.

CAO, B. *et al.* A trial of lopinavir–ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. New England Journal of Medicine, 2020.

CDC. Centers for disease control and prevention. Preliminary clinical description of severe acute respiratory syndrome. MMWR Morb Mortal Wkly Rep., v.52, n.12, p.255-6, 2003.

CHAN, J.F. *et al*. Treatment with lopinavir / ritonavir or interferon- β 1b improves outcome of mers- cov infection in a nonhuman primate model of common marmoset. The Journal of infectious diseases, v. 212, n. 12, p. 1904-1913, 2015.

CHAN, J.F.W. *et al.* Broad-spectrum antivirals for the emerging middle east respiratory syndrome coronavirus coronavirus. Journal of Infection, v. 67, n. 6, p. 606-616, 2013.

CHEN, B. *et al. Overview* of lethal human coronaviruses. Signal transduction and targeted therapy, v. 5, n. 1, p. 1-16, 2020.

CHEN, N. *et al.* Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet, v. 395, n. 507, 2020.

CHENG, P.K. *et al.* Viral shedding patterns of coronavirus in patients with probable severe acute respiratory syndrome. The Lancet, v. 363, n. 9422, p. 1699-1700, 2004.

CHINESE SARS MOLECULAR EPIDEMIOLOGY CONSORTIUM. Molecular evolution of the SARS coronavirus during the course of the SARS epidemic in China. Science, v.303, n.5664, p.1666-9, 2006.

CHOI, J. *et al*. Progress of middle east respiratory syndrome coronavirus vaccines: a patent review. Expert opinion on therapeutic patents, v. 27, n. 6, p. 721-731, 2017.

CHRISTIAN, M.D. *et al*. Severe acute respiratory syndrome. Clinical infectious diseases, v. 38, n. 10, p. 1420-1427, 2004.

CLINIC, A.C. *et al*. The early natural history of sars-cov-2infection: clinical observations from anurban, ambulatory covid-19. Mayo Clinic Proceedings. Elsevier, 2020. p. 1124-1126.

CHIOU, H. E. *et al*. Adverse effects of ribavirin and outcome in severe acute respiratory syndrome: experience in two medical centers. Chest, v. 128, n. 1, p. 263-272, 2005.

CORMAN, V. M. *et al*. Viral shedding and antibody response in 37 patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection. Clinical Infectious Diseases, v. 62, n. 4, p. 477-483, 2016.

CORNELISSEN, L.A. *et al*. Hemagglutinin-esterase, a novel structural protein of torovirus. Journal of virology, v. 71, n. 7, p. 5277-5286, 1997.

COUTARD, B. *et al. The* spike glycoprotein of thenew coronavirus 2019-nCoV contains a furin-like cleavage site absent in CoV of the same clade. Antiviral research, v. 176, p. 104742, 2020.

CUNHA, C.B *et al.* Middle east respiratory syndrome (MERS) A new zoonotic viral pneumonia. Virulence, v. 5, n. 6, p. 650-654, 2014.

FAGRE, A.C. *et al.* Can bats serve as reservoirs for arboviruses? Viruses, v. 11, n. 3, p. 215, 2019.

FDA. The fda's center for veterinary medicine. Disponível em: https://www.fda.gov/animal-veterinary/product-safety-information/fda-letter-stakeholders-do-not-use-ivermectin-intended-animals-treatment-covid-19-humans/. Acesso em: 02, nov. 2020.

FDA. Coronavirus (covid-19 update: fda revokes emergency use authorization for chloroquine and hydroxychloroquine, 2020. Disponível em: https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-revokes-emergency-use-authorization-chloroquine-and/. Acesso em: 16 jun. 2020.

FRANÇA. News O. Weekly epidemiological record relevé épidémiologique hebdomadaire ✷ OUTBREAK NEWS, v.7, p.49–56, 2009.

GE, X.Y. *et al*. Isolation and characterization of a bat sars-like coronavirus that uses the ace2 receptor. Nature, v. 503, n. 7477, p. 535-538, 2013.

GUAN, Y. *et al*. Isolation and characterization of viruses related to the SARS coronavirus from animals in Southern China. Science, v. 302, n. 5643, p. 276-278, 2003.

GUO, Y. *et al.* Pathogenetic mechanisms of severe acute respiratory syndrome. Virus research, v. 133, n. 1, p. 4-12, 2008.

HARMER, D. *et al.* Quantitative mrna expression profiling of ace 2, a novel homologue of angiotensin converting enzyme. FEBS letters, v. 532, n. 1-2, p. 107-110, 2002.

HE, J. *et al.* Molecular mechanism of evolution and human infection with sars-cov-2. Viruses, v. 12, n. 4, p. 428, 2020.

HEURICH, A. *et al*. Tmprss2 and adam17 cleave ace2 differentially and only proteolysis by tmprss2 augments entry driven by the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein. Journal of virology, v. 88, n. 2, p. 1293-1307, 2014.

HOFFMANN, M. *et al*. Sars-cov-2 cell entry depends on ace2 and tmprss2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. Cell, v. 181, n. 2, p. 271-280. e8, 2020.

HSUEH; P.R, *et al*. Severe acute respiratory syndrome epidemic in Taiwan, 2003. Microbiology, Immunology, and Infection, v. 38, n. 2, p. 82-88, 2005.

HUANG, C. *et al*. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. The lancet, v. 395, n. 10223, p. 497-506, 2020.

KINT, J. *et al*. Activation of the chicken type I interferon response by infectious bronchitis coronavirus. Journal of virology, v. 89, n. 2, p. 1156-1167, 2015.

KUBA, K. *et al.* Angiotensin-converting enzyme 2 in lung diseases. Current opinion in pharmacology, v. 6, n. 3, p. 271-276, 2006.

KUBO, H. *et al*. Localization of neutralizing epitopes and the receptor-binding site within the amino-terminal 330 amino acids of the murine coronavirus spike protein. Journal of virology, v. 68, n. 9, p. 5403-5410, 1994.

KUCIRKA, L.M. *et al*. Variation in falsenegative rate of reverse transcriptase polymerase chain reaction-based sarscov-2 tests by time since exposure. Annals of internal medicine, v. 173, n. 4, p. 262-267, 2020.

KUO, L. *et al*. Functional analysis of the murine coronavirus genomic RNA packaging signal. Journal of virology, v. 87, n. 9, p. 5182-5192, 2013.

LAM, C. W. *et al*. Severe acute respiratory syndrome: clinicaland laboratory manifestations. The Clinical Biochemist Reviews, v. 25, n. 2, p. 121, 2004.

LAN, L. *et al*. Positive rt-pcr test results in patients recovered from covid-19. Jama, v. 323, n. 15, p. 1502-1503, 2020.

LAU, S.K *et al*. Severe acute respiratory syndrome coronaviruslike virus in Chinese horseshoe bats. Proceedings of the National Academy of Sciences, v. 102, n. 39, p. 14040-14045, 2005.

LAUER, S.A. *et al*. Original research the incubation period of coronavirus disease 2019 (covid-19) from publicly reported confirmed cases: estimation and application. Annals of internal medicine, v. 172, n. 9, p. 577-582, 2020.

LI, C.K *et al.* T cell responses to whole sars coronavirus in humans. The Journal of Immunology, v. 181, n. 8, p. 5490-5500, 2008.

LI, G. *et al.* A. Profile of specific antibodies to the sars-associated coronavirus. New England Journal of Medicine, v. 349, n. 5, p. 508-509, 2003.

LI, Q. *et al*. Early transmission dynamics in wuhan, china, of novel coronavirus-infected pneumonia. New England journal of medicine, v.382, n.13, p.1199-207, 2020.

LI, W. *et al*. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for theSARS coronavirus. Nature, v. 426, n. 6965, p. 450-454, 2003.

LI, W. *et al*. Bats are natural reservoirs of SARS-like coronaviruses. Science, v. 310, n. 5748, p. 676-679, 2005.

LIU, J. *et al*., Overlapping and discrete aspects of the pathology and pathogenesis of the emerging human pathogenic coronavirus SARS-CoV, MERSCoV, and 2019-nCov. Journal of medical virology, v. 92, n. 5, p. 491-494, 2020.

LU, C-W. *et al*. 2019-nCoV transmission through the ocular surface must not be ignored. Lancet, v. 395, n. 10224, p. e39, 2020.

LUYTJES, W. *et al*. Primary structure of the glycoprotein e2 of coronavirus mhv-a59 and identification of the trypsin cleavagesite. Virology, v. 161, n. 2, p. 479-487, 1987.

LY, H. *et al.* Avascular osteonecrosis after treatment of sars: a 3-year longitudinal study. Tropical Medicine & International Health, v. 14, p. 79-84, 2009.

MAIR-JENKINS, J. *et al*. The effectiveness of convalescent plasma and hyperimmune immunoglobulin for the treatment of severe acute respiratory infections of viral etiology: a systematic 43review and exploratory meta-analysis. The Journal of infectious diseases, v. 211, n. 1, p. 80-90, 2015.

MAROVICH, M. *et al*. Monoclonal antibodies for prevention and treatment of covid-19, v.2019, p.2019–20, 2020.

MATTHEWS, K. L. *et al*. The orf4b-encoded accessory proteins of middle east respiratory syndrome coronavirus and two related bat coronaviruses localize to the nucleus and inhibit innate immune signalling. The Journal of general virology, v. 95, n. Pt 4, p. 874, 2014.

MOHD, H.A. *et al.* Predic-tors of mers-cov infection: a large case control study of patients presenting withili at a mers-cov referral hospital in saudi arabia travel medicine and infectious disease, v. 14, n. 5, p. 464-470, 2016.

MUNSTER, V.J *et al*. Replication and shedding of mers- cov in Jamaican fruit bats (Artibeus jamaicensis). Scientific reports, v. 6, n. 1, p. 1-10, 2016.

NEUMAN, B.W. *et al*. A structural analysis of M protein in coronavirus assembly and morphology. Journal of structural biology, v. 174, n. 1, p. 11-22, 2011.

NIETO-TORRES, J.L. *et al*. Severe acute respiratory syndrome coronavirus envelope protein ion channel activity promotes virus fitness and pathogenesis. PLoS Pathog, v. 10, n. 5, p. e1004077, 2014.

OBOHO, I. K. *et al*. 2014 MERS-CoV outbreak in Jeddah—a link to health care facilities. New England Journal of Medicine, v. 372, n. 9, p. 846-854, 2015.

OSTERHAUS, A. *et al*. The Severe Acute Respiratory Syndrome. New England Journal of Medicine, v. 349, n. 25, p. 2431-2441, 2003.

OU, X. *et al*. Characterization of spike glycoprotein of sars-cov-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV. Nature communications, v. 11, n. 1, p. 1-12, 2020.

OUTCOMES, M. *et al*. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus–infected pneumonia in wuhan, China, p.1–9, 2020.

OUTCOMES, M. *et al*. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in wuhan, China, p.1–10 2020.

PARINI, S. *et al*. Severe acute respiratory syndrome. Nursing, v.33, n.9, p.96, 2003.

PATEL, A. *et al*. Initial public health response and interim clinical guidance for the 2019 novel coronavirus outbreak — united states. Morbidity and mortality weekly report, v. 69, n. 5, p. 140, 2020.

PEERI, N.C. *et al*. The SARS, MERS and novel coronavirus (COVID-19) epidemics, the newest and biggest global health threats: what lessons have we learned? International journal of epidemiology, v. 49, n. 3, p. 717-726, 2020.

PEIRIS, J.S.M *et al*. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study. The Lancet, v. 361, n. 9371, p. 1767-1772, 2003.

PETERSEN, E. *et al*. Comparing SARS-CoV-2 with SARS-CoV and influenza pandemics. The Lancet infectious diseases, 2020.

POISSY, J. *et al*. Kinetics and pattern of viral excretion in biological specimens of two MERS-CoV cases. Journal of Clinical Virology, v. 61, n. 2, p. 275-278, 2014.

PUJA, M. *et al.* COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. The lancet, v. 395, n. 10229, p. 1033-1034, 2020.

RABAAN, A.A *et al*. SARS-CoV-2, SARS-CoV and MERSCoV: a comparative overview. Le infezioni in medicina. 2020 2: 174-184.

RAJ, V.S. *et al*. Dipeptidyl 39peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus-EMC. Nature. v. 495, n. 7440, p. 251-254, 2013.

RECOVERY COLLABORATIVE GROUP. Lopinavir-ritonavir in patients admitted to hospital with covid-19 (recovery): a randomised, controlled, open-label, platform trial. The Lancet, v. 396, n. 10259, p. 1345-1352, 2020.

REID, K. *et al*. A comparative overview*. Explor law succession studies National History Compution, p.1–26, 2012.

ROUBILLE, C. *et al* Convalescent plasma for persisting covid-19 following therapeutic lymphocyte depletion: a report of rapid recovery. British journal of haematology, v. 190, n. 3, p. e154-e156, 2020.

SEIDAH, N.G *et al.* The biology and therapeutic targeting of the proprotein convertases. Nature reviews Drug discovery, v. 11, n. 5, p. 367-383, 2012.

SHALHOUB, S. *et al.* IFN- a 2a or IFN- b 1a in combination with ribavirin to treat Middle East respiratory syndrome coronavirus pneumonia: a retrospective study. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, v. 70, n. 7, p. 2129-2132, 2015.

SHEAHAN, T.P *et al*. Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. Science translational medicine, v. 9, n. 396, 2017.

SHINGAL, T. *et al*. A review of coronavirus disease-2019 (COVID-19). The indian journal of pediatrics, v. 87, n. 4, p. 281-286, 2020.

SIDDIQI, H.K *et al*. Covid-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical−therapeutic staging proposal. 2020.

SILVA, G.A.S *et al*. SARS-cov, mers-cov and sars-cov-2 infections in pregnancy and fetal development. Journal of Gynecology Obstetrics and human Reproduction, 2020.

STEPHANE, P. *et al.* Coalition: advocacy for prospective clinical trials to test the post-exposurepotential of hydroxychloroquine against covid-19. 2020.

SOARES, A.T *et al.* Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. EClinicalMedicine, v. 29, p. 100645, 2020.

STOHLMAN, S.A. *et al.* Specific interaction between coronavirus leader RNA and nucleocapsid protein. Journal of virology, v. 62, n. 11, p. 4288-4295, 1988.

STROKES, E.K *et al.* Coronavirus disease 2019 case surveillance — United States. Morbidity and Mortality Weekly Report, v. 69, n. 24, p. 759, 2020.

SU, S. *et al*. Epidemiology, genetic recombination, and pathogenesis of coronaviruses. Trends in microbiology, v. 24, n. 6, p. 490-502, 2016.

TANG, X. L. *et al*. On the origin and continuing evolution of SARS-CoV-2. National Science Review, v. 7, n. 6, p. 1012-1023, 2020.

TANONAKA, K. *et al.* Angiotensin-converting enzyme 2. Folia Pharmacologica Japonica, v.147, n.2, p.120–1, 2016.

TONG, Y. *et al*. Early transmission dynamics in wuhan, china, of novel coronavirus–infected pneumonia. New England Journal, p.1199–207, 2020.

TOSTMANN, A. *et al*. Strong associations and moderate predictive value of early symptoms for sarscov-2 test positivity among healthcare workers, the Netherlands, 2020. Eurosurveillance, v.25, n.16, 2020.

THE WHO MERS-COV RESEARCH GROUP. State of knowledge and data gaps of middle east respiratory syndrome coronavirus (mers-cov) in humans. PLOS Currents Outbreaks, v.1, 2013.

VERGARA-ALERT, J. *et al*. Livestock susceptibility to infection with middle east respiratory syndrome coronavirus. Emerging infectious diseases, v. 23, n. 2, p. 232, 2017.

WAN, Y. *et al*. Receptor recognition by novel coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS coronavirus. Journal of virology, v. 94, n. 7, 2020.

WANG, T. *et al.* A cluster of cases of severe acute respiratory syndrome in hong kong. New England Journal of Medicine, v. 348, n. 20, p. 1977-1985, 2003.

WANG, K. *et al*. Sars-Cov-2 invades host cells via a novel route: CD147-spike protein. Biorxiv, 2020.

WHO. Consensus document on the epidemiology of severe acute respiratory syndrome (SARS). Consens Doc Epidemiology Severy acute Respiration Syndrom, p.1–47, 2003. Disponível em: https://www.who.int/csr/sars/en/WHOconsensus.pdf/. Acesso em: 03 nov. 2020.

WHO. International committee on taxonomy of viruses. ICTV 9th Report, 2011. Disponível em: https://talk.ictvonline.org/ictv-reports/ictv_9th_report/positive-sense-rna-viruses-2011/w/posrna_viruses/219/nidovirales/. Acesso em: 3 out. 2020.

WHO. Laboratory testing for middle east respiratory syndrome Coronavirus. Disponível em: https://www.who.int/csr/disease/coronavirus_infections/WHO_interim_recommendations_lab_detection_MERSCoV_092014.pdf?ua=1/. Acesso em: 30 outubro, 2020.

WHO. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. Disponível em: https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/. Acesso em: 18 nov. 2020.

WHO. World Health Organization. Middle east respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV). Disponível em: https://www.who.int/emergencies/mers-cov/en/. Acesso em: 03 outubro 2020

WHO. World Health Organization. Middle east respiratory syndrome coronavirus. MERS situation update, January 2020. Disponível em: http://www.emro.who.int/health-topics/mers-cov/mers-outbreaks.html/. Acesso em: 18 nov. 2020.

WHO. World Health Organization. Novel Coronavirus (2019-nCoV) technical guidance. Disponível em: https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/. Acesso em: 14 fev. 2020.

WHO. World Health Organization. Summary of probable sars cases with onset of illness from 1 November 2002 to 31 July 2003. Disponível em: https://www.who.int/csr/sars/country/table2004_04_21/en/. Acesso em: 03 out. 2020.

WHO. Centers for disease control and prevention. 2019 Novel coronavirus, Wuhan, China. Information for Healthcare Professionals. Disponível em: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/hcp/index.html/. Acesso em: 14 de fev. 2020.

XU, X. *et al*. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. Proceedings of the National Academy of Sciences, v. 117, n. 20, p. 10970-10975, 2020.

YAN, Y. *et al*. Laboratory testing of sars-cov, mers-cov, and sars-cov-2 (2019-ncov): current status, challenges, and countermeasures. Reviews in medical virology, v. 30, n. 3, p. e2106, 2020.

YE, W.E *et al*. Zoonotic origins of human coronaviruses. International journal of biological sciences, v. 16, n. 10, p. 1686, 2020.

ZHANG, H. *et al*. The digestive system is a potential route of 2019-nCov infection: a bioinformatics analysis based on single-cell transcriptomes. Biorxiv; 2020.

ZHAO, Y. *et al*. Single-cell RNA expression profiling of ace2, the putative receptor46of wuhan 2019-ncov. American journal of respiratory and critical care medicine, v. 202, n. 5, p. 756-759, 2020.

ZHONG, J. *et al*. Review the immunology of covid-19: is immune modulation an option for treatment? The Lancet Rheumatology, 2020.

ZHOU, J. *et al*. Human intestinal tract serves as an alternative infection route for Middle East respiratory syndrome coronavirus. Science advances, v. 3, n. 11, p. eaao4966, 2017.

ZHOU, P. *et al*. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. Nature, v. 579, n. 7798, p. 270-273, 2020.

ZUMLA, A. *et al*. Coronaviruses—drug discovery and therapeutic options. Nature reviews Drug discovery, v. 15, n. 5, p. 327-347, 2016.

Capítulo 35

RESPOSTA FISIOPATOLÓGICA DA GESTANTE À INFECÇÃO PELO SARS-COV-2

EDUARDA FARIA DO NASCIMENTO[1]
CAROLINA BOHN FACCIO[1]
HELENA MARTINS FERREIRA MANSUR[1]
ISABELA MARTINS FERREIRA MANSUR[1]
JADE GUIMARÃES FULBER[1]
JOÃO PEDRO KREMER FERRAZ[1]
LUDMILA LIMPIAS TERRAZAS BINKOWSKI[1]
VINICIUS CATTO VAZ[1]
FERNANDA BORSATTO CARUSO2

1Discente – Curso de Medicina da Universidade Luterana do Brasil.
2Docente – Curso de Medicina da Universidade Luterana do Brasil. Departamento de Ginecologia e Obstetrícia.

Palavras-chave: Gestação; Sars-cov-2; Infecção.

INTRODUÇÃO

Na cidade de Wuhan, na China, em dezembro de dois mil e dezenove, foram registrados os primeiros casos da infecção pelo SARS-CoV-2, um novo tipo de coronavírus. Não muito tempo depois, a disseminação do COVID-19 virou uma emergência de saúde pública em nível internacional, e pela massiva distribuição intercontinental, veio a ser tipificada como uma pandemia pela Organização Mundial da Saúde em onze de março de dois mil e vinte. Nesta época a taxa de letalidade na China e mundialmente era de aproximadamente 4%, o que representava uma ameaça importante à saúde global (WENLING *et al.*, 2020). A infecção pelo SARS-CoV-2 acomete indistintamente todos os grupos de pessoas incluindo crianças, adultos, idosos e, ainda, gestantes. Sabe-se que a gestação, por si só, gera alterações fisiológicas e imunológicas importantes para manter a saúde mãe-bebê, o que faz com que as gestantes geralmente estejam em um grupo de alto risco para doenças infecciosas, principalmente de etiologia viral (RAJEWSKA *et al.*, 2020). Além disso, a fisiologia pulmonar também passa por alterações importantes durante o período gravídico com fins adaptativos, como hiperventilação, taquipneia e diminuição da capacidade pulmonar total, o que poderia ser um fator de confusão ou agravamento dos efeitos da COVID-19 em um contexto de infecção. A partir de tais pressupostos, iniciam os questionamentos sobre os possíveis efeitos da infecção em gestantes e a possibilidade da transmissão vertical. Nesse contexto, muitos estudos foram publicados, mas pouco se sabe sobre o mecanismo fisiopatológico e as alterações que o vírus pode causar nesse grupo de pacientes, permanecendo incertas as consequências a curto e longo prazo para mãe-bebê. Logo, o objetivo deste capítulo é esclarecer o que já se sabe sobre a fisiopatologia do COVID na gestação e as possíveis consequências dessas modificações na saúde materna e fetal.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão de literatura narrativa sobre as manifestações fisiopatológicas da infecção do SARS-CoV-2 na gestante, realizada no período de fevereiro de dois mil e vinte e um até abril de dois mil e vinte e um, por meio de pesquisas nas bases de dados *PubMed e LILACS*. Foram utilizados os descritores, pesquisados na base Descritores em Ciência da Saúde (DeCS), "COVID" a "*pregnancy*". Desta busca foram encontrados 2.316 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção. Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas inglês, português e espanhol, publicados no período de março de dois mil e vinte até março de dois e vinte e um, que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão. Após os critérios de seleção restaram 18 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando: bases fisiopatológicas, complicações, transmissão vertical, aleitamento materno e tratamento da infecção na gestante.

BASES FISIOPATOLÓGICAS DA COVID-19

A transmissão do Sars-Cov-2 ocorre por meio de gotículas respiratórias, contato direto ou fômites. Estudos indicam que ao entrar em contato com a mucosa, o vírus se liga às células hospedeiras através da ligação com os receptores da Enzima de Conversão da Angiotensina II (ACE-2) e inicia a sua replicação. A ACE-2, por sua vez, é uma enzima que cliva resíduos específicos da Angiotensina I (Ang I) para formar Angiotensina II (Ang II), Ang 1-9 e Ang 1-7. Este último apresenta atividades vasodilatadoras, antitrombóticas e anti-inflamatórias e neutraliza os efeitos contráteis de Ang II (ALBUQUERQUE; MONTE & ARAÚJO, 2020). Os receptores ACE-2 estão principalmente presentes nas células epiteliais alveolares do pulmão e enterócitos do intestino delgado, mas também aparecem nas células endoteliais venosas e arteriais e células do músculo liso arterial em praticamente todos os órgãos (WENLING *et al.*, 2020). Como resposta a essa invasão de patógenos, o organismo apresenta os antígenos virais através das Células Apresentadoras de Antígenos (APCs) ao sistema de defesa, desencadeando uma resposta imunológica, com a produção de citocinas pró-inflamatórias e quimiocitocinas (CZERESNIA *et al.*, 2020). Além disso, estuda-se outra via de infecção independente de ACE2: a via Dipipetidil Peptidase 4 (DPP4) e/ou proteína regulada por glicose 78 (GPR78) também pode existir em várias células, incluindo linfócitos, o que induz imunodeficiência transitória. No entanto, os detalhes desse processo são desconhecidos (HAYAKAWA; KOMINE-AIZAWA & MOR, 2020). Em casos mais graves, há uma superprodução de citocinas, causando uma linfohistiocitose hemofagocítica secundária, uma condição hiperinflamatória caracterizada por hipercitocinemia fulminante, frequentemente desencadeada por infecções virais (WENLING *et al.*, 2020). Acredita-se que essa conhecida tempestade de citocinas, está associada à destruição sistêmica do tecido e subsequente prognóstico desfavorável (HAYAKAWA; KOMINE-AIZAWA & MOR, 2020). A produção exagerada de citocinas causa alterações nas células imunológicas, como os linfócitos. Tal situação de produção exagerada de citocinas é uma importante via patológica que pode levar à deterioração da condição geral do paciente (WENLING *et al.*, 2020). Esse evento imunológico, quando desencadeado pelo Sars-CoV-2, pode causar a síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) e falência de múltiplos órgãos (CZERESNIA *et al.*, 2020). Como citado anteriormente, as células pulmonares são as mais acometidas pelo vírus da COVID-19, visto que possuem mais receptores de ACE-2, sendo assim, é importante atentar para os danos pulmonares. O principal padrão histológico encontrado nos pulmões infectados pelo Sars-CoV-2 é o dano alveolar difuso. Outras manifestações histológicas pulmonares encontradas foram: formação de membrana hialina, hemorragia alveolar, descamação de pneumócitos, infiltração extensa de neutrófilos e macrófagos no interstício e alvéolos (WENLING *et al.*, 2020). A também já citada tempestade de citocinas aumenta a permeabilidade vascular e leva ao edema alveolar (CZERESNIA *et al.*, 2020).

BASES FISIOPATOLÓGICAS DA COVID-19 NA GESTAÇÃO

Durante a gravidez, o corpo materno sofre uma série de alterações imunológicas, fisiológicas e anatômicas para receber e proteger o feto. Devido a isso, grávidas são geralmente

um dos grupos mais vulneráveis durante um surto de uma doença infecciosa (ALBUQUERQUE; MONTE & ARAÚJO, 2020).

A gravidez compreende uma condição imunológica única, que permite o desenvolvimento fetal e protege o hospedeiro de infecções patogênicas (ALBERCA *et al.*, 2020). Em uma gestação, metade do genoma do embrião vem do pai, que são expressos como antígenos paternos que podem ser reconhecidos pelo sistema imunológico materno como antígenos estranhos. Portanto, a mãe passará por uma série de processos para garantir a aceitação do feto (ZHAO *et al.*, 2020). O sistema imunológico materno estabelece e mantém a tolerância ao feto alogênico, preservando a capacidade de proteção contra agentes microbianos (ALBUQUERQUE; MONTE & ARAÚJO, 2020).

Imunologicamente, ocorrem três estágios na gravidez: no 1º trimestre, ocorre uma cadeia pró-inflamatória benéfica para implantação do embrião; no 2º trimestre, há uma resposta anti-inflamatória, necessária para o crescimento fetal e para prevenir um trabalho de parto espontâneo; já no 3º trimestre, há o retorno para um estado pró-inflamatório, preparando-se para o início do parto. Cada um desses estágios é um equilíbrio preciso que pode ser rompido por infecções virais. Com base nesse conhecimento prévio de que grávidas no primeiro e terceiro trimestres estão no estado pró-inflamatório, a tempestade de citocinas induzida pelo SARS-CoV-2 pode provocar um estado inflamatório mais grave nessas mulheres (CZERESNIA *et al.*, 2020; ALBUQUERQUE; MONTE & ARAÚJO, 2020).

Acredita-se também que as alterações das respostas inflamatórias causadas pela COVID-19 na gravidez sejam mediadas por mudanças nas populações das células de defesas, como as células T, as Natural *Killers* (que apesar de diminuídas na gestação, tem papel significativo no combate aos patógenos) e as células dendríticas plasmocitoides circulantes (JUAN *et al.*, 2020).

A fisiologia pulmonar durante a gravidez sofre alterações hormonais e funcionais (CZERESNIA *et al.*, 2020). O trato respiratório superior tende a ficar edemaciado e a expansão pulmonar restrita, devido a um alto nível de estrogênio e de progesterona (ALBUQUERQUE; MONTE & ARAÚJO, 2020). Os efeitos da progesterona no primeiro trimestre da gravidez podem levar ao relaxamento dos ligamentos nas costelas e o diafragma sobe à medida que o útero cresce. Além disso, o ângulo subcostal e o diâmetro transverso da cavidade torácica aumentam ainda mais no terceiro trimestre (ZHAO *et al.*, 2020). A progesterona atua no tronco encefálico aumentando a frequência respiratória e o volume corrente (CZERESNIA *et al.*, 2020). Embora haja um aumento de 30 - 40% no volume corrente, a redução no volume torácico leva a redução da capacidade residual funcional, dos volumes expiratórios finais e dos volumes residuais devido à imobilização diafragmática pelo útero grávido, resultando na redução da capacidade pulmonar total e na incapacidade de limpar as secreções pulmonares de forma eficaz (JUAN *et al.*, 2020, DASHRAATH *et al.*, 2020). Essas adaptações respiratórias deixam a gestante mais suscetível as infecções e menos tolerantes a hipóxia, podendo desenvolver casos graves quando infectadas (CZERESNIA *et al.*, 2020, DASHRAATH *et al.*, 2020). A hipóxia é posteriormente compensada pelo aumento do volume corrente e hiperventilação. A hiperventilação faz com que as mulheres grávidas inalem mais ar. Dessa forma, se a SARS-CoV-2 estiver no ar, as mulheres grávidas têm maior probabilidade de contrair a

doença do que as pessoas comuns (ZHAO *et al.*, 2020).

A gestação também predispõe a um estado natural de hipercoagulação, em que a mulher aumenta sua produção de trombinas, aumenta a inflamação intravascular e a circulação de fatores fibrinolíticos como a plasmina, que pode estar envolvida na patogênese da infecção pelo SARS-Cov-2 (JUAN *et al.*, 2020). As infecções virais também alteram o funcionamento do Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA), aumentando a Ang II e diminuindo o Ang 1-7, causando disfunções nas células endoteliais e anormalidades na coagulação. Sendo assim, a COVID-19 pode causar inflamações sistêmicas e disfunções microcirculatórias contribuindo para um estado de pró-coagulação (ZHAO *et al.*, 2020). Portanto, as mulheres grávidas que têm o diagnóstico de COVID podem ter risco aumentado de trombose (JUAN *et al.*, 2020).

Outro fator associado à maior suscetibilidade de infecções pelas gestantes é o aumento dos receptores da ACE-2, visto que em uma gestação normal há um aumento de todos os componentes do SRAA (ZHAO *et al.*, 2020). Esse mecanismo ainda é estudado no caso do Sars-CoV-2.

O estado inflamatório gerado pela infecção na gravidez pode interromper a vasculogênese e a angiogênese placentária. Acredita-se, também, que a hipóxia placentária pode desencadear um aumento na produção de biomarcadores inflamatórios, como Interleucina- 6 (IL-6) e Fator de Necrose Tumoral Alfa (do inglês *Tumor Necrosis Factor Alpha or TNFα*), que contribuem para a disfunção endotelial. (WENLING *et al.*, 2020). Gestantes infectadas podem apresentar níveis mais elevados de IL-6 em comparação com não grávidas, o que pode ter implicações importantes no desenvolvimento fetal (ALBUQUERQUE; MONTE & ARAÚJO, 2020).

Diante do cenário exposto, com todas essas mudanças nos níveis hormonais, fisiológicos e na função do sistema imunológico geradas pela gravidez torna-se compreensível a maior suscetibilidade ao patógeno viral recém-emergente e a gravidade da infecção nas mulheres gestantes. Entretanto, mais estudos são necessários para entender a patogênese e a epidemiologia da SARS-CoV-2 durante a gravidez (ALBUQUERQUE; MONTE & ARAÚJO, 2020, ALBERCA *et al.*, 2020).

COMPLICAÇÕES

Mulheres grávidas apresentam maiores taxas de mortalidade e complicações associadas a infecções virais em comparação com a população em geral (ALBERCA *et al.*, 2020). Doenças virais novas e reemergentes, como hepatite E, influenza e varicela, demonstraram ter um curso clínico mais grave, maiores taxas de complicações e de letalidade entre mulheres grávidas do que em não grávidas (ALBUQUERQUE; MONTE & ARAÚJO, 2020). As experiências anteriores com outros tipos de corona vírus como Sars-CoV e Mers também seguiram esse padrão, uma vez que as gestantes tinham mais chances de desenvolver as doenças, além de apresentarem taxas mais elevadas de resultados adversos da gravidez (CZERESNIA *et al.*, 2020).

As manifestações clínicas das pacientes infectadas com a COVID-19 variam desde assintomática até com sintomas graves, semelhante ao que ocorre com a população em geral. Febre e fadiga são os sintomas mais descritos (ALBUQUERQUE; MONTE & ARAÚJO, 2020).

Já existem relatos de complicações maternas devido à infecção por Sars-CoV-2. E a medida

que mais e mais dados se tornam disponíveis, fica claro que as complicações maternas podem ser comuns nas mulheres grávidas infectadas (RYAN *et al.*, 2020). A principal complicação descrita foi a pneumonia, porém outras também foram relatadas, como: Ruptura Prematura de Membranas (RUPREME), partos prematuros, sofrimento fetal, aumento de partos cesáreos, linfopenia, proteína C reativa elevada (PCR), hipertensão gestacional, diabetes gestacional, pré-eclâmpsia, placenta pervia, oligoidrâmnio, polidrâmnio, hipotireoidismo, cordão umbilical anormal e taquicardia sinusal (SALEM; KATRANJI & BAKDASH, 2021).

Segundo um grande estudo de coorte dos EUA, a gravidez também foi associada a uma maior chance de hospitalização e necessidade de ventilação mecânica (WASTNEDGE *et al.*, 2021). Outro estudo também realizado nos Estados Unidos seguiu esse padrão, sugerindo uma maior probabilidade das gestantes serem hospitalizadas (31,5% das mulheres grávidas Vs 5,8% das não grávidas), apresentarem maior risco de admissão na UTI (1,5% contra 0,9%) e de ventilação mecânica (0,5% contra 0,3%) em comparação com mulheres não grávidas. Também mostrou semelhante no risco de morte (0,2% em ambos os grupos). Outro estudo recente semelhante, realizado na Suécia, descobriu que mulheres grávidas com COVID-19 tinham cinco vezes mais chances de serem admitidas na UTI e quatro vezes mais de receber ventilação mecânica do que mulheres não grávidas, com risco de morte semelhante nos dois grupos (ELLINGTON *et al.*, 2020). Um estudo de coorte do Reino Unido incluindo 427 mulheres descobriu que os fatores de risco identificados para hospitalização com doença COVID-19 são semelhantes aos da população em geral, incluindo comorbidades como asma, hipertensão ou diabetes, estar acima do peso ou obeso e ser membro de um grupo étnico de minoria étnica ou negra (WASTNEDGE *et al.*, 2021).

Alguns estudos também mostraram maiores chances de desenvolver patologias geradas por um estado de pró-coagulopatia ao se infectar com o Sars-CoV-2. Já existem alguns relatos de trombose venosa profunda, acidente vascular cerebral e embolia em pacientes com COVID-19 (ALBUQUERQUE; MONTE & ARAÚJO, 2020).

Alguns resultados adversos também foram observados em relação à gravidez. Sabe-se que muitas infecções virais em gestantes estão associadas ao aborto espontâneo, a prematuridade, restrição do crescimento fetal e mortalidade perinatal (WASTNEDGE *et al.*, 2021, ZHAO *et al.*, 2020). Um relatório apresentado pelo Centro de Controle e Prevenção de Doenças dos EUA (CDC) mostrou nascimento prematuro em 39%, sofrimento fetal em 43%, retardo de crescimento intrauterino em 10%, aborto espontâneo em 2% e morte perinatal em 7% das gestantes infectadas (SALEM; KATRANJI & BAKDASH, 2021). Wastnedge *et al*. defendem que a maioria dos partos prematuros relatados foram iatrogênicos devido ao agravamento do COVID na mãe ou devido a outras complicações relacionadas ao vírus (WASTNEDGE *et al.*, 2021).

É importante atentar que podem existir também variações regionais nas taxas de complicações materno e fetais. Uma meta-análise de Dubey *et al*. relatou que as taxas de resultados adversos da gravidez foram maiores em estudos chineses (91% e 21%) em comparação com estudos americanos (40% e 15%) e europeus (38% e 19%). Esse trabalho também demonstrou uma menor taxa de nascimentos prematuros nos estudos americanos (12%) quando comparados aos chineses e europeus (17 e 19%), denotando

maior heterogenicidade nos achados. (SALEM; KATRANJI & BAKDASH, 2021).

As infecções virais durante a gravidez podem interromper a tolerância imunológica e podem gerar efeitos deletérios no feto também (ALBERCA *et al.*, 2020). Os sintomas iniciais dos recém-nascidos infectados pelo SARS-CoV-2 são falta de ar, aumento da frequência cardíaca, vômitos e erupções cutâneas pelo corpo, seguido por trombocitopenia com função hepática anormal, hemorragia gastrointestinal, choque refratário e coagulação intravascular disseminada, podendo chegar a óbito (ALBUQUERQUE; MONTE & ARAÚJO, 2020). Altos níveis de inflamação em resposta a infecção viral podem impactar vários aspectos do desenvolvimento do cérebro fetal, levando a sequelas neurológicas abrangentes (WASTNEDGE *et al.*, 2021). Supõe-se que a tempestade de citocinas e hiperinflamação em gestantes com SARS-CoV-2 podem aumentar riscos de distúrbios do desenvolvimento neurológico em neonatos (ALBUQUERQUE; MONTE & ARAÚJO, 2020).

Nesse cenário, diante das incertezas da nova infecção, deve-se ter cuidado para monitorar mulheres grávidas COVID-19 positivas para prevenir resultados adversos maternos e fetais. Sabe-se que embora limitados, alguns estudos já descrevem diferenças nos quadros de infecções por Sars-CoV-2 em gestantes e não gestantes (ELLINGTON *et al.*, 2020).

TRANSMISSÃO VERTICAL

A transmissão vertical é a passagem de uma infecção da mãe para o bebê, a qual pode ocorrer durante a gestação, no trabalho de parto e por meio da amamentação. Sendo assim, a pandemia de covid-19 levantou um questionamento acerca da via de parto e a possibilidade de contágio do recém-nascido.

Individualmente, a infecção viral por Sars-cov-2 não contraindica o parto por via vaginal, sendo necessário analisar cada caso e considerar o estado clínico da gestante, a idade gestacional e a condição fetal (RAJEWSKA *et al.*, 2020). Assim, serão analisadas as indicações obstétricas padrão, que podem incluir descompensação aguda da mãe com Covid-19 e condições de sofrimento fetal. Sabe-se que a cesárea pode piorar a condição materna, portanto, deve-se priorizar todas as tentativas clínicas antes de indicá-la (BRASIL, 2020).

Além disso, as medidas de proteção respiratória devem ser tomadas em qualquer opção de via de parto, sendo obrigatório o uso dos equipamentos de proteção individual pela equipe médica e pela paciente.

O papel da placenta na infecção por SARS-CoV-2 é atualmente pouco compreendido. Embora pareça que a transmissão vertical possa ocorrer, os mecanismos subjacentes a esse tipo de transmissão são incertos. No entanto, existem algumas hipóteses sobre isso (WASTNEDGE *et al.*, 2021). A placenta é geralmente uma barreira eficaz que evita que a infecção materna se espalhe para o feto. Já é bem descrito que certos patógenos podem superar essa barreira, as vezes com efeitos devastadores no desenvolvimento da gravidez (Citomegalovírus, vírus Herpes Simplex e Zyka Vírus, por exemplo) (WASTNEDGE *et al.*, 2021). Em fevereiro de 2020, ainda não haviam indícios de risco aumentado para transmissão vertical, entretanto, com base em artigos mais atuais, mostraram-se evidências da possibilidade desse evento ocorrer (CZERESNIA *et al.*, 2020).

A presença do vírus na superfície placentária não indica necessariamente infecção placentária, logo a transmissão vertical do vírus depende de algum tipo de violação dessa barreira. Além disso, a infecção viral das células da placenta não significa necessariamente que

haja transmissão para o feto. Mesmo quando ocorre infecção fetal, as respostas são heterogêneas, portanto, infecção fetal nem sempre significa dano fetal (WASTNEDGE *et al.*, 2021).

A placenta humana é formada por células especializadas, derivadas do feto, chamadas de trofoblastos e possui vilosidades coriônicas, onde o sangue materno fica em contato direto com a placenta. Vários mecanismos potenciais podem estar envolvidos na transmissão vertical de vírus: dano da árvore vilosa, quebra na camada protetora das células especializadas dos trofoblastos, tráfego de células maternas imunes infectadas pelos trofoblastos ou por transporte celular para os capilares fetais, e infecção ascendente da vagina (WASTNEDGE *et al.*, 2021).

Como dito anteriormente, o vírus infecta as células pulmonares por meio da ACE-2 e da serina protease 2 transmembranar (TMPRRS2) as quais se fazem presentes, também, no tecido placentário. No entanto, a expressão concomitante de ACE-2 e de TMPRSS2 mostrou-se insignificante na placenta durante a gestação, portanto, a infecção placentária pode ocorrer por mecanismos alternativos. Estudos com outras proteases foram conduzidos, como DPP4 e CD147, visto que ambas são altamente expressas durante a gestação (WASTNEDGE *et al.*, 2021).

Conforme explicado, a placenta humana é hemocorial, por isso, ocorre a transferência de imunoglobulinas G (IgG) maternas ao feto, o que geralmente não ocorre com Imunoglobulinas (IgM), visto que sua estrutura molecular é maior. Em casos em que a IgM é detectada em recém-nascidos, normalmente, a imunoglobulina é produzida pela criança se o vírus cruzar a placenta.

Em um estudo conduzido em 2020 com seis gestantes infectadas por Sars-Cov-2, foram detectados anticorpos em todos os seis recém-nascidos. Dois bebês apresentaram concentrações de IgG e IgM acima dos níveis normais (<10 UA/mL) em que uma criança apresentava 125,5 UA/mL de IgG e 39,6 UA/mL de IgM e o segundo lactente apresentava nível de IgG de 113,91 UA/mL e de IgM de 16,25 UA/mL. Suas mães também apresentavam níveis elevados de IgG e IgM. Além disso, entre os seis recém-nascidos estudados, três deles tinham níveis elevados de IgG e níveis normais de IgM (DONG *et al.*, 2020).

Um artigo feito Chen *et al.* (2020) em março 2020 mostrou que amostras de líquido amniótico, sangue do cordão umbilical, esfregaço da garganta neonatal e leite materno de seis pacientes foram testados para SARS-CoV-2, e todas as amostras tiveram resultado negativo para o vírus (CHEN *et al.*, 2020).

A maior revisão sistemática realizada até outubro de 2020, feita por Elshafeey *et al.* (2020) relata que, de 256 recém-nascidos, 39 (15,2%) prematuros, 20 (7,8%) com baixo peso ao nascer e 20 (7,8%) sofrendo de sofrimento fetal, foram notificados três (1,2%) casos de óbito neonatal. quatro tiveram PCR positivo de *swab* nasofaríngeo, três tinham IgM positivo e seis tinham IgG positivo. Exames de PCR para SARS-CoV-2 no sangue do cordão umbilical (trinta pacientes), líquido amniótico (vinte e três pacientes) e placenta (doze pacientes) foram todos negativos (ELSHAFEEY *et al.*, 2020). No entanto, Czresnia *et al.* (2020) comenta que esse estudo falhou em correlacionar os dados ao seu estudo original, gerando alguma confusão (CZERESNIA *et al.*, 2020).

Por outro lado, um estudo publicado em setembro de 2020 relatou testes de RT-PCR positivos para SARS-CoV-2 em amostras de *swab* nasal e amostras de sangue do cordão umbilical de recém-nascidos e em biópsias na

placenta de mães previamente infectadas pelo vírus. Também houve a detecção do RNA viral no líquido amniótico em relatos de casos de doença materna grave, embora a positividade neonatal ao nascimento fosse variável (WASTNEDGE *et al.*, 2021).

Em abril de dois mil e vinte, estudos concluíram que a transmissão vertical é provável, mas parece rara e a maioria dos neonatos apresentam repercussões mínimas (ZHAO *et al.*, 2020). Já em outubro, Czeresnia *et al.* (2020) concluiu haver novas evidências sobre a possibilidade de transmissão vertical (CZERESNIA *et al.*, 2020). Sendo assim, mais pesquisas são necessárias para melhor entendimento sobre o processo de infecção fetal por Sars-Cov-2.

ALEITAMENTO MATERNO

O aleitamento materno tem importância direta no desenvolvimento infantil e no bem-estar da mãe, sendo um exemplo de transferência de imunidade passiva no período pós-natal. Possui funções antimicrobianas, anti-inflamatórias e imunorreguladoras. Assim como, contém IgA secretora, que coloniza o trato gastrointestinal e respiratório do neonato, células ativas (fagócitos, células natural *killer* e linfócitos), citocinas (IL-4, IL-6, IL-8, IL-10), além de lisozima, lactoferrina, peroxidase e lípides antimicrobianos. Até agora, a presença do SARS-CoV-2 não foi encontrada no leite materno, sua transmissão ocorre por meio de gotículas respiratórias através do contato entre a mãe e o recém-nascido.

Por isso, é recomendado que as puérperas infectadas que estão em condições clínicas adequadas mantenham o aleitamento com o devido cuidado, que são:

- Devem ficar em isolamento privativo e manter a distância de, no mínimo, um metro entre leito da mãe o berço, nos intervalos das mamadas;
- Devem ser orientadas a realizar higienização das mãos por, pelo menos, 20 segundos antes de pegar no recém-nascido ou de manipular mamadeiras e bombas de leite, quando for necessário;
- Devem usar máscaras cobrindo o nariz e boca durante todo o tempo;
- Podem solicitar a ajuda de alguém que esteja saudável para oferecer o leite materno em colher ou copinho;
- Após a mamada, os cuidados com o RN devem ser feitos por outra pessoa que não tenha sintomas ou que não esteja confirmada com Covid-19;
- Em caso da troca de fraldas, antes ou após a mamada, a mãe deve usar luvas cirúrgicas, quando possível.

Além disso, a OMS recomenda que a realização da amamentação seja determinada pela mãe em concordância com sua família e os profissionais de saúde. Se a puérpera optar por extrair o leite materno, recomendações para limpar bombas e utensílios durante e após cada uso devem ser seguidas (ALBUQUERQUE; MONTE & ARAÚJO, 2020).

TRATAMENTO

Nesse cenário, a terapia e o tratamento precoce estão sendo amplamente discutidos e, junto disso a condição materna fetal permanece incerta. Embora algumas intervenções farmacológicas já tenham sido utilizadas para o controle da infecção pelo SARS-CoV-2, muitas delas ainda não foram adequadamente avaliadas por ensaios clínicos multicêntricos, controlados, cegos e randomizados. A Ivermectina, por

exemplo, foi uma opção terapêutica considerada como potencial para o tratamento da COVID-19, mas um estudo evidenciou que, entre adultos, um ciclo de tratamento de cinco dias não demonstrou nenhuma melhora no curso dos sintomas em comparação com o placebo (LÓPEZ-MEDINA *et al.*, 2021). Além disso, em geral, os ensaios clínicos não costumam incluir gestantes por questões de segurança, principalmente pelo desconhecimento acerca dos efeitos colaterais, o que gera uma dúvida ainda maior no que tange ao tratamento desse grupo de pacientes. Apesar da inexistência da confirmação de um tratamento eficaz, o Ministério da Saúde orienta para pacientes com doença leve, ou seja, aquelas que apresentam apenas síndrome gripal, ausência de dispneia e não necessitarão de internação hospitalar, o tratamento sintomático com antitérmicos e analgésicos. Nos casos de doença moderada e grave, com alteração do padrão respiratório, febre e/ou tosse persistente, está indicado internação e uso, de forma precoce, de Oseltamivir, Heparina profilática e Corticoterapia. O Oseltamivir deve ser administrado por 5 dias e apenas se o quadro clínico iniciou a menos de 48 horas. A corticoterapia, por sua vez, demonstrou ajudar a diminuir o tempo de uso de ventilação mecânica invasiva em pacientes graves. Caso a paciente apresente critérios clínicos e radiológicos de pneumonia bacteriana, o Ministério da Saúde indica associar ao tratamento antimicrobianos. Além dessas medidas, gestantes que necessitarem de UTI, por apresentarem doença crítica de difícil manejo, o Ministério da Saúde sugere mantê-la em posição de pronação, pois esta aumenta a capacidade respiratória e facilita manter a oxigenação acima de 95% (BRASIL, 2020).

CONCLUSÃO

A principal forma de resposta do organismo a infecção pelo SARS-Cov-2 é por meio de mediadores inflamatórios, os quais, por muitas vezes, se expressam de forma exacerbada, causando deterioração do estado geral do paciente e prognóstico desfavorável. No contexto da gestante infectada, percebe-se que as alterações fisiológicas, como estados persistentes pró-inflamatórios e de hipercoagulabilidade, desenvolver doenças virais, como também a sofrerem a eventos vasculares no período gravídico-puerperal, principalmente no primeiro e terceiro trimestre. Além disso, ainda permanece incerto o tratamento adequado para esse grupo de pacientes. Portanto, o presente estudo conclui que é necessária mais atenção e cuidado na abordagem das gestantes em comparação à população geral, no entanto, se fazem necessários mais estudos para o melhor entendimento das consequências dessa patologia no binômio mãe-bebê, bem como uma melhor seleção de terapêuticas dirigidas para esse grupo de pacientes, visto que as gestantes podem apresentar formas mais críticas da infecção pelo SARS-CoV-2.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALBERCA, R.W. *et al.* Pregnancy, viral infection, and covid-19. Frontiers in Immunology, v. 11, p. 1672, 2020.

ALBUQUERQUE, L.P.; MONTE, A.V.L.; ARAÚJO, R.M.S. Implicações da covid-19 para pacientes gestantes Implications of covid-19 for pregnant patients. Eletronic Journal Collection Health, [*s. l.*], v. 12, n. 10, p. 1–8, 2020.

BRASIL. Manual de recomendações para a assistência à gestante e puérpera frante à pandemia de covid-19. Ministério da Saúde. Primária, secretaria de atenção à saúde; programáticas. Departamento De Ações Programáticas e Estratégicas. 2020. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_de_recomendações_para_a_assistência_da_gest-%0Aante_e_puerpera_frente_a_Pandemia_de_Covid-19_v.1.pdf. Acesso em: 31 mar. 2021.

CHEN, H. *et al.* Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of covid-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. The Lancet, [*s. l.*], v. 395, n. 10226, p. 809–815, 2020.

CZERESNIA, R.M. *et al.* Sars-cov-2 and pregnancy: a review of the facts tt - sars-cov-2 e gestação: uma revisão dos fatos. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia, [*s. l.*], v. 42, n. 09, p. 562–568, 2020.

DASHRAATH, P. *et al.* Coronavirus disease 2019 (covid-19) pandemic and pregnancy. American Journal of Obstetrics & Gynecology, v. 222, n. 6, p. 521–531, 2020.

DONG, L. *et al.* Possible vertical transmission of sars-cov-2 from an infected mother to her newborn. JAMA, v. 323, n. 18, p. 1846–1848, 2020.

ELLINGTON, S. *et al.* Characteristics of women of reproductive age with laboratory-confirmed sars-cov-2 infection by pregnancy status-united states, january 22-June 7, 2020. Obstetrical and Gynecological Survey, v. 75, n. 11, p. 664–666, 2020.

ELSHAFEEY, F. *et al.* A systematic scoping review of covid-19 during pregnancy and childbirth. International Journal of Gynecology & Obstetrics, v. 150, n. 1, p. 47–52, 2020.

HAYAKAWA, S.; KOMINE-AIZAWA, S.; MOR, G.G. Covid-19 pandemic and pregnancy. Journal of Obstetrics and Gynaecology Research, v. 46, n. 10, p. 1958–1966, 2020.

JUAN, J. *et al.* Effect of coronavirus disease 2019 (covid-19) on maternal, perinatal and neonatal outcome: systematic review. Ultrasound in Obstetrics & Gynecology, v. 56, n. 1, p. 15–27, 2020.

LÓPEZ-MEDINA, E. *et al.* Effect of ivermectin on time to resolution of symptoms among adults with mild covid-19: A Randomized Clinical Trial. JAMA, [*s. l.*], 2021.

RAJEWSKA, A. *et al.* Covid-19 and pregnancy – where are we now? A review. Journal of Perinatal Medicine, v. 48, n. 5, p. 428–434, 2020.

RYAN, G.A. *et al.* Clinical update on covid-19 in pregnancy: A review article. Journal of Obstetrics and Gynaecology Research, v. 46, n. 8, p. 1235–1245, 2020.

SALEM, D.; KATRANJI, F.; BAKDASH, T. Covid-19 infection in pregnant women: review of maternal and fetal outcomes. International Journal of Gynecology \& Obstetrics, v. 152, n. 3, p. 291–298, 2021.

WASTNEDGE, E.A.N. *et al.* Pregnancy and covid-19. Physiological reviews, v. 101, n. 1, p. 303–318, 2021.

WENLING, Y. *et al.* Pregnancy and covid-19: management and challenges. Revista do Instituto de Medicina Tropical, v. 62, 2020.

ZHAO, X. *et al*. Analysis of the susceptibility to covid-19 in pregnancy and recommendations on potential drug screening. European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases, v. 39, n. 7, p. 1209–1220, 2020.

Capítulo 36

ODONTOLOGIA E COVID-19

MARCOS PAULO DA SILVA1
HEITOR FERNANDES LOURENÇO1
GABRIELA GONÇALVES SARAIVA NEVES1
DAVI CANDIDO AMORIM1
ANTONIO CAIO CARVALHO GOMES1
JOSÉ AILTON GOMES DE LIMA FILHO1
NATHÁLIA PAULA DA SILVA2

1Acadêmico do curso de Odontologia do Centro Universitário Doutor Leão Sampaio, Juazeiro do Norte, Ceará, Brasil.
2Acadêmico do curso de Biomedicina do Centro Universitário Doutor Leão Sampaio, Juazeiro do Norte, Ceará, Brasil.

Palavras-chave: Biossegurança; Covid-19; Tratamento odontologico.

INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019 foi constatado um novo surto de coronavirus, sua origem se deu na cidade de Wuhan e o primeiro caso relatado a OMS (Organização Mundial de Saúde) foi em 31 de dezembro de 2019, devido a rapidez de transmissão do vírus foi declarado pela OMS o surto da doença coronavírus (COVID 19) como pandemia (ALHARBI *et al.*, 2020).

Segundo Maia *et al.* (2020) o Brasil teve o primeiro caso notificado na data de 26 de fevereiro de 2020, desde então a vida social da população em geral teve uma mudança drástica, tendo um impacto muito forte na economia e trabalho de todos os cidadãos, gerando o maior desafio dos últimos 100 anos para os profissionais da saúde que formaram a linha de frente ao combate a essa pandemia.

A rápida expansão global do coronavírus alarmou os profissionais da saúde, incluindo os profissionais de saúde bucal devido a isso vários centros odontológicos interromperam seus atendimentos tendo em vista o grande potencial de transmissão do vírus no ambiente da clínica odontológica uma vez que o cirurgião dentista está em contato direto com o paciente, na produção de aerossóis salivares e na manipulação de instrumentos perfurocortantes (PEREIRA *et al.*, 2020).

De acordo com Pereira *et al.* (2020) a propagação do COVID-19 pode ser através de contato direto com uma pessoa infectada, contato indireto com superfícies ou objetos contaminados, através de gotículas respiratórias e da produção de aerossóis durante procedimentos realizados em pacientes infectados. Sendo assim a clínica odontológica torna-se um ambiente de grande risco para a contaminação cruzada e consequente a isso o dentista está entre os profissionais com maior exposição ao COVID-19.

Devido as características do novo coronavírus, por se tratar de uma infecção respiratória sendo transmitida por gotículas provenientes da fala, tosse ou espirro, que atinge até 1 m (metro) de distância do paciente, com tempo de permanência em segundos no ar, torna-se necessário que o cirurgião dentista e sua equipe escolham EPIs adequados como forma de prevenir e assegurar a saúde do paciente e da equipe odontológica (FRANCO *et al.*, 2020).

Com base no estudo de Maia *et al.* (2020), os profissionais da área da odontologia tem uma exposição facial mais vulnerável, devido a isso tiveram que ter uma atenção redobrada, tendo como medida de enfrentamento a pandemia de COVID-19, a equipe de saúde bucal deve limitar as atividades odontológicas no ambiente clínico apenas a procedimentos de emergência odontológica.

Pensando na redução da transmissão do novo coronavírus o estudo de Santos & Barbosa (2020), recomendam que além do uso de equipamentos de Proteção Individual (EPI), é necessário evitar ou minimizar procedimentos que produzam gotículas ou aerossóis, bem como, o uso da alta e baixa rotação e seringa tríplice nos procedimentos odontológicos.

É de extrema importância para os profissionais de saúde bucal compreender o mecanismo de propagação do vírus a fim de expandir os procedimentos de controle de infecção por coronavírus, ser capaz de identificar pacientes com sinais e sintomas de COVID-19, assim como entender claramente o perfil de pacientes que caracterizam emergências e não emergências odontológicas (PEREIRA *et al.*, 2020).

Atualmente os profissionais de saúde estão enfrentando novos desafios para cuidar de seus pacientes, pensando nisso o presente trabalho tem como objetivo entender as mudanças no

atendimento odontológico e maneiras de enfrentamento frente à pandemia de COVID-19, identificar os impactos psicológicos causados devido a essas mudanças e identificar as vantagens e desvantagens ocorrido devido este acontecimento.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa, realizada no período de agosto/2020 a março/2021, por meio de pesquisas nas bases de dados: PubMed, BVS, Scielo e Google Acadêmico, a fim de avaliar artigos na integra utilizando os descritores "Biossegurança" *AND* "COVID-19" *AND* "Odontologia". Desta busca foram encontrados 1.710 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção. Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas português e inglês, publicados no período de 2020 a 2021 e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, estudos do tipo (revisão, meta-análise), disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão. Após os critérios de seleção restaram 20 artigos que foram submetidos a leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados, de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando: A etiologia viral, características epidemiológicas, manifestação clinica, diagnostico e tratamento, controle da infecção em ambiente odontológico, impactos psicológicos para a equipe de saúde bucal, vantagens e desvantagens.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Etiologia viral

Surgiu em Wuhan, localizada em Hubei Província da China, um novo surto de coronavírus, que devido a sua característica de rápida transmissão alcançou vários outros países, a Organização Mundial de Saúde (OMS) nomeou o vírus como SARS-coV-2 (Síndrome Respiratória Aguda Grave) e o identificou como agente etiológico da doença do coronavírus (COVID-19). Devido o aumento exponencial dos casos, a OMS classificou a epidemia como uma emergência de saúde pública de interesse internacional, sendo assim em 11 de março de 2020 a infecção por SARS-coV-2 foi oficialmente declarado uma pandemia (MORAIS *et al*., 2020).

O coronavírus é uma infecção causada pela Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV-2) que é semelhante ao SARS-CoV e ao vírus da Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV). O SARS-CoV-2 é um vírus zoonótico capaz de ser transmitido de animais para humanos, sendo nesse caso morcegos-ferradura chineses (*Rhinolophus sinicus*) a origem mais provável do coronavírus (ALHARBI *et al*., 2020).

De acordo com Meng *et al*. (2020) a etiologia do novo coronavírus (SARS-CoV-2) é de ordem zoonótica, capaz de ser transmitida de animais para humanos semelhante a infecção de síndrome respiratória aguda grave e a síndrome respiratória do oriente médio.

Características epidemiológicas

De acordo com os resultados de pesquisas genéticas e epidemiológicas, no estudo de Meng *et al*. (2020) o primeiro caso de infecção pelo novo coronavírus foi através da transmissão de um animal para humano, a partir disso a

transmissão se deu devido ao contato direto ou indireto com pessoas contaminadas.

A transmissão do SARS-CoV-2 é a preocupação mais importante em clínicas odontológicas e hospitais, pois é difícil evitar a geração de grandes quantidades de aerossóis, gotículas e até mesmo sangue misturado com a saliva do paciente durante a prática clínica. Aerossóis são partículas sólidas ou líquidas contendo bactérias ou vírus, suspensas (por pelo menos alguns segundos) em um gás e partículas menores de aerossol (0,5 a 10 µm de diâmetro) têm o potencial de penetrar e se alojar nas passagens menores dos pulmões, e acredita-se que possuam o maior potencial para transmitir SARS-CoV-2 (BATISTA *et al.*, 2020).

O principal modo de transmissão de COVID-19 é o contato direto com gotículas infectadas, além do contato direto com a mucosa oral, nasal, ocular, exposição a saliva, sangue, e outros fluidos corporais de pessoas infectadas (MORAIS *et al*., 2020).

Com base nos estudos e artigos já existentes a transmissão do novo coronavírus ocorre por meio de gotículas proveniente de ações como a respiração, tosse ou espirro e através de contato direto com indivíduos infectados, devido a presença do vírus na saliva favorece a transmissão por via de aerossol, isso deixa a grande marca de atenção para os profissionais da odontologia, sabendo que vários procedimentos conduzidos por dentistas geram aerossol, a incubação tem um período de 5 a 6 dias, podendo se prolongar até 14 dias, a transmissão durante o período de incubação em pacientes assintomáticos é de grande relevância visto que a carga viral de um paciente assintomático se assemelha muito a um que está apresentando sintomas, diante dessa informação fica a deixa de o C.D tomar devidos protocolos de segurança para atender todos os tipos de paciente durante esse período de pandemia mesmo o paciente sendo assintomático (MAIA *et al.*, 2020).

Devido a proximidade do rosto entre o cirurgião dentista e o paciente e a alta exposição a saliva, sangue, e outros fluidos corporais durante procedimentos clínicos os dentistas correm alto risco de infecção, e a odontologia é a principal categoria de trabalho em risco ocupacional na pandemia (MORAIS *et al*., 2020).

Segundo Alharbi *et al*. (2020), a transmissão do novo coronavírus ocorre principalmente pelo contato com gotículas respiratórias associadas à saliva devido a capacidade do SARS-CoV-2 de infeccionar as células epiteliais das glândulas salivares, podendo se tornar a principal fonte do vírus na saliva. Considerando as características de transmissão do vírus, o tratamento odontológico ao paciente com coronavírus potencializa a transmissibilidade da doença, tendo em vista que na prática odontológica é rotineiro a produção de aerossóis. Portanto, alterações nos protocolos de biossegurança foram necessárias para promover um ambiente saudável para o paciente e a equipe odontológica.

De acordo com Santos & Barbosa (2020), através de um estudo feito pelo Centro de Controle e Prevenção de Doenças onde avaliou a resistência do COVID-19 em cinco superfícies diferentes, mostrando que a maior sobrevida está em plásticos e aço inoxidável, materiais muito utilizados na população tendo como tempo de sobrevivência de 72 horas em aço inoxidável.

O contágio nos consultórios odontológicos pode ocorrer de várias formas tais como pela inalação de aerossóis/gotículas de indivíduos infectados ou pelo contato direto com membranas mucosas, fluidos orais ou instrumentos e superfícies contaminadas (MORAES *et al.*, 2020).

Manifestações clínicas

Segundo Alharbi *et al*. (2020), as manifestações clínicas do novo coronavírus são febre, cansaço, tosse seca, falta de ar e em casos graves e críticos, a doença respiratória aguda pode causar pneumonia, insuficiência renal e até a morte. A principal intervenção para casos graves é a oxigenoterapia, entretanto depende do caso e geralmente é necessário cuidados intensivos.

Caso o paciente apresente alguns sintomas relacionados a tosse seca, coriza, febre, insuficiência respiratória, deverá ser feito o encaminhamento para um serviço de emergência onde poderá ser feito o exame para confirmação e tratamento precoce do COVID-19 (NUNES *et al.*, 2020).

A perda do olfato e do paladar foi recentemente detectada como um dos sintomas da COVID-19. Estudos relatam que 20 dos 59 pacientes que foram entrevistados, 33,9% apresentou perda do paladar ou distúrbio olfativo e 18,6% apresentou ambos. A maioria dos pacientes relatou perda do paladar ou do olfato antes de serem hospitalizados. Portanto, os cirurgiões-dentistas devem estabelecer alerta aos pacientes que durante a anamnese relatam essas anormalidades, pois podem preceder as manifestações respiratórias da doença (MOURA *et al*., 2020).

Como algumas pessoas são assintomáticas e não apresentam sinais e/ou sintomas específicos do vírus SARS-CoV-2, todo paciente deve ser considerado um potencial portador. Por esse motivo, é necessário que a temperatura do paciente seja medida e um questionário deve ser aplicado previamente para identificar qualquer possível fator de risco da doença. Além disso, protocolos de biossegurança devem ser implementados em procedimentos odontológicos para reduzir o risco de infecção (TASAYCO *et al*., 2020).

Diagnóstico e tratamento

A saliva apresenta um papel importante na detecção de doenças virais, bacterianas ou sistêmico, sendo assim um dos testes para identificar a presença do COVID-19 é o teste salivar, onde é realizada a cultura viral através da saliva, esse teste diminui as chances de contaminação durante a realização do mesmo entre o paciente e o profissional da saúde por se tratar de um teste simples de fácil realização, não invasivo e necessita de poucos equipamentos para se realizar a testagem. Seu resultado é rápido e financeiramente viável. O teste salivar pode ser realizado em todos os níveis da doença desde paciente assintomático até casos mais graves por infecção do novo coronavírus (SANTOS & BARBOSA, 2020).

O procedimento de triagem e anamnese tomou uma grande relevância ainda maior do que já era na área da odontologia, para procedimentos de urgência e emergência se tornaram imprescindível para que ocorra o atendimento, devendo incluir perguntas para possíveis rastreios da COVID-19, se em alguma das perguntas for obtido resposta positiva, recomenda se adiar o atendimento por um período de 14 dias, mesmo o paciente relatando que os sintomas já foram cessados (MAIA *et al.*, 2020).

Segundo Tasayco *et al*. (2020), foi demonstrado através de estudos que muito pacientes podem ser portadores do vírus, mas permanecem assintomáticos ou apresentam apenas sintomas leves, principalmente em crianças. O período de incubação é de 5 a 14 dias, sendo os idosos e indivíduos com problemas sistêmicos os mais propensos a apresentar complicações graves.

Controle da infecção em ambiente odontológico

No início da pandemia, o Conselho Federal de Odontologia (CFO) acionou o Ministério da Saúde (MS) para interromper a prestação de atendimentos eletivos na rede pública de saúde em todo país. Já os consultórios odontológicos privados, a equipe de saúde bucal deveria aplicar diretrizes com maior rigor nos protocolos de biossegurança e na limpeza e desinfecção de instrumentos, equipamentos e superfícies, assim como seguir outras recomendações para reduzir o risco de infecção (MORAIS *et al*., 2020).

Pacientes em serviços odontológicos estão expostos a infecção COVID-19 se os profissionais de odontologia não cumprirem as medidas de proteção de biossegurança implementadas pelos regulamentos COVID-19, que incluem o número e tipo de pacientes atendidos, barreiras faciais, proteção corporal, desinfecção de ambientes, e distanciamento social (GARCIA *et al.*, 2020).

Segundo Pereira *et al*. (2020) os profissionais de saúde bucal devem compreender o mecanismo de propagação do vírus afim de expandir os procedimentos de controle de infecção por coronavirus, e ser capaz de identificar pacientes com sinais e sintomas de COVID-19, assim como entender claramente o perfil de pacientes que caracterizam emergências e não emergências odontológicas.

Devido ao novo coronavírus os profissionais de odontologia tiveram que restringir e adiar o atendimento eletivo de pacientes e tratar somente urgências e emergências odontológicas, como forma de prevenção e proteção, devido a preocupação com o potencial de contaminação da COVID-19 que pode se espalhar com as dispersões de partículas em aerossóis. Porém, a necessidade de atendimento urgente organizado e realizado por profissionais, com equipamentos de proteção individual adequados continua sendo prioridade (SANTOS & BARBOSA, 2020).

No dia 31 de março, o CFO, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), a Associação Brasileira de Odontologia (ABO) e Associação de Medicina Intensiva Brasileira (AMIB) divulgou diretriz conjunta (GVIMS / GGTES / ANVISA Nº 04/2020 Técnico Nota) de medidas de prevenção e controle para procedimentos clínicos de suspeita ou confirmação pacientes infectados com COVID-19 em clínicas e hospitais. O documento também classifica emergência e procedimentos odontológicos urgentes, e fornece protocolos de higiene bucal para pacientes em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) (MORAIS *et al*., 2020).

Foram tomadas medida para reduzir a produção de aerossóis, deixando de lado materiais automáticos e optando por instrumentos manuais, em relação a infecção cruzada, se faz necessário lavar as mãos constantemente e uso de EPI individualizado, foi feita a obrigação por órgãos governamentais o uso de máscaras N95/PFF2, aventais/tapetes em Tecido Não Tecido (TNT) com gramatura mínima de 30 g/m, impermeável, com mangas longas, punho de malha ou elástico e abertura posterior, sendo recomendado descartar após cada atendimento; já a proteção dos olhos é feito com óculos de proteção; e o protetor facial, sendo assim o protetor facial obrigatório quando se faz uso de instrumentais que geram aerossóis, após cada atendimento deve ser feito limpeza e desinfecção do mesmo (MAIA *et al.*, 2020).

Em casos de urgências odontológicas onde o paciente relata estar infectado por COVID-19 recomenda se marcar o paciente para o último atendimento do dia e tomar todos os cuidados rigorosamente para diminuir o risco de contaminação cruzada, após o término do

atendimento fazer a limpeza e desinfecção do local com extremo cuidado (NUNES *et al.*, 2020).

Os estudos têm demonstrado que o uso de enxaguatórios orais pré-cuidados diminui a carga bacteriana ou viral. Embora COVID-19 ainda permaneça com a aplicação de enxaguantes bucais, ele é suscetível a oxidação. Portanto, com base nos resultados de vários estudos, o enxaguatório de escolha é o peróxido de hidrogênio, que possui capacidade oxidativa, mas não causa danos à mucosa oral (GARCIA *et al.*, 2020).

É importante ressaltar que as medidas do protocolo de proteção não devem envolver apenas o pessoal que presta atendimento odontológico, mas também os pacientes, para reduzir o contágio cruzado. O controle incorreto da proteção do paciente pode levar à contaminação do ambiente do escritório, do pessoal e até dos próprios pacientes, aumentando ainda mais o contágio (GARCIA *et al.*, 2020).

Um estudo publicado recentemente sugere que as infecções bucais aumentaram de 51% antes do surto de COVID-19 para 71,9% durante a pandemia por COVID-19, até o momento. Portanto, é possível que, conforme o retorno gradual das atividades aumente a demanda por serviços odontológicos. Sendo assim, é importante que os consultórios e Cursos de Odontologia de rede privada e pública estejam preparados para receber os pacientes, com todos os cuidados necessários (MACHADO *et al.*, 2020).

A apresentação dessa nova forma de trabalhar provocou grande mudança nos procedimentos odontológicos, empregando necessidade de novos cuidados e preocupações que antes não eram levadas em conta, acabando sendo negligenciados pela maioria dos dentistas, proporcionando uma maior biossegurança e diminuição de infecção cruzada entre o dentista e o paciente (FRANCO *et al.*, 2020).

Impactos psicológicos para equipe de saúde bucal

O histórico da pandemia exige mais atenção ao trabalhador de saúde também no que se refere aos aspectos relacionados à sua saúde mental. Isso se deve ao grande número de relatos no aumento de sintomas da ansiedade, depressão, perda da qualidade do sono, aumento do uso de drogas, sintomas psicossomáticos e medo de se infectarem ou transmitirem a infecção aos membros da família (TEIXEIRA *et al.*, 2020).

Os dentistas foram classificados como agentes de riso extremamente alto por várias entidades e poucas profissões estão em risco semelhante. A proximidade com a cavidade oral e a possível produção de aerossóis durante procedimentos odontológicos são fortes propagadores das partículas virais presentes na saliva (MEDEIROS *et al.*, 2020).

Segundo o estudo de Wu *et al.* (2020), a pandemia COVID-19 tem impacto imediato na vida profissional e pessoal dos profissionais, foi percebido nos resultados deste estudo que os membros da equipe odontológica pesquisada relataram aumento do estresse relacionado ao trabalho devido ao aumento significativo das tarefas relacionadas ao controle de infecções, constatou-se também aumento no nível de ansiedade devido ao alto risco ocupacional de infecção, alguns dentistas temem se tornar a próxima vitima do COVID-19 assim como ser um disseminador assintomático e infectar seus familiares. Observou-se no estudo que vários membros da equipe deixaram a casa de seus familiares para se isolarem, enquanto outros seguem um protocolo estrito em casa se morar com familiares em risco, como idosos com mais de 65 anos.

De acordo com a pesquisa transversal de Morais *et al*. (2020), a maioria dos 751 dentistas brasileiros que responderam o questionário buscou informações atualizadas sobre os padrões nacionais de biossegurança para o novo coronavírus devido ao medo de infecção durante a prestação de cuidados dentários.

Vantagens e desvantagens

Este pode ser um momento de mudança de hábitos e de métodos, tanto para alunos, funcionários, professores, cirurgiões-dentistas em geral e, principalmente, uma oportunidade para que os profissionais da saúde motivem os pacientes a melhorarem seus hábitos, como cessar ou reduzir a utilização do tabaco e a melhorar a alimentação, que gera problemas cardíacos e estes causam entre diversos problemas de saúde graves, um fator de risco e agravamento para COVID-19 (MACHADO *et al*., 2020).

Segundo Moura *et al*. (2020), a maioria dos procedimentos na odontologia produzem aerossóis, sejam eletivos ou de urgência, possuindo gotículas contaminadas por vírus, bactérias e sangue. Dessa forma, visto que a população necessita do atendimento, torna-se importante a mudança nos protocolos de tratamentos de urgência e emergência e reforço da biossegurança. Sendo assim o aumento dos cuidados com a biossegurança torna-se uma vantagem, visto que o dentista sempre teve exposto a uma grande carga viral durante os atendimentos clínicos, e essa maior preocupação com o uso correto de EPI promove uma segurança para pacientes e equipe de saúde bucal (MOURA *et al*., 2020).

De acordo com a pesquisa de Consolo *et al*. (2020), na Itália onde 356 dentistas responderam o questionário pode ser percebido que a maioria dos entrevistados acreditam que algumas melhorias surgirão a partir da pandemia do COVID-19, como novos procedimentos preventivos padronizados, desaceleração do horário de trabalho, melhora na comunicação com os pacientes e até mesmo diminuição da competição entre os consultórios odontológicos. Purificadores de ar comerciais e dispositivos de troca de ar também estão sendo explorados para ambientes odontológicos, criar operadores de pressão negativa pode parecer uma abordagem drástica e cara agora, mas pode se tornar um padrão normal daqui a alguns anos.

Esse estudo ainda aponta alguns resultados como desvantagem proveniente da pandemia de COVID-19 devido ao aumento de tempo clinico, uma vez que serão incorporado ao atendimento perguntas de rastreio para a infecção de covid-19 durante anamnese além dos protocolos e diretrizes de desinfecção das superfícies e seguir o devido tempo necessário para o ambiente estar seguro para o atendimento odontológico ao próximo paciente (CONSOLO *et al*., 2020).

CONCLUSÃO

O desenvolvimento do presente estudo possibilitou entender as mudanças no atendimento odontológico e maneiras de enfrentamento diante a pandemia do COVID-19, identificar os impactos psicológicos causados devido a essas mudanças, além disso, também permitiu identificar as vantagens e desvantagens ocorrido devido este acontecimento. De modo geral, os estudos apontam que houve grandes mudanças no atendimento odontológico como o uso rigoroso de EPI específicos e a importância de seguir os Protocolo de biossegurança e desinfecção do ambiente para evitar infecções cruzadas. É percebido que essas mudanças trouxeram vantagens como a criação de novos

procedimentos preventivos padrão, assim como trouxeram desvantagens como o aumento de tempo clínico. Os aspectos psicológicos que foram percebidos nesse estudo foram o medo e a ansiedade, devido ao meio de trabalho que o profissional está inserido onde produz aerossóis potencializando a infecção. Nesse sentido, o uso dos equipamentos de proteção individual não deve ser negligenciado tendo em vista que são altamente importantes para a segurança do profissional e paciente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALHARBI, A. *et al.* Diretrizes para fornecimento de atendimento odontológico durante a pandemia covid-19. Saudi Dental Journal, v. 32, n. 4, p. 181-186, 2020.

BATISTA, R.C.S. *et al.* The role of the dental surgeon in controlling the dissemination of covid-19: a literature review. Hindawi. The Scientific World Journal, v. 2020, p.7, 2020.

CONSOLO, U. *et al.* Aspectos epidemiológicos e reações psicológicas ao covid-19 de médicos dentais nos distritos de Modena e Reggio Emilia no norte da Itália. International journal of environmental research and public health, v. 17, n. 10, p. 3459, 2020.

FRANCO, J.B. *et al.* Cuidados Odontológicos na era do covid-19: recomendações para procedimentos odontológicos e profissionais. Revista da Associacao Paulista de Cirurgioes Dentistas, v. 74, n. 1, p. 18-21, 2020.

GARCIA, A.A.S. *et al.* Biosafety for dental patients during dentistry care after covid-19: A Review of the Literature. Disaster medicine and public health preparedness, p. 1-6, 2020.

MACHADO, G.M. *et al.* Biossegurança e retorno das atividades em odontologia: aspectos relevantes para enfrentamento de covid-19. Jornal Stomatos, v. 26, n. 50, 2020.

MAIA, A.B.P. *et al.* Odontologia em tempos de covid-19: revisão integrativa e proposta de protocolo para atendimento nas unidades de saúde bucal da polícia militar do estado do rio de janeiro – PMERJ. Revista brasileira de odontologia., v.77, p.e1812, 2020.

MEDEIROS, M.S. *et al.* Impactos da pandemia causada pela covid-19 na Odontologia. RGO, Revista Gaúcha de Odontolologia, v. 68, p.e20200021, 2020.

MENG, L. *et al.* Doença por coronavírus 2019 (covid-19): desafios emergentes e futuros para medicina dentária e oral. Journal of Dental Research, v. 99, 2020.

MORAES, D.C. *et al.* Atendimento odontológico em tempos de covid-19: compartilhando boas práticas protetivas e de biossegurança. Journal of Dentistry & Public. Health, v.11, n.1, p.73-82, 2020.

MORAIS, H.G.F. *et al.* Conhecimentos, ações e medidas de biossegurança dos dentistas brasileiros durante a pandêmica covid-19. Universidade Federal do Rio Grande do Norte – UFRN. Departamento de Odontologia,2020.

MOURA, J.F.S. *et al.* COVID-19: A odontologia frente à pandemia / covid-19: odontologia em face da pandemia. Brazilian Journal of Health Review, v. 3, n. 4, p. 7276-7285, 2020.

NUNES, L.M.N. *et al.* Os desafios da prática odontológica em tempos de pandemia. Revista Interface – Integrando Fonoaudiologia e Odontologia, v.1, n. 1, 2020.

PEREIRA, L.J. *et al.* Aspectos biológicos e sociais da doença por coronavírus 2019 (covid-19) relacionados à saúde bucal. Brazilian Oral Research, v. 34, 2020.

SANTOS, K.F. & BARBOSA, M. Covid-19 e Odontologia na prática atual**.** Scientific Electronic Library Online, p.23, 2020.

TASAYCO, F.P.C. *et al.* Medidas de biossegurança no consultório odontológico após o surgimento do COVID-19: uma revisão sistemática. Disaster medicine and public health preparedness, p. 1-5, 2020.

TEIXEIRA, C.F.S. *et al.* A saúde dos profissionais de saúde no enfrentamento da pandemia de Covid-19. Ciência &. Saúde Coletiva, v. 25, n. 9, p. 3465-3474, 2020.

WU, K.Y. *et al.* Impacto do COVID-19 na prática privada e odontologia acadêmica na América do Norte. Oral Diseases, p.1–4, 2020.

Capítulo 37

TECNOLOGIAS DIGITAIS APLICADAS À CIÊNCIAS DA SAÚDE E SUA RELEVÂNCIA MULTIDISCIPLINAR NO ENFRENTAMENTO A COVID-19: UMA REVISÃO DA LITERATURA

ZILDENILSON DA SILVA SOUSA[1]
THAYLON MENEZES FERREIRA DA SILVA[2]
JOÃO RICARDO GOMES PEREIRA[3]
SHARA TEIXEIRA BELARMINO RODRIGUES[4]
MARCELO MATOS DE FREITAS FILHO[5]
JOSÉ AUBERLANIO LIMA RODRIGUES[6]
JADY JÚLIA PATRÍCIO DE SOUSA[1]
ANTÔNIO MARCOS ADRIANO CIPRIANO FILHO[2]
NATÁLIA VIVIANE FREITAS DA SILVA[5]
ANDRE SOUSA ROCHA[7]

[1]Acadêmico (a) do Curso de Odontologia do Centro Universitário Maurício de Nassau. [2]Bacharel em Biomedicina pelo Centro Universitário Maurício de Nassau.
[3]Acadêmico do Curso de Biomedicina pelo Centro Universitário Mauricio de Nassau.
[4]Acadêmica do Curso de Enfermagem do Centro Universitário Maurício de Nassau.
[5]Acadêmico (a) do Curso de Farmácia do Centro Universitário Maurício de Nassau.
[6]Fisioterapeuta pela Faculdade de Ensino e Cultura do Ceará.
[7]Mestrando em Psicologia pela Universidade São Francisco.

Palavras-chave: Infecção por coronavírus; Tecnologias digitais; Multidisciplinaridade.

INTRODUÇÃO

No ano de 2020, em razão da crise vivenciada pelo mundo a partir da pandemia da Covid-19, necessitaram-se adotar medidas de distanciamento social e frente a isso, novos hábitos foram implementados devido ao alto contágio da doença (TAKENAMI, 2020; SANTOS *et al.*, 2020). Entre esses hábitos, um destaque deve ser dado as tecnologias digitais, antes vistas como ferramentas que detinham o indivíduo do convívio social, mas que agora têm sido amplamente utilizadas e pensadas no bem coletivo (SANTOS *et al.*, 2020).

O termo tecnologia advém das necessidades de facilitar a comunicação, e assim, pode ser melhorada de acordo com os recursos disponibilizados (GONÇALVES & KANAANE, 2021; FRANÇA *et al.*, 2019). Tais tecnologias digitais são consequências de todo o processo e se renovam a cada dia. No âmbito da saúde, o uso contínuo de plataformas *web* para interagir, acessar, gerar e disseminar informações tem sido uma prática cada vez mais utilizada entre os profissionais (GONÇALVES & KANAANE, 2021).

Nesse sentido, organizações de saúde investiram em soluções tecnológicas para realizar o acompanhamento clínico não presencial dos pacientes (CELUPPI *et al.*, 2021). Esses elementos foram aprimorados como estratégias de monitorar e avaliar políticas, ações e programas com o objetivo de qualificar o processo de trabalho em saúde para um melhor acesso, qualidade e humanização da atenção à saúde (FRANÇA *et al.*, 2019). Em contrapartida, os profissionais de saúde enfrentam um duplo desafio: avançar no conhecimento de uma nova doença e moldar-se a uma nova maneira de prestar cuidados. Acredita-se que o avanço em tecnologias com interações em saúde possibilita uma alternativa efetiva e segura para facilitar o contato entre profissionais da saúde e pacientes (CELUPPI *et al.*, 2021).

Diferentemente das décadas passadas, no enfrentamento de epidemias como varíola, peste bubônica e gripe espanhola, em que não havia um arcabouço tecnológico e científico como na atualidade, levaram-se anos para que pesquisadores encontrassem a causa. No entanto, atualmente, com o avanço tecnológico e científico diante da pandemia da COVID-19 levou ao mundo o conhecimento em poucas semanas do agente etiológico da COVID-19, o coronavírus, conhecimento científicamente como síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2*)* (PALÁCIO & TAKENAMI, 2020).

As tecnologias da era digital têm realizado papel importante na divulgação de informações sobre a doença, tais como: orientação da população sobre dados epidemiológicos, perspectivas e avanços na ciência, medidas de controle e prevenção, ajuda psicológica e especializada (PALÁCIO & TAKENAMI, 2020). Estas informações são abertamente publicadas nas mídias sociais por meio de vídeos, animações, estudos científicos, simulações, aplicativos de monitoramento e informações distribuídas em grupos de aplicativos de mensagens.

Na era das mídias sociais, a COVID-19 é a primeira grande pandemia enfrentada, o que tem gerado oportunidades para a rápida difusão de informações em tempo real (PALÁCIO & TAKENAMI, 2020). Assim, há o fortalecimento da cooperação humanitária no combate a afecção, no entanto, na mesma força e de forma contrária, surgem os movimentos *fake news* ou "anticiência" que vem propagando notícias falsas prejudicando o trabalho dos profissionais, pesquisadores e gestores de saúde. Esse tipo de informação tem como principal

escopo gerar informações sem consulta científica, logo, sem carater empirico e investigativo, o que pode ir contra os pressupostos adotados pela ciência (PALÁCIO &TAKENAMI, 2020).

Diante de tais fatos, o objetivo do presente estudo foi realizar uma revisão de literatura sobre as tecnologias digitais utilizadas por profissionais de saúde em decorrência da pandemia de coronavírus.

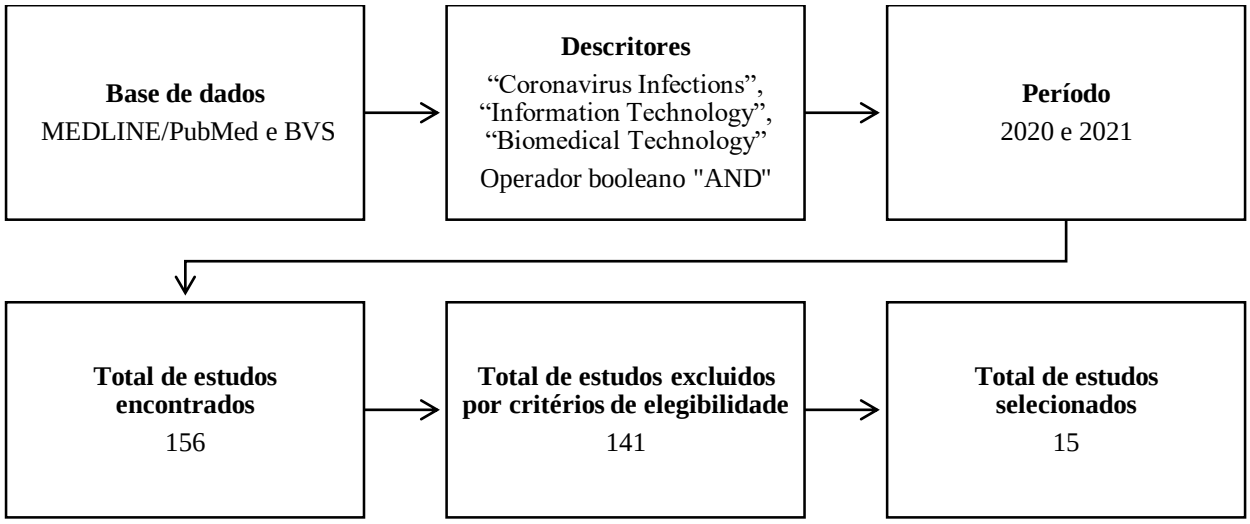
MÉTODO

Trata-se de uma revisão de literatura realizada no mês de abril de 2021. Para sua elaboração, utilizou-se os descritores cadastrados no Descritores em Saúde (DeCS): *"Coronavirus Infections", "Information Technology*" e *"Biomedical Technology"*, na língua inglesa e interligados entre si por meio do operador booleano "*AND*". As buscas aconteceram na base de dados do Sistema Online de Busca e Análise de Literatura Médica (*MEDLINE)* via *PubMed* e na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS).

Os critérios de inclusão adotados foram: estudos originais e com resultados completos, resumos disponíveis, publicados nos anos de 2020 e 2021, sem distinção de idiomas. Excluíram-se: artigos que estavam relacionados a possíveis estratégias de tratamento medicamentoso da Covid-19, estudos duplicados, revisões de literatura, teses e dissertações, artigos com resultados incompletos, estudos indisponíveis. Além disso, outros estudos derivados de capítulo de livro, documentos editoriais, anais de eventos, estudos que abordavam apenas a tecnologia e seu uso nas ciências em saúde, mas que não relacionavam diretamente ao enfrentamento a COVID-19, bem como sua aplicabilidade multidisciplinar na assistência em saúde foram desconsiderados.

Inicialmente, ao aplicar os critérios de inclusão e exclusão, obtiveram-se 156 estudos nas duas plataformas, sendo que na *MEDLINE/PubMed* compilaram-se 127 estudos e na BVS 29. Como estratégia inicial, leram-se os títulos e resumos dos trabalhos, o que possibilitou a seleção de 15 estudos. A Figura 37.1 expressa melhor a visualização das etapas operacionais da busca bibliográfica.

Figura 37.1. Fluxograma da pesquisa bibliográfica



Fonte: Autores (2021).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A partir da seleção dos 16 artigos, observou-se que houve uma prevalência de estudos relacionados a inteligência artificial com foco no isolamento social. Além disso, aplicativos foram desenvolvidos com o objetivo de avaliar e monitorar o quadro clínico de pacientes infectados com a COVID-19 que demonstravam sintomas leves ou moderados da infeção. Ademais, tecnologias digitais para triagem e acompanhamento dos pacientes infectados ou com suspeita de infecção, esteve presente na maioria das literaturas encontradas, sugerindo que tais ferramentas demonstram eficácia em sua aplicabilidade.

Observa-se ainda a telessaúde como uma alternativa de atendimento que está sendo amplamente utilizada por profissionais da saúde visando fornecer os cuidados fundamentais e especializados, facilitando o acesso a determinados serviços e a comunicação entre paciente. Essa ferramenta de atendimento já era realizada por alguns profissionais, porém, com chegada da pandemia de COVID-19 observou-se um aumento em sua usabilidade, como uma necessidade implementada por órgãos de saúde visando a redução de contágio cruzado pela infecção.

A veracidade das informações prestadas em rede de compartilhamento de dados também foi um dos parâmetros avaliados, e com isso, alguns autores desenvolveram *softwares* com o objetivo de controlar e filtrar informações relacionada a infecção em alguns países, reduzindo notícias falsas sobre a pandemia de COVID-19. Observou-se ainda que a maioria dos estudos eram localizados na China, país onde foram contestados os primeiros casos da infecção por SARS-CoV-2.

Para uma melhor ilustração dos principais dados coletados, objetivou-se realizar uma compilação dos achados dos 15 estudos em uma Tabela (Tabela 37.1), que dentre os selecionados, oito configuraram-se como delinamento de estudos descritivos, cinco originais, um retrospetivo e uma revisão sistemática.

Tabela 37.1. Dados dos estudos selecionados na pesquisa bibliográfica.

Autor/ano	Desenho do estudo e localização	Tecnologia aplicada	Desfecho do estudo
Albahli & Yar (2021)	Estudo original (Arábia Saudita)	Ferramenta de ajuda *(Pipeline)* multinível baseado em modelos de aprendizado profundo e imagens de raio – X.	Aplicativo pode detectar COVID-19 com maior precisão, juntamente com a detecção de outras 14 doenças torácicas.
Karim *et al.* (2021)	Estudo descritivo (Ruanda)	Identificação remota de casos; Uso de uma linha direta gratuita; número nacional WhatsApp™; Drones para disseminação de informações; Robôs para monitoramento de pacientes em hospitais.	Governo e sistema de saúde de Ruanda responderam à pandemia COVID-19 com intervenções inovadoras para prevenir e conter o vírus, fornecendo uma resposta eficaz à pandemia COVID-19.

Wu *et al.* (2021)	Estudo descritivo (China)	Plataforma de verificação de fatos e divulgação de informações e escore de risco de infecção.	Tais plataformas reduzem a disseminação de informações incorretas; e os sistemas de pontuação de risco de infecção facilitam a restauração da ordem de produção e da vida.
Clipper *et al.* (2020)	Estudo descritivo (Texas)	Telessaúde, Inteligência artificial e robôs.	Efeitos positivos no controle da disseminação do vírus, facilitando a comunicação entre profissionais da saúde e paciente, além de diagnósticos mais precisos.
Cronin *et al.* (2020)	Estudo descritivo (Califórnia)	Associados de pesquisa remota e prontuário eletrônico.	Essa tecnologia ajudou a expandir a triagem do estudo e as atividades de recrutamento à distância durante a pandemia de COVID-19.
Ford *et al.* (2020)	Estudo descritivo (Estados Unidos)	Triagem de atendimento urgente virtual, monitoramento remoto de pacientes para COVID-19 positivo, monitoramento virtual contínua utilização de pessoal equipamentos de proteção; telessaúde.	Benefícios como a capacidade de dimensionar rapidamente o número de pacientes que estão sendo examinados e fornecer a continuidade dos cuidados.
Golinelli *et al.* 2020	Revisão sistemática (Itália)	Tecnologias digitais para diagnóstico, vigilância e prevenção.	No diagnóstico, as soluções digitais parecem ser promissoras. Na vigilância, os aplicativos digitais já provaram sua eficácia. A telemedicina tem demonstrado eficácia.
Grange *et al.* (2020)	Estudo descritivo (Estados Unidos)	Telemedicina, equipamentos de tele intensivo (UTI) e integração aprimorada com *software* de teleconferência.	Resposta do COVID-19 requer maneiras novas e rápidas de abordar o suporte de serviços de tecnologia da Informação às necessidades clínicas.
Ko *et al.* (2020)	Estudo original (República da Coreia)	Modelo de aprendizagem de conjunto baseado em rede neural profunda e modelos de floresta aleatórios (EDRnet) *BeatCOVID19.*	EDRnet prevê com precisão a taxa de mortalidade para COVID-19 e visa ajudar os profissionais de saúde a combater o COVID-19 e melhorar os resultados dos pacientes.

Li *et al.* (2020)	Estudo original (China)	openEHR Clinical Knowledge Manager (CKM); Ocean Template Editor.	openEHR tem vantagens na modelagem de um novo campo de aplicação médica e no atendimento aos requisitos de atualização rápida do conhecimento, melhorando a troca de dados entre aplicativos para o combate a COVID-19.
Qiao *et al.* (2020)	Estudo original (China)	Esquema de penetração de rede de *endpoint* de quatro níveis com base nas instalações existentes da rede do hospitalar.	Solução de baixo custo a um custo que pode promover o desenvolvimento diversificado de tecnologia médica móvel durante a pandemia de COVID-19.
Sampa *et al.* (2020)	Estudo original (Japão)	Lógica corona proposta (C-Logic); Plataforma de serviços distribuídos de clínica portátil de saúde.	Este estudo contribui para a pesquisa científica de *design*, introduzindo um modelo de prestação de cuidados de saúde modificado na pandemia de COVID-19.
Sarbadhiki *et al.* (2020)	Estudo descritivo (Índia)	*TraceTogether; CovidWatch; PeduliLindungi; Kwarantana Dommowa; HaMagen; Aarogya Setu*	Ferramentas importantes para manter a saúde e a prestação de cuidados de saúde em todo o mundo.
Sust *et al.* (2020)	Estudo descritivo (Catalunha - Espanha)	Expansão do sistema virtual Visitas (eConsult); aplicativo de saúde móvel para autoavaliação da doença *(STOP COVID19 CAT)*; portal *web* Gestão Emocional.	Uma estratégia de saúde digital de longo prazo provou ser a base para o processo de mudança acelerado.
Wang *et al.* (2020)	Estudo retrospectivo (China)	Inteligência artificial (DenseNet121-FPN) e COVID-19Net para diagnóstico e análise prognóstica.	Resultados promissores na análise de doenças pulmonares através de imagens de tomografia computadorizada.

Fonte: Autores (2021).

COVID-19 e a necessidade de tecnologias emergentes no combate a infecção

As subcategorias de tecnologia de saúde que experimentaram rápido crescimento durante a pandemia COVID-19 são: telessaúde, atendimento virtual, inteligência artificial e robótica (CLIPPER *et al.*, 2020). Durante a pandemia, a tecnologia digital pôde mitigar ou até mesmo resolver muitos desafios, melhorando assim a prestação de cuidados de saúde, sendo que essas ferramentas digitais foram aplicadas para atender as necessidades agudas que surgiram como uma consequência direta ou indireta da pandemia como por exemplo, aplicativos para rastreamento de pacientes, serviços de emergência de triagem

remota (GOLINELLI *et al.*, 2020; WANG *et al.*, 2020).

A ascensão de tecnologias emergentes, assim como a possibilidade do armazenamento em nuvem, evolui a cada instante o que faz alterar constantemente o conceito de inovação e de novo (SANTOS *et al.*, 2020). Recentemente, com o rápido desenvolvimento da inteligência artificial, um número crescente de pesquisadores começou a prestar atenção a técnicas de diagnóstico inteligentes baseadas no aprendizado profundo (ALBAHLI & YAR, 2021).

Nesse sentido, Sarbadhikari *et al.* (2020) reafirmam essa ideia de que diversas tecnologias foram criadas ou ampliadas visando a redução da curva de contágio do vírus. Diante disso, a tecnologia se fez uma ferramenta aliada de profissionais da saúde e da sociedade em geral. Os autores destacaram que na ferramenta *digital health*, pacientes tem acesso mais rápido aos resultados dos testes e podem compartilhar as informações com seus familiares, de modo a facilitar uma abordagem melhor e mais rápida junto com o acesso ao prontuário. Na maioria das vezes, esses aplicativos e serviços digitais são simples e fáceis de documentar e fornecem retorno das notas dos médicos de modo que os pacientes podem revisar as informações em busca de erros médicos. Assim, pode ser uma ferramenta de proteção à saúde.

Albahli & Yar (2021) desenvolveram em seu estudo um aplicativo de diagnóstico no qual pode classificar as radiografias de pacientes infectados com a COVID-19 a partir de radiografias normais e específicas de outras 14 doenças presentes na região torácica. Esse aplicativo objetivou oferecer subsídios a comunidade médica no que se refere a imagens mais precisas para possíveis diagnósticos. Os autores realizaram a comparação de sua ferramenta com demais ferramentas modernas e observaram que seu aplicativo foi superior ao demais materiais avaliados, uma vez que a segmentação da imagem foi melhorada visando reduzir detalhes desnecessários. Eles destacaram que o modelo de estudo pode ajudar no primeiro nível de classificação da infecção para determinar se a pessoa tem COVID-19 ou alguma outra doença na área torácica.

No estudo de Grange *et al.* (2020), os registros eletrônicos de saúde com os novos fluxos de trabalho clínicos e laboratoriais da COVID-19 tiveram que ser alterados de modo a visar obter mais rapidez na obtenção de informações. Além disso, o implemento de novas tecnologias tele intensiva e integração aprimorada com *software* de teleconferência foi amplamente utilizada com foco a apoiar a preparação rápida para COVID-19. Tais tecnologias contribuíram para a redução e controle de informes relacionados a infecção por SARS-CoV-2, desempenhando papel fundamental na resposta a essa emergência de saúde pública em conjunto com profissionais da saúde.

O papel da telessaúde no combate a COVID-19

A equipe multidisciplinar no campo da saúde tem risco desordenado de infecção por pacientes. Dessa forma, médicos, enfermeiros, fisioterapeutas, psicólogos, dentistas e outros profissionais de saúde que atuam na linha de frente no combate a pandemia estão vulneráveis a desenvolver COVID-19. Além disso, as comunidades não alcançadas com enfermidades não transmissíveis como doenças cardiovasculares crônicas, respiratórias, endócrinas, digestivas ou renais, tornaram-se mais susceptíveis nessa situação pandêmica, que em ambos os casos, sistemas de saúde remoto podem ajudar a minimizar o risco de

transmissão SARS-CoV-2 (SAMPA *et al.*, 2020).

O diagnóstico preciso e rápido de COVID-19 pode ajudar a isolar pacientes infectados e retardar a propagação desta doença (WANG *et al.*, 2020). Nessa direção, Golinelli *et al.* (2020) observaram que as tecnologias digitais são úteis para medidas de prevenção e vigilância em saúde, como os aplicativos de rastreamento de contatos e monitoramento de pesquisas na internet e uso de mídias sociais. Os autores relataram que se tratando do diagnóstico da COVID-19, as soluções digitais, parecem ser promissoras quando interagidas a métodos tradicionais. Para vigilância em saúde, tais ferramentas demonstraram eficácia em se tratando de outras necessidades do paciente, diversas soluções têm sido aplicadas, como a telessaúde. Os autores relataram que essas ferramentas estão disponíveis há bastante tempo, mas que devido ao momento histórico de pandemia poderá estar favorecendo a adoção de tais ferramentas em uma grande escala.

Similar ao estudo de Golinelli *et al.* (2020), Ford *et al.* (2020) também utilizaram os sistemas de telessaúde para rastrear e cuidar de pacientes infectados por COVID-19. Neste estudo, os sistemas possuíram a capacidade de atendimento de urgência virtual, monitoramento remoto de pacientes, monitoramento virtual contínuo e transformação de atendimento ambulatorial e testes no qual equipes de saúde operaram dando diferentes suportes às necessidades particulares do paciente. Assim, para os autores existem benefícios substanciais na utilização de telessaúde durante a COVID-19, pois incluiu a capacidade de dimensionar rapidamente o número de pacientes que estão sendo examinados e fornecer a continuidade dos cuidados.

Karim *et al.* (2021) destacaram que o governo de Ruanda e o sistema de saúde responderam a pandemia do coronavírus por meio de estratégias tecnológicas que visavam a redução dos casos de pacientes infectados por COVID-19. Assim intervenções inovadoras foram utilizadas para prevenir e conter o vírus, tais como, a disponibilidade de ferramentas digitais de teste e capacidade populacional. Nesse sentido, os autores salientaram que medidas de prevenção foram intensificadas por meio da conscientização pública usando a mídia, bem como sistemas de sons móveis com apoio de drones equipados com alto-falantes que descreviam os sintomas da COVID-19. Como resultado de tais medidas, os autores frisaram o sucesso da tecnologia aplicada em Ruanda, demonstrando que houve até o momento de sua análise, uma das taxas de incidência mais baixas de infecção por COVID-19 no continente africano.

Wu *et al.* (2021) obtiveram resultados semelhantes ao de Karim *et al.* (2021), evidenciando que assim como Ruanda, a China também utilizou da capacitação de tecnologias na área da saúde para combater a pandemia do coronavírus. A telemedicina foi amplamente utilizada como estratégia de prevenção e controle, para reduzir os riscos de contaminação cruzada pelo vírus. Como resultado, os autores expressaram que os hospitais aliviaram a indisponibilidade, inacessibilidade e iniquidade dos serviços de saúde durante o surto. Outra estratégia empregada, foi o controle de informações falsas sobre a pandemia, com isso, as autoridades do país implementaram plataformas digitais de verificação de informações no qual podem atenuar a disseminação de informações falsas. Por intermédio deste estudo, os autores pontuaram que essas metodologias podem ser adotadas por outros países devido ao sucesso de sua aplicabilidade, uma vez que promoveu respostas favoráveis no combate a COVID-19.

Assim, em um contexto de cibercultura como a que o mundo vive, as redes sociais digitais estão abarrotadas de informações, e os desafios, que já eram grandes antes do novo coronavírus, ganham proporções imensuráveis durante a pandemia (SANTANA *et al.*, 2020). Nesse sentido, observa-se que o atendimento virtual tem um duplo benefício, pois, em muitos casos, pode permitir que os provedores trabalhem remotamente, assim como os pacientes que também estão remotos, garantindo assim um baixo risco de exposição ao vírus tanto para o provedor quanto para o paciente (CLIPPEN *et al.*, 2020).

A importância das tecnologias digitais no mapeamento de pacientes

As tecnologias digitais de saúde oferecem oportunidades significativas para remodelar os atuais sistemas de saúde. Essa proposta inclui desde a adoção de registros médicos eletrônicos a aplicativos móveis de saúde e outras tecnologias disruptivas. Além disso, tais soluções digitais de saúde prometem melhor qualidade de atendimento a um custo sustentável. No entanto, a adoção em larga escala dessas soluções está ficando para trás, pois os cenários mais adversos geralmente oferecem oportunidade para desenvolver e testar a capacidade das tecnologias digitais de saúde para aumentar a eficiência dos sistemas de saúde (SUST *et al.*, 2020).

A inteligência artificial também está sendo usada por várias organizações para revisar filmes de radiologia em busca de sinais e características do COVID-19, além de ser mais rápida, a inteligência artificial também é uma maneira mais precisa de detectar e diagnosticar a doença, economizando tempo e melhorando os resultados dos pacientes (CLIPPEN *et al.*, 2020).

Diante disso, diversas tecnologias foram implementadas pelos órgãos em saúde como forma de acompanhar à distância os pacientes infectados por SARS-CoV-2. Nesse contexto, Ko *et al.* (2020), em seu estudo utilizaram um modelo de inteligência artificial denominado modelo de floresta aleatório (*EDRnet)* que visou prever a mortalidade hospitalar. Para isso, os pesquisadores utilizaram uma amostra de sangue de rotina no momento de admissão hospitalar. Como resultado coletados, o *EDRnet* forneceu alta sensibilidade, especificidade e precisão de seus dados e com isso foi desenvolvido um aplicativo da web (*BeatCOVID19*), o qual qualquer pessoa tem acesso livre para prever a mortalidade registrar seus próprios resultados de laboratório. Com isso, a ferramenta *EDRnet*, pode auxiliar os profissionais de saúde a combater a Covid-19 e melhorar os resultados clínicos dos pacientes.

Adicionalmente, com principal foco reduzir o risco de mortalidade pela infecção, o estudo de Sampa *et al.* (2020) utilizou a estrutura da Organização Mundial da Saúde (OMS) para criar um projeto de clínica portátil de saúde. O objetivo dessa investigação foi conter a disseminação de infecção por COVID-19, bem como a lógica corona proposta (*C-Logic*) para detectar os principais sintomas da doença. A tecnologia consistiu em uma plataforma de serviços, no qual um profissional de saúde treinado com *kits* de teste para o coronavírus pôde selecionar indivíduos de alto risco, para ajudar a otimizar a triagem para serviços médicos. Já a *C-Logic* classifica os pacientes de acordo com sua necessidade de deslocamento para teste de proteína C-reativa (PCR). Através desses instrumentos, os profissionais podem orientar as pessoas a aumentar seu conhecimento, atitude e autoeficácia para executar medidas de prevenção, sendo tais

tecnologias contribuintes para as respostas à saúde pública.

Observa-se que a pandemia da COVID-19 alterou todo um contexto social, sendo de suma importância mapeamento desses pacientes por profissionais de saúde. Diante disso, Sust *et al.* (2020) em seu estudo observou que a região da Catalunha, nordeste da Espanha, adotou diversas medidas de enfretamento que visavam a contenção da doença. Dentre essas medidas, novamente o uso da tecnologia foram substancialmente intensificados pelas autoridades governamentais. Além disso, a criação de aplicativos de acompanhamento psicológico pelo meio de vídeo chamadas com a população foi um método aplicado e que demonstrou ampla eficácia.

Covid-19 e seus impactos nas pesquisas cientificas: tecnologias digitais como uma ferramenta eficaz na coleta de amostras

A nova preocupação com a minimização da exposição ao COVID-19, as recentes mudanças regulatórias / reembolsos, o acesso conveniente e a facilidade de uso impulsionaram esse bom uso de tecnologia emergente (CLIPPEN *et al.*, 2020). Ao tratar de assuntos da pesquisa científica, observa-se o contexto metodológico também foi afetado e fez com que protocolos de coleta de amostras fossem repensados. Nesse sentido, Cronin *et al.* (2020) implementaram um programa digital que propôs continuar a pesquisa clínica fora de um departamento hospitalar. Os autores observaram que a tecnologia implementada recebia total acesso aos prontuários eletrônicos dos pacientes e como resultado disso, a ferramenta demonstrou eficácia em sua aplicabilidade em resposta à pandemia COVID-19. Nesse sentido, houve redução de riscos de contaminação dos pesquisadores bem como a promoção e prevenção contra a COVID-19 uma vez que não há contato físico na obtenção das informações.

Nessa mesma direção, o estudo de Qiao *et al.* (2020) objetivou propor um novo esquema de compartilhamento leve de imagens médicas visando que os usuários da internet acessem com rapidez tais imagens usando um computador com acesso à internet em qualquer lugar. Assim, o protótipo pode conceder suporte a médicos fora do hospital com suporte de computador conectado à internet para operar livremente os dados de imagem autorizados pelo hospital com qualidade equivalente. Em seu estudo, os autores enfatizaram que essa solução é de baixo custo, podendo desenvolver diversas utilidades no campo da medicina digital diante da atual situação pandêmica da Covid-19, promovendo uma alta eficiência no suporte remoto de emergência.

A busca por novos estudos de tratamento da COVID-19 é algo requisitado pela comunidade científica. Assim, Li *et al.* (2020) tiveram como proposta desenvolver um modelo de dados compartilhados baseado na abordagem de modelagem de prontuário eletrônico de saúde *(openEHR)* que visou a melhoria da interoperabilidade entre sistemas de diagnóstico e tratamento da COVID-19. O modelo concebido na investigação mostrou o poder de facilitar a troca de dados e atender aos requisitos de suporte à decisão no campo da saúde. Contudo, os autores relataram que nem todos os sistemas implantados são baseados em *openEHR*. Apesar disso, a ferramenta representou a capacidade de modelar e compartilhar conhecimento rapidamente por meio da reutilização dos arquétipos existentes, o que é especialmente útil em uma área nova e em rápida mudança, como a COVID-19.

Desse modo, através da literatura, observa-se que tais ferramentas podem demonstrar diversas vantagens e desvantagens para

intervenções de saúde durante a pandemia. Dentre esses parâmetros, os contras incluem informações de saúde complicadas e complexas, causando preocupações para os pacientes e profissionais de saúde, além da segurança digital e os custos podem ser algumas das barreiras e desafios (SARBADHIKARI *et al.*, 2020). No entanto, os profissionais superam esses desafios, evidenciando efeitos positivos como uma abordagem melhor e mais rápida. Na maioria das vezes, as instruções e informações são simples e fáceis de documentar nessas ferramentas. Ele também oferece *feedback* das notas dos profissionais da saúde e o paciente pode revisar as informações. Assim, pode ser uma ferramenta de proteção à saúde (SARBADHIKARI *et al.*, 2020).

CONCLUSÃO

O presenta trabalho se debruçou na realização de uma revisão de literatura que abordou sobre as tecnologias digitais utilizadas por profissionais de saúde em decorrência da pandemia de coronavírus. Diante disso e com suporte nos dados obtidos pela literatura, observou-se que ferramentas tecnológicas que antes eram utilizados apenas para o entretenimento social, passaram a ser indispensáveis na prática de profissionais de saúde, em especial, àqueles atuantes na linha de frente no combate a COVID-19. Essas tecnologias auxiliam em diversos métodos de diagnósticos mais precisos como exames de imagem de alta resolução e acompanhamento de pacientes.

O presente estudo pode contribuir para o conhecimento de profissionais da saúde, uma vez que as tecnologias que estão sendo amplamente utilizadas atualmente em diversos países podem fornecer diagnósticos mais precisos e prevenir a infecção por SARS-CoV-2, tendo em vista que novas estratégias terapêuticas se fazem necessárias e importantes no atual cenário de crise sanitária mundial.

Dentre as limitações do estudo, pode-se destacar a existência de poucos artigos relacionados a tais tecnologias no âmbito da saúde avaliados de maneira isolada. Além disso, a estratégia de pesquisa adotada também pode ser uma fragilidade potencial, em vista da biblioteca e da base de dados consultadas. Diante disso, apesar de ser uma ferramenta útil no combate a COVID-19, ainda se faz necessário medidas preventivas. Entre as medidas preconizadas, estão o uso de máscaras, utilização de álcool a 70% e principalmente, o isolamento social, uma vez que a vacinação em massa é um processo lento e burocrático.

Dessa forma, esse processo considera questões governamentais para sua efetivação de maneira mais rápida, para que assim a curva de contaminação possa ser reduzida. Por fim, para futuros estudos, sugere-se a inserção de novas bibliotecas e bases para ampliar o número de artigo e artigos de delineamento qualitativo, para investigar os benefícios e impasses dessas tecnologias na vida desses profissionais. Dessa forma, será possível avançar o conhecimento na ciência e cumprir com o objetivo da pesquisa científica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALBAHLI, S. & YAR, G.N.A.H. Fast and accurate detection of covid-19 along with 14 other chest pathologies using a multi-level classification: algorithm development and validation study. Journal Of Medical Internet Research, v. 23, n. 2, p. 1-16, 2021.

CELUPPI, I.C. *et al*. Uma análise sobre o desenvolvimento de tecnologias digitais em saúde para o enfrentamento da covid-19 no Brasil e no mundo. Cadernos de Saúde Pública, v. 37, n. 3, p. 1-12, 2021.

CLIPPER, B. *et al*. The Influence of the covid-19 pandemic on technology. Nurse Leader, v. 18, n. 5, p. 500-503, 2020.

CRONIN, A. *et al*. Leveraging remote research associates during a pandemic. Western Journal Of Emergency Medicine, v. 21, n. 5, p. 1114-1117, 2020.

FORD, D. *et al*. Leveraging health system telehealth and informatics infrastructure to create a continuum of services for covid-19 screening, testing, and treatment. Journal Of The American Medical Informatics Association, v. 27, n. 12, p. 1871-1877, 2020.

FRANÇA, T. *et al*. As mídias e as plataformas digitais no campo da educação permanente em saúde: debates e propostas. Saúde em Debate, v. 43, n. 1, p. 106-115, 2019.

GOLINELLI, D. *et al*. Adoption of digital technologies in health care during the covid-19 pandemic: systematic review of early scientific literature. Journal Of Medical Internet Research, v. 22, n. 11, p. 22280, 2020.

GRANGE, E.S. *et al*. Responding to covid-19: the uw medicine information technology services experience. Applied Clinical Informatics, v. 11, n. 02, p. 265-275, 2020.

GONÇALVES, A.M. & KANAANE, R. A prática docente e as tecnologias digitais. Revista Eletrônica Pesquiseduca, v. 03, n. 29, p. 256-265, 2021.

KARIM, N. *et al*. Lessons learned from rwanda: innovative strategies for prevention and containment of covid-19. Annals Of Global Health, v. 87, n. 1, p. 1-9, 2021.

KO, H. *et al*. An artificial intelligence model to predict the mortality of covid-19 patients at hospital admission time using routine blood samples: development and validation of an ensemble model. Journal Of Medical Internet Research, v. 22, n. 12, p. 1-15, 2020.

LI, M. *et al*. Development of an openehr template for covid-19 based on clinical guidelines. Journal Of Medical Internet Research, v. 22, n. 6, p. 1-15, 2020.

PALÁCIO, M. A.V. & TAKENAMI, I. Em tempos de pandemia pela covid-19: o desafio para a educação em saúde. Vigilância Sanitária em Debate, v. 8, n. 2, p. 10-15, 2020.

QIAO, L. *et al*. A lightweight internet sharing scheme for sectional medical images according to existing hospital network facilities and basic information security rules. Journal Of Healthcare Engineering, v. 2020, p. 1-11, 2020.

SAMPA, M.B. *et al*. Redesigning portable health clinic platform as a remote healthcare system to tackle covid-19 pandemic situation in unreached communities. International Journal Of Environmental Research And Public Health, v. 17, n. 13, p. 1-14, 2020.

SANTANA, C.L.S. *et al*. Aula em casa: educação, tecnologias digitais e pandemia covid-19. interfaces Científicas - Educação, v. 10, n. 1, p. 75-92, 2020.

SANTOS, J.V. *et al*. Educação e covid-19: as tecnologias digitais mediando a aprendizagem em tempos de pandemia. Revista Encantar, v. 2, n. 1, p. 01-15, 2020.

SARBADHIKARI, S. *et al*. The global experience of digital health interventions in covid-19 management. Indian Journal Of Public Health, v. 64, n. 6, p. 117, 2020.

SUST, P. P. *et al*. Turning the crisis into an opportunity: digital health strategies deployed during the covid-19 outbreak. Jmir Public Health And Surveillance, v. 6, n. 2, p. 19106, 2020

WANG, S. *et al*. A fully automatic deep learning system for covid-19 diagnostic and prognostic analysis. European Respiratory Journal, v. 56, n. 2, p. 2000775, 2020.

WU, J. *et al*. Mobile health technology combats covid-19 in China. Journal Of Infection, v. 82, n. 1, p. 159-198, 2021.

Capítulo 38

UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA SOBRE O DIAGNÓSTICO E O MANEJO DE PACIENTES COM DIABETES GESTACIONAL EM TEMPOS DE COVID-19

BRENDA DE SOUZA RIBEIRO1
IANNY COSTA MOURA DE PAIVA2
KHÍVIO DANTAS DE ASSIS SOUZA1
LETÍCIA FIGUEIRÔA SILVA1
MICHELLY FERNANDES BEZERRA3
NATHALIA MARIA MENEZES FIALHO2
ROBERTA LETÍCIA PAIVA DE ARAÚJO1
VANESSA JULINDA RIBEIRO COUTINHO MARQUES2

1Acadêmico(a) do Curso de Medicina do Centro Universitário de João Pessoa.
2Acadêmico(a) de Medicina da Faculdade de Medicina Nova Esperança.
3Acadêmico(a) de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas da Paraíba.

Palavras-chave: Diabetes mellitus; Gestação; Covid-19.

INTRODUÇÃO

O Diabetes *Mellitus* Gestacional (DMG) consiste na intolerância aos carboidratos diagnosticada pela primeira vez durante a gestação e que pode ou não persistir após o parto. É o problema metabólico mais frequente na gestação e possui uma prevalência entre 3% e 25% das gestações, dependendo do grupo étnico, da população e do critério diagnóstico utilizado (SBD, 2019-2020). O DMG é uma condição de alto risco e está associado a maiores desfechos negativos, tanto para a mãe com a redução da qualidade de vida, aumento do risco de cesariana, doença hipertensiva específica da gravidez, pré-eclâmpsia e Diabetes *Mellitus* tipo 2 (DM2), quanto para o feto, com o aumento do risco de macrossomia, de ser Grande para a Idade Gestacional (GIG), de hipoglicemia neonatal e DM2 na idade adulta (MORADI *et al.*, 2020).

As doenças infecciosas costumam ser mais graves em pessoas com diabetes *mellitus*, pois pode ocorrer um descontrole hiperglicêmico que favorece a disfunção imunológica e processos inflamatórios. Além disso, a paciente grávida possui constantes mudanças fisiológicas em seus sistemas: respiratório, endócrino, imunológico e cardiovascular, corroborando com o aumento do risco de infecções virais. Complicações na gravidez, como diabetes, insuficiência cardíaca e hipertensão, são conhecidas como um fator de risco duplo de COVID-19 para mulheres grávidas, o que pode levar uma maior susceptibilidade a infecções respiratórias (MORADI *et al*, 2020).

A identificação e tratamento precoce da DMG melhoram o desenlace da gravidez, e, para isso, são realizadas diferentes abordagens de rastreamento, que têm impacto sobre o manejo do diabetes gestacional e de suas complicações futuras. A pandemia da COVID-19 prejudicou os cuidados pré-natais de rotina, pois as pessoas precisam manter a distância social e realizar quarentena, visando minimizar a exposição ao vírus. Com isso, muitas pessoas que precisam de cuidados contínuos de saúde estão evitando os mesmos por medo do contágio. Esse cenário interrompeu a comunicação tradicional cara a cara dos profissionais de saúde com seus pacientes e reduziu o acesso a testes laboratoriais. Além disso, a quarentena em pacientes diabéticos levou a redução da atividade física, mudanças na dieta e acesso reduzido a medicamentos anti-hiperglicêmicos ou insulina, contribuindo para o descontrole glicêmico (NOUHJAH *et al.*, 2020).

À luz dos estudos recentes, o objetivo deste trabalho é abordar o diagnóstico e o manejo das pacientes com Diabetes *Mellitus* Gestacional em tempos de COVID-19.

MÉTODO

O presente trabalho trata-se de uma revisão integrativa da literatura sobre o diagnóstico e manejo de pacientes com Diabetes *Mellitus* Gestacional durante a pandemia da COVID-19. Para a sua execução, realizou-se buscas na base de dados *PubMed*, utilizando os seguintes descritores: *"gestational diabetes"* e *"COVID-19"*, bem como consultas em evidências científicas disponíveis nas Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes dos anos de 2019 e 2020. Na base de dados foram encontrados 72 artigos, dos quais 15 foram selecionados para a realização desta revisão. Os critérios inclusivos foram: artigos em inglês, com texto completo disponível, publicados no período compreendido entre maio de 2020 a abril 2021, e que abrangessem a temática pretendida. Os critérios de exclusão foram:

artigos incompletos, não pertencentes ao tema e ao idioma inglês.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Diagnóstico

Segundo a Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), fora de um cenário pandêmico de COVID-19, o rastreio da DMG é feito com o Teste Oral de Tolerância à glicose (TOTG) com 75 g, com dosagens em jejum, 1 e 2 horas após, por ter uma maior sensibilidade e especificidade. Com os seguintes valores de glicemia como ponto de corte para o diagnóstico: jejum ≥ 92 mg/dL, em 1 hora ≥ 180 mg/dL e em 2 horas ≥ 153 mg/dL. No entanto, para a realização desse teste é necessário que a gestante fique por um tempo prolongado em ambientes de serviço de saúde, o que traz um maior risco de exposição ao Sars-CoV-2.

Apesar da gravidez conter alterações fisiológicas e imunológicas que podem acarretar em um maior risco de contrair infecções respiratórias virais, até então não há dados suficientes que afirmem sobre a transmissão da infecção por COVID-19 ao feto. Entretanto, já se sabe que desfechos desfavoráveis e mortalidade são maiores em gestantes com diabetes (TORLONE *et al.*, 2020; SIRU *et al.*, 2020). Dito isso, é essencial que as gestantes pratiquem ações de autocuidado, visando diminuir o risco de infecção e complicações. Em consequência disso, as desordens clínicas mais frequentes da COVID-19 em grávidas são o aumento do parto prematuro, pré-eclâmpsia, cesariana e morte perinatal (MORADI *et al.*, 2020).

Frente ao exposto, é de bom tom que o número de consultas ambulatoriais para as gestantes que apresentam um bom controle metabólico seja reduzido (KASUGA *et al.*, 2020), mas que o contato médico-paciente permaneça por meios alternativos (TORLONE *et al.*, 2020). Sendo assim, as consultas para essas pacientes são organizadas com distanciamento social, uso adequado de proteção individual e telemedicina. Os testes em mulheres grávidas com ou sem diabetes pré-existentes incluem a dosagem da hemoglobina glicada (HbA1c), avaliação da função renal e tireoidiana. O tempo das consultas deve ser reduzido e é preferível que as pacientes estejam sozinhas. Além disso, as visitas aos centros de saúde também precisam ser evitadas (MORADI *et al.*, 2020; SESHIAH *et al.*, 2020).

Segundo uma revisão das diretrizes publicadas até maio de 2020, houve um consenso sobre três pontos relevantes no rastreio e no manejo da DMG durante a pandemia do COVID-19. O primeiro ponto consiste na substituição do TOTG no rastreio da diabetes em gestantes, por outros métodos de dosagem de glicose, como a glicemia de jejum, a HbA1c e teste aleatório de glicose no sangue, no período de 24 a 28 semanas de gestação. O segundo ponto aborda o adiamento do teste de triagem pós-parto de 4 a 12 semanas até o final da crise do COVID-19 ou até 6 a 12 meses após o nascimento. E por último, que sempre que possível e viável, deve-se optar por modelos de atendimento a distância como a telemedicina (NOUHJAH *et al.*, 2020).

De acordo com Choy (2020), é importante que as variações pré-analíticas e analíticas dos testes baseados em glicose sejam consideradas também. Visto que a variação pré-analítica consiste em uma ameaça à sensibilidade diagnóstica desses testes para a DMG. Além disso, no que diz respeito à variação analítica, foi encontrado em um estudo de coorte realizado em uma população não grávida na Cingapura, um aumento potencial de 14,4%, no diagnóstico de diabetes caso as medições da glicose fossem

repetidas no grupo classificado com a glicose de jejum prejudicada.

A pandemia do COVID-19 fez com que surgisse uma variedade de desafios para o cuidado da gravidez, e levou a uma diminuição no acesso as unidades de saúde e hospitais, mas ela trouxe também uma participação mais ativa dessas pacientes nos seus processos de saúde e doença, de forma que muitas delas tiveram um aumento na consciência, conhecimento, e atitudes de autocuidado frente a DMG (MORADI *et al.*, 2020) e fez, ainda, com que houvessem várias adaptações ao cuidado, como por exemplo o uso da telessaúde para proteger mulheres grávidas e os profissionais de saúde (MCINTYRE *et al.*, 2020).

Manejo

Sabe-se que embora as mulheres grávidas não sejam necessariamente mais suscetíveis a doenças virais, as alterações fisiológicas relacionadas à gravidez influenciam seu sistema imunológico e isso pode estar associado a sintomas mais graves, particularmente no terceiro trimestre (SESHIAH *et al.*, 2020), o que pode torná-las mais expostas a infecções respiratórias virais, incluindo a COVID-19. O controle metabólico durante a gravidez tem como objetivo manter a glicose plasmática de jejum em torno de 90 mg/dL e a glicose plasmática pós-prandial de 2 horas em torno de 120 mg/dL em pacientes com diabetes *mellitus* gestacional, de modo a evitar complicações perinatais. Gerenciar a DMG é como uma prevenção primária da doença para a próxima geração, pois ajuda a diminuir a incidência do tipo DM2 nas gerações futuras (SESHIAH *et al.*, 2020). As preocupações das mulheres sobre comparecer a um teste oral de tolerância à glicose potencialmente desnecessário, dos quais 90-95% são negativos juntamente com as limitações do transporte público durante o isolamento social da COVID-19, além de medidas de distanciamento social laboratorial tornaram os TOTGs de rotina difíceis de implementar (MURPHY, 2020).

Em geral, 70-85% das mulheres diagnosticadas com DMG podem obter bom controle apenas por meio de modificações no estilo de vida. A maioria das intervenções de atividade física melhora o controle da glicose e/ou reduz o uso de insulina. No entanto, o isolamento social e o confinamento em casa durante a pandemia COVID-19 obrigaram as pacientes com diabetes a limitar suas atividades e também podem ter impactado em seus hábitos alimentares (GHESQUIÈRE *et al.*, 2021). Um estudo retrospectivo de centro único (Lille, França) comparou o período de março a maio de 2019 com o mesmo em 2020, com acompanhamento de grávidas com DMG. Embora os acompanhamentos pré-natais tenham sido realizados através de consultas por vídeo, não tendo grandes modificações, as pacientes obtiveram pior equilíbrio glicêmico, com maior alteração da glicemia pós-prandial e maior necessidade de insulinoterapia. Em conclusão, o controle do diabetes foi menor durante o isolamento social proporcionado pela pandemia COVID-19. Isso pode ser explicado pela redução da atividade física, hábitos alimentares modificados e maior ansiedade durante esse período (GHESQUIÈRE *et al.*, 2021), já que o tratamento padrão de cuidado envolve uma abordagem de modificação de estilo de vida definida por intervenções de dieta e exercícios.

Além das mudanças no estilo de vida, outros princípios orientadores de controle são: início da monoterapia com metformina ou insulina, ingestão alimentar adequada com enfoque em proteínas e monitoração do controle glicêmico. A terapia com metformina pode ser iniciada se a idade gestacional for superior a 12 semanas,

tendo como dose inicial 500 mg duas vezes ao dia por via oral até um máximo de 2 g/dia. Caso a glicemia não seja controlada pela monoterapia, não há outra opção a não ser aconselhar a insulina, e essa pode ser iniciada a qualquer momento durante a gravidez. A dose inicial recomendada de insulina é de 0,1 unidade/kg de peso corporal por dia. Nesses casos, a hipoglicemia e o ganho de peso com metformina são menores em comparação com a insulina (SESHIAH *et al.*, 2020). Em relação à terapia nutricional médica, a proteína é o nutriente mais importante e uma das medidas no esforço para prevenir a COVID-19. Na gravidez, 1,1 g de proteína são necessários por quilograma de peso corporal ideal, cerca de 60 a 70 g de proteína. Uma refeição balanceada com ênfase em leguminosas inteiras, ovos, peixe, frango, vegetais e frutas fornecerá os nutrientes necessários para prevenir COVID-19 em mulheres grávidas e também naquelas com diabetes gestacional (SESHIAH *et al.*, 2020). Quanto ao monitoramento glicêmico, o ideal seria monitorar o mais frequentemente possível, sendo obrigatório a cada 2 semanas entre os 24ª e 28ª semana de gestação, após isso, todas as semanas até o parto.

Publicações recentes evidenciam a associação da infecção por COVID-19 na gravidez com comorbidades maternas graves que requerem cuidados intensivos e complicações perinatais (parto prematuro com consequente morbidade neonatal e até morte perinatal). Além disso, a taxa de partos cesáreos entre as mulheres com COVID-19 é muito alta.

Sobre as modificações de tratamento da DMG na presença da COVID-19, para uma mãe infectada, com hiperglicemia, a metformina deve ser continuada, pois exerce um efeito paliativo contra a infecção, até que se desenvolvam complicações agudas como cetoacidose ou insuficiência renal ou respiratória. Se não for controlada, a insulina deve ser iniciada e exigirá uma dosagem mais alta para mães positivas para COVID-19, pois as infecções prejudicam o controle glicêmico por seu efeito nas células beta (SESHIAH *et al.*, 2020). Em caso de necessidade de administração de sulfato de magnésio antes do nascimento prematuro (32 semanas de gestação), o magnésio também tem um efeito dilatador sobre os broncodilatadores, mostrando até mesmo efeitos benéficos na função pulmonar em pacientes com asma grave e diminuindo a produção de espécies reativas de oxigênio (ROS), que são elevadas em pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo, uma complicação comum de infecção por COVID-19 (SESHIAH *et al.*, 2020).

Triagem

É fundamental pontuar a importância da triagem, serviço que está focado em prevenir complicações e identificar quadros agudos que implicam riscos de vida, principalmente nas grávidas. Para o funcionamento adequado do serviço de triagem, é necessária a integração deste com outros serviços de saúde existentes no sistema, estabelecendo vínculos com os mesmos, de modo a permitir o adequado encaminhamento dos pacientes (AZEVEDO & BARBOSA, 2007). Vale ressaltar, que triagem significa um processo sistemático para determinar quem vai ser visto e tratado primeiro (MURRAY, 2003).

A partir disso a triagem precoce para DMG é projetada principalmente para identificar mulheres que tinham diabetes não detectado antes da gravidez, dados os riscos de diabetes não diagnosticado (principalmente do tipo 2) nesse período, mas não há triagem universal ou baseada em fatores de risco no primeiro trimestre em muitos países tempos normais

(THANGARATINAM *et al.*, 2020). Nesse viés, o rastreamento precoce de uma pandemia visa identificar mulheres que, de outra forma, seriam diagnosticadas com concentração anormal de glicose apenas em 24-28 semanas de gravidez. Para isso, no momento da reserva, HbA1c e RPG podem ser realizados em adição aos exames de sangue usuais, para detectar os grupos de maior risco, sugerindo-se os seguintes limites e ações: para HbA1c ≥48 mmol/mol (≥6,5%) ou RPG ≥11,1 mmol/L (≥200 mg/dL) deve-se tratar como diabetes pré-existente, enquanto para HbA1c 41–47 mmol/mol (5,9–6,4%) ou RPG 9–11 mmol/L (162–200 mg/dL) o correto é considerar a administração usando a via DMG (THANGARATINAM *et al.*, 2020).

O rastreamento para DMG com TOTG é amplamente aceito na gestação de 24 – 28 semanas, e a maioria das evidências sobre o diagnóstico e os benefícios do tratamento se baseiam nisso. Durante a pandemia, HbA1c, FPG ou RPG - se os valores de jejum não estiverem disponíveis - oferecem uma alternativa pragmática (THANGARATINAM *et al.*, 2020). Ao adotar essa abordagem, sugerem-se os seguintes limites: para HbA1c ≥39 mmol/mol (≥5,7%) ou FPG ≥5,6 mmol/L (≥100 mg/dL) ou RBG ≥9 mmol/L (≥162 mg/dL) deve-se tratar como DMG (THANGARATINAM *et al.*, 2020). Com base nisso, espera-se que a combinação proposta dos critérios FPG e HbA1c identifique um número semelhante de mulheres que acessam os serviços de saúde com DMG, à prática atual de DMG diagnosticado NICE com TOTG (VAN GERMENT *et al.*, 2020). Além disso, é pertinente ressaltar que mulheres com histórico de DMG têm alto risco de DMG subsequente e de DM2. O risco de DMG em uma gravidez subsequente é de aproximadamente 50%, ou até 80% em algumas séries (THANGARATINAM *et al.*, 2020). Portanto, é sugerido que a reserva de exames de sangue deva ser concluída conforme descrito acima, para detectar diabetes evidente pré-existente ou DMG precoce onde os limites de HbA1c, FPG ou RPG são excedidos. Se os recursos permitirem, os serviços de saúde podem considerar o monitoramento regular da glicose de mulheres com histórico de DMG, sem a necessidade de testes em 24 – 28 semanas, combinado com intervenções precoces no estilo de vida (THANGARATINAM *et al.*, 2020).

Recomenda-se que as mulheres identificadas como tendo qualquer uma das seguintes características a qualquer momento durante a gravidez sejam testadas para DMG: re-rastreadas, se já tiveram um teste de rastreamento DMG normal ou iniciem o monitoramento de glicose de rotina de acordo com os protocolos de DMG: glicosúria pesada (≥ 2+ glicose), sintomas de diabetes (por exemplo, sede, polidipsia / poliúria, noctúria), feto grande para a idade gestacional ou polidrâmnio na ultrassonografia (THANGARATINAM *et al.*, 2020).

CONCLUSÃO

Durante a pandemia de COVID-19, houve um impulso relevante ao uso da telemedicina em pessoas com doenças crônicas como diabetes. Na gravidez, a hiperglicemia necessita de um monitoramento constante e rigoroso (TORLONE *et al.*, 2020). Sendo assim, a telemedicina torna-se um auxílio de extrema importância, pois ela contribui como uma alternativa para a redução do número de visitas aos serviços de saúde e ajuda na diminuição do risco de infecção para mulheres grávidas. Além disso, é imprescindível que essas mulheres façam o uso de medidas de precaução, como o uso de máscaras faciais, higienização das mãos e manter o distanciamento físico (SESHIAH *et al.*, 2020).

As estratégias adaptadas de rastreamento, diagnóstico e manejo de DMG foram de grande relevância, sendo considerados atendimentos individuais e personalizados que evitassem danos e capturassem elementos de alto valor para o controle glicêmico e bem-estar de todas, com cuidados essenciais para a gestão dos pré-natais (THANGARATINAM *et al.*, 2020). Sendo assim, à medida que a pandemia diminui, a avaliação formal de modelos remotos de atendimento e educação em diabetes com a implementação de tecnologia, incluindo a visão das mulheres, será essencial para a realização de pesquisas e auditorias que encontrem a melhor forma de apoiar e cuidar de mulheres grávidas com DM, a definir a administração de insulina e o monitoramento de glicose preferível (MURPHY *et al.*, 2020).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AZEVEDO, J.M.R & BARBOSA, M.A. Triagem em serviços de saúde: percepções dos usuários. Revista de Enfermagem da UERJ, v.15, n.1, p.33-9, 2007.

CHOY, K.W. Diagnostic testing for gestational diabetes *mellitus* during the covid-19 pandemic: an opportunity to revisit Glucose-Based testing. Internal medicine journal, v. 50, n. 7, p. 893, 2020.

GHESQUIÈRE, L. *et al.* Effects of COVID-19 pandemic lockdown on gestational diabetes *mellitus*: A retrospective study. Diabetes & Metabolism, v. 47, n. 2, p. 101201, 2021.

KASUGA, Y. *et al*. A new diagnostic strategy for gestational diabetes during the covid-19 pandemic for the Japanese population. Diabetes/metabolism research and reviews, v.36, n.8, p.e3351, 2020.

MCINTYRE, H.D. Testing for gestational diabetes during the covid-19 pandemic. An evaluation of proposed protocols for the United Kingdom, Canada and Australia. Diabetes research and clinical practice, v. 167, p. 108353, 2020.

MORADI, F. *et al*. Covid-19 and self-care strategies for women with gestational diabetes *mellitus*. Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews, v. 14, n. 5, p. 1535-1539, 2020.

MURPHY, H.R. Managing diabetes in pregnancy before, during, and after covid-19. Diabetes technology & therapeutics, v. 22, n. 6, p. 454-461, 2020.

MURRAY, M.J. The Canadian Triage and Acuity Scale: A Canadian perspective on emergency department triage. Emergency medicine, v. 15, n. 1, p. 6-10, 2003.

NOUHJAH, S. *et al*.Temporary changes in clinical guidelines of gestational diabetes screening and management during COVID-19 outbreak: A narrative review. Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews, v. 14, n. 5, p. 939-942, 2020.

SESHIAH, V. *et al.* Diagnosis and principles of management of gestational diabetes *mellitus* in the prevailing COVID-19 pandemic. International journal of diabetes in developing countries, v. 40, n. 3, p. 329-334, 2020.

SIRU, R. *et al*. Risk of undetected cases of gestational diabetes *mellitus* during the COVID-19 pandemic. The Medical Journal of Australia, p. 1, 2020.

SBD. Sociedade brasileira de diabetes. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020.

THANGARATINAM, S. *et al*. Endocrinology in the time of covid-19: diagnosis and management of gestational diabetes *mellitus*. European Journal of Endocrinology, v. 183, n. 2, p. G49-G56, 2020.

TORLONE, E. *et al.* Italian recommendations for the diagnosis of gestational diabetes during covid-19 pandemic: position statement of the italian association of clinical diabetologists (amd) and the italian diabetes society (SID), diabetes, and pregnancy study group. Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases, v. 30, n. 9, p. 1418-1422, 2020.

TORLONE, E. *et al.* Recommendations and management of hyperglycemia in pregnancy during COVID-19 pandemic in Italy. Diabetes research and clinical practice, v. 166, p. 108345, 2020.

VAN GEMERT, *et al*. Gestational diabetes *mellitus* testing in the COVID-19 pandemic: The problems with simplifying the diagnostic process. Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology, v. 60, n. 5, p. 671-674, 2020.

Capítulo 39

IMPACTOS SOCIOEMOCIONAIS EM DECORRÊNCIA DO CONFINAMENTO DA COVID-19, REVISÃO DE LITERATURA

MARINA ARAÚJO RABELO1
AMANDA SIMÕES SANTOS1
ANA PAULA MENDONÇA GONÇALVES1
MARINA VILLELA FREIRE1
PEDRO AUGUSTO SCHREIER RODRIGUES2
JOSÉ DIAS SILVA NETO3

1Acadêmica do Curso de Medicina da Universidade do Vale do Sapucaí.
2Acadêmico do Curso de Medicina da Universidade do Vale do Sapucaí.
3Doutor em Ciências da Saúde pela Universidade Federal de São Paulo.

Palavras-chave: Covid-19, Isolamento social; Transtornos Mentais.

INTRODUÇÃO

A pandemia da COVID-19, causada pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2), causou no mundo uma instabilidade social de grandes proporções, sendo um novo desafio a ser superado pelas sociedades ao redor do globo. A falta de informação científica acerca tanto da forma de tratamento, como de qual seria a prevenção de maior eficácia, expõe populações vulneráveis aos seus riscos, que perduram até o momento atual (WERNECK *et al.*, 2020).

Em seu histórico, foi inicialmente detectada em Wuhan, capital de uma província chinesa, no fim do ano de 2019. Desde então, até meados de abril de 2020, foram registrados mais de dois milhões de casos e aproximadamente 150 mil mortos no mundo um mês após a declaração da pandemia COVID-19 pela OMS (WERNECK *et al.*, 2020). Porém, não foi o primeiro vírus dessa família, nem o mais perigoso, podendo acometer tanto animais quanto humanos. O primeiro coronavírus humano foi isolado em 1937 justificado com seu atual nome em 1965, devido à sua similaridade com uma coroa, nos estudos de microscopia (SCHUCHMANN *et al.*, 2020).

Inicialmente, era conhecido apenas que o novo coronavírus teria sido originado de contato com animais e humanos, porém a possibilidade de transmissão interpessoal não tinha sido excluída. Estudos com pacientes com COVID-19 no início de janeiro de 2020, demonstraram que essa transmissão era de fato possível, por meio do ar. Tais descobertas foram cruciais para tomada de medidas de precaução, como: isolamento social, higiene pessoal e alimentar (CHAN *et al.*, 2020).

A irradiação do SARS-CoV-2 no Brasil, desencadeou inúmeras medidas com objetivo de controlar a pandemia, que se alastrava no país, através de esferas políticas e sanitárias (BEZERRA *et al.*, 2020). Uma dessas ações preventivas foi o isolamento social, medida não farmacológica que se constituiu no fechamento de escolas, serviços não essenciais e de áreas públicas de lazer (NATIVIDADE *et al.*, 2020).

Distanciamento social, quarentena e isolamento social são termos que estão sendo muito utilizados no contexto atual, porém, são facilmente confundidos e usados como sinônimos erroneamente (BROOKS *et al.*, 2020). Distanciamento social é a adoção de uma distância espacial calculada em metros, entre as pessoas fora de suas casas. Quarentena é a adoção de medidas de não circulação das pessoas expostas ao vírus, enquanto isolamento social é a separação das pessoas doentes e infectadas das pessoas saudáveis (FARO *et al.*, 2020).

Em primeira instância, tais ações foram aderidas em peso, pelos brasileiros. Porém, houve efeitos tanto à mente, quanto ao comportamento dos indivíduos. Gerou impactos negativos à saúde mental, a qual consiste em qualidade de vida cognitiva e emocional, que permeia vários níveis. Logo, a preocupação com o bem-estar coletivo tem se intensificado durante essa crise, pois, de acordo com pesquisa realizada na Itália, os cidadãos tendem a se tornar menos dispostos a colaborar com o auto isolamento, caso essa medida se prolongue por muito tempo. Assim, ao mesmo tempo em que tal ação se mostra efetiva, ao impedir o crescimento do número de infectados pelo novo coronavírus, também deteriora a qualidade da vida social (BEZERRA *et al.*, 2020).

A adoção da quarentena também levou à modificação da rotina habitual. Reduziu o contato social e físico com outros indivíduos, levando à atmosfera de estresse, frustração e ao sentimento de isolamento. São inúmeros os fatores que influenciam no confinamento, dentre eles elenca-se: a renda, qualidade da habitação e

o sono. Em tempos de isolamento social, a qualidade das habitações, o conforto e a estrutura fazem muita diferença nas condições desse isolamento, podendo ser o desencadeador de estresse (BEZERRA *et al.*, 2020).

Em análise da taxa de ataque secundário SARS-CoV-2, a qual corresponde à incidência de uma doença, entre os contatos próximos de um caso primário, foi apontado que: a transmissão familiar é muito significativa, tendo em vista que é a unidade onde os contatos entre os membros permanecem com grande intensidade. A definição de contatos domiciliares foi diferente em cada estudo, sendo que a maior parte incluiu apenas aqueles que residiam com o paciente infectado, alguns consideraram também aqueles que passaram determinado tempo do dia na residência. Outros ainda incluíram familiares e parentes próximos nesse conceito (KOH *et al.*, 2020).

Ademais, a pandemia causada pela COVID-19, trouxe ao mundo uma forma diferente de trabalhar, as relações humanas ficaram mais distantes e as casas viraram uma extensão do trabalho. Esses fatores, associados a tantas outras dificuldades, inerentes ao período de calamidade pública e incertezas, afetaram tanto a saúde mental, como a física do profissional (BARRIOS *et al.*, 2020).

Nesse contexto, as alterações psicológicas e sociais acabam por afetar a capacidade de enfrentamento coletivo diante dessa instabilidade, sobretudo no ambiente familiar, o que torna essa doença uma temática mais profunda do que fora previsto (BEZERRA *et al.*, 2020). Desse modo, fica evidente que o assunto é relevante no atual cenário mundial. Portanto, justifica-se revisar a literatura científica, que será abordada em detalhes, no presente estudo.

O objetivo deste artigo foi revisar o conteúdo científico já existente na literatura atual, quanto aos desafios proporcionados pela pandemia da COVID-19 para o convívio em família, nas esferas: profissional, individual e social, a fim de verificar quais interferências foram observadas nesses âmbitos. Além disso, busca-se pontuar as melhores práticas para mitigar os efeitos nocivos ocasionadas pela situação atual.

MÉTODO

Esta revisão de literatura foi realizada, com finalidade de analisar os resultados dos artigos, relacionando os seguintes temas:

1. Isolamento social e impactos mentais;
2. Mudanças de convivência social na pandemia;
3. Transtornos sociais e no trabalho;
4. Transmissão do vírus no convívio familiar.

A busca literária foi realizada por meio das bases de dados vinculadas à saúde, para artigos publicados em inglês e português. Em primeiro lugar, as palavras-chave foram vinculadas aos Descritores em Ciências da Saúde (DECS).

Foram utilizadas as bases de dados em saúde para a pesquisa: Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), que reúne 12 bases de dados da área de saúde. Utilizou-se também o *PubMed*, portal da Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos, que inclui referências da base *Medline*, bem como *Scielo* e outros jornais ligados às ciências biológicas de artigos biomédicos, por exemplo *The Lancet* e o *Brazilian Journal of Health Review*.

Para a revisão, foram selecionados 27 artigos publicados entre os anos de 2019 e 2021, período que corresponde à presença do vírus SARS-CoV-2 no mundo. Os seguintes descritores para a pesquisa foram: ((Covid-19) *AND* (*Mental Health*)), ((*Transmission*) *AND* (Covid-19)) *AND* (*Family*)), ((*Quarantine*)

AND (*Mental Health*)), ((*Households*) *AND* (Covid-19)), ((*Workplace*) *AND* (COVID-19) *AND* (*Mental Disorders*)), ((Convivência Social) *AND* (Pandemia)), ((Família) *AND* (pandemia)), ((Impactos) *AND* (Confinamento)), ((Comportamento) *AND* (Isolamento)).

Para averiguar o nível de evidência e orientar na escolha dos estudos, foram utilizadas as categorias da *Agency for Healthcare Researchand Quality* (AHRQ-2016), que abrangem seis níveis: nível I - evidências resultantes da metanálise de múltiplos ensaios clínicos controlados e randomizados; nível II - evidências obtidas em estudos individuais com delineamento experimental; nível III - evidências de estudos quase-experimentais; nível IV - evidências de estudos descritivos (não experimentais) ou de abordagem qualitativa; nível V - evidências de relatos de caso ou experiência; nível VI - evidências baseadas em opiniões de especialistas. As listas de referência de revisões sistemáticas incluídas também foram pesquisadas para identificar outras revisões sistemáticas relevantes. De início, dois revisores independentes exibiram os títulos e resumos de avaliações identificadas para decidir sobre inclusão ou exclusão. Em caso de dúvida após a leitura do título e do resumo, o texto completo de cada revisão sistemática foi lido para decidir sobre sua inclusão/exclusão. As divergências foram resolvidas com a ajuda de um terceiro revisor; se necessário, os autores das revisões incluídas foram contatados para fornecer dados perdidos e/ou esclarecer informações que não estavam claras. Os autores realizaram método para aperfeiçoar as análises da literatura, que ocorreu da seguinte maneira: 1) Organização de uma tabela com título, nível de evidência e área do estudo; 2) Identificação do nível de evidência e área do estudo; 3) Seleção dos artigos seguindo os critérios de inclusão; 4) Ordenação da tabela por nível de evidência.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram identificados e selecionados artigos de revisões sistemáticas, relatos de casos e artigos originais. A busca inicial culminou em 44 artigos, e destes nenhum foi removido por ser duplicado. Após a triagem de títulos e resumos, foram excluídos 17 artigos, pois não satisfaziam os critérios de inclusão, com nenhum estudo sendo selecionado para recuperação completa do texto.

Isolamento Social e Impactos Mentais

No Brasil, foi adotada a Lei da Quarentena, n.º 13979 (Presidência da República, 2020), com o objetivo de barrar a transmissão do vírus, sendo de extrema necessidade. Porém trazendo consequências psicológicas graves. Todas as pandemias causam forte impacto ambiental, social, econômico e político. Uma revisão publicada recentemente, mostra tais impactos sociais, principalmente psicológicos: estresse pós-traumático, raiva e confusão, como efeitos da quarentena em 11 mil residentes ou médicos acometidos por: vírus causador da Síndrome Respiratória do Oriente Médio MERS, Síndrome Respiratória Aguda Grave SARS, Influenza H1N1 e Ebola (BROOKS *et al.*, 2020).

Atualmente, muito se questiona sobre os fatores de risco para desenvolvimento de tais transtornos psicológicos. Dois estudos demonstraram que os níveis de depressão no período da pandemia do coronavírus, aumentou de acordo com as seguintes variáveis: menor nível de escolaridade, desemprego, ser mulher, ter um conhecido infectado com COVID-19, ter histórico de situações estressantes e problemas

médicos (DUARTE *et al.*, 2020; MAZZA *et al.*, 2020).

No atual cenário pandêmico causado pelo vírus Sars-CoV-2, três estudos constataram que os níveis de perturbação psicológica, principalmente ansiedade, depressão e estresse; aumentaram significativamente nesse período, quando comparados a outros tempos (MAIA *et al.*, 2020; AHMED *et al.*, 2020; WANG *et al.*, 2020).

No Brasil, foram observados por estudo, os efeitos da quarentena na saúde mental em três períodos distintos: pré-crise, crise e pós-crise. No período pré-crise foram observados sintomas depressivos, estresse agudo e dependência de substâncias. Durante o período de crise, ou seja, o mais agudo de todos, pesquisas têm apontado que ocorreu aumento dos casos de depressão, ansiedade, estresse, transtorno de pânico, insônia, medo e raiva em pacientes confirmados para SARS-CoV-2. Durante esse período, há na literatura relatos de tédio, solidão e raiva (XIANG *et al.*, 2020).

Por fim, no período pós-crise, no qual os casos e a transmissão comunitária encontram-se diminuídas e o isolamento social se torna mais flexível, torna-se objetivo, lidar com os efeitos deixados pela pandemia a médio e longo prazo (FARO *et al.*, 2020).

Mudanças de convivência social na pandemia

A modificação na estrutura social e a restrição de contato interpessoal fizeram com que a população adotasse novo estilo de vida. Dois estudos apontaram que grande parte dos indivíduos apresentaria distúrbios psicológicos e psiquiátricos, caso suas necessidades não fossem sanadas de forma adequada (LIMA *et al.*, 2020; ORNELL *et al.*, 2020). Associado a tal situação, percebe-se que, com a pandemia, houve o apogeu de afecções psicológicas, destacando-se: melancolia, frustração e irritabilidade, associados à agressividade, ansiedade, insônia e depressão, como foi referido em três pesquisas (AMMAR *et al.*, 2020; BROOKS *et al.*, 2020; GARRIDO *et al.*, 2020). Outro efeito nocivo do confinamento é o aumento do consumo de bebidas alcoólicas e de outras drogas, fato que justificou a Organização Mundial de Saúde orientar aos países a controlar e analisar a venda de bebidas alcoólicas.

É possível evidenciar alterações no âmbito socioeconômico da população, durante a persistência da pandemia. A análise de dois estudos comprovou que inúmeros indivíduos relataram alteração na rotina de sono. Indivíduos dormem por mais horas ao dia e outros menos. Situação que afeta o bem-estar físico e psíquico (BEZERRA *et al.*, 2020; CASAGRANDE *et al.*, 2021). Outro estudo demonstrou o impacto da renda econômica no isolamento social. Estabeleceu associação com maior grau de estresse gerado pelo desgaste nas situações de conflitos familiares, tornando-se significativo fator de risco para o sofrimento psíquico. Também foi verificado, neste trabalho, que: ter suprimentos básicos inadequados, durante a quarentena, gerou frustração e mesmo após quatro a seis meses do fim do isolamento, tal fator continuava associado à ansiedade e à raiva (BEZERRA *et al.*, 2020).

O pertencimento social e o sentimento de satisfação com a vida estão ligados, de forma que, uma boa participação social eleva os sentimentos de apego, identidade pessoal, senso de valor e pertencimento à comunidade do indivíduo. Por isso, o confinamento em casa teve efeitos negativos na saúde mental da população, revelando sintomas de sofrimento psíquico, mesmo após o período de quarentena. Um estudo demonstrou a redução da participação social, por meio de visita familiar,

como um fator preponderante para futuros problemas psíquicos. Associado à insatisfação com a vida, pode gerar tensão psicológica, que resultará em sentimentos negativos (AMMAR *et al.*, 2020).

Transtornos sociais e no trabalho

O trabalho remoto (*home office*) surgiu durante os anos 2000, fruto de um crescimento tecnológico muito grande, com os benefícios de evitar tempo gasto em translado, com finalidade de fornecer flexibilidade aos cronogramas e favorecer melhor qualidade de vida. Assim, o trabalhador consegue otimizar seu tempo, conciliar cuidados familiares com seu trabalho e escolher a hora em que é mais produtivo. Um artigo apresentou esses benefícios (YIJING *et al.*, 2020).

O *home office*, nos dias de hoje, é mais complexo devido ao contexto em que estamos vivendo: pandemia da COVID-19. Quatro artigos relataram algum tipo de transtorno mental associado a esse tipo de trabalho, como: depressão, estresse e ansiedade. Associados à insegurança, má ingestão alimentar, diminuição na interação com colegas de trabalho, ter filho pequeno em casa, ter distrações domésticas, baixa realização de atividades físicas, ser mulher e ter baixa renda (YIJING *et al.*, 2020; BARRIOS *et al.*, 2021; TAVARES *et al.*, 2020; LEE, 2021).

Em relação às reações emocionais, apoio organizacional e segurança psicológica, durante a transição do escritório para o trabalho em casa, um estudo mostrou que esses fatores estão intimamente relacionados. Quanto maior o apoio organizacional, maior é a segurança psicológica e melhores são as reações emocionais (LEE, 2021).

Com o intuito de favorecer qualidade de vida ao trabalhador, diante dessa forma de trabalho, que está tão presente na pandemia da COVID-19, um artigo apresentou formas de mitigar esses efeitos negativos e potencializar os resultados positivos (LOPEZ *et al.*, 2020).

Transmissão do vírus no convívio familiar

Destaca-se, nesse contexto, a propagação do novo coronavírus entre membros de uma mesma unidade domiciliar, visto que, com o isolamento social, houve um aumento do período de convivência familiar, com consequente uso de um espaço e objetos em comum. Entretanto, as condições para disseminar o vírus dependem do tamanho dos grupos de pessoas que se abrigam juntos, em diferentes proporções para agregados familiares maiores ou menores, como evidenciam cinco artigos sobre o tema (HUBER *et al.*, 2020; LI *et al.*, 2020; JING *et al.*, 2020; ZHANG *et al.*, 2020; KOH *et al.*, 2020).

Observa-se, contudo, em dois estudos analisados que: há casos de pessoa que se infecta confinado em casa e não transmite para os outros habitantes, enquanto outros infectam todos os moradores. Salienta-se, dessa forma que: a divisão de quartos, as medidas de precaução tomadas quando um dos membros apresentou a doença, como o uso de máscara em casa ao compartilhar o mesmo ambiente, são critérios importantes para evitar tal situação. Além disso, o tempo decorrente entre a decisão de isolar-se, assim que se suspeita de sintomas, também foi relatado como uma maneira de prevenir que o vírus se espalhe e seja transmitido para outros moradores (GRIJALVA *et al.*, 2020; WANG *et al.*, 2020).

Estudos apontam diversos efeitos do isolamento social, de acordo com diferentes perfis socioeconômicos. Foram evidenciados os impactos na renda no convívio familiar, gerando estresse decorrente das relações com atividades físicas e com a qualidade das habitações. Essas

últimas, constituem fatores consideráveis para o isolamento social, visto que locais mais precários, além de não oferecerem conforto para esse momento, podem implicar nas medidas de prevenção quando um morador for contaminado. Dois artigos relataram que: as repercussões dependem de cada realidade social, sendo afetadas de forma desproporcional, em vista das condições socioeconômicas diferentes no país (BEZERRA *et al.*, 2020; FILHO *et al.*, 2020).

A pandemia impôs ainda limitações interpessoais, nos momentos em que o ser humano se encontra mais fragilizado devido à doença. Essa situação ocorre, por exemplo, nas entradas e permanências junto aos familiares nos hospitais. Com efeito, além de impedir o contato familiar importante para as pessoas, também dificulta a questão de obter-se informações do paciente, causando agonia e desespero para os familiares. O Cuidado Centrado no Paciente e Família (CCPF), essencial para o bem-estar individual, que visa ampliar os laços familiares, sofreu com esses empecilhos. A tentativa de amenizar o problema ocorreu com a introdução dos meios de comunicação e tecnologia (MANDETTA & BALIEIRO, 2020).

CONCLUSÃO

De acordo com os estudos, percebe-se que a pandemia e a mudança de hábitos trouxeram diversas manifestações psicológicas: depressão, ansiedade e estresse. Diante desse cenário, muitos países perceberam a gravidade do problema e adotaram medidas de controle e aconselhamento psicológico para pacientes e familiares que estão de quarentena, a fim de minimizar os efeitos negativos (DUAN *et al.*, 2020).

Salienta-se que: a mudança na convivência social é reflexo direto de inúmeras situações proporcionadas pelo isolamento social. É notória a necessidade de uma boa habitação, rotina de sono, alimentação adequada e condição socioeconômica básica. Em razão da restrição de contato e da situação geral proporcionada pela pandemia, os distúrbios psicológicos se intensificaram, o que exigirá maiores esforços para garantir a promoção da saúde psíquica da população.

Diversos setores observaram que o trabalho remoto pode ser mais produtivo e apresentar menores custos para empresas, quando comparados a forma tradicional. Desta maneira, há organização para continuidade do *home office*, mesmo após o fim desse período de confinamento. Por isso, é importante conhecer todas as dificuldades presentes nesse processo, a fim de oferecer um bom suporte emocional e estrutural ao trabalhador, para que sua produtividade e estabilidade física e psíquica, não seja afetada.

No que se refere aos diferentes resultados que definem as questões de transmissão viral em domicílio, uma consideração em comum pode ser indicada: a importância de testar contatos próximos de casos COVID-19, identificar e isolar infecções durante o período de incubação. A menor transmissão estimada de SARS-CoV-2, durante o período de doença, pode ser atribuída ao auto distanciamento dentro das famílias, quando os primeiros casos desenvolveram sintomas de acordo com as medidas de isolamento social recomendadas (JING *et al.*, 2020). Ademais, observou-se que o uso de aparelhos eletrônicos para comunicação familiar, em pacientes isolados, foi essencial para manutenção do mínimo de bem-estar mental e social.

A análise dos artigos citados, almejou auxiliar profissionais da saúde a entenderem as

consequências geradas pela pandemia. A fim de criar-se meios para cuidar da saúde mental. Buscou-se também, auxiliar pesquisadores a organizar novos estudos acerca desse tema, a fim de beneficiar, principalmente, os indivíduos afetados com esse distúrbio, através do aumento da precisão e da qualidade dos artigos publicados.

Por fim, deve-se ressaltar que: há escassez de estudos voltados para o tema em questão, visto que o problema ainda é extremamente atual e continuamente estão sendo publicados novos estudos. Apresentaram-se, portanto, limitações, tendo em vista ausência de dados concretos para demonstrar a amplitude da situação. Neste contexto, essa revisão apresentou intenção de expor a necessidade de novas pesquisas sobre o assunto, bem como trazer uma conjuntura de informações, com objetivo de expor as consequências já observadas e os efeitos esperados em longo prazo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AHMED, M Z. *et al*. Epidemic of covid-19 in China and associated psychological problems. Asian Journal of psychiatry, v. 51, 2020.

AMMAR, A. *et al*. Covid-19 home confinement negatively impacts social participation and life satisfaction: a worldwide multicenter study. International Journal of Environmental Research and Public Health, v. 17, 2020.

BARRIOS, M.T. & PITT, L. Mindfulness and the challenges of working from home in times of crisis. Business Horizons, n. 64, p. 189-197, 2021.

BEZERRA, A.C.V. *et al*. Fatores associados ao comportamento da população durante o isolamento social na pandemia de COVID-19. Ciênc. saúde coletiva, v. 25, supl. 1, p. 2411-2421, 2020.

BROOKS, S.K. *et al.* The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence. The Lancet, v. 395, n. 10227, p. 912-920, 2020.

CHAN, J.F. *et al.* A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. Lancet, v. 23, n. 518009, p. 395-514, 2020.

DUAN, L. *et. al.* Psychological interventions for people affected by covid-19 epidemic. The Lancet Psychiatry, v. 7, n.4, p. 300-302, 2020.

DUARTE, M.Q. *et al*. Covid-19 e os impactos na saúde mental: uma amostra do Rio Grande do Sul, Brasil. Ciência e Saúde Coletiva, v.25, n.9, p 3401-3411, 2020.

FARO, A. *et. al.* Covid-19 e saúde mental: a emergência do cuidado. Estudos de Psicologia, v. 37, n. 200074, 2020.

FILHO, P.C.L., *et al.* The impact of socioeconomic vulnerability on COVID-19 outcomes and social distancing in Brazil. Health Sciences, 2020.

GARRIDO, R. C. *et al*. Restrição de contato social e saúde mental na pandemia: possíveis impactos das condicionantes sociais. Journal of Health & Biological Sciences, v. 8, p. 1-9, 2020.

GRIJALVA, C. G. *et al*. Transmission of sars-cov-2 infections in households. Tennessee and Wisconsin. US Department of Health and Human Services/Centers for Disease Control and Prevention, v. 69, n. 44, p. 1631-1634, 2020.

HUBER, G. *et al.* A minimal model for household effects in epidemics. Physical Biology, v. 17, n. 6, p. 1-10, 2020.

JING, Q.L. *et al*. Household secondary attack rate of covid-19 and associated determinants in guangzhou, china: a retrospective cohort study. Lancet Infection Diseases, v. 20 p. 1141–50, 2020.

KOH, W. C. *et al*. What do we know about sars-cov-2 transmission? a systematic review and meta [1]analysis of the secondary attack rate and associated risk factors. PLOS ONE, v. 15, n.10, p. e0240205., p. 1-23, 2020.

LEE, H. Changes in workplace practices during the covid-19 pandemic: the roles of emotion, psychological safety and organization support. Journal of Organizational Effectiveness: People and Performance, v. 8, p. 97-128, 2021.

LI, W. *et al*. Characteristics of household transmission of covid-19. Clinical Infectious Diseases v. 71, n. 8, p.1943–6, 2020.

LIMA, R.C. *et al*. Distanciamento e isolamento sociais pela covid-19 no brasil: impactos na saúde mental. Physis: Revista de Saúde Coletiva, v. 30, e. 300214, 2020.

LOPEZ, S.L. *et al*. Recommendations for working from home during the covid-19 pandemic (and beyond). Work, n. 55, p. 371-375, 2020.

MAIA, B.R. *et al*. Ansiedade, depressão e estresse em estudantes universitários: o impacto da covid-19. Estudos de Psicologia, v. 37, n. 200067, 2020.

MANDETTA M. A. & BALIEIRO M. M. F. G.; A pandemia da covid-19 e suas implicações para o cuidado centrado no paciente e família em unidade pediátrica hospitalar. Revista da Sociedade Brasileira de Enfermagem e Pediatria, v. 20, p. 77-84, 2020.

MAZZA, C. *et. al*. A Nationwide survey of psychological distress among italian people during the covid-19 pandemic: immediate psychological responses and associated factors. International Journal Environment Research Public Health, v.17, n. 9, 2020.

NATIVIDADE, M.S. *et al*. Distanciamento social e condições de vida na pandemia covid-19 em Salvador-Bahia, Brasil. Ciência & Saúde Coletiva, v. 25, n. 9, p. 3385-3392, 2020.

ORNELL, F. *et al*. Pandemic fear and covid-19: mental health burden and strategies. Brazilian Journal Psychiatry, v. 42, p. 232-235, 2020.

SCHUCHMANN, A.Z. *et al*. Isolamento social vertical x isolamento social horizontal: os dilemas sanitários e sociais no enfrentamento da pandemia de covid-19. Brazilian Journal Health, v. 3, n. 2, p.3556-3576, 2020.

TAVARES, F. *et al*. Teleworking in portuguese communities during the covid-19 pandemic. Journal of Enterprising Communities: People and Places in the Global Economy, v. ahead-of-print, n. ahead-of-print, 2020.

WANG Y. *et al*. Reduction of secondary transmission of sars-cov-2 in households by face mask use, disinfection, and social distancing: a cohort study in beijing, china. BMJ Global Health, v. 5, n. 002794, 2020.

WANG, C. *et al*. Immediate psychological responses and associated factor during the initial stage of the 2019 coronavirus disease (covid-19) epidemic among the general population in china. International Journal Environment Reserarch Public Health, v. 17, n. 5, 2020.

WERNECK, G.L. & CARVALHO, M.S. A pandemia de covid-19 no brasil: crônica de uma crise sanitária anunciada. Caderno de Saúde Pública, v. 36, n. 5, p. e00068820, 2020.

XIANG, Y. *et al.* Timely mental health care for the 2019 novel coronavirus outbreak is urgently needed. The Lancet Psychiatry, v. 7, n. 3, p. 228-229, 2020.

YIJING, X. *et al*. Impacts of working from home during covid-19 pandemic on physical and mental well-being of office workstation users. Journal of Occupational and Environmental Medicine, Publish Ahead of Print, 2020.

ZHANG, Y. *et al*. Clinical features and outcomes of seven patients with covid-19 in a family cluster. BMC Infectious Disease, v. 20, p. 647, 2020.

Capítulo 40

ALTERAÇÕES RENAIS E LESÃO RENAL AGUDA EM COVID-19

NATHALIA COSTA MACEDO NORONHA1
ANDRÉ LUÍS FERREIRA DE SOUZA PASSOS1
ISABELLE SILVA MELO DA CRUZ1
MARIA LETÍCIA CARVALHO DA CRUZ RAMOS1
MARIANA DA COSTA CAMPOS SOARES1
VERÔNICA VIRGÍNIA SANTOS LESSA1
LUANA GODINHO MAYNARD2

1Acdêmico (a) do Curso de Medicina da Universidade Tiradentes.
2Professora do Curso de Medicina da Universidade Tiradentes.

Palavras-chave: Covid-19; Coronavírus; Lesão renal aguda; Insuficiência renal.

INTRODUÇÃO

O coronavírus é um vírus de RNA da família Coronaviridae, são patógenos capazes de causar infecções respiratórias. Foram isolados pela primeira vez em 1937. A maior parte deles são vírus zoonóticos e podem infectar humanos, causando desde quadros leves a graves. Até o momento são conhecidos sete tipos de coronavírus: HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-OC43, HCoV-HKU1, SARS-CoV, MERS-CoV e o SARS-CoV-2 - novo coronavírus descrito no final de 2019 e detectado pela primeira vez em Wuhan, China, causador da doença COVID-19 - (LIMA, 2020). O SARS-CoV-2 possui uma única fita positiva de RNA e um envelope cujo diâmetro varia entre 60 e 140 nm, conferindo-lhe uma morfologia arredondada ou elíptica. Seu genoma contém elementos específicos que facilitam a sua replicação e formação de proteínas estruturais essenciais ((LIMA, 2020).

O SARS-CoV-2 codifica quatro proteínas estruturais necessárias para o seu processo de montagem e infectividade, são elas a glicoproteína S de superfície, proteína E do envelope, proteína M de membrana e proteína N do nucleocapsídeo. A glicoproteína S está localizada na superfície externa do envelope e forma uma estrutura tridimensional no "domínio de ligação ao receptor" da célula hospedeira que facilita a ancoragem do vírus. Ela é composta por duas subunidades: S1, que determina o tropismo para o receptor específico; e S2, que está envolvida na fusão das membranas celulares e virais. O patógeno em questão liga-se ao receptor da Enzima Conversora de Angiotensina II (ACE2) e invade as células que o expressam. O receptor ACE2 está presente nos pneumócitos do trato respiratório inferior, que são o alvo principal, células endoteliais vasculares, rim e músculo. Após a infecção há uma resposta imune inflamatória do hospedeiro, ocasionando uma produção exacerbada de citocinas e inflamação agressiva que afeta principalmente as células do parênquima pulmonar, desencadeando a diminuição da captação de oxigênio. Além disso, durante o curso da doença as células endoteliais também podem ser afetadas, resultando em endotelite, eventos trombóticos e coagulação intravascular (FANNELI *et al*., 2020; UZUNIAN, 2020).

A infecção por COVID-19 foi inicialmente descrita como uma doença com sintomas respiratórios, no entanto outras manifestações clínicas extrapulmonares, como lesões renais agudas e eventos tromboembólicos, também foram reportadas, tornando-a uma doença multissistêmica. Dados atuais mostram que o rim é um órgão facilmente afetado pela infecção por SARS-CoV-2 devido à localização do ACE2 (receptor de angiotensina II) na superfície das células tubulares renais, e sua infecção pode piorar a resposta inflamatória local e, consequentemente, a incidência e a duração dos episódios de Lesão Renal Aguda (LRA) (AÑAZCO *et al*., NORIS, BENIGNI & REMUZZI, 2020).

A LRA, termo utilizado em substituição à Insuficiência Renal Aguda (IRA), é definida como uma diminuição da taxa de filtração glomerular, resultando em um desequilíbrio hidroeletrolítico ela é comum em pacientes com formas graves de COVID-19 e é um importante fator de risco para óbito. O SARS-CoV-2 liga-se diretamente à Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ACE2) expressa nas células renais, causando uma lesão celular e ativando a resposta inflamatória e a cascata do sistema complemento. Além disso, danos e disfunções renais também podem ser decorrentes de nefro toxicidade medicamentosa ou eventos sistêmicos, como oxigenação sanguínea deficiente, pressão arterial baixa ou tempestades

de citocinas, provocadas pelo SARS-Cov-2 (NORIS, BENIGNI & REMUZZI, 2020).

MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa sobre a ocorrência de alterações renais e lesão renal aguda em pacientes infectados pelo Covid-19. A busca de artigos foi realizada nas bases de dados *Medical Publications (PubMed), Scientific Electronic Library Online (SciELO)*, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (Medline)*, a partir dos descritores "*Acute Kidney Injury*" e "*COVID-19*", utilizando operador booleano *AND*.

Após a aplicação de filtros e exclusão de repetições, procedeu-se a leitura exploratória de títulos e resumos. Os artigos elegíveis tiveram seus resumos lidos e, posteriormente, textos lidos na íntegra.

Como critério de inclusão, foram adotados: estudos originais publicados disponíveis na íntegra para leitura, ensaios clínicos, metanálises, revisões retrospectivas, publicados entre o ano de 2020 e 2021, nos idiomas português, inglês e/ou espanhol. Foram excluídas revisões sistemáticas de literatura, relatos de caso, estudos que incluíram pacientes com doenças renais crônicas prévias à infecção pela COVID-19, além de resumos isolados, editoriais, monografias e dissertações. Foram encontrados 1.624 artigos científicos, dos quais 15 foram elegíveis por discutirem a temática.

Foram realizados encontros de consenso para avaliar os 15 artigos finais e evitar viés de seleção de acordo com os critérios de inclusão e exclusão descritos acima, aumentando, assim, a confiabilidade interexaminadores do grupo durante a triagem e análise. Os revisores compilaram suas anotações em uma planilha de Excel para posterior discussão.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Uma quantidade significativa de pacientes vem apresentando Lesão Renal Aguda (LRA) e alterações laboratoriais associadas ao acometimento renal durante a evolução clínica. Esse cenário pode afetar 70% dos pacientes com COVID, sendo o rim o segundo órgão mais afetado pela doença, ficando atrás somente dos pulmões. Os fatores de risco para o desenvolvimento de LRA foram os mesmos indicadores de COVID-19 grave, sendo esses fatores maior idade, sexo masculino, diabetes *mellitus*, hipertensão, história de doença cardiovascular, aumento do Índice de Massa Corporal (IMC), necessidade de suporte ventilatório ou tratamento com drogas vasopressoras (HIRSCH *et al*., 2020; AZAM *et al*., 2020; KAYE *et al*., 2021).

Etiopatogenia da Lesão Renal Aguda associada ao COVID-19

Durante o curso da infecção por COVID-19, o surgimento da LRA acontece através da combinação de resposta inflamatória sistêmica induzida por citocinas, efeito citotrópico direto induzido por vírus e necrose tubular aguda, devido a falha de múltiplos órgãos e choque (KAYE *et al.*, 2021. DE MATOS *et al.*, 2021).

A fisiopatologia da LRA secundária a infecção pelo SARS-CoV-2 é multifatorial com mecanismos diretos e indiretos variando desde o impacto viral direto nos rins até o sistema imunológico, lesão renal mediada por resposta, incluindo também uma piora de fatores de risco anteriores, inflamação aguda, síndrome cardiorrenal, instabilidade hemodinâmica e hipovolemia. Essa infecção impacta o sistema

renal de inúmeras maneiras, acometendo as vias tubulointersticiais, vasculares e os sistemas glomerulares (AZAM *et al.*, 2020; KAYE *et al.*, 2021).

Primeiramente, o vírus pode afetar diretamente o rim por tropismo viral. O mecanismo de entrada do vírus nas células-alvo ocorre através da ligação da sua proteína *spike* com o receptor ACE2 presente na membrana. Muitos tipos de células diferentes expressam a proteína ACE2, como as células alveolares tipo II, células do miocárdio, células epiteliais tubulares renais, células uroteliais e gastrointestinal. A principal implicação clínica disso é que mesmo a infecção afetando principalmente o trato respiratório inferior todos os órgãos que expressam a ACE2 devem ser envolvidos. Particularmente os rins têm grande expressão de ACE2 em células epiteliais tubulares renais e podócitos (CUI *et al.*, 2020; KAYE *et al.*, 2021).

Além disso, as disfunções endoteliais, coagulopatias e a ativação do sistema complemento também são causas importantes de lesão renal nesta infecção. O vírus tem a capacidade de causar um estado hipercoagulável através da lesão vascular causada diretamente por partículas virais e moléculas inflamatórias. Esse processo desencadeia uma diminuição dos agentes vasodilatadores, como Óxido Nitroso (NO), estimulando o sistema vasopressor, originando um desequilíbrio no processo de constrição e dilatação vascular (DE MATOS *et al.*, 2021). Como consequência pode existir diminuição da perfusão renal, criando uma azotemia pré-renal. O dano endotelial pode ativar a cascata de coagulação. A combinação de vasoconstrição e aumento da formação de trombos resulta em danos microvasculares e renais (KAYE *et al.*, 2021).

A infecção pelo SARS-CoV-2 desencadeia uma resposta inflamatória exagerada. Partindo desse conceito um terceiro mecanismo é citado para explicar a lesão renal, a "tempestade de citocinas", processo em que ocorre uma resposta imune exacerbada, caracterizada por uma hiperprodução de citocinas pró-inflamatórias, linfo-histiocitose hemofagocítica. Como consequência desse quadro o estresse oxidativo e a inflamação cruciais para a defesa contra a infecção por COVID-19, tornam-se prejudiciais e lesivos aos rins por não estarem adequadamente regulados (KAYE *et al.*, 2021; DE MATOS *et al.*, 2021; AHMADIAN *et al.*, 2020).

A rabdomiólise também está entre uma das possíveis causas de LRA durante a infecção pelo COVID-19. Sugere-se que a mioglobinúria presente no quadro de rabdomiólise prejudica a filtração glomerular por meio de diversos mecanismos como isquemia do túbulo, obstrução tubular e vasoconstrição intra-renal. Uma complicação comum desse quadro é IRA que está associada a um maior risco de mortalidade (DE MATOS *et al.*, 2021).

Alguns mecanismos patogênicos indiretos foram associados ao declínio da função renal, como o cuidado intensivo, intervenções, medicamentos nefrotóxicos usados em pacientes graves, além de fatores que podem levar a depleção de volume prejudicando o funcionamento do rim, a exemplo perdas de fluido devido à hiperpirexia e os próprios efeitos gastrointestinais da infecção (KAYE *et al.*, 2021).

Achados clínicos comuns de acometimento renal

Os pacientes normalmente apresentam hematúria com fita reagente positiva, proteinúria intensa facilmente produzida quando o podócito é lesado. Em casos graves existe um aumento de 50% do valor base da creatinina,

hematúria, aumento de ureia, redução na filtração glomerular, leucócitos aumentados, linfócitos diminuídos, anormalidades no teste de coagulação, níveis mais elevados de dímero-D, aumento da procalcitonina, alto nível de aspartato aminotransferase (TGO-AST) e lactose desidrogenase. A tomografia computadorizada identifica rins com diminuição de densidade, sugestivo de inflamação e edema (MERAZ-MUNOZ & HAREL, 2020).

Relação entre IRA e insuficiência respiratória

A IRA geralmente ocorre em associação temporal com insuficiência respiratória. A importante relação entre IRA e insuficiência respiratória é indicada pela proximidade temporal entre a lesão aguda, necessidade de intubação e ventilação mecânica. Umas das hipóteses da etiologia da lesão renal associadas a insuficiência respiratória é a necrose tubular aguda isquêmica, que pode acontecer devido a um colapso sistêmico (HIRSCH *et al.*, 2020).

IRA aguda precoce e IRA tardia e a influência na evolução e prognóstico do paciente

Os pacientes que evoluem com IRA precoce ou tardia secundária à infecção por COVID apresentam prognósticos diferentes e supõe-se que podem apresentar patogênese diferente. A IRA aguda tem taxa de mortalidade mais leve se comparada a tardia esse fato está associado ao fato dela ser desencadeada por efeitos citopáticos diretos do vírus, mecanismos imunológicos específicos induzidos por vírus, citocinas induzidas por vírus ou efeitos mediadores e hipoperfusão de órgão hipovolêmico. A IRA tardia apresenta maior taxa de mortalidade e geralmente aparece em combinação com sepse, falência múltipla de órgãos e uso de agentes nefrotóxicos (CUI *et al.*, 2020).

LRA em pacientes hospitalizados por Covid-19

Há uma forte relação entre pacientes internados com COVID e desenvolvimento de LRA, sendo, portanto, uma complicação comum. A presença de lesão renal aguda está associada a prognósticos ruins, tanto na mortalidade intra-hospitalar quanto na necessidade de cuidados intensivos e a gravidade da lesão é um dos maiores preditores desse desfecho negativo (HAMILTON *et al.*, 2020).

CONCLUSÃO

Considerando os dados obtidos nesta revisão, é evidente que, além dos pulmões, os rins estão entre os principais órgãos acometidos na doença por SARS-CoV-2. Dentre as principais complicações, a LRA e a IRA tardia foram as mais frequentemente registradas, associando-se a piores prognósticos e a maiores taxas de mortalidade. A partir desta constatação, é interessante o estabelecimento de um sistema de estratificação de pacientes de acordo com a gravidade da IRA, a fim de promover melhor alocação de recursos hospitalares. Diante disso, a conduta da equipe multidisciplinar de saúde envolvida no manejo do paciente com COVID deve ser concentrada, também, nos indicadores renais. É atraente a realização de mais estudos com enfoque na prevenção e manejo da IRA em pacientes infectados por SARS-CoV-2 (FANNELI *et al.*, 2020).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AÑAZCO, P.H. & BALTA, F.M. & CÓRDOVA-CUEVA, L. Infarto renal bilateral em paciente com infecção grave por COVID-19. Brazilian Journal of Nephrology, v. 43, p. 128-132, 2021.

AHMADIAN, E. *et al*. Covid-19 and kidney injury: Pathophysiology and molecular mechanisms. Reviews in medical virology, p. e2176, 2020

AMESTOY, S.C. *et al*. Paralelo entre educação permanente em saúde e administração complexa. Revista Gaúcha de Enfermagem, v. 31, p. 383, 2010.

AZAM, T.U. *et al*. Soluble urokinase receptor (supar) in covid-19–related aki. Journal of the American Society of Nephrology, v. 31, n. 11, p. 2725-2735, 2020.

BLUM, D.; MERAZ-MUNOZ, A.; HAREL, Z. Kidney injury associated with COVID-19. CMAJ, v. 192, n. 37, p. E1065-E1065, 2020.

CUI, X. *et al*. Lesão renal aguda em pacientes com doença coronavírus 2019: um estudo multicêntrico. Kidney and Blood Pressure Research, v. 45, n. 4, p. 612-622, 2020.

DE MATOS, A.C.G. *et al*. Lesão renal aguda na covid-19 e abordagem multiprofissional. Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento, v. 10, n. 3, p. e53310313436-e53310313436, 2021.

FANELLI, V. *et al*. Acute kidney injury in sars-cov-2 infected patients. Critical Care, v. 24, p. 1-3, 2020.

HAMILTON, Patrick *et al*. Características e resultados de pacientes hospitalizados com lesão renal aguda e covid-19. PloS one, v. 15, n. 11, p. e0241544, 2020.

HIRSCH, J.S. *et al*. Acute kidney injury in patients hospitalized with covid-19. Kidney international, v. 98, n. 1, p. 209-218, 2020.

KOLHE, N.V. *et al*. Lesão renal aguda associada a covid-19: um estudo de coorte retrospectivo. Medicina PLoS, v.17, n.10, p. e1003406, 2020.

LIMA, C.M.A.O. Informações sobre o novo coronavírus (COVID-19). Radiologia Brasileira, v. 53, p. V-VI, 2020.

NORIS, M.; BENIGNI, A.; REMUZZI, G. O caso da ativação do complemento no impacto de múltiplos órgãos do COVID-19. Kidney International, v. 5, n. 6, p. 935-939, 2020.

UZUNIAN, A. Coronavírus sars-cov-2 e covid-19. Jornal Brasileiro Patologia Médica, v.56, p. 1-4,2020.

XU, J. *et al*. Clinical course and predictors of 60-day mortality in 239 critically ill patients with covid-19: a multicenter retrospective study from Wuhan, China. Critical Care, v. 24, n. 1, p. 1-11, 2020

Capítulo 41

TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA COVID 19 À LUZ DAS EVIDÊNCIAS: OS PRINCIPAIS FÁRMACOS, SUAS INDICAÇÕES E SEU MANEJO TERAPÊUTICO

GABRIEL ROCHA1
GUILHERME TEIXEIRA CHATEAUBRIAND1
JULIA SCOTTI GONÇALVES LACERDA2
PEDRO CHAVES FERREIRA1
PITHER PAUL SILVA LEITE1
RAYNER GUILHERME DE SOUZA1
RICARDO LAGE GUERRA LOTT PIRES1
SAMUEL CRISTOVAO LOPES GONÇALVES1
SERVULO WALLNER PITANGUI FILHO1
THIAGO ALBUQUERQUE DE MENEZES GUIMARAES1

1Acadêmico do curso de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG).
2Acadêmica do curso de Medicina da Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais (FCMMG).

Palavras-chave: Tratamento farmacológico; Covid 19; Evidências.

INTRODUÇÃO

A Pandemia de COVID-19 trouxe, em curto espaço de tempo, um grande número de pacientes infectados, com cerca de 20% deles evoluindo para a forma severa ou crítica da doença, com necessidade de internação hospitalar (WHO, 2021). A grande busca por serviços de saúde e o elevado número de mortes trouxe pressa a ciência para o descobrimento de possíveis medicamentos e ações terapêuticas que mitigassem as consequências danosas da pandemia. Enquanto uma imunização em massa da população não se mostra amplamente disponível, vários fármacos foram (e vem sendo) estudados para serem empregados de maneira segura e possivelmente reduzir a morbimortalidade de pacientes, principalmente para aqueles que evoluem de maneira desfavorável.

Assim, o presente capítulo se presta a discutir, à luz das melhores evidências e recomendações, os principais fármacos analisados no tratamento da doença (dexametasona, tocilizumabe, remdesivir, imunoglobulina, ivermectina e hidroxicloroquina, entre outros), suas indicações (ou contraindicações) e formas de uso.

REVISÃO DA LITERATURA

Será feita uma revisão ampla da literatura em bases de dados, de informações médicas e de artigos científicos, conhecidas da comunidade científica, como o *Uptodate®*, *Dynamed®*, *Scielo®*, *PubMed®*, entre outras, a fim de se compilar as melhores evidências e indicações para cada tratamento farmacológico.

A ESTRATIFICAÇÃO DO PACIENTE

Fármacos de diferentes categorias e com diferentes alvos terapêuticos estão incluídos como possivelmente benéficos para o manejo da COVID-19. Todavia, exatamente por essa diversidade de tratamentos, é necessário compreender o momento em que cada fármaco pode ser indicado, assim como em qual espectro de doença o paciente se apresenta, pois diferentes espectros apresentam diferentes necessidades terapêuticas (GANDHI, 2021).

Assim, classificamos os pacientes conforme alguns sinais e sintomas importantes que envolvem a avaliação clínica:

Doença leve: Pacientes com teste confirmado de COVID-19, com sintomas como febre, mialgia, coriza, tosse, anosmia, ageusia, sem evidência de pneumonia, hipóxia ou dispneia.

Doença moderada: Pacientes com sinais e sintomas de pneumonia, como taquipneia, dispneia e saturação de oxigênio maior o igual a 90% em ar ambiente.

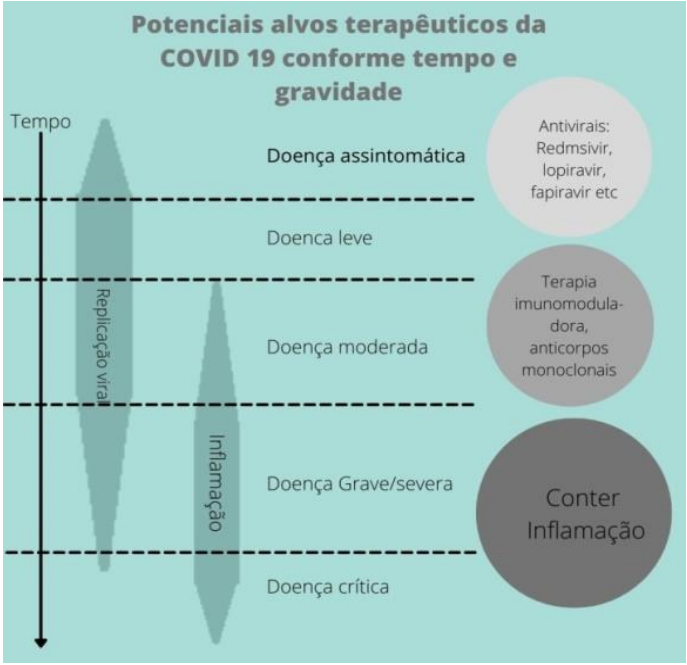
Doença Grave/Severa: Pacientes com sinais de pneumonia mais saturação menor que 90% em ar ambiente ou frequência respiratória maior que 30 incursões por minuto ou dispneia grave.

Doença Crítica: Apresentação de SDRA (Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo), pelos critérios de Berlim; infiltrados pulmonares bilaterais ao exame de imagem, início de sintomas a menos de uma semana, índice PaO_2/FiO_2 menor que 300, ausência de outro diagnóstico para o infiltrado pulmonar. A presença de sepse ou choque séptico ou comprometimento importante de sistemas orgânicos também define doença crítica (WHO, 2021).

Os critérios acima são aqueles definidos pelo OMS e são parecidos com o que se encontra entre outras autoridades médicas. Definições adicionais incluem saturação de oxigênio menor ou igual a 90% ou necessidade de oxigênio suplementar como doença grave (KIM, 2021).

Possíveis alvos terapêuticos conforme tempo de doença e gravidade estão mostrados no esquema a seguir (Figura 41.1).

Figura 41.1. Potenciais alvos terapêuticos da covid-19, de acordo com tempo e gravidade.



Fonte: Guimaraes (2021).

OS FÁRMACOS

Dexametasona/Glicocorticoides

Tais fármacos são ótimos agentes anti-inflamatórios, agem em diferentes nichos do sistema imune. Diminuem a expressão de diversos fatores inflamatórios, agindo tanto no sistema imune inato quanto ao adaptativo (RANG *et al*., 2016). A fisiopatologia da Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA) envolve grande reação inflamatória pulmonar, evoluindo com alteração anatômica e progressiva piora do quadro. Assim, se justifica a busca pelo uso dos glicocorticoides, no entanto seu uso é controverso na literatura. A utilização é indicada para a SDRA inicialmente refratária e para indicações independentes da SDRA, usualmente não indicada para acometimentos virais (MATTHAY *et al*., 2019).

Os primeiros resultados sobre o efeito dos glicocorticoides foram conhecidos por dados preliminares do grupo de estudos inglês RECOVERY, o qual em junho de 2020 mostrou diminuição da mortalidade em pacientes com necessidade de suporte ventilatório. A partir do exposto diversos órgãos como: FDA *(U.S. Food and Drugs Administration)*, EMA *(European Medicines Agency)* e no Brasil a ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) possibilitam seu uso em casos selecionados.

As metanálises mais recentes confirmam o já exposto como resultado preliminar, ainda no primeiro semestre de 2020. Afirmando o benefício visto na mortalidade em pacientes com importante acometimento da doença. Estudos confirmaram, até então, a falta de

benefício no uso preventivo, precoce ou em apresentações mais leves da doença.

Na metanálise que contou com 7 estudos totalizando 1.703 pacientes acometidos por quadro graves confirmados, o uso de glicocorticoides sistêmicos (dexametasona, hidrocortisona e metilpredinisolona) aumentou a sobrevida em média do grupo medicado em comparação ao grupo placebo em 28 dias (32% versus 40%, OR 0,66, IC 95%, 0,53-0,82) (REACT, 2020).

Em outra metanálise que computou 44 estudos, e mais de 20 mil pacientes, o uso dos glicocorticoides demonstrou-se significativo na diminuição da mortalidade (OR 0,72, IC 95% 0,57–0,87), assim como na diminuição de necessidade de ventilação mecânica (RR 0,71, IC 95%, 0,54–0,97) (VAN PAASSEN *et al.*, 2020).

Parte importante destes dados vem do grupo de estudos britânico já citado: RECOVERY. Neste estudo, houve diminuição da mortalidade de grupos acometidos com manifestação severa da doença, os que necessitavam de suporte ventilatório. Em contrapartida, pacientes com acometimento leve da doença tiveram aumento da mortalidade sem validade estatística (17,8% versus 14,0%; RR 1,19; IC 95%, 0,92-1,55) (RECOVERY COLLABORATIVE GROUP, 2021b).

Em sinergia a contraindicação de uso de glicocorticoides utilizados em apresentações de doença que não necessitem de suplementação de oxigênio, já existem indicativos que não só a falta de benefício é encontrada como também o aumento de mortalidade como na metanálise de Pasin *et al*. (2021), (17% versus 13%, RR 1,23, IC 95%, 1,00-1,62).

Em suma, há evidências robustas do uso de glicocorticoides em pacientes que necessitem de suporte ventilatório, não sendo indicada e até restringida em pacientes sem necessidade de medidas ventilatórias, ou seja, provável acometimento leve/moderado da doença.

Tocilizumabe

Tocilizumabe é um fármaco que atua na inibição do receptor de interleucina 6 (IL-6), o qual é utilizado para tratamento de Artrite Reumatoide, Arterite de Células Gigantes e Síndrome de Liberação de Citocinas (SCOTT, 2017). No contexto da COVID-19 foram identificadas correlações entre níveis aumentados de IL-6 associado a contextos clínicos de maior gravidade e mortalidade (HEROLD *et al.*, 2020). Nesse sentido, diversos estudos objetivaram identificar se a utilização do Tocilizumabe no tratamento da COVID-19 influencia em obtenção de melhores desfechos clínicos.

Um ensaio duplo-cego, randomizado, que envolveu 243 pacientes com COVID-19 grave que não estavam em uso de suporte ventilatório, demonstrou não haver diferença na taxa de intubação ou morte a partir de utilização de dose única de Tocilizumabe em comparação com placebo (10,6% versos 12,5%, HR 0,83, IC 95%, 0,38-1,81) (STONE *et al*., 2020).

Em outro estudo que incluiu 389 pacientes hospitalizados com COVID-19 que não estavam em suporte ventilatório, o tocilizumabe reduziu a progressão para ventilação mecânica ou morte em 28 dias (12% contra 19%; HR 0,556, IC 95%, 0,33-0,97), no entanto não reduziu a mortalidade geral em 28 dias (10,4% contra 8,6%) (SALAMA *et al*., 2020).

Um estudo randomizado aberto, realizado no Brasil que incluiu 129 pacientes, também não mostrou redução de risco de ventilação mecânica ou morte em 15 dias (28% versus 20%, OR 1,54, IC 95%, 0,7-3,7), e houve uma tendência de maior mortalidade em 28 dias com

tocilizumabe (21 versus 9 por cento, OR 2,7, IC 95%, 0,97-8,35) (VEIGA *et al*., 2021).

De acordo com os resultados preliminares não publicados de um estudo aberto realizado no Reino Unido, que incluiu 4.116 pacientes com quadro suspeito ou confirmado de COVID-19, demonstrou que a utilização do Tocilizumabe com base no peso reduziu a taxa de mortalidade de 28 dias em comparação com o tratamento usual sozinho (29 versus 33%, RR 0,86, IC 95%, 0,77-0,96) (PETER *et al*., 2021).

Os resultados preliminares de outro ensaio clínico randomizado internacional aberto que incluiu 803 pacientes com COVID-19 grave, que haviam sido internados em UTI e necessitaram de suporte respiratório ou cardiovascular, sugeriram um benefício na redução da mortalidade a partir da utilização dos inibidores da via da IL-6 Tocilizumabe e Salirumabe. Tocilizumabe (n = 353) e Sarilumabe (n = 48) reduziram a mortalidade intra-hospitalar em comparação com o atendimento padrão (28 e 22 versus 36%; OR ajustada para sobrevivência hospitalar 1,64, IC 95% [CrI] 1,14-2,35 para Tocilizumabe e 2,01, 95% CrI 1,18-4,71 para Sarilumabe (GORDON *et al*., 2021).

Atualmente não há razões que justifiquem os diferentes desfechos encontrados. Os estudos que demonstram algum potencial benefício do uso do Tocilizumabe estão mais associados com uso concomitante de glicocorticoide, no entanto não foi bem estabelecido se esta associação resulta em alguma implicação. Apesar dos desfechos diversos os grupos de especialistas e as diretrizes governamentais como NIH (*National Institutes of Health*, IDSA *(Infectious Diseases Society of America) e* NHS *(National Health Service)* pouco diferem quando as recomendações sobre a utilização do Tocilizumabe e sugerem sua associação com dexametasona em pacientes em estado grave ou crítico e que possuem níveis séricos aumentados de marcadores inflamatórios (NIH, 2021c; IDSA, 2021; NHS, 2021).

Redemsivir

O fármaco Remdesivir é um antiviral estudado inicialmente em meio aos surtos de Ebola na África Ocidental entre 2013 e 2016, sendo posteriormente verificada sua eficácia *in-vitro* tanto para os vírus Marbung, quanto as famílias de filovírus, como pneumovírus, paramixovírus e coronavírus (WARREN *et al*., 2016; LO *et al*., 2017). Como representa um análogo de adenosina parenteral, seu mecanismo de ação reside na inibição da RNA polimerase dependente de RNA viral, visando interromper a replicação do genoma viral (CARESTIATO *et al*., 2020).

No contexto do surgimento de uma nova doença relacionada ao coronavírus, o SarsCov-2 (COVID-19), em dezembro de 2019 na china até os dias atuais a comunidade científica se voltou para as diversas terapias que pudessem impactar no tratamento dos pacientes, visando reduzir mortalidade, morbidade, tempo de internação e de eliminação do vírus. O Remdesevir foi avaliado exclusivamente em pacientes hospitalizados, entre eles os pacientes com quadro grave e também com quadro moderado ou leve, sendo analisados considerando necessidade de suporte ventilatório, de alto ou baixo fluxo, ventilação invasiva e ECMO (Membrana de Oxigenação Extracorpórea).

Estudo denominado SOLIDARITY patrocinado pela OMS (Organização Mundial de Saúde), realizado com pacientes hospitalizados não encontrou diferença de mortalidade geral em 28 dias entre os 2.750 pacientes alocados aleatoriamente em uso de terapia com Remdesivir e os 2.708 pacientes

com padrão de cuidados de suporte habitual (WHO, 2021). Outra referência que foi o estudo NIADI-ACTT-1, randomizado e controlado com 1.062 pacientes, observou redução de tempo para alta e saída do suporte ventilatório de 15 para 10 dias, porém restrita para pacientes com suporte ventilatório de baixo fluxo ou não invasivo. Além disso, encontrou redução da mortalidade em 29 dias também restrita ao grupo com suporte de baixo fluxo e não invasivo, o que denota benefícios inexistentes ou pouco significativos em pacientes em ECMO e ventilação de alto fluxo ou invasiva (BEIGEL *et al*., 2020).

Em vista dos resultados desses dois estudos citados, a OMS acabou por recomendar contra o uso do Remdesivir, além do padrão habitual de cuidados, independente da gravidade da doença (WHO, 2020; LAMONTAGNE *et al*., 2020), o que diverge das conclusões e recomendações de outras sociedades e instituições, baseadas também em outros estudos. O estudo SIMPLE-1, randomizado controlado que contou com 402 pacientes hospitalizados com mais de 12 anos e COVID-19 confirmado, observou melhora clínica com uso de Remdesivir por 5 ou 10 dias e redução de eventos adversos graves no grupo que utilizou o fármaco. Além dele o SIMPLE-2 randomizado e controlado, analisou 596 adultos e crianças também acima dos 12 anos e hospitalizados com COVID moderada, e concluiu que o tratamento de cinco dias com Remdesivir pode aumentar a probabilidade clínica de melhora, sendo assim ambos os estudos apoiaram a recomendação da FDA *(U.S. Food And Drug Admnistration)* do uso do medicamento em pacientes com mais de 12 anos e com 40 kg ou mais que requerem hospitalização.

Nessa mesma linha, o NIH *(National Institutes of Health)* dos E.U.A, recomendou o uso do Remdesivir em pacientes hospitalizados e em uso de oxigênio suplementar, a associação do Remdesivir com Dexametasona em pacientes com oxigênio suplementar de alto fluxo ou ventilação invasiva e duração do tratamento de 5 dias ou até a alta hospitalar, podendo se estender por 10 dias (NIH, 2021a). Devemos citar também a IDSA *(Infectious Diseases Society of America)* que recomenda o Remdesivir em pacientes hospitalizados com doença grave, onde o curso do tratamento é de cinco dias em pacientes com oxigênio de baixo fluxo e 10 dias nos pacientes em ventilação invasiva e ECMO, e ainda indica contra o uso rotineiro do fármaco em pacientes hospitalizados sem necessidade de oxigênio ou saturando mais que 94% em ar ambiente.

No Brasil as perspectivas sobre o tratamento da COVID-19 tiveram uma mudança com a aprovação do Remdesivir no dia 12 de março de 2021 para uso em pacientes hospitalizados pela ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária). Em meio ao cenário de imunização de pequena porcentagem da população, do surgimento de novas variantes e de grande aumento de casos e mortes, a inserção de novas terapias ganha protagonismo, mesmo em situações que ainda necessite de mais evidências.

Concluindo podemos ver que a principal indicação do Remdesivir será em pacientes hospitalizados com suporte de oxigênio de baixo fluxo, e que seu uso em pacientes hospitalizados graves de rotina ou que foram intubados há pouco tempo (24 a 48h), tem benefício clínico incerto. Devemos citar que o uso de Remdesivir com Hidroxicloroquina e cloroquina é contraindicado pela interação medicamentosa existente e que o Baricitinibe (Inibidor da Janus Quinase) é uma opção de uso em associação com o Remdesivir em pacientes alérgicos à Dexametasona ou em ausência da mesma, isso em quadros graves, com necessidade de suporte

ventilatório de baixo fluxo, ventilação invasiva ou ECMO (KALIL, 2020).

Plasma Convalescente

Plasma convalescente é uma estratégia de imunização passiva que consiste na utilização de anticorpos neutralizantes obtidos de indivíduos que já foram infectados e se recuperaram. Essa terapêutica, ao reduzir a entrada do vírus nas células e aumentar o *clearance* viral tem o potencial teórico de reduzir o risco de infecção e a gravidade das manifestações (NGUYEN *et al.*, 2020).

Antes da COVID-19, o uso do plasma convalescente no tratamento de síndrome respiratória aguda grave de etiologia viral já havia sido analisado em uma metanálise britânica com 32 estudos observacionais, na qual evidenciou-se redução de mortalidade (OR 0,25; IC 95%, 0,14-0,45; I^2 = 0%), especialmente quando a terapia foi administrada precocemente após o início dos sintomas (MAIR-JENKINS *et al.*, 2015).

Essa terapia aplicada ao tratamento do Novo Coronavírus ganhou extrema notoriedade após autorização de uso emergencial pela agência regulatória americana em agosto de 2020 (U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2020). Vale ressaltar que foi autorizado o uso em condições específicas: plasma convalescente com altos títulos de anticorpos neutralizantes, em pacientes hospitalizados por COVID-19, no início do curso da doença ou que tenham imunidade humoral deficiente. Os eventos adversos graves associados ao tratamento são raros e consistem principalmente de reações transfusionais, complicações tromboembólicas e eventos cardíacos. Sendo a maioria das complicações cardíacas e tromboembólicas não relacionadas ao tratamento com plasma (MAIR-JENKINS *et al.*, 2020).

Apesar do grande potencial teórico e dos resultados promissores em estudos observacionais, os ensaios clínicos randomizados iniciais não demonstraram benefício clínico claro do uso da terapia em pacientes hospitalizados (CHAI *et al.*, 2020).

Azitromicina

Azitromicina é uma droga da classe dos macrolídeos, com conhecida ação antibiótica e imunomoduladora, além de possuir um perfil de segurança muito bem conhecido. Tendo em vista essas propriedades, é uma boa escolha para o tratamento de pneumonias bacterianas e seu uso no tratamento da COVID-19 foi questionado e estudado por diversos grupos. Do ponto de vista teórico, a redução da produção de citocinas inflamatórias e inibição da ativação neutrofílica agiriam no componente inflamatório da doença, principal mecanismo por detrás do agravamento da infecção (RECOVERY COLLABORATIVE GROUP, 2021a).

Pesquisas iniciais, *in vitro*, comprovaram a capacidade da azitromicina em inibir a replicação do SARS-COV-2. A concentração do fármaco nesse estudo é passível de ser alcançada nos pulmões com doses de 500 mg diárias da medicação, o que gerou entusiasmo na comunidade científica e embasou a realização de uma série de estudos clínicos muito robustos, tendo em vista o refinamento metodológico e amostral (ECHEVERRÍA-ESNAL *et al.*, 2020).

A iniciativa RECOVERY, conduzida pelo NIH *(National Institutes of Health)* inglês em conjunto com a universidade de Oxford, buscou avaliar uma série de tratamentos no contexto da COVID-19. Nesse sentido, a azitromicina foi estudada através de um estudo randomizado,

controlado e aberto em que 7.763 doentes hospitalizados por suspeita de COVID-19 ou doença confirmada laboratorialmente foram divididos entre um grupo controle (em que o tratamento padrão era sintomático e suportivo) e um grupo em que a intervenção era o tratamento padrão associado a administração por 10 dias de 500 mg diárias do fármaco. O desfecho primário analisado foi mortalidade global em 28 dias, em que não houve diferenças entre o grupo placebo e controle. Os desfechos secundários (tempo de permanência hospitalar, necessidade de ventilação mecânica e morte por COVID-19) também não demonstraram que o macrolídeo em questão possui benefícios em relação ao tratamento padrão (RECOVERY COLLABORATIVE GROUP, 2021a).

Outros estudos, com menor poder estatístico, também buscaram avaliar a eficácia da terapia com azitromicina na COVID-19. O estudo multicêntrico PRINCIPLE distribuiu de forma aleatória 1.362 pessoas com suspeita ou confirmação de COVID-19, e, como no estudo anterior, tinha como proposta uma dosagem diária de 500 mg de azitromicina, porém por 3 dias. O grande diferencial desse trabalho foi selecionar uma amostra proveniente da comunidade e com risco aumentado para desfechos desfavoráveis secundários a COVID-19, tais como idosos com mais de 65 anos ou aqueles maiores de 50 anos e com comorbidades associadas. Os desfechos primários foram a mortalidade, internações hospitalares e relato subjetivo de melhora dos sintomas. Nenhum desses parâmetros foi afetado de forma substancial pela intervenção farmacológica, de modo com que os autores da pesquisa também corroboram com a não utilização dessa medicação como uma rotina nos casos de COVID-19 (PRINCIPLE TRIAL COLLABORATIVE GROUP, 2021).

Um estudo brasileiro denominado COALITION II buscou estudar o efeito da terapia com azitromicina nos pacientes com manifestações respiratórias graves da COVID-19. Dessa forma, com uma amostra de 397 pacientes, comparou-se o tratamento padrão (diferentemente dos demais estudos, o tratamento padrão na ocasião previa uso de 400 mg duas vezes ao dia de hidroxicloroquina por um período de 10 dias) com o padrão associado ao macrolídeo. O desfecho primário foi dado pela avaliação de uma escala objetiva de *status* clínico após 15 dias do início da terapia, já o desfecho secundário mais importante no estudo foi a mortalidade após 29 dias de intervenção. Quando comparado ao tratamento padrão, o uso da azitromicina não se associou a nenhuma diferença nos desfechos estudados (FURTADO, 2020).

O uso de azitromicina como terapia padrão para casos de COVID-19, seja a doença leve ou grave, não se mostrou benéfica em termos de desfechos clínicos. Tendo em vista seus potenciais malefícios, principalmente relacionados a aquisição de resistência bacteriana, a terapia com o macrolídeo em questão deve ser restrita apenas para aqueles doentes com suspeita de infecção bacteriana associada.

Hidroxicloroquina/Cloroquina

A Cloroquina é uma droga antimalárica, da classe das 4-aminoquinolinas, desenvolvida em 1934. A Hidroxicloroquina, sua análoga, foi desenvolvida em 1946 e é utilizada no tratamento de doenças autoimunes como o Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) e a Artrite Reumatoide, assim como no tratamento da malária.

Sabe-se que ambas as drogas possuem a capacidade de elevar o pH endossomal e,

consequentemente, inibir a fusão do SARS-CoV-2 com a membrana celular do hospedeiro, além de interferir na ligação do vírus com o receptor celular pela inibição da glicosilação da Enzima Conversora de Angiotensina-2 (ECA-2), a qual é fundamental neste processo químico (RECOVERY COLLABORATIVE GROUP, 2020). Estudos *in vitro* demonstraram que tanto a Cloroquina quanto a Hidroxicloroquina bloqueiam a atividade do SARS-CoV-2 prevenindo a liberação do genoma viral (LIU *et al*., 2020; WANG, M. *et al*, 2020). Além de tais mecanismos, uma consideração gerada pela comunidade científica é a de que, por ambas as drogas possuírem caráter imunomodulador, elas poderiam ser capazes de auxiliar nos mecanismos inflamatórios da doença e corresponder em seu tratamento. Apesar de tantas teorias e hipóteses acerca da eficácia desses medicamentos no tratamento da Covid-19, os mais recentes estudos e ensaios clínicos comprovam, por hora, a falta de evidência de que Cloroquina e Hidroxicloroquina possam vir a tratar a doença.

Em um estudo randomizado, controlado e aberto realizado pela iniciativa RECOVERY, no Reino Unido, a Hidroxicloroquina não reduziu a mortalidade em 28 dias quando comparada ao tratamento usual do grupo controle (baseado no manejo de sintomas e suportivo) em pacientes hospitalizados. Curiosamente, os pacientes tratados com a Hidroxicloroquina apresentaram maior tempo de internação e, dentro daqueles pacientes que não foram submetidos à ventilação, apresentaram maior risco de ventilação mecânica e óbito, comparados àqueles submetidos ao tratamento padrão (RECOVERY COLLABORATIVE GROUP, 2020).

No Brasil, Cavalcanti *et al*. conduziram um ensaio controlado, randomizado, multicêntrico e aberto em 55 hospitais envolvendo pacientes hospitalizados nos quais a Hidroxicloroquina isolada ou em combinação com Azitromicina não resultou em melhores desfechos clínicos para os pacientes. Ademais, percebeu-se que eventos adversos como elevações de enzimas hepáticas e prolongação do intervalo-QT foram mais comuns em pacientes submetidos ao tratamento alternativo quando comparado ao padrão (CAVALCANTI *et al*., 2020).

Estudou-se também a possibilidade de prevenção da Covid-19 a partir do uso de Hidroxicloroquina em pacientes pós-exposição ao SARS-CoV-2. Neste contexto, a droga funcionaria como um método profilático para que a doença não evoluísse após a contaminação. Um ensaio randomizado e aberto foi realizado na Espanha envolvendo indivíduos assintomáticos que tiveram contato com pacientes que apresentaram RT-PCR (*Reverse Transcription–Polymerase Chain Reaction*) positivo. A análise incluiu 2.314 indivíduos, divididos em 2 grupos, em que um grupo receberia a droga e o outro receberia o cuidado padrão (sem terapia específica). O desfecho primário foi a confirmação do PCR e a Covid-19 sintomática em 14 dias. Os resultados se mostraram similares quanto à incidência da doença e confirmação do RT-PCR (5,7% e 6,2%; razão de risco 0,86; intervalo de confiança de 95%, 0,52 a 1,42). Além disso, a Hidroxicloroquina apresentou maior incidência de efeitos adversos (56,1% x 5,9%) e não esteve associada à menor incidência de transmissão do SARS-CoV-2 (MITJÁ *et al*., 2020).

Estudo semelhante foi realizado nos Estados Unidos e Canadá, através de um ensaio randomizado, duplo-cego e controlado testando a Hidroxicloroquina como um profilático pós-exposição. Um grupo de pacientes recebia placebo, enquanto o outro era submetido à droga. O desfecho primário era a incidência de, ou a confirmação laboratorial de Covid-19, ou

sintomas compatíveis com a doença em 14 dias. Dos 821 pacientes participantes, 87.6% reportaram a exposição de alto risco pelo contato com indivíduo confirmadamente diagnosticado com a doença. A incidência do aparecimento da doença nestes pacientes não foi significativamente diferente entre os dois grupos (2,4% de diferença, IC 95%, P= 0,35). Novamente os efeitos colaterais foram maiores no grupo em que foi administrada a Hidroxicloroquina (40,1% x 16,8%). O estudo mostrou, mais uma vez, que o medicamento não previne a doença (BOULWARE *et al*., 2020).

Conclui-se, a partir de todos os estudos supracitados, que não foram encontradas evidências suficientes que demonstrassem a eficácia da Hidroxicloroquina, tanto na prevenção quanto no tratamento da Covid-19. Reiteramos que há espaço para que novos estudos sejam realizados para a possível aplicação deste medicamento nos pacientes da Covid-19, mas que, por hora, não há recomendações científicas para tal. Partindo disso, o renomado Painel de Diretrizes de Tratamento do Covid-19, realizado pela NIH (*National Institutes of Health*), dos Estados Unidos, orienta para a não utilização do medicamento (NIH, 2021b).

Ivermectina

A ivermectina é um fármaco anti-helmíntico que foi introduzido no mercado em 1981, primeiramente para uso veterinário. Trata-se de uma droga muito segura, usada como tratamento de primeira linha em muitas infecções filariais. Em termos bioquímicos, é um agente semissintético derivado de substâncias naturais, as avermectinas, obtidas a partir de um microorganismo actinomicético. A forma de administração é oral e o medicamento possui meia vida de 11 horas (RANG *et al*., 2016).

Alguns resultados preliminares com essa droga, principalmente em estudos *in vitro*, mostraram resultados que apesar de pouco conclusivos, chamaram bastante atenção em meio ao contexto de corrida global por um medicamento eficaz contra a infecção pelo SARS-CoV-2. Em estudos recentes, a ivermectina demonstrou a capacidade *in-vitro* de inibir a replicação de alguns virus de RNA de fita simples, como virus da Dengue, zika virus, virus da febre amarela e outros (CHACCOUR *et al*., 2020).

Recentemente Caly *et al*. reportou um potencial benefício da ivermectina no tratamento da COVID-19, o que gerou repercussão imediata da comunidade científica. O estudo foi realizado *in vitro*, onde a droga demonstrou ser um potente inibidor da replicação viral do SARS-CoV-2 (CALY *et al*., 2020). No entanto, nesse experimento a dosagem utilizada foi o equivalente a 50 a 100 vezes a concentração máxima obtida no plasma de um ser humano após a administração de uma dose única de 200 µM/kg da ivermectina (dose normalmente usada para o controle da Oncocercose) (CHACCOUR *et al*., 2017).

Além dos resultados ainda inconclusivos a respeito da real eficácia da ivermectina, já existem outros estudos que advogam contra o seu uso de maneira "*off-label*" para o tratamento da COVID-19. Estudos em modelos animais demonstraram potencial risco de neurotoxicidade (MÉNEZ *et al*., 2012). Tal efeito adverso é facilmente prevenido pela presença de Barreira Hematoencefálica (BHE) intacta e funcionante, no entanto pacientes em estado hiperinflamatório podem apresentar aumento da permeabilidade endotelial na BHE, levando a uma possível predisposição a eventos neurotóxicos (VARATHARAJ & GALEA 2017; POYIADJI, 2020) Além disso, alguns antirretrovirais que veem sendo utilizados no

tratamento da COVID-19 são potentes inibidores do Citocromo P450 3A4 (CYP3A4), a principal via de metabolização da ivermectina, o que aumentaria a biodisponibilidade desse fármaco de maneira indesejada. E, por fim, de acordo com as evidências que existem até o momento os níveis de ivermectina com atividade efetiva contra o SARS-CoV-2 não seriam alcançadas sem doses extremamente altas com potencial aumento da toxicidade (CHACCOUR *et al*., 2020).

Em contrapartida, evidências de estudos recentes em modelos animais demonstraram que uma semana após a administração do medicamento por via oral, foram encontrados níveis de ivermectina três vezes maiores no tecido pulmonar do que no plasma. Resultados como esse deixam a porta aberta para pesquisas futuras, em particular para o uso da ivermectina no tratamento das infecções virais das vias aéreas (LESPINE *et al*., 2005; CHIU *et at.*, 1989).

Até o momento, a grande maioria das diretrizes contra a COVID-19 não recomenda o uso da ivermectina no tratamento da COVID-19. A *Infectious Diseases Society of America* não recomenda o uso desse fármaco fora do contexto de ensaios clínicos para o tratamento da COVID-19 (IDSA, 2021). Já o NIH (*National Institutes of Health)* declara que a luz das evidências atuais não há possibilidade de se advogar a favor ou contra o uso desse medicamento e que mais estudos são necessários para o esclarecimento (NIH, 2021c). As diretrizes para tratamento e diagnóstico da COVID-19 do Ministério da Saúde publicadas no dia 07 de maior de 2020 declara que ainda não existem evidência clínicas suficientes para fazer qualquer recomendação a respeito do uso da ivermectina para o tratamento da COVID-19. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020).

Heparina/Outros anticoagulantes

Em um estudo coorte realizado em abril/2020 com 184 pacientes, demonstraram a prevalência de eventos trombóticos em 31% dos pacientes com Covid-19 admitidos na Unidade de Tratamento Intensivo (UTI), incluindo Trombose Venosa Profunda (TVP) e trombose arterial, na ordem de 27% e 3,7%, respectivamente, tendo a TEP como complicação mais frequente a despeito da tromboprofilaxia padronizada adequada em todos os pacientes (KLOK, 2020). Em outro estudo *post-mortem*, as necropsias de pacientes que morreram com Covid-19 demonstraram presença de trombos na vasculatura pulmonar com frequência nove vezes maior do que a de pacientes com Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS) por influenza (ACKERMANN, *et al*., 2020). Embora ainda não existam evidências concretas acerca da incidência dos eventos trombóticos em pacientes com Covid-19, eventos dessa natureza são marca registrada da infecção (OXLEY, *et al*., 2020) e estratégias terapêuticas adequadas continuam em atualização (CHEST, 2020).

A fisiopatologia sobre como a doença promove os eventos trombóticos não é bem elucidada, mas os pulmões dos pacientes com Covid-19 demonstram todos os pilares da tríade de Virchow: hipercoagulabilidade, lesão endotelial e estase sanguínea. São observados nesses pacientes em estágios iniciais da coagulopatia níveis elevados de fibrinogênio, dímero-d, angiopoietina II, fator VIII, fator de Von Willebrand além de existirem evidências de lesão endotelial direta do vírus ao infectar as células (ACKERMANN *et al*., 2020; CONNORS *et al*., 2020). Nesse contexto, foi observado que valores elevados de dímero-d se relacionam com prognósticos piores (TANG *et al*., 2020).

A apresentação clínica inicial difere da Coagulação Intravascular Disseminada (CIVD) por não apresentar sangramentos. Além disso, o tempo de tromboplastina parcial ativada, o tempo de protrombina e a contagem de plaquetas não se apresentam tão alterados e não são marcadores fidedignos de gravidade como na coagulopatia induzida por sepse (TANG *et al*., 2020). Contudo, foi visto que existe evolução como em um espectro para a CIVD. Nesse contexto, a Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia (ISTH) recomenda a monitorização do tempo de tromboplastina parcial ativada, tempo de protrombina, contagem de plaquetas e de fibrinogênio, tal qual é recomendado para CIVD.

A Sociedade Americana de Hematologia (ASH), o Colégio Americano de Médicos do Tórax (CHEST) e a ISTH recomendam o tratamento com anticoagulantes em doses profiláticas para todos os pacientes admitidos no hospital, incluindo UTI, e que não possuam contraindicações - sangramento ativo, plaquetas abaixo de 25.000. Não existem evidências de boa qualidade que sustentem ou contraindiquem o uso de dose terapêutica nos pacientes sem TEP ou TVP, sendo, portanto, recomendado a individualização de cada caso, avaliando o risco de trombose em contraponto ao risco de sangramento. A respeito da escolha do fármaco, apenas a CHEST recomenda o uso específico de Heparina de Baixo Peso Molecular (HBPM) ou fondaparinux em detrimento da Heparina Não Fracionada (HNF), para pacientes internados na enfermaria; pacientes na UTI, orientam para HBPM e HNF em detrimento da fondaparinux. Justificam que, na ausência de evidências, o uso de HBPM traz menos exposição a equipe. Também advoga contra o uso dos Novos Anticoagulantes Orais (NOACs) em qualquer nível de cuidado hospitalar por considerar alto o risco de rápido declínio clínico e as possíveis interações medicamentosas com demais medicações que o paciente possa estar em uso. A tromboprofilaxia mecânica deve ser usada apenas se houver contraindicação à terapia farmacológica. É importante notar que a lacuna de conhecimento sobre os mecanismos fisiopatológicos envolvidos na gênese trombótica e as poucas evidências de qualidade disponíveis dificultam a adoção de estratégias de cuidado bem estabelecidas e fundamentadas.

Para os pacientes com TVP ou TEP manifesta, a CHEST recomenda contra o uso generalizado de terapia trombolítica sistêmica, sendo esta resguardada aos pacientes com instabilidade hemodinâmica ou de disfunção cardíaca direita. Advoga contra, ainda, o uso de trombólise guiada por cateter em qualquer situação. O tratamento anticoagulante desses pacientes deve dar preferência ao uso de HBPM ou fondaparinux, sendo o uso de HNF preconizado para pacientes com alto risco de sangramento, com descompensação hemodinâmica franca ou com probabilidade de descompensação por TEP e que a terapia de revascularização possa ser necessária. O evento deve ser considerado como “TEP provocada” e a anticoagulação deve ser mantida por três meses com antagonistas de vitamina K, NOACs ou HBPM. Para pacientes com TVP ou TEP tratados em regime ambulatorial, a terapia com NOACs pode ser utilizada na ausência de interações medicamentosas. Cabe ressaltar que não existe nenhum escore clínico para risco de sangramento validado para a Covid-19 sendo, portanto, recomendado que seja utilizado o protocolo da instituição ou outros escores validados para coagulopatias (CHEST, 2020).

Ao momento da confecção deste capítulo, vários ensaios clínicos estão em andamento para avaliar as principais lacunas de conhecimento, tais quais: a eficácia do uso de anticoagulação plena em detrimento da profilática; validação de

escores de riscos para trombose e sangramento em pacientes com Covid-19; e, elucidação de biomarcadores fidedignos para maus desfechos. Destacamos os ensaios REMAP-CAP, ACTIV-4, and ATTACC (NCT 02735707,04505774 e 04372589, respectivamente). A atual conjuntura de esforços desmedidos para compreender e elaborar estratégias de cuidados ante o Sars-Cov-2 exige atualização contínua do conhecimento e é esperado que ocorram modificações nessas recomendações com o surgimento de melhores evidências (CHEST, 2020).

Outros

Existem vários estudos em andamento sobre diversos outros medicamentos para possivel manejo da COVID-19.

O fapiravir, inibidor da enzima RNA polimerase, usado em tratamento da influenza em alguns paises asiaticos demosntrou benefício em alguns ensaios (IVASHCHENKO *et al.*, 2020), porém os fatores de confusão envolvidos, como a administração de outros agentes imunomoduladores faz com que esse resultado seja interpretado cautelosamente, não havendo indicação atual de uso terapêutico ou profilático (KIM, 2021).

Os interferons também entraram na lista de fármacos com possíveis benefícios, após ser verificado atividade *in vitro* contra o Sars-Cov-2 (CLEMENTI *et al.*, 2020), todavia, até aqui, o maior estudo multinacional sobre o tema não evidenciou beneficio (KIM, 2021).

Inibidores da interleucina 1 também estão sendo avaliados, como o anakira, que apresentou redução da taxa de mortalidade em pacientes internados inicialmente com ventilação não invasiva (CAVALLI *et al.*, 2020). Todavia, estudos maiores e ramdomizados em pacientes leves e moderados não apresentou benefício (CORIMUNO-19, 2021).

O Lopinavir-ritonavir, apesar de apresentar atividade *in vitro* contra a COVID-19 (GRONEBERG, 2005), também não demonstrou benefícios em pacientes hospitalizados, o uso do fármaco em casos leves e ambulatoriais não foi avaliado.

O uso dos anticorpos monoclonais bamlanivizimab mais etesevimabe é recomendado por algumas entidades, em caráter emergencial, para paciente leve/moderado, com risco aumentado para piora clinica, que não esteja em uso de oxigenio suplementar, em regime ambulatorial (NIH, 2021c; DYNAMED, 2021), na dose de 700 mg e 1.400 mg, respectivamente. Todavia, as recomendacoes apresentam ressalvas importantes, como dados incompletos sobre preditores de resposta clínica, ausência de dados sobre a eficácia da dose aprovada (que é diferente da dose utilizada no estudo original) pelo FDA (*U.S. Food and Drugs Administration*).

A Suplementação com Vitanina D ganhou importância por sua possível participação no processo de imunidade contra o COVID-19. Alguns estudos interacionais associaram níveis séricos mais baixos de vitamina D aos pacientes internados em UTI, quando comparados aos níveis séricos de pacientes em enfermaria. Todavia, os fatores de risco identificados para carência da vitamina são, em grande parte, semelhantes a fatores de risco da COVID-19, como diabetes e obesidade, tornando-os confundidores importantes nos estudos. Assim, com base nas evidencias disponíveis, a suplementação da vitamina continua apenas para indicaççoes formais, nos casos de carência identificada, e não para tratamento específico da COVID-19 (KIM, 2021).

Estudos recentes também sugerem a suplementação de Zinco como alternativa

terapêutica devido as propriedades imunomoduladoras e antivirais do mineral, ele tem o potencial de ser um tratamento de suporte em pacientes com COVID-19. Foi sugerido que a suplementação de zinco pode aumentar a eficácia de outros tratamentos atualmente também sob análise, como a hidroxicloroquina. Foi demonstrado que a suplementação de zinco é capaz de diminuir os sintomas relacionados a COVID-19, como infecção do trato respiratório inferior. Sugere-se que esses efeitos são devidos a inibição da ligação e da replicação viral, e podem ser relevantes para COVID-19. Um ensaio clínico registrado na Austrália tem investigado o uso da administração intravenosa de zinco em indivíduos com COVID-19 (SHAKOOR *et al.*, 2021). A suplementação de zinco pode ter um efeito positivo durante a infecção por COVID-19. No entanto, faltam ensaios clínicos acerca da terapêutica contra COVID-19, assim o mineral não é indicado fora de ensaios clínicos.

A colchicina também foi colocada como um dos medicamentos com possível efeito terapêutico para a doença. Resultados de um estudo grego sugerem um aumento da sobrevida livre de doenças, no entanto, sem alterar mortalidade global. Ainda associou mais efeitos adversos, como a diarreia, ao uso do fármaco (DEFTEREOS *et al.*, 2020). Assim, não há recomendação padrão para o uso da colchicina entre as diversas bases de evidencias médicas.

CONCLUSÃO

A pandemia de COVID-19 está sendo, sem dúvida, um dos maiores desafios que humanidade e a ciência já enfrentaram no decorrer da história. Além do próprio vírus, diversas tensões em todos os âmbitos sociais e políticos eclodiram, levando ao questionamento do próprio conhecimento científico e intensificando a busca por soluções rápidas para o controle da doença. Nesse contexto, diversas pesquisas foram e estão sendo feitas para a busca de fármacos e de vacinas eficientes. Todavia, como em todos os tratamentos, é necessário seguir as evidências e o método científico, a fim de se estabelecer protocolos eficazes e seguros para todos os pacientes. Assim, esperamos que esse capítulo tenha servido como um guia, a luz das evidências atuais, para a revisão dos melhores tratamentos disponíveis.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BOULWARE, D.R. *et al*. A Randomized trial of hydroxychloroquine as postexposure prophylaxis for covid-19. New England Journal of Medicine, v. 383, n. 6, p. 517-525, 2020.

CALY, L. *et al*. The fda-approved drug ivermectin inhibits the replication of sars-cov-2 in vitro. Antiviral Research, [S.L.], v. 178, p. 104787, 2020.

CAVALCANTI, A.B. *et al*. Hydroxychloroquine with or without azithromycin in mild-to-moderate covid-19. The New England Journal of Medicine, v. 383, n. 21, p. 2041–52, 2020.

CAVALLI G, *et al*. Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: a retrospective cohort study. Lancet Rheumatology, v.2, p.e325, 2020.

CHACCOUR, C. *et al*. Ivermectin and covid-19: keeping rigor in times of urgency. The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene, v. 102, n. 6, p. 1156-1157, 2020.

CHACCOUR, C. *et al*. Ivermectin to reduce malaria transmission I. Pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations regarding efficacy and safety. Malaria Journal, v. 16, n. 1, p. 161, 2017.

CHAI, K.L. *et al*. Convalescent plasma or hyperimmune immunoglobulin for people with COVID-19: a living systematic review. The Cochrane database of systematic reviews, v. 10, 2020.

CHIU SH, L.A.Y. Metabolism and tissue residues. Ivermectin and Abamectin. Springer-Verlag, p.131-143, 1989.

CLEMENTI, N, *et al*. Interferon-β-1a inhibition of severe acute respiratory syndrome-coronavirus 2 in vitro when administered after virus infection. Journal Infection Diseases, p.222:722, 2020.

CORIMUNO-19. Collaborative group. Effect of anakinra versus usual care in adults in hospital with covid-19 and mild-to-moderate pneumonia (CORIMUNO-ANA-1): a randomised controlled trial. Lancet, p.9:295, 2021.

DEFTEREOS, S.G. *et al*. Effect of colchicine vs standard care on cardiac and inflammatory biomarkers and clinical outcomes in patients hospitalized with coronavirus disease 2019: the grecco-19 randomized clinical trial. JAMA network open, v. 3, n.6, p.e2013136, 2020.

DYNAMED. Management of COVID-19. EBSCO Information Services, 2020. Disponível em: https://www.dynamed.com/management/management-of-covid-19. Acesso em: 2 abr. 2021.

ECHEVERRÍA-ESNAL, D. *et. al* Azithromycin in the treatment of covid-19: a review. Expert Review of Anti-infective Therapy, v.19, p.147 – 163, 2021.

FURTADO, R.H.M. Azithromycin in addition to standard of care versus standard of care alone in the treatment of patients admitted to the hospital with severe COVID-19 in Brazil (COALITION II): a randomised clinical trial. The Lancet, v. 396, p. 959 – 967, 2020.

GANDHI, R.T. The multidimensional challenge of treating coronavirus disease 2019 (covid-19): remdesivir is a foot in the door. Clinical Infectious Diseases, 2020. Disponível em: https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciaa1132/5879440. Acesso em: 30 mar. 2021.

GORDON, A.C. *et al*. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19. MedRxiv, p. 2021.01. 07.21249390, 2021.

GRIFFITH, B. Covid-19–associated Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy: imaging feature**s.** Radiology**,** v. 296, n. 2, p. 119-120, 2020.

GRONEBERG, D.A. *et al*. Treatment and vaccines for severe acute respiratory syndrome. Lancet Infection Disease, v. 5, p.147, 2005.

HEROLD T. *et al*. Elevated levels of IL-6 and CRP predict the need for mechanical ventilation in COVID-19. Journal of Allergy and Clinical Immunology, v. 146, n. 1, p. 128-136. e4, 2020.

IDSA. Infectious Diseases Society of America. Guidelines on the treatment and management of patients with covid-19, 2021. Disponível em: https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/. Acesso em: 30 mar. 2021.

IVASHCHENKO, A.A. *et al*. AVIFAVIR for treatment of patients with moderate covid-19: interim results of a phase ii/iii multicenter randomized clinical trial. Clinical Infection Diseases, 2020.

KIM, A.Y. & GANDHI, R.T. COVID-19: Management in hospitalized adults. Em: Hirsch, MS, editor. UpToDate in WALTHAM, M.A., 2021. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/covid-19-management-in-hospitalized-adults. Acesso em: 30 mar. 2021.

LESPINE, A. *et al*. Influence of route of administration on efficacy and tissue distribution of ivermecvtin in goat. Vet Parasitology, v.128, p. 251-260, 2005.

LIU, J. *et al*. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting sars-cov-2 infection in vitro. Cell Discovery, v. 6, p. 16, 2020.

MAIR-JENKINS J. *et. al*. Safety update: covid-19 convalescent plasma in 20,000 hospitalized patients. Mayo Clinic proceedings, v. 95, n.9, p.1888–1897, 2020.

MAIR-JENKINS, J. *et al*. Convalescent plasma study group. the effectiveness of convalescent plasma and hyperimmune immunoglobulin for the treatment of severe acute respiratory infections of viral etiology: a systematic review and exploratory meta-analysis. The Journal of infectious diseases, v.211, n.1, p. 80–90, 2015.

MATTHAY, M.A. *et al*. Acute respiratory distress syndrome. Nature Reviews Disease Primers, v. 5, n. 1, p. 18, 2019.

MÉNEZ, C. *et al*. Relative neurotoxicity of ivermectin and moxidectin in mdr1ab (−/−) mice and effects on mammalian gaba(a) channel activity. Plos Neglected Tropical Diseases, [S.L.], v. 6, n. 11, p. 1883, 2012.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Diretrizes para diagnóstico e tratamento da COVID19 (versão 04), maio, 2020. Disponível em: https://portaldeboaspraticas.iff.fiocruz.br/wp-content/uploads/2020/05/Sumario-Covid19-V4-8.04.pdf. Acesso em: 9 abr. 2021.

MITJÀ, O. *et. al*. A Cluster-Randomized Trial of Hydroxychloroquine for Prevention of Covid-19. The New England Journal of Medicine, 2020.

NGUYEN, A.A. *et. al*. Immunoglobulins in the treatment of covid-19 infection: Proceed with caution! Clinical immunology, v. 216, 2020.

NHS. Interleukin-6 inhibitors (tocilizumab or sarilumab) for hospitalised patients with COVID-19 pneumonia (adults), 2021. Disponível em: https://www.cas.mhra.gov.uk/ViewandAcknowledgment/ViewAlert.aspx?AlertID=103144. Acesso em: 12 abr. 2021.

NIH. Antiviral drugs that are approved or under evaluation for the treatment of covid-19, 2021a. Disponível em: https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/antiviral-therapy/. Acesso em: 30 mar. 2021.

NIH. The covid-19 treatment guidelines panel's statement on the emergency use authorization of the bamlanivimab plus etesevimab combination for the treatment of covid-19, 2021b. Disponível em: https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/statement-on-bamlanivimab-plus-etesevimab-eua/. Acesso em: 30 mar. 2021.

NIH. What's new. COVID-19 Treatment Guidelines, 2021c. Disponível em: https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/whats-new/ Acesso em: 30 mar. 2021 .

PASIN, L. *et al.* Corticosteroids for patients with coronavirus disease 2019 (covid-19) with different disease severity: a meta-analysis of randomized clinical trials. Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia, v. 35, n. 2, p. 578–584, 2021.

PETER, W. *et al.* Tocilizumab in patients admitted to hospital with covid-19 (recovery): preliminary results of a randomised, controlled, open-label, platform trial. Merdrxiv, 2021. Disponível em: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.02.11.21249258v1.full.pdf. Acesso em: 12 abr. 2021.

POYIADJI, N. *et, al.* Principle trial collaborative group. Azithromycin for community treatment of suspected COVID-19 in people at increased risk of an adverse clinical course in the UK (PRINCIPLE): a randomised, controlled, open-label, adaptive platform trial. The Lancet, v. 397, p. 1063 – 1074, 2021.

RANG, H.P. Rang and dale farmacologia. Elsevier, v.8, 2016.

RECOVERY COLLABORATIVE GROUP. Azithromycin in patients admitted to hospital with covid-19 (recovery): a randomised, controlled, open-label, platform trial. The Lancet, v. 397, p. 605 – 612, 2021a.

RECOVERY COLLABORATIVE GROUP. Dexamethasone in hospitalized patients with covid-19. The New England Journal of Medicine, v. 384, n. 8, p. 693–704, 2021b.

RECOVERY COLLABORATIVE GROUP. Effect of hydroxychloroquine in hospitalized patients with covid-19. New England Journal of Medicine, v. 383, n.21, p. 2030–40, 2020.

SALAMA, C, *et al.* Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. New England Journal of Medicine, v.384, p.20-30, 2021.

SCOTT, L.J. Tocilizumab: A review in rheumatoid arthritis. Drugs, v. 77, n. 17, p. 1865-1879, 2017.

SHAKOOR, H. *et al.* Immune-boosting role of vitamins D, C, E, zinc, selenium and omega-3 fatty acids: Could they help against COVID-19? Maturitas, v.143, p.1-9, 2021.

STONE, J.H. *et al.* Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 New England Journal of Medicine, v. 383, n. 24, p. 2333-2344, 2020.

REACT (THE WHO RAPID EVIDENCE APPRAISAL FOR COVID-19 THERAPIES WORKING GROUP); Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis. JAMA, v. 324, n. 13, p. 1330, 2020.

U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). Disposições sobre a autorização de uso emergencial de plasma convalescente no tratamento de pacientes hospitalizados por COVID-19, 2021. Disponível em https://www.fda.gov/media/141477/download. Acesso em: 12 abr. 2021.

VAN PAASSEN, J. *et al.* Corticosteroid use in covid-19 patients: a systematic review and meta-analysis on clinical outcomes. Critical Care, v. 24, n. 1, p. 696, 2020.

VARATHARAJ, A. & GALEA, I. The blood-brain barrier in systemic inflammation**.** Brain, Behavior, And Immunity, v. 60, p. 1-12, 2017.

VEIGA, V.C. *et al.* Effect of tocilizumab on clinical outcomes at 15 days in patients with severe or critical coronavirus disease 2019: randomised controlled trial. BMJ, v.2021, p.372: n84, 2021.

WANG, M. *et al*. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-ncov) in vitro. Cell Research, v. 30, n.3, p. 269–71, 2020.

WHO. Living guidance COVID-19 Clinical management, 2021. Disponível em: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-prophylaxes-2021-1. Acesso em: 30 mar. 2021.

Capítulo 42

O USO INTERDISCIPLINAR POR AUTOMEDICAÇÃO DA VITAMINA D NA COVID-19

IZE AMANDA PEREIRA MARQUES[1]
JAYANE MENDES SARAIVA[2]
KESSIA VITORIA SILVA SOUSA[3]
LETÍCIA LUDWIG SOUSA[3]
LETÍCIA MARIA CAIXETA[1]
LUMA MATOS CARVALHO[3]
MARÍLLIA DE FREITAS MACHADO[3]
SÍLVIA FERNANDA PEREIRA MARQUES[3]

[1]Acadêmica de Medicina do Centro Universitário Atenas.
[2]Acadêmica do Curso de Medicina do Centro Universitário UnirG.
[3]Acadêmica de Medicina da Faculdade Morgana Potrich.

Palavras-chave: Colecalciferol; Automedicação; Infecções por coronavírus.

INTRODUÇÃO

Foi em 2019 na província de Hubei na China que surgiu o primeiro caso de Covid-19 causado pelo SARS-CoV-2 (OLIVEIRA *et al.*, 2020). Observa-se que o aparecimento do novo Coronavírus é responsável por acometer cerca de 131.487.572 pessoas em todo o mundo. Consequentemente, foram registradas mais de 2.857.702 mortes de acordo com dados da Organização Mundial da Saúde - OMS (OMS, 2021). O espectro completo de Covid-19 varia de doenças leves e autolimitadas do trato respiratório a pneumonia progressiva grave, falência de múltiplos órgãos e morte. Esse fato intensificou o processo de automedicação em que as pessoas têm buscado alternativas para combater esse problema. Assim, o uso de medicamentos por conta própria ou por indicação de indivíduos não habilitados para o tratamento da doença, sem avaliação prévia do profissional médico tem acontecido com a vitamina D, uma vez que ela tem a finalidade de garantir uma variedade de funções metabólicas.

Embora há evidências de que a automedicação é um hábito no Brasil em qualquer época do ano, o medo devido ao isolamento social tornou-se ainda maior, face as propagações de notícias pela mídia sobre consequências e mortalidade da doença. Com isso, as pessoas passaram a utilizar ainda mais vitaminas a fim de aumentar a imunidade, ocorrendo, portanto, um aumento exorbitante da venda dessas substâncias (SILVA; PONCIANO; & LUZ 2020). Assim, torna-se evidente que suplementos de vitamina D podem ser adquiridos sem receita médica em farmácias, mercados de alimentos, mercearias e em outras lojas de varejo em forma geral, com apresentação e dosagem variadas, sendo alguns com formulações não regulamentadas ou licenciadas (LIM & THADHANI, 2019). Outrossim, é notório que há estudos que informam que a vitamina D pode reduzir taxas de replicação viral, além da concentração de citocinas pró-inflamatórias que atuam por mecanismos de estimulação de defensinas e catelicidinas, além de diminuir lesões no revestimento dos pulmões, que levam a pneumonia.

Por se tratar de uma infecção viral respiratória, a vitamina D atua amenizando os riscos do trato respiratório de três maneiras: mantendo junções próximas, impedindo a chegada de células no parênquima pulmonar; morte pela indução de mecanismos antivirais e diminuição da produção de citocinas pró-inflamatórias pela função imunomoduladora e anti-inflamatória (FERNANDES *et al.*, 2020). Sabe-se também que a deficiência dessa vitamina pode levar a síndrome do desconforto respiratório agudo, além de aumentar a taxa de letalidade em indivíduos idosos quando a concentração de 25 (OH) D é menor (CRUZ; MOURA & DANTAS, 2020). É sabido que, o processo de envelhecimento é responsável pela redução da imunidade e da síntese de vitamina D endógena, justificando a alta suscetibilidade dos idosos em relação às morbimortalidades pela Covid-19 (FERNANDES *et al.*, 2020).

Todavia, os resultados positivos da suplementação são incertos. Mesmo com os efeitos da vitamina D em relação aos ossos, a suplementação dela não está relacionada a um menor risco de fraturas em pessoas mais velhas, não sendo, portanto, mais recomendada. Entretanto, discute-se sobre a importância de estudos clínicos adicionais relacionados à eficácia e concentração da vitamina D para o tratamento efetivo. Sabe-se, no entanto, que apesar de parecer inofensiva, o uso inadequado dela pode gerar danos como problemas gastrintestinais, metabólicos, além de efeitos adversos, responsáveis por agravar ainda mais,

a Covid-19 (OLIVEIRA *et al.*, 2020). Outro fator é a ocorrência de quadros de intoxicação, com grave aumento do cálcio e fosfato circulante, repercutindo em vários órgãos do corpo. Os principais sintomas observados são vômitos, perda de apetite, alta ingestão hídrica, poliúria, perda de peso e obstipação intestinal (GRUPO COVID-19, 2020).

Há casos de hipervitaminose D decorrentes do excesso de suplementação. Em contrapartida, o limite superior de ingestão diária de vitamina D necessária para causar toxicidade leva em consideração a origem genética responsável pela maior susceptibilidade a exposição de vitamina D (AMORIM *et al.*, 2019). Em um estudo recente, foram analisados resultados de testes de COVID-19 que estão associados as diferenças nos níveis de vitamina D de 30 ng/mL ou mais, incluindo para brancos e negros.

Os achados deste estudo avaliam que níveis mais baixos de vitamina D (<20 ng/mL) estão associados a um risco aumentado de resultados de testes positivos para COVID-19 e fornecem evidências de que o risco de COVID-19 também é aumentado para indivíduos negros com um nível de vitamina D de 30 a menos de 40 ng/mL em comparação com indivíduos com um nível de vitamina D de 40 ng/mL ou superior (MELTZER *et al.*, 2021). Desse modo, foi repercutido que tais vitaminas baixas aumentariam as chances de um possível teste positivo para COVID-19. Entretanto, o que auxiliaria a população, se tornou um invés, visto que parte da população relacionou o excesso de vitamina D as menores chances de contrair o vírus, ocasionando sérios problemas com a automedicação.

O presente estudo objetivou correlacionar a automedicação pela vitamina D na COVID-19. Além disso, observar se há evidências estabelecidas sobre seu uso na prevenção, bem como a importância da supervisão médica e realização de mais estudos para esclarecimento das lacunas existentes.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão de literatura do tipo sistemática, baseada em artigos originais e obtidos na íntegra. A busca dos estudos foi realizada através da Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), acessando as bases de dados desta. Para a pesquisa dos artigos foram utilizados a descrição dos termos dos Descritores em Ciência da Saúde (DeCS): Colecalciferol; automedicação; infecções por Coronavírus; acesso a informação. Foram utilizados como critérios de inclusão, pesquisas disponíveis de forma integral e gratuita em meio eletrônico, em uma ou mais das bases da BVS, que tenham sido publicados no período de janeiro de 2018 a abril de 2021, nos idiomas português e inglês e que fossem realizados com seres humanos. Resumos, anais de conferências, cartas ao editor, capítulos de livros, revisões de literatura, portal pebmed Portal, Organização Pan-Americana da (OPAS) e relatos de casos. Os artigos que não estivessem de acordo com os critérios de inclusão, foram excluídos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Todos os dias são confirmados novos casos de Covid-19 em todo o mundo, uma doença infecciosa causada pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2) e tem como principais sintomas febre, cansaço e tosse seca. Alguns pacientes podem apresentar dores, congestão nasal, dor de cabeça, conjuntivite, dor de garganta, diarreia, perda de paladar e/ou olfato, erupção cutânea na pele ou descoloração dos dedos das mãos ou dos pés. Esses sintomas geralmente são leves e começam gradualmente. Algumas pessoas são infectadas, mas apresentam apenas sintomas

muito leves. A maioria das pessoas (cerca de 80%) se recupera da doença sem precisar de tratamento hospitalar. Uma em cada seis pessoas infectadas por COVID-19 fica gravemente doente e desenvolve dificuldade de respirar. As pessoas idosas e as que têm outras condições de saúde como pressão alta, problemas cardíacos e do pulmão, diabetes ou câncer, têm maior risco de ficarem gravemente doentes. No entanto, qualquer pessoa pode pegar a COVID-19 e ficar gravemente acometida (OPAS, 2021).

E com o aumento dos casos, mostrado na Tabela 42.1, principalmente no Brasil, que mostrou uma diferença exorbitante em relação a outros países, como exemplo o Canadá, contatando um maior descontrole da Saúde Pública, gerando um conjunto de medo juntamente com preocupação em contrair o vírus, aumentando progressivamente a automedicação da população. Consequentemente, nota-se que a vitamina D é uma vitamina solúvel em gordura encontrada em diversos alimentos, entre eles, salmão e ovos. Além da síntese da vitamina D, que desencadeia quando os raios ultravioletas B do sol atingem a pele e é convertida em sua forma ativa 25-hidroxivitamina D, também é produzida pelo sistema endógeno e encontrados em suplementos dietéticos, entre vários alimentos que adicionaram vitamina D. Esta vitamina participa da regulação do crescimento e diferenciação celular, prevenindo a proliferação e metástase das células cancerosas (OLIVEIRA *et al.*, 2020).

A vitamina D é essencial para o metabolismo do cálcio, uma vez que estimula a absorção de cálcio nos ossos, ajudando a prevenir a osteoporose e promovendo o fortalecimento das articulações; além de ajudar no combate à hipertensão e no controle de peso, contendo importante papel no funcionamento adequado da tireoide e na secreção de insulina pelo pâncreas. Conjuntamente, influencia o sistema imunológico, sendo responsável por aumentar a funcionalidade das células responsáveis por destruir os invasores do sistema imunológico, atuando no tratamento de doenças autoimunes e no processo de diferenciação celular, sendo que a falta deste nutriente pode favorecer 17 tipos de câncer. Esta substância ainda age na secreção hormonal e em diversas doenças crônicas, como o diabetes *mellitus* tipo 2. Além de possuir efeitos antiproliferativos em linfócitos T, contribuindo com a expressão de interferon tipo 1, e ter ação inibitória sob as citocinas pró-inflamatórias. Seu consumo é essencial para as gestantes, pois a sua falta pode provocar abortos no primeiro trimestre e hipertensão arterial no final da gravidez, além de aumentar as chances de a criança nascer autista. Portanto, a vitamina D tem sido receitada como fator de proteção para diversos problemas de saúde, que vão desde a hipertensão ao diabetes, passando pelo enrijecimento das artérias. Por todos esses motivos, ela se tornou sinônimo do "nutriente da longevidade".

Entretanto, novos estudos apontam que o excesso de vitamina D no organismo também pode ser deletério, e o que poderia trazer apenas benefícios, se torna um dos males que surgiram atualmente, juntamente com a pandemia provocada pelo SARS-Cov-2, sendo muito indicada para prevenção, inclusive para paciente já confirmados por Covid-19. Em contrapartida, o que não imaginavam que o medo de muitos faria com que a automedicação com doses aleatórias e com tempo indeterminado traria grandes prejuízos, visto que tais vitaminas são de fácil acesso e baixo preço, gerando uso abusivo de suplementos pelas pessoas sem acompanhamento médico, em consequência da carência de informações incluída ao medo.

Desta forma, vale ressaltar que a hipovitaminose causada pela vitamina D pode se acumular no tecido adiposo e produzir efeitos tóxicos, sendo a calcificação, a manifestação mais comum, podendo até comprometer o sistema cardiovascular. Logo, o excesso de vitamina D pode promover uma maior concentração de cálcio no sangue, que por sua vez promove a calcificação das artérias do corpo, incluindo coração, cérebro e rins. A calcificação é o primeiro passo para a formação de placas ateroscleróticas nas artérias, causando o seu entupimento e as suas prejudiciais consequências, como o infarto, o derrame e a falência dos rins, além da superdosagem dessa substância provocar a formação de cálculos renais e calcificação das articulações.

Já se sabe que níveis baixos de vitamina D são prejudiciais ao coração, contudo, um estudo da Universidade Johns Hopkins constatou que os níveis de vitamina D acima do normal no sangue também são responsáveis pelo aumento do risco de inflamações cardíacas. Ainda não estão claros os motivos dos níveis mais altos de vitamina D causarem essas inflamações e aumentarem o risco cardíaco, mas a principal hipótese é que isso ocorra pelo fato da vitamina D promover a maior concentração de cálcio no sangue, promovendo a calcificação das artérias do corpo, como coração, cérebro e rins, causando inflamação nos órgãos correspondentes. A recomendação diária de vitamina D para uma mulher adulta, de acordo com o *U.S. Dietary Reference Intake* (DRI), é de 600 UI/dia, que pode ser obtido a partir da exposição da pele dos braços e pernas ao sol por 15 a 20 minutos por dia. Entretanto, a recomendação varia de acordo com a idade e o sexo e como forma de prevenir doenças e manter a massa óssea, a vitamina D é importante para todas as idades.

.

Tabela 42.1. Painel do coronavírus da OMS (covid-19). Atualizado no dia 06 de abril de 2021.

	Casos relatados nas últimas 24h	Casos – total cumulativo	Mortes relatadas nas últimas 24	Mortes – total cumulativo	Dose de vacinas administradas
Global	434.047	131.487.572	6.640	2.857.702	604.032.357
Brasil	31.359	12.984.956	1.240	331.433	19.474.264
Argentina	9.955	2.393.492	93	56.199	4.023.017
Uruguai	3.853	117.757	30	1.101	705.353
Canadá	0	1.000.545	0	23.050	5.690.380
França	10.793	4.757.381	228	96.260	10.453.534
Portugal	0	823.335	0	16.879	1.691.535
Reino Unido	2.762	4.362.154	26	126.862	35.014.074
China	41	102.949	0	4.851	139.970.000

Se a pessoa apresentar deficiência de vitamina D por muito tempo, a tendência é o aumento da insulina, problema que pode evoluir para o diabetes *mellitus* tipo 2 e aumento dos níveis de triglicerídeos no sangue. A partir da análise de todos os artigos obtidos na íntegra, obteve como resultado o aumento da vitamina D devido a automedicação. Portanto, depois de exames clínicos e laboratoriais for necessário fazer suplementação de vitamina D, esta medida precisa ser bem acompanhada através de orientações quanto aos hábitos saudáveis para a sua produção natural no organismo, além da realização de exames laboratoriais periódicos para o seu controle, evitando-se assim a sua superdosagem no organismo. É preciso ficar atento aos riscos associados ao uso de suplementos vitamínicos sem necessidade, especialmente a vitamina D. Logo, as pessoas que tomam suplementos de vitamina D precisam ter certeza de que essa suplementação é necessária, ou seja, é fundamental o acompanhamento médico.

CONCLUSÃO

Sabe-se que os casos de Covid-19 provocados pelo SARS-Cov2 são considerados uma fase epidêmica classificando-a como uma emergência em saúde pública de cunho e importância internacional no mais elevado nível de alerta do regulamento sanitário. Esta pandemia atingiu e se espalhou na velocidade da luz, uma vez que atingiu seis continentes num tempo de três meses. Logo, a entronização e a circulação do novo coronavírus em espaços laborais constitui, portanto, um contexto de transmissão comunitária de caráter antrópico. Sabe-se que a gravidade da doença e mortalidade se relaciona a comorbidades. Dentre os grupos notados, são discutidos o comprometimento da doença com aquelas pessoas com baixos níveis de vitamina D. Desse modo, embora o uso da automedicação seja considerado hábito no país em diversas épocas e períodos, com o atual isolamento social que desencadeou medo e ansiedade, principalmente, pela veiculação de notícias infelizes, tornou-se uma prática ainda mais intensificada.

Neste momento, observa-se ser uma oportunidade para muitas pessoas na tentativa de combater o novo coronavírus por meio de suplementação. Assim, a vitamina D, tem sido uma das substâncias rotineiras, uma vez que há facilidade na aquisição dela e por apresentar promessas de garantir uma variedade de funções metabólicas, como aumentar a imunidade. Há estudos condizentes sobre o uso dessa substância que afirmam ser ela capaz de reduzir taxas de replicação viral, amenizando riscos do trato respiratório. Explicam que a vitamina D apresenta vários mecanismos pelos quais reduzem o risco de infecção microbiana e morte.

Ademais, é importante ressaltar que a deficiência dessa vitamina pode levar à síndrome do desconforto respiratório agudo. Esse fato, leva em consideração uma maior incidência de infecções respiratórias agudas, por meio de uma ligação hipotética entre a sazonalidade e a baixa quantidade de vitamina D. Mas, em contrapartida, o uso prolongado pode desenvolver problemas renais e gastrointestinais. Ademais, foi investigado as concentrações de 25-hidroxivitamina D no plasma por meio de uma coorte de pacientes da Suíça. Assim, conclui-se que a suplementação da vitamina D3 seja útil para tratar a Covid-19, prevenir sintomas mais agravantes, além de reduzir o vírus no trato respiratório superior.

Entretanto, o uso em excesso interagindo com outras drogas podem causar danos. Por isso, é necessário reafirmar a importância da procura médica, bem como políticas públicas para reduzir a venda exorbitante e

consequentemente o alto consumo que podem fortalecer o genoma viral do novo coronavírus capaz de desencadear reações adversas a curto e médio prazo, podendo, inclusive, culminar em morte. Portanto, ensaios clínicos randomizados e estudos populacionais necessitam assim, ser realizados com a finalidade de confirmar observações preliminares, bem como hipóteses, doses apropriadas, concentrações séricas de 25 (OH) D e presença de quaisquer problemas de segurança.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMORIM, S.S. *et al*. Intoxicação por vitamina d em paciente idosa: Relato de caso. Geriatrics, Gerontology and Aging, v.13, p. 173, 2019.

CRUZ, A.A.; MOURA, J.P.; DANTAS, R.P.S. Análise da eficácia imunológica da utilização da vitamina D em pacientes infectados com novo coronavírus (sars-cov-2) e também para fins profiláticos contra a infecção de covid-19. Revista JRG de Estudos Acadêmicos, v. 3, p. 718, 2020.

FERNANDES, C.C.B.S. *et al*. O papel da vitamina d na infecção pelo coronavírus sars-cov-2: revisão da literatura. Brazilian Journal of Health Review, v. 3, p. 9092, 2020.

GRUPO COVID-19. Não é recomendável o uso de vitamina d para prevenção ou tratamento do covid-19. Rede CoVida, 2020. Disponível em: https://redeaps.org.br/wp-content/uploads/2020/04/Nota-Tecnica-Vitamina-D.pdf. Acesso em: 03 abr. 2021.

LIM, K. & THADHANI, R. Toxicidade da vitamina d. Brazilian Journal of Nephrology, v. 42, n.2, 2019.

MELTZER, D.O. *et al*. Association of vitamin d levels, race/ethnicity, and clinical characteristics with covid-19 test results. JAMA network open, v. 4, n. 3, p. e214117-e214117, 2021.

OLIVEIRA, E.S. As duas faces da vitamina d como terapia adjuvante na covid-19. InterAmerican Journal of Medicine and Health, v. 3, 2020.

OMS. Painel do coronavírus da oms (covid-19). Word Health Organization, 2021. Disponível em: https://covid19.who.int/. Acesso em: 06 abr. 2021.

SILVA, C.Y.A.B.; PONCIANO, A.K.B; LUZ, D.C.R.P. Automedicação durante a pandemia da covid-19. Revista e-ciência, v. 8, p. 1, 2020.

OPAS. Organização Pan-Americana da Saúde. Folha informativa sobre COVID-19, 2021. Disponível em: https://www.paho.org/pt/covid19#:~:text=dificuldade%20de%20respirar.-,As%20pessoas%20idosas%20e%20as%20que%20t%C3%AAm%20outras%20condi%C3%A7%C3%B5es%20de,19%20e%20ficar%20gravemente%20doente. Acesso em: 06 abr. 2021.

Capítulo 43

COAGULAÇÃO INTRAVASCULAR DISSEMINADA NO CONTEXTO DA COVID-19

BÁRBARA GISELLY ZANON COELHO[1]
BRUNA TAFURI LOBATO CAMPOS[1]
TOMÁS ELAWAR SILVIANO BRANDÃO[2]
GABRIELLE SILVEIRA VILAÇA[1]
VIVIAN COSTA MORAIS DE ASSIS[2]

[1]Discente – Medicina do Centro Universitário de Belo Horizonte.
[2]Discente – Medicina da Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais.

Palavras-chave: Covid-19; Coagulopatia; Coagulação intravascular disseminada.

INTRODUÇÃO

A COVID-19 acomete mais de um milhão de pessoas no mundo, e devido à sua rápida disseminação e à dificuldade do seu controle, ela foi declarada situação de pandemia pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em 2020. Essa doença gerou e ainda gera caos humanitários na saúde e trouxe grandes desafios para o meio científico, tanto para o seu diagnóstico quanto para o seu tratamento. Nesse sentido, o seu agente etiológico, o vírus conhecido por SARS-CoV-2 infectou milhões de pessoas ao redor do mundo, e, desde o seu surgimento até o momento atual, os números de indivíduos acometidos só aumentam. No Brasil, por exemplo, até o dia 11 de abril de 2021, foram confirmados 13.482.023 casos e 353.137 óbitos (BRASIL, 2021). Nesse cenário, a hospitalização é necessária em até 20% dos pacientes infectados por SARS-CoV-2, e até 10% deles terão indicação de internação em terapia intensiva por necessidade de suporte hemodinâmico e ventilatório. Além disso, os pacientes que desenvolvem as formas moderada e grave da doença apresentam manifestações decorrentes de acometimento do sistema respiratório, com quadro clínico variando de pneumonia leve a síndrome do desconforto respiratório agudo grave (ASAKURA & OGAWA, 2021).

As complicações, em geral, ocorrem entre o 7º e o 12º dia da doença. A Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA) é a manifestação clínica mais grave e caracteriza-se por hipoxemia, infiltrado pulmonar bilateral e fenótipos variáveis de apresentação, como o perfil de complacência pulmonar normal e baixo potencial de recrutamento pulmonar até o perfil de baixa complacência pulmonar e alto potencial de recrutamento pulmonar. Estudos demonstram que essas consequências pulmonares não são as únicas manifestações da COVID-19, pois o SARS-CoV-2 possui receptores celulares em diferentes tecidos, o que permite o aparecimento, sem um critério ainda conhecido, de sintomas extrapulmonares, tais como lesão renal aguda, miocardite, lesões cerebrais e *rash* cutâneo. Nesse viés, pesquisas indicam que 20% a 30% dos pacientes terão complicações cardiovasculares, como isquemia miocárdica, síndrome coronária aguda, miocardite, arritmias, insuficiência cardíaca e choque. A insuficiência renal ocorre em aproximadamente 30-50% dos pacientes críticos infectados pelo SARS-CoV-2 e 30% deles necessitarão de terapia de substituição renal (ASAKURA & OGAWA, 2021). Além disso, trombose e danos a órgãos extrapulmonares também são observados sem a presença comprovada do vírus nos tecidos, postulando-se que a infecção pelo SARS-CoV-2 envolva também uma intensa resposta inflamatória, com estado de hipercoagulabilidade e isquemia, agravados por hipoxemia (NASCIMENTO *et al.*, 2020).

Diante dessa realidade, índices laboratoriais têm sido usados para se estudar o curso da COVID-19. O marcador laboratorial dímero-D, por exemplo, um produto da degradação da fibrina, quando elevado, tem sido associado a maior taxa de mortalidade. De acordo com estudos descritivos, destaca-se o papel do estado de hipercoagulabilidade na fisiopatologia da COVID-19 em pacientes graves, uma vez que o nível de dímero-D tem sido encontrado elevado em pacientes que evoluem com um pior prognóstico, como para estágios de Coagulação Intravascular Disseminada (CIVD). Além disso, a fase da doença em que ocorre o desenvolvimento de SDRA e a piora do padrão radiológico é marcada pela elevação expressiva de dímero-D, podendo ser observado, nos casos mais graves, injúria miocárdica e coagulação

intravascular disseminada (CIVD) (NASCIMENTO *et al.*, 2020). Ao se destacar esse âmbito hemodinâmico, acresce-se a esses conhecimentos que, além desse marcador, outros exames têm sido usados para entendimento do estado de coagulação dos pacientes contaminados pela COVID-19, dentre eles: contagem de plaquetas, tempo de protrombina, D-dímero, fibrinogênio e tempo parcial de tromboplastina (YANG *et al.*, 2020).

Nesse cenário, a CIVD é, atualmente, definida como uma síndrome adquirida, caracterizada pela ativação difusa da coagulação intravascular, levando à formação e deposição de fibrina na microvasculatura. Tal condição é associada a diversas entidades clínicas, sobretudo a infecções que levam à septicemia com relatos de coagulopatia, como as relacionadas à COVID-19, doença pelo novo coronavírus SARS-CoV-2. Em tal perspectiva, os fatores mais importantes que precedem esse distúrbio do sistema de coagulação durante a sepse aparentam ser as citocinas inflamatórias liberadas em consequência à infecção pelo coronavírus (SEIDU *et al.*, 2020).

Diante desses conhecimentos e da conjuntura atual da pandemia pelo SARS-CoV-2, o objetivo deste estudo foi produzir e atualizar reflexões acerca do envolvimento hemodinâmico na COVID-19 e suas complicações hematológicas, que podem cursar com quadros graves de CIVD. Essa discussão vem ao encontro da necessidade de se promover novos ensaios científicos e consequentemente terapias inovadoras para essa doença ainda nova para o meio científico.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa realizada no período de dezembro de 2020 a abril de 2021, por meio de pesquisas sobretudo nas bases de dados: *PubMed*, *Scielo*, *Google Acadêmico* e *Medline*.

Foram utilizados os descritores: "coagulação intravascular disseminada"; "SARS-CoV-2"; "*COVID-19 and coagulopathy*", "*COVID-19 and haematological*". Desta busca foram encontrados 35 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas Português e Inglês; publicados no período de março de 2020 a abril de 2021 e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, estudos do tipo revisão e de pesquisa, disponibilizados na íntegra. Posteriormente, foi contemplado um artigo datado de 2007 que foi essencial para o esclarecimento de parte dos resultados. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após os critérios de seleção restaram 16 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Junto ao uso de artigos científicos, também foram usados livros didáticos relacionados com a temática estudada. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando: A COVID-19 e suas repercussões hemodinâmicas, CIVD: Etiologia e Aspectos Fisiopatológicos e CIVD no contexto da COVID-19.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A COVID-19 e suas repercussões hemodinâmicas

A doença COVID-19 é causada pelo vírus SARS-CoV-2 (*Severe Acute Syndrome Coronavirus 2*), conhecido como o novo coronavírus. Esse vírus possui apenas uma fita

de RNA, e ele infecta sobretudo o trato respiratório, por meio, principalmente, de inalação de partículas virais. A sua capacidade de infecção se dá pela presença de receptores celulares corporais, em diferentes sítios anatômicos, que reconhecem, sobretudo via a forma membranar da Enzima Conversora de Angiotensina 2, a ECA-2, certas partículas do vírus, como as glicoproteínas *Spikes*, presentes em seu envelope viral. Além dessa interação pela ECA-2, outra proteína tem se mostrado importante para a endocitose do vírus nas células do hospedeiro, as proteínas TMPRSS2, que parecem facilitar esse movimento de entrada do vírus nas células (ALMEIDA *et al.*, 2020; GÓMEZ-MESA *et al.*, 2021; IBA; CONNORS & LEVY, 2020; LAI *et al.*, 2020; PONTI *et al.*,2020).

Essa enfermidade geralmente cursa com um maior quadro respiratório, uma vez que nos pulmões existe uma ostensiva concentração desses receptores ECA-2, o que induz, nesses casos, sintomas majoritariamente gripais, como febre, dispneia, cefaleia, tosse, mialgia e diarreia. No entanto, o SARS-CoV-2 também pode infectar diferentes sítios corporais, sobretudo em razão da presença de receptores ECA-2 e de proteínas TMPRSS2 em outros tecidos, como coração, endotélio de vasos sanguíneos e rins. Essa situação pode desencadear manifestações extrapulmonares da COVID-19, como miocardite, anosmia, tontura, *rash* cutâneo, conjuntivite aguda, lesão renal aguda, linfopenia e coagulopatias, como o Tromboembolismo Pulmonar (TEP) e a Coagulação Intravascular Disseminada (CIVD) (ALMEIDA *et al.*, 2020; GÓMEZ-MESA *et al.*, 2021; LAI *et al.*, 2020; MINA *et al.*, 2020; PONTI *et al.*, 2020).

Nesse sentido, as consequências derivadas dessa infecção pelo SARS-CoV-2 depende principalmente da virulência do vírus, e da reação individual de cada paciente infectado. No momento em que há o supracitado reconhecimento entre o vírus e as proteínas celulares teciduais, é promovida uma resposta inflamatória de caráter sistêmico, com a produção de diversas citocinas inflamatórias, em um fenômeno denominado "tempestade de citocinas". Estudos demonstram que, em pessoas contaminadas pelo coronavírus, em um estágio severo da doença, há um grande desbalanço principalmente das citocinas IFN-gama, IL-6, IL-10, situação que induz um pior prognóstico para a doença em curso (ALMEIDA *et al.*, 2020; IBA *et al.*, 2020; PONTI *et al.*, 2020).

Esse fenômeno pode ser mais intenso em diferentes indivíduos, o que varia o quadro clínico do paciente. Por exemplo, pacientes em estado crítico, geralmente cursam com uma intensa produção de citocinas pró-inflamatórias, com altos níveis de DAMPs, isto é, Padrões Moleculares Associados ao Dano, e com danos ao endotélio vascular. Nesse viés, embora essas moléculas estejam sendo produzidas para a defesa do hospedeiro ao vírus, elas podem induzir diversos danos teciduais, bem como desarranjos na cascata de coagulação do indivíduo (IBA *et al.*, 2020).

Ao se destacar essa perspectiva hemodinâmica, acredita-se, até o momento, que, em pacientes graves pela COVID-19, há prejuízos diretos ao endotélio vascular, pela afinidade do vírus com receptores ECA-2 locais, bem como há prejuízos indiretos, induzidos sobretudo pelas citocinas circulantes, que, podem, por exemplo, aumentar a expressão de fatores teciduais, o que torna o endotélio mais ativado para cascata de coagulação (IBA *et al.*, 2020; MINA *et al.*, 2020). Essas manifestações circulatórias geralmente cursam com uma linfopenia acentuada, de forma semelhante a outras doenças virais. Segundo Lai *et al.* em

uma metanálise realizada com 24 estudos, observou-se que, em 2.507 pacientes com COVID-19 avaliados, 56.5% cursaram com linfopenia, e 32.3% em estado grave possuíram trombocitopenia, sendo isso derivado, possivelmente, do consumo de plaquetas para a coagulação sanguínea. Além disso, estudos demonstram uma elevação nos índices de D-dímero, de tempo de protrombina e do tempo de tromboplastina parcial ativada em pacientes com COVID-19. Esses marcadores da coagulação indicam um grande risco de complicações trombóticas induzidas pelo novo coronavírus, o que aparenta ser mais comum em pacientes graves (LAI *et al.*,2020; MINA *et al.*, 2020).

Devido ao estudo da fisiopatologia da COVID-19 ser concomitante ao seu surgimento, não são ainda conhecidos, detalhadamente, os mecanismos exatos que incitam distúrbios na coagulação sanguínea pelo SARS-CoV-2. No entanto, é conhecido que os pacientes com tal doença são mais propícios a essas consequências devido às repercussões na fisiologia corporal que esse vírus pode provocar. Ademais, sabe-se que grupos específicos são mais susceptíveis a essas consequências, como pessoas com comorbidades, tais como hipertensão, diabetes, obesidade e doenças cardiovasculares. Junto a isso, sabe-se que o desenvolvimento dessas coagulopatias indicam um pior prognóstico, o que justifica a necessidade de maior atenção a pacientes envolvidos nesse cenário, principalmente com o acompanhamento direto dos índices laboratoriais para coagulação, sobretudo contagem de plaquetas, tempo de protrombina, D-dímero, fibrinogênio e tempo parcial de tromboplastina (YANG *et al.*, 2020).

Do ponto de vista dos marcadores, o dímero-D é o mais usado para se avaliar a relação da COVID-19 com as coagulopatias associadas. Essa molécula é um produto da degradação do polímero de fibrina pela plasmina e, portanto, serve como prova do estado trombogênico de pacientes de COVID-19 em fase severa, uma vez que níveis elevados de dímero-D são frequentemente observados nesses pacientes (36% a 46,4% dos casos) (YANG *et al.*, 2020). Contudo, é importante ressaltar que, apesar de o dímero-D elevado ser bastante prevalente em pacientes com a doença severa, ele não é um indicador de severidade, uma vez que suas altas concentrações dependem da degradação dos trombos formados, processo tal que é diminuto nos casos mais graves. Em outros termos, a concentração de dímero-D não é diretamente proporcional ao grau de severidade da doença e pode ser bastante variável (ASAKURA & OGAWA, 2021). No entanto, quando um paciente é hospitalizado, sob suspeita ou confirmação da COVID-19, o mais indicado é um acompanhamento do perfil de coagulação, repetindo os índices de D-dímero, tempo de protrombina e contagem de plaquetas a cada 2-3 dias. Geralmente, os valores desses índices variam de 7 a 11 dias após o início dos sintomas, ou de 4 a 10 dias de internação (GÓMEZ-MESA *et al.*, 2021).

Nesse sentido, pode-se dizer, até o momento, que a COVID-19 pode induzir quadros de hipercoagulabilidade, de ativação de plaquetas e de disfunções endoteliais. Segundo Toshiaki Iba, Jean Connors e Jerrold Levy estudos *pós-mortem* em pacientes acometidos pelo coronavírus demonstraram a presença desses danos endoteliais, associados a trombose de vasos de pequeno a médio calibre em pulmões (IBA; CONNORS & LEVY, 2020). Tais repercussões dessa doença podem ser semelhantes à Síndrome de Ativação Macrofágica (MAS) e à síndrome hemafagocítica ou Linfo-Histiocitose Hemofagocítica (HLH), doenças resultantes de

uma circulação excessiva de citocinas inflamatórias, que levam a desordens na coagulação, como observado na COVID-19. Em relação aos exames laboratoriais supracitados, essas repercussões hemodinâmicas têm tido apresentação variável: aparentemente, em fases iniciais da doença ela provoca aumento do D-dímero, dos níveis de fibrinogênio, de Fator de Von Willebrand e de fator VIII, mas pode se apresentar com níveis normais de tempo de protrombina, de tempo parcial de tromboplastina e de contagem de plaquetas. Portanto, uma avaliação criteriosa e individual, principalmente em unidades de terapia intensiva é essencial para se evitar possíveis coagulopatias (GÓMEZ-MESA *et al.*, 2021; IBA; CONNORS & LEVY, 2020).

E qual a justificativa para tantas reverberações na coagulação sanguínea, pela COVID-19 em diferentes tecidos? Sabe-se que, por exemplo nos pulmões, o dano alveolar provocado pela ação direta do SARS-CoV-2, nos alvéolos pulmonares se soma ao desbalanço na microcirculação local, o que fomenta, em peso, as disfunções respiratórias da doença. Como consequência disso, autópsias em pacientes contaminados têm demonstrado presença de coágulos nas artérias pulmonares, com presença de dano alveolar difuso e formação de membrana hialina local. Essas repercussões sustentam a ideia de que a ação viral nos vasos dificulta fortemente a fisiologia vascular normal, que, consegue, em estado de hemostasia, regular o tônus vascular, a adesão de células e a coagulação sanguínea, sobretudo pela atividade do óxido nítrico. Esse gás, ao se difundir pelas células endoteliais, consegue prevenir, por exemplo, a agregação plaquetária e a migração de células inflamatórias para a parede dos vasos. Contudo, em células lesionadas, como as contaminadas pelo SARS-CoV-2, não há esse equilíbrio anticoagulante bem determinado, o que pode alterar o quadro para um endotélio vascular pró-trombótico. Junto a lesão vascular causada pela endocitose do novo coronavírus, tais células endoteliais também sofrem com o desbalanço que ocorre com o receptor ECA-2, o qual, perde a sua função no controle dos níveis de angiotensina II, já que a célula está contaminada. Com isso, há uma maior vasoconstrição, somada à redução da produção de óxido nítrico pelo endotélio, o que o torna ainda mais trombogênico e ainda mais mal perfundido (IBA; CONNORS & LEVY, 2020).

Essas análises hematológicas permitem avaliar que a COVID-19, por meio principalmente da indução de intensas cascatas de inflamação e de desarranjos na coagulação pode induzir severas complicações, como eventos cardiovasculares agudos, coagulopatia induzida por sepse, a qual pode cursar com um quadro de Coagulação Intravascular Disseminada, conhecido como CIVD. Esta última possibilidade tem se mostrado muito prevalente em pacientes que vêm a óbito pela COVID-19 (GÓMEZ-MESA *et al.*, 2021). Normalmente, essa CIVD ocorre quando células endoteliais e células de defesa, como monócitos, são ativadas e induzem a liberação de citocinas inflamatórias que lesionam tecidos, que aumentam a expressão do fator tecidual e que secretam mais fator de Von Willebrand. Tal cenário aumenta a circulação de trombina, induz a ativação de plaquetas e estimula a fibrinólise (PONTI *et al.*, 2020). Esse cenário de fibrinólise pode ser resultado do andamento do próprio estado pró-trombótico induzido pela COVID-19, sendo que, em quadros de CIVD, pode induzir a sérias hemorragias. Nesse cenário, do ponto de vista laboratorial, o aparecimento de CIVD pelo coronavírus tem sido concomitante à níveis elevados de D-dímero, com ou sem trombose evidente, e com trombocitopenia e

prolongamento do tempo de protrombina (IBA; CONNORS & LEVY, 2020). Além disso, esse contexto de coagulopatias na contaminação pelo coronavírus pode ser fomentado pela própria imobilização do paciente em estado grave, que, em maior estado de inércia corporal, pode apresentar uma trombogênese já esperada para esses casos de manutenção da posição de decúbito por muitos dias (YANG *et al.*, 2020).

CIVD: etiologia e aspectos fisiopatológicos

A Coagulação Intravascular Disseminada (CIVD) é um quadro hematológico grave onde há a formação de múltiplos microtrombos (pequenos trombos formados na microcirculação, incluindo vênulas e capilares) por todo o corpo. Apesar de potencialmente poderem surgir em qualquer leito microvascular, são mais prevalentes em rins, pulmões, encéfalo, coração e glândulas endócrinas. Por serem formados na microcirculação e possuírem um diâmetro máximo igual ao do lúmen do vaso em foi formado, é mecanicamente impossível que tais microtrombos causem eventos embólicos (FILHO, 2016).

O que causa então a gravidade da CIVD? É importante ter em mente que os fatores de coagulação são limitados, pois são repostos lentamente pelo fígado e pela medula óssea ao longo de dias. Um episódio de CIVD, que pode ser insidioso, causa o consumo excessivo dos fatores disponíveis no sangue naquele momento para a formação dos inúmeros microtrombos (daí sinônimo coagulopatia de consumo), o que ativa o sistema fibrinolítico que os degrada posteriormente. Durante e após o episódio, o paciente apresenta, portanto, uma deficiência sistêmica dos fatores de coagulação, o que resulta em um estado de propensão importante a hemorragias, que normalmente acontecem (quadro chamado de diátese hemorrágica) e que podem culminar em um episódio de choque hipovolêmico e óbito. Pode-se dizer, portanto, que a CIVD possui uma fase trombótica e uma fase hemorrágica, que podem se sobrepor e frequentemente o fazem (FILHO, 2016).

Nesse âmbito, as causas da CIVD são múltiplas, incluindo condições obstétricas, oncológicas e infecciosas, mas deve-se ressaltar que comumente são causadas por condições inflamatórias sistêmicas, como pode ocorrer em pacientes contaminados pela COVID-19, em estado grave. No caso de infecções virais, o principal mecanismo que desencadeia CIVD é a liberação de PAMPs *(pathogen-associated molecular patterns)* e DAMPs *(damage-associated molecular pattern)* em escalas anormais, causando uma ativação excessiva da cascata de coagulação. Os PAMPs, como a sigla indica, são originários das próprias partículas virais. Já os DAMPs são causados pelo dano às células endoteliais, especialmente dos pulmões, que o vírus causa ao atravessar a membrana plasmática (IBA *et al.*, 2020). Ao lesar tais células, há a exposição do colágeno subendotelial, área extremamente trombogênica e há a liberação do fator de Von Willebrand, glicoproteína responsável por garantir a adesão plaquetária e precipitar a formação de trombos (KUMAR *et al.*, 2013).

No caso específico da COVID-19, o fenômeno da CIVD é tão localizado no pulmão que levam alguns autores a optar pelo termo Coagulopatia Intravascular Pulmonar (CIP) apesar de microtrombos em menor quantidade terem sido encontrados nos rins, fígado, coração e encéfalo em necrópsias de pacientes não-sobreviventes de COVID-19 (ASAKURA & OGAWA, 2021).

CIVD no contexto da COVID

Como anteriormente descrito, a COVID-19, é considerada uma doença que pode ter repercussões pulmonares e extrapulmonares e que cursa com um notável aumento de citocinas inflamatórias circulantes. Nesse sentido, o SARS-COV-2 também pode estar relacionado a eventos pró-trombóticos, pois tal teor inflamatório da doença, somado à possíveis lesões teciduais pela ação viral, pode repercutir em desbalanços na coagulação sanguínea, o que pode induzir a um aumento na coagulação sanguínea, situação, muitas vezes, concomitante ao aumento do indicador laboratorial D-dímero (MAI; PINTO & FERRI, 2020).

Nesse contexto, a infecção pelo COVID-19 pode resultar em coagulopatias, como a CIVD anteriormente descrita. Sabe-se, até o momento, da possibilidade dessa doença progredir para ativações inapropriadas da cascata de coagulação, que ao encaminhar para CIVD, pode progredir, em peso, para o óbito do paciente. Em tal contexto, os trabalhos de Tang *et al.* (2020), indicam que, em uma análise de 183 pacientes hospitalizados pela COVID-19, a taxa de mortalidade foi simultânea ao aumento de D-dímero, aumento da circulação de produtos da degradação da fibrina e o aumento do tempo de protrombina. Nesse estudo, 71,4% dos pacientes vieram a óbito e atingiram os critérios de CIVD segundo a Sociedade de Trombose e Hemostase. Ainda nesse estudo, somente 0.6% dos sobreviventes obtiveram avaliação para CIVD, segundo esses critérios. Esse cenário de CIVD ocorreu com um tempo mediano de quatro dias entre a admissão do paciente e o aparecimento de CIVD. Esses resultados indicam a severidade desse curso da COVID-19, e a grande prevalência de CIVD em pacientes contaminados, principalmente os que se encaminham para um estado grave (TANG *et al.*, 2020).

E quais são esses critérios validados para o diagnóstico de CIVD? Existe um sistema de escores específico para essa análise, que avalia: **1-** se o paciente possui doenças que possam evoluir para CIVD. Se ele tiver, é ideal que se faça a medição dos escores. Caso ele não tenha, não é necessário o uso do algoritmo; **2-** em quais níveis de coagulação ele se encontra, medindo-se laboratorialmente a contagem de plaquetas, o tempo de protrombina, fibrinogênio, monômeros solúveis de fibrina e produtos da degradação de fibrina. De acordo com a presença ou não de alterações nesses marcadores, deve-se montar o escore final, que dirá o risco para o desenvolvimento da CIVD (plaquetas- > 100, escore 0, <100 escore 1 e <50 escore 2; marcadores relativos à fibrina elevados, dentre eles D-dímero e produtos da degradação da fibrina,- sem aumento, escore 0, aumento moderado, escore 2, aumento elevado, escore 3; tempo prolongado de protrombina - < 3 segundos, escore 0, > 3 segundos e < 6 segundos, escore 1 e > 6 segundos, escore 2; níveis de fibrinogênio - > 1.0 g/L, escore 0 e < 1.0 g/L escore 1). Se a soma desses valores for maior ou igual a 5, há o risco de evolução para CIVD, o que demanda a repetição diária desses exames e desses escores. Se o resultado for menor que 5, o quadro apenas sugere que não haverá CIVD, sem possibilidade de confirmação da possibilidade. Nesse caso é adequado repetir os exames e escores nos próximos 1 a 2 dias da análise inicial (TOH & HOOTS, 2007). Ao transpor esses conceitos para o âmbito da COVID-19, pode-se pensar que o paciente grave contaminado pelo coronavírus apresenta, geralmente, a clínica, os fatores de risco associados, bem como alterações significativas nesses marcadores da coagulação supracitados, que devem ser avaliados de forma individual,

criteriosa e rigorosa. Logo, tal valor de 71,4% de óbitos por CIVD no estudo anteriormente citado demonstra a extrema prevalência dessa situação em pacientes graves, o que é, em peso, preocupante e requer uma atenção crucial dos pesquisadores (ASAKURA & OGAWA, 2021).

Esse cenário de coagulopatias na COVID-19 é similar ao de outras doenças virais que cursam com severas pneumonias virais, tais como a SARS, e a MERS-CoV, ambas provocadas por tipos diferentes de coronavírus. Além dessas, a H_1N_1 também pode provocar esse cenário de eventos pró-trombóticos, sendo inclusive que pacientes com H_1N_1 possuem 18% de risco a mais de desenvolver quadros de Trombose Venosa Profunda (TVP), quando comparado com pacientes com doenças que evoluem para síndrome do desconforto respiratório agudo, que não tenham infecção por H_1N_1 associada. Nesse sentido, o mais entendido é a grande influência do ambiente sistêmico pró-inflamatório nesses casos, que progridem com desequilíbrios na coagulação sanguínea. Para a COVID-19, por exemplo, essa parece ser a principal razão do desenvolvimento de coagulopatias, e não somente o dano específico do vírus ao endotélio vascular (WOOL & MILLER, 2021).

Nesse viés, um quadro arrastado e contínuo desses desbalanços na coagulação podem culminar na CIVD, como supracitado. Para esses casos de CIVD a análise laboratorial é essencial, sobretudo para a estratificação de risco dos pacientes contaminados pelo SARS-CoV-2 desenvolverem essa situação clínica, sendo o D-Dímero o marcador principal, pois, na maioria dos casos, os outros índices, como o tempo de protrombina, o tempo parcial de tromboplastina e a contagem de plaquetas, têm-se mostrado com alterações mínimas ou medianas na CIVD. Nesse viés, para se avaliar corretamente a progressão da COVID-19 para CIVD, foram propostos três estágios especiais de análise: **1º)** estágio com altos níveis de D-dímero; **2º)** estágio com altos níveis de D-dímero associados com os de tempos de protrombina e parcial de tromboplastina pouco prolongados, associado a trombocitopenia mediana e **3º)** estágio crítico, com esses marcadores sugerindo uma CIVD clássica. Segundo Geoffrey Wool e Jonathan Miller, essa trombocitopenia na COVID-19 pode estar associada, em pacientes graves, com níveis aumentados de plaquetas morfologicamente diferentes, com volume aumentado, e de frações imaturas de plaquetas na circulação, chamadas de plaquetas reticuladas, o que pode estar associado com a resposta dos megacariócitos para o intenso consumo de plaquetas que pode haver no curso evoluído da COVID-19. Tal presença de frações imaturas de plaquetas é perigoso, pois elas possuem uma capacidade aumentada de causar eventos trombóticos, já que são mais funcionais, mostrando níveis mais elevados de ativação em resposta a estímulos. Junto aos marcadores anteriormente expostos, o encontro dessas plaquetas na circulação pode ser outra justificativa para a possibilidade de coagulopatias na COVID-19, que podem evoluir para CIVD (WOOL & MILLER, 2021).

Ainda não se sabe explicar, completamente, o desenvolvimento desse quadro de CIVD em pacientes com COVID-19, sobretudo em razão do caráter ainda recente dessa doença. No entanto, tem-se observado a grande incidência de quadros de CIVD em pacientes graves, sobretudo aqueles que possuem alguma doença prévia que fomente a coagulação sanguínea, como pacientes com obesidade, hipertensão, diabetes e doenças respiratórias. Nesse sentido, sabe-se que obesidade grave, por exemplo, pode induzir a produção de substâncias especiais, como as adipocitocinas, as quais podem estimular um estado pró-inflamatório, concomitante a uma hipercoagulabilidade.

Logo, pacientes obesos, contaminados com COVID-19, possuem riscos ainda maiores de evolução para CIVD, sobretudo pela presença de uma importante doença de base que expõe os doentes a riscos mais efetivos (SEIDU *et al.*, 2020).

Sob a perspectiva do manejo da COVID-19 e suas consequências, a estratégia de tratamento utilizada deve ser variada segundo a severidade e o estágio de evolução da doença, e não deve ocorrer uma uniformização de atitudes terapêuticas. Nesse sentido, podem ser utilizadas diferentes terapias, dentre elas o uso de antivirais, sendo que em apenas estágios iniciais da doença esses fármacos têm-se mostrado promissores. Além dessa possibilidade, tem-se o uso de fármacos anticitocinas, do tipo anticorpos monoclonais, os quais parecem ser mais indicados com o avançar da doença, a fim de se controlar a tempestade de citocinas extremamente nociva que pode ocorrer durante a infecção pelo SARS-CoV-2 e que pode provocar sérias repercussões na coagulação sanguínea, como observado anteriormente. Por fim, em relação a coagulopatias o mais indicado atualmente para tratamento de tromboses e quadros de hipercoagulabilidade é o uso de heparina, sendo que a mais escolhida tem sido a de baixo peso molecular. Além dela, a heparina não fracionada também tem sido usada em alguns países. Um fármaco promissor que pode ser associado ao uso de heparina é o inibidor da serina-protease, chamado de Nafamostat, que pode inibir a atividade de enzimas proteolíticas, como plasmina e trombina, o que parece diminuir consequências sérias da CIVD, bem como tal fármaco parece conseguir bloquear a infecção celular do vírus da COVID-19 às células humanas (ASAKURA & OGAWA, 2021).

Diante dessas possibilidades terapêuticas, o manejo dessas coagulopatias é um intenso desafio, pois o uso de terapias de anticoagulação pode causar eventos hemorrágicos indesejados. Nesse cenário, a Sociedade Americana de Hematologia publicou no final de 2020 certas diretrizes que sugeriram o uso de anticoagulação de intensidade profilática no lugar de intensidade intermediária ou terapêutica em pacientes com COVID-19 em estado crítico, no qual não haja suspeita ou confirmação de tromboembolismo venoso. No entanto, esse uso de terapias de anticoagulação parecem não ser satisfatórias para se evitar o aparecimento de eventos de tromboembolismos venosos, que ocorrem sobretudo nos pulmões de pacientes contaminados (WOOL & MILLER, 2021). Apesar desse difícil manejo, segundo Mai *et al.* o uso de heparina tem proporcionado melhor prognóstico em pacientes com COVID-19, que possuem elevação de D-dímero, o que reforça a possibilidade do uso desse medicamento para se manejar complicações da COVID-19 (MAI, PINTO & FERRI, 2020). Como dito, esse uso deve ser feito de forma individualizada e cuidadosa, pois pacientes com COVID-19 grave podem evoluir com CIVD, situação que pode cursar naturalmente com hemorragias devido à exaustão dos fatores de coagulação. Embora na COVID-19 essas hemorragias não sejam comuns, elas podem ocorrer, o que retoma a necessidade de cuidado no momento da terapêutica de anticoagulação, a qual pode expor o paciente a riscos ostensivos de sangramentos indesejados. Esses cuidados são essenciais e o uso dessa terapia de anticoagulantes pode ser promissora, sobretudo pensando-se em microtromboses variadas nos pulmões, no curso de uma CIVD, as quais podem não ser detectadas em exames de tomografia computadorizada e serem, assim silenciosas (ASAKURA & OGAWA, 2021).

CONCLUSÃO

Nota-se que o estudo sobre a fisiopatologia da COVID-19 ainda é uma temática em pauta na ciência, sobretudo em virtude dessa doença ser ainda nova para a humanidade e os estudos científicos sobre ela serem concomitantes ao seu surgimento. Apesar disso, já se sabe que o SARS-CoV-2 pode aumentar a produção de citocinas inflamatórias, que resultam em ativação de fatores de coagulação teciduais, situação que pode culminar em sérias consequências sistêmicas, como a CIVD. Tal panorama de hipercoagulabilidade é derivado principalmente da ativação desregrada dos fatores de coagulação e do endotélio vascular, principalmente na circulação dos pulmões, que se tornam mais sujeitos ao desenvolvimento de coágulos. Laboratorialmente, esse estado de maior coagulação pode ser identificado pelo aumento expressivo do dímero-D, um indicador, que embora seja importante, pode apresentar valores oscilantes no curso da doença, podendo variar rapidamente.

Em razão disso, pacientes que evoluem gravemente para essas coagulopatias devem ser observados de perto, sobretudo em unidades de terapia intensiva, pois podem evoluir com pior prognóstico. Nesse sentido, esse curso da COVID-19 para a CIVD é ainda estudado por diversos pesquisadores, e parece ocorrer majoritariamente em pacientes graves. A fim de se mitigar essas intercorrências, o tratamento anticoagulante é o mais indicado hoje para pacientes que possuem aumento desse dímero-D, a fim de se evitar o agravamento ou aparecimento de distúrbios graves na coagulação, como a CIVD. No entanto, o ideal é uma individualização da terapia adotada, pois cada paciente pode cursar com quadros diferentes, que podem se alterar rapidamente. Além disso, sabe-se que existem diversos grupos de risco para a ocorrência de coagulopatias e nota-se que a CIVD é uma intercorrência séria e incidente majoritariamente em pacientes graves. Como supracitado, esses conhecimentos fisiopatológicos ainda estão em construção, o que demanda mais estudos e mais pesquisas científicas a fim de se encontrar melhores tratamentos e melhores terapias profiláticas que evitem o aparecimento de coagulopatias, como a CIVD no contexto da COVID-19.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALMEIDA, J. *et al*. Covid-19: fisiopatologia e alvos para intervenção terapêutica. Revista Virtual de Química, v. 12, p. 1-3, 2020.

ASAKURA, H. & OGAWA, H. Covid-19- associated coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. International Journal of Hematology, v.113, p. 45-47, 2021.

BRASIL. Painel Coronavírus. Ministério da Saúde. Disponível em: https://covid.saude.gov.br/. Acesso em: 12 abr. 2021.

FILHO, G.B. Bogliolo patologia. Editora Guanabara, v.9, 2016.

GÓMEZ-MESA, J. *et al*. Thrombosis and coagulopathy in covid-19. Current problems in cardiology, v. 46, 2021.

IBA, T.; CONNORS, J.; LEVY, J. The coagulopathy, endotheliopathy, and vasculitis of covid-19. Inflammation research: official journal of the European Histamine Research Society v 69, p. 1181-1189, 2020.

IBA, T. *et al.* Coagulopathy in covid-19. Journal of thrombosis and haemostasis. v. 18, p.2103-2109, 2020.

KUMAR, V. *et al*. Robbins patologia básica. Elsevier Editora Ltda, v.9, 2013.

LAI, C. *et al*. Extra-respiratory manifestations of covid-19. International Journal of Antimicrobial Agents, v.56, 2020.

MAI, F.; PINTO, R.; FERRI, C. COVID-19 and cardiovascular diseases. Elsevier Public Health Emergency Collection, p. 1-3, 2020.

MINA, A. *et al*. Hematological manifestations of covid-19. Leukemia & lymphoma, v. 61, p. 2790-2798, 2020.

NASCIMENTO, J. *et al*. Covid-19 e estado de hipercoagulabilidade: uma nova perspectiva terapêutica. Arquivo brasileiro de cardiologia, v. 114, n. 5, 2020.

PONTI, G. *et al*. Biomarkers associated with covid-19 disease progression- critical reviews in clinical laboratory sciences. v. 57, p.389-399, 2020.

SEIDU, S. *et al.* The impact of obesity on severe disease and mortality in people with sars-cov-2: a systematic review and meta-analysis. Endocrinology Diabetes Metabolism, p. 1-3, 2020.

TOH, C. & HOOTS, W.K. On behalf of the ssc on disseminated intravascular coagulation of the isth. The scoring system of the scientific and standardisation committee on disseminated intravascular coagulation of the international society on thrombosis and haemostasis: a 5-year overview. Journal of Thrombosis and Haemostasis, v 5. p. 604-606. 2007.

TANG, N. *et al.* Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. Journal of Thrombosis and Haemostasis, v.18, p. 844–847, 2020.

WOOL, G.D. & MILLER, J. The Impact of covid-19 disease on platelets and coagulation. Pathobiology : journal of immunopathology, molecular and cellular biology, v. 88, p 15-27, 2021.

YANG, X.H. *et al*. Focus on coronavirus disease 2019 associated coagulopathy. Chinese Medical Journal, p. 1-3, 2020.

Capítulo 44

COVID-19 NO BRASIL: EPIDEMIOLOGIA DA PANDEMIA NA SAÚDE PÚBLICA EM REGIÕES COM MAIOR ÍNDICE DE MORTALIDADE

LAVÍNIA ARRUDA SPÓSITO[1]
JEHOVAHNNA ANTTONIONI SANTOS[1]
ELISAMA PEREIRA PINHEIRO[1]
LORENA RAMOS MORAL[1]
KAIO HENRIQUE OLIVEIRA PONTES3
MATHEUS NERES BATISTA[1]
JOEL ALVES DE SOUSA JÚNIOR[1]
MARCELA MARINHO DE OLIVEIRA2
ELIANA ALMEIDA NAVES VELOSO[1]
CAIO LIMA OLIVEIRA[1]

1Acadêmico de Medicina da Universidade de Rio Verde, Goianésia/GO.
2Acadêmico de Medicina da Universidade de Rio Verde, Aparecida de Goiânia/GO.
3Acadêmico de Medicina da Universidade Federal de Goiás, Goiânia/GO.

Palavras-chave: Covid-19; Epidemiologia; Mortalidade.

INTRODUÇÃO

O SARS-CoV-2 foi detectado no final de dezembro de 2019 em Wuhan, capital da província de Hubei da China Central. Desde então, ele se espalhou rapidamente pela China e em outros países, levantando grandes preocupações globais. Este novo coronavírus, SARS-CoV-2, foi nomeado devido à semelhança de sua estrutura com os coronavírus relacionados à síndrome respiratória aguda grave (TANG *et al.*, 2020). Em janeiro de 2020, um novo beta coronavírus, mais tarde denominado pela OMS de SARS-CoV-2, foi responsável pela morte de quase dois milhões de pessoas até janeiro de 2021 por COVID-19 mundialmente.

Diante disso, a incidência cumulativa por COVID-19 e seus óbitos conferiu repercussões significativas no âmbito da economia, sociais e na força de trabalho, e de medidas de enfrentamento e vacinação, além da super utilização dos sistemas de saúde, especialmente dos serviços hospitalares e seus leitos de Unidade de Terapia Intensiva, conferindo necessárias medidas de fiscalização e do comitê de coordenação nacional de enfrentamento à covid-19 à crise sanitária no Brasil.

Nesse aspecto, é importante pontuar que o Brasil já convivia com uma série de desafios, como demanda de leitos maior que a oferta (PEREIRA *et al.*, 2020); alta concentração de leitos nas regiões mais desenvolvidas do país, Sul e Sudeste (BEDOYA-PACHECO *et al.*, 2020), maior déficit de leitos nas regiões Nordeste e Norte (NORONHA *et al.*, 2020), e, ainda, problemas de regulação de leitos (PINHEIRO *et al.*, 2020).

O objetivo deste capítulo foi identificar os casos de COVID - 19, comparativamente entre as regiões brasileiras e o enfrentamento de cada união federativa em frente a pandemia, avaliando taxa de notificação de óbitos, casos confirmados e as repercussões causadas pela COVID - 19.

MÉTODO

O presente estudo é de caráter descritivo e ecológico, de abordagem quantitativa na coleta de dados em fontes de pesquisas secundárias referentes aos casos notificados e de óbitos por COVID-19 nas diferentes regiões do Brasil. Os dados utilizados foram obtidos por meio do Departamento de Informática do SUS (DATASUS), como também através do Guia de vigilância epidemiológica do COVID-19, publicado pela Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS), referentes aos casos notificados no período entre o dia 26 de fevereiro de 2020 a 27 de fevereiro de 2021. O critério de exclusão aplicado no seguinte estudo foram as notificações realizadas após o período mencionado anteriormente. As variáveis demográficas analisadas foram sexo, idade, cor/raça e região mais acometidas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

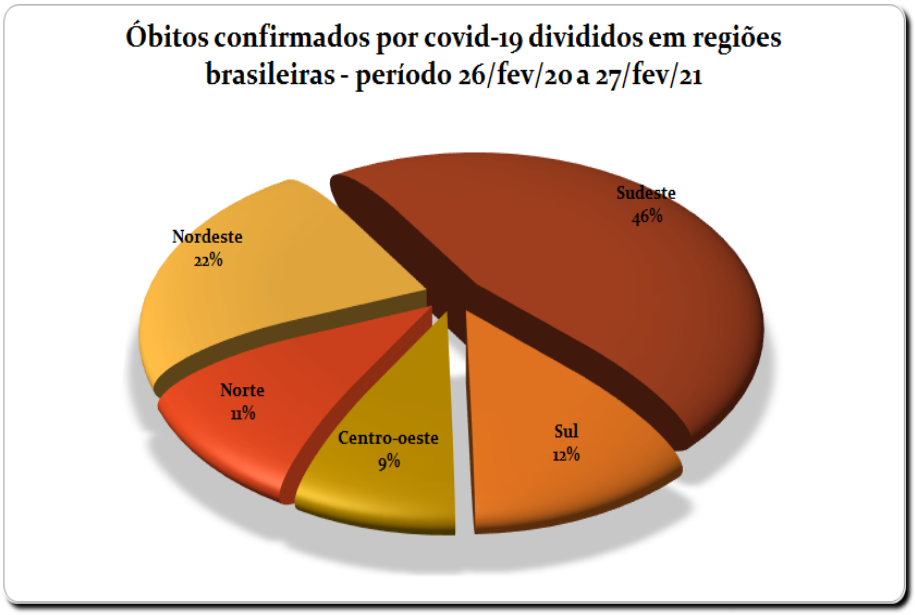
No período de 26 de fevereiro de 2020, quando foi notificado o primeiro caso de COVID-19 no Brasil, até o final da Semana Epidemiológica (SE) 8 de 2021, no dia 27 de fevereiro de 2021, foram contabilizados 113.784.735 casos de covid-19 no mundo. O Brasil apresenta coeficiente de incidência para cada 1 milhão de habitantes de 49.666,8, não ocupando posição na lista dos 20 países de maior incidência. Contudo, foi o segundo país com maior número de óbitos acumulados até a data referida, ocupando a posição 19° no *ranking* mundial, através do coeficiente de mortalidade.

Desde o primeiro caso notificado de covid até o dia 27 de fevereiro de 2021, foram confirmados 254.221 óbitos por covid-19 no Brasil, sendo 8,78% no Centro-oeste, 10,61% na região Norte,12,30% no Sul 22,15% no Nordeste e 46,13% no Sudeste (Figura 44.1).

Houve a notificação de 1.358.739 casos de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) hospitalizados no Brasil, de 2020 até a SE 8 de 2021. Dessas notificações, no ano epidemiológico de 2020, vale ressaltar 57,7% dos casos foram confirmados para covid-19 e 34,9% foram classificados como SRAG não especificados. Em 2021, até a SE 8, 200.212 casos de SRAG registrados no Sivep-Gripe, sendo que 57,3% (114.817) foram confirmados para covid-19.

Na SE 8, foram notificados 36.877 casos de óbitos por SRAG no Sivep-Gripe, sendo identificado 72,6% dos óbitos confirmados para covid-19 e 26,3% foram classificados como SRAG não especificadas. Dentre os óbitos de SRAG por covid-19 a raça/cor mais frequente foi a branca (13.002; 42,9%, seguida da parda (12.013; 39,6%), preta (1.359; 4,5%), amarela (283; 0,9%) e indígena (98; 0,3%); desses indivíduos 16.444 (54,3%) são do sexo masculino entre a faixa etária mais acometida de 70 a 79 anos, 7.717 (25,5%).

Figura 44.1. Óbitos confirmados por covid-19 divididos em regiões brasileiras- período de 26/02/20 a 27/02/21.



Fonte: Brasil (2021).

A disseminação do novo beta coronavírus no Brasil, SARS-COV-2, o qual é o agente etiológico da COVID-19, teve seu início em 26 de fevereiro de 2020 com a notificação do primeiro caso nacional e desde esse recorte de tempo até 27 de fevereiro de 2021 foram comprovados 254.221 óbitos em decorrência das complicações dessa enfermidade no Brasil.

As regiões Sudeste e Nordeste apresentam maior números de óbitos, um dos fatores é o índice de UTIs nessas regiões. Assim, na região Sudeste há 2,71 leitos UTI existentes por 10 mil habitantes (incluindo os leitos do sistema privado de saúde) e 1,16 leitos UTI SUS por 10 mil (nos estabelecimentos da rede própria pública ou contratada ao SUS) (MOTA, 2020) e

considerando que esta é uma das regiões mais populosas do Brasil esse número compromete a disponibilidade de acessos a UTIs o que leva a uma ausência de leitos e consequentemente menor tratamento e elevada mortalidade. Enquanto que no Nordeste há 2,21 leitos UTI existentes por 10 mil habitantes e 1,0 leito UTI SUS por 10 mil. Além disso, a população dessa região tem maior dependência do SUS para serviços assistenciais especializados em função das suas condições socioeconômicas (MOTA, 2020), o que também prejudica o acesso à saúde e eleva o índice de mortalidade.

O estudo apresenta um alto número de casos associado a cor branca com uma taxa de 42,9% seguida da parda com uma taxa de 39,6%. Apesar da cor parda ser a mais prevalente no Brasil, o acesso à UTI pode ser um fator para variações regionais e étnicas na mortalidade, com os brasileiros brancos mais propensos a serem admitidos na UTI depois de hospitalizados. Embora os brasileiros brancos tenham maior probabilidade de sobreviver de modo geral, observamos proporções semelhantes entre as etnias branca e parda ao comparar o total de hospitalizações com os óbitos após a admissão na UTI (BAQUI *et al.*, 2020). Isso indica que por mais que exista a evolução da sociedade em relação ao fator cor, ainda é possível observar pontos em que há uma desigualdade.

Também foi apresentada uma prevalência no gênero masculino com índice de 54,3% porque homens com idade > 50 anos tinham maior probabilidade de morrer de COVID-19. As comorbidades significativas que contribuíram para a mortalidade foram hipertensão, diabetes *mellitus*, tabagismo, história prévia de doença cardiovascular, incluindo insuficiência cardíaca crônica, e acidentes vasculares cerebrais. Foi observada uma relação significativa entre mortalidade e apresentação do paciente com dispneia, fadiga, taquicardia e hipoxemia. Em geral, homens apresentam comorbidades mais importantes quanto à agudização do quadro infeccioso da COVID-19 (SHOAR *et al.*, 2020). Além disso, é sabido que os homens têm uma tendência de cuidar menos da saúde. Figueiredo (2005), Gomes e colaboradores (2007) e por Nascimento e Gomes (2008), repousam em representações sociais que veem os homens como portadores de menos necessidades em saúde do que as mulheres, expressas exemplarmente na figura do chefe de família provedor, dedicado ao trabalho e que raramente adoece, o que os pode levar a negligenciar sua saúde, revelando-se como um dos objetivos principais da PNAISH (Política Nacional de Atenção Integral à Saúde do Homem) (SEPARAVICH & CANESQUI, 2013).

Com isso, observou-se que a faixa etária mais acometida foi a partir da sexagenária, especialmente pessoas entre 70 e 79 anos. Tal associação se deve ao fato de idosos apresentarem comorbidades crônicas como exemplo, a diabetes *mellitus* e a obesidade, as quais mantêm o paciente em um estado inflamatório crônico, ou seja, tornando-o suscetível a outros quadros inflamatórios/infecciosos com resposta exagerada, como o que ocorre na Covid-19. E, devido à associação entre comorbidades e infecção pelo novo coronavírus, até 20 abril de 2020, 72% dos óbitos por covid-19 foram de pessoas com mais de 60 anos, e 70% delas apresentava pelo menos um fator de risco, sendo os principais: diabetes, obesidade e hipertensão (CARVALHO, 2020).

Por conseguinte, ao analisar esses dados nota-se que, apesar de que essa doença apresente um aparente perfil epidemiológico, cabe ressaltar que todas as faixas etárias estão sujeitas ao acometimento da COVID-19, bem como toda diversidade étnica brasileira, com uma certa

prevalência nas regiões geopolíticas mais populosas e/ou com uma atuação Estatal deficiente no que tange à execução da Universalidade e da Integralidade do Sistema Único de Saúde.

CONCLUSÃO

Em suma, as regiões sudeste e nordeste apresentam o maior índice de óbitos relacionados ao SARS-COV-2. Nessa perspectiva, evidencia-se que, a maior taxa de mortalidade está relacionada ao da raça branca, mesmo que tal raça possua maior taxa de sobrevivência. Diante disso, nota-se que, a mortalidade atingiu com mais exatidão, pessoas do sexo masculino, com idade superior a 50 anos, em comparação com o sexo feminino, principalmente com associações a comorbidades como história prévia, diabetes, dentre outras. Assim, os mais acometidos são da faixa etária dos 60 anos, especialmente entre 70 e 79 anos, pois estão mais suscetíveis a comorbidades crônicas como a hipertensão arterial.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BEDOYA-PACHECO, S. J. *et al*. Desigualdades na terapia intensiva no Rio de Janeiro: efeitos da distribuição espacial dos serviços de saúde na infecção respiratória aguda grave. Revista Brasileira de Terapia Intensiva, v. 32, n. 1, p.72-80, 2020.

BAQUI, P. 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, n. 8, p. e1018-e1026, 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico Coronavírus N52. Disponível em: https://coronavirus.saude.gov.br/boletins-epidemiologicos. Acesso em: 03 mai. 2021.

CARVALHO, T.R. Envelhecimento e covid-19: o impacto das comorbidades nos idosos e a relação como o novo coronavírus. Disponível em: https://coronavirus.saude.mg.gov.br/blog/166-envelhecimento-e-covid-19 Acesso em: 11 abr. 2021.

FIGUEIREDO, W. Assistência à saúde dos homens: um desafio para os serviços de atenção primária. Ciência e Saúde Coletiva, v. 10, n. 1, p. 105-109, 2005.

GOMES, R.; NASCIMENTO, E. F.; ARAÚJO, F. C. Por que os homens buscam menos os serviços de saúde do que as mulheres? As explicações de homens com baixa escolaridade e homens com ensino superior. Cadernos de Saúde Pública, v. 23, n. 3, p. 565-574, 2007.

MOTA, E. Norte e Nordeste têm defasagem de leitos de UTI em relação às outras regiões do país. Corona vírus UFBA, 2020. Disponível em: https://coronavirus.ufba.br/norte-e-nordeste-tem-defasagem-de-leitos-de-uti-em-relacao-outras-regioes-do-pais. Acesso em: 11 abr. 2021.

NASCIMENTO, E.F. & GOMES, R. Marcas identitárias masculinas e a saúde de homens jovens. Cadernos de Saúde Pública, v. 24, n. 7, p. 1556-1564, 2008.

NORONHA, K. *et al.* Análise de demanda e oferta de leitos hospitalares gerais, UTI e equipamentos de ventilação assistida no Brasil em função da pandemia do Covid-19: impactos microrregionais ponderados pelos diferenciais de estrutura etária, perfil etário de infecção e risco. UFMG-Cedeplar, 2020.

PEREIRA, R.H.M. *et al.* Nota Técnica n. 14 IPEA. IPEA, 2020.

PINHEIRO, F.M.G. *et al*. Iniquidades regionais e sociais na mortalidade por covid-19 no brasil. Revista Brasileira de Gestão e Desenvolvimento Regional, v. 16, n. 4, 2020.

SEPARAVICH, M. & CANESQUI, A. Saúde do homem e masculinidades na política nacional de atenção integral à saúde do homem: uma revisão bibliográfica. Saúde Sociedade, v.22, p.415-428, 2013.

SHOAR, S. *et al*. Meta-analysis of cardiovascular events and related biomarkers comparing survivors versus non-survivors in patients with covid-19. The American Journal of Cardiology, v. 135, p. 50–61, 2020.

TANG, X. *et al*. Sobre a origem e evolução contínua do sars-cov-2. National Science Review, v. 7, p. 1012–1023, 2020.

Capítulo 45

ODONTOPEDIATRIA E COVID-19: REVISÃO DE LITERATURA

LUCAS EMMANUEL RODRIGUES DE LIMA[1]
LUANA BEATRIZ RIBEIRO LIMA[1]
ANA CATARINA TOMAZ SOARES[1]
ARIANNA BARDOTTI[1]
ALICE FREIRE DOS SANTOS[1]
BIANCA DO NASCIMENTO SILVA[1]
LARYSSA ELLEN MOURA DE ANDRADE[1]
TICIANA MEDEIROS DE SABOIA ARNEZ[2]

[1]Discente – Odontologia da Universidade de Fortaleza.
[2]Docente – Departamento de Odontopediatria da Universidade de Fortaleza.

Palavras-chave: Pediatric dentistry; Children and coronavirus.

INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019, um novo vírus causador de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS), originou-se em Wuhan, China; oficialmente nomeado pelo Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus como SARS-CoV-2. O agente infeccioso é responsável pela doença Coronavírus 2019, popularmente conhecida como COVID-19, que rapidamente se espalhou por todo o mundo, dando início a uma pandemia global (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2019; SOHRABI *et al.*, 2019).

Sua disseminação acelerada deveu-se ao fato de ser transmissível de forma direta ou indireta, através da inalação de microrganismos transportados pelo ar que podem permanecer suspensos por longos períodos; contato direto com sangue; contato da mucosa conjuntival, nasal ou oral com gotículas e aerossóis contendo microrganismos gerados a partir de um indivíduo infectado e impulsionados por tosse, espirro e fala; contato indireto com superfícies contaminadas (PENG *et al.*, 2020 *apud* FERRAZANO *et al.*, 2020; CIANETTI *et al.*, 2020).

Já é de acordo entre a literatura (CHANG *et al.*, 2020; MALLINENI *et al.*, 2020; ILYAS *et al.*, 2020; ACHARYA *et al.*, 2020), que os cirurgiões-dentistas estão entre os profissionais da saúde com maior risco de contaminação pelo vírus SARS-CoV-2 durante o desempenho de sua atuação profissional, visto que muitos tratamentos dentários são Procedimentos Geradores de Aerossóis (AGPs) (ILYAS *et al.*, 2020), que têm sido associados à transmissão de infecções respiratórias agudas. Além disso, os ambientes odontológicos são mais propensos a ter um grande número de superfícies potencialmente contaminadas, como a cadeira do dentista, o equipo odontológico, a cuspideira e instrumentos odontológicos após a realização de um tratamento que são possíveis vias de transmissão (MALLINENI *et al.*, 2020), tendo assim, um impacto significativo na odontologia.

Os sinais e sintomas da COVID-19 incluem diferentes estágios os quais são assintomático, leve, moderado, grave e crítico (MALLINENI *et al.*, 2020). A sintomatologia em adultos assemelha-se a um resfriado comum e inclui sintomas respiratórios, como tosse seca, febre, falta de ar e dificuldades respiratórias. Em casos mais graves, a infecção pode causar pneumonia, síndrome respiratória aguda grave, insuficiência renal e morte (ACHARYA *et al.*, 2020). Um estudo publicado recentemente (HUANG *et al.*, 2021) correlaciona a presença de SARS-CoV-2 na cavidade oral e saliva como uma potencial rota de transmissão do vírus, isso explicaria o poder de transmissibilidade do vírus em pacientes assintomáticos, sem sintomas respiratórios.

As crianças também são vítimas dessa enfermidade, onde na maioria dos casos manifesta-se assintomaticamente, sendo assim potenciais transmissores de Covid-19 (FERRAZANO *et al.*, 2020.), e quando apresentam sintomas, estes podem ser facilmente associados a outras doenças virais (ACHARYA *et al.*, 2020). Desse modo, os odontopediatras, que se encontram constantemente expostos a situações de risco de contaminação, seja devido aos aerossóis ocasionados pelas canetas de alta rotação ou pelo uso de instrumentais contaminados, se encaixam no grupo com maior risco de contágio dessa doença, pois a presença de infecção cruzada entre a criança, o operador e seu atendente está bastante presente (LUZZI *et al.*, 2020).

Com o intuito de evitar o contato com o SARS-CoV-2 ou a sua disseminação foram criadas normas para o atendimento

odontológico de crianças. Desse modo, o objetivo deste estudo foi realizar uma revisão de literatura sobre os atuais protocolos de atendimento odontopediátrico durante a pandemia de COVID-19.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão de literatura, onde foram selecionados artigos científicos a partir da base de dados *PubMed*, publicado entre os anos de 2019 e 2021, utilizando-se as seguintes palavras-chave: *"Pediatric Dentistry"; "Children" and "Coronavírus".*

Os artigos incluídos nesta revisão de literatura foram aqueles publicados no período de 2019 a 2021, de qualquer idioma, e que abordavam a temática sobre protocolos de atendimento em odontopediatria diante da pandemia da COVID-19. Já artigos duplicados, disponibilizados somente na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada ou não atendiam aos demais critérios de inclusão foram excluídos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após a busca na base de dados *Pubmed* utilizando-se as palavras-chave eleitas encontrou-se 20 artigos. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, selecionou-se somente 06 artigos, os quais foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados em forma de tabela, de forma descritiva, divididos em categorias temáticas, as quais abordaram as Medidas Preventivas Adotadas no Estudo e as Recomendações Sugeridas pelos autores.

Os odontopediatras estão bastantes expostos ao SARS-CoV-2, pelo fato das crianças apresentarem muitas vezes casos assintomáticos da doença (ACHARYA *et al.*, 2020). Assim a pandemia tem modificado os protocolos de atendimento de muitos profissionais de saúde, entre eles o dentista. Uma comparação de medidas preventivas e recomendações sugeridas de acordo com diversos autores podem ser vistos na Tabela 45.1. Os dados levantados na pesquisa bibliográfica, corroboraram para mostrar e comparar as medidas preventivas e protocolos a serem seguidos pelos odontopediatras, pacientes e responsáveis em um atendimento de urgência. No estudo de Halabi *et al.* (2020), é ressaltado a importância da utilização de medidas preventivas para conter a propagação viral que acontece com facilidade por meio da saliva. Assim é fundamental uma maior compreensão dos métodos adotados, visto que, a vulnerabilidade desta pandemia continua sendo a transmissão assintomática do vírus. Huang *et al.* (2021), aponta que devido à localização anatômica periférica e à exposição frequente de tecidos orais ao ambiente externo, é possível que esses desempenhem um papel importante na disseminação assintomática do SARS-CoV-2. Em conjunto, isso levanta a possibilidade de que a cavidade oral participe ativamente desse processo. Assim, os profissionais de saúde, em contato físico diário com os pacientes, enfrentam um elevado risco de exposição ao COVID-19, onde os dentistas parecem ser aqueles de maior risco (CHANG *et al.*, 2020). Faz-se então indispensável garantir a segurança da saúde, não só do paciente, mas também do profissional, para evitar a infecção viral e transmissão.

Halabi *et al.* (2020) destaca ainda a necessidade de um manejo do comportamento da criança, pois o tratamento de urgência/emergência de pacientes não colaboradores pode aumentar a geração de aerossóis na sala de atendimento, aumentando a probabilidade de contaminação do ambiente (GIORDANO *et al.*, 2020). Neste contexto,

técnicas farmacológicas de controle do comportamento tornam-se essenciais.

Já Mallineni *et al.* (2020), prega a importância de seguir as recomendações da Organização Mundial de Saúde (OMS), pois, segundo o autor, os países estão em fases diferentes de contaminação, e com isso, não é possível fornecer diretrizes universais. Dessa forma, ressalta-se que seguir as diretrizes locais atualizadas é fundamental. Essas instruções se aplicam ao atendimento odontológico de crianças durante a fase aguda da pandemia de COVID-19, logo as opções de tratamento e planejamento podem variar durante as próximas fases.

Tabela 45.1. Comparação de medidas preventivas e recomendações sugeridos pelos autores.

Autor	Medidas preventivas adotadas nos estudos	Recomendações sugeridas
Halabi *et al.* (2020)	Buscar estratégias preventivas para evitar a infecção por COVID-19 que são: Triagem por telefone ou vídeo chamada; Conselhos sobre a manutenção da saúde oral; Protocolos adequados de EPI´s;	Manejo do comportamento da criança.
Mallineni *et al.* (2020)	Seguir medidas de segurança local, regional e nacional relevantes, seguido de proteção às crianças afetadas.	Regulamentação para serviços de telessaúde para reduzir transmissão de doenças.
Ferrazzano *et al.* (2020)	Triagem telefônica; Aferição da temperatura no consultório; Lavar as mãos com água e sabão e posteriormente aplicar uma solução alcoólica nas mãos; O acompanhante na consulta presencial deverá novamente responder perguntas sobre o estado de saúde da criança.	Enxágue bucal pré-procedimento com peróxido de hidrogênio (0,5 - 1%) e Clorexidina (0,12 – 1%).
Acharya *et al.* (2020)	Uso de EPI´s; Máscara facial N95; *Face shield;* Proteção ocular; Batas longas e completas.	Vídeo chamadas para ensinar técnicas de escovação às crianças.
Ilyas *et al.* (2020)	Abordagem dos "três AS": Aconselhar, tratar com analgesia e prescrever antimicrobianos quando apropriado.	Atender urgências odontológicas com verificação de temperatura, informações sobre o estado de saúde geral dos últimos 7 dias.
Cianetti *et al.* (2020)	Limitar os tratamentos apenas às intervenções de urgência e emergência. Redução do número de pacientes.	A.R.T; Selamento de lesões cariosas; Fluoreto de diamino de prata; Remoção seletiva de cárie; Técnica de Hall.

Mallineni *et al.* (2020) aborda em seu estudo que os países adotaram medidas distintas na prestação geral de atendimento odontológico durante a pandemia. Em alguns países os consultórios odontológicos permaneceram abertos, entretanto, em outro extremo, todos os consultórios foram fechados. No Reino Unido, os cirurgiões-dentistas fazem a triagem de todos

os casos por telefone e atendem apenas para tratamento de urgência em centros designados.

Existem várias medidas específicas por país em vigor, por exemplo: Nos Estados Unidos (EUA), o dentista deve falar ao telefone com os pais para obter todas as informações possíveis tanto sobre o estado de saúde da criança como sobre os sintomas orais, de forma a perceber se o procedimento dentário representa uma necessidade urgente ou não, o que acaba culminando em uma triagem telefónica, um novo modelo executado durante a pandemia. Mallineni *et al.* (2020) salienta também que, em casos de urgências, ao qual o atendimento não poderá ser adiado, o paciente pediátrico e um acompanhante só entram no consultório odontológico, após medir a temperatura corporal, por meio de termômetros infravermelhos. Em seguida, eles devem receber máscaras médicas e protetores de sapatos. A criança e o acompanhante devem lavar as mãos com água e sabão e, posteriormente, aplicar uma solução alcoólica nas mãos (BAZAID *et al.*, 2020). Além disso, o acompanhante deve responder novamente às perguntas sobre o estado de saúde da criança.

Foi ressaltado também no estudo de Mallineni *et al.* (2020) a importância de o ambiente clínico ser limpo e desinfetado após cada sessão clínica, visto que gotículas e aerossóis derivados de procedimentos odontológicos, contendo microrganismos de uma criança potencialmente infectada, podem contaminar as superfícies ambientais. Com isso, ficou destacado também que, antes do início de cada tratamento odontológico, os membros da equipe devem colocar todos os instrumentos e equipamentos necessários em uma bandeja para evitar contaminação ambiental durante o procedimento (PENG *et al.*, 2020 *apud* VAN DOREMALEN *et al.*, 2020).

Ademais, como enfatizado no estudo de Ferrazzano *et al.* (2020), o alto risco de infecção cruzada de COVID-19 entre pacientes e dentistas é ainda mais sério entre odontopediatras, pois a maioria dos pacientes infectados são assintomáticos ou leves e moderados sintomáticos, devendo ser aplicados protocolos eficientes e atualizados para evitar a disseminação viral.

Portanto, a prática odontológica de rotina deve ser adiada e apenas emergências odontológicas graves devem ser tratadas como desconforto, dor, inchaço, infecção dentígera com risco de vida, lesões dentárias traumáticas, etc. Meng *et al.* (2020); Peng *et al.* (2020) *apud* Ferrazzano *et al.* (2020) fala que, em primeiro lugar, o dentista deve realizar uma triagem telefônica com os responsáveis, a fim de recolher informações sobre o estado de saúde da criança e assim determinar se representa um caso de emergência odontológica grave, que não pode ser adiada. Caso assim seja confirmado a necessidade do atendimento, a criança e um só acompanhante entram no consultório odontológico, mas antes a temperatura corporal deve ser medida, assim como a da equipe odontológica, usando termômetros infravermelhos. Em seguida, a criança e seu acompanhante devem receber máscaras médicas e protetores de sapatos, lavar as mãos com água e sabão e, posteriormente, aplicar uma solução alcoólica nas mãos. Além disso, o acompanhante deve responder novamente às perguntas sobre o estado de saúde da criança. Para o dentista, o equipamento de proteção individual e as normas de biossegurança devem ser rigorosamente aplicadas. As consultas de emergência odontológica devem ser organizadas de forma que, no máximo, uma criança por vez, juntamente com seu acompanhante, aguarde na sala de recepção.

Além disso, recomenda-se como pré-procedimento operatório, o enxágue bucal com peróxido de hidrogênio 0,5% -1%, para crianças capazes de bochechar (CARUSO *et al.*, 2020; VERGARA-BUENAVENTURA & CASTRO-RUIZ *et al.*, 2020 *apud* FERRAZZANO *et al.*, 2020). A odontologia minimamente invasiva é preferível como tratamento, minimizando as operações que podem produzir aerossóis. (MENG *et al.* 2020; PENG *et al.* 2020 *apud* FERRAZZANO *et al.* 2020). No entanto, em situações extremas, uma extração pode ser a opção de tratamento preferida para crianças com sintomas pulpares (na dentição decídua), em vez de uma terapia pulpar (ROYAL COLLEGE OF SUGEONS OF ENGLAND *et al.*, 2020 *apud* FERRAZZANO *et al.*, 2020).

Deve-se ressaltar que, o odontopediatra deve salvaguardar, acima de tudo, crianças com saúde sistêmica comprometida, pois essas estão sujeitas a um maior risco de complicações decorrentes de qualquer infecção dentária e crianças com necessidades especiais, como pacientes autistas, cujo comportamento pode se tornar impossível de controlar em caso de dor dentária severa (ROYAL COLLEGE OF SURGEONS OF ENGLAND *et al.*, 2020 *apud* FERRAZZANO *et al.*, 2020). Em caso de emergências odontológicas graves, para aquelas crianças que não aceitam o tratamento no consultório odontológico, esse deverá ser realizado em hospitais públicos sob sedação e / ou anestesia geral a fim de proporcionar um ambiente seguro e obter-se um tratamento odontológico eficaz. Enquanto a criança aguarda esse atendimento hospitalar, a prescrição de antibióticos será realizada, se necessário, após uma avaliação criteriosa do caso (LOCKHART *et al.*, 2019 *apud* FERRAZZANO *et al.*, 2020).

No estudo de Acharya *et al.* (2020) como visto na Tabela 45.1, o uso de Equipamento de Proteção Individual (EPI´s) durante a pandemia é a melhor opção para evitar a infecção, visto que os dentistas são os profissionais com maior risco de contágio do coronavírus. Foi publicado no New York Times em 15 de março de 2020 um gráfico que mostra os dentistas, como o grupo de profissionais da área da saúde com maior risco de contaminação pelo coronavírus (GAMIO, 2020).

Ainda, segundo Acharya *et al.* (2020) o Equipamento de Proteção Individual (EPI) para o dentista que está exercendo a sua função é algo obrigatório, como o uso de máscaras faciais, de preferência a N95, óculos de proteção com proteção lateral, para evitar que gotículas, seja de saliva ou sangue, entre em contato com a conjuntiva ocular, o uso de batas longas e completas cobrindo as mãos e pernas e o uso da face Shields que protege contra respingos causados por aerossóis das canetas, tosses e espirros.

É importante que os cuidadores e as crianças recebam conselhos do odontopediatra por telefone e especialmente por vídeo chamada, no sentido de mantê-los engajados com relação a manutenção de uma boa saúde, o que contribui para a melhora da imunidade. Nessas sessões o profissional pode passar orientações com relação a técnicas adequadas de higiene oral para cada idade, dieta e a observação sobre o surgimento de lesões de cárie (ACHARYA *et al.*, 2020).

Pode-se ressaltar também no estudo de Ilyas *et al.* (2020), a importância da videochamada no atendimento para a não propagação do vírus, já que autor relata que seis crianças poderiam ter sido diagnosticadas com mais precisão virtualmente. Existem casos no qual não se pode ser resolvido por este meio, mas sempre que possível - como relatado no artigo em questão – realizar-se de forma remota, diminuindo-se assim o número de pacientes no hospital, já que

um dos meios de propagação do vírus é por aglomeração. Nos atendimentos de urgência deve-se preconizar a verificação de temperatura, e as informações sobre o estado de saúde geral da criança nos últimos 7 dias. E sobre o tratamento e prescrição de medicamentos, o autor abordou os "três AS", que significam: Aconselhar, tratar com Analgesia e prescrever Antimicrobianos quando apropriado. O autor também relata a realização de reuniões de forma quinzenal, em sua equipe, com o objetivo de revisar a prática clínica e mantê-la alinhada com as evidências emergentes.

O último estudo dessa revisão e, não menos importante, é o de Cianetti *et al.* (2020), onde são abordados os critérios gerais de segurança para evitar a contaminação por SARS-CoV-2 e os critérios de segurança específicos para evitar a contaminação pelo uso de *sprays* de ar-água. No primeiro critério, é retratada a importância de selecionar pacientes infantis com necessidades de tratamentos de urgências, de forma remota. A redução do número de atendimentos é também crucial para não haver aglomerações no consultório odontológico. O autor encoraja sobre a manutenção de medidas de higiene, como a descontaminação das mãos antes e após os procedimentos, e o uso de todos os EPI's necessários (luvas, máscaras, aventais descartáveis, respiradores óculos e protetores faciais). Propôs também a desinfecção de todas as possíveis superfícies expostas pelos vírus, após cada atendimento, com álcool 70% ou hipoclorito de sódio a 0,1%. Alguns enxaguantes bucais como Citrox e Amphiphilic β-Cyclodextrin foram indicados no estudo para reduzir a carga infecciosa do SARS-Cov-2. Além disso, relata-se que o uso de brocas em alta rotação deve ser evitado nos atendimentos durante a pandemia, sendo somente utilizados em casos de emergências endodônticas.

Nos critérios de segurança específicos, são abordados os meios de remover a cárie de forma segura, sem uso de brocas de alta rotação. O tratamento minimamente invasivo é muito utilizado durante a pandemia por ser um tratamento rápido, barato e com bom prognóstico, e são divididos em tratamentos não invasivos e tratamentos microinvasivos. Acerca dos tratamentos nao invasivos temos o uso de fluoreto de sódio a 5% (22.600 ppm de flúor), para a prevenção e tratamento quanto da cárie no esmalte; uso de diamino fluoreto de prata a 38% (44.800 ppm de flúor) para intervenção da cárie nos dentes decíduos e permanentes através da remineralização dentária; uso de fosfopeptídeo de caseína - Produtos de Fosfato de Cálcio Amorfo que favorece a remineralização dos tecidos dentários; e uso cimentos de ionômero de vidro de alta viscosidade como selantes na prevenção de lesões de cárie (CIANETTI *et al.*, 2020).

E por fim, no que diz respeito aos tratamentos micro-invasivos, Cianetti *et al.* 2020 diz que se divide em Restauração Terapêutica Provisória (ITR), cujo a progressão da cárie é interrompida, e é esperado uma remineralização dentária. Nesta técnica remove-se a dentina cariada das paredes laterais da cavidade e após essa é preenchida com cimento de ionômero de vidro de alta viscosidade (LIM *et al.*, 2017); o Tratamento Restaurador Atraumático (ART), onde remove-se completamente o tecido cariado com uma colher de dentina em cavidades superficiais ou de média profundidade, ou somente uma parte dessa dentina quando a cavidade é profunda, e em seguida preenche-se também com cimento de ionomero de vidro de alta viscosidade ou modificado por resina (FRENCKEN, 2017); as Técnicas Quimico-Mecânicas, no qual a dentina é removida com instrumentos manuais após ter sida amolecida quimicamente (MARAGAKIS

et al., 2001); uso de Lasers de Energia Sub-Ablativa, ténica que reduz a carga bacteriana da dentina amolecida deixada no fundo das cavidades profunda (STEINER-OLIVEIRA *et al.*, 2015); e uso de coroa pré-formada (técnica de Hall), procedimento que se baseia na utilização de uma coroa pré-formada de aço inoxidável sobre o dente decíduo, sem que haja um preparo prévio, oferecendo durabilidade às restaurações (HESSE *et al.*, 2017).

CONCLUSÃO

É evidente o grande impacto causado pelo COVID-19 na odontopediatria, visto que as crianças são portadoras assintomáticas do vírus ou apresentam apenas sintomas leves, sendo em muitos casos confundidos com um resfriado, o que facilita a disseminação principalmente em consultórios odontológicos, pela grande chance de infecção cruzada presente no ambiente, pois possivelmente superfícies podem estar contaminadas, e pelo contato com o paciente ou com o responsável. O odontopediatra precisa se manter atualizado sobre os desdobramentos diários dos protocolos e com o comportamento do coronavírus, sempre avaliando a necessidade de precauções e medidas preventivas a serem adotadas ao longo dos atendimentos, uma vez que a prevenção é sempre a melhor estratégia na odontologia, visto que os comportamentos dos infantes são na maioria das vezes, imprevisíveis, sendo necessário manejos habilidosos, a fim de não ocorrer quebras de biossegurança.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ACHARYA, S. *et.al.* How to deal and learn from the threat of covid-19 in paediatric dentistry. European journal of paediatric dentistry, p. 173-175, 2020.

AL-HALABI, M. *et.al.* Assessment of paediatric dental guidelines and caries management alternatives in the post COVID-19 period. A critical review and clinical recommendations. European Archives of Paediatric Dentistry, p. 543-556, 2020.

BAZAID, A.S. *et.al.* Knowledge and practice of personal protective measures during the covid-19 pandemic: a cross-sectional study in Saudi Arabia. PLoS ONE, p. 1-14, 2020.

CARUSO, A.A. *et al.* Hydrogen peroxide and viral infections: A literature review with research hypothesis definition in relation to the current covid-19 pandemic, Medical Hypotheses, v. 144, p. 1-4, 2020.

CHANG, D. *et.al.* Protegendo os profissionais de saúde contra infecção coronavírus subclínica. Lancet, p.8-13, 2020.

CIANETI, S. *et.al.* Model for taking care of patients with early childhood caries during the sars-cov-2 pandemic. International Journal Environment Research Public Health, p. 2-17, 2020.

FRENCKEN, J.E. Atraumatic restorative treatment and minimal intervention dentistry. Br. Dent. J, p. 223, 183–189, 2017.

FERRAZZANO, G.F. *et.al.* Covid-19 disease in children: what dentists should know and do to prevent viral spread. The Italian Point of View. International journal of environmental research and public health, v. 17, n. 10, p. 3642, 2020.

FRANCO, J.B. *et.al.* Cuidados odontológicos na era do COVID-19: recomendações para procedimentos odontológicos e profissionais. Revista da Associacao Paulista de Cirurgioes Dentistas, p.18-21, 2020.

GAMIO, L. Os trabalhadores que enfrentam o maior risco de coronavírus. New York Times, 15 de março de 2020. Disponível em: https://www.nytimes.com/interactive/2020/03/15/business/economy/coronavirus-worker-risk.html.

GIORDANO, C.E. Sedação inalatória com óxido nitroso para assistência odontológica durante a pandemia de COVID-19. Revista Faipe, v. 10, n. 1, p. 69-84, 2020.

HESSE, D. *et.al.* Atraumatic restorative treatment compared to the hall technique for occluso-proximal cavities in primary molars: study protocol for a randomized controlled trial. Biomed Central Journals, p 2-13, 2017.

HUANG, N. *et al.* SARS-CoV-2 infection of the oral cavity and saliva. Nature Medicine, p. 1-27, 2021.

ILYAS, N. *et al.* COVID-19 pandemic: the first wave - an audit and guidance for paediatric dentistry. British Dental Journal, v. 228, n. 12, p. 927-931, 2020.

LIM, S.N. *et.al.* Interim therapeutic restoration approach versus treatment under general anaesthesia approach. International Journal of Paediatric Dentistry, v. 27, n. 6, p. 551-557, 2017.

LOCKHART, P.B. *et.al.* Diretriz de prática clínica baseada em evidências sobre o uso de antibióticos para o tratamento urgente de dor dentária pulpar e periapical e edema intra oral: um relatório da American Dental Association. Geléia. Dentistas Associação, p. 906–921, 2019.

LUZZI, V. *et.al*. Paediatric Oral Health during and after the covid-19 pandemic. International Journal of Paediatric Dentistry, p.1-7, 2020.

MALLINENI, S.K. *et.al*. Coronavirus disease (covid-19): Characteristics in children and considerations for dentists providing their care. International Journal Paediatric Dentist, p. 245-250, 2020.

MARAGAKIS, G.M. *et.al.* Chemomechanical caries removal: a comprehensive review of the literature. International Dentist Journal, p. 291–299, 2001.

MENG, L. *et.al*. Coronavirus disease 2019 (covid-19): emerging and future challenges for dental and oral medicine. Journal Dentist Resourch, p.1-7, 2020.

PENG, X. *et.al*. Transmission routes of 2019-nCoV and controls in dental practice. International journal of oral science, v. 12, n. 1, p. 1-6, 2020.

ROYAL COLLEGE OF SURGEONJS OF ENGLAND. Recomendações para Odontopediatria durante a pandemia de COVID-19. Disponível: https://www.rcseng.ac.uk/dental-faculties/fds/coronavirus/.

SOHRABI, C. *et al*. World health organization declares global emergency: A review of the 2019 novel coronavirus (COVID-19). International Journal Surgery, p. 71-76, 2020.

STEINER, O.C. *et al*. Randomized in vivo evaluation of photodynamic antimicrobialchemotherapy on deciduous carious dentin. Journal BiomedOpt, p. 1-7, 2015.

VAN DOREMALEN, N. *et.al*. Aerosol and surface stability of sars-cov-2 as compared with sars-cov-1. New England Journal of Medicine, p. 1564-1567, 2020.

VERGARA, B. *et.al*. Use of mouthwashes against covid-19 in dentistry. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, p.1-5, 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. Disponível em: www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019.

Capítulo 46

INCIDÊNCIA DE EVENTOS TROMBOEMBÓLICOS VENOSOS E IMPACTO DO USO DE MEDICAÇÃO PROFILÁTICA SOBRE A MORBIMORTALIDADE DE PACIENTES COM SARS-CoV-2: UM ESTUDO DE REVISÃO SISTEMÁTICA

LAURA F DE ALMEIDA[1]
ANA C S MOURÃO2
BEATRIZ M WERNECK2
DIEGO B DIAS2
GUSTAVO P MATTA2
IOLY G DOS REIS2
MARIA P S C PRETA2
VICTOR JACOMETTI2
VICTOR L F CORREA2
VITORIA F REZENDE2

1Acadêmico do Curso de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora – SUPREMA.
2Acadêmico do Curso de Medicina da Universidade Presidente Antônio Carlos de Juiz de Fora – UNIPAC.

Palavras-chave: Covid-19; Coagulopatia; Anticoagulante.

INTRODUÇÃO

Os coronavírus são uma grande família de patógenos comuns em muitas espécies de diferentes animais, incluindo gados, camelos, gatos e morcegos. Contudo, raramente aqueles que infectam os animais podem infectar pessoas e como exemplo podemos citar a Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV) e a Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV). Ademais, recentemente, em dezembro de 2019, houve a transmissão de um novo coronavírus, o SARS-CoV-2, o qual foi identificado pela primeira vez em Wuhan na China. Duas teorias de diferentes vertentes atualmente são mais aceitas para explicar o surgimento do novo vírus, apesar de nenhuma ter sido comprovada. Na primeira, o vírus teria se disseminado no mercado de Wuhan, surgido dos animais expostos para venda e/ou alimentação - os cientistas consideram que pode ter tido origem nos morcegos ou nos pangolins. Já na segunda teoria, um acidente de laboratório e negligência quanto a biossegurança seriam os responsáveis pela disseminação do novo coronavírus, já que a cidade de Wuhan possui um instituto de virologia.

A COVID-19 é a doença causada pelo novo coronavírus, o qual apresenta um amplo espectro clínico, variando de infecções assintomáticas a quadros graves (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021). Em 11 de março de 2020 a Organização Mundial de Saúde (OMS) anunciou que a COVID-19 era uma pandemia global, acometendo 184 países. Um ano depois, já são mais de 126 milhões de casos confirmados e 2,7 milhões de mortes no mundo. Só no Brasil, são mais de 12 milhões de casos confirmados e 300 mil mortes segundo dados da OMS.

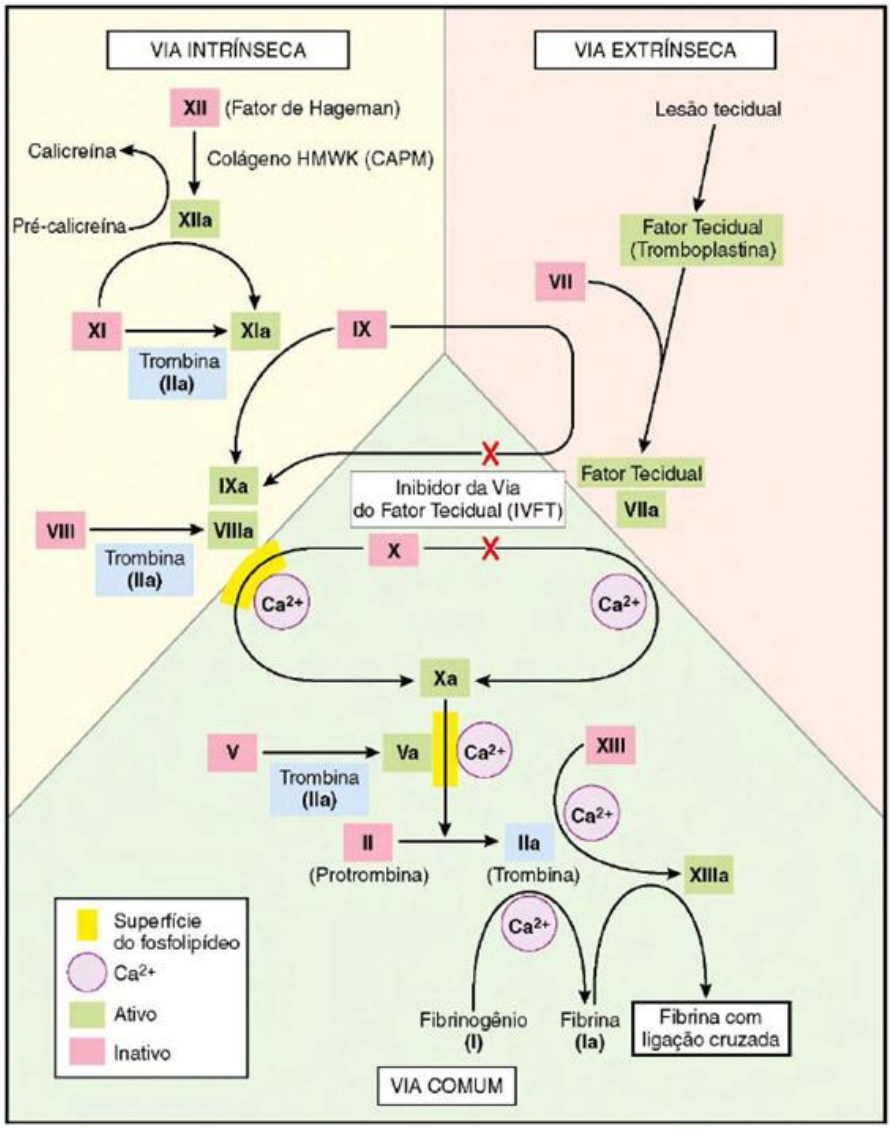
Com a nova doença e seus números alarmantes pesquisadores de diversas áreas começaram a aprofundar o estudo sobre a COVID-19, assim como dados começaram a ser coletados a partir de Unidades de Terapia Intensiva (UTI), enfermarias, pela análise de médicos legistas de todo o mundo, entre outros. Com isso, tais estudos demonstraram que a infecção pelo novo coronavírus está relacionada com coagulopatia e ocorrência eventos trombóticos (MCBANE *et al.*, 2020; LU *et al.*, 2020; DANZI *et al.*, 2020). Um destes estudos analisou 2.747 pacientes internados tanto na enfermaria geral quanto na UTI e concluiu que as taxas de incidência combinadas de Eventos Tromboembólicos Venosos (TEV), Embolia Pulmonar (EP) e Trombose Venosa Profunda (TVP) foram de 21%, 15% e 27% respectivamente (LU *et al.*, 2020).

Atualmente sabe-se que a cascata de coagulação (Figura 46.1) é ativada em infecções virais como uma defesa do hospedeiro para limitar a disseminação dos patógenos. Dessa forma, inicialmente ocorre uma resposta de hemostasia adaptativa associada a uma resposta inflamatória sistêmica (CAMPBELL & KAHWASH, 2020). Contudo, o SARS-COV-2 infecta as células alveolares por meio do receptor da Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ECA 2) e a rápida replicação viral causa a apoptose maciça das células endoteliais e desencadeia a perda da função anticoagulante do lúmen vascular. Além do distúrbio da coagulação, a ocorrência de fibrinólise, perda da função plaquetária e disfunção endotelial contribuem para a alteração pró coagulante na COVID-19 (ZHANG *et al.*, 2020; NASCIMENTO *et al.*, 2020).

Outra característica que cabe salientar é que o SARS-CoV e o SARS-CoV-2 possuem certas manifestações clínicas compartilhadas, como trombocitopenia, tempo de trombina prolongado e níveis elevados de dímero-D, indicando que a patologia pode ser complicada

com uma coagulopatia como a Coagulação Intravascular Disseminada (CID) ou pré-CID, secundária a um aumento do estado inflamatório (LI *et al.*, 2020). A CID corresponde ao início súbito ou insidioso de uma trombose disseminada na microcirculação. Geralmente os trombos possuem tamanhos microscópicos, mas são tão numerosos que podem causar insuficiência circulatória, principalmente no cérebro, nos pulmões, no coração e nos rins (KUMAR; ABBAS & ASTER, 2013).

Figura 46.1. Imagem representativa da cascata de coagulação.



Fonte: Kumar; Abbas & Aster (2013).

O espectro sintomatológico dos pacientes que se infectam com o SARS-CoV-2 é grande e até hoje não foi possível padronizar com exatidão aqueles que mantêm manifestações da doença leve, moderada, grave e crítica. Contudo, para fins didáticos, foi utilizado como embasamento a seguinte categorização da gravidade do COVID-19: doença leve - ausência de febre, pouca sintomatologia e ausência de exame de imagem com indícios de patologia

pulmonar, doença moderada – presença de febre (maior que 38 graus Celsius), sintomas respiratórios e exame de imagem com indícios de patologia pulmonar, doença grave – presença de febre, dificuldade respiratória (frequência respiratória de 30 respirações por minuto, saturação de oxigênio menor que 93% em repouso, PaO_2 por fração inspirada de oxigênio de 300 mmHg) e exame de imagem com indícios de patologia pulmonar e doença crítica - insuficiência respiratória com necessidade de assistência mecânica, choque e/ou falência de órgãos extra pulmonares que requerem gerenciamento de UTI (MCBANE *et al.*, 2020). Ao analisar a incidência de acordo com a gravidade da doença, foi constatado que as taxas mais altas de TEV eram entre os pacientes com COVID-19 com o espectro grave da doença, em comparação com pacientes que possuíam doença moderada ou leve (6,6% contra 3,7%) (LODIGIANI *et al.*, 2020).

Quanto às características laboratoriais da COVID-19 englobam-se linfopenia, neutrofilia e trombocitopenia com níveis elevados de fibrinogênio e dímero-D (MCBANE *et al.*, 2020; IBA *et al.*, 2020). Como a coagulopatia por si só possui características próprias (elevados níveis de fibrinogênio com trombocitopenia modesta, apesar da elevação do dímero-D), alguns pesquisadores preferiram determinar que a coagulopatia é uma condição associada à COVID-19, mas não um fator de causa e consequência (MCBANE *et al.*, 2020; LU *et al.*, 2020).

Ademais, o principal marcador laboratorial que se encontra alterado na COVID-19 é o dímero-D, um produto da degradação da fibrina. Um estudo de metanálise avaliou pacientes com o vírus SARS-CoV-2 de seis países diferentes, onde oito parâmetros laboratoriais foram avaliados. Desses pacientes, 42% possuíam dímero-D elevado. (MCBANE *et al.*, 2020). Outro estudo examinou mais de 300 casos e demonstrou que níveis de dímero-D maiores que 2,0 mg/L podem predizer a mortalidade dos pacientes com uma sensibilidade de 92,3% e especificidade de 83,3% (ZHANG *et al.*, 2020).

Atualmente, por questões de biossegurança e disponibilidade, não existem exames de triagem padronizados para o rastreio de coagulopatia em pacientes com COVID-19. Nos hospitais em que a ultrassonografia foi realizada apenas pela suspeita clínica, as taxas de TEV foram baixas, de 2 a 4% (KLOK *et al.*, 2020; LODIGIANI *et al.*, 2020). Contudo, em um estudo de rastreio foi determinado que a ultrassonografia seria obrigatória no momento da admissão e repetida no sétimo dia. A taxa de TEV foi de surpreendentes 69% e de TVP de 50%, a maioria das quais eram TVP bilaterais de membros inferiores (LLITJOS *et al.*, 2020).

Com as taxas de incidência de coagulopatia elevadas e ausência de um exame de imagem para triagem padronizado ou de um exame laboratorial com alta sensibilidade e especificidade deve-se avaliar se profilaxia com anticoagulante/antitrombótico alteraria de forma significativa a morbimortalidade dos infectados com vírus SARS-CoV-2.

O objetivo deste estudo foi investigar, por meio de uma revisão sistemática, a relação entre pacientes que testaram positivo para COVID-19 e a incidência de eventos tromboembólicos venosos, como a trombose venosa profunda e a embolia pulmonar. Caso seja comprovada a relação, esclarecer quais mecanismos fisiopatológicos são responsáveis por esta maior incidência. Ademais, identificar se a terapia profilática atua sobre a morbimortalidade dos pacientes infectados.

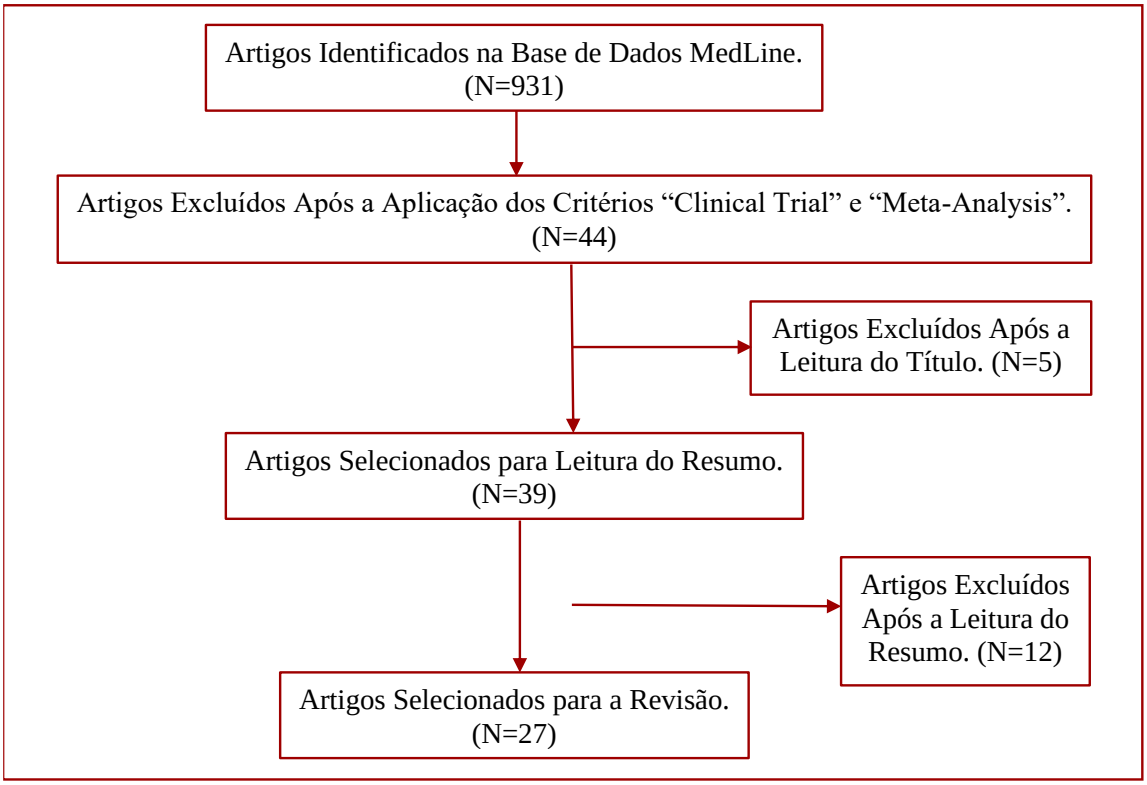
MÉTODO

Foram analisados ensaios clínicos e estudos de metanálise, sem restrições de idioma, tendo

como referência a base de dados National Library of Medicine (MedLine). A busca pelos descritores e termos utilizados foi efetuada mediante consulta ao MeSH, sendo os descritores utilizados: “COVID-19”, “SARS-CoV-2”, “coagulopatia”, “trombo” e “anticoagulante”. Foram excluídos estudos com métodos pouco claros e publicações disponíveis apenas em resumo. A seleção de estudos seguiu as recomendações da declaração de itens e relatórios preferenciais de revisões sistemáticas e metanálise -PRISMA (Figura 46.2), no intuito de melhorar o relato desta revisão.

Além dos artigos selecionados a partir do *MedLine*, outras fontes de informações foram consultadas a fim de enriquecer os dados desta revisão, sites governamentais como o Ministério da Saúde e Organização Mundial da Saúde foram consultados, também foi realizada uma pesquisa bibliográfica e as publicações da Sociedade Brasileira de Cardiologia condizentes com a temática foram analisadas.

Figura 46.2. Fluxograma do número de estudos elegíveis para a revisão.



RESULTADOS

Como mencionado anteriormente, é observado uma maior incidência de TEV em pacientes com vírus SARS-CoV-2. Um estudo de metanálise indicou que pacientes internados com este cenário tiveram risco aumentado de mortalidade hospitalar (MALATO *et al.*, 2015). Contudo, o que ainda não estava esclarecido é que profilaxia de fato diminui a incidência destas coagulopatias. Em dois estudos nos quais mais de 50% dos pacientes receberam profilaxia, as taxas de TEV variaram de 1,6% a 4,1% e as taxas de EP variaram de 1,4 a 20,6% (KLOK *et al.*, 2020; LODIGIANI *et al.*, 2020), enquanto que em estudos sem profilaxia, a taxa de TEV foi de 69% (LLITJOS *et al.*, 2020) e as taxas de EP variaram de 23,1% a 30,2%

(LLITJOS *et al*., 2020; LEONARD-LORANT *et al.*, 2020).

Por comparação, as taxas de TEV em um estudo que utilizou a profilaxia para tromboembolismo foram substancialmente menores: a taxa geral de TEV foi de 9,1%, a taxa de TVP foi de 5,5% e a taxa de EP foi de 1,8%. O estudo, denominado, PROTECT, randomizou 3.764 pacientes de UTI (45% internados por problemas respiratórios) para receber o profilático, a Heparina de Baixo Peso Molecular (HBPM), dalteparina ou heparina não fracionada. Os pacientes foram submetidos à avaliação ultrassonográfica obrigatória dos membros inferiores duas vezes por semana para TVP (PROTECT, 2011).

Apesar dos bons números na profilaxia contra as coagulopatia, estudos comparativos demonstraram que não houve uma diferença estatisticamente significativa na mortalidade por COVID-19 com o uso da anticoagulação, visto que tais pacientes acabaram indo a óbito por outras complicações da patologia de base (LU *et al.*, 2020; PARANJPE *et al*., 2020; TANG *et al*., 2020; YIN *et al*., 2020). Contudo, em caso de pacientes com níveis de dímero-D maiores que 3 mg/mL tratados com heparina não fracionada tiveram mortalidade mais baixa do que aqueles que não receberam a medicação (32,8% versus 52,4%) (YIN *et al*., 2020).

Logo, apesar de não haver diferença significativa na mortalidade com o uso da medicação, pacientes sem contraindicações médicas podem se beneficiar do tratamento profilático.

DISCUSSÃO

Prevenção da Trombose

A seguinte abordagem (Figura 46.3) foi proposta por especialistas em trombose, medicina pulmonar e de terapia intensiva, hematologia e medicina cardiovascular e foi alcançada por meio de consenso após revisão crítica da literatura, experiência clínica e discussões (MCBANE *et al*., 2020).

Primeiro, deve-se determinar se o paciente já está recebendo anticoagulação terapêutica por algum tipo de condição pré-existente. Para esses pacientes, a transição para coagulação parenteral, como heparina não fracionada e HBPM deve ser considerada, principalmente se um procedimento invasivo estiver previsto (MCBANE *et al*., 2020).

Em segundo, para pacientes que não estão recebendo anticoagulação terapêutica, é importante determinar qual forma de profilaxia de TEV é mais apropriada. Essa determinação exigirá uma avaliação do risco de sangramento. Para pacientes com sangramento ativo, trombocitopenia grave (contagem de plaquetas menor 25 x 10^9/L) ou um distúrbio hemorrágico congênito subjacente, profilaxia não farmacológica com dispositivos de compressão sequencial deve ser iniciada. Uma vez que o sangramento seja resolvido, a contagem de plaquetas se estabilize ou o manejo apropriado do distúrbio congênito subjacente seja abordado, a profilaxia farmacológica pode ser reconsiderada novamente (MCBANE *et al*., 2020).

As recomendações indicam uma preferência pela profilaxia com enoxaparina (uma HBPM) na dose de 40 mg por via subcutânea diariamente para todos os pacientes hospitalizados, desde que não existam contraindicações (BIKDELI *et al*., 2020; THACHIL *et al.*, 2020).

Para pacientes com índice de massa corporal acima de 40 kg/m^2 ou peso corporal maior que 120 kg a dose de enoxaparina de 40 mg por via subcutânea duas vezes ao dia deve ser considerada (MCBANE *et al*., 2020).

Para pacientes com insuficiência renal (depuração de creatinina menor que 30 mL/min), a heparina não fracionada em doses de 5000 UI via subcutânea duas ou três vezes ao dia é recomendada (MCBANE *et al.*, 2020).

Para pacientes com histórico de trombocitopenia induzida por heparina e com função renal aceitável é indicado o uso de fondaparinux 2,5 mg via subcutânea uma vez ao dia (MCBANE *et al.*, 2020).

Em terceiro, a avaliação laboratorial deve incluir uma contagem completa de células sanguíneas, TP, TTPa, fibrinogênio e avaliação de dímero-D. Essas tendências devem ser interpretadas no contexto do quando clínico geral, incluindo outras variáveis prognósticas importantes. Para pacientes com TP ou TTPa (Tempo de Tromboplastina Parcial ativada) prolongados testes de coagulação mais detalhados devem ser realizados para excluir a presença de anticoagulante lúpico ou fator de deficiência (MCBANE *et al.*, 2020).

Em quarto lugar, deve-se considerar uma distinção entre os pacientes que requerem cuidados médicos em enfermarias de hospitais e aqueles que requerem cuidados de UTI. Para aqueles que necessitam de admissão na UTI deve ser feita uma ultrassonografia de triagem para exclusão de TVP. Caso existam achados, a anticoagulação terapêutica deve ser iniciada. Caso os achados sejam normais, os pacientes de UTI devem ser avaliados quanto ao risco de TEV usando os níveis de dímero-D. A ultrassonografia de extremidade superior deve ser considerada especialmente para pacientes com edema em membros superiores e presença de cateter venoso central (MCBANE *et al.*, 2020).

Após a alta hospitalar pode-se estender a profilaxia de TEV ao ambiente ambulatorial através do uso de anticoagulantes orais diretos, como a apixabana, betrixabana e rivaroxabana, entendendo-se a profilaxia até 35-45 dias após a alta hospitalar. A decisão requer um equilíbrio cuidadoso entre a redução de TEV e aumento do risco de eventos hemorrágicos (MCBANE *et al.*, 2020).

Tratamento da Trombose

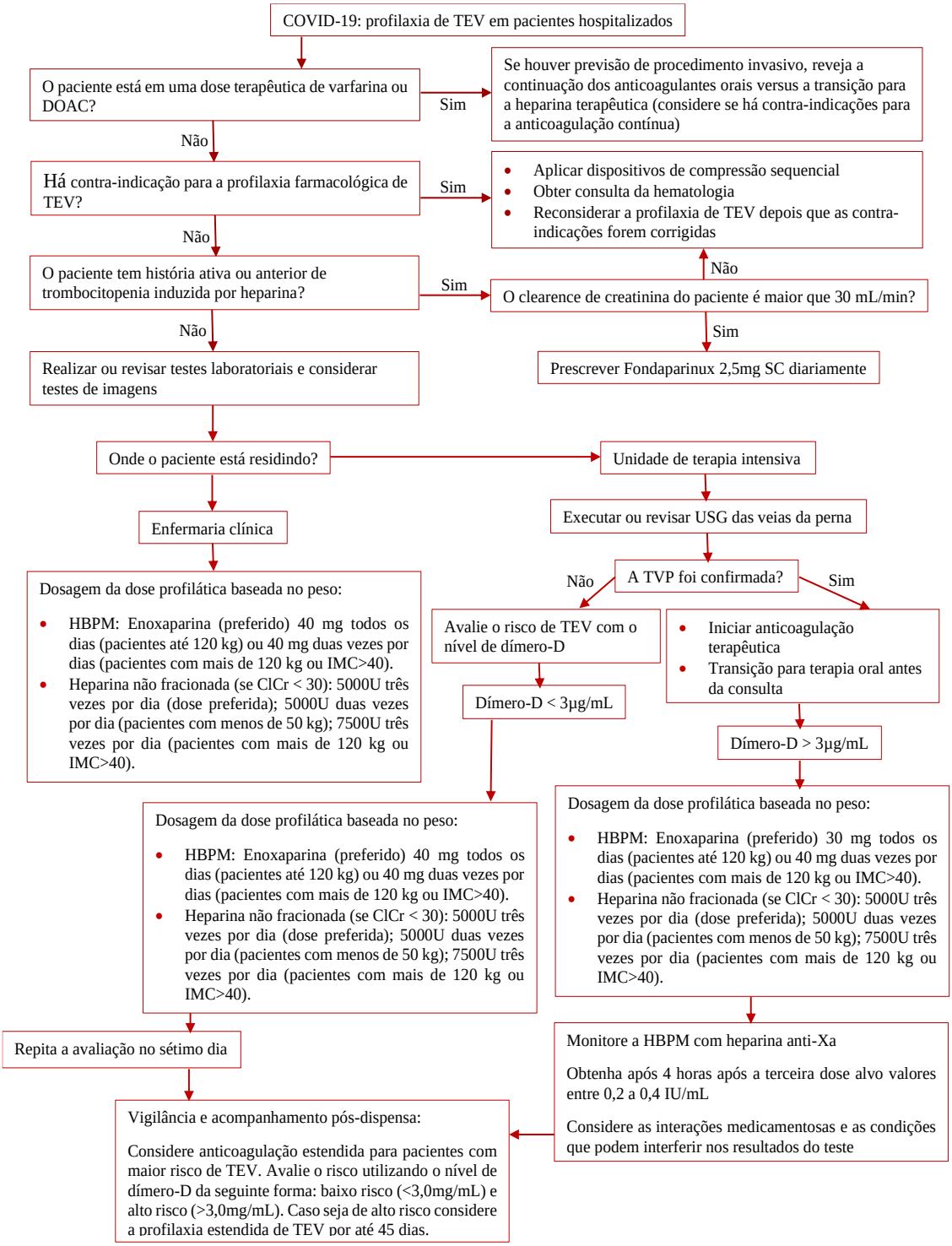
Caso seja identificada, deve ser iniciada a terapia com anticoagulantes parenterais. Esses pacientes devem ser tratados com os mesmos princípios e práticas utilizados para o tratamento de pacientes sem COVID-19. Uma vez estabilizados, podem fazer a transição para terapia com anticoagulante oral (MCBANE *et al.*, 2020).

Possíveis Mecanismos Subjacentes na Relação Entre COVID-19 e Coagulopatias

Tempestade de citocinas causadas pela infecção viral: estudos relataram concentrações de citocinas plasmáticas significativamente mais altas em pacientes COVID-19 do que em adultos saudáveis (HAN *et al.*, 2020; MCGONAGLE *et al.*, 2020). Além disso, um nível elevado de IL-6 foi associado a uma infecção mais grave por COVID-19. Citocinas inflamatórias como TNF-α (Fator de Necrose Tumoral Alfa) e IL-6 induzem fortemente a expressão de fatores teciduais na superfície de células endoteliais e leucócitos (principalmente monócitos) (MCBANE *et al.*, 2020). Fatores teciduais são os iniciadores primários da cascata de coagulação sanguínea e contribuem para o estado de hipercoagulação na infecção por COVID-19. Também podem causar a liberação da proteína fator de Von Willebrand, causando microangiopatia trombótica (TOMASKE *et al.*, 2011). Finalmente, as concentrações de moléculas semelhantes à heparina vascular são

reduzidas em casos de infecção instaurada, interferindo nas vias naturais anticoagulantes (SCHMITT *et al*., 2019).

Figura 46.3. Abordagem sugerida para pacientes que requerem hospitalização por covid-19 e complicações relacionadas.



Fonte: Mcbane *et al.* (2020).

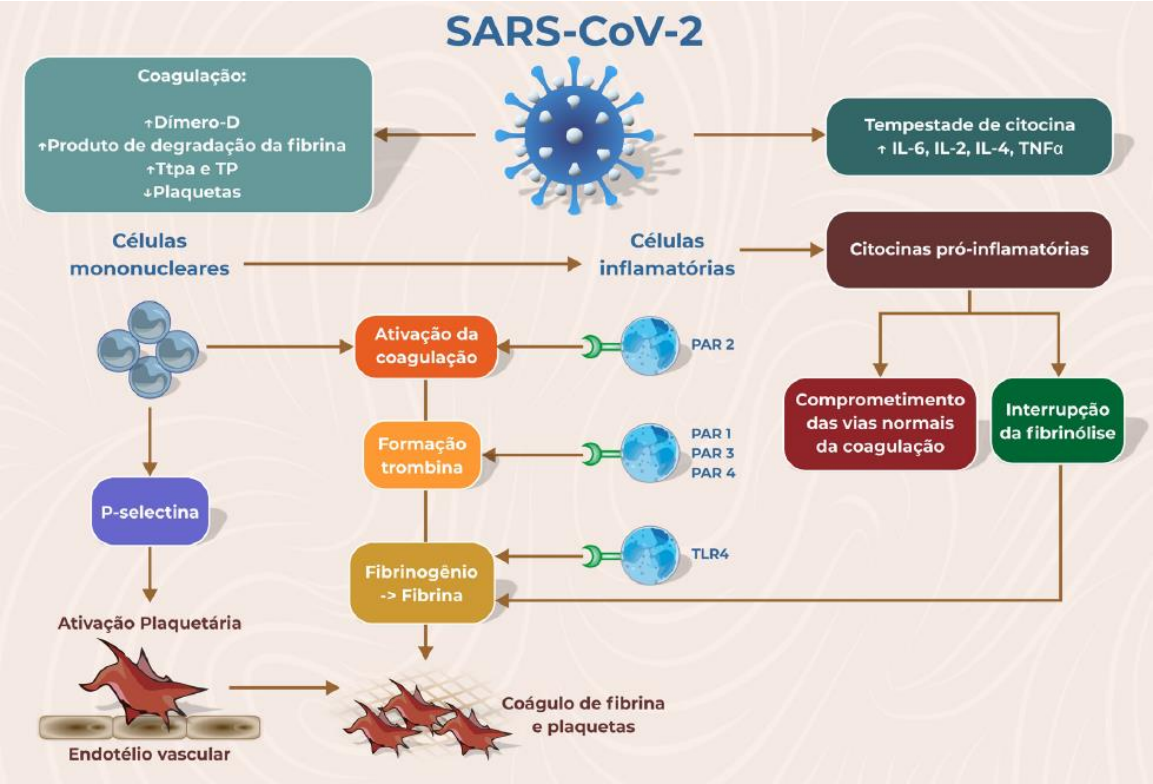
Disfunção endotelial induzida pelo vírus: o SARS-COV2 é capaz de infectar diretamente o endotélio vascular ao entrar nas células por meio dos receptores da enzima de conversão da angiotensina, o que resulta na liberação maciça de ativadores de plasminogênio e inibição da fibrinólise (FRANTZESKAKI *et al*., 2020).

Ativação do complemento na pneumonia viral: depósitos de componentes do complemento foram observados nos pulmões de pacientes com COVID-19, indicando que a ativação desregulada do complemento contribui para a coagulopatia em pacientes infectados (IBA *et al*., 2020; ZHANG *et al*., 2020; MAGRO *et al*., 2020).

Outros fatores clínicos como a hipoxemia, hipertermia e hipovolemia também podem aumentar o risco do estado de hipercoagulabilidade na COVID-19 (LU *et al*., 2020).

O novo coronavírus, SARS-CoV-2, ativa o processo inflamatório e trombótico e a infecção por ele causada está relacionada a um aumento de citocinas inflamatórias e a distúrbios da coagulação, com predisposição a formação de trombos. As células mononucleares interagem com as plaquetas ativadas e a cascata de coagulação, que ativação as células inflamatórias por meio da ligação da trombina e do fator tecidual com receptores específicos ativados por protease e da ligação da fibrina ao receptor *Toll-like* 4 (TLR4). A ativação das células inflamatórias resulta na liberação de citocinas pró-inflamatórias, que levam ao comprometimento das vias normais da coagulação e interrupção da fibrinólise (Figura 46.4) (NASCIMENTO *et al*., 2020).

Figura 46.4. Covid-19 e coagulopatia.



Fonte: Nascimento *et al*. (2020).

Transtornos de Coagulação em Pacientes Grávidas Infectadas com COVID-19

Os efeitos da infecção pelo vírus na gravidez ainda não são totalmente esclarecidos pela limitação de estudos. Contudo, um estudo relatou que a gravidez e o parto não agravaram o curso da pneumonia por COVID-19. No entanto, observou-se que 2% das gestantes necessitaram de ventilação mecânica, 9% tiveram restrição de crescimento fetal e 43% tiveram parto prematuro (DASHRAATH *et al.*, 2019). Além disso, como há alterações na coagulação e fibrinólise que ocorrem naturalmente durante a gravidez, com hiperfibrinogenemia, existem preocupações quanto ao risco de complicações trombóticas e risco de coagulopatias em pacientes grávidas. A Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia (ISTH) lançou uma diretriz provisória para o manejo da coagulopatia associada à COVID-19 e CID em mulheres grávidas (ABDUL-KADIR *et al.*, 2020) e esta orientação recomenda: admissão de qualquer paciente com aumento acentuado de dímero-D, TP (tempo de protrombina) prolongado, contagem de plaquetas menor que 100 x 10^9/L ou fibrinogênio inferior a 2 g/L, mesmo na ausência de outras preocupações, com a consideração do uso de heparina de baixo peso molecular profilática na ausência de contraindicações.

Transtornos de Coagulação em Pacientes com Câncer Infectados com COVID-19

Pacientes com câncer são mais susceptíveis a infecção por SARS-COV-2 devido à imunossupressão, má nutrição, comorbidades e imobilização (LIANG *et al.*, 2020). Estes pacientes requerem atenção específica, pois são propensos a complicações tromboembólicas e a tromboprofilaxia é obrigatória (ZHANG *et al.*, 2020). No entanto, as evidências sobre o curso clínico da doença em pacientes com câncer são escassas até o momento e mais estudos são necessários.

CONCLUSÃO

O COVID-19 demonstrou em vários casos induzir um estado de hipercoagulabilidade com microangiopatia, formação de trombo local e um defeito de coagulação sistêmico que leva à trombose de grandes vasos e complicações tromboembólicas importantes, incluindo embolia pulmonar. Contudo, o mecanismo preciso que conduz a coagulopatia pelo vírus SARS-CoV-2 requer um estudo mais aprofundado.

Os desfechos trombóticos aumentam a morbidade e mortalidade e requerem uma abordagem cuidadosa para a profilaxia de TEV, equilibrando o risco de trombose com o risco de sangramento importante. Apesar de a terapia anticoagulante e antitrombótica não alterar significativamente a mortalidade nos pacientes com COVID-19 foi demonstrado que os pacientes que as receberam diminuíram as taxas de TEV, indicando que, a terapia é eficaz e deve ser adotada se possível, mesmo que outros fatores da patologia de base influam no resultado final.

Todos os pacientes criticamente enfermos devem receber profilaxia independente do seu nível de dímero-D. Em caso de deterioração repentina, aumento da necessidade de oxigênio, insuficiência cardíaca direita e/ou choque a suspeita de EP deve ser mantida.

As principais limitações das informações apresentadas são a falta de evidências. Estudos futuros devem, portanto, determinar dados incidentes mais precisos para melhor informar as recomendações de profilaxia de TEV nos pacientes com COVID-19.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABDUL-KADIR, R. *et al*. Isth interim guidance in recognition and manegement of coagulopathy or dic in covid-19 specific issues for consideration in pregnant women. Journal of Thrombosis and Haemostasis, v. 18, p. 1023-1026, 2020.

BIKDELI, B. *et al*. Covid-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy and follow-up. Journal of the American College of Cardiology, v. 75, n. 23, p. 2950-2973, 2020.

CAMPBELL, C.M. & KAHWASH, R. Will complemente inhibition be the new target in treating covid-19 related systemic thrombosis? Circulation, versão online, 2020.

DANZI, G.B. *et al.* Acute pulmonar embolism and covid-19 pneumonia: a random association? European Heart Journal, v.41, p. 1858, 2020.

DASHRAATH, P. *et al*. Coronavirus disease 2019 (covid-19) pandemic and pregnancy. American Journal of Obstetrics and Gynecology, versão online, 2020.

FRANTZESKAKI, F. *et al*. Immunothrombosis in acute respiratory distress syndrome: cross talks between inflammation and coagulation. Respiration, v. 93, n. 3, p. 212- 225, 2017.

HAN, H. *et al*. Profiling serum cytokines in covid-19 patients reveals il-6 and il-10 are disease severity predictors. Emerging Microbes & Infections, v.9, n. 1, p.1123-1130, 2020.

IBA, T. *et al*. Coagulopathy of coronavirus disease 2019. Critical Care Medicine Journal, v. XX, p. 1-7, 2020.

KLOK, F.A. *et al*. Incidence of thrombotic complications in critically ill icu patients with covid-19. Thrombosis Research, v.191, p. 145-147, 2020.

KUMAR, V.; ABBAS, A.K.; ASTER, J.C. Robbins: patologia básica: Elsevier, v.9, 2013.

LEONARD-LORANT, I. *et al*. Acute pulmonar embolism in patients with covid-19 at ct angiography and relationship to d-dimer levels. Radiology, v. 296, n. 3, p. 189-191, 2020.

LI, Y. *et al.* Antiplaquetelet/anticoagulant agents for preventing thrombosis events in patients with severe covid-19: a protocol for systematic review and meta-analysis. Medicine, v. 99, n. 32, p. 1-6, 2020.

LIANG, W. *et al*. Cancer patients in sars-cov-2 infection: a nationwide analysis in China. The Lancet Oncology, v.21, p. 335-337, 2020.

LLITJOS, J.F. *et al*. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe covid-19 patients. Journal of Thrombosis and Haemostasis, v. 18, n. 7, p. 1743-1746, 2020.

LODIGIANI, C. *et al*. Venous and arterial thromboembolic complications in covid-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. Thrombosis Research, v. 191, p. 9-14, 2020.

LU, Y. *et al*. A meta-analysis of the incidence of venous thromboembolic events and impact of anticoagulation on mortality in patients with covid-19. International Journal of Infectious Diseases, v. 100, p. 34-41, 2020.

MALATO, A. *et al*. The impact of deep vein thrombosis in critically ill patients: a meta-analysis of major clinical outcomes. Blood Transfusion, v. 13, p. 559-568, 2015.

MAGRO, C. *et al*. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe covid-19 infection: a report of five cases. American Journal of Translational Research, v. 220, n.1, p.1-13, 2020.

MCBANE, R.D. *et al*. Anticoagulation in covid-19: a systematic review, meta-analysis, and rapi guidance from mayo Clinic. Mayo Clinic Proceedings, v. 95, n. 11, p. 2467-2486, 2020.

MCGONAGLE, D. *et al*. The role of cytokines including interleukin-6 in covid-19 induced pneumonia and macrophage activation syndrome-like disease. Autoimmunity Reviews, v.19, n. 6, p. 102537, 2020.

NASCIMENTO, J.H.P. *et al*. Covid-19 e estado de hipercoagubilidade: uma nova perspectiva terapêutica. Arquivos da Sociedade Brasileira de Cardiologia, v. 114, n. 5, p. 829-833, 2020.

PARANJPE, I. *et al*. Association of treatment dose anticoagulation with in-hospital survival among hospitalized patients with covid-19. Journal of the American College of Cardiology, v. 76, n.1, p.122-124, 2020.

PROTECT. Investigators for the canadian critical care trials group and the australian and new zealand intensive care society clinical trials group. Dalteparin versus unfractionated heparina in critically ill patients. New England Journal of Medicine, v. 364, n.14, p. 1305-1314, 2011.

SCHMITT, F.C.F. *et al*. Acute fibrinolysis shutdown occurs Early in septic shock and is associated with increased morbidity and mortality: results of na observational pilot study. Annals of Intensive Care, v. 9, n. 1, p. 19, 2019.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Sobre a doença, 2021. Disponível em: https://coronavirus.saude.gov.br/sobre-a-doenca#o-que-e-covid. Acesso em: 28 mar. 2021.

TANG, N. *et al*. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. Journal of Thrombosis and Haemostasis, v. 18, n. 5, p. 1094-1099, 2020.

THACHIL, J. *et al*. Isth interim guidance on recognition and manegement of coagulopathy in covid-19. Journal of Thrombosis and Haemostasis, v. 18, n. 5, p. 1023-1026, 2020.

TOMASKE, M. *et al*. Safety and efficacy of paediatric outpatient radiofrequency cateter ablations. International Journal of Cardiology, v. 148, n. 3, p. 276-279, 2011.

YIN, S. *et al*. Difference of coagulation features between severe pneumonia induced by sars-cov-2 and non- sars-cov-2. Journal of Thrombosis and Thrombolysis, versão online, 2020.

ZHANG, L. *et al*. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with covid-19. Journal of Thrombosis and Haemostasis, versão online, 2020.

ZHANG, X. *et al*. Coagulopathy in patients with covid-19: A systematic review and meta-analysis. Aging, v. 12, n. 24, p. 24535-24551, 2020.

Capítulo 47

O IMPACTO DA COVID-19 NA QUALIDADE DE VIDA DAS CRIANÇAS INTERNADAS

BRENDA LOUISE PRADO CARRANZA1
FERNANDA BEATRIZ SANTOS SILVEIRA1
ZULEIDE BARROS LUNA GOMES1
KETTINY FERNANDA N. DE CARVALHO1
GUSTAVO ALVES AGUIAR1
HALLEY FERRARO OLIVEIRA2
SABRINA BARRETO ANTUNES3

1Acadêmico (a) de Medicina da Universidade Tiradentes Sergipe.
2Docente da Universidade Federal de Sergipe e da Universidade Tiradentes Sergipe.
3Pediatra do Hospital Santa Isabel Aracaju.

Palavras-chave: Covid-19; Crianças internadas; Qualidade de vida; saúde.

INTRODUÇÃO

A COVID-19 é uma infecção respiratória provocada pelo Coronavírus que causa sintomas tanto respiratórios quanto sistêmicos. Essa doença foi descoberta em dezembro de 2019, na cidade de Wuhan, China, após o registro de diversos casos de pacientes diagnosticados com pneumonia que não respondiam ao tratamento normal, o que chamou a atenção de muitos médicos. A partir deste momento, o Centro de Controle de Doenças da China (CDC) e a Organização Mundial da Saúde (OMS) foram acionados a fim de descobrirem qual a etiologia da nova enfermidade e descobriram que se tratava de um novo vírus cuja característica era a sua rápida propagação. Neste ínterim grande parte da população chinesa já estava infectada e, com isso, o novo vírus não só se tornou uma ameaça para o país, mas também para o mundo inteiro, dando origem, assim, a pandemia. Diante disso, a sociedade precisou se adequar às exigências apresentadas e algumas populações, como a infantil, têm vivido os impactos da pandemia de um modo particular (FERREIRA *et al.*, 2020). Neste âmbito, tornou-se comum alterações comportamentais impulsionadoras de adoecimento psicológico que podem gerar consequências graves na Saúde Mental (SM) do indivíduo, segundo Pereira *et al.* (2020 *apud* LIMA *et al.*, 2020, tradução nossa) e, consequentemente, diminuição da qualidade de vida, principalmente para as crianças hospitalizadas com COVID-19.

Nesta perspectiva, o conceito de qualidade de vida, de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), se conceitua por ser a percepção do indivíduo de sua inserção na vida, no contexto da cultura e sistemas de valores nos quais ele vive e em relação aos seus objetivos, expectativas, padrões e preocupações, como afirma Fleck (2000, *apud* The WHOQOL Group, 1995). Ou seja, por ela definir a maneira de como o indivíduo se identifica dentro do seu contexto cultural, no que se refere ao cumprimento de expectativas por ele almejadas, pode-se afirmar que a qualidade de vida está intrinsecamente relacionada à sua autoestima, bem como a sua satisfação pessoal e social. Por essa razão, fatores como restrições sociais (impedindo a visita de familiares, cessando o estímulo de atividades lúdicas e de socialização com outras crianças), assim como a própria condição do indivíduo em ter de se adaptar em um ambiente desconhecido e com sintomas próprios da doença, são ameaçadores para o bem-estar da criança.

O objetivo deste trabalho é, portanto, analisar o impacto da COVID-19 na qualidade de vida das crianças internadas.

MÉTODO

Foi realizada uma revisão sistemática com o objetivo de compreender qual seria o impacto na qualidade de vida das crianças internadas com COVID-19. Dessa forma, foram utilizadas as seguintes etapas para sua elaboração: (1) delimitação do tema e construção da pergunta norteadora da pesquisa; (2) levantamento das publicações nas bases de dados selecionadas; (3) classificação e análise das informações achadas em cada manuscrito; (4) análise dos estudos escolhidos; (5) apresentação dos resultados encontrados e (6) inclusão, análise crítica dos achados e síntese da revisão da literatura Pereira *et al.* (2020 *apud* SOUZA; SILVA & CARVALHO, 2010, tradução nossa). Com isso, foram efetuadas pesquisas nas bases de dados *LILACs, Scielo, PubMed e BVS.*

A busca teve como critério de inclusão a língua portuguesa e a língua inglesa, com data de publicação entre os anos de 2019 e 2020. Além disso, foram incluídos artigos publicados

com referência ao tema e foram excluídos capítulos de livro, dissertações de mestrado, tese de doutorado, TCC e anos de publicações acerca de qualidade de vida inferiores a 2016, a fim de visar-se estudos mais atualizados. Para os resultados dos estudos, foram utilizados os descritores: "QUALIDADE DE VIDA", "CRIANÇAS COM COVID" e "INTERNADAS", *"QUALITY OF LIFE"*, *"CHILDREN WITH COVID"* e *"HOSPITALIZED"*.

Assim, todos os artigos foram lidos de maneira completa, analisando seu conteúdo integralmente, porém com ênfase no tema principal: impacto da qualidade de vida nas crianças internadas com COVID-19. Com isso, os termos que mais se sobressaíram foram: "CRIANÇAS", "HOSPITALIZADAS COM COVID" e "QUALIDADE DE VIDA".

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Embora houvesse uma grande diversidade acerca das pesquisas nas Bases de Dados, houve raras publicações relevantes ao tema. A busca resultou na seguinte distribuição, sem os critérios de inclusão e de exclusão: *LILACs* (n=46.487), *Scielo* (n=1.571), *PubMed* (n=470.283) e *BVS* (n=750.884). Com os critérios de inclusão e de exclusão: *LILACs* (n=56), *Scielo* (n=428), *PubMed* (n=3.718) e *BVS* (n=9.458). Em seguida, como havia uma variedade muito extensa de material científico que não eram significativos ao estudo, foram avaliados apenas os artigos que possuíam as palavras chaves principais "QUALIDADE DE VIDA E COVID", "QUALIDADE DE VIDA EM CRIANÇAS COM COVID", "*QUALITY OF LIFE AND COVID*" e "*CHILDREN WITH COVID*" (n=266). Após isso, foi feita a leitura geral (n=113) e, destes, apenas 14 foram analisados integralmente. A representação gráfica da busca se encontra na Figura 47.1.

A partir dos achados, pode-se inferir que a hospitalização pela COVID-19 envolve sofrimento da criança, cuja compreensão é determinada por sua cognição (MANDETTA & BALLEIRO, 2020). Neste contexto, há quatro esferas de dor envolvidas na questão das crianças internadas com COVID-19: a dor física, emocional, social e espiritual, para Ferreira *et al.* (2020, *apud* SILVA, ARAÚJO & CARDOSO, 2015). A dor física ocorre pelas próprias condições da doença em sua disseminação, com grande probabilidade de crianças acometidas desenvolverem choque tóxico, bem como sintomas semelhantes aos de Kawasaki (rara doença que causa inflamação nas paredes de alguns vasos sanguíneos do corpo) e comprometimento das respostas imunológicas inatas, de acordo com Sly e*t al.* (2021). Junto a isso, segundo Ehrler *et al.* (2021), crianças com probabilidade de desenvolverem problemas neurológicos ou com patologias recorrentes diminuem significativamente a qualidade de vida, pois além da comorbidade apresentada, seu organismo se encontra ainda mais debilitado e vulnerável ao vírus em comparação a crianças internadas cujas idades são semelhantes e neurologicamente saudáveis. Com relação a dor emocional, e a dor social, ambas conectadas, surgem devido ao isolamento social, o que acarreta exclusão de seu eixo cultural. Já no que se refere a dor espiritual, esta aparece por despertar ao doente um sentimento de desesperança e questionamentos acerca de temas que vão além da vida, em concordância com Ferreira (2020).

Somado a isso, há também transtornos psicológicos, como o transtorno do estresse pós-traumático (PTSD) e a autoestigmatização, os quais acarretam potenciais efeitos maléficos na

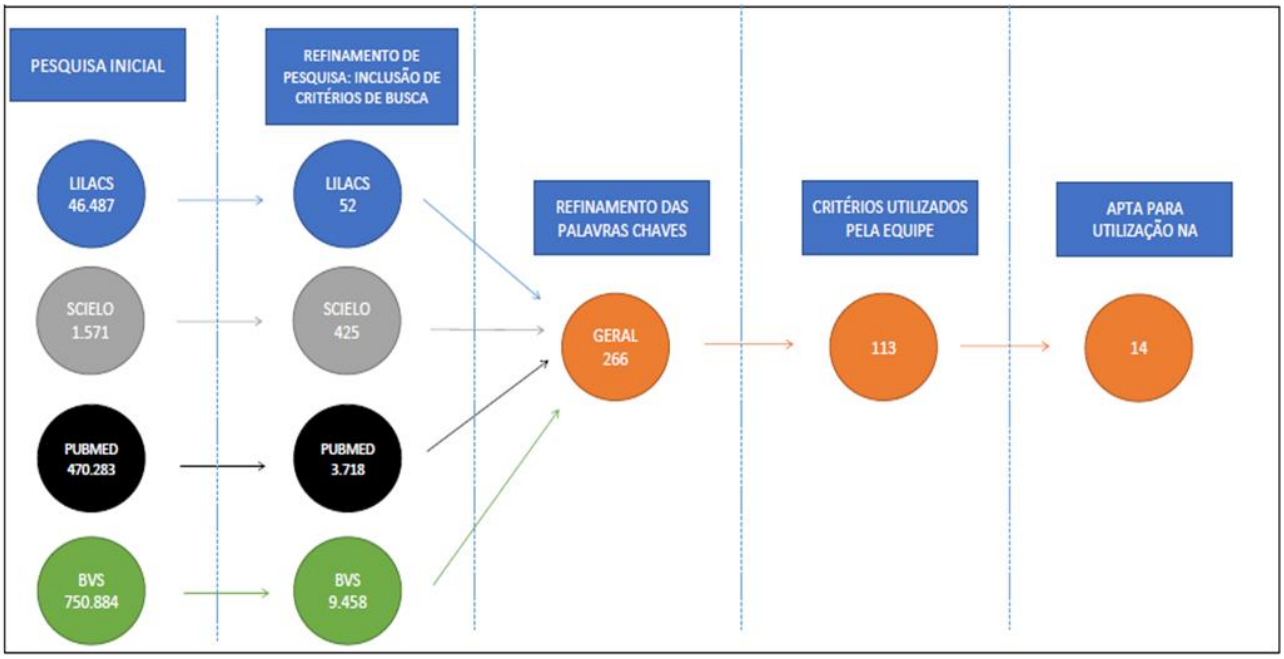
qualidade de vida e no sono, ocasionando problemas no crescimento e no desenvolvimento infantil (MAHMOUDI *et al.*, 2021). Por conseguinte, foi observado que os distúrbios do sono afetam mais do que problemas nutricionais, principalmente em meninas (FIDANCI *et al.*, 2021). Para mais, de acordo com Pacheco *et al.* (2020), as crianças recebem a todo o momento notícias acerca do novo coronavírus, além de perceberem mudanças ao seu redor, o que influência no aumento de ansiedade e de pânico. Neste sentido, sentimento de culpa, medo ou mesmo revolta são ocorrências comuns, conforme afirma Ferreira *et al.* (2020).

Ademais, como o *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) recomenda a restrição das visitas e dos acompanhantes no ambiente hospitalar para apenas um acompanhante, em razão da disseminação da doença que é altamente contagiosa, nem sempre é possível o acompanhamento familiar durante a internação da criança. Dessa maneira, todas essas consequências são intensificadas. Isso acontece porque, ao se restringir a presença da família, a confiança da criança em relação ao seu processo é prejudicada, causando um impacto na abordagem assistencial. Ao impedir a família de estar junto de seu ente querido retira-lhe o poder e intensifica sua vulnerabilidade, já que elas são alojadas em ambiente desconhecido (MANDETTA & BALLEIRO, 2020).

Destarte, assim como conceituou a OMS em 1946, saúde significa a união do bem-estar físico, social e mental, ou seja, se um desses fatores está alterado, os outros também ficarão, o que afeta, dessa maneira, a sua qualidade de vida e dificulta um prognóstico mais favorável para a doença. Diante disso, é válido afirmar que, tanto os tipos de dores acometidas, quanto os danos psicológicos (com PTSD e autoestigmatização, que geram distúrbios nutricionais e do sono), bem como o medo, revolta ou culpa, atrelados ao fato de se sentirem ainda mais vulneráveis sem a presença do seio familiar, resultam no prejuízo da saúde, e, a partir disso, diminuição na qualidade de vida, visto que todos estes aspectos estão interligados. Além disso, pelo fato de as crianças estarem isoladas socialmente, preferindo, muitas vezes, estarem conectadas com o meio virtual do que interagirem, ainda que de maneira limitada, com os profissionais de saúde, dificulta a otimização do seu tratamento. Por essa razão, o prognóstico delas também tende a ser mais lento.

Em relação ao campo de pesquisa, por se tratar de um tema muito atual, houve bastante dificuldade de encontrar literaturas pertinentes ao estudo. Fato exposto, deve-se, por isso, desenvolver mais estudos a fim de que seja possível um entendimento ainda maior sobre esse impacto na vida das crianças internadas com COVID-19 e, em vista disso, ser possível a melhoria da qualidade de vida destas.

Figura 47.1. Fluxograma de obtenção de resultados nas bases de dados da pesquisa.



CONCLUSÃO

Apesar de poucos artigos relatarem experiências sobre o assunto, e ter, dessa forma uma necessidade maior de mais estudos acerca do tema, concluímos que a qualidade de vida em crianças internadas com COVID-19 é prejudicada. Com isso, é indispensável o acompanhamento psicológico para os pacientes e para a família, a fim de auxiliar o tratamento e retorno das atividades diárias normalmente. Somado a isso, é de suma importância a participação da família no estímulo biopsicossocial das crianças internadas, ainda que sejam por chamadas de vídeo, mas que elas recebam o apoio familiar, tão necessitado neste momento, com o objetivo de deixá-las menos vulneráveis. Ademais, é mister que as instituições hospitalares invistam na humanização do tratamento, conforme visto em várias literaturas, com o incentivo de atividades lúdicas como pintura e desenho. Junto a isso, é necessário que as informações passadas à criança acerca de seu tratamento ocorram de forma clara, precisa e honesta, para que se evite o prejuízo da confiança dela em relação aos profissionais de saúde e, com isso, a sua ansiedade sobre sua enfermidade possa ser diminuída. Por último, é importante que o acompanhante e o paciente reforcem os cuidados de proteção contra a disseminação do coronavírus, aumentando a frequência da lavagem das mãos, uso de máscaras e álcool em gel, além de evitar a circulação pelo hospital. Assim, é possível que o impacto da qualidade de vida em crianças internadas com COVID-19 seja o menos prejudicial possível para a saúde delas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

EHRLER, M. *et al*. Impact of the covid-19 pandemic on children with and without risk for neurodevelopmental impairments. Acta Paediatrica, v. 110, n. 4, p. 1281-1288, 2021.

FERREIRA, E.A.L. *et al.* Qualidade de vida da criança hospitalizada na pandemia de covid-19. Centro Universitário Adventista de São Paulo (UNASP), Departamento de Comunicação, 2020.

FIDANCI, İ. *et al*. Evaluation of the effect of the covid-19 pandemic on sleep disorders and nutrition in children. International Journal of Clinical Practice, p. e14170, 2021.

FLECK, M.P.A. O instrumento de avaliação de qualidade de vida da organização mundial da saúde (whoqol-100): características e perspectivas. Ciência & Saúde Coletiva, v.5, n.1, 2000.

LIMA, C.K.T. *et al*. The emotional impact of coronavirus 2019-ncov (new coronavirus disease). In Psychiatry Research, v.287, n.1, p.1–2, 2020.

MAHMOUDI, H. *et al*. A mediating role for mental health in associations between covid-19-related self-stigma, ptsd, quality of life, and insomnia among patients recovered from covid-19. Brain and Behavior, p. e02138, 2021.

MANDETTA, M.A. & BALLEIRO, M.M.F.G. A pandemia da covid-19 e suas implicações para o cuidado centrado no paciente e família em unidade pediátrica hospitalar. Revista da Sociedade Brasileira de Enfermagem e Pediatria, v.20, p.77-84, 2020.

PACHECO, S.T.A. *et al.* Recomendações para o cuidado à criança frente ao novo coronavírus. Cogitare Enfermagem. 25: e73554, 2020.

PEREIRA, M.D. *et al*. The covid-19 pandemic, social isolation, consequences on mental health and coping strategies: an integrative review. Research, Society and Development, v. 9, n. 7, p. e652974548, 2020.

SILVA, J.O.; ARAÚJO, V.M.; CARDOSO, B.G. Dimensão espiritual no controle da dor e sofrimento do paciente com câncer em estágio avançado. Relato de caso. Revista Dor, v.16, n.1, p.71-4, 2015.

SLY, P.D. *et al*. The interplay between environmental exposures and covid-19 risks in the health of children. Environmental Health, p. 20, n. 34, 2021.

SOUZA, M.T.; SILVA, M. D.; CARVALHO, R. Integrative review: what is it? How to do it? Einstein, v.8, n.1, p.102–106, 2010.

WHOQOL GROUP. The development of the world health organization quality of life assessment instrument (the WHOQOL). In: Quality of life assessment: international perspectives. Springer Verlag, p. 41-57, 1994.

Capítulo 48

ASPECTOS CLÍNICOS DA COVID-19 EM CRIANÇAS

KAHENA MONTEIRO ALMEIDA MONTE[1]
BÁRBARA REIS DE SANTANA[1]
JÚLLIA BEATRIZ ARAUJO SOUZA[1]
JOÃO MARCOS DA CUNHA SANTOS JÚNIOR2
LARISSA MARIA PRADO COELHO2
NATÁLIA QUIROGA REBOUÇAS[2]
PEDRO VÍTOR PASSOS DA COSTA ANDRADE[2]
WESLEY VINÍCIUS TENÓRIO DE ARAÚJO[2]
HALLEY FERRARO OLIVEIRA[3]

1Acadêmico(a) de Medicina da Universidade Tiradentes - SE.
2Acadêmico(a) de Medicina do Centro Universitário Tiradentes - AL.
3Professor adjunto da UNIT, médico.

Palavras-chave: Covid-19; Crianças; Sinais e sintomas.

INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019, surgiu um novo coronavírus, denominado SARS-CoV-2. O termo para denominar a doença causada por esse vírus ficou conhecido como COVID-19. Essa nova patologia respiratória e infecciosa está relacionada a quadros de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) e se disseminou por todo o mundo, tornando-se uma pandemia em 2020. Desde março daquele ano, pediatras observaram crianças hospitalizadas com tal enfermidade, que posteriormente desenvolveram problemas como infecção grave e/ou inflamação multissistêmica. Apesar disso, pacientes dessa faixa etária raramente experimentam as formas graves da doença, porém podem demonstrar aspectos clínicos típicos ou não, sendo sua causa considerada incerta atualmente (FERRANTI *et al.*, 2020). Portanto, a infecção pelo SARS-CoV-2, cuja principal forma de contágio em crianças e adolescentes ocorre principalmente pelo contato com parentes infectados (NOGUEIRA-DE-ALMEIDA *et al.*, 2020), tornou-se uma preocupação entre os pediatras na atual pandemia mundial.

O objetivo deste estudo foi compreender o quadro clínico e as principais complicações da infecção pelo SARS-CoV-2 em crianças.

MÉTODO

Revisão de literatura baseada na pesquisa com os descritores "covid-19" e "crianças", utilizando o descritor booleano "*AND*". Utilizou-se as bases de dados *Pubmed*, *Scielo* e Jornal de Pediatria, encontrando 87 artigos, sendo selecionados 16 deles por atenderem aos objetivos propostos. Os critérios de inclusão foram todos os artigos que apresentaram aspectos clínicos da COVID-19 em crianças e a relevância para o tema proposto. Já os critérios de exclusão foram: todos os trabalhos que não falavam dos aspectos clínicos da doença em crianças, textos incompletos, trabalhos de conclusão de curso, dissertações de mestrado, teses de doutorado e capítulos de livro.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

No geral, as crianças com COVID-19 são assintomáticas ou oligossintomáticas, apresentando boa evolução, já que a progressão geralmente é benigna, durando no máximo duas semanas após o início da sintomatologia (CARVALHO *et al.*, 2020). Há várias suposições sobre o motivo para esse baixo risco de gravidade em crianças, sendo a mais atraente a de que as baixas concentrações da Enzima Conversora de Angiotensina-2 (ECA2) nos pulmões imaturos das crianças prejudiquem a entrada do vírus na célula e consequentemente, a evolução da doença. Isso foi comprovado já que se descobriu que o ACE2, o qual é receptor da SARS-CoV-2, é necessário para a entrada nas células hospedeiras e a subsequente replicação viral. O fato de que a expressão de ACE2 em crianças (enquanto os pulmões ainda estão em desenvolvimento) é limitada, pode protegê-las de danos graves causados por esta doença. Supõe-se também que essa taxa de gravidade mais baixa possa ser decorrente da menor exposição ao vírus devido ao isolamento social e fechamento de escolas, menor frequência de comorbidades e exposição ao tabagismo em relação aos adultos, e maior capacidade de regeneração pulmonar (NOGUEIRA-DE-ALMEIDA *et al.*, 2020; SAFADI, 2020).

Martins *et al.* (2020), em estudo apontou algumas evidências pela qual as infecções em crianças ainda não são totalmente explicadas:

- As crianças têm menos atividades, por isso são infectadas principalmente no

núcleo familiar. Seu o ácido ribonucleico (RNA) viral pode apresentar erros de replicação e até mutações, reduzindo assim sua virulência. Como resultado, as crianças podem ser infectadas com o vírus de segunda ou terceira geração com mais frequência, resultando em uma doença mais branda.

- Em comparação com os adultos, as crianças podem ter diferentes respostas imunológicas ao SARS-CoV-2. O sistema imunológico inato, responsável pela resposta precoce aos patógenos, parece ser mais desenvolvido em crianças.

- Os adultos, por estarem mais expostos a diferentes infecções virais, poderiam reproduzir uma escala maior de anticorpos contra antígenos virais, o que causará uma reação cruzada com o vírus SARS-CoV-2, levando a uma resposta inflamatória mais vigorosa.

- Evidências recentes indicam que os receptores celulares ACE2 e protease TMPRSS2, que auxiliam na entrada do SARS-CoV-2 nas células assim como sua distribuição em diferentes tecidos orgânicos, podem diferir entre crianças e adultos. Em crianças, a configuração, concentração ou capacidade do receptor ACE2 de se ligar ao vírus pode variar.

1. Quadro clínico em crianças

A população pediátrica representa menos de 5% dos casos de pessoas acometidas pela infecção do coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2) no atual contexto pandêmico. É confirmado que, desse grupo, os menores de 1 ano têm maior probabilidade de desenvolver as formas graves da doença, podendo até evoluir a óbito (FARIAS *et al.*, 2020).

O sistema mais acometido nas crianças é o respiratório, seguido do gastrointestinal. Entre as crianças mais jovens alguns sintomas como inapetência, irritabilidade e diarreia são mais encontrados e por outro lado, as crianças mais velhas apresentam outros sintomas como dor de garganta e cabeça, além de alterações de olfato e paladar (RABHA *et al.*, 2020).

Os sinais e sintomas mais comuns são tosse, eritema faríngeo, letargia, febre e vômitos. Porém outros menos comuns podem se manifestar, como diarreia, fadiga, rinorreia, congestão nasal, taquipneia e hipoxemia (Figura 48.1) (NOGUEIRA-DE-ALMEIDA *et al.*, 2020; CARLOTTI *et al.*, 2020).

Ademais, de acordo com o estudo de Rabha *et al.* (2020) em relação a crianças hospitalizadas e as não hospitalizadas é observado uma frequência maior de irritabilidade, dispneia, sonolência, desconforto respiratório, baixa saturação de oxigênio e hepatomegalia entre os hospitalizados e de cefaleia entre os não hospitalizados.

Dentre os quadros raros de COVID-19 que podem evoluir gravemente em crianças, se enquadram a Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA), Síndrome Inflamatória Multissistêmica e Síndrome de Kawasaki-Like. Ademais, ressalta-se que, a presença de comorbidades - câncer, doenças respiratórias crônicas e renais, diabetes e outras - em menores de 1 ano, influenciam negativamente o curso da infecção pelo SARS-CoV-2, especialmente no que tange à obesidade. Dados de óbitos por COVID-19 em crianças também são infrequentes, porém aumentam naquelas com os fatores de risco supracitados (NOGUEIRA-DE-ALMEIDA *et al.*, 2020).

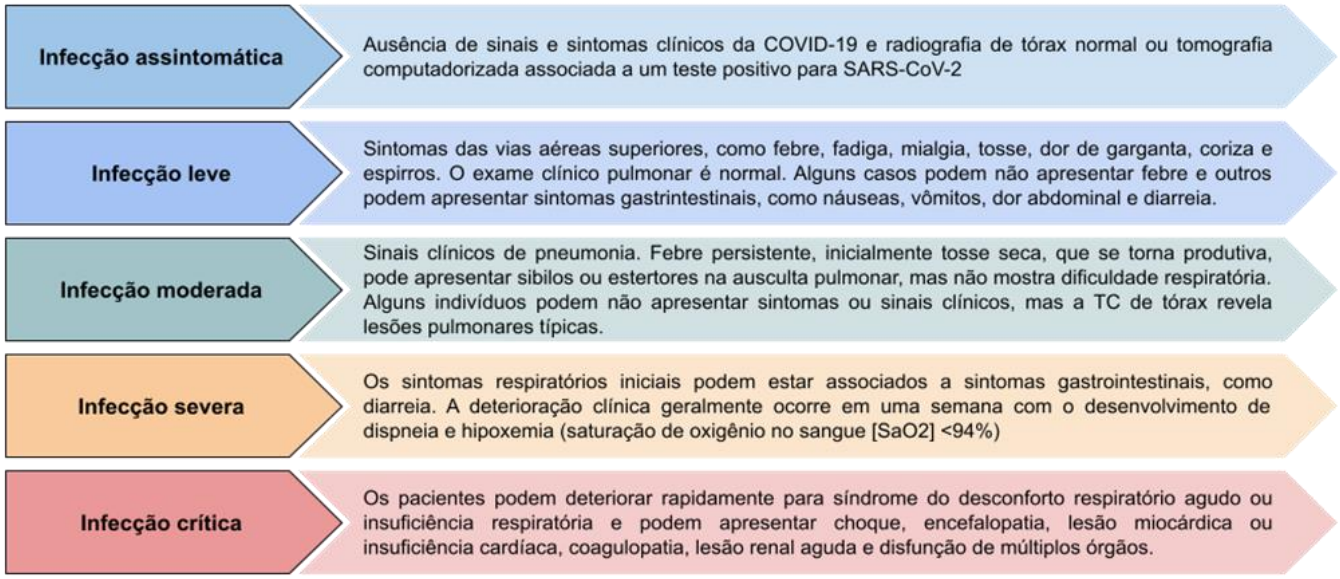
Outrossim, convém salientar que ainda não há confirmação de transmissão vertical de gestantes infectadas e que há a suposição da infecção dos neonatos advir dos profissionais de saúde ou materiais infectados (NOGUEIRA-DE-ALMEIDA *et al*, 2020; PROCIANOY *et al.*, 2020).

Além disso, nos RNs, não foram documentadas amostras do vírus no leite e a transmissão horizontal é considerada a rota mais provável de infecção (CARVALHO *et al.*, 2020) (PROCIANOY *et al.*, 2020). Também foi observado que as fezes podem conter os vírus mesmo depois que eles estiverem ausentes nas secreções nasais (FERRANTI *et al.*, 2020).

Evoluções desfavoráveis da COVID-19 em crianças vêm sendo associadas a uma síndrome inflamatória grave semelhante à doença de Kawasaki ou à síndrome do choque tóxico, caracterizada por "febre persistente e disfunção multiorgânica associadas a marcadores inflamatórios elevados" (FARIAS *et al.*, 2020, p.2) (CARNEIRO *et al.*, 2020). Neste contexto, a Organização Mundial da Saúde (OMS) definiu critérios para diagnosticar tais casos sob a nomenclatura de "Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica (do inglês: *multisystem inflammatory syndrome in children — MIS-C*) associada à COVID-19" (FARIAS *et al.*, 2020, p.2) (Tabela 48.1). Todos esses dados sintomatológicos podem ser relacionados com um estudo multicêntrico prospectivo realizado por Prata-Barbosa et al. (2020), que observaram pacientes pediátricos com COVID-19 internados em Unidades de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP) no Brasil.

Em relação aos aspectos clínicos da admissão dos 79 pacientes incluídos no estudo, 60% apresentavam sintomas respiratórios (principalmente, pneumonia ou bronquiolite) e 13%, manifestavam a Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica. Este grupo evidenciou os seguintes sintomas: Doença de Kawasaki-like (60%), disfunção cardíaca aguda (20%), síndrome do choque tóxico (10%) e síndrome de ativação de macrófagos (10%). Ademais, a mediana de dias dos sintomas antes da hospitalização foi menor no grupo com SIM-P (2 VS 5), provavelmente em virtude da gravidade de seus sintomas.

Figura 48.1. Apresentação clínica da covid-19



Fonte: Adaptado de Carlotti *et al.* (2020).

Tabela 48.1. Definição de caso de síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica segundo a organização mundial da saúde

Crianças e adolescentes de zero a 19 anos com febre > 3 dias
E dois dos seguintes: ● Erupção cutânea ou conjuntivite não purulenta bilateral ou sinais de inflamação mucocutânea (oral, mãos ou pés). ● Hipotensão ou choque. ● Características de disfunção miocárdica, pericardite, valvulite ou anormalidades coronárias (incluindo achados ecocardiográficos) ou elevação de troponina, NT-proBNP. ● Evidência de coagulopatia (por TP, TTPA, dímeros D evelados). ● Problemas gastrointestinais agudos (diarreia, vômito ou dor abdominal).
E marcadores elevados de inflamação: ● VHS, PCR ou procalcitonina
E nenhuma outra causa microbiana óbvia de inflamação: ● Sepse bacteriana, síndromes de choque estafilocócico ou estreptocócico.
E evidência ou provável contato com pacientes com COVID-19: ● RT-PCR, teste antigênico ou sorológico positivo

Fonte: Adaptado de Farias *et al.* (2020).

Já durante a internação, os sinais e sintomas mais comuns no estudo de Prata-Barbosa *et al.* (2020) foram febre (76%), taquipneia (50%) e tosse (51%), com os dois primeiros predominando no grupo com Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica (SIM-P). Além desses, houve apresentação de baixa saturação de oxigênio (<92%), prostração, retração torácica, coriza, diarreia, recusa alimentar, vômitos, desidratação, alargamento nasal, gemidos, cianose, hipotensão e garganta vermelha.

Farias *et al.* (2020) também descreve um caso que pode ser relacionado ao assunto abordado, ao abordar o caso de uma lactente do sexo feminino, 7 meses de idade, com RT-PCR positivo para SARS-Cov-2 e que manifestou a MIS-C. A paciente apresentava histórico de prematuridade e internação ao nascer devido à SDRA e sepse neonatal tardia, nunca tendo tido alta do hospital. O quadro iniciou com febre alta, irritabilidade alternada com letargia, tosse seca e diarreia aquosa com períodos de queda de saturação de oxigênio até 85%. “No dia 3, a paciente evoluiu com piora apresentando crise de hipoxemia associada a letargia, apneia, crise convulsiva tipo tônico-clônica e sinais de choque circulatório”. Por conseguinte, necessitou de ventilação mecânica, uso de drogas vasoativas e ressuscitação fluídica. Contudo, a paciente progrediu para choque refratário e óbito.

Farias *et al.* (2020) também considera que as comorbidades influem negativamente sobre o desfecho clínico na COVID-19 em crianças, como no caso apresentado onde o comprometimento pulmonar prévio do lactente foi tido como fator de redução de reserva, contribuindo para desfecho fatal. Ademais, também foi proposto que a infecção pelo SARS-CoV-2 progride em 3 fases, sendo a última alcançada pela minoria dos pacientes, representada por tempestade de citocinas inflamatórias e associada a maior mortalidade.

A necessidade de suporte ventilatório das crianças com COVID-19 internadas em Unidades de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP) também foi um aspecto analisado no estudo de Prata-Barbosa *et al.* (2020), sendo encontrado que pacientes comórbidos tinham maior necessidade de oxigenioterapia e desenvolviam com maior frequência a Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA). Além disso, no que tange aos pacientes que necessitaram de Ventilação Mecânica Invasiva (VMI), 71% tinham comorbidade. Dado que ratifica a presença de comorbidades em crianças com COVID-19 como sendo fator de risco independente para a necessidade de ventilação mecânica invasiva. (PRATA-BARBOSA *et al.*, 2020).

Assim como descrito na literatura, a mortalidade no estudo de Prata-Barbosa *et al.* (2020) foi baixa (3%), ocorrendo no grupo que desenvolveu a SDRA, com a maioria dos pacientes tendo boa evolução e alta. E os casos mais graves não tiveram relação com menor idade (<1 ano), sexo ou etnia (PRATA-BARBOSA *et al.*, 2020).

2. Características laboratoriais da COVID-19 em crianças

Prata-Barbosa *et al.* (2020) observaram a presença de coinfecção pelo Vírus Sincicial Respiratório (VRS) em 2 pacientes dos 26 testados em seu estudo. Além do mais, a mediana das contagens total de leucócitos e de plaquetas não demonstraram alterações nos casos avaliados, à exceção da presença de plaquetopenia na mediana do grupo com Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica (SIM-P). Por outro lado, avaliando a contagem de linfócitos em 59 pacientes não-SIM-P e nos 10 casos com SIM-P, foi evidenciada a presença de linfopenia em 38% dos casos com predomínio do grupo com SIM-P (50%). No que concerne aos marcadores inflamatórios, a velocidade de hemossedimentação, a desidrogenase lática (LHD) e o dímero D estavam aumentados em cerca de 75% dos pacientes avaliados, mas elevações maiores estavam presentes no grupo com SIM-P. À semelhança, a proteína C reativa apresentou valores de 10 mg/dL ou mais em 50% de todos os dez pacientes no grupo MIS-C, números mais expressivos que os observados nos 63 pacientes avaliados do grupo não-SIM-P (3 mg/dL ou mais em 50% dos casos). As elevações da ferritina e troponina, por sua vez, foram mais relevantes no grupo não-SIM-P (não havendo aumento de troponina no grupo com SIM-P). Ademais, com relação às anormalidades da creatinina quinase (CK) e da banda da creatinina quinase do miocárdio (CK-MB) nos pacientes avaliados, apenas 1 deles era do grupo com Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica e manifestava a síndrome do choque tóxico. E apesar de avaliada grande minoria dos pacientes estudados, houve aumentos de procalcitonina (100%), interleucina 6 (100%) e do peptídeo natriurético do tipo pró-b (proBNP; 85%).

Alterações laboratoriais como leucocitose, leucopenia, linfopenia e elevação pequena de proteínas da fase aguda são comuns. Outro aspecto interessante é a presença de PCR positivo para SARS-CoV-2 em *swab*-anal de crianças, sugerindo possível mecanismo fisiopatológico do vírus no trato gastrointestinal desses pacientes e alertando para uma provável forma de transmissão (NOGUEIRA-DE-ALMEIDA *et al.*, 2020).

3. Características radiológicas da COVID-19 em crianças

Sobre os exames de imagem, é importante o conhecimento sobre a necessidade do uso de suporte ventilatório, comum em casos mais

graves, já que o pulmão é o principal órgão acometido. Essa situação é avaliada através da radiografia de tórax, que geralmente é normal em casos leves e iniciais e tem achados mais importantes em torno de 10 a 12 dias após o início da sintomatologia. Normalmente, nota-se nesses exames áreas de consolidação, com distribuição bilateral, periférica e com predomínio na base (FERRANTI *et al*, 2020).

Além disso, os achados através da radiografia de tórax podem indicar pneumonia e, na tomografia de tórax, podem ser frequentemente encontradas opacificações de vidro fosco. (RABHA *et al*, 2020; NOGUEIRA-DE-ALMEIDA *et al.*, 2020).

O estudo de Prata-Barbosa *et al.* (2020) identificou também os aspectos radiológicos em crianças com COVID-19, sendo 58 não apresentando SIM-P e 10 pacientes com SIM-P. Anormalidades na radiografia de tórax foram observadas em 35 (60%) pacientes não-SIM-P e em 7 (70%) com SIM-P. Em 60% das radiografias torácicas anormais, o achado foi de infiltrado intersticial difuso bilateral, sem diferença estatística relevante entre os grupos. Ademais, foram encontrados infiltrado intersticial localizado, consolidação, atelectasia, derrame pleural, hiperinflação e opacidades em vidro fosco. Destacou-se que a consolidação e o derrame pleural foram mais comuns no grupo com SIM-P, ao passo que as demais foram mais prevalentes no grupo não-SIM-P (PRATA-BARBOSA *et al.*, 2020).

4. COVID-19 e sua relação com outras patologias

Independente da idade, sexo ou presença de outras comorbidades, a obesidade é um fator de risco para a infecção pela COVID-19 responsável por aumentar o risco de infecção viral, a necessidade de ventilação mecânica, internação na UTI e consequentemente a mortalidade. Em crianças e adolescentes, assim como nos adultos, esse fato decorre da presença de inflamação crônica em leve estado, resposta imune deficiente e doenças cardiorrespiratórias subjacentes. Crianças e adolescentes obesos tendem a desenvolver coagulopatias associadas a complicações, podendo levar a quadros de tromboembolismo venoso ou Coagulação Intravascular Disseminada (CID) devido a infecção pelo SARS-CoV-2. Além disso, outras alterações como distúrbios respiratórios, renais, cardiovasculares, gastrointestinais, deficiências nutricionais sobretudo a hipovitaminose D, também estão presentes nos pacientes obesos e auxiliam na instalação de um quadro mais grave (NOGUEIRA-DE-ALMEIDA *et al.*, 2020).

Carneiro *et al.* (2020) destaca que os fatores de risco para tromboembolia venosa pediátrica são: uso de cateter, infecções, cirurgia, trauma, câncer, doença renal, obesidade e diabetes, e sugere profilaxia antitrombótica para pacientes que tenham 2 ou mais dos seguintes fatores: admissão em UTI, diagnóstico de MIS-C, algum dos fatores de risco supracitados, imobilidade, uso de estrogênio, doenças autoimunes, anemia falciforme, doenças cardíacas, histórico familiar de trombose ou trombofilia hereditária.

Prata-Barbosa *et al.* (2020) relataram presença de comorbidades em 32 pacientes, havendo prevalência das doenças neuromusculares (31%), seguida por doença respiratória crônica (19%), doença oncohematológica (19%), defeito cardíaco congênito (16%), desnutrição (13%), diabetes (6%), prematuridade (6%), doença renal crônica (3%) e obesidade (3%).

4.1. Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica (SIMP-P)

Em abril de 2020, houve um aumento no número de crianças internadas com sintomas clínicos parecidos com choque tóxico. Essa

condição é chamada de Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica (SIM-P), a qual foi associada ao COVID-19. Apesar de ser associada ao COVID-19, ainda não está claro quando podem aparecer os sintomas dessa síndrome, podendo ser após a fase aguda do coronavírus ou ocorrer enquanto a criança ainda esteja infectada pelo Sars-Cov-2 (LIMA-SETTA *et al*., 2020).

No estudo de Prata-Barbosa *et al.* (2020), os pacientes foram divididos em dois grupos, aqueles com SIM-P (10 casos) e os não-SIM-P (69 casos). O diagnóstico da COVID-19 foi realizado por RT-PCR (ensaio de reação em cadeia da polimerase de transcrição reversa) ou por sorologia positiva para IgM ou IgG, nos casos fora do período de positividade para o RT-PCR. Ressalta-se, portanto, que entre os grupos, a negatividade ao RT-PCR com posterior confirmação da COVID-19 por sorologia foi maior naquele com SIM-P (50% dos casos), conferindo subsídios à hipótese da manifestação subaguda dessa síndrome.

O aumento de níveis séricos de creatinofosfoquinase (CK-MB) e de procalcitonina pode demonstrar a resposta inflamatória em resposta à presença do SARS-CoV-2. A CK-MB é um indicador de lesão miocárdica, mostrando que o vírus pode desempenhar um papel nas doenças cardíacas. Estados como Inglaterra, Nova Iorque e Itália constataram casos de resposta inflamatórias em crianças de diversas formas, a exemplo da síndrome inflamatória multissistêmica/doença de Kawasaki associadas à infecção pelo vírus (MARTINS *et al.*, 2020).

Segundo o estudo de Lima-Setta *et al.* (2020), os sintomas gastrointestinais, respiratórios, dor abdominal, diarreia e vômitos foram muito frequentes e também foram encontrados sintomas de choque como taquicardia e hipotensão. Além disso, o aumento nos níveis dos marcadores de inflamação, como PCR, VHS e ferritina. Ademais, a elevação nos exames de d-dímero, fibrinogênio e o Tempo de Tromboplastina Parcial (PTTa) reflete em um estágio de coagulopatia associado com inflamação.

Embora, as manifestações clínicas descrevem a SIM-P é importante entender essa síndrome porque ela é um fator importante para se obter um melhor entendimento do quadro clínico presente em crianças infectadas pelo Sars-Cov-2, suas consequências de curto prazo e principalmente os acompanhamentos a longo prazo porque ainda não foi descoberto se esses pacientes irão ter insuficiência cardíaca crônica ou outras sequelas (LIMA-SETTA *et al.*, 2020).

4.2. Doença de Kawasaki

Essa doença se caracteriza por um distúrbio multissistêmico com processos inflamatórios agudos em pequenos e médios vasos, principalmente nas artérias coronárias. Caso não seja tratada, pode levar a muitas complicações e até a morte súbita (GONÇALVES *et al.*, 2020).

Estudos já relataram associação entre doenças respiratórias virais e DK, além de ser perceptível um aumento significativo na incidência de doenças do tipo Kawasaki (GONÇALVES *et al.*, 2020).

CONCLUSÃO

Através desse estudo, constatou-se que, em geral, o curso da COVID-19 em crianças tem uma evolução benigna. Além disso, aparentemente, está surgindo uma certa concordância entre autores sobre não haver evidências científicas suficientes que suportem a hipótese de transmissão vertical da doença. Ademais, evidenciou-se semelhantes fatores de risco associados a uma evolução desfavorável

da COVID-19 na população pediátrica, mesmo sendo raros os casos de complicações, sobre as quais, também se observou coerência entre as diversas fontes utilizadas nesse estudo.

Apesar de os resultados dessa revisão terem sido positivos, é importante salientar que quaisquer afirmações feitas aqui e nas referências utilizadas para a composição desse estudo estão sujeitas a revisões posteriores, à medida que o conhecimento científico sobre a fisiopatologia da COVID-19 avança e que outros estudos forem sendo publicados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

CARLOTTI, A.P.D.C.P. *et al*. Update on the diagnosis and management of covid-19 in pediatric patients. CLINICS, v. 75, n. 2353, p. 1-9, 2020.

CARLOTTI, A.P.C.P. *et al*. Covid-19 diagnostic and management protocol for pediatric patients. Clinics, vl. 75, p. e1894, 2020.

CARNEIRO, J. D.A. *et al*. Proposed recommendations for antithrombotic prophylaxis for children and adolescents with severe infection and/or multisystem inflammatory syndrome caused by sars-cov-2. Clinics, v. 75, n. 2252, p. 1-4, 2020.

CARVALHO, W.B. *et al*. Infecção neonatal por sars-cov-2. Clinics, v. 75, p. e1996, 2020.

FARIA, B.C.D. *et al*. Análise do possível papel da doença renal crônica no prognóstico da covid-19 em pacientes pediátricos. Jornal Brasileiro de Nefrologia, v. 43, n. 1, p. 1-10, 2021.

FARIAS, E.C.F.; JUSTINO, M.C.A.; MELLO, M.L.F.M.F. Síndrome inflamatória multisistemática em criança associada à doença de coronavirus 19 na amazônia brasileira: resultado fatal em um bebê. Revista Paulista de Pediatria, v. 38, p.e2020165, 2020.

FERRANTINI, J.F. *et al*. Além do suporte ventilatório: desafios na prática geral e no tratamento de crianças e adolescentes gravemente enfermos com infecção por SARS-CoV-2. Revista da Associação Médica Brasileira, v. 66, n. 4, p. 521–27, 2020.

GONÇALVES, L.F. *et al*. Doença de kawasaki e covid-19 em crianças: uma revisão sistemática. Preprint, 2020.

HILLESHEIM, D. *et al*. Síndrome respiratória aguda grave por covid-19 em crianças e adolescentes no Brasil: perfil dos óbitos e letalidade hospitalar até a 38a semana epidemiológica de 2020. Epidemiologia e Serviços de Saúde, v. 29, n. 5, p. e2020644, 2020.

LIMA-SETTA, F. *et al*. Multisystem inflammatory syndrome in children (mis-c) during sars-cov-2 pandemic in brazil: a multicenter, prospective cohort study. Jornal De Pediatria, 2020.

MARTINS, M.M. *et al*. Clinical and laboratory characteristics of sars-cov-2 infection in children and adolescents. Revista Paulista de Pediatria, v. 39, n.e2020231, 2021.

NOGUEIRA-DE-ALMEIDA, C.A. *et al*. Covid-19 and obesity in childhood and adolescence: a clinical review uma revisão clínica. Jornal de Pediatria, v. 96, n. 5, p. 546-558, 2020.

PRATA-BARBOSA, A. *et al*. Pediatric patients with covid-19 admitted to intensivecare units in brazil: a prospective multicenter study. Jornal de Pediatria, v. 96, n.5, p.582-592, 2020.

PROCIANOY, R.S. *et al*. Neonatal covid-19:little evidence and the need for more information. Jornal de Pediatria, v. 96, n. 3, p. 269-272, 2020.

RABHA, A.C. *et al*. Manifestações clínicas de crianças e adolescentes com covid-19: relato dos primeiros 115 casos do sabará hospital infantil. Revista Paulista de Pediatria, v. 39, n.e2020305, p. 1-6, 2020.

SAFADI, M.A.P. The intriguing features of covid-19 in children and its impact on the pandemic. Jornal de Pediatria (Versão em Português), v. 96, n. 3, p. 265–68, 2020.

Capítulo 49

A HIPERTENSÃO DE ARTÉRIA PULMONAR PODE SERVIR COMO FATOR ATENUANTE DA GRAVIDADE DO SARS-COV-2?

BRUNA DUZ[1]
JULIO SOARES CURI[2]
TIAGO FORTUNA[3 4 5 6]

[1]Acadêmica do Curso de Medicina da Universidade de Santa Cruz do Sul.
[2]Acadêmico do Curso de Medicina da Universidade do Vale do Taquari.
[3]Especialista em clínica médica pelo Hospital Santa Cruz.
[4]Especialista em cardiologia pela Faculdade Federal das Ciências da Saúde de Porto Alegre.
[5]Discente do curso da Medicina na Universidade de Santa Cruz do Sul.
[6]Preceptor da Residência em Clínica Médica no Hospital Santa Cruz.

Palavras-chave: Coronavirus disease; Covid-19; Pulmonary artery hypertension; Sars-cov-2; Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2.

INTRODUÇÃO

De acordo com os Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) dos Estados Unidos, os pacientes com problemas de saúde subjacentes, inclusive todos os tipos de comorbidades pulmonares e/ou cardiovasculares possuem risco aumentado de gravidade quando infectados pelo SARS-CoV-2 (BELGE *et al.*, 2020), e por esse motivo, devem seguir as diretrizes recomendadas pelo CDC para pessoas de alto risco (FARHA, 2020). Entretanto, apesar da Hipertensão Arterial Pulmonar (HAP) não se enquadrar detalhadamente especificada na lista de doenças com possibilidade aumentada de piores desfechos (MANDLER; LICHTBLAU & ULRICH, 2020; SINGH *et al.*, 2021), por pautar-se no fato de ser uma doença pulmonar e também cardíaca (ZENG *et al.*, 2020), deve-se inclui-la dentro dessa classificação; ademais, ela caracteriza-se por ser uma patologia de vasoconstrição arterial do pulmão, que se dá por meio dos mecanismos de disfunção endotelial e remodelação vascular, os quais são dois processos bastante importantes nesta doença, além de que, pode ainda acompanhar hipoxemia variável, conforme o grau de acometimento da patologia (BELGE *et al.*, 2020).

Os fatores de risco associados com a morte de pacientes criticamente enfermos pelo SARS-CoV-2, são inúmeros e incluem: idade avançada, sexo masculino, índice de massa corporal elevado, doença da artéria coronária e câncer ativo. Os quais, foram independentemente associados a um maior risco de morte, assim como a presença de hipoxemia e disfunção hepática e renal na admissão na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) (GUPTA *et al.*, 2020). Fazendo com que, se indague a cada dia que passa, objetive-se verificar se a disfunção endotelial possivelmente associada à hipoxemia crônica na HAP pode servir como fator prévio protetor para o agravamento da SARS-CoV-2 (SULICA *et al.*, 2021.).

Já que, vê-se que na fase hiperinflamatória do SARS-CoV-2, ocorrem alterações endoteliais associadas à possíveis consequências trombóticas, portanto, objetiva-se verificar se é possível que essa disfunção endotelial e hipoxemia crônica já presentes na fisiopatologia da HAP, poderiam atuar como fatores protetores (BELGE *et al.*, 2020; CHAVALA, 2020), já que esses pacientes parecem possuir menor risco de desenvolvimento da doença em sua forma grave (BELGE *et al.*, 2020; SULICA *et al.*, 2021).

MÉTODO

Trata-se de uma revisão sistemática de literatura, a qual inclui análise de pesquisas já publicadas, buscando um maior aprofundamento do conhecimento sobre o tema investigado, fornecendo um resumo deste e facilitando a utilização de seus resultados. Cuja busca foi realizada na base de dados do *PubMed*. Nesse sentido, utilizaram-se como critérios de inclusão, a busca por artigos que atendessem às palavras-chave, *pulmonary artery hypertension, COVID-19, coronavirus disease, SARS-CoV-2, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* ou suas variantes, no período compreendido entre os anos de 2020 a 2021. Já, os critérios de exclusão, levaram em consideração os artigos que, após a leitura dos títulos, resumos ou textos completos não atendiam ao objetivo. Ao total, foram encontrados 111 artigos, destes, atendendo aos critérios de exclusão, restaram apenas 19. Posteriormente, as referências foram importadas e organizadas no *End Note Web*, e em seguida, exportadas para o Microsoft Word 16.45.

Que aborda os tópicos sobre: Diâmetro da Artéria Pulmonar Principal; Via do Óxido Nítrico (NO) e o Tecido Linfoide Terciário presente nas proximidades dos bronquíolos; para buscar possíveis explicações para o objetivo supracitado.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Apesar da própria hospitalização se constituir em um fator de risco para uma possível progressão da doença na HAP (SAHAY & FARBER, 2020), e da intubação constituir-se como um fator que deve ser evitado, principalmente em pacientes com hipertensão pulmonar, mas que pode ser necessário (KENDSERSKY & KRASUSKI, 2020), indaga-se, cada dia mais, acerca de algumas possibilidades que possam explicar o motivo pelo qual, apesar de possuírem uma mortalidade numérica mais expressiva do que se comparado aos pacientes com outras comorbidades, o porquê os pacientes parecem apresentar menor necessidade de internação, complicações e óbitos, do que se imaginava quando do início da pandemia do SARS-CoV-2 (SCURI *et al.*, 2020; SULICA *et al.*, 2021).

Nesse sentido, discorreremos em seguida sobre algumas das possibilidades levantadas para pleitear esta questão.

Diâmetro da Artéria Pulmonar Principal

Dentre os principais achados de autópsias, em pacientes com SARS-CoV-2, foram encontrados: pneumonia intersticial com dano alveolar difuso, trombose de arteríolas pulmonares e dilatação do Ventrículo Direito (VD), o que sugere que esse aumento de pós-carga, ocasionado pela lesão endotelial, associado com a microtrombose, pode ser um condutor patológico na SARS-CoV-2 já crítica.

Sendo que, nesse estudo, o principal achado, foi o de que, um aumento no diâmetro desta artéria em ≥ 31 mm, visto à tomografia computadorizada de tórax, realizada em até 72 horas da admissão hospitalar, foi um preditor independente de morte em pacientes portadores do SARS-CoV-2, mostrando um risco de mortalidade 3 vezes mais elevado, do que se estivesse presente um diâmetro arterial normal.

Portanto, pode-se utilizar essa dilatação como um preditor elevado de mortalidade em pacientes críticos, tanto no caso de pacientes SARS-CoV-2, como também buscando extrapolar essa análise para pacientes não-COVID (ESPOSITO *et al.*, 2020).

Via do Óxido Nítrico (NO)

É importante considerarmos que pacientes com HAP, devido à hipoxemia, tendem a desenvolver poliglobulia. E este NO, derivado dos glóbulos vermelhos, é o responsável por regular e manter a deformidade dos glóbulos vermelhos na hipóxia grave, promovendo a liberação de oxigênio, (CHAVALA, 2020), e demonstrando também, apresentar uma atividade antiviral contra o coronavírus (FARHA, 2020).

Ademais, um fato bastante interessante, é o de que as terapias direcionadas à essa via, por meio de sua inalação, tem sido utilizadas com sucesso no tratamento da HP, e também na epidemia de SARS de 2003, de forma *off-label* (HORN *et al.*, 2020), e inclusive, atuou revertendo a HP, por meio da melhora da hipóxia grave e encurtamento da duração da necessidade de suporte ventilatório em comparação com pacientes de controle pareados com SARS-CoV (FARHA, 2020).

Portanto, seria necessário investigar se esta poliglobulia confere um certo efeito protetor, e também avaliar a possibilidade de seu uso no

tratamento de pacientes portadores do SARS-CoV (FARHA, 2020).

Tecido Linfoide Terciário presente nas proximidades dos bronquíolos

Apesar do risco de mortalidade por processos não cardiovasculares em pacientes HAP ser particularmente alto, de cerca de 9,5% para pneumonia, 21,5% para insuficiência respiratória, a metade dos pacientes analisados apresentou sintomas leves, e quando de pneumonia, a tendência geral manifestou-se com curso favorável, portanto, sem necessidade de terapia intensiva ou óbito.

Nesse sentido, especulações começaram a ser levantadas do porquê disto. Assim, uma das hipóteses mais "coerentes", é a pautada na inflamação crônica, como já dito anteriormente, presente constantemente na HAP.

Dessa forma, a explicação fisiopatológica é de que há inúmeros tipos celulares de defesa que infiltram-se nos pulmões desses pacientes, tal como: linfócitos, macrófagos, neutrófilos, células dendríticas e mastócitos. E este panorama imunológico presente nos pulmões de pacientes HAP, sugere fortemente uma mudança em direção ao sistema imunológico adaptativo. Portanto, o chamado tecido linfoide terciário está presente nas proximidades dos bronquíolos, e crê-se, que seja ele quem pode limitar a infecção e a expansão viral. Explicando dessa forma, uma menor gravidade, quando do acometimento pulmonar (NUCHE *et al.*, 2020).

CONCLUSÃO

Apesar da incidência cumulativa de SARS-CoV-2 em pacientes portadores de HAP ter sido semelhante ao da população em geral (ZHOU *et al.*, 2020), de cerca de 2,9 casos para cada 1.000 pacientes, contra 2,4 na população em geral, se avaliando a população dos Estados Unidos (LEE *et al.*, 2020), neste grupo de pacientes, portadores de HAP, seus resultados foram piores (LEE *et al.*, 2020), com uma taxa média de 40% de hospitalização e 12% de mortalidade (FARHA & HERESI, 2020; WESLEY MILKS, *et al.*, 2020).

Entretanto, são inúmeras as possíveis explicações para essa elevada taxa de mortalidade: tal como, a heterogeneidade das populações analisadas; a diferença da gravidade do acometimento quando da busca de ajuda; o uso da terapia antiviral (SCURI *et al*., 2020); o baixo número conhecido de pacientes com esta doença (HORN *et al.*, 2020); a subnotificação de casos de SARS-CoV-2, por causa da escassez de disponibilização de testes (LEE *et al.*, 2020); e, até mesmo, a falta de medicamentos, ou ainda a descontinuação destes, relatada em, respectivamente, 70% e cerca de 24% dos pacientes (ZHOU *et al.*, 2020).

Portanto, para que seja possível confirmar ou refutar a possibilidade da HAP prévia, de servir como um fator atenuador da gravidade do SARS-CoV-2, ou inclusive, como um agravante, são necessários mais estudos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

CHAVALA, M.L.A. Pulmonary arterial hypertension and covid-19. Medicina Intensiva, v.44, n. 9, p. 577-579, 2020.

BELGE, C. *et al.* Covid-19 in pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a reference centre survey. ERJ Open Research, v. 6, n. 4, 2020.

ESPOSITO, A. *et al.* Chest ct-derived pulmonary artery enlargement at the admission predicts overall survival in covid-19 patients: insight from 1461 consecutive patients in Italy. European Radiology, p. 1-11, 2020.

FARHA, S. Covid-19 and pulmonary hypertension. Cleveland Clinic Journal of Medicine, 2020.

FARHA, S. & HERESI, G.A. Covid-19 and pulmonary arterial hypertension: early data and many questions. Annals of the American Thoracic Society, v.17, n. 12, p. 1528-1530, 2020.

GUPTA, S. *et al.* Factors associated with death in critically ill patients with coronavirus disease 2019 in the us. JAMA International Medicine, v.180, n. 11, p. 1-12, 2020.

HORN, E.M. *et al.* Could pulmonary arterial hypertension patients be at a lower risk from severe covid-19? Pulmonary Circulation, 10, n. 2, p. 2045894020922799, 2020.

KENDSERSKY, P. & KRASUSKI, R.A. Intensive care unit management of the adult with congenital heart disease. Current Cardiology Reports, v.22, n. 11, p. 136, 2020.

LEE, J. D. *et al.* A survey-based estimate of covid-19 incidence and outcomes among patients with pulmonary arterial hypertension or chronic thromboembolic pulmonary hypertension and impact on the process of care. Annals of the American Thoracic Society, v.17, n. 12, p. 1576-1582, 2020.

MANDLER, D.; LICHTBLAU, M.; ULRICH, S. The course of covid-19 in a 55-year-old patient diagnosed with severe idiopathic pulmonary arterial hypertension. Pulmonary Circulation, 10, n. 3, p. 2045894020936659, 2020.

NUCHE, J. *et al.* Clinical course of covid-19 in pulmonary arterial hypertension patients. Reviews Spanish Cardiology, 73, n. 9, p. 775-778, 2020.

SAHAY, S. & FARBER, H.W. Management of hospitalized patients with pulmonary arterial hypertension and covid-19 infection. Pulmonary Circulation, 10, n. 3, p. 2045894020933480, 2020.

SCURI, P. *et al.* An unexpected recovery of patients with pulmonary arterial hypertension and sars-cov-2 pneumonia: a case series. Pulmonary Circulation, v.10, n. 3, p. 2045894020956581, 2020.

SINGH, M.K. *et al.* A meta-analysis of comorbidities in covid-19: which diseases increase the susceptibility of sars-cov-2 infection? Computers in Biology and Medicine, v.130, p. 104219, 2021.

SULICA, R. *et al.* Covid-19 in pulmonary artery hypertension (pah) patients: observations from a large pah center in new york city. Diagnostics (Basel), v.11, n. 1, 2021.

MILKS, M.W. *et al.* Risk assessment in patients with pulmonary arterial hypertension in the era of COVID 19 pandemic and the telehealth revolution: State of the art review. Journal Heart Lung Transplant, 2020.

ZENG, J.H. *et al.* Cardiac manifestations of covid-19 in shenzhen, China. Infection, 48, n. 6, p. 861-870, 2020.

ZHOU, H. *et al.* Understanding the current status of patients with pulmonary hypertension during covid-19 outbreak: a small-scale national survey from China. Pulmonary Circulation, 10, n. 2, p. 2045894020924566, 2020.

Capítulo 50

A COVID-19 NO CENTRO CIRÚRGICO: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA DOS IMPACTOS DA PANDEMIA EM CENTROS DE REFERÊNCIA DE TODO O MUNDO

CAROLINE DE OLIVEIRA ROVERSI[1]
LUIZ ROBERTO LOPES2

1Médica formada pela Universidade Estadual de Campinas, residente de Cirurgia Plástica da Universidade Estadual de Campinas.
2Professor associado do Departamento de Gastrocirurgia da Universidade Estadual de Campinas, Divisão Estômago, Esôfago e Duodeno.

Palavras-chave: Covid-19; Cirurgia; Sars-CoV-2.

INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019, a China alertou a OMS da emergência de uma pneumonia viral desconhecida em Wuhan. Em janeiro a OMS afirmou oficialmente se tratar de um novo coronavirus. A doença pelo novo Coronavírus, ou Covid-19, pelo vírus SARS-CoV-2, se espalhou mundialmente, ganhando *status* de pandemia pela OMS em 11 de março de 2020 (WHO, 2020).

Aumentou-se a necessidade de cuidados de saúde e leitos hospitalares mundialmente, com alguns países, como o Brasil, excedendo suas capacidades ou necessitando de estratégias para adequação desta. Por se tratar de uma doença respiratória predominantemente hipoxemiante, houve maior necessidade de leitos em terapia intensiva (UTI) com necessidade de ventiladores mecânicos em relação a patamares pré-pandemia. Intensificou-se a demanda por profissionais de saúde, especialmente dos capazes de lidar com quadros de insuficiência respiratória aguda com necessidade de intubação no cenário de emergência, e daqueles com capacidade de cuidado de doentes respiratórios críticos em respiradores mecânicos nos cenários de UTI. Ocorreu ainda a escassez de recursos tais quais medicamentos necessários a intubação e manutenção de pacientes em ventilador mecânico e de equipamentos de proteção individual para profissionais em linha de frente. Com isso, se tornou necessária a realocação de insumos, pessoal e de estrutura de algumas áreas para suprir essa demanda e, neste contexto, o Centro Cirúrgico se tornou um local de possível realocação de recursos (ANVISA, 2020).

Em diversas instituições, salas do Centro Cirúrgico foram adaptados a leitos de UTI, e profissionais como enfermagem, técnicos de enfermagem, cirurgiões e anestesistas foram realocados para o cuidados de paciente com a Covid-19.

O objetivo deste presente estudo foi a avaliação dos diversos aspectos do impacto da Covid-19 nos serviços cirúrgicos e em seus pacientes durante a pandemia.

MÉTODO

Pesquisa de artigos na base PubMed que envolvessem Centro Cirúrgico e subespecialidades de Cirurgia com a presente pandemia da Covid-19 e pacientes cirúrgicos por ela afetados. Foram buscados artigos recentes (2020 e 2021) dentre as categorias de: Revisão, Revisão Sistemática, Estudo Coorte Observacional, Estudo Multicêntrico, Estudo Clínico, Estudo Clínico Randomizado e Metanálise.

Foram filtrados artigos de maior relevância/impacto internacional, com informações sobre os seguintes subtópicos pré-definidos:

- Mudanças no Centro Cirúrgico;
- Impactos em afecções de tratamento cirúrgico;
- Impacto no treinamento cirúrgico;
- Impacto no perioperatório de pacientes com infecção pelo Sars-CoV-2.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Mudanças no Centro Cirúrgico

A emergente necessidade de racionalização de leitos hospitalares de Enfermaria e Unidade de Terapia Intensiva, força de trabalho e insumos (como medicações sedativas e hipnóticas, ventiladores mecânicos, máscaras, luvas etc.), assim como a necessidade de contenção da disseminação da doença, levaram

à necessidade de redução da prática cirúrgica durante a pandemia.

Orientou-se suspensão de procedimentos eletivos, priorizando-se as cirurgias de urgência e emergência já em março de 2020 pelos órgãos responsáveis pelos serviços públicos e privados (Ministério da Saúde e Agência Nacional de Saúde Suplementar, respectivamente) (ANVISA, 2020; ANS, 2020).

Nesse contexto, formalizaram-se recomendações do Ministério da Saúde, entre outras entidades governamentais e sociedades, para o enfrentamento da pandemia. Além disso, diversos serviços realizaram protocolos e planos de contingência próprios, de acordo com os recursos disponíveis o que foi o caso do Hospital de atuação dos autores do presente capítulo (Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas). Dentre as orientações encontradas nestas normas e protocolos, podemos citar instituição de equipamentos de proteção individual como máscaras PFF2 e N95 (que se tornarão de uso obrigatório em centros cirúrgicos de diversas instituições), óculos de proteção, aventais impermeáveis e a popularização da chamada *faceshield*, além de limitação da equipe presente, tanto no ato cirúrgico quanto na intubação, sempre priorizando profissionais de maior expertise que poderiam realizar o procedimento com maior agilidade.

Foram estipuladas orientações de cuidados extras de precaução de aerossóis quando paciente com *status* positivo ou incerto, como sala cirúrgica de pressão negativa, ou pelo menos o desligamento do sistema de pressão positiva anteriormente constitucional do centro cirúrgico, caso seja possível. Orientações para diminuição de possível aerolização foram instituídas, como curarização do paciente em caso de traqueostomia, minimização do uso do bisturi elétrico, uso de trocartes de laparoscopia com filtro e pressão mínima de CO_2.

Em pacientes com sintomas respiratórios ou testagem positiva pré-operatória para Sars-CoV-2, o procedimento deveria ser reavaliado e postergado, se possível, tanto como proteção da disseminação da doença quanto para proteção do paciente, por já haverem evidências de maiores complicações pós-operatórias em pacientes com a Covid-19. Dentro deste contexto, alguns lugares com este recurso disponível protocolaram testagem pré-operatória obrigatória para pacientes cirúrgicos, realizada em média até 2 dias anteriormente à cirurgia. Foi estabelecido que a testagem deveria ser realizada por *Polimerase Chain Reactor* (PCR) de material de oro e nasofaringe dos indivíduos, por ter maior capacidade de refletir *status* infeccioso no momento do teste.

Quando da saída de fases mais alarmantes da pandemia para fases mais estáveis, a depender de liberação dos órgãos competentes a nível Nacional e regional, orientações de retomadas dos procedimentos cirúrgicos eletivos abrangeram: organização da agenda cirúrgica, priorizando pacientes com possível impacto em sobrevida e em sofrimento (por exemplo dor crônica), reabertura da capacidade do serviço por etapas, testagem pré-operatória (PCR) de todos os pacientes a serem submetidos a cirurgias, assim como questionários de sintomas compatíveis com a doença, sendo remarcados pacientes em caso de suspeita e infecção sintomática ou assintomática. Deve-se ainda orientar os pacientes sobre riscos de contração da Covid-19 durante o procedimento e a internação, e possível inclusão de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido relacionado à pandemia em procedimentos cirúrgicos das instituições (CBC, 2020; EBSERH, 2020).

Impactos em afecções de tratamento cirúrgico

No Brasil, segundo divulgação do Ministério da Saúde em agosto de 2020, nos meses de março a junho de 2020 houve queda de 61,4% nas cirurgias eletivas, em comparação com o mesmo período do ano anterior (SIH/SUS). Uma pesquisa multicêntrica que teve por objetivo avaliar o impacto da pandemia em diversos serviços de Urologia no mundo, apontou uma diminuição de 77 a 93% nas cirurgias eletivas de doenças benignas. Houve menor impacto em doenças benignas com maior potencial de complicação como transplante renal (52%), nefrolitíase (41%) e doenças malignas (reduções de 20 a 53%, a depender do tipo de câncer, sendo o de próstata o mais acometido). Apesar do menor acometimento de doenças malignas, o mesmo estudo aponta redução de 71% nas biópsias prostáticas e 77% nas cistoscopias, podendo representar ainda maior impacto nestas doenças, por atraso na investigação diagnóstica (TEOH *et al.*, 2020).

Em estudo sobre investigação de patologias colorretais, mostrou-se também impacto importante em serviços de endoscopia e radiologia. Neste mesmo estudo, foi observado que 58,3% dos serviços entrevistados tiveram uma prorrogação maior que 5 semanas do tempo entre diagnóstico e terapêutica, ainda não sendo possível avaliar completamente o impacto futuro deste atraso (SANTORO *et al.*, 2021). Segundo um estudo retrospectivo realizado para projetar o impacto do atraso terapêutico em neoplasias sólidas, demonstrou-se que dos 80.406 pacientes que apresentariam sobrevida após 5 anos, um atraso na cirurgia em 3 meses impactaria com diminuição de 4.755 pacientes (6%) neste número, e um atraso em 6 meses, em um aumento para 10.760 pacientes (14% mortes a mais). O atraso no tratamento em pacientes com canceres agressivos estágio 2 e 3 de bexiga, pulmão, esôfago, ovário, fígado, pâncreas e estômago, foi apontado como causar uma redução maior que 30% na sobrevida, quando de 6 meses, e de maior que 17%, quando de 3 meses (SUD *et al.*, 2020).

O impacto da pandemia no tratamento de afecções cirúrgicas não se resumiu apenas à demora no procedimento cirúrgico em si, mas na tendência a alterações no tratamento instituído de modo a se evitar ou postergar a cirurgia em si. Em abril de 2020, ainda relativamente no início da pandemia, fora publicado uma revisão de literatura sugerindo o tratamento clínico de apendicite não complicada, oferecendo dados sobre pacientes elegíveis, antibioticoterapia, sua duração e ainda referindo não sugerir apendicectomia de intervalo em adultos sem sinais de recorrência, de modo a proporcionar um guia para essa possibilidade de tratamento (COLLARD *et al.*, 2020). Equipe do Hospital Royal Prince Alfred, hospital que foi usado como referência para tratamento de Covid-19, publicou um descrição de sua situação cirúrgica durante a pandemia. Nesta, informa ter também adotado medidas terapêuticas clínicas para apendicite não complicada durante a pandemia, além de uso de terapias alternativas como quimioterapia e radioterapia em determinados casos de câncer, de forma a minimizar o impacto ao paciente enquanto este não conseguir ter seu tratamento cirúrgico instituído. Afirmam ainda não ter, no entanto, dados sobre o impacto destas práticas a longo prazo. Estas condutas foram justificadas pela necessidade de realocar o corpo cirúrgico para atividades relacionadas a pacientes com Covid-19, assim como as instalações e materiais cirúrgicos do Hospital, que também foram adaptadas para seu atendimento (MCBRIDE *et al.*, 2020).

Em meio a uma pandemia com fim incerto, certos procedimentos devem se manter sendo

realizados, mesmo que em menor escala, tais quais cirurgias oncológicas, transplantes e cirurgias de emergência. A negligência de certos serviços cirúrgicos tem sido apontada como possível causa de aumento de casos de mortes e de anos de vida perdidos devido a pandemia.

Impactos no treinamento cirúrgico

Residentes de todas as áreas, incluindo as cirúrgicas, foram designados em diversas partes do mundo para o enfrentamento da pandemia, sendo realocados para primeiros atendimentos, emergência, enfermarias e UTIs respiratórias. Isto, apesar de tornar-se necessário neste contexto, diminuiu o tempo disponível para dedicação do residente a sua futura área de atuação.

Adicionalmente a isso, houve diminuição das atividades práticas devido à diminuição da quantidade de cirurgias explicada anteriormente. Em um relato de um hospital de Sidnei que se tornou referência para pacientes respiratórios durante a pandemia, aponta-se ainda o déficit do ensino na área da saúde, especialmente no caso dos residentes de Cirurgia. Apesar da tentativa de manutenção de acesso a conhecimentos teóricos via video-aula e discussões de caso online, eles estimam que a falta de treinamento prático causou um atraso de 6 a 12 meses em sua formação (MCBRIDE *et al.*, 2020).

Outro aspecto a ser tomado em conta é a formação com viés para procedimentos de caráter de urgência e emergência, causando um impacto ainda maior no aprendizado prático de cirurgias eletivas, sobretudo de afecções benignas, mesmo em especialidades que o total de cirurgias não tenha apresentado uma queda tão abrupta. Em serviço do Hospital de Clínicas da UNICAMP, o maior impacto foi observado entre períodos correspondentes de 2019 e 2020 foi da especialidade de Cirurgia Plástica (redução de 83,1% no total de cirurgias). Isso condiz com a diminuição de cirurgias eletivas, sendo uma especialidade com uma gama muita grande de cirurgias eletivas. Agrava-se ainda pelo fato de diversas cirurgias estéticas de cabeça e pescoço, como rinoplastia e blefaroplastias, muito comuns na rotina de cirurgiões plásticos, poderem produzir aerolização (JAHROMI *et al.*, 2020).

Impactos no perioperatório de pacientes com infecção pelo Sars-CoV-2

A Covid-19 tem clínica muito variada, ainda que predominantemente respiratória. Os sintomas mais comuns são febre, tosse seca, dispneia, fadiga, anosmia/ageusia, náuseas/vômitos e diarreia. A maioria dos pacientes apresenta doença leve a moderada, com estudos mostrando 14% de manifestações severas e 7% de manifestações críticas na China e 17,1% de necessidade de Unidades Intensivas no Reino Unido (WIERSINGA *et al.*, 2020).

Dentre os pacientes com necessidade de hospitalização, a maioria apresenta comorbidades (60 a 90%), apontando dentre elas as mais comuns em ordem de frequência: hipertensão, diabetes, doença cardiovascular, doença pulmonar crônica, malignidade e doença renal crônica. A idade média verificada foi de 47 a 73 anos. Complicações mais comuns na infecção são disfunções cardíacas, neurológicas, respiratórias, renais, hepáticas e hematológicas. A doença, devido a infecção de células endoteliais capilares pulmonares, leva a uma resposta inflamatória intensa com influxo de monólitos e neutrófilos e edema do interstício pulmonar, compatível com Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA), dificultando a capacidade de difusão do oxigênio. Esta inflamação endotelial e pulmonar leva ainda a formação de microtrombos,

contribuindo para maior risco de complicações tromboembólicas como Trombose Venosa Profunda (TVP), Tromboembolismo Pulmonar (TEP) e arterial, que ocorre em cerca de 10 a 25% dos pacientes hospitalizados. Além disso, na doença severa, ocorre ativação e consumo de fatores pró-coagulantes, caracterizando Coagulação Intravascular Disseminada (CIVD) (WIERSINGA *et al.*, 2020).

Na literatura já há indícios de que a infecção perioperatória pelo SARS-CoV-2 apresenta aumento da mortalidade, em comparação com dados prévios de população não infectada pelo vírus (KAYANI *et al.*, 2020). Em um estudo de março de 2020 na China, avaliou-se 34 pacientes previamente assintomáticos e que desenvolveram sintomas de Covid-19 com acometimento pulmonar logo nos primeiros dias de pós-operatório de cirurgias eletivas. Os resultados demonstraram taxa de 44% de necessidade de UTI e 20% de óbito (LEI *et al.*, 2020). Esta taxa de óbito está acima da encontrada em algumas literaturas de mortalidade por Covid-19 na mesma localização e período (2 a 3%) e também da mortalidade por cirurgias não cardíacas em pacientes não-Covid-19 admitidos em UTI (7-9%) (WU & MCGOOGAN 2020; FERNANDEZ-BUSTAMARTE, 2017; KUMAR *et al.*, 2017). Neste estudo os autores levantaram a possibilidade de o *status* pós-operatório poder ser um fator acelerador e agravador do processo de doença da infecção pelo Sars-CoV-2.

Um estudo colaborativo publicado no Lancet envolvendo 24 países e 1.128 pacientes com Covid-19 confirmado 7 dias antes da cirurgia ou até 30 dias após, demonstrou uma mortalidade em 30 dias de 23,7% em pacientes cirúrgicos com Covid-19, maior do que qualquer outro grupo de risco identificados em estudos populacionais pré-pandemia, em que o grupos de maior risco cirúrgico apresentaram 16,9% de mortalidade (NELA, 2019). Neste artigo do Lancet, foi ainda observada a taxa de 50,9% de complicações pulmonares pós-operatórias em pacientes com Covid-19. Os grupos apontados como de risco para prognóstico desfavorável foram: sexo masculino, idade superior a 70 anos, ASA 3 a 5, cirurgia de câncer, de emergência ou de grande porte (NEPOGODIEV *et al.*, 2020).

CONCLUSÃO

Podemos ver na literatura e em dados epidemiológicos, a queda substancial no oferecimento de serviços cirúrgicos à população durante a pandemia. Com isso, esperamos ainda ver um atraso de tratamento, com aumento de complicações e anos de vidas perdidos nos próximos anos devido à pandemia. Ainda não é possível quantificar o total impacto na população e o tempo para que ocorra a normalização do tempo de espera. Provavelmente necessitaremos de medidas para maior oferta de serviços, possibilitando drenagem desse represamento, o que provavelmente representa um desafio no cenário das instituições públicas de saúde, que são peças-chave e utilizam grande parte de seus recursos para o enfrentamento da pandemia.

O treinamento incompleto dos residentes de cirurgia durante a pandemia acarretará ainda em déficit na formação da graduação e de novos residentes ingressantes nos anos seguintes, sendo ainda incerto o tempo necessário para normalização da formação cirúrgica e o tempo necessário de formação extra para os profissionais formados neste período.

Em meio a uma crise de Saúde, como uma pandemia, certos procedimentos devem se manter sendo realizados, mesmo que em menor proporção, tais quais cirurgias oncológicas, transplantes e cirurgias de emergência. A

negligência de certos serviços cirúrgicos tem sido apontada como possível causa de aumento de casos de mortes e de anos de vida perdidos devido a pandemia e isto deverá ser considerado no enfrentamento deste segundo ano de pandemia.

Além disso, a experiência vivida durante a pandemia deve ser utilizada para planejamento em possíveis futuras crises na Saúde, quaisquer que sejam as causas, de forma a proporcionar um cuidado cirúrgico adequado à população, minimizando complicações, sequelas e anos de vida perdidos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANS. Agência Nacional de Saúde Suplementar. Orienta: consultas, exames e cirurgias que não sejam urgentes devem ser adiados. 2020. Disponível em: http://www.ans.gov.br/aans/noticias-ans/consumidor/5426-ans-orientaconsultas-exames-e-cirurgias-que-nao-sejam-urgentes-devem-ser-adiados. Acesso em: 13 abr. 2021.

ANVISA. Nota Técnica GVIMS/GGTES/ANVISA Nº 06/2020. Orientações para a prevenção e o controle das infecções pelo novo coronavírus (sars-cov-2). Em: Procedimento Cirúrgicos - Revisão: 29.05.2020 (Complementar à Nota Técnica GVIMS/GGTES/ANVISA Nº 04/2020). Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/documents/33852/271858/Nota+t%C3%A9cnica+06-2020+GVIMS-GGTES-ANVISA/40edaf7d-8f4f-48c9-b876-bee0090d97ae. Acesso em 13 abr. 2021.

CBC. Colégio Brasileiro de Cirurgiões. Orientações para o retorno de cirurgias eletivas durante a pandemia. 2020. Disponível em: https://cbc.org.br/wp-content/uploads/2020/05/PROPOSTA-DE-RETOMADA-DAS-CIRURGIAS-ELETIVAS-30.04.2020-REVISTO-CBCAMIBSBASBOT-ABIH-SBI-E-DEMAIS.pdf. Acesso em: 13 abr. 2021.

COLLARD, M. *et al.* Antibiotics alone as an alternative to appendectomy for uncomplicated acute appendicitis in adults: changes in treatment modalities related to the covid-19 health crisis. Journal of visceral surgery, v. 157, n. 3, p. S33-S42, 2020.

FERNANDEZ-BUSTAMANTE, A. *et al.* Postoperative pulmonary complications, early mortality, and hospital stay following noncardiothoracic surgery: a multicenter study by the perioperative research network investigators. JAMA Surgery, v. 152, p. 157–66, 2017.

EBSERH. Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares. Guia para retomada das atividades eletivas durante a pandemia da Covid-19, n. 1, p. 1-29, 2020.

JAHROMI, A.H. *et al.* Impact of the covid-19 pandemic on the education of plastic surgery trainees in the united states. JMIR Medical Education, v. 6, n. 2, p. e22045, 2020.

KAYANI, B. *et al.* The effects of covid-19 on perioperative morbidity and mortality in patients with hip fractures. Bone Joint Journal, v. 102-B, n.9, p. 1136-1145, 2020.

KUMAR, P. *et al.* Outcome of noncardiac surgical patients admitted to a multidisciplinary intensive care unit. Indian Journal Critical Care Medicine, v. 21, n.1, p. 17-22, 2017.

LEI, S. *et al.* Clinical characteristics and outcomes of patients undergoing surgeries during the incubation period of covid-19 infection. EClinicalMedicine, v. 21, p. 100331, 2020.

MCBRIDE, K.E. *et al.* Impact of the covid-19 pandemic on surgical services: early experiences at a nominated covid-19 centre. ANZ Journal Surgery, v. 90, n.5, p. 663-665, 2020.

NELA Project Team. Fifth patient report of the National Emergency Laparotomy Audit. Disponivel em:https://www.nela.org.uk/downloads/The%20Fifth%20Patient%20Report%20of%20the%20NELA%202019%20-%20Full%20Patient%20Report.pdf. Acesso em: 13 abr. 2021.

NEPOGODIEV, D. *et al.* Mortality and pulmonary complications in patients undergoing surgery with perioperative SARS-CoV-2 infection: an international cohort study. The Lancet, v. 396, n. 10243, p. 27-38, 2020.

SANTORO, G.A. *et al.* Decor-19 Collaborative group. delayed colorectal cancer care during covid-19 pandemic (decor-19): global perspective from an international survey. Surgery, v. 169, n.4, p. 796-807, 2021.

SOREIDE, K. *et al.* Immediate and long-term impact of the COVID-19 pandemic on delivery of surgical services. The British journal of surgery, 2020.

SUD, A. *et al*. Collateral damage: the impact on outcomes from cancer surgery of the covid-19 pandemic. Annals Oncology, v. 31, n.8, p. 1065-1074, 2020.

TEOH, J.Y. *et al.* Urosome working group. a global survey on the impact of covid-19 on urological Services. European urology, v. 78, n. 2, p. 265-275, 2020.

WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March, 2020. Disponível em: https://www.who.int/director-general/speeches/detail/whodirector-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020. Acesso em: 13 abr. 2021.

WIERSINGA, W.J. *et al.* Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (covid-19): a review. JAMA, v. 324, n. 8, p. 782-793, 2020.

WU, Z. & MCGOOGAN, J.M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (covid-19) outbreak in china: summary of a report of 72 314 cases from the chinese center for disease control and prevention. JAMA, v. 323, n. 13, p. 1239-1242, 2020.

ÍNDICE REMISSIVO

ACESSIBILIDADE AOS SERVIÇOS DE SAÚDE - **109**

ALEITAMENTO - **139**

ALOPECIA – **288**

ANOSMIA - **129**

ANTICOAGULANTE - **446**

AROMATERAPIA – **129**

ATENÇÃO PRIMÁRIA À SAÚDE – **216**

AUTOMEDICAÇÃO – **414**

BETACORONAVIRUS - **101**

BIOLOGIA MOLECULAR – **60**

BIOSSEGURANÇA - **351**

BRAZIL - **244**

CÂNCER – **311**

CHILDREN AND CORONAVIRUS - **437**

CIRURGIA - **480**

CLOROQUINA - **249**

COAGULAÇÃO INTRAVASCULAR DISSEMINADA - **421**

COAGULOPATIA – **421, 446**

COLECALCIFEROL – **414**

COMORBIDADE - **35**

COMORBIDADES - **11**

CONTROLE GLICÊMICO – **71**

CORONAVÍRUS – **11, 390**

CORONAVIRUS DISEASE – **475**

COVID-19 – **1, 35, 47, 67, 71, 80, 109, 114, 129, 139, 156, 164, 179, 193, 201, 216, 223, 231, 244, 249, 288, 303, 311, 319, 351, 374, 381, 390, 396, 421, 432, 446, 460, 466, 475, 480**

CRIANÇAS – **466**

CRIANÇAS INTERNADAS - **460**

DERMATOLÓGICAS – **269**

DETERMINANTES SOCIAIS DE SAÚDE – **93**

DIABETES MELLITUS – **374**

DIABETES MELLITUS TIPO 2 – **71**

DIABETS – **244**

DIAGNÓSTICO – **101, 311**

DIAGNÓSTICO DE ENFERMAGEM – **47**

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL – **60**

DOENÇA CARDIOVASCULAR – **114**

DOENÇA HEPÁTICA - **67**

ELDERLY – **238**

ENFERMAGEM - **40, 47, 216**

ENSAIOS CLÍNICOS – **144**

EPIDEMIOLOGIA – **432**

EQUIDADE – **93**

EVIDÊNCIAS - **396**

GESTAÇÃO – **339, 374**

GESTANTES DO AMAZONAS - **109**

GRAVIDEZ – **303**

HEMATOLOGIA - **179**

HIDROXICLOROQUÍNA - **249**

HOSPITALIZAÇÃO - **22**

IMPACTOS NA SAÚDE – **275**

IMUNIZAÇÃO - **223**

IMUNOSSUPRESSÃO - **311**

INFECÇÃO – **339**

INFECÇÀO POR CORONAVÍRUS – **22, 361**

INFECÇÕES POR CORONAVIRUS – **40, 144, 249, 275, 319, 414**

INFLAMATÓRIAS – **269**

INSUFICIÊNCIA RENAL - **390**

ISOLAMENTO SOCIAL – **381**

LESÃO RENAL AGUDA - **390**

MANEJO CLÍNICO – **193**

MANIFESTAÇÕES ORAIS – **231**

MARCADORES HEPÁTICOS - **67**

MEDICAMENTO - **1**

MÉTODO CANGURU- **139**

MORTALIDADE – **432**

MORTE - **22**

MULTIDISCIPLINARIDADE **- 361**

OBESIDADE **- 35**

PANDEMIA **– 40, 179, 201**

PANDEMIA COVID-19 **- 93**

PANDEMIAS **– 275**

PCR **– 60**

PEDIATRIC DENTISTRY **– 437**

PESSOAL DE SAÚDE **– 275**

PNEUMONIA VIRAL **- 80**

PREVENÇÃO **– 156, 164**

PROTOCOL AND REHABILITATION **- 238**

PÚBLICO PEDIÁTRICO **- 193**

PULMONARY ARTERY HYPERTENSION **– 475**

QUALIDADE DE VIDA **– 460**

REHABILITATION AND COVID-19 **- 238**

SALIVA **- 101**

SARS – COV-2 **– 11, 60, 114, 269, 303, 319, 339, 475, 480**

SAÚDE **- 460**

SAÚDE BUCAL **- 231**

SEVERE ACUTE RESPIRATORY SYNDROME CORONAVIRUS 2 **- 475**

SINAIS E SINTOMAS – 466

SÍNDROME RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE - 47

SKIN MANIFESTATIONS **- 288**

TECNOLOGIAS DIGITAIS **– 361**

TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA MULTIDETECTORES **- 80**

TRANSTORNOS MENTAIS **- 381**

TRATAMENTO **– 1, 164, 311**

TRATAMENTO FARMACOLÓGICO **– 396**

TRATAMENTO ODONTOLOGICO **- 351**

UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA **- 201**

VACINAS **– 144**

VETORES VIRAIS **– 223**

VITAMINA D **- 156**

EDITORA

PASTEUR