COVID-19

A DOENÇA QUE MOVIMENTOU A CIÊNCIA

II Edição

Volume 02

Organizadores

Guilherme Barroso L De Freitas
Sophia Maria Rocha Campos

EDITORA PASTEUR

EDITORA
PASTEUR

COVID-19 A DOENÇA QUE MOVIMENTOU A CIÊNCIA

2ª EDIÇÃO

Volume 02

Organizadores

Guilherme Barroso L De Freitas
Sophia Maria Rocha Campos

2021

2021 by Editora Pasteur
Copyright © Editora Pasteur
Texto e conteúdo de responsabilidade dos seus respectivos autores

Editor Chefe:

Dr Guilherme Barroso Langoni de Freitas

Corpo Editorial:

Dr. Alaércio Aparecido de Oliveira
Dra. Aldenora Maria X 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 S Silva Júnior
Dra. Gabriela Dantas Carvalho
Dr. Geison Eduardo Cambri
MSc. Guilherme Augusto G. Martins
Dr Guilherme Barroso L de Freitas
Dra. Hanan Khaled Sleiman
MSc. Juliane Cristina de A 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
Dra. Teresa Leal

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

FR862c FREITAS, Guilherme Barroso Langoni de.
COVID-19 a doença que movimentou a ciência/ Guilherme Barroso Langoni de Freitas- 2 ed., 2 v. - Irati: Pasteur, 2021.
1 livro digital; 314 p.; il.

Modo de acesso: Internet
https://doi.org/10.29327/544492
ISBN: 978-65-867-0063-3
1. Medicina 2. Covid-19 3. Ciências da Saúde
I. Título.

CDD 610
CDU 601/618

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 tem o objetivo de expor as pesquisas epidemiológicas, revisões científicas, estudos experimentais pré-clínicos, observacionais e clínicos sobre o assunto COVID19 – A doença que movimentou a ciência. Esperamos que tenha uma leitura agradável com essa segunda edição da série COVID e possa desfrutar ao máximo o conhecimento transmitido por nossos autores.

Editorial

Editora Pasteur

SUMÁRIO

Capítulo 01 - IMPLICAÇÕES DA COVID-19 NA SAÚDE MENTAL E NA QUALIDADE DE VIDA DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES 1

Capítulo 02 - ANÁLISE DOS MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS NO SURGIMENTO DE ENCEFALITE AGUDA EM PACIENTES COM COVID-19 7

Capítulo 03 - MANIFESTAÇÕES DERMATOLÓGICAS PÓS-COVID: RELATO DE EXPERIÊNCIA 14

Capítulo 04 - DANOS CARDIOVASCULARES ASSOCIADOS ÀS INFECÇÕES PELO NOVO CORONAVÍRUS:UMA REVISÃO DA LITERATURA 20

Capítulo 05 - A OBESIDADE COMO FATOR DE RISCO PARA O DESENVOLVIMENTO DE QUADROS GRAVES DE COVID-19 27

Capítulo 06 - IMPACTO DO AVANÇO DA TELEMEDICINA PARA A TERAPIA INTENSIVA NO CENÁRIO DE PANDEMIA 36

Capítulo 07 - SINDROME PÓS-COVID, SEQUELAS PULMONARES E ALTERAÇÕES DA FUNÇÃO PULMONAR 44

Capítulo 08 - TELEASSISTÊNCIA NO MONITORAMENTO DE PACIENTES DO SUS COM DOENÇAS REUMÁTICAS DURANTE A PANDEMIA 53

Capítulo 09 - OS IMPACTOS DA PANDEMIA DE COVID-19 NA SAÚDE MENTAL DE GESTANTES: UMA REVISÃO INTEGRATIVA 61

Capítulo 10 - O IMPACTO DA DIABETES MELLITUS COMO FATOR DE GRAVIDADE NA INFECÇÃO PELO SARS-COV-2 69

Capítulo 11 - OS IMPACTOS DO SARS-CoV NOS CUIDADOS REFERENTES ÀS ENFERMIDADES CRÔNICAS EM ÂMBITO MUNDIAL 76

Capítulo 12 – MANIFESTAÇÕES CUTÂNEAS ASSOCIADAS A COVID-19 87

Capítulo 13 - IMPACTO DAS INFECÇÕES RELACIONADAS À ASSISTÊNCIA À SAÚDE – IRAS – DURANTE INTERNAÇÕES POR COVID-19 98

Capítulo 14 - CRIAÇÃO DE PROGRAMA OBSERVACIONAL EM CENTRO CIRÚRGICO DURANTE O COVID19: RELATO DE EXPERIÊNCIA 103

Capítulo 15 - COVID-19 E INFERTILIDADE MASCULINA: UMA REVISÃO DA LITERATURA 109

Capítulo 16 - COVID-19 E AS ALTERAÇÕES GASTROINTESTINAIS 120

Capítulo 17 - COVID-19: ABORDAGEM MULTISSETORIAL FRENTE AOS DESAFIOS IMPOSTOS PELO VÍRUS EM TERRITÓRIO BRASILEIRO 126

Capítulo 18 - ANTICORPOS MONOCLONAIS, SUA APLICAÇÃO E EFICÁCIA NO TRATAMENTO DA COVID-19 134

Capítulo 19 - COVID-19: DESAFIOS NO DESENVOLVIMENTO DE VACINAS E OS AVANÇOS NA IMUNIZAÇÃO 142

Capítulo 20 – DISTÚRBIOS OLFATÓRIOS E COVID-19: UMA REVISÃO NARRATIVA 153

Capítulo 21 - MANIFESTAÇÕES DERMATOLÓGICAS ASSOCIADAS À COVID-19: UMA REVISÃO DA LITERATURA 163

EDITORA PASTEUR

SUMÁRIO

Capítulo 22 - USO DE VACINAS COVID-19 EM PACIENTES IMUDEPRIMIDOS: UMA REVISÃO DE LITERATURA. 176

Capítulo 23 - USO INDISCRIMINADO DE ANTIBIÓTICOS DURANTE A PANDEMIA DA COVID-19: IMPACTO NA RESISTÊNCIA MICROBIANA 184

Capítulo 24 - VACINA POLIVALENTE CONTRA O VÍRUS SARS-COV-2: UMA POSSIBILIDADE DE COMBATE 196

Capítulo 25 - PREVALÊNCIA DE ANSIEDADE E DEPRESSÃO NOS PROFISSIONAIS NA LINHA DE FRENTE DO COMBATE À COVID-19 205

Capítulo 26 - EVIDÊNCIAS FISIOPATOLÓGICAS PULMONARES DA COVID-19 213

Capítulo 27 - MANEJO CLÍNICO DA SÍNDROME DO DESCONFORTO RESPIRATÓRIO AGUDO (SDRA) ASSOCIADO À COVID-19 223

Capítulo 28 - O ALEITAMENTO MATERNO NO CONTEXTO DA PANDEMIA DE COVID-19 232

Capítulo 29 - EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO DE VITAMINA C NO MANEJO DA COVID 242

Capítulo 30 - A RELAÇÃO DAS DOENÇAS CARDIOVASCULARES 250

E PACIENTES COM COVID-19 250

Capítulo 31 - VITAMINA D E A COVID 19: IMPACTOS NO SISTEMA IMUNOLÓGICO E RISCOS DA AUTO-SUPLEMENTAÇÃO 258

Capítulo 32 - CORRELAÇÃO ENTRE OS NÍVEIS DE VITAMINA D E AS COMPLICAÇÕES DA COVID-19 269

Capítulo 33 - PANDEMIA DA COVID-19 E COMPORTAMENTOS DE RISCO PARA DOENÇAS CARDIOMETABÓLICAS EM ADULTOS 279

Capítulo 34 - PANDEMIA DAS DESIGUALDADES E INIQUIDADES EM SAÚDE 291

Capítulo 35 - A IMPORTÂNCIA DA ASSOCIAÇÃO ENTRE O ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL (AVC) E O COVID-19 297

Capítulo 36- SÍNDROME DE GUILLAIN BARRÉ EM DECORRÊNCIA DA COVID-19: REVISÃO DE LITERATURA 303

EDITORA PASTEUR

CAPÍTULO 01

IMPLICAÇÕES DA COVID-19 NA SAÚDE MENTAL E NA QUALIDADE DE VIDA DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES

Palavras-chave: Pediatria; Saúde Mental; Doença por coronavírus 2019 (COVID-19).

VANESSA DO ROSARIO COSTA MENDES [1]
DEBORA DE PAULA DE ARAÚJO [2]
LARISSA CAROLINE DOMINGUES SILVA[3]
THAÍS DA SILVA MARQUES [4]

[1]Médica pela Universidade Federal do Rio de Janeiro; Pediatra pelo Hospital Municipal Jesus – RJ.
[2]Discente do curso de Medicina da Universidade Nove de Julho.
[3]Discente do curso de Medicina da Universidade do Vale do Sapucaí.
[4]Discente do curso de Medicina da Universidade Federal do Sul da Bahia

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

O novo coronavírus da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2) teve origem em 2019 na cidade de Wuhan, na China. O surto local da doença causada por este vírus (COVID-19) espalhou-se rapidamente por todo o mundo, tornando-se uma pandemia. Devido à sua alta carga de contágio, provocou mortes aceleradas de muitos daqueles que a contraíram (MARQUES *et al.*, 2020).

A COVID-19 gerou mudanças bruscas na vida da população mundial, que começou a presenciar em seu cotidiano e nas mídias o colapso do sistema de saúde e a perda de pessoas próximas. Nesse quesito, coube às autoridades sanitárias de todo mundo adotarem medidas como isolamento social, uso de álcool em gel e *lockdown* para reduzir os casos de infecção pelo SARS-CoV-2 (MARQUES *et al.*, 2020), uma vez que esse vírus é transmitido por meio de gotículas da saliva, por aerossóis de secreções respiratórias e pelo ar.

O crescimento da COVID-19 trouxe não somente uma mudança nas relações globais, como também mudanças pessoais, a exemplo da forma de se relacionar com o outro, ir ao mercado, ir ao trabalho, entre outros. Diante desse cenário, nota-se que todas as faixas etárias foram atingidas e tiveram que passar por transformações para viver em seu cotidiano de forma segura. A taxa de mortalidade em crianças e adolescentes encontra-se menor em comparação aos adultos e idosos. Entretanto, essa conjuntura trouxe consequências negativas à saúde mental de crianças e adolescentes, resultando no aumento de transtornos psiquiátricos, como ansiedade, medo, pânico, alteração na qualidade do sono e depressão (MARQUES *et al.*, 2020).

O objetivo deste estudo foi analisar aspectos referentes à saúde mental e à qualidade de vida de crianças e adolescentes em tempos de pandemia da COVID-19.

MÉTODO

O presente capítulo trata-se de um estudo de caráter de revisão de literatura, a qual tem a finalidade de localizar, analisar, sintetizar e interpretar a investigação prévia dos resultados de pesquisas relacionadas ao tema escolhido (BENTO, 2012).

Esta revisão de literatura foi desenvolvida em quatro etapas: na primeira etapa, foi formulada a questão de pesquisa: quais as implicações da COVID-19 na saúde mental das crianças e adolescentes? A busca na literatura foi realizada na segunda etapa por meio do levantamento das produções científicas realizadas no período de julho a setembro de 2021, nos bancos de dados PubMed, Scielo e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). Foram executadas consultas nos Descritores em Ciência da Saúde (DeCS) para a identificação dos seguintes descritores em português e seus respectivos correspondentes em inglês: ‘’crianças’’, ‘’pediatria’’, ‘’saúde mental’’, ‘’doença por coronavírus 2019’’ (COVID-19).

Foram incluídos os artigos publicados em revistas indexadas, no idioma português e que continham em seu resumo a correlação para algum objetivo deste estudo. Delimitou-se como recorte temporal o período de 2019 a 2021.

A partir da seleção dos artigos para compor a amostra foi realizada a etapa três, na qual foi elaborado um banco de dados que possibilitou organizar e compilar as seguintes informações dos estudos selecionados: autores, título do artigo, ano de publicação, país, método, participantes e síntese dos resultados. Na quarta etapa, foram realizados a organi-

zação, síntese concisa das informações e seu agrupamento. Interpretou-se os resultados baseando-se na literatura correlata ao tema do estudo, com a síntese e discussão do conhecimento, realizada na seção de análise de dados.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O distanciamento social e o isolamento são as medidas de saúde mais eficazes para a contenção da propagação da infecção por SARS-CoV-2 que temos até o momento, e são amplamente utilizadas para prevenir a disseminação da COVID-19 em todo o mundo. No entanto, geraram mudanças abruptas e inesperadas dentro do contexto psicossocial das famílias, que foram impactadas em suas rotinas (MATA *et al.*, 2021). Como qualquer desastre natural, os efeitos são de estresse cumulativo e dependem da susceti-bilidade individual a eventos estressantes (MIRANDA *et al.*, 2021).

A pandemia, no contexto familiar, levou a uma reorganização da vida cotidiana, na qual, todos os membros necessitaram se adequar para lidar com o estresse que a quarentena e o distanciamento social provocaram. Além disso, o medo de perder um ente querido foi aumentado, como também o medo de contrair a COVID-19 e suas possíveis complicações (FEGERT *et al.*, 2020).

Os laços e relacionamentos familiares e comunitários desempenham um papel essencial na saúde mental durante a pandemia. A presença de uma família pode ser protetora contra o sofrimento mental (MIRANDA *et al.*, 2021). Dentre os estudos, ficou evidente que, com uma menor rede de apoio e uma prolongada exposição a eventos estressores, acentuaram-se as ameaças e as inseguranças para as crianças e adolescentes (MATA *et al.*, 2021).

Estudos mostram que a escola possui uma estrutura capaz de manter hábitos rotineiros incluindo nutrição, atividades diárias e até mesmo evitar a mortalidade (MIRANDA *et al.*, 2021). Dessa maneira, algumas consequências geradas pelas medidas de combate à COVID-19 com a privação do ambiente escolar, foram a perda da socialização e o comprometimento de aprendizados cognitivos e afetivos, o que agravou a vulnerabilidade do público infantil (LINHARES *et al.*, 2020).

Além disso, a quarentena aumentou o tempo gasto em frente às telas por diversos motivos. Crianças e adolescentes as têm utilizado para aprendizagem devido o fechamento de escolas, mas também para entretenimento e interação social. O uso de mídias sociais pode ser útil na proteção da saúde mental, pois permite acesso à informação, conexão social, desenvolvimento de identidade e auto expressão (MIRANDA *et al.*, 2021).

Apesar desses benefícios, o aumento do tempo de tela tem efeitos potencialmente nocivos. Alguns desses riscos são a exposição significativa a notícias falsas e desinformação sobre COVID-19, perturbações no sono e ritmos circadianos e um aumento na ansiedade (MIRANDA *et al.*, 2021). Outra ameaça associada é um aumento do risco de exploração sexual *online*. Devido ao encontro social limitado, o alcance das crianças a novos contatos e grupos pela *internet* tem aumentado. Diante do exposto, a Europol relatou um aumento na pornografia infantil desde o início da pandemia (FEGERT *et al.*, 2020).

No geral, na pandemia da COVID-19, as principais mudanças observadas no comportamento infantil foram: dificuldade de concentração, alterações no padrão do sono e da alimentação, apego maior aos pais ou responsáveis, irritabilidade, medo, solidão, tédio, maior exposição às telas e consumo

maior de produtos advindos das mídias sociais (MATA *et al.*, 2020). Também foi registrado um risco intensificado de ansiedade, depressão e outros problemas psicológicos, principalmente nos adolescentes (OLIVEIRA *et al.*, 2020).

Em vista disso, há necessidade de apoio social e assistência psicológica e psiquiátrica precoce para crianças, adolescentes, pais e cuidadores. Sempre que possível, as atividades físicas ao ar livre devem ser estimuladas para preservar a saúde mental. A rotina diária e o horário mais rigoroso de ir para a cama podem ajudar na organização familiar. A mídia social e os jogos *online* podem ser uma ferramenta útil para permitir alguma socialização com colegas (MIRANDA *et al.*, 2021).

Devido à interrupção dos serviços médicos regulares, fazer o direcionamento das crianças e adolescentes para junto à telemedicina é uma tendência válida, principalmente pelo fato de ambos os grupos já serem familiarizados com a tecnologia. (OLIVEIRA *et al.*, 2020).

Apesar das várias ameaças à saúde mental, a atual pandemia, também podem oferecer oportunidades. As crianças e adolescentes perturbados nas escolas devido ao *bullying* ou outros estressores, por exemplo, podem vivenciar a situação da educação em casa como um alívio. Além disso, dominar os desafios atuais e gerenciar o estresse e o trauma podem contribuir para o crescimento e desenvolvimento pessoal, o que, por sua vez, reforça o senso de competência e se torna um fator de proteção para lidar com estressores futuros (FEGERT e *et al.*, 2020).

CONCLUSÃO

Conclui-se, portanto, que a pandemia causada pelo SARS-CoV-2 se mostrou prejudicial à saúde mental e à qualidade de vida de crianças e adolescentes, visto que esta mudou as formas das relações humanas vistas até então, das mais simples às mais complexas. Estas faixas etárias foram muito afetadas no contexto psicossocial, já que, nelas ocorre o desenvolvimento biológico, psicológico e social do ser humano.

As crianças que estavam na iminência de viver a primeira infância foram impedidas de desenvolvê-la, uma vez que pararam de frequentar a escola, o principal ambiente para o desenvolvimento da mente e do corpo para a interação e para a socialização.

Crianças na faixa etária dos 4 aos 7 anos também foram prejudicadas, seja pelo processo de alfabetização, seja pelo processo de socialização e formação de caráter. Diante disso, as crianças passaram a conviver, em sua grande maioria, somente com os pais, perdendo o contato com o novo, comprometendo não só a imaginação como também o conhecimento de mundo adquirido através das experiências sensoriais.

Os adolescentes, por sua vez, foram prejudicados principalmente no que tange à socialização, já que nesta faixa etária ocorre um certo desligamento dos pais e perda de características ligadas à infância. Em virtude do distanciamento social, muitas crianças e adolescentes desenvolveram diversas síndromes psicológicas como transtorno de ansiedade generalizada, síndrome do pânico, depressão, entre outros.

No presente capítulo, mostrou-se a importância na implementação de medidas de proteção para a saúde mental das crianças e adolescentes, trazendo as singularidades de cada grupo que foram colocadas em segundo plano por toda a sociedade nesse período de pandemia. A partir desse trabalho e com a transmissão do assunto e o conjunto de novas ações estratégicas para a redução da carga psicológica nesses grupos, pode-se evitar

diversos desfechos psiquiátricos e psicossomáticos.

Essa revisão, no entanto, apresenta limitações devido ao baixo número de artigos identificados na pesquisa inicial e dos incluídos no estudo. Com isso, observamos a relevância de se estudar mais sobre o assunto, visto sua tamanha importância a curto e longo prazos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BENTO, A. Como fazer uma revisão da literatura: Considerações teóricas e práticas. Revista JA (Associação Académica da Universidade da Madeira), nº 65, ano VII p. 42, 2012.

FEGERT, J. M. *et al.* Challenges and burden of the Coronavirus 2019 (COVID-19) pandemic for child and adolescent mental health: a narrative review to highlight clinical and research needs in the acute phase and the long return to normality. Child And Adolescent Psychiatry And Mental Health, [S.L.], v. 14, n. 1, p. 02-11, 12 maio 2020.

LINHARES M. B. M. & ENUMO F. R. S. Reflexões baseadas na Psicologia Sobre Efeitos da Pandemia COVID-19 no Desenvolvimento Infantil. Revista. Estudos de Psicologia. Campinas, 2020.

MIRANDA D. M. *et al.* How is COVID-19 pandemic impacting mental health of children and adolescents? Int Jornal Disaster Risk Reduct. 2020 Dec; 51:101845.

MATA, I. R. S. *et al.* As implicações da pandemia da COVID-19 na saúde mental e no comportamento das crianças. Residência Pediátrica: Publicação Oficial da Sociedade Brasileira de Pediatria, Brasília, v. 10, n. 3, p. 1, jul. 2020.

MATA, A. A. *e. al.* The impact of COVID-19 pandemic on mental health of children and adolescents. Brazilian Journal of Development, [S.L.], v. 7, n. 1, p. 6901, 2021.

OLIVEIRA, W. A. *et al.* A saúde do adolescente em tempos da COVID-19: scoping review. Cadernos de Saúde Pública, [S.L.], v. 36, n. 8, p. 1, 2020.

CAPÍTULO 02

ANÁLISE DOS MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS NO SURGIMENTO DE ENCEFALITE AGUDA EM PACIENTES COM COVID-19

Palavras-chave: COVID-19; SARS-CoV-2; Encefalite aguda.

MARIANA DE JESUS OLIVEIRA[1]
ANNA LAURA TOLEDO FRANCO[2]
EDUARDA DE FAVERI MANNO[3]
FERNANDA JORGE MARTINS[4]
JAQUELINE GISELLE FARIAS FERNANDES[5]
MALU GODOY TORRES ALVES PEREIRA[6]
MARIA CAROLINA MARQQUES DE SOUSA ARAÚJO[7]
PAULO HENRIQUE DE SOUSA RESENDE[8]
POLLYANA YURI SALLES SUGUINOSHITA[9]
THAIANE MAISA SOUSA MADEIRA[10]
BRENDA GOUVEA FERES LEITÃO[11]
ANA CRISTINA DORIA DOS SANTOS[12]

[1]Discente – Medicina da Faculdade de Ensino Superior da Amazônia Reunida.
[2]Discente – Medicina da Universidade Nove de Julho, Campus São Bernardo.
[3]Discente – Medicina da Universidad Central Del Paraguay.
[4]Discente – Medicina do Centro Universitário UNINOVAFAPI.
[5]Médica – Centro Universitário CESMAC.
[6]Discente – Medicina da Universidade Federal do Sul da Bahia.
[7]Discente – Medicina do Centro Universitário Adamantina - UNIFAI.
[8]Médico – Medicina da Faculdade Brasileira Multivix.
[9]Discente – Medicina da Universidad Central Del Paraguay.
[10]Discente – Medicina do Centro Universitário Campo Real.
[11]Discente – Medicina da Kursk State Medical University.
[12]Docente – Medicina da Faculdade de Ensino Superior da Amazônia Reunida.

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

A COVID-19 é uma doença causada pelo vírus SARS-CoV-2, da família *Coronaviridae*, e se tornou, no início do ano de 2020, uma extensa e pragmática crise sanitária mundial. A COVID-19 possui alta infectividade e baixa mortalidade, razão pela qual, guardadas as devidas proporções, há uma via exponencial de contaminação, mas uma mortalidade que, felizmente, não acompanha as altas taxas de infecção. O último relatório publicado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) até o presente momento, abril de 2021, trouxe mais de 139.000.000 de casos confirmados e cerca de 2.900.000 mortes (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2021).

Os sintomas mais comuns da doença são febre, tosse e falta de ar. Outros sintomas como astenia, fadiga, náuseas, vômitos, diarreia, anosmia e ageusia, também são observados em vários pacientes (WIERSINGA *et al.*, 2019). Além disso, pacientes com COVID-19 também podem apresentar alterações neurológicas por complicações. O mecanismo patológico mais aceitável para a manifestação neurológica da doença é por invasão do sistema nervoso central (SNC) através da rota neuronal hematogênica ou retrógrada (MAO *et al.*, 2019; WU *et al.*, 2020). As alterações neurológicas mais comuns identificadas são acidente vascular encefálico (AVE), Síndro-me de Guillain-Barré, encefalite e encefalo-patia (TIAN *et al.*, 2020).

A encefalite é uma inflamação do cérebro associada a disfunção neurológica (TUNKEL *et al.*, 2008) e é comumente causada por uma infecção viral, embora possa surgir decorrente de causas autoimunes (ELLUL & SOLOMON, 2018). Os agentes etiológicos mais comuns de encefalite viral são o vírus do herpes simples tipos 1 e 2 (HSV-1 e HSV-2), arbovírus e enterovírus não pólio (KOSKINIEMI *et al*, 1991). Em relação ao consenso de uma definição assertiva sobre a encefalite, há a sobreposição clínica entre encefalite e encefalopatia que, muitas vezes, são utilizadas indistintamente na literatura em processos fisiopatológicos distintos (VENKATESAN *et al.*, 2013).

Ainda que encefalopatia e encefalite sejam termos semelhantes, as semânticas se diferem. A primeira se refere a persistência de alteração no estado de consciência por mais de 24 horas, que inclui letargia, irritabilidade ou mudança de personalidade ou comportamento, enquanto a encefalite compreende a encefalopatia e a evidência de inflamação do sistema nervoso central (SNC), demonstrada por pelo menos dois dos seguintes sintomas: febre, perda de consciência ou achados neurológicos focais atribuíveis ao parênquima cerebral, pleocitose no líquido cefalorraquidiano e achados no eletroencefalograma e ou neuroimagem sugestivos de encefalite (GRANEROD *et al.*, 2011).

Este estudo objetivou correlacionar o surgimento de casos de encefalite em pacientes com COVID-19 ou após o período de infecção, focando nos mecanismos fisiopatológicos dessas doenças, através de uma revisão integrativa da literatura.

MÉTODO

Este estudo é uma revisão integrativa da literatura sobre a ocorrência de encefalite aguda após infecção por COVID-19. Para a criação da pergunta norteadora: ‘’Quais os mecanismos envolvidos para o surgimento de encefalite aguda em pacientes com COVID-19?’’, foram considerados descritores que possibilitasse a busca eficiente nas bases de

dados como “COVID-19”, “SARS-CoV-2” e “Encefalite aguda”.

Os dados foram coletados no período de 28 de março a 30 de março de 2021 e utilizou-se apenas a base de dados *National Library of Medicine* (PUBMED). Foram definidos como critérios de inclusão artigos publicados em 2020 e 2021 indexados na base de dados escolhida que estivessem na língua inglesa e que não compreendessem experimentos realizados em animais. Para os critérios de exclusão não foram selecionados artigos de revisão e artigos publicados nas demais línguas.

Com base nesses critérios, foram utilizados os seguintes descritores encontrados no *Medical Subjects Headings* (MESH): “*SARS-CoV-2*”, “*COVID-19*” e “*Encephalitis*”. Foi utilizada apenas uma estratégia de busca mais abrangente aos objetivos do estudo: "*Encephalitis*" AND "*COVID-19*" OR "*SARS-CoV-2*".

Após a pesquisa, obtiveram-se 113 resultados, que foram salvos e catalogados por meio de um programa de revisão gratuito da web denominado *Rayyan Qatar Computing Research Institute* (Rayyan QCRI), identificado no link https://rayyan.qcri.org/, no qual os artigos foram importados no formato *New PubMed Format* (.nbib). Após a leitura do título e do resumo excluiu-se 51 artigos por não responderem à pergunta norteadora, 3 por realização de experimentos em animais e 36 devido ao desenho de estudo incompatível com a proposta desta pesquisa, restando então 23 artigos.

Em seguida, foi realizada a leitura completa dos artigos selecionados para definir os estudos que respondessem à pergunta norteadora e que respeitassem os critérios de inclusão, havendo então a exclusão de 17 artigos. Ao todo, a amostra final resultante foi de 6 artigos como demonstrado na **Figura 2.1.**

Figura 2.1 Fluxograma (adaptado do modelo PRISMA) dos estudos incluídos e excluídos

da revisão integrativa de acordo com a pesquisa realizada na base de dados

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O presente estudo obteve uma amostra total de 6 artigos, dos quais foram classificados de acordo com os autores, ano, país, hipótese e tipo do estudo, como mostra a **Tabela 2.1.** Todos os estudos foram publicados em 2020, período no qual o SARS-CoV-2 surgiu. Quanto ao país, encontrou-se estudos realizados nos EUA (YOUNG *et al.*, 2020; ZHENG *et al.*, 2020; YANG *et al.*, 2020; LAVI & CONG, 2020; BEACH *et al.*, 2020), Espanha (PALAO *et al.*, 2020), China (ZHENG *et al.*, 2020; YANG *et al.*, 2020) e Japão (ZHENG *et al.*, 2020). Os estudos então foram classificados como rápida comunicação (YOUNG *et al.*, 2020), relato de caso (PALAO *et al.*, 2020; BEACH *et al.*, 2020) e estudo experimental (ZHENG *et al.*, 2020; YANG *et al.*, 2020; LAVI & CONG, 2020).

Tabela 2.1 Resultados e hipóteses dos artigos selecionados

Estudo	País	Hipótese
SARS-CoV-2-mediated encephalitis: Role of AT2R receptors in the blood-brain barrier.	Brasil	SARS-CoV-2 pode causar encefalite por meio da interação com a enzima conversora de angiotensina II (ECA2) no endotélio capilar, o que aumenta a produção de angiotensina II e, consequentemente ativa a resposta imune por exacerbação de estímulos no receptor tipo II da angiotensina (AT2R) (SOUZA, *et al*, 2020).
Clinical Presentation and Outcomes of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2-Related Encephalitis: The ENCOVID Multicenter Study.	Itália	Respostas neuroinflamatórias e autoimunes como causas principais da encefalite por COVID-19 (PILOTTO, *et al*, 2021)
Immune-mediated neurological syndromes in SARS-CoV-2-infected patients.	Bélgica	A pleocitose do líquido cefalorraquidiano (LCR) está associada a encefalite pós-infecciosa em pacientes com COVID-19 que tiveram manifestações neurológicas (GUILMOT, *et al*, 2021).
Neurologic and neuroimaging findings in patients with COVID-19: A retrospective multicenter study.	França	A fisiopatologia da encefalite envolve um processo imunológico ou inflamatório, dada a presença de sinais de inflamação tanto no LCR quanto na neuroimagem, mas há ausência de vírus no LCR (KREMER, *et al*, 2020).
Increased CSF levels of IL-1β, IL-6, and ACE in SARS-CoV-2-associated encephalitis.	Espanha	Encefalite, resultante da ativação de vias inflamatórias com aumento de interleucinas (ILs) e ECA no LCR (BODRO, *et al*, 2020).
Encephalopathy and Encephalitis Associated with Cerebrospinal Fluid Cytokine Alterations and Coronavirus Disease	Estados Unidos da América	Níveis aumentados de citocinas no LCR fornecem evidências de alterações inflamatórias pós-infecciosas durante a COVID-19, com complicações neurológicas, como a encefalite (BENAMEUR, *et al*, 2020).

A literatura relata que a encefalite pode ser a primeira manifestação clínica dominante da COVID-19, sendo diferentes mecanismos patogênicos com envolvimento do SNC, incluindo complicações neurológicas focais, como: cefaleia, confusão, hiposmia e disgeusia. Esses sintomas são provavelmente resultantes da ativação de vias inflamatórias com aumento de interleucinas (IL) da enzima conversora de angiotensina (ECA) no líquido cefalorraquidiano (LCR) (BRODO *et.al.*, 2020, BENAMEUR *et al.*, 2020).

As evidências atuais sugerem que a encefalite é caracterizada por lesões inflamatórias no parênquima cerebral causadas por patógenos, que incluem danos neuronais e danos aos tecidos nervosos. Acredita-se que o vírus SARS-CoV-2 provoque encefalite por meio da interação com a proteína ECA-2 (**Figura 2.1**) no endotélio capilar, o que aumentaria a produção de angiotensina II e, consequentemente ativaria a resposta imune por exacerbação de estímulos no receptor tipo II da angiotensina (AT2R) (SOUSA *et al.*, 2020).

Figura 2.1 Entrada do vírus SARS-CoV-2 no SNC

Legenda: O SARS-CoV-2 pode infectar o organismo diretamente pelo SNC através da lâmina cribiforme (1), invadindo a região olfatória e infectando neurônios pela via transináptica retrógrada. Ao alcançar o tálamo e o tronco cerebral, o vírus se liga com a proteína ECA-2 (2), ativando uma resposta imune exarcebada. **Fonte:** figura adaptada *de Smart Servier Medical Art* e licenciada por Creative Commons Attribution 3.0 Unported.

É válido ressaltar, também, que os neurônios normalmente não expressam o antígeno do complexo principal de histocompatibilidade (MHC), no entanto neurônios danificados expressam antígenos de MHC tipo I, que os tornam alvos de linfócitos T CD8+. Portanto, a desregulação de neurônios infectados pelo SARS-CoV-2, o processo anteriormente descrito, pode ocorrer desencadeando assim, uma alta resposta inflamatória (SOUSA *et al.*, 2020).

Em um estudo multicêntrico realizado na Itália, a incidência de encefalite aguda em pacientes com COVID-19 foi surpreendentemente alta, sendo caracterizada por uma apresentação clínica heterogênea e com desfechos diferentes devido aos mecanismos fisiopatológicos divergentes. Sob essa perspectiva, foi proposto que os achados nestes pacientes decorreram de uma alta atividade inflamatória mediada por citocinas pró-inflamatórias específicas envolvendo o LCR (PILOTTO, *et al.*, 2021).

Outro fator a ser destacado em relação ao LCR, foi a presença de hiperproteinorraquia e pleocitose, são duas características marcantes que estão relacionadas com a encefalite aguda em pacientes com COVID-19, por diversas formas de apresentação clínica, resposta ao tratamento e desfecho. Por um viés fisiopatológico, tende a envolver um processo imunológico ou inflamatório se levado em consideração as características do LCR, mesmo que este não apresente o vírus em seu conteúdo (KREMER *et al.*, 2020; GUILMOT *et al.*, 2021).

Além disso, como fonte primária de citocinas pró-inflamatórias, a micróglia é um mediador essencial da neuroinflamação e pode induzir ou modular um largo espectro de respostas celulares. As alterações na funcionalidade da micróglia estão implicadas no desenvolvimento e envelhecimento do cérebro, bem como na neurodegeneração. Observações recentes sobre a ontogenia da micróglia combinada com um extenso perfil de expressão genética e novas ferramentas para estudar a sua biologia, permitiu

caracterizar o espectro dos fenótipos microgliais durante o desenvolvimento, homeostasia e doença (COLONNA, *et al.*, 2017).

Em relação aos exames de imagem, os achados se apresentavam de diferentes formas no que diz respeito aos pacientes infectados com COVID-19 que evoluíram com manifestações neurológicas incluindo AVE isquêmico, realce leptomeníngeo e encefalite, mais frequente em jovens. Sobre a ressonância magnética do cérebro, especificamente, revelou em alguns pacientes um aumento leptomeníngeo (LME) e anomalias do fluxo sanguíneo cerebral. Entretanto, apesar destas descobertas, as potenciais lesões cerebrais relacionadas com a COVID-19 não têm sido bem descritas com neuroimagem na literatura (KREMER *et al.*, 2020).

CONCLUSÃO

Com base nos estudos realizados, foi possível observar que a neuroinflamação é o mecanismo mais recorrente após infecção por COVID-19 em pacientes com encefalite aguda. Os resultados do presente estudo levaram à compreensão da manifestação de encefalite aguda em pacientes COVID-19 positivos, possibilitando maior entendimento sobre as implicações do vírus sobre o SNC. O surgimento de encefalite aguda em pacientes com COVID-19 incorre com lesões inflamatórias que podem gerar danos neuronais e teciduais. Quanto ao mecanismo fisiopatológico, encontrou-se a neuroinflamação como principal fator para a sua ocorrência. Contudo, foram encontrados outros mecanismos como a resposta autoimune, porém sem grande destaque fisiopatológico.

Por fim, evidencia-se a necessidade de novos estudos, especialmente com ampla observação pregressa, para que seja possível obter um conhecimento cada vez mais amplo sobre os mecanismos neurológicos da COVID-19. Dessa forma, será possível compreender, de modo mais abrangente, os acometimentos sistêmicos e específicos ao SNC de pacientes com COVID-19.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BEACH, S.R. *et al*. Delirium in COVID-19: A case series and exploration of potential mechanisms for central nervous system involvement. General Hospital Psychiatry, v. 65, p. 47, 2020.

BENAMEUR, K. *et al*. Encephalopathy and Encephalitis Associated with Cerebrospinal Fluid Cytokine Alterations and Coronavirus Disease, Atlanta, Georgia, USA, 2020. Emerging Infectious Diseases, v. 26, n. 9, p. 2016, 2020.

BODRO, M. *et al*. Increased CSF levels of IL-1β, IL-6, and ACE in SARS-CoV-2-associated encephalitis. Neurology(R) neuroimmunology & neuroinflam-mation, v. 7, n. 5, p. e821, 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolo de manejo clínico para o novo-coronavírus (2019-nCoV). Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde. 2020.

COLONNA, M. & BUTOVSKY, O. Microglia Function in the Central Nervous System During Health and Neurodegeneration. Annual Review of Immunology, v. 35, p. 441, 2017.

SOUSA, *et al*. SARS-CoV-2-mediated encephalitis: Role of AT2R receptors in the blood-brain barrier. Medical hypotheses, v. 144, 2020.

GUILMOT, A. *et al*. Immune-mediated neurological syndromes in SARS-CoV-2-infected patients. Journal of neurology, v. 268, n. 3, p. 751, 2021.

KREMER, S. *et al*. Neurologic and neuroimaging findings in patients with COVID-19: A retrospective multicenter study. Neurology, v. 95, n. 13, p. e1868, 2020.

LAVI, E. & CONG, L. Type I astrocytes and microglia induce a cytokine response in an encephalitic murine coronavirus infection. Experimental and Molecular Pathology, v. 115, 2020.

PALAO, M. *et al*. Multiple sclerosis following SARS-CoV-2 infection. Multiple Sclerosis and Related Disorders, Espanha, v. 45, 2020.

PILOTTO, A. *et al*. Clinical Presentation and Outcomes of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2-Related Encephalitis: The ENCOVID Multicenter Study. The Journal of infectious diseases, v. 223, n. 1, p. 28, 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Weekly Epidemiological and Operational updates August 2021, 2021.

WU, Y. *et al.* "Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses". Brain, behavior, and immunity v. 87, p. 18, 2020.

CAPÍTULO 03

MANIFESTAÇÕES DERMATOLÓGICAS PÓS-COVID: RELATO DE EXPERIÊNCIA

Palavras-chave: Manifestações cutâneas associadas à Covid-19; covid-19; Manifestações dermatológicas infectovirais.

LEIDIAINE NERIS ARÊDES[1]
VITOR BOUTROS CARVALHO[1]

[1]Discente - Faculdade Ceres (FACERES), São José do Rio Preto/SP.

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

Frente ao contexto pandêmico acarretado pela SARS-CoV-2 (OPAS, 2020), esta é uma doença que abrange diversas especialidades. Dando enfoque na área dermatológica, tem-se estudado as manifestações cutâneas causadas durante e após o seu quadro viral.

Diante do exposto, uma vez que a pele é o primeiro órgão de defesa, esta pode manifestar sinais e sintomas provenientes de doenças, ou seja, direcionar um diagnóstico de alguma comorbidade como: disfunções metabólicas, neoplasias internas, doenças nutricionais, reações adversas a medicamentos ou doenças infeciosas sistêmicas.

Dentre elas pode-se colocar em pauta a Dengue, Zika, Chikungunya, Febre Amarela, Sarampo, Escarlatina, Doença de Chagas, Tuberculose, Sífilis, Hanseníase, Micoses profundas e Leishmaniose. Inclusive, a pele foi o órgão que revelou uma pista da ocorrência da patologia viral ao mundo científico em relação a pandemia que ocorreu em 1980 causada pelo HIV, sendo o Sarcoma de Kaposi um dos sintomas cutâneos visto em indivíduos jovens, com pneumonia, pelo então chamado *Pneumocystis carinii*, atualmente *P. jirovecii*, (CRIADO, 2020).

Segundo dados de pesquisas como visto no JAAD (*JAAD Case Reports e JAAD Internacional*), cerca de 20% de pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 tiveram uma manifestação cutânea e, desse grupo, 44% manifestaram erupção cutânea no início. As manifestações em forma de lesões cutâneas da COVID-19 são de variadas formas, nas quais incluem erupções do tipo petequial, eritematosa, urticariforme, vesicular e anular (POYANCO, 2020).

Além dessas, existem outras formas como a perniose e erupções semelhantes à dengue (HADDAD, 2020). Outras possíveis reações cutâneas de observação são erupções transitórias de livedo e, algumas manifestações podem correlacionar-se com maior risco de trombose (RELVAS, 2021).

No entanto, os achados cutâneos do Coronavírus são semelhantes aos encontrados em outras doenças virais (BARBEITO, 2020). Nesse contexto, é fundamental o relato de experiência de mais casos, pois a partir destes poderão ter mais descrição de alterações dérmicas, dado esse, que ajudaria na suspeita clínica e no entendimento da agressão que o vírus provoca.

O objetivo deste estudo foi relatar a experiência de graduandos de medicina e mostrar a importância de reconhecer manifestação dermatológicas pós-COVID em tempos de pandemia, incentivando a busca de profissionais da saúde a atualizarem sobre o tema.

MÉTODO

Estudo crítico-reflexivo do tipo relato de experiência, realizado em maio, junho e julho de 2021. Os relatos de experiência tratam-se de observações sistemáticas da realidade com o intuito de testar hipóteses, correlacionando-as com a literatura vigente (DYNIEWICZ, 2014).

Refere-se a um relato de experiência com agregação de informações obtidas a partir de vivências, no qual foi possível correlacionar o estudo prático na identificação e descrição de lesões elementares corriqueiras na dermatologia com base na teoria, o que é visto em literaturas.

As informações relacionadas ao relato de experiência foram obtidas por meio da vivência de acadêmicos de medicina do décimo período da faculdade Faceres, no decorrer das atividades acadêmicas de

estágios no internato, período do primeiro semestre do ano de 2021.

As atividades foram realizadas pelos discentes nos estágios de clínica médica e dermatologia no Ambulatório da UBS Santo Antônio, na cidade de São José do Rio Preto-SP, no qual foi possível presenciar o manejo dos casos clínicos dermatológicos durante e após a infecção viral pelo coronavírus, dando um seguimento multidisciplinar.

A busca por referencial teórico ocorreu nas plataformas digitais: Scielo, LILACS, PubMed, entre outras plataformas como Sociedade Brasileira de Dermatologia e *New England Journal of Medicine*, com dados recentes da área relativa ao tema. Foram utilizados os descritores: ‘’manifestações cutâneas’ associadas à COVID-19’; ‘’COVID-19’’; ‘’manifestações dermatológicas infectovirais’’.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Relato de experiência

Os acadêmicos realizaram o estágio no ambulatório de clínica médica e dermatologia no atual cenário de pandemia, no qual foi possível presenciar e praticar, dando um seguimento multidisciplinar aos casos de pacientes com relatos e apresentando lesões dermatológicas com aparecimento após a infecção viral pela COVID-19.

Foi observado manifestações cutâneas variadas desde lesões elementares em forma de petequeias, eritematosa, urticariforme, eritema pérnio e livedo. Ao decorrer dos casos observa-se que essas manifestações vistas foram principalmente em mulheres na faixa etária de 25-50 anos, algumas relatavam que os surgimentos dessas lesões cutâneas tiveram seu aparecimento após meses da infecção do vírus, outras relataram que apareceram algumas lesões antes ou durante o quadro da SARS-CoV-2.

No entanto, a maioria das pacientes observadas relataram que algumas tiveram quadro dessa infecção viral tanto na forma leve quanto grave, dessa forma não foi possível obter uma relação com a gravidade da infecção e o surgimento das lesões cutâneas.

Reflexão sobre a experiência

Durante a vivência do estágio foi possível observar e compreender mais sobre as lesões elementares de origem infecto virais e como realizar o seguimento em âmbito ambulatorial multidisciplinar. Ainda foi possível relacionar a teoria a prática na descritiva de lesões dermatológicas e como são raros esses quadros, visto o grande número de pacientes atendidos pós infecção com outras queixas de sequelas.

As principais manifestações cutâneas vistas associadas ao Coronavírus, de acordo com acervo literário, destacam-se 5 principais sendo elas: erupções maculopapulares (47%), urticariformes (19%), tipo pseudo eritema pérnio (EP) (19%), vesico-bolhosas (9%), e livedo/necrose (6%). Vale ressaltar que até mesmo a frequência de cada um dos padrões é variável na literatura e na prática clínica.

A maioria dos estudos de revisão sistemática também relatam maior frequência das erupções maculopapulares em até 70% dos casos, seguida das lesões vasculares, incluindo pseudo EP. Enquanto outros relatam que o padrão mais comum seriam as lesões tipo EP em até 75%. Os quadros urticariformes, vesiculares e livedo/necrose parecem ser mais raros (LE CLEACH, 2021).

Segue abaixo as figuras 43.1, 43.2, 43.3 e 43.4 demonstrando visualmente algumas das lesões elementares que podem ser relacio-

nadas a COVID-19, similares as manifestações cutâneas observadas no período de estágio.

Figura 3.1 lesões elementares. (a) lesão maculopapular; (b) lesão papulovesicular

Fonte: OCAMPO-CANDIANI, 2021.

Figura 3.2 diferentes tipos de erupções associadas à COVID-19: (A) máculas eritematosas com envolvimento do tronco e predomínio flexural; (B) lesões urticariformes distribuídas maioritariamente pelo tronco.

Fonte: RELVAS, 2021.

Figura 3.3 Lesões de eritema pérnio. (a,b) áreas acrais eritemato edematosas, semelhantes ao eritema pérnio.

Fonte: GALVÁN, 2020.

Figura 3.4 Lesões de eritema

Fonte: BENITO, DE. E. 2020.

Dessa forma, o aprendizado se tornou consolidado, permitindo que além dos conhecimentos teórico-práticos, pode-se ampliar o nosso saber sobre as possíveis sequelas do da infecção por SARS-CoV-2.

CONCLUSÃO

Este relato de experiência pôde mostrar por meio da vivência obtida pelo estágio as manifestações clínicas pós-COVID-19 que vem surgindo com o decorrer da pandemia, como as manifestações dermatológicas, além de mostrar quanto é crucial os estágios práticos na consolidação do conhecimento como foi possível nas identificações e descrições de lesões elementares cutâneas. Sabemos que viroses em geral podem cursar com manifestações cutâneas variadas e inespecíficas.

Infelizmente não são todos pacientes que tiveram quadros dermatológicos após a infecção que procuram o serviço médico, sendo assim, os relatos literários de tais manifestações são escassos.

Dessa forma, cabe os estudantes e médicos ficarem atentos e relatar mais sobre o tema das manifestações dermatológicas da infecção do Coronavírus, durante e após, além de possibilitar o raciocínio mesmo em quadros assintomáticos ou sem quadros respiratórios envolvidos.

Além de que novos estudos devem ser realizados para se manter ativo a frente de pesquisa a cerca do tema.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BARBEITO, J. Manifestações cutâneas associadas à Covid-19: uma análise crítica dos dados. Pebmed 2020.

BENITO, E. As cinco manifestações do coronavírus na pele. EL PAÍS. Madri, 2020.

CRIADO, P.R. Manifestações na pele devido à COVID-19 causadas pelo vírus SARS-CoV-2: fatos e fotos até 17 de abril de 2020. Sociedade Barisleira de Dermatologia. 2020.

DYNIEWICZ, A.M. Metodologia da pesquisa em saúde para iniciantes. 1ªed. São Caetano do Sul-SP: Difusão Editora, 2009. 207p. Acesso em: 08 de ago 2021.

CASAS, C.G. e*t al.* Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. The British journal of dermatology. 2020. Acesso em: 14 de ago de 2021.

HADDAD, G.R. *et. al.* Manifestações cutâneas da COVID-19 na criança: revisão da literatura. Residência de Pediatria. 2020;10(2):1. Acesso em: 16 ago 2021.

LE CLEACH, L. "Dermatology and COVID-19: Much knowledge to date but still a lot to discover." Annales de dermatologie et de venereologie vol. 148,2 (2021): 69. Acesso em: 15 de ago 2021.

OCAMPO-CANDIANI, J. *et. al*. "International registry of dermatological manifestations secondary to COVID-19 infection in 347 Hispanic patients from 25 countries." International journal of dermatology vol. 60,8 (2021): 956. Acesso em:17 de ago 2021.

OPAS - ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE. Folha informativa COVID-19. Disponível em: https://www.paho.org/pt/covid19. Acesso em: 10 ago 2021.

POYANCO, P.W. *et. al.* Manifestações dermatológicas em crianças com COVID-19: revisão de literatura. Resid Pediatr. 2020;10(3):1. Acesso em: 12 ago 2021.

RELVAS, M. *et. al.* Manifestações Cutâneas Associadas à COVID-19: Uma Revisão Narrativa. Acta Medicina Porto 2021 Feb;34(2):128. Acesso em: 10 ago 2021.

CAPÍTULO 04

DANOS CARDIOVASCULARES ASSOCIADOS ÀS INFECÇÕES PELO NOVO CORONAVÍRUS:UMA REVISÃO DA LITERATURA

Palavras-chave: SARS-CoV-2; Doenças cardiovasculares; Infecções pelo coronavírus.

ANA LAURA FERREIRA RODRIGUES[1]
CICÍLIA SILVA DE AVELAR[1]
MARIA LOPES MAGALHÃES LOIOLA[1]

[1]Acadêmicas do curso de Medicina da Faculdade da Saúde e Ecologia Humana - MG

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

No final de 2019, em Wuhan, China, foi identificada uma doença infecciosa causada por coronavírus. Em janeiro de 2020 a infecção foi declarada como pandemia e nomeada como COVID-19 pela Organização Mundial da Saúde (OMS). Esta patologia é causada por um vírus do gênero betacoronavírus, que foi titulado de SARS-CoV-2. Microrganismo do mesmo gênero da Síndrome da Insuficiência Respiratória Aguda (SARS) e da Síndrome Respiratória do Médio Oriente (MERS) (JÚNIOR *et al*., 2021; STRABELLI & UIP, 2020).

O novo coronavírus provocou mais de 1 milhão de óbitos no primeiro semestre de 2020, além de uma sucessão de crises econômicas e sociais. Até a redação deste artigo, havia sido alcançado a marca de 200 milhões de casos e 4 milhões de óbitos confirmados, dados retirados da OMS (HODGSON *et al*., 2020).

Os infectados pelo vírus podem ou não manifestar clinicamente a doença. Quando manifestados, os principais sintomas clínicos podem ser febre, tosse, mialgia ou fadiga, expectoração e dispneia. A apresentação clínica remete a outras enfermidades respiratórias. Portanto, para confirmar o diagnóstico dos casos sintomáticos é realizado um exame com swab nasal para pesquisa do vírus por reação em cadeia da polimerase (PCR) (ARMAS *et al*., 2021; JÚNIOR *et al*., 2021; STRABELLI & UIP, 2020).

Após o contato com o vírus, as partículas deste se espalham através do sistema respiratório. O SARS-CoV-2 possui em sua membrana a proteína *Spike* (Proteína S), cadeia de polipeptídio responsável pelo reconhecimento da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2). Após o reconhecimento, ocorre a desestabilização da membrana, proporcionando, assim, a internalização do vírus e da ECA2, além da replicação viral e transmissão entre células. Essa transmissão se dá devido ao seu potencial parácrino, precipitando a tempestade de citocinas e a resposta imune (SANCHÉN *et al*., 2020; TAVARES *et al*., 2020).

Foram observadas várias complicações causadas pela infecção, em que a predominância é no sistema respiratório, entretanto também foram evidenciados danos em outros sistemas como o cardiovascular, hepático, nervoso e urinário (JÚNIOR *et al*., 2021).

A enfermidade está relacionada com uma alta carga inflamatória, o que possibilita aos pacientes desenvolverem doenças com comprometimentos cardiológicos graves rapidamente. A apresentação de complicações cardiovasculares associadas à infecção por coronavírus já foram relatadas na síndrome da insuficiência respiratória aguda grave (SARS) e estão também sendo relatadas na ocorrência da síndrome da insuficiência respiratória aguda grave do coronavírus 2 (SARS-CoV-2) (ARROYO & NEIVA, 2020; VALENZUELA-RODRÍGUEZ & AMADO-TINEO, 2020).

Neste sentido, o objetivo desta revisão de literatura foi o de correlacionar os danos cardiovasculares à COVID-19. Dando ênfase em algumas enfermidades como miocardite, insuficiência cardíaca, síndrome coronariana aguda, arritmias e eventos tromboembólicos.

MÉTODO

O presente trabalho evidencia uma revisão integrativa da literatura, que consiste no levantamento bibliográfico encontrado em bases de dados nacionais e internacionais: Pubmed; Scielo; LILACS. Este busca identificar danos cardiovasculares associados às infecções pelo novo coronavírus. Para a

pesquisa, foram utilizados os seguintes descritores, em português e espanhol: Covid-19 e cardiovascular; em inglês: *SARS-CoV-2, arrhythmia, cardiology.*

Os critérios de inclusão foram artigos nos idiomas português, inglês e espanhol publicados no período de 2020 e 2021 e que abordavam as temáticas propostas para esta análise. Os critérios de exclusão foram artigos que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após os critérios de seleção foram submetidos artigos para a leitura minuciosa e coleta de dados. Assim, a partir destes estudos foram analisados e evidenciados alguns dos danos cardiovasculares apresentados pela patologia.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O SARS-CoV-2 causa lesão ao sistema cardiovascular por diferentes mecanismos. No início da ligação do vírus com o hospedeiro, o vírus utiliza a enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2), a qual modula o sistema renina-angiotensina-aldosterona convertendo angiotensina 2 em angiotensina, o que se opõe a enzima conversora de angiotensina (ECA). Esta é atuante de maneira elevada nos tecidos pulmonares e cardíacos e, exerce função de proteção pulmonar e cardiovascular. A ligação do vírus nessa proteína de membrana inibe os mecanismos de proteção da ECA, o que pode resultar em inflamação do miocárdio, edema pulmonar e insuficiência respiratória aguda (KAWAHARA *et al.*, 2020).

A lesão cardíaca ocorre em 20-30% dos pacientes com COVID-19, e 7-19,7% destes apresentam manifestações de lesão cardíaca sem apresentar sintomas respiratórios. Ainda assim, essa manifestação contribui para 40% das mortes e, mesmo os pacientes sem histórico de doença cardiovascular na família apresentam danos cardíacos consideráveis (ARMAS *et al.*, 2021).

A lesão cardiovascular pode decorrer da resposta inflamatória sistêmica, resultando no fenômeno de tempestade de citocinas. Nesse sentido, em casos mais graves, a infecção resultaria em uma resposta desbalanceada por células Th1 (T *helper* 1) e Th2 (T *helper* 2). A elevação de interleucina-6 (IL-6) foi apontada como um dos preditores de mortalidade em decorrência da COVID-19, o que sugere que a hiperinflamação em resposta a infecção pelo SARS-CoV-2 seja um fator importante de mortalidade (KAWAHARA *et al.*, 2020).

Os biomarcadores cardíacos são importantes para o diagnóstico de lesão miocárdica, podendo aumentar além do normal entre os dias 14 e 21 do início dos sintomas. Entretanto, isso depende da etiopatogenia do paciente e da existência de doenças cardiovasculares. Em casos leves de COVID-19 e história de doença cardíaca, os biomarcadores podem se elevar sem ultrapassar o limite da normalidade. Em patologias como síndrome coronariana aguda, miocardite ou síndrome de Takotsubo, os biomarcadores excedem até 10x o limite da normalidade, podendo inferir que se o acometimento cardíaco for direto ou de causa primária, os biomarcadores se elevam mais. Se a dúvida diagnóstica persistir, há métodos não invasivos com bom desempenho no diagnóstico como a ecocardiografia rápida e a angiografia coronária. Assim, a síndrome coronariana aguda em pacientes com COVID-19, sem elevação de ST, deve ser tratada com base na estratificação de risco (GARCÍA-SAAVEDRA *et al.*, 2020).

Miocardite

Miocardite é uma inflamação do miocárdio provocada por infecções, enfermidades reumatológicas ou neoplasias (COLLADO *et al*., 2020).

De acordo com o presidente do Departamento de Insuficiência Cardíaca e coordenador da Universidade do Coração da SBC, Mesquita (2020), o SARS-CoV-2 pode afetar qualquer estrutura do coração, provocando inflamação e trombose nos vasos e tecidos (ASKIN *et al*., 2020).

A fisiopatologia da miocardite tem fundamento com base na síndrome de liberação de citocinas e na toxicidade direta miocárdica (COLLADO *et al*., 2020). Durante o avanço da doença ocorre o aumento linear dos níveis de troponina I (TnI), troponina T (TnT) e proteína C, possibilitando a conclusão de que a lesão miocárdica seja consequência do processo inflamatório. Entretanto, há autores que acreditam que a lesão miocárdica é resultado do desequilíbrio entre a resposta dos linfócitos TH1 e TH2, que tem como consequência a tempestade de citocinas (SANCHÉN *et al*., 2020).

Diante do exposto, a liberação de citocinas pró-inflamatórias é a causa da redução do fluxo sanguíneo coronário, da diminuição do suplemento miocárdico de oxigênio, da instabilidade com ruptura do ateroma e da trombogênese. Já a síndrome da tempestade de citocinas é caracterizada como uma resposta imune descontrolada e disfuncional que engloba a ativação e multiplicação de linfócitos e macrófagos.

Os elevados níveis de citocina identificados em pacientes com COVID-19 compreende a interleucina-2, interleucina-7, interleucina-10, fator estimulante de colônia de granulócitos, proteína 10 induzido por IgG, proteína quimioatraente de monocito-1, proteína inflamatória de macrofagos 1-alfa e fator de necrose tumoral α. São citocinas inflamatórias que ativam os mecanismos de apoptose e necrose de células miocárdicas (SANCHÉN *et al*., 2020).

Estima-se que cerca de 7% dos óbitos devido a COVID-19 estão relacionados à miocardite. Dentre as manifestações clínicas do SARS-CoV-2, a miocardite pode ser uma das primeiras apontadas. Ela pode ser assintomática e ainda evoluir para um quadro grave de miocardite fulminante ou síndrome de miopericardite, caracterizada por insuficiência cardíaca aguda, arritmias cardíacas, choque cardiogênico e morte (SIRIPANTHONG *et al*., 2020; ARMAS *et al*., 2021).

As manifestações clínicas variam de sintomas leves como dor no peito leve, dispneia e fadiga, a sintomas graves como insuficiência ventricular esquerda e direita, hipoperfusão tecidual, frequência cardíaca anormal, miocardite fulminante e morte súbita (SIRIPANTHONG *et al*., 2020). O quadro clínico e sua gravidade são influenciados pela extensão do dano sofrido pelo miocárdio e pelos níveis dos mediadores inflamatórios como a interleucina 6 (NORIA *et al*., 2020).

O primeiro caso de miocardite associado à COVID-19 possuiu uma boa evolução quando feito o tratamento com terapia antiviral, além do uso de dispositivo de assistência ventricular. Ademais, notou-se melhora do quadro e melhor fração de ejeção do ventrículo esquerdo após diminuir os níveis de troponina e interleucina 6 (NORIA *et al*., 2020).

A miocardite apresenta uma letalidade que varia entre 33-70%. Ainda é incerta a incidência da miocardite relacionada à COVID-19, visto a escassez de dados no diagnóstico de SARS-CoV-2 e aos casos dessa associação (ARMAS *et al*., 2021; SIRIPANTHONG *et al*., 2020).

Insuficiência Cardíaca

A insuficiência cardíaca foi registrada em 23% dos pacientes infectados pelo SARS-Cov-2 e determina 40% de mortalidade.

A hipóxia é consequência das sequelas produzidas pela miocardite aguda, resultando na síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) que diminui o suprimento de oxigênio ao miocárdio, cujas solicitações metabólicas são elevadas pela estimulação simpática secundária à infecção (ARMAS *et al*., 2021).

Há dúvidas se a insuficiência cardíaca é por causa de uma exacerbação de patologia anterior ou uma complicação secundária da miocardite ou miocardiopatia de estresse. Pacientes diagnosticados com COVID-19 e com histórico de insuficiência cardíaca crônica possuem descompensação cardíaca (NORIA *et al*., 2020).

Síndrome Coronariana Aguda

Uma das complicações relacionadas com a infecção pelo SARS-CoV-2 é a Síndrome Coronariana Aguda, patologia associada ao estado de hipercoagulabilidade das placas de aterosclerose, fato que desencadeia trombose nas artérias coronárias. Pacientes que possuem antecedentes de doença isquêmica do coração ou doença aterosclerótica têm maiores chances de desenvolver esta síndrome (COLLADO *et al*., 2020; NORIA *et al*., 2020).

Pacientes com a COVID-19 possuem alta demanda de oxigênio para suprir o miocárdio devido a respectiva insuficiência respiratória causada pela infecção. Com o desenvolvimento de um coágulo dentro da artéria, essa necessidade não é suprida e pode desencadear um infarto agudo do miocárdio tipo II. Além do efeito da resposta inflamatória sistêmica, suscetível a uma desestabilização das placas ateroscleróticas coronárias ocasionando um infarto agudo do miocárdio tipo I (NORIA *et al*., 2020).

Arritmias

As arritmias cardíacas provocadas pelo SARS-CoV-2 foram relatadas em, aproximadamente 16-44% dos pacientes críticos e podem ser resultados de quadros clínicos de miocardite aguda, injúria miocárdica e de efeitos colaterais da terapia farmacológica. Sendo os mais comuns quadros arrítmicos a taquicardia sinusal, fibrilação atrial, taquicardia/fibrilação ventricular, disfunção do nó sinusal, bradicardia, bloqueio atrioventricular (BAV) de vários graus e assistolia. Estas disfunções são comuns em pacientes com níveis séricos elevados de troponina cardíaca T e de fragmento N-terminal do peptídeo natriurético tipo B (KAWAHARA *et al*., 2020; ARMAS *et al*., 2021).

Os mecanismos fisiopatológicos dessa enfermidade vêm sendo associados a doenças, como a Miocardite, a Síndrome Coronariana Aguda e a Insuficiência Cardíaca. Além disso, são relacionados com o efeito de medicamentos pró-inflamatórios, anemia, desregulação dos receptores da enzima conversora de angiotensina (ACE2), hipóxia de dano pulmonar, aumento de catecolaminas e estimulação simpática, disfunção autonômica e aumento do tônus vagal, transtornos hidroeletrolíticos, estado de hipercoagulabilidade, estado de ansiedade, doença cardíaca pré-existente e os efeitos adversos dos medicamentos usados em seu tratamento (ARMAS *et al*., 2021).

Além do exposto, a inflamação causada pela infecção pode provocar vulnerabilidade arrítmica. Cerca de 17% dos pacientes hospitalizados e 44% dos admitidos nas unidades

de tratamento intensivo desenvolvem arritmias (ARMAS *et al.*, 2021; VALENZUELA-RODRÍGUEZ & AMADO-TINEO, 2020).

Eventos tromboembólicos

Há um maior risco da ocorrência de tromboembolismo venoso em pacientes com COVID-19. Estes ainda apresentam relatos de alterações diante desse quadro como as dos parâmetros de coagulação, além da associação prognóstica com dímeros-D elevados.

Hipóteses são especuladas quanto ao dano endotelial e sua capacidade de produzir a ativação de uma cascata inflamatória e, também, coagulação, assim, induzindo consequentemente uma trombose microvascular de início pulmonar que irradia. Recomenda-se o uso de anticoagulante em dose completa como tromboprofilaxia no período da internação e caso for paciente de alto risco como câncer ativo, dímeros-D elevados, mobilidade reduzida deve-se estender por 45 dias o tratamento. Entretanto, um estudo envolvendo pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 internados na UTI, observou que os quadros tromboembólicos graves inclusive a embolia pulmonar persistiram embora o uso de terapia anticoagulante, deixando evidente necessidade de doses maiores que as usuais (NORIA *et al.*, 2020).

Dentre os pacientes com COVID-19, até 25% deles apresentam a doença tromboembólica venosa devido à sua condição crítica, sendo classificados como de alto risco. Estes ainda podem apresentar uma coagulação intravascular disseminada ou uma coagulopatia semelhante à síndrome antifosfolipídica, trombocitopenia, prolongado tempo de protrombina, fibrinogênio e dímeros-D aumentados (ARMAS *et al.*, 2021).

Em relação a uma resposta imune trombótica associada a COVID-19, é mais comum em pessoas imunocompetentes, pessoas que possuem capacidade de modular uma resposta imune normal devido ao aparecimento de uma síndrome de ativação macrofágica e ativação patológica da trombina, que pode levar à falência de múltiplos órgãos (ARMAS *et al.*, 2021).

Na visão laboratorial, pacientes classificados como de alto risco no quadro de tromboembolismo venoso apresentaram elevados níveis de transaminase oxalacética (TGO), transaminase pirúvica (TGP) e proteína C reativa (PCR). Diante desse alto risco de sangramento (11%) é recomendável o reajuste da dose de anticoagulação e, além disso, medidas extras como compressão elástica ou compressão pneumática intermitente (VALENZUELA-RODRÍGUEZ & AMADO-TINEO, 2020).

CONCLUSÃO

Este estudo indica que os pacientes que tiveram ou têm COVID-19 possuem maior chance de desenvolver doenças cardíacas. Entre elas estão a miocardite, a insuficiência cardíaca, a síndrome coronariana aguda, as arritmias e os eventos tromboembólicos.

Doenças que surgem a partir da infecção podem ser consecutivas, provocando grave piora nos quadros clínicos. Por conseguinte, é possível concluir que o SARS-CoV-2 não só provoca danos expressivos ao sistema respiratório, mas também ao cardiovascular. Esse fato é de extrema importância para a prevenção e o tratamento dos pacientes diagnosticados com esta patologia, pois pode evitar danos elevados ao organismo. Logo, é necessário que sejam direcionados cuidados específicos a estes, além de uma atenção maior.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ARMAS, K.S.E. *et al*. El sistema cardiovascular y el daño inducido por la infección por coronavirus-2. Revista Cubana de Medicina, v. 60, n. 2, 2021.

ARROYO, J.C.L. & NEIVA, L.C. Miocardite em pacientes com Covid-19. V Jornada de Iniciação Científica do UNIFACIG. 2020, (6): 1-5. [Apresentado no VI Seminário Científico do UNIFACIG; 2020 Nov 12-13; Manhuaçu, BR].

ASKIN, L. *et al*. O Efeito da Doença de Coronavírus 2019 nas Doenças Cardiovasculares. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 114, n. 5, p. 817, 2020.

COLLADO, M.V. *et al*. Enfermedad cardiovascular, oncológica y reumatológica, su comportamiento en pacientes COVID-19. Insuficiencia Cardiaca, v. 15, n. 4, p. 90, 2020.

GARCÍA-SAAVEDRA, M.B. *et al*. Implicaciones cardiovasculares de la infección por SARS-CoV-2: revisión de literatura. Medwave, v. 20, n. 7, 2020.

HODGSON, S.H. *et al*. What defines an efficacious COVID-19 vaccine? A review of the challenges assessing the clinical efficacy of vaccines against SARS-CoV-2. Lancet Infectious Diseases, v. 21, n. 2, 2021.

JÚNIOR, R.A. *et al*. The Impact of COVID-19 on the Cardiovascular System. Revista da Associação Médica Brasileira,v. 67, n. 1, 2021.

KAWAHARA, L.T. *et al*. Câncer e doenças Cardiovasculares na Pandemia de COVID-19. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 115, n. 3, p. 547.

NORIA, S. *et al*. Coronavirus y sistema cardiovascular. Revista Uruguaya de Cardiología, v. 35, n. 2, 2020.

SANCHÉN, E.S. *et al*. Daño miocárdico em la infección por SARS-CoV-2. Revista Finlay, v. 10, n. 4, p. 413, 2020.

SIRIPANTHONG, B. *et al*. Recognizing COVID-19-related myocarditis: The possible pathophysiology and proposed guideline for diagnosis and management. Heart Rhythm, v. 17, n. 9, p. 1463, 2020.

STRABELLI, T.M.V. & UIP, D.E. COVID-19 e o Coração. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 114, n. 4, 2020.

TAVARES, C.A.M. *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, 2020.

VALENZUELA-RODRÍGUEZ, G. & AMADO-TINEO, P. Compromiso cardiovascular en COVID-19. Revista de la Sociedad Peruana de Medicina Interna, v. 33, n. 2, p. 61, 2020.

CAPÍTULO 05

A OBESIDADE COMO FATOR DE RISCO PARA O DESENVOLVIMENTO DE QUADROS GRAVES DE COVID-19

Palavras-chave: COVID-19; Obesidade; Fator de risco

ANA LUIZA SANTIAGO SOARES DIAS[1]
BEATRIZ SAEZ BRAGANÇA REZENDE[2]
BERNARDO MARQUES DE FIGUEIREDO PEREIRA[2]
DANIELA FONSECA ABDO ROCHA[2]
FELIPE PEIXOTO DE MELO[2]
FLÁVIO PEREIRA CRISCOLO AMORIM TEIXEIRA[2]
MARCELO SANTIAGO SOARES DIAS[2]
MARIA EDUARDA DE CASTRO CANESSO MOREIRA[2]
MATHEUS MARTINS OLIVEIRA[2]
MATHEUS RAMOS LOPES[2]
MAURO COIMBRA REVERT JÚNIOR[2]
PEDRO FONSECA ABDO ROCHA[2]
PEDRO HENRIQUE OLIVEIRA DO NASCIMENTO[2]
VÍTOR BARCELOS FAGUNDES[2]
YASMIM NOGUEIRA MEDINA[2]

[1]Discente – Medicina na Universidade Estadual de Minas Gerais.
[2]Discente – Medicina na Universidade Federal de Ouro Preto.

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

Os coronavírus são uma família de vírus envelopados, de material genético constituído de RNA de fita única, que infectam tanto humanos quanto animais. Os coronavírus são divididos em quatro subfamílias: alfa, beta, gama e sigma. Os coronavírus SARS (SARS-CoV) e MERS (MERS-CoV) são da subfamília beta e são conhecidos por infectar humanos, já tendo, inclusive, causado outras epidemias anteriores, nos anos de 2002 e 2003 (JIN *et al.*, 2020).

Em 31 de dezembro de 2019 a Organização Mundial da Saúde (OMS) foi comunicada sobre o surgimento do novo coronavírus (SARS-CoV-2). Os primeiros casos da doença foram identificados em um grupo de pessoas com pneumonia, na cidade chinesa de Wuhan, o primeiro epicentro da COVID-19, do inglês *Coronavirus Disease 2019*, (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2020). Em março de 2020, a OMS decretou estado de pandemia quando o mundo se viu obrigado a adotar medidas de distanciamento social, uso de máscaras e higiene regular das mãos. Os países mais bem sucedidos no controle da doença foram aqueles que tomaram essas ações mais precocemente e de maneira mais rigorosa (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2020). Até a semana do dia 18 julho de 2021 foram registrados no mundo cerca de 190 milhões de casos de COVID-19 e mais de 4 milhões de mortes, sendo 546.000 delas apenas no Brasil (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2021).

A transmissão do vírus se dá pelo contato de gotículas respiratórias de pacientes infectados. O vírus se liga, por meio de sua proteína S, ao receptor da Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ECA2), uma proteína de membrana expressa em células do pulmão, do coração, rins, fígado e intestinos. A regulação positiva da expressão desse receptor está relacionada com os mecanismos de agravamento do quadro clínico de COVID-19, principalmente em pacientes com obesidade e doenças cardiovasculares (YANG, *et al*, 2021).

O entendimento da evolução da infecção pelo vírus ainda possui várias lacunas para a ciência. Ainda não é claro o motivo da heterogeneidade dos quadros clínicos, visto que alguns pacientes são assintomáticos - cerca de 1,2%; a maioria possui sintomas medianos, como febre, tosse, mialgia ou fadiga - cerca de 80,9%; parte dos infectados evolui para casos severos e críticos - cerca de 18,5%, podendo estes desenvolver condições importantes, como a Síndrome Respiratória Aguda Grave, precisando de ventilação mecânica e podendo evoluir para óbito (cerca de 2,3% de todos os casos diagnosticados reportados) (JIN *et al.*, 2020).

Algumas comorbidades já são conhecidas como importantes preditores para a severidade da doença. A taxa de mortalidade entre pacientes com COVID-19 é maior nos diabéticos, portadores de doenças cardiovasculares, hipertensos e obesos, sendo que este último grupo apresenta características que merecem atenção especial (HU, 2021). A obesidade se apresenta de forma distribuída pelo mundo, sendo que, no Brasil, segundo dados do Mapa da obesidade, atualmente 19,8% da população brasileira apresenta IMC maior ou igual a 30kg/m^2, ou seja, cerca de 41,9 milhões de brasileiros são obesos (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA PARA O ESTUDO DA OBESIDADE E DA SÍNDROME METABÓLICA, 2019). Devido a diversos fatores, que serão discutidos ao longo deste capítulo, a população obesa está sob importante risco no atual contexto de pandemia da COVID-19.

O objetivo deste capítulo, portanto, é entender o porquê a obesidade representa um fator de risco para casos graves da COVID-19 e agrupar o que se conhece até agora sobre os mecanismos fisiopatológicos da obesidade relacionada com a doença que dominou o mundo no último ano.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa realizada no período entre julho e agosto de 2021, por meio de pesquisas na base de dados PubMed. Foram utilizados os descritores: "*obesity*" e "COVID-19". Desta busca foram encontrados 810 artigos, os quais, posteriormente, foram submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: estudos dos tipos revisão sistemática e metanálise no idioma inglês publicados no período de jáneiro a julho de 2021, filtrados pelos termos MeSH (*Medical Subject Headings*) "COVID-19" e "*obesity*" e disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos disponibilizados na forma de resumo, artigos na forma de carta ao editor, aqueles que não abordavam diretamente a proposta estudada, no caso obesidade como fator de risco para o desenvolvimento de quadros graves de COVID-19, e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após os critérios de seleção restaram 19 artigos, os quais foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando: como a obesidade impacta na infecção das células na COVID-19, como a obesidade impacta na imunidade, como a obesidade altera a fisiologia normal do sistema respiratório, como a obesidade impacta no sistema de coagulação sanguínea e como a pandemia de COVID-19 impactou no aumento da obesidade na população.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A literatura estudada foi enfática ao afirmar que existe uma associação entre obesidade em adultos e piores prognósticos nos casos de infecção por COVID-19.

As metanálises e as revisões sistemáticas, as quais algumas também incluíram dados de estudos feitos no Brasil, mostram que, em geral, pacientes obesos possuem piores desfechos, apresentando maiores taxas de hospitalização, de encaminhamento para Unidades de Terapia Intensiva (UTI), de desenvolvimento de pneumonia, de utilização de ventilação mecânica e, consequentemente, de morte intra-hospitalar (YANG *et al.*, 2021).

Além disso, pessoas com obesidade têm maior propensão a apresentarem resultados positivos para testes de detecção de SARS-CoV-2 (YANG *et al.*, 2021). Isso ocorre, pois na obesidade, existe maior expressão de receptores de ECA2, como será melhor discutido mais à frente, o que aumenta a vulnerabilidade à infecção e torna o tecido adiposo um sítio de reserva viral, lentificando o combate à infecção e aumentando também o risco de transmissão (MALIK *et al.*, 2021).

Os estudos sugerem que pacientes obesos, ou seja, com IMC maior ou igual a 30kg/m^2, possuem razão de probabilidade de cerca de 2,35x a mais de desenvolverem quadros críticos de COVID-19 e de 2,68x de morrerem em decorrência da COVID-19 (DU *et al.*, 2021). Outrossim, outros dados mostram que cada 5kg/m^2 a mais no IMC aumenta em 1,16x a chance de os pacientes evoluírem para admissão na UTI e serem colocados sob ventilação mecânica, assim como a possibilidade de morte aumenta em

cerca 12% a cada 5kg/m^2 a mais no índice de massa corporal (DENG *et al.*, 2021; DU *et al.*, 2021).

Ademais, os estudos mostram que, em média, 34% dos pacientes internados por COVID-19 em UTI's são obesos, sendo que pacientes com essa condição são, em média, 9 anos mais jovens do que os pacientes com o peso dentro da normalidade (AGHILI *et al.*, 2021; HU, 2021), demonstrando que a obesidade pode aumentar as chances de desenvolvimento de quadros graves da COVID-19 em pacientes mais jovens. Um estudo conduzido em Nova Iorque (AGHILI *et al.*, 2021) concluiu que, após o preditor de idade, a obesidade grau III ou mórbida (IMC > 40 kg/m^2) foi o fator de risco que mais levou à hospitalização por COVID-19. Dados também mostram que, na China, o primeiro epicentro da COVID-19, cerca de 88% dos não sobreviventes possuíam IMC > 25kg/m^2, ou seja, ao menos sobrepeso (AGHILI *et al.*, 2021).

Dessa forma, as comorbidades subsequentes à obesidade, o aumento da expressão dos receptores de ECA2, a disfunção do sistema imunológico e das respostas inflamatórias, a redução da expansibilidade da caixa torácica e a compensação respiratória insuficiente são algumas das formas que a obesidade pode agravar a severidade da infecção por COVID-19 (AGHILI *et al.*, 2021), como será discutido nos próximos parágrafos, **Figura 5.1**.

Apesar de os exatos mecanismos que tornam a obesidade um fator potencialmente agravante para a infecção pela COVID-19 ainda não serem completamente elucidados, algumas teorias tentam estabelecer essa relação.

Como já citado anteriormente, os receptores de ECA2 presentes na membrana celular tem papel fundamental na infecção pelo SARS-CoV-2, visto que é onde o vírus se liga para adentrar as células do hospedeiro. Tais receptores são expressos em vários órgãos e tecidos do corpo, sendo regulados positivamente no tecido adiposo e em células similares a adipócitos como os lipofibroblastos pulmonares, o que explica também o porquê que indivíduos obesos, em algumas infecções desenvolvem fibrose pulmonar (AGHILI *et al.*, 2021; YANG *et al.*, 2021; ZAKKA *et al.*, 2021).

Figura 5.1 Imagem dos principais mecanismos potencialmente agravantes da obesidade na infecção por COVID-19

Obesidade e mecanismo de infecção das células pelo SARS-Cov-2

Ademais, a ligação do vírus ao receptor de ECA2 diminui a conversão da Angiotensina II (Ang-II) em Angiotensina 1, fato que leva à diminuição do metabolismo e ao aumento da expressão de Ang-II, a qual causa vasoconstrição e lesões pulmonares agudas, duas das principais manifestações respiratórias da COVID-19 (MALIK *et al.*, 2021). Tendo em vista que pacientes obesos possuem maior quantidade de tecido adiposo do que indivíduos não obesos, eles possuem maior expressão dos receptores ECA2, facilitando

assim, a disseminação do vírus para as gorduras visceral intratorácica, epicárdica e perirenal, podendo acometer os pulmões, coração e rins, respectivamente (AGHILI *et al.*, 2021).

O fato de o Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA) estar cronicamente ativado em pessoas com acúmulo de gordura faz com que elas sejam mais propensas a desenvolverem problemas na regulação da pressão arterial e na sinalização de insulina para os tecidos periféricos (PRANATA *et al.*, 2021). Desse modo, a obesidade é um fator de risco conhecido para outras comorbidades como diabetes e doenças cardiovasculares, as quais também são preditores ruins na infecção pelo Sars-Cov-2 (AGHILI *et al.*, 2021).

Ademais, estudos mostram, por exemplo, que pacientes com diabetes do tipo 2 e/ou hipertensão também possuem maior atividade dos receptores de ECA2. É importante lembrar também que alguns dos fármacos usados para o tratamento dessas doenças regulam positivamente a expressão desses receptores, o que pode contribuir ainda mais para a disseminação viral (HU, 2021; PRANATA *et al.*, 2021).

Obesidade e imunologia

A obesidade afeta o sistema imune de diversas maneiras. Primeiramente, é importante ressaltar que pacientes obesos naturalmente apresentam um estado inflamatório crônico devido à disfunção e à hipóxia dos adipócitos. Tal estado estimula o recrutamento de células do sistema imune como macrófagos, linfócitos B e T, assim como a secreção inadequada, pelos adipócitos viscerais de adiponectinas, fator de necrose tumoral (TNF-alfa), interleucina-6 (IL-6), proteína C-reativa (PCR) e outras citocinas inflamatórias (PRANATA *et al.*, 2021). Isso gera um sistema de autorregeneração da inflamação e uma tempestade de citocinas inflamatórias, sendo esta um dos principais mecanismos patofisiológicos da COVID-19 severa (AGHILI *et al.*, 2021).

A tempestade de citocinas pode levar ao aumento da permeabilidade vascular e à falência múltipla de órgãos (PRANATA *et al.*, 2021). Outrossim, a obesidade pode levar à deficiência na ativação de algumas células do sistema imune, tanto inato quanto adaptativo, como macrófagos e linfócitos B e T de memória, respectivamente, e na depuração viral, o que gera um sistema imunológico comprometido em situações de infecção, por exemplo, pelo vírus da COVID-19 (AGHILI *et al.*, 2021).

Os pacientes com obesidade também apresentam um desbalanço hormonal entre adiponectina e leptina, adipocinas anti e pró-inflamatórias respectivamente, produzidas pelos adipócitos subcutâneos. Tal desequilíbrio contribui negativamente no sistema imune e também pode estar ligado com piores desfechos na COVID-19 relacionados com a obesidade, visto que a leptina possui papel importante na maturação, desenvolvimento e função dos linfócitos B e, pacientes obesos podem apresentar resistência à leptina (AGHILI *et al.*, 2021; PRANATA *et al.*, 2021). O sistema de complemento também parece exercer influência sobre a evolução da COVID-19 em pacientes obesos, uma vez que é ativado de maneira inapropriada na infecção, levando a uma hiperreação e debilidade do sistema imune (DU *et al.*, 2021).

Obesidade e sistema respiratório

Estudos anteriores já são categóricos ao afirmar que a obesidade é um fator de risco para outras doenças respiratórias como a

asma, a apneia obstrutiva do sono e a Síndrome da Angústia Respiratória do Adulto (SARA). Uma das causas dessas disfunções ocorre devido à deposição de gordura no mediastino e no abdômen, o que comprime mecanicamente o tórax, altera a fisiologia normal da respiração e aumenta a pressão abdominal e torácica, limitando a expansibilidade dos pulmões (AGHILI *et al.*, 2021; YANG *et al.*, 2021). Além disso, a obesidade está também relacionada com a diminuição da elasticidade da parede do tórax, da força dos músculos respiratórios, limitação dos movimentos diafragmáticos e aumento da resistência das vias aéreas, fatores que levam à hipoventilação, a um menor volume de reserva expi-ratório (VRE) e à diminuição da capacidade funcional pulmonar. Como tais parâmetros estão prejudicados, a ventilação mecânica, se necessária, torna-se ainda mais desafiadora (MALIK *et al.*, 2021).

Obesidade e sistema de coagulação sanguínea

Outro ponto importante para ressaltar é que a gordura visceral também está relacionada com o aumento de fatores pró-coagulantes e com a diminuição da fibrinólise no sangue, devido principalmente à extensa lesão endotelial e à produção de inibidores específicos dos ativadores de plasmina, do inglês *plasmin activator inhibitor-1*. Esse mecanismo leva a um estado de hipercoagulabilidade, o que favorece o desenvolvimento de eventos trombóticos em pacientes obesos que contraíram a COVID-19 (FÖLDI *et al.*, 2021; HELVACI *et al.*, 2021).

COVID-19 e obesidade

Por fim, é relevante dizer que a obesidade não é um caminho unidirecional para a COVID-19. Com o início da pandemia, os governantes se viram obrigados a adotar medidas de contenção do vírus como o isolamento social. Nesse período, houve uma tendência de as pessoas adotarem um padrão de dieta não saudável e um estilo de vida sedentário, o que pode ter gerado, por conseguinte, aumento de peso da população. O início da pandemia trouxe diversas incertezas e as pessoas, com medo da escassez de comida, foram aos supermercados para estocar alimentos. Com isso, alguns itens, como frutas e vegetais rapidamente se esgotaram, o que aumentou a compra de alimentos processados e ultraprocessados, algo que também contribuiu para o aumento de peso durante os períodos de lockdown (ZAKKA *et al.*, 2021).

A saúde mental, não menos importante, também foi muito afetada, principalmente no início da pandemia, levando a quadros de ansiedade e a padrões de dieta menos saudáveis e de pior qualidade (HELVACI *et al.*, 2021). A falta de atividade física também teve grande impacto durante a pandemia, visto que exercícios físicos contribuem para melhora da imunidade e da resistência à insulina, fatores essenciais para o combate da infecção (PRANATA *et al.*, 2021).

CONCLUSÃO

Diante dos fatos apresentados, é possível concluir que a obesidade é um preditor independente e significante para piores desfechos e maiores complicações em pacientes infectados por COVID-19 (ZAKKA *et al.*, 2021). A obesidade altera a fisiologia normal do corpo de diversas maneiras. Dessa forma, os adipócitos possuem grande expressão de receptores de ECA2 em comparação com outros tecidos do corpo, o que torna a gordura um grande portal de entrada do vírus da

COVID-19 e facilita sua disseminação. O excesso de gordura também torna o paciente mais propenso a desenvolver outras comorbidades como diabetes e hipertensão, fato que também é um preditor ruim para a infecção pelo SARS-CoV-2.

É importante lembrar também que a obesidade altera o sistema imune, visto que há um aumento da produção de citocinas inflamatórias pelo próprio tecido adiposo e o fenômeno chamado de tempestade de citocinas, um dos mecanismos patofisiopalógicos da COVID-19, além de deficiência na ativação de células do sistema imune em casos de infecção.

Ademais, o excesso de gordura também prejudica mecanicamente a fisiologia normal da respiração, o que predispõe os pacientes obesos a terem piores parâmetros respiratórios do que pacientes não obesos, fator que pode ser prejudicial em casos de COVID-19. Eventos trombóticos também podem acometer pacientes obesos infectados pelo SARS-CoV-2, justamente pelo fato de eles apresentarem mais fatores pró-coagulantes e menos fibrinólise no sangue.

Além disso, a própria pandemia de COVID-19 influenciou no aumento da obesidade na população, visto que o isolamento social fez com que as pessoas se exercitassem menos e ingerissem alimentos menos saudáveis.

Desse modo, entende-se parcialmente o porquê pacientes obesos, no geral, apresentam piores desfechos em se tratando da infecção de COVID-19, e o porquê a obesidade é um fator de risco para essa doença.

Por ainda se tratar de uma doença recente, os exatos mecanismos que determinam os piores desfechos e evoluções não são totalmente conhecidos. Por isso, a ciência tem muito o que avançar ainda nesse tema.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGHILI, S. M. M., *et al.* Obesity in COVID-19 era, implications for mechanisms, comorbidities, and prognosis: a review and meta-analysis. International Journal of Obesity (London), v. 45, n. 5, p. 998, 2021.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA PARA O ESTUDO DA OBESIDADE E DA SÍNDROME METABÓLICA. Mapa da obesidade. 2019. Disponível em: <https://abeso.org.br/obesidade-e-sindrome-metabolica/mapa-da-obesidade/>. Acesso em: 02 de agosto de 2021.

DENG, L., *et al.* Obesity is associated with severe COVID-19 but not death: a dose-response meta-analysis. Epidemiology and infection, v. 149, p. 144, 2021.

DU, Y., *et al.* Association of body mass index (BMI) with critical COVID-19 and in-hospital mortality: A dose-response meta-analysis. Metabolism, v. 117, p. 154373, 2021.

FÖLDI, M., *et al.* Visceral Adiposity Elevates the Risk of Critical Condition in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. Obesity (Silver Spring), v. 29, n. 3, p. 521, 2021.

HELVACI, N., *et al.* Prevalence of Obesity and Its Impact on Outcome in Patients With COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. Frontiers in Endocrinology (Lausanne), v. 12, p. 82, 2021.

HU, J. & WANG, Y. The Clinical Characteristics and Risk Factors of Severe COVID-19. Gerontology, v. 67, n. 3, p. 255, 2021.

JIN, Y., *et al.* Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. Viruses, v. 12, n. 4, p.372, 2020.

MALIK, P., *et al.* Obesity a predictor of outcomes of COVID-19 hospitalized patients-A systematic review and meta-analysis. Journal of Medical Virology, v. 93, n. 2, p. 1188, 2021.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Timeline: WHO's COVID-19 response. 2020. Disponível em: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/interactive-timeline#!>. Acesso em: 02 de agosto de 2021.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. COVID-19 weekly epidemiological update, 20 July 2021. 2021. Disponível em: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---20-july-2021>. Acesso em: 02 de agosto de 2021.

PRANATA, R., *et al.* Visceral adiposity, subcutaneous adiposity, and severe coronavirus disease-2019 (COVID-19): Systematic review and meta-analysis. Clinical Nutrition ESPEN, v. 43, p. 163, 2021.

PRANATA, R., *et al.* Body mass index and outcome in patients with COVID-19: A dose-response meta-analysis. Diabetes & Metabolism, v. 47, n. 2, p. 101178, 2021.

YANG, J., *et al.* Obesity aggravates COVID-19: A systematic review and meta-analysis. Journal of Medical Virology, v. 93, n. 1, p. 257, 2021.

YANG, J., *et al.* Obesity aggravates COVID-19: An updated systematic review and meta-analysis. Journal of Medical Virology, v. 93, n. 5, p. 2662, 2021.

ZAKKA, K., *et al.* SARS-CoV-2 and Obesity: "CoVesity"-a Pandemic Within a Pandemic. Obesity surgery, v. 31, n. 4, p. 1745, 2021.

CAPÍTULO 06

IMPACTO DO AVANÇO DA TELEMEDICINA PARA A TERAPIA INTENSIVA NO CENÁRIO DE PANDEMIA

Palavras-chave: Telemedicina; Tele-UTI; UTI eletrônica

RODRIGO CARDOSO DE OLIVEIRA[1]
GLEDSON LIMA ALVES JUNIOR[1]
VITOR MOURA PEREIRA[1]
VICTOR LUCAS DE SANTANA CARDOSO[1]
ELLEM BRUNELLE TAVARES TELES[2]
ANDRÉ BASTOS MELO SANTANA[1]
RODRIGO LÚCIO DOS SANTOS[3]

[1]Discente – Medicina da Universidade Tiradentes de Sergipe.
[2]Discente – Medicina da Universidade Federal de Sergipe.
[3]Docente – Medicina da Universidade Tiradentes de Sergipe.

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

Há alguns anos, já era debatido a respeito da possibilidade de adesão da telemedicina em várias áreas da saúde como forma de melhorar o acesso e otimizar serviços, in-cluindo na terapia intensiva devido ao crescimento do setor e aumento da população idosa. No entanto, o debate ficou mais acirrado durante a pandemia do COVID-19, pois a demanda nas unidades de terapia intensiva aumentou exponencialmente e a oferta de intensivistas não conseguiu suprir todas as necessidades. (MACEDO, *et al*., 2021).

A telemedicina funciona como um atendimento à distância que por meio de ferramentas tecnológicas audiovisuais permite que profissionais da saúde façam o atendimento de pacientes em tempo real. No cenário da terapia intensiva teve sua primeira experiência em 1977, em que, de forma experimental, um intensivista em um hospital universitário fazia evoluções de paciente diárias de forma remota. A telemedicina na Unidade de Terapia Intensiva (UTI), ou tele-UTI, foi projetada como uma proposta de melhoria do monitoramento dos pacientes, integração de profissionais para melhora da qualidade dos serviços, redução do tempo de internação e mortalidade, incremento da distribuição de serviço de alta complexidade em locais remotos, além de redução de custos. (VRANAS, *et al.*, 2018).

Além disso, com o uso dessa tecnologia o monitoramento terá um alcance maior, principalmente no período noturno, período no qual é mais sujeito a intercorrências. Também é possível, por meio do compartilhamento de dados que identificação de fatores de risco, medidas preventivas e aplicação de protocolos que sejam aplicados de forma correta e com maior suporte nas intervenções e planos de tratamento. A aplicação pode ser feita tanto com o centro hospitalar tendo sua própria equipe multidisciplinar, que fará o gerenciamento da unidade vinculado ao serviço ou por forma terceirizada, quanto por profissionais de outros hospitais ou empresas podem fornecer esse monitoramento ao setor. (UDEH, *et al*., 2018).

Outro ponto que se considera vantajoso na tele-UTI seria a facilidade do paciente receber em acompanhamento de outras especialidades que nem sempre estão disponíveis em todos locais e, também evitaria o transporte para outros centros, o que pode acarretar em danos e maior tempo de internação. (FADAIZADEH, *et al*., 2018).

Ademais, alguns centros de ensino ao redor do mundo fizeram da telemedicina na UTI como forma de ensino aos residentes e acadêmicos, uma vez que estavam privados de ir no setor por conta do risco de contaminação pelo vírus SARS-CoV-2. Desse modo, foi implementado sistemas de áudios bidirecionais, câmeras, conexão ao sistema de monitoração e outras ferramentas que permitiram o contato com o paciente e equipe médica multidisciplinar de forma segura. (AL-SAADI, *et al.*, 2020).

O objetivo deste estudo, portanto, é pautado em saber até que ponto a tele-UTI traz vantagens com relação ao tempo de internação, mortalidade, custo do sistema de saúde, satisfação dos profissionais e os impactos que o cenário de pandemia do COVID-19 teve em perspectivas futuras.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura atual, com análise e síntese dos resultados observados. O questionamento norteador da presente revisão foi “Quais são

vantagens, desvantagens e limitações da instalação da telemedicina nas Unidades de Terapia Intensiva?”.

Foi realizada uma pesquisa através da base de dados *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE), mediante o mecanismo de busca *Public/ Publisher MEDLINE* (PubMed). Os descritores de interesse, encontrados por meio da ferramenta *Medical Subject Headings* (MeSH), foram "*telemedicine*" *AND* "*ICU*", os quais foram selecionados com base em publicações prévias sobre o objeto de estudo.

Os critérios de inclusão foram: artigos publicados de 2018 a 2021 nos idiomas inglês e português, pesquisas feitas em humanos e textos disponíveis na íntegra. Os critérios de exclusão foram artigos anteriores ao ano de 2018, pesquisas em animais e títulos e resumos não relacionados ao tema principal. Após aplicados esses critérios, houve exclusão de duplicatas. Após a leitura dos trabalhos na íntegra, foram selecionados para compor o presente estudo totalizando 14 artigos **(Figura 6.1)**.

A busca foi estabelecida através de acesso online dos artigos relevantes durante o mês de julho de 2021. Posteriormente, foi realizada análise criteriosa do material selecionado a fim de reunir as informações mais relevantes concernentes ao tema proposto.

Figura 6.1 Fluxograma de critérios de inclusão e exclusão da pesquisa

Fonte: Oliveira R, *et al*., 2021

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram incluídos 14 artigos nesta revisão. Foram descartados aqueles resultados que não preenchiam os critérios desejados. No **Tabela 6.1** estão dispostos os artigos selecionados e utilizados na construção deste texto, juntamente com seus resultados.

Tabela 6.1 Objetivos e principais resultados encontrados nos artigos selecinados

Objetivo de estudo	Resultados
Uso da tele-UTI como forma de aprendizado de residentes de forma segura em tempo de pandemia.	Os especialistas da UTI consideram que o uso do modelo de tele-UTI no tratamento de pacientes altamente infecciosos de UTI COVID-19 é superior para residentes, pois oferece educação adequada, maior segurança, comunicação eficaz com a equipe de enfermagem, pacientes e suas famílias e maior segurança e bem-estar dos residentes. (AL-SAADI, *et al*., 2020).
Determinar se a intervenção da telemedicina pode afetar a mortalidade, o tempo de internação e os custos diretos para pacientes em unidades de tratamento progressivo.	Demonstrou-se que a intervenção da telemedicina diminuiu significativamente a mortalidade e o tempo de internação hospitalar e na unidade de tratamento progressivo, apesar do fato de os pacientes apresentarem maior gravidade e risco de mortalidade. (ARMAIGNAC, *et al*., 2018)
Procurou-se a confirmação dos efeitos favoráveis das intervenções de tele-medicina na UTI sobre a mortalidade e o tempo de permanência na UTI podem ser replicados por uma intervenção de telemedicina na UTI mais recente.	A intervenção da telemedicina na UTI foi associada a melhorias na padronização do atendimento e diminuição na mortalidade hospitalar e na UTI e no tempo de internação. Os benefícios da

	mortalidade foram mediados em parte por meio da suplementação de telemedicina na UTI de horas de trabalho de baixa intensidade à beira do leito. (BECKER, *et al*.. 2020)
Foi descrito o desenvolvimento e os resultados iniciais de um curso eletivo de tele-UTI para estudantes de medicina pós-estágio que surgiu a partir de uma colaboração entre alunos e professores.	Os estudantes de medicina forneceram 70 contribuições para o gerenciamento do paciente, mais comumente ajustes de medicação e ventilação. Os estudantes de medicina notaram uma maior confiança em sua capacidade de gerenciar pacientes gravemente enfermos e trabalhar com a tecnologia de telesaúde, ao mesmo tempo que sentiam que seu bem-estar era uma prioridade ao longo do curso. (HO, *et al*.. 2021)
Identificar os fatores organizacionais associados à eficácia da telemedicina na UTI.	Foi demonstrado como a consistência de uso pode oferecer suporte à clareza da função entre os provedores e como expectativas consistentes de disponibilidade e impacto podem oferecer suporte a serviços integrados. Mas também, foi descrito maneiras de apoiar a confiança por meio do uso apropriado, responsivo, consistente e integrado. (KAHN, *et al*., 2019)
Foi utilizado métodos de pesquisa qualitativa para desenvolver um modelo conceitual para a eficácia da telemedicina em UTI.	As características organizacionais comuns aos programas com mortalidade melhorada incluíram equipe compartilhada (enfermeiros e médicos trabalharam na instalação de telemedicina e na UTI) e orientação de novas contratações. (LEE; 2019)
Esta revisão resume os dados sobre a estrutura, operações, resultados e custos da tele-UTI.	A Tele-UTI está associada à melhora da mortalidade na UTI e à diminuição do tempo de permanência, embora com heterogeneidade significativa entre os estudos. Também tem potencial para benefícios como o aprimoramento dos cuidados cardiovasculares críticos, a redução das transferências inter-hospitalares e a melhoria da satisfação da equipe (UDEH, *et al*., 2018).
Vantagens da tele-UTI em cenário de pandemia e desafios na implementação de tele-UTI descentralizada na Índia com centro remoto americano	Mostrou-se vantajosa a capacidade de monitoração dos pacientes com suspeita ou diagnóstico de COVID com o mínimo de tempo de exposição da equipe à beira leito. Ademais, possibilitou melhor interação e aconselhamento com a família sem sobrecarregar a equipe e sem interromper o fluxo de cuidados. (RAMAKRISHNAN, *et al.*, 2020)
Foi explorado os fatores que influenciam sua adoção, revisamos as evidências sobre sua eficácia, discutimos o potencial mecanismos para uma implementação bem-sucedida e propor direções para pesquisas futuras.	O custo-benefício da telemedicina na UTI foi mais econômico quando direcionada ao cuidado de pacientes mais enfermos e que um programa de telemedicina na UTI estava associado à menor tempo de permanência. A equipe teve boa aceitação quando recebeu o treinamento sobre a tecnologia, o conhecimento da equipe sobre quando e como usá-la. Além da associação a uma melhor adesão às práticas baseadas em evidências. (VRANAS, *et al.*, 2018)
O objetivo desta pesquisa foi informar os tomadores de decisão do hospital, em relação aos cuidados de tele - UTI e pesquisadores conduzindo trabalhos futuros avaliando tele - UTIs.	Houve uma grande variação na disponibilidade de tele-UTI nas regiões geográficas em território americano e que fatores hospitalares estão fortemente associados com às tele - UTIs, onde hospitais de ensino maiores, sem fins lucrativos, não rurais e não críticos tinham maior probabilidade de ter tele-UTIs. (WILLIAMS, *et al*., 2021)
Foi descrito a implantação de um serviço de telemedicina durante a pandemia e analisado os resultados dos primeiros meses.	No período de análise, a gravidade dos pacientes na admissão avaliada pelo SAPS 3 manteve-se similar, ao passo que a mortalidade na UTI, a mortalidade hospitalar diminuíram, além da redução do tempo de permanência na UTI e hospitalar (MACEDO, *et al.*, 2021).
O objetivo foi discutir as vantagens na aceleração das consultas por meio da tele-consulta com especialidades em uma UTI de cirurgia torácica.	O tempo médio entre a solicitação e a realização de uma tele-consulta foi 2,5 vezes menor do que o tempo médio das consultas presenciais das especialidades antes da instalação do programa de telemedicina. (FADAIZADEH, *et al*., 2018)
Avaliar a aceitabilidade do painel clínico pelos usuários, bem como examinar as necessidades específicas que a tecnologia de Tele-UTI pode cobrir na forma de um painel clínico.	O estudo mostrou que o nível de conhecimento e conscientização dos prestadores de cuidados, principalmente enfermeiros e fisioterapeutas da UTI, em termos de telemedicina e Tele-UTI, era baixo. Além disso, os mostraram que os prestadores de

	cuidados de UTI concordaram que a Tele-UTI pode afetar positivamente a qualidade do atendimento ao paciente, a satisfação da equipe, reduzir o custo do atendimento. (MOHAMMADI, *et al*., 2019).
Identificar as mudanças da telemedicina no setor da saúde após o início da pandemia do coronavírus 2019 (COVID-19).	Os programas de monitoramento de unidade de terapia intensiva eletrônica (e-UTI) permitiram comunicação bidirecional, monitoramento do estado vital, bem-estar do paciente, vídeo direto do ventilador do paciente e até mesmo máquinas de tratamento de diálise. Menor exposição da equipe e menor propagação para outros pacientes. (COLBERT, *et al.*, 2020)

No estudo de Macedo BR, *et al.* (2021), houve a introdução da telemedicina em uma UTI com pacientes com COVID-19, e foram analisados dados entre abril e junho de 2020, e comparados ao período anterior. Nesses quatro meses a avaliação de gravidade pelo SAPS 3 se manteve semelhante, no entanto, houve uma queda na mortalidade na UTI de 88% em abril para 67% em julho, e a mortalidade hospitalar foi de 88% em abril para 71% em julho. O tempo de internação na UTI diminuiu em um dia e o tempo de permanência hospitalar reduziu em cinco dias. Os resultados positivos foram associados com assistência prestada pela telemedicina, mas também por fatores como a capacitação da equipe, maior conhecimento científico e experiência nas peculiaridades da doença. Os custos com a implantação do sistema de tele-UTI e equipamentos foi próximo a R$ 10.000 (cerca de US$ 1.850 pela conversão feita em novembro de 2020) e o custo de manutenção mensal do serviço foi de aproximadamente R$ 20.000 por hospital participante (cerca US$ 3.700). Custos elevados que com a permanência de resultados satisfatórios podem ser compensados ao longo do tempo. (MACEDO, *et al.*, 2021).

A aplicação da tele-UTI foi associada a diminuição da taxa de mortalidade e tempo de internação, o qual reflete na custo-eficácia da tecnologia usada. Esses resultados são reflexos na melhoria das condutas baseadas em evidências, principalmente na prevenção de complicações, estratificação de risco, monitoramento intensivo, diminuição de iatrogenias, dentre outras. Todavia, para que seja efetiva é preciso ser aplicada em uma situação adequada em que haja boa relação da equipe local e da remota, com autonomia dos profissionais da unidade e proatividade dos teleintensivistas, protocolos bem definidos e gestão integrada. Ademais, houve melhores resultados no custo-efetividade em locais onde a telemedicina foi aplicada em pacientes mais graves, já que precisam mais desse tipo de intervenção. (VRANAS, *et al.*, 2018).

No estudo de Armaignac, *et al*. (2018), foram avaliados, entre dezembro de 2011 e agosto de 2016, pacientes adultos em unidade de terapia intensiva divididos em dois grupos: aqueles que receberam intervenção da telemedicina (TPCU) (n = 8091) e os sem controle de telemedicina (NTPCU) (n=8000). Foram demonstradas menores taxas de mortalidade naqueles que tiveram auxílio da telemedicina, depois de contabilizar fatores como idade, sexo, raça, gravidade da doença, esses tinham 44% (24-59%) a mais de probabilidade de sobreviver. Além disso, a permanência média na UTI foi de 2,6 dias nos pacientes TPCU em comparação com a média de 3,2 dias com a NTPCU, apesar de a permanência hospitalar ter mostrado resultados opostos. No entanto, os custos diretos médios gerais foram maiores para pacientes TPCU, em comparação com os NTPCU (US $ 13.180 contra US $ 12.301) (ARMAIGNAC, *et al.*, 2018).

Um dos fatores principais a serem analisados é o tempo de permanência na unidade de terapia intensiva, uma vez que com

a redução de dias de internação há uma redução considerável nos custos. No trabalho de Fadaizadeh, *et al*. (2018), onde foi instalada uma rede de telemedicina para realizar consultas de especialidades que estivessem ausentes em uma UTI de cirurgia torácica. Foi visto que o tempo médio de espera para a teleconsulta com o especialista foi de 1,3 dias, em comparação com o tempo médio de 3,3 dias que era o tempo de espera para a consulta de modo presencial anterior à implantação do sistema de consultas remotas (FADAIZADEH, *et al*., 2018).

Além disso, pontos importantes foi em relação a maior prática de medidas profiláticas descritas em protocolos já estabelecidos como prevenção de úlceras de gástricas, lesão por pressão, pneumonia associada à ventilação mecânica, tromboses, infecções por dispositivos, dentre outras ações que estão diretamente relacionadas ao desfecho do paciente e ao tempo de permanência (UDEH, 2018).

Outro ponto crucial é na avaliação da forma como a telemedicina na UTI tem impacto considerável. Segundo Becker, *et al*., (2020), o monitoramento da tele-UTI durante o período de baixa intensidade da equipe à beira leito, principalmente nos períodos noturnos, no qual houve redução significativa da mortalidade nesses períodos com a instalação de rede de monitoramento remota. Diante disso, pode ser transformada uma unidade de baixa intensidade para uma unidade de alta intensidade com resultados favoráveis (BECKER, *et al*., 2020).

As menores taxas de mortalidade hospitalar e na UTI foram observadas na maioria dos estudos e dentre os estudos que mostraram resultados benéficos houve fatores em comum como: um alto valor percebido, que é uma balança entre a qualidade do serviço ao cliente em relação ao custo, mas também teve uma forte liderança no serviço e atributos organizacionais que incluiu a participação de médicos e enfermeiros na implantação do sistema de telemedicina e na indicação da equipe formada (LEE, 2019).

Para garantir o benefício dessa tecnologia é preciso que haja algumas medidas que otimizem o funcionamento como: os médicos responsáveis pela instalação comuniquem ao médico à beira leito os conhecimentos necessários, a liderança seja eficaz no apoio das práticas de cuidados integrando a equipe e sendo resolutivo em problemas organizacionais, o atendimento da telemedicina deve ser proativo e buscar falhas no atendimento, além de ocupar lacunas do serviço presencial (KAHN, *et al*., 2019).

A função dos teleintensivistas estão associadas a fiscalização e colaboração do plano terapêutico, assim como avaliar fatores de risco e possíveis mudanças que possam ajudar no funcionamento da unidade, contudo a parte prática dos cuidados ainda vai depender dos profissionais no local. Por isso, é importante que haja a aceitação do processo de tele-UTI por todos os membros que compõem os cuidados. No estudo de Mohammadi, *et al*. (2019), mais de 70% dos participantes relataram que esse sistema teria impacto positivo na qualidade do serviço, além de melhorar a satisfação dos prestadores de cuidados. (MOHAMMADI *et al*., 2019).

Estudos sobre aceitação demonstraram resultados variando entre 80%-100% dos entrevistados que acreditavam que esse sistema melhoraria o atendimento e mais da metade dos médicos residentes que foram treinados em tele-UTI referiram querer trabalhar em UTI com esse suporte de telemedicina (UDEH, *et al*., 2018).

CONCLUSÃO

É possível observar que o custo demonstrou resultados variáveis com o local de implantação e a complexidade das unidades e dos pacientes. De forma geral, há um custo inicial alto com todo o sistema, tecnologia instalada, capacitação e equipe operacional, porém, ao longo dos anos, com uma melhoria na efetividade e diminuição do tempo de internação, a balança entre custo e eficácia demonstrou sinais favoráveis.

Ademais, houve redução significativa da mortalidade, principalmente nos períodos noturnos, fato atribuído a uma menor intensidade de monitoramento e intervenções pela equipe nesse período. Nesse sentido, o desfecho nas medidas profiláticas e adequação a novas recomendações terapêuticas nas complicações mais prevalentes nas unidades teve resultados consistentes e expressivos. Além disso, questionários com intensivistas que trabalharam nesses setores de auxílio da tele-UTI referiram menor esgotamento e maior satisfação no trabalho. Contudo, o sucesso teve relação direta com o bom entendimento entre o centro remoto e a equipe presencial, além da confiança da equipe multidisciplinar que é algo positivo para todo o sistema.

Diante disso, é possível perceber que há vantagens em relação a tempo de internação, mortalidade, qualidade do atendimento do intensivista, no entanto, fatores intrínsecos da unidade de terapia intensiva e a forma como é traçada a implantação influenciam nos resultados. Outrossim, ainda não há consistência suficiente na relação custo-efetividade que possa justificar a implementação da tele-UTI, principalmente, em áreas com menor desenvolvimento tecnológico.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AL-SAADI, M. A, *et al.* Tele-ICU: A key to residents' role in the intensive care unit during COVID-19 pandemic. The Clinical Teacher, v. 17, n. 5, p. 551, out. 2020.

ARMAIGNAC, D. L. *et al.* Impact of Telemedicine on Mortality, Length of Stay, and Cost Among Patients in Progressive Care Units: Experience From a Large Healthcare System*. Critical Care Medicine, v. 46, n. 5, p. 728, maio 2018.

BECKER, C. D. *et al*. Effects of Telemedicine ICU Intervention on Care Standardization and Patient Outcomes: An Observational Study. Critical Care Explorations, v. 2, n. 7, p. e0165, 2020.

COLBERT, G. B, *et al*. Utility of telemedicine in the COVID-19 era. Reviews in Cardiovascular Medicine, v. 21, n. 4, p. 583, 2020.

FADAIZADEH, L. *et al*. "Role of Telemedicine in Pace of Consultation and Physicians' Satisfaction in Thoracic Surgery ICU." Tanaffos vol. 17,2 (2018): 117.

HO, J. *et al.* Developing the eMedical Student (eMS)—A Pilot Project Integrating Medical Students into the Tele-ICU during the COVID-19 Pandemic and beyond. Healthcare, v. 9, n. 1, p. 73, 2021.

KAHN, J. M. *et al*. Determinants of Intensive Care Unit Telemedicine Effectiveness. An Ethnographic Study. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, v. 199, n. 8, p. 970, 2019.

LEE, J. T.& KERLIN, M. P. ICU Telemedicine and the Value of Qualitative Research for Organizational Innovation. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, v. 199, n. 8, p. 935, 2019.

MOHAMMADI, M. *et al.* "Clinical Dashboard in the Intensive Care Unit: Need-Assessment and Survey about Attitudes and Acceptance of Tele-ICU from the Viewpoint of Nurses and Clinicians in the Intensive Care Unit." Tanaffos vol. 18,2 (2019): 142.

MACEDO, B. R. *et al.* Implementation of Tele-ICU during the COVID-19 pandemic. Jornal Brasileiro de Pneumologia. 2021;47(2):e20200545.

UDEH, C.& CANFIELD, C. Telemedicine/Virtual ICU: Where Are We and Where Are We Going? p. 8, 2018.

VENKATARAMAN, R, *et al.* Breaking Barriers to Reach Farther: A Call for Urgent Action on Tele-ICU Services. Indian Journal of Critical Care Medicine, v. 24, n. 6, p. 393, 2020.

VRANAS, K. C, *et al*. Telemedicine Coverage of Intensive Care Units: A Narrative Review. Annals of the American Thoracic Society, v. 15, n. 11, p. 1256, 2018.

WILLIAMS, D. *et al*. Tele-ICUs for COVID-19: A Look at National Prevalence and Characteristics of Hospitals Providing Teleintensive Care. The Journal of Rural Health, v. 37, n. 1, p. 133, 2021.

CAPÍTULO 07

SINDROME PÓS-COVID, SEQUELAS PULMONARES E ALTERAÇÕES DA FUNÇÃO PULMONAR

Palavras-chave: Síndrome Pós-COVID; Complicações; COVID-19; Função Pulmonar.

ISABELLA IZAITA POLESE PINTO[1]
ANA CLARA SENA CARDOSO[1]
LARA FERRARI DALCUMUNE[1]
ESTER BRAZOLINO VALENTIM[1]
JULIA SOUZA GONÇALVES[1]
ANA LUÍSA PIMENTA SUZANO[1]
CAROLINA RIOS ANDREÃO[1]
LUISE SCHWAN SOARES[1]
EMILY KUNKEL VAREJÃO[1]
RAQUEL MATIELLO ALVES[1]

[1]Discente - Medicina da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019, ocorreu um surto de pneumonia de causa inicialmente desconhecida, foi detectada na cidade de Wuhan, China. Logo foi determinado que a infecção se tratava do novo coronavírus (WHO, 2020). Desde sua descoberta em 2019 até o fim de agosto de 2021 acometeu cerca de 207 milhões de pessoas.

A partir desse número exorbitante de pessoas afetadas pela doença, cerca de 81% dos pacientes apresentaram a forma leve da doença, 14% apresentaram a forma grave e apenas 2,3% vieram a óbito (WU. Z, 2020). Dessa maneira o número de sobreviventes da COVID-19 se torna a população de maior interesse e preocupação para a gestão em saúde, assim, foi observado que 93% dos pacientes apresentavam pelo menos um sintoma e 20% apresentaram mais de cinco dos sintomas após a alta médica (POLESE. J, 2021). Além disso, foi observado que mesmo os pacientes que tiveram sintomas leves, estes apresentam sequelas, assim, um terço dos pacientes afirma se sentir pior do que durante a manifestação aguda da doença. (CARVALHO-SCHNEIDER. C, 2021)

A síndrome pós-COVID foi a classificação dada aos sintomas ou anormalidades apresentadas persistentes ou presentes após 12 semanas do início da infecção pelo SARS-CoV-2, essas manifestações podem ser pulmonares, hematológicas, cardiovasculares, neuropsiquiátricas, renais, endócrinas, gastrointestinais e dermatológicas.

Tais sintomas, se persistentes, culminam no declínio da qualidade de vida, capacidade laboral, desempenho social e saúde psicológica do paciente. Dessa maneira, é importante descrever esses sintomas, sua durabilidade e evolução, visando alinhar o melhor plano terapêutico para o paciente e minimizar os danos causados à saúde populacional.

O objetivo deste trabalho é informar e analisar sobre manifestações pulmonares e extrapulmonares da COVID-19 nos pacientes pós infecção aguda, assim, promovendo conhecimento sobre o assunto para a população e comunidade médica.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão sistemática realizada no período de agosto de 2021, por meio de pesquisas nas bases de dados: PubMed e Scielo. Foram utilizados os descritores: “COVID-19”, “Síndrome Pós-COVID”, “Complicações” e “Função Pulmonar”. Desta busca foram encontrados 149 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, além de estudos originais disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos de revisão, 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 21 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos em manifestações pulmonares e extrapulmonares da síndrome pós-COVID-19.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Manifestações pulmonares

No que diz a respeito dos pacientes acometidos pelo novo coronavírus, os avanços, não só clínicos como também de imagem, são de extrema importância para retratar suas manifestações respiratórias, que acometem principalmente o pulmão. Com isso, um achado comum desse acometimento foi a destruição alveolar de natureza inflamatória exsudativa, principalmente macrófagos e monócitos, e intersticial com formação de membrana hialina, além de células epiteliais alveolares que se proliferam consideravelmente, algumas caem na cavidade alveolar, além da hiperplasia epitelial evidenciada pela consolidação pulmonar nos exames de imagem (HUANG *et al*., 2020). A fibrose intersticial pulmonar também foi observada como uma das consequências citadas em diversos estudos sendo que uma pesquisa de coorte de Huang de 2021 identificou a falência respiratória causada pela fibrose pulmonar subjacente como uma das causas da readmissão de pacientes no hospital (HUANG *et al.*, 2020; HUANG *et al*., 2021). Além disso, outras admissões que ocorreram na pesquisa de coorte foram feitas pelo desenvolvimento de derrames isquêmicos e por embolismo pulmonar agudo devido a trombose venosa profunda nos membros inferiores (HUANG *et al*., 2021).

Já nos septos alveolares, devido a infecção pulmonar pelo coronavírus, os vasos sofrem congestão, ficam edemaciados, dilatados, além da infiltração de monócitos e macrófagos, formação de trombo hialino, até mesmo hemorragia focal e, tardiamente degeneração carnosa e fibrose de graus variados no tecido pulmonar. (HUANG *et al.*, 2020) A infecção viral respiratória pode potencialmente induzir ativação de fibroblastos distintos em fase de convalescença e a gravidade da doença na fase aguda foi associada à anormalidade da difusão pulmonar e à alteração percentual do escore da TC na análise multivariável. (BOYD et al., 2020)

Foi observado que a deficiência das vias aéreas e o dano ar-sangue podem ser reflexo, em alguns casos, de células epiteliais necróticas e componentes do muco que caem dos bronquíolos, levando a hipoxemia e insuficiência respiratória. Vale ressaltar que, a gravidade das lesões varia de paciente para paciente e, lesões antigas e novas podem existir simultaneamente. O início da doença frequentemente é marcado por lesão alveolar difusa aguda e no estádio mais tardio, pneumonia em organização e/ou fibrose extensa (HUANG *et al.*, 2020).

Também foi abordado em um artigo que, 6 meses após o início dos sintomas, pacientes com evolução crítica da fase aguda possuem risco aumentado de anormalidades na difusão pulmonar. Isso pode ser associada à tomografia computadorizada (TC) por meio de alterações intersticiais pulmonares, identificadas através da opacidade em vidro fosco, em inglês *ground glass ocpacity* (GGOs), e linhas irregulares, semelhantes às manifestações pulmonares de longo prazo do SARS 27 ou em Influenza (HUANG *et al*., 2021; BAI *et al*., 2015). Esses padrões tomográficos característicos podem ser observados junto de várias especificidades como opacidades subpleurais focais em vidro fosco acompanhadas de espessamento septal liso intralobular e interlobular liso nos lobos inferiores inteiro e esquerdo do pulmão (apontado pela seta), além da presença de broncograma aéreo com leve dilatação brônquica.

Diante das repercussões ocasionadas pela COVID-19, ressalta-se a necessidade de restauração da qualidade de vida do paciente acometido pela síndrome pós-COVID, pos-

sibilitada pela técnica de reabilitação pulmonar. A abordagem terapêutica em questão é construída de forma individualizada para cada paciente de acordo com o decurso de sua fase aguda, sendo avaliado o tempo de internação, a agressividade das técnicas necessárias para a sua recuperação, presença de comorbidades, entre outros aspectos analisados que comprovam sua complexidade. Além disso, a técnica envolve métodos como suplementação de oxigênio, exercícios respiratórios e atividade física, além de requisitar constância, monitorização e um trabalho disciplinar em conjunto do profissional e do paciente (WANG *et al*., 2020).

Figura 7.1 opacidades focais em vidro fosco arredondado com consolidação parcial de distribuição peribrônquica e subpleural nos lobos superior direito. Imagem axial da tomografia computadorizada de mulher assintomática, 70 anos

Legenda: opacidades subpleurais focais em vidro fosco acompanhadas de espessamento septal liso intralobular e interlobular liso nos lobos inferiores inteiro e esquerdo do pulmão (apontado pela seta), além da presença de broncograma aéreo com leve dilatação brônquica. **Fonte:** INUI, S *et al*., 2020.

Por fim, embora as evidências tenham mostrado os benefícios do tratamento com corticosteróides para pacientes com COVID-19 (HORBY *et al.*, 2021; STERNE *et al*., 2020) os resultados encontrados no artigo não mostraram melhora significativa da recuperação da lesão pulmonar, realizada por meio de exames de imagem do tórax e da avaliação da função pulmonar. Portanto, é ressaltado como limitação do estudo a indisponibilidade dos dados da linha de base da função pulmonar e a distância da caminhada de seis minutos. Com isso, por mais que o estudo apresente poucos pacientes com doença pulmonar e cardíaca crônica, a alteração na função pulmonar e a capacidade de exercício não podem ser atribuídas diretamente ao COVID-19 (HUANG *et al*., 2021).

Figura 7.2 e opacidades periféricas focais em vidro fosco com espessamento septal liso intralobular e interlobular no pulmão esquerdo e no lobo superior direito. Imagem axial da tomografia computadorizada de mulher assintomática, 66 anos

Legenda: opacidades focais em vidro fosco arredondado com consolidação parcial de distribuição peribrônquica e subpleural nos lobos superior direito. **Fonte:** INUI, S *et al*., 2020.

Figura 7.3 Imagem axial da tomografia computadorizada de mulher assintomática, 73 anos

Legenda: opacidades periféricas focais em vidro fosco com espessamento septal liso intralobular e interlobular no pulmão esquerdo e no lobo superior direito. **Fonte:** INUI, S *et al*., 2020.

Manifestações extrapulmonares

Evidências científicas e clínicas estão ressaltando a importância dos efeitos agudos ou a longo prazo decorrentes da infecção pela COVID-19. Relatórios iniciais sugerem manifestações extra-pulmonares diversas que reforçam a relevância do atendimento multi-especializado e integrado no ambiente ambulatorial frente aos pacientes infectados pelo SARS-CoV-2, além do acompanhamento rígido após a fase aguda da doença, na medida em que esses efeitos podem surgir depois de três ou quatro semanas a partir do início dos sintomas agudos de COVID-19.

Dados científicos sobre sequelas hematológicas dizem a respeito de eventos tromboembólicos, sendo que a taxa de tromboembolismo venoso (TEV) no cenário de COVID-19 pós-agudo é < 5% (PATTEL, 2020) A coagulopatia associada a COVID-19 consiste num estado hiperinflamatório, sendo as incidências de trombose (20-30%) pós-infecção muito superiores aos casos de hemorragia (CONNORS, 2020). Dessa forma, a fisiopatologia dessas complicações baseia-se na duração e na gravidade do estado hiperinflamatório que a COVID-19 desenvolve no paciente, na medida em que provoca lesão endotelial, ativação do complemento, ativação plaquetária, liberação exacerbada de citocinas pró-inflamatórias e hipóxia. Considerando as sequelas cardiovasculares, é possível destacar como manifestação principal a dor torácica, reportada em mais de 20% dos pacientes sessenta dias após a infecção pelo SARS-CoV-2 e em 5% seis meses após o quadro sintomático da COVID-19. (CARVALHO-SCHNEIDER, 2021).

Além disso, foi observado um aumento considerável da incidência de cardiomiopatia por estresse durante a pandemia quando comparado ao período pré-pandemia. Os mecanismos que explicam as sequelas cardiovasculares na COVID-19 pós-aguda estão sustentados na invasão direta do vírus no organismo, a interação viral com a enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) e o sistema imunológico afetando diretamente a integridade do miocárdio, pericárdio e todo sistema condutor. (LINDNER, 2020) A resposta inflamatória do vírus pode causar a morte dos cardiomiócitos, assim, pacientes recuperados apresentam aumento persistente da demanda cardiometabólica que está associada à redução da reserva cardíaca, uso de corticosteróides e desregulação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) (SIRIPANTHONG, 2020).

Pacientes reportam com frequência quadros de mal-estar geral, mialgia difusa, sintomas de depressão e sono não reparador após a infecção. Outras manifestações pós-agudas de COVID-19 incluem cefaléias, frequentemente refratárias aos analgésicos tradicionais e cefaleias de início tardio atribuídas a níveis elevados de citocinas (BELVIS, 2020). Os indivíduos com COVID-19 apresentam uma variedade de sintomas psiquiátricos que persistem ou se apresentam meses após a infecção inicial como a perda do olfato e do paladar que podem persistir por até seis meses, além de quadros de depressão e ansiedade que foram relatadas em aproximadamente 30 a 40% dos pacientes. Autópsias mostraram que SARS-CoV-2 pode causar alterações no parênquima e vasos cerebrais, possivelmente por efeitos nas barreiras sangue-cérebro e sangue-líquido cefalorraquidiano, que podem explicar as alterações neuropsiquiátricas (ROMERO-SÁNCHEZ, 2020).

Em relação às sequelas renais, foi observado que a lesão renal aguda (LRA) que requer terapia renal substitutiva ocorre em 5% de todos os pacientes hospitalizados e cerca de

30% dos pacientes mais graves, principalmente aqueles que requerem ventilação mecânica (ROBBINS-JUAREZ, 2020). Já a redução da taxa de filtração glomerular estimada (eTFG) foi relatada em seis meses de acompanhamento. Os pacientes que requerem terapia renal substitutiva para LRA grave apresentam alta mortalidade, com probabilidade de sobrevida de 0,46 a 60 dias e taxas de recuperação renal supostamente de 84% entre os sobreviventes (STEVENS, 2020). Em relação à fisiopatologia da doença, o SARS-CoV-2 foi isolado do tecido e a necrose tubular aguda é o achado primário observado em biópsias renais e autópsias. Trombos na microcirculação renal também podem contribuir potencialmente para o desenvolvimento de LRA (THAVERI, 2020).

As manifestações endócrinas no cenário pós-agudo de COVID-19 podem ser consequências de lesão viral direta, do dano imunológico e do inflamatório, bem como das complicações iatrogênicas. O diabetes pré-existente pode se tornar aparente pela primeira vez durante a fase aguda de COVID-19 e geralmente pode ser tratado em longo prazo com outros agentes além da insulina. Não há evidências concretas de dano duradouro às células β pancreáticas (GENTILE, 2020). Da mesma forma, tireoidite subaguda com tireotoxicose clínica foi relatada semanas após a resolução dos sintomas respiratórios. COVID-19 também apresenta fatores de risco para desmineralização óssea relacionadas à inflamação sistêmica, imobilização, exposição a corticosteroides, insuficiência de vitamina D e interrupção de agentes antirreabsortivos ou anabólicos para osteoporose (SALVIO, 2020).

Apesar de sequelas gastrointestinais e hepatobiliares significativas e de grande impacto não terem sido relatadas até o momento, já se sabe que a COVID-19 tem o potencial de alterar o microbioma intestinal, incluindo o enriquecimento de organismos oportunistas e depleção de comensais benéficos (ZUO, 2020). Estudos mostraram que simbiontes empobrecidos e disbiose intestinal persistiram mesmo após a eliminação do SARS-CoV-2 e resolução dos sintomas respiratórios. Tais alterações podem contribuir e estar envolvidas a longo prazo no desenvolvimento da síndrome do intestino irritável e da dispepsia. Além disso, O RNA do vírus foi detectado em amostras de fezes de pacientes, mesmo em fezes coletadas depois que as amostras respiratórias apresentaram resultados de teste negativos, em uma média de 28 dias após o início da infecção por SARS-CoV-2 (CHEUNG, 2020). Esse achado demonstra a importância do cuidado dos profissionais de saúde em realizar procedimentos endoscópicos ou coleta de amostras fecais em pacientes pós infectados com COVID-19.

Outro sintoma extrapulmonar observado em pacientes infectados ou já recuperados é a queda de cabelo. Estudos referem que tal sinal foi relatado em 20% dos sobreviventes (GARRIGUES, 2020). A perda de cabelo pode ser atribuída ao eflúvio telógeno, condição resultante de uma infecção viral ou após uma experiência estressante (HUANG, 2021).

CONCLUSÃO

A partir da análise de estudos disponíveis sobre síndrome pós-COVID-19, pode-se concluir que, do ponto de vista pulmonar são confirmadas a presença de sequelas, podendo ser comprovadas por consolidações nos exames radiográficos. Todavia, vale ressaltar que o prognóstico de reabilitação pulmonar do paciente depende diretamente do cuidado individual durante a crise e os tratamentos pós fase aguda. Dessa maneira, para se estabelecer

o futuro do comprometimento pulmonar da COVID-19 é necessário analisar a utilização de ventilação mecânica, uso de corticoides, fisioterapia e cuidados pós alta.

Do ponto de vista extrapulmonar o acometimento sistêmico da COVID-19 permite a formulação de hipóteses sobre o futuro das morbidades associadas às consequências da infecção por SARS-CoV-2. Entretanto, até a publicação desse estudo foram comprovadas principalmente alterações relacionadas ao tromboembolismo venoso, depressão e lesão renal aguda, considera-se ainda, que alterações como perda de olfato, paladar e dor torácica podem permanecer por um período acima de seis meses, confirmando as preocupações com as alterações na qualidade de vida.

Ademais, foi evidenciada, a limitação dos dados atuais que em muitas das situações apresentaram amostra populacionais pequenas, limitações nos exames e análises a longo prazo da permanência dessas sequelas, posto isso, a necessidade de estudos sobre o tema se torna uma constante.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BAI, Lu *et al*. Clinical features of pneumonia caused by 2009 influenza A(H1N1) virus in Beijing, China. Chest, v. 139, n. 5, p. 1156, mai. 2011.

BELVIS, R. Headaches during COVID-19: my clinical case and review of the literature. Headache v. 60, n. 7, p. 1422, mai. 2020.

BOYD, David F *et al*. Exuberant fibroblast activity compromises lung function via ADAMTS4. Nature, v. 587, n. 7834, p. 466, nov. 2020.

CARVALHO-SCHNEIDER C. *et al*. Follow-up of adults with noncritical COVID-19 two months after symptom onset. Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, v. 27, n. 2, p. 258, fev. 2021.

CHEUNG, K. S. *et al*. Gastrointestinal manifestations of SARS-CoV-2 infection and virus load in fecal samples from a Hong Kong cohort: systematic review and meta-analysis. Gastroenterology, v. 159, n. 1, p. 81, jul. 2020.

CONNORS, J. M. & Levy, J. H. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. Blood, v. 135, n. 23, p. 2033, jun. 2020.

GARRIGUES, E. *et al*. Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life afer hospitalization for COVID-19. The Journal of infection, v. 81, n.6, p. e4, dez. 2020.

GENTILE, *et al*. COVID-19, ketoacidosis and new-onset diabetes: are there possible cause and effect relationships among them? Diabetes, obesity & metabolism, v. 22, n. 12, p. 2507, ago. 2020.

HUANG, C. *et al*. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. Lancet, Londres, v. 397, n. 10270, p. 220, jan. 2021.

INUI, S *et al*. Chest CT Findings in Cases from the Cruise Ship "Diamond Princess" with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Radiology. Cardiothoracic imaging, v. 2, n. 2, p. e200110, mar. 2020.

JHAVERI, K. D. *et al*. Thrombotic microangiopathy in a patient with COVID-19. Kidney International, v. 98, n. 2, p. 509, ago. 2020.

LINDNER, D. *et al*. Association of cardiac infection with SARS-CoV-2 in con rmed COVID-19 autopsy cases. JAMA Cardiology, v. 5, n. 11, p. 1281, nov. 2020.

PATELL, R. *et al*. Post-discharge thrombosis and hemorrhage in patients with COVID-19. Blood, v. 136, n. 11, p. 1342, set. 2020.

POLESE, J *et al*. Pulmonary function evaluation after hospital discharge of patients with severe COVID-19. Clinics, São Paulo, v. 76, p. 284, jun. 2021.

ROBBINS-JUAREZ, S. Y. *et al*. Outcomes for patients with COVID-19 and acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. Kidney international reports, v. 5, n. 8, p. 1149, ago. 2020.

ROMERO-SÁNCHEZ, C. M. *et al*. Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19: the ALBACOVID registry. Neurology, v. 95, n. 8, p. e1060, ago. 2020.

SALVIO, G. *et al*. Bone metabolism in SARS-CoV-2 disease: possible osteoimmunology and gender implications. Clinical reviews in bone and mineral metabolismo, p. 1, set. 2020.

SANTORIELLO, D. *et al*. Postmortem kidney pathology findings in patients with COVID-19. Journal of the American Society of Nephrology, v. 31, n. 9, p. 2158, set. 2020.

SHARMA, P. *et al*. COVID-19-associated kidney injury: a case series of kidney biopsy findings. Journal of the American Society of Nephrology, v. 31, n. 9, p. 1948, set. 2020.

SIRIPANTHONG, B. *et al*. Recognizing COVID-19-related myocarditis: the possible pathophysiology and proposed guideline for diagnosis and management. Heart Rhythm, v.17, n. 9, p. 1463, set. 2020.

STERNE, J. *et al*. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among

Critically Ill Patients With COVID-19. JAMA, v. 324, n. 13, p. 1330, out. 2020.

STEVENS, J. S. *et al*. High rate of renal recovery in survivors of COVID-19 associated acute renal failure. Public library of Science one, v. 15, n. 12, p. e0244131, dez. 2020.

WHO Statement regarding cluster of pneumonia cases in Wuhan, China. In: WHO Statement regarding cluster of pneumonia cases in Wuhan, China. China, jan. 2020.

WU, Z. 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, abr. 2020.

ZUO, T. *et al*. Alterations in gut microbiota of patients with COVID-19 during time of hospitalization. Gastroenterology, v. 159, n. 3, p. 944.e8, set. 2020.

WANG, T. J. *et* al. Medicina Física e Reabilitação e Reabilitação Pulmonar para COVID-19. Jornal brasileiro de pneumologia, v. 47, n. 1, p. e20210031, fev. 2021.

CAPÍTULO 08

TELEASSISTÊNCIA NO MONITORAMENTO DE PACIENTES DO SUS COM DOENÇAS REUMÁTICAS DURANTE A PANDEMIA

Palavras-chave: Covid-19; Reumatologia; Sistemas de Saúde

AMANDA SILVA ALVES[1]
ANA CRISTINA URCINO DA SILVA[1]
LETÍCIA AGNELO SANTOS[1]
NATHALIA ELISA GONÇALVES NEVES[1]
SARAH MENDES DIAS[1]
VIVIANE CRISTINA ULIANA PETERLE[2]

[1]Discente – Medicina da Escola Superior de Ciências da Saúde.
[2]Docente – Medicina da Escola Superior de Ciências da Saúde. Secretaria de Estado e Saúde do DF.

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

O novo coronavírus 2019 (SARS-CoV-2) foi descrito como agente etiológico da doença COVID-19 (SINGHAL, 2020). O espectro clínico da infecção por coronavírus é muito amplo, podendo variar de um simples resfriado até uma Síndrome Respiratória Aguda grave. Os sintomas principais são febre, tosse, odinofagia, dispneia, fadiga, mal-estar, entre outros (LIMA, 2020).

Pacientes com doenças reumáticas imunomediadas (DRIM) têm maior risco de infecções de uma maneira geral, com expressiva morbidade, constituindo uma das principais causas de mortalidade. Esse aumento no risco de infecções é complexo e multifatorial, envolvendo atividade da doença, idade, presença de comorbidades e o uso de medicações imunossupressoras (AU *et al.*, 2011; METHA *et al.*, 2019).

Em 11 de março de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou ao mundo que a infecção pelo novo coronavírus SARS-CoV-2, já declarada como Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional, alcançava o status de pandemia, o que obrigou uma reorganização abrupta dos serviços de saúde para atendimento à população (TURCI, 2020)

Muitos setores nas Unidades Hospitalares foram realocados para reforçar a grande demanda decorrente aos sintomas da doença, bem como devido ao risco de exposição de pacientes imunocomprometidos quando do deslocamento aos Hospitais. (FERNANDES, 2020).

Ambulatórios de especialidades, por exemplo, em particular os de reumatologia foram suspensos para consultas presenciais, de modo que estratégias a fim de garantir o atendimento a esses pacientes pudesse ser mantida (FERNANDES, 2020).

Para isso, em decorrência da ampliação do uso de tecnologias de informação e comunicação, a ação da teleassistência aos pacientes, realizada por meio de contato telefônico, foi proposta como forma de acompanhar e monitorar os pacientes quanto a evolução das doenças reumáticas, quanto a exposição e acometimento pela COVID-19, acolher demandas, bem como realizar escuta qualificada quanto aos sentimentos e percepções biopsicossociais dos pacientes frente à pandemia.

A teleassistência tem sido usada por gestores públicos e empresas privadas para monitorar pacientes de grupos de risco que apresentam sintomas leves ou tenham tido contato com pessoas infectadas pelo COVID-19, garantindo que estejam sendo acompanhadas sem que tenham de ir a hospitais desnecessariamente. (BRITO, 2020).

Os efeitos a longo prazo da pandemia em pacientes com doenças reumáticas não são plenamente conhecidos e provavelmente incluirão estressores de atividade de doenças como medo do adoecimento pela doença, perda de emprego, isolamento social, estresse pós-traumático, agravamento da doença devido à interrupção de medicamentos, menos consultas médicas com subtratamento subsequente e aumento da fadiga concomitante crônica, dor e fibromialgia (HABERMAN, 2020).

O objetivo deste estudo foi identificar, acompanhar e analisar a evolução dos pacientes portadores de doenças reumáticas que acompanham suas patologias em um ambulatório de reumatologia de um hospital da Secretaria de Saúde do Distrito Federal quanto ao acometimento ou não pela COVID 19, em suas características demográficas, epidemiológicas, biopsicossociais, medicações em uso e complicações, sejam da doença de base ou da doença pelo SARS-CoV-2.

MÉTODO

Trata-se de um estudo transversal, prospectivo, com as informações dos pacientes que realizam acompanhamento no ambulatório de reumatologia do Hospital Regional do Paranoá, Secretaria de Estado e Saúde do Distrito Federal. Foram recrutadas estudantes de medicina do 3º ano da Escola Superior de Ciências da Saúde, com elaboração de questionário padronizado e treinamento de abordagem ao paciente referente às questões a serem acompanhadas junto aos pacientes. Foram programados três momentos de coleta de dados dos indivíduos através de contato telefônico. No primeiro momento ou etapa inicial, os indivíduos foram contactados no período de julho a agosto de 2020, período intermediário de setembro e outubro, e final em dezembro de 2020. Os dados foram extraídos por meio de preenchimento de formulário *online* após aceitação de participação na teleassistência.

Os dados relativos à caracterização da amostra foram divididos em relação às variáveis demográficas como idade e gênero, epidemiológicas como CID da doença de base, CID de comorbidades associadas, medicações em uso e se tiveram a exposição pela COVID-19 em relação às características e manifestações da doença como os sintomas iniciais, sintomas evolutivos, internação hospitalar, compilados em um questionário padrão do estudo.

Questões referentes à percepção da pandemia e impacto sobre seu processo de saúde foram abordados através de questões como religiosidade e sentimentos.

Também foram colhidas informações referentes às questões socioeconômicas como acesso a algum benefício de seguridade social ou previdenciário ou outro.

A análise foi descritiva. Foi realizada a análise entre os pacientes portadores de doenças reumáticas imunomediadas (DRIM) em uso de drogas modificadoras de atividade da doença (DMARDs/DMCD) quanto à incidência de COVID-19 e evolução clínica. Comparações entre variáveis foram realizadas ao final do acompanhamento na tentativa de avaliar a estratégia.

O projeto foi aprovado pelo comitê de ética, por meio do sistema CEP/CONEP–Plataforma Brasil sob o CAAE: 366786208-00000025.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A COVID-19 tem causado ansiedade e incertezas em todo o mundo, com grave impacto social, econômico e político, mas também sobre os sistemas de saúde, incluindo o cenário público e privado (NETO, 2020; TRINDADE *et al.*, 2020). Algumas medicações utilizadas com frequência na reumatologia, que têm como alvo a resposta imune, parecem interferir na infecção pelo SARS-CoV-2, podendo ter um potencial benefício no tratamento destes pacientes (COVID-19 GLOBAL RHEUMATOLOGY ALLIANCE, 2020; KONIG *et al.*, 2020). Apesar do maior potencial de risco para o aparecimento de formas graves de COVID-19 em pacientes com DRIM, as evidências publicadas até agora não conseguiram comprovar essa associação (GIANFRANCESCO, 2020; HASSELI, 2020; PABLOS *et al.*, 2020).

No presente estudo foram avaliados os dados de 136 pacientes, após os critérios de inclusão do estudo. Das características demográficas, a população foi composta por 120 mulheres (88,23%) e 16 homens (11,76%). A idade entre os pacientes está distribuída por faixa etária: menor que 20 anos (04), 20 a 30

(12), 30 a 40 (25), 40 a 50 (41), 60 a 70 (39), acima de 70 anos (15).

As doenças reumáticas imunomediadas (DRIM) como doença de base foram identificadas em 53 (38,97%) pacientes: Artrite Reumatoide (CID 10-M05 a M05.3 e CID 10-M06 a M06.9) em 23 pacientes (16,91%), Lúpus Eritematoso Sistêmico (CID 10-M32, M32.1, M32.8, M32.9, L93 a L93.2) em 15 pacientes (11,02%), Espondiloartrites (CID 10–M45 a M46.9) em 09 pacientes (6,61%) e outras doenças do colágeno em 06 (4,41%) pacientes. Outras doenças reumáticas como Osteoporose e outras doenças metabólicas em 14 (10,29%) pacientes, Osteoartrites em 19 (13,97%) pacientes e transtornos de partes moles em 27 (19,85%) pacientes e estavam associadas com as patologias inflamatórias, isoladas ou associadas entre si.

Em relação às patologias relacionadas a componentes dolorosos multidimensionais, a fibromialgia foi identificada em 40 (29,41%) pacientes. Das doenças associadas, houve o predomínio da Hipertensão Arterial Sistêmica em 60 pacientes (44,10%). Patologias psiquiátricas diagnosticadas previamente em 32 pacientes (23,52%), sendo a depressão o diagnóstico predominante.

Sobre o uso de DMARDs/DMCD, 100% dos pacientes com DRIM fazem uso. Desses, 5 pacientes utilizam DMARDs/DMCD biológicos.

Sobre a incidência de COVID-19 no total dos pacientes, 13 (9,55%) pacientes relataram ter tido COVID-19. A maioria dos pacientes apresentou sintomas gripais leves (76,92%), contudo 02 necessitaram de internação (23%). Não houve óbito entres os pacientes acompanhados no período analisado.

Em relação aos sintomas gerais dos que tiveram a COVID-19, cefaleia, dispneia e febre, estes foram os principais, acometendo 62,50% dos pacientes, seguidos de tosse em 50%, ageusia e mialgia em 43,75%, anosmia em 37,50%, fadiga em 31,25%, coriza em 25%, diarreia e inapetência em 12,50%. Os outros sintomas foram observados em somente 6,25% dos pacientes, são eles: ardência no nariz, artralgia, dor abdominal, dor torácica, edema em membros inferiores, lombalgia, mal-estar, náusea, perda de peso, perda de memória, tontura e vômito.

Um estudo de coorte evidenciou que há uma semelhança no risco de desenvolvimento de COVID-19 grave entre pacientes com doenças reumáticas e o grupo controle. Portanto, ainda não se sabe se as doenças reumáticas, principalmente as sistêmicas, têm alguma influência sobre o desfecho da doença. Todavia, as pessoas portadoras de várias enfermidades reumáticas costumam ter idade avançada e outras comorbidades que elevam o risco de infecção moderada a grave pelo coronavírus (PABLOS, 2020; GIANFRANCESCO, 2020; HASSELI, 2021).

Dos pacientes com COVID-19, 03 eram portadores de DRIM em uso de DMARDs-DMCD sintético e apresentaram sintomas comuns como febre, coriza e mialgia. 01 paciente portadora de Artrite Reumatoide, em uso de DMARDs/DMCD sintético e biológico que necessitou de internação apresentou forma atípica com infarto agudo do miocárdio. Contudo, não há dados para afirmar se pode estar associada ao tratamento imunomodulador/imunossupressor ou a forma mais grave da doença de base, bem como uma associação de proteção dos DMARDs/DMCD na DRIM em relação a COVID-19 (COVID-19 GLOBAL RHEUMATOLOGY ALLIANCE, 2020).

A prevalência de transtornos psiquiátricos e patologias dolorosas como fibromialgia foi alta entre os pacientes acompanhados. Os estudos mostram que há uma chance maior de obter um diagnóstico psiquiátrico após

COVID-19. Esses pacientes deverão ser acompanhados para observação e intervenção apropriada.

De uma forma geral, pacientes que fazem uso de medicações imunossupressoras estão mais predispostos à infecção grave. Todavia, não há estudos seguros que indiquem correlação entre medicamentos utilizados em doenças reumáticas e um risco elevado de COVID-19 e complicações. Dentre os participantes da pesquisa, 02 pacientes que desenvolveram a forma moderada a grave da doença faziam uso de drogas imunossupressoras, a saber: dexametasona e prednisona. Em contrapartida, 03 que desenvolveram a forma leve da doença além do corticoide também faziam uso de Hidroxicloroquina.

Algumas especificações foram feitas em uma das maiores séries da *Global Rheumatology Alliance* realizada em 600 pacientes com doenças reumáticas e com COVID-19. As observações destacam que há uma associação entre doses de prednisona maiores ou iguais a 10 mg/dia e um risco maior de hospitalização. Em contrapartida, os anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) e os inibidores do fator de necrose tumoral não foram associados a um risco elevado de internação (COVID-19 GLOBAL RHEUMATOLOGY ALLIANCE, 2020).

Em relação à hidroxicloroquina (HCQN), um estudo de coorte e um registro global relatado por médicos atestaram que há semelhança entre a frequência de internação em pacientes que fazem uso de antimaláricos e pacientes que não fazem uso de tais drogas (COVID-19 GLOBAL RHEUMATOLOGY ALLIANCE, 2020; KONIG, 2020). Dentre os pesquisados, 18 fizeram uso de HCQN para tratar doenças reumáticas e 03 deles desenvolveram sintomas leves. No entanto, não é possível estabelecer uma relação de causa e consequência, pois deve-se levar em consideração outros parâmetros como a idade, a atividade da doença reumática e a presença de outras comorbidades. Contudo, na presente pesquisa, 02 dos pacientes que apresentaram sintomas moderados a graves e precisaram de internação fizeram uso da prednisona, concordando com o estudo da *Global Rheumatology Alliance*.

A recuperação prolongada está relacionada à idade avançada e à presença de várias comorbidades. Os principais sintomas que persistem são fadiga, cefaleia e dispneia (SHENAVANDEH, 2020). De acordo com a pesquisa realizada, 37,5% do total de pacientes infectados pelo coronavírus informaram que tiveram alterações orgânicas após a infecção. Desse grupo, 66,6% relataram que o quadro reumático apresentou piora após infecção por COVID-19. Além disso, 50% referem uma persistência da dispneia aos pequenos esforços. Desses, 33,3% possuem comorbidades e idade superior a 60 anos. Em contrapartida, 66,6% têm idade inferior a 60 anos, sendo que dentro desse grupo etário a maioria não possui comorbidades. As doenças reumatológicas mais prevalentes entre aqueles que tiveram persistência dos sintomas pós-covid são: Artrite reumatoide, Artrose e Fibromialgia. Enquanto as comorbidades mais prevalentes entre os pacientes que tiveram persistência dos sintomas pós-covid são: HAS e obesidade, seguidas de asma, hipotireoidismo, dislipidemia e cardiopatia. Os demais pacientes infectados não relataram qualquer alteração no organismo após a resolução da doença.

Tendo em vista o impacto psicológico que a pandemia trouxe na vida das pessoas, incluindo as que foram infectadas pela SARS-CoV-2, percebemos a necessidade de avaliar os sentimentos dos pacientes portadores de doenças reumáticas durante esse período.

A indispensabilidade sobre esse assunto é relatada em estudos que informam a alteração na rotina, nas relações interpessoais, no padrão de sono e, não menos importante, na forma de lidar com o luto (BEZERRA, 2020). Dentre as pessoas que tiveram COVID-19, a maioria apresentou sentimentos de medo, tristeza e esperança durante a pandemia, sendo que no momento da última ligação havia ocorrido mudança de sentimento para tranquilidade e esperança e otimismo.

A pandemia de COVID-19 fez com que indivíduos vivenciassem diversas experiências como o sofrimento psíquico quanto ao receio com o risco de infecção, luto e ameaça à vida (DANTAS, 2020).

Nessa parte da pesquisa, os dados conseguiram ser extraídos de 71 pacientes. Desses, 37 (52,10%) declaram-se católicos, 25 Protestantes, 11 não souberam informar e 4 disseram não possuir religião.

Dos pacientes otimistas, no último acompanhamento, 37 (66%) declararam ser religiosos e apenas 2 sem religião.

Das palavras utilizadas para descrever seus sentimentos, a palavra medo foi a mais recorrente e correspondeu a 36% entre pacientes com religião e 40% para os sem religião.

CONCLUSÃO

Não há estudos suficientes que demonstrem as influências das doenças reumáticas sobre os desfechos da COVID-19. As comorbidades associadas às doenças reumáticas e a idade avançada têm influência sobre o risco maior de infecção e de desenvolvimento das formas moderadas a graves da doença.

Não há, também, estudos que demonstrem de forma concreta a relação das drogas utilizadas nas doenças reumáticas e o desenvolvimento da forma grave da COVID-19. A prednisona em doses acima de 10mg/kg pode estar relacionada a um maior risco de hospitalização. Enquanto AINEs não possuem associação com aumento da hospitalização. Nesta pesquisa, a maior parte das pessoas hospitalizadas por COVID-19 que desenvolveram as formas moderadas a grave utilizavam AINEs e prednisona no momento da infecção e da coleta de dados.

A HCQN não demonstrou efeitos protetores contra o desenvolvimento da infecção e o desenvolvimento das formas moderadas a graves. Embora alguns pacientes em uso de HCQN tenham apresentado sintomas leves, tal observação não pode ser vista como uma relação de causa e consequência, pois, como visto na introdução e na discussão desta pesquisa, o desenvolvimento da infecção depende de fatores do patógeno e de fatores imunológicos endogenos, bem como a idade, demais comorbidades, acesso à assistência à saúde, dentre outros. Além disso, esses pacientes não faziam uso somente da HCQN de forma isolada e não há como descartar a utilização de outras medidas que tenham contribuído para que poucas pessoas em uso da HCQN tenham tido a infecção por COVID-19 tais como: isolamento social, higienização constante das mãos, uso de máscaras.

A recuperação prolongada e a persistência de alguns sintomas estão relacionadas às comorbidades e à idade avançada. Nesta pesquisa, destaca-se a persistência da dispneia e a piora da artralgia como as principais consequências após a infecção por coronavírus.

Nesse contexto, a religiosidade ou a espiritualidade são apontadas como formas positivas de fortalecer a saúde mental, proporcionando um melhor controle psicoló-

gico frente às adversidades. Dessa forma, pode-se perceber que a religião auxilia no enfrentamento de momentos difíceis, entretanto, aqueles que não possuem religião também podem encontrar outras formas de lidar com seus sentimentos.

Sendo assim, mais estudos são necessários para demonstrar o impacto da COVID-19 nos portadores de doenças reumáticas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AU, K. *et al.* High disease activity is associated with an increased risk of infection in patients with rheumatoid arthritis. Annals of the Rheumatic Diseases, v. 70, p. 785, 2011.

BEZERRA, C.B. *et al.* Impacto psicossocial do isolamento durante pandemia de covid-19 na população brasileira: análise transversal preliminar. Saúde e Sociedade v. 29, 2020.

BRITO, B.O. *et al.* Telemedicina no Brasil: Uma estratégia possível para o cuidado em saúde em tempo de pandemia?. Revista Saúde em Redes, v. 6, 2020.

COVID-19 GLOBAL RHEUMATOLOGY ALLIANCE. The Global Rheumatology Community 's Response to the Worldwide COVID-19 Pandemic, 2020. Disponível em: <https://rheum-covid.org/>. Acesso em: 27 abr. 2020.

DANTAS, C.R. *et al.* O luto nos tempos da COVID-19: desafios do cuidado durante a pandemia. Revista Latinoamericana de Psicopatologia Fundamental, v. 23, p.3, 2020.

FERNANDES, V. *et al.* COVID-19 – Plano de Enfrentamento para Serviços de Terapia Assistida em Doenças Autoimunes. Uniciências, v. 24, p. 71, 2020.

GIANFRANCESCO, M. *et al.* Characteristics associated with hospitalisation for COVID-19 in people with rheumatic disease: data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. Annals of the Rheumatic Diseases, v. 79, p. 859, 2020.

HABERMAN, R. *et al.* Covid-19 in Immune-Mediated Inflammatory Diseases - Case Series from New York. The New England Journal of Medicine, v. 383, p. 85, 2020.

HASSELI, R. *et al.* Older age, comorbidity, glucocorticoid use and disease activity are risk factors for COVID-19 hospitalisation in patients with inflammatory rheumatic and musculoskeletal diseases. Rheumatic and Musculoskeletal Diseases Open, v. 7, 2021.

KONIG, M.F. *et al.* Baseline use of hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus does not preclude SARS-CoV-2 infection and severe COVID-19. Annals of the Rheumatic Diseases v. 79, p. 1386, 2020.

LIMA, C.M.A.O. Informações sobre o novo coronavírus (COVID-19). Colégio Brasileiro de Radiologia e Diagnóstico por Imagem, v. 53, p. 5, 2020.

MEHTA, B. *et al.* Serious infection risk in rheumatoid arthritis compared with noninflammatory rheumatic and musculoskeletal diseases: a US national cohort study. Rheumatic and Musculoskeletal Diseases Open, v. 5, 2019.

NETO, E.T.R. *et al.* Revisiting hydroxychloroquine and chloroquine for patients with chronic immunity-mediated inflammatory rheumatic diseases. Advances in Rheumatology, v. 60, p. 32, 2020.

PABLOS, J.L. *et al.* Clinical outcomes of hospitalised patients with COVID-19 and chronic inflammatory and autoimmune rheumatic diseases: a multicentric matched cohort study. Annals of the Rheumatic Diseases, v. 79, p. 1544, 2020.

SHENAVANDEH, S. *et al.* COVID-19 and granulomatosis with polyangiitis (GPA): a diagnostic challenge. Rheumatology (Oxford), v. 59, p. 2170, 2020.

SINGHAL, T.A. A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). Indian Journal of Pediatrics, v. 87, p. 281, 2020.

TRINDADE, G.G. *et al.* COVID-19: therapeutic approaches description and discussion. Anais da Academia Brasileira de Ciências, v. 92, 2020.

TURCI, M.A. *et al.* A Vigilância Epidemiológica diante do Sars-Cov-2: desafios para o SUS e a Atenção Primária à Saúde. APS EM REVISTA, v. 2, p. 44, 2020.

CAPÍTULO 09

OS IMPACTOS DA PANDEMIA DE COVID-19 NA SAÚDE MENTAL DE GESTANTES: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Palavras-chave: Gravidez; Saúde mental; COVID-19.

LUDMILLA VIEIRA MAGALHÃES[1]
ALICE FERREIRA CORDEIRO[1]
ANDREY PARADELA DE SOUSA[1]
ARIANE MOTA DE SOUZA[1]
BÁRBARA PEREIRA FERNANDES DE OLIVEIRA[1]
CARLOS VITOR RIBEIRO SANTOS[2]
JÚLIA FERREIRA DOS SANTOS[1]
KAIK GUALBERTO[1]
LETÍCIA VIEIRA MAGALHÃES[2]
MARIANA DE ALMEIDA ROSA REZENDE[3]
PALOMA DORNAS DE CASTRO[1]

[1]Discente - Curso de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora - Campus Governador Valadares.
[2]Discente – Curso de Odontologia da Universidade Federal de Juiz de Fora - Campus Governador Valadares.
[3]Docente – Departamento de Ciências Básicas da Vida (DCBV) da Universidade Federal de Juiz de Fora - Campus Governador Valadares.

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

A pandemia da COVID-19 trouxe consigo, além dos prejuízos econômicos e das perdas humanas, o agravamento da saúde psicológica de muitas pessoas. Nesse contexto, o grupo de mulheres grávidas foi amplamente afetado, e as dúvidas e receios que sempre existiram se tornaram angústias e medos profundos. Assim, entender os impactos destinados a esse grupo é de suma importância para mitigar tais desafios no cenário pandêmico.

A princípio, vale destacar que a gestação é um período de extrema mudança hormonal no organismo feminino, o que corrobora para as variações emocionais, deixando, em alguns casos, a gestante em fragilidade sentimental. Vários estudos, (ABDOLI *et al.*, 2020; FISHER *et al.*, 2012; SAWYER *et al.*, 2010 apud MORALES *et al.*, 2021), relatam a suscetibilidade de mulheres grávidas à instabilidade emocional e ao estresse diário (MORALES *et al.*, 2021), o que contribui para a ascensão dos efeitos já negativos da atual pandemia da COVID-19. Posto isso, o medo de ser contaminada pelo SARS-COV-2 tem prejudicado a saúde gestacional, colaborando para a perda de sanidade mental da gestante, e introduzindo distúrbios na gestação tais como depressão e ansiedade.

Outrossim, é de suma importância a capacitação profissional para a resolução dos impactos relacionados à saúde mental de gestantes, principalmente no contexto pandêmico atual. Sabe-se que o pré-natal é uma ação que assegura a saúde da mãe e do feto durante todo o processo gestacional, e, por meio dele, os profissionais de saúde devem estabelecer planos de cuidados especiais, para mulheres grávidas, buscando reduzir os impactos emocionais em um contexto de pandemia. Logo, dado que as gestantes são uma população altamente vulnerável, é necessário ações para prevenir traumas mentais durante surtos de doenças infecciosas (AYAZ *et al.*, 2020).

Portanto, o presente estudo tem como objetivo demonstrar os impactos emocionais causados pela pandemia às gestantes, e, por meio de seus resultados, incentivar os profissionais da saúde na elaboração de estratégias para mitigar tais impasses.

MÉTODO

Este estudo teve como foco a reunião de conteúdos relacionados aos impactos da pandemia de COVID-19 na saúde mental da gestante. Trata-se de uma revisão integrativa, realizada entre julho e agosto de 2021, por meio de pesquisas na base de dados *PubMed*, conduzidas por meio da combinação dos descritores "*pregnancy*", "COVID-19" e "*mental health*", além do operador booleano "*AND*". Desta busca, foram encontrados 241 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão pautaram-se em artigos em português e inglês publicados no período de janeiro de 2020 a agosto de 2021 e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, estudos do tipo transversal, longitudinal, metanálise e revisões sistematicas, disponíveis na íntegra. Foram excluídos artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordaram diretamente a proposta estudada e não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após os critérios de seleção, restaram 10 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando: ansiedade, depressão, estresse e insônia das gestantes no período pandêmico.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os dados dos estudos selecionados foram elencados de modo a caracterizar os trabalhos quanto os autores, ano de publicação, título, objetivo, estudo e principais resultados, como elucidado no **Tabela 49.1.**

Após análise minuciosa da literatura selecionada, foi observada a predominância de quatro psicopatologias, sendo elas: ansiedade, depressão, estresse e insônia, uma vez que essas são as que mais acometem mulheres grávidas no período pandêmico instaurado pela COVID-19.

Ansiedade

A coleta de dados a nível primário pela entrevista direta, ou secundário, nos trabalhos de metanálise e revisão sistemática, evidenciou um impacto psicológico significativo na saúde física e mental das gestantes com um aumento dos níveis de ansiedade durante a pandemia de COVID-19 em relação a momentos anteriores.

Dentre as principais causas de ansiedade relatadas nas pesquisas pode-se apontar: medo de se contaminar por COVID-19, medo de transmitir o vírus para entes queridos (ASLEHI *et al.*, 2020; KHOURY *et al.*, 2021; PUERTA-GONZALES *et al.*, 2021); preocupações quanto ao parto; incerteza sobre a transmissão viral via placenta ou após o nascimento do bebê (HESSAMI, 2020), preocupação com a saúde do recém-nascido, falta de informação acerca da COVID-19, situação econômica familiar e relação com o parceiro, incerteza quanto a presença do marido durante o parto (PUERTAS-GONZALEZ *et al.*, 2021), o estresse gerado devido ao isolamento social, sedentarismo; incertezas quanto ao futuro (LÓPEZ-MORALES *et al.*, 2021).

Diante do exposto, na tabela a seguir é possível analisar de forma sucinta os estudos utilizados.

Tabela 9.1 Caracterização dos estudos incluídos na revisão integrativa acerca do tema segundo autores, ano de publicação, título, objetivo, estudo e principais resultados

Título	Objetivo	Principais resultados
Anxiety and depression symptoms in the same pregnant women before and during the COVID-19 pandemic.	Comparar o nível de ansiedade e depressão em gestantes antes e durante a pandemia do coronavírus.	Aumento significativo de sintomas de ansiedade e depressão durante a pandemia de SARS-CoV-2 em grávidas, em comparação com testes pré-pandêmicos. Estudo longitudinal e analítico; publicado em 2020; autoria de Ayaz *et al.*
Mental Health of Pregnant and Postpartum Women During the Coronavirus Disease 2019 Pandemic: A Systematic Review and Meta-Analysis	Quantificar a influência da pandemia de COVID-19 sobre a saúde mental de grávidas e explorar os grupos vulneráveis específicos entre esta população de mulheres.	As taxas de prevalência de distúrbios mentais entre mulheres grávidas e puérperas durante a pandemia de COVID-10 foram altas, sobretudo em mulheres que se encontravam entre o primeiro e terceiro mês de gravidez e multíparas. Revisão sistemática e meta-análise; publicado em 2020; autoria de Yan *et al.*
COVID-19 pandemic and maternal mental health: a systematic review and meta-analysis.	Analisar o efeito da pandemia de COVID-19 sobre a depressão e ansiedade em mulheres grávidas.	A ansiedade e depressão foram expressivas nas mulheres grávidas ou no período perinatal em relação a períodos pré-pandêmicos. No entanto, apenas o aumento de ansiedade foi significativo estatística-mente.Revisão sistemática e meta-análise; publicado em 2020; autoria de Hessami *et al.*

The relationship among fear and anxiety of COVID-19, pregnancy experience, and mental health disorder in pregnant women: A structural equation model.	Analisar a relação entre medo, ansiedade, experiência de gravidez e a pandemia do coronavírus.	A ansiedade causada pelo coronavírus aumentou as preocupações da gestante quanto à gravidez e ao bebê. A satisfação com a gravidez demonstrou ser impor-tante para preservar a saúde mental das participantes. Estudo transversal de uma coorte; publicado em 2020; autoria de Salehi *et al.*
Psychological effects caused by COVID-19 pandemic on pregnant woman: A sistematic review with meta-analysis	Investigar e monitorar o estado de saúde mental de mulheres grávidas durante a pandemia de COVID-19.	A prevalência de ansiedade e depressão entre mulheres grávidas aumentou significativamente durante a epidemia de COVID-19. Idade, situação econômica familiar, suporte social e atividade física parecem estar correlacionados com o estado de saúde mental das mulheres grávidas. Revisão sistemática com meta-análise; publicado em 2021; autoria de Fan *et al.*
Prevalence of anxiety and depression among pregnant women during the COVID-19 pandemic: a meta-analysis	Investigar a prevalência de ansiedade e depressão entre gestantes durante a pandemia de COVID-19	As taxas de gestantes com ansiedade e depressão foram altas, sendo mais prevalentes no Canadá e Itália. A prevalência também foi maior no país ocidental do que no país asiático. Meta-análise; publicado em 2021; autoria de Ghazanfarpour *et al.*
Anxiety and depression during pregnancy in the era of COVID-19	Avaliar a depressão e ansiedade em mulheres gestantes durante a pande-mia de COVID-19	Tanto os sintomas de ansiedade quanto de depressão foram significativos estatisticamente na análise de gestantes durante a pandemia. Estudo transversal; publicado em 2021; autoria de Khamees *et al.*
COVID-19 and mental health during pregnancy: The importance of cognitive appraisal and social support.	Determinar a prevalência de ansie-dade, depressão e insônia, bem como determinar quais e como as medidas ocorridas durante o contexto pandê-mico..	Os resultados constataram que mulheres grávidas estão enfrentando níveis altos e graves de ansiedade e depressão durante a pandemia. No entanto, não houve aumento significativo de insônia entre as gestantes durante o contexto pandêmico. Estudo transversal; publicado em 2021; autoria de Khoury *et al.*
Mental health of pregnant women during the COVID-19 pandemic: A longitudinal study	Analisar longitudinalmente as consequências psicopatológi-cas da pandemia sob mulheres grávidas, bem como verificar diferenças entre este grupo e mulheres não grávidas.	Mulheres grávidas demonstraram um aumento mais relevante para depressão, ansiedade e de afetos negativos, assim como uma diminuição dos afetos positivos, quando comparadas às mulheres não grávidas. Estudo longitudinal; publicado em 2021; autoria de López-Morales *et al.*
The psychological impact of the COVID-19 pandemic on pregnant women	Examinar os efeitos psicoló-gicos causados pela pandemia de COVID-19 em mulheres grávidas, bem como os fatores que influenciam esses efeitos.	A sintomatologia ansiosa e depressiva pode aumentar em mulheres grávidas durante a pandemia Estudo transversal; publicado em 2021; autoria de Puertas-Gonzalez *et al.*
Psychological responses and lifestyle changes among pregnant women with respect to the early stages of COVID-19 pandemic.	Avaliar o impacto psicológico da pandemia COVID-19 entre mulheres grávidas chinesas de fevereiro de 2020 até março de 2020.	Os resultados relataram impacto estressante moderado a grave da pandemia de Covid-19 entre mulheres grávidas chinesas. Houve uma associação significativa entre os trimestres da gravidez e alguns indicadores de impactos negativos à saúde durante os estágios iniciais da pandemia de COVID-19. Estudo transversal; publicado em 2021; autoria de Yingfei *et al.*

Ademais, as possíveis consequências devido aos elevados níveis de ansiedade para a gestante apontadas nos trabalhos analisados foram: o risco de aborto espontâneo aumentado, bem como um maior risco de gerar crianças menos saudáveis ou prematuras (AYARZ *et al.*, 2020), expectativas mais pessimistas sobre a gravidez e o parto (FAN *et al.*, 2021) e uma menor felicidade e satisfação em relação à gestação (SALEHI *et al.*, 2020). É importante destacar também que a ansiedade em todos os artigos analisados esteve associada em alguns pacientes com outras condições mentais como a depressão, estresse, medo e insegurança, com impactos significativos na qualidade de vida e na gestação das pacientes.

Nesse sentido, alguns autores propõem possíveis medidas de mitigação do impacto da pandemia e da ansiedade em gestantes como o treinamento de equipes para atendimento e orientação virtual das grávidas (SALEHI *et al.*, 2020), maior atenção médica e cuidado direcionado à saúde mental das gestantes no período da gravidez ou perinatal (HESSAMI, 2020; KHAMEES, 2021). Sem dúvidas, essas medidas são importantes e podem ter resultados positivos para a gestante, pois verificou-se que a pandemia de SARS-CoV-2 aumentou os sintomas de ansiedade (AYAZ *et al.*, 2020), sendo este um ponto concordante entre todos os autores.

Depressão

Por meio de uma análise de dados, Ayaz *et al.* (2020) constataram que a pandemia de COVID-19 gerou impacto significativo tanto na saúde mental quanto na saúde física das gestantes. Antes da pandemia, segundo Yan, Ding e Gu (2019), a prevalência de depressão entre mulheres grávidas era de 24%, já durante a pandemia, essa taxa subiu para 31%. Em contrapartida, uma amostra estudada por Khoury *et al.* (2021) demonstrou que 57% das gestantes apresentaram quadros clínicos graves de depressão durante a pandemia de COVID-19, já em revisões sistemáticas e metanálises, as taxas apresentadas variaram de 7% a 12%.

Foi observado que a idade pode estar associada à probabilidade de problemas psicológicos em mulheres grávidas. (FAN *et al.*, 2020). Também existem outros fatores associados à prevalência de depressão em gestantes como situação econômica familiar, medo de ser infectada pelo vírus, relação com o parceiro, presença ou não do parceiro durante o parto, preocupações com a integridade e saúde da criança, entre outros fatores (PUERTA-GONZALEZ *et al.*, 2021; KHOURY *et al.*, 2021). Ayaz *et al.* (2020) utilizaram a Escala de Beck (BAI) e o Inventário de Sintomas de Depressão e Ansiedade (IDAS II) para coletar dados para uma regressão linear múltipla. Os dados obtidos verificaram relação entre a prevalência de ansiedade e depressão com o Índice de Massa Corporal (IMC) e com o relacionamento afetivo com o marido. Além disso, os escores do IDAS II em mulheres grávidas obesas foram mais elevados quando comparado ao período anterior à pandemia.

Portanto, em uma comparação com os dados referentes à depressão no período pré-pandêmico e no período pandêmico, é nítida a potencialização de quadros depressivos em mulheres grávidas (KHOURY *et al.*, 2021). Os sintomas de depressão se tornaram mais severos conforme a pandemia e a gravidez avançam, entretanto, a prevalência de quadros depressivos no segundo trimestre de gestação apresentou taxas mais baixas que no primeiro e terceiro trimestre, sugerindo um maior estresse no início da gestação, com as mudanças hormonais, e ao final dela, com a

proximidade do parto e da exposição do bebê à pandemia. São variáveis que atuam potencializando a prevalência clínica da depressão (YAN; DING; GU, 2019); LÓPEZ-MORALES *et al*., 2021). Dessa forma, foram evidenciados em todos os dados que durante a pandemia a prevalência de quadros depressivos entre gestantes aumentou, havendo necessidade de evidenciar de forma mais clara os fatores agravantes de quadros clínicos depressivos, a fim de melhorar o prognóstico de gestantes, bem como reduzir as taxas de depressão entre mulheres grávidas.

Estresse

Embora haja uma compreensão crescente da virologia, epidemiologia e tratamento clínico de pacientes com COVID-19, as consequências psicológicas causadas pela pandemia de COVID-19 não devem ser negligenciadas, dentre elas vale destacar o estresse. Segundo Zhang & Ma (2021), os estágios iniciais da pandemia de COVID-19 provocaram um impacto estressante de grau moderado a grave entre as mulheres grávidas. Nesse sentido, constatou-se um aumento significativo do estresse financeiro, no ambiente de trabalho e em casa entre essa parcela da população. Dessa forma, sugere-se que as gestantes possam ter maior risco de desenvolver problemas de saúde mental causados por fatores externos. Dentre as causas para o aumento desse estresse pode-se elencar: a preocupação com o controle do progresso da COVID-19, sentimentos de desamparo e apreensão, e a própria vulnerabilidade da condição de gestação devido às funções imunológicas comprometidas, fisiologia alterada e suscetibilidade a infecções. É importante considerar ainda que, de acordo com Fan *et al*. (2021), a COVID-19 também afeta seriamente as expectativas das mulheres grávidas sobre o parto e as decisões obstétricas, o que pode culminar na intensificação do estresse sofrido por esse grupo.

Puertas-Gonzalez *et al.* (2021), analisaram e compararam, através do questionário "*Perceived Stress Scale*" (PSS), os níveis de estresse entre 200 mulheres grávidas, parte delas com gestação pré-pandemia (n=100) e parte durante a pandemia (n=100). Como resultado, foram constatados maiores níveis de estresse no grupo das mulheres que estavam grávidas durante a pandemia. Além disso, os autores apresentam possíveis justificativas para a diferença encontrada como o medo da contaminação pelo novo coronavírus, os altos índices de contágio e mortes, somando-se à incerteza sobre o acometimento da mãe e do feto, a mudança de rotina imposta pela pandemia devido às restrições com privação da liberdade e impactos econômicos, as quais pode ser ainda mais influente no aumento do estresse de populações vulneraveis. Por fim, os mesmos autores ainda evidenciam a importante relação entre insônia e aumento do estresse, destacando que a insônia foi observada como importante fator no aumento do estresse.

Insônia

A redução de atividades físicas e da exposição ao sol, bem como o aumento do uso de dispositivos eletrônicos, são fatores que afetam os ritmos circadianos, sendo também bastante notados no contexto pandêmico instaurado pelo SARS-CoV-2, o que levou vários cientistas a descobrirem que os níveis de insônia aumentaram dentre a população geral durante a pandemia da COVID-19, como bem destacado por Puertas-Gonzalez *et al.* (2021). Em consonância, Yan, Ding e Gu (2020) apontaram para uma taxa de 34% de prevalência de distúrbios do sono entre o

público como um todo, ao passo que para o grupo de mulheres grávidas, em especial, o percentual encontrado pelos autores foi de 49%.

Os estudos conduzidos por Khoury *et al.* (2021), por sua vez, não encontraram diferenças significativas no que se refere à prevalência de gestantes com quadros clínicos de insônia pré-COVID-19 e durante COVID-19, o que se explica pelo fato de que mulheres grávidas serem mais propensas a terem dificuldades com o sono. A análise de seus dados, porém, evidenciou que pouco mais de 60% de sua amostra relatou sintomas clinicamente significativos de insônia, indicando que uma parte substancial das gestantes está tendo problemas de sono exacerbados por dificuldades específicas resultantes do COVID-19, tais como risco de infecção, dificuldades no relacionamento e impasses financeiros (KHOURY *et al.*, 2021).

Dado o fato de que a insônia está intimamente associada a quadros de depressão e ansiedade, elevando sintomas depressivos e de estresse (KHOURY *et al.*, 2021; PUERTAS-GONZALEZ *et al.*, 2021), é de suma importância que dificuldades para dormir sejam consideradas e analisadas no sentido da amplificação de adversidades mentais durante a pandemia da COVID-19, principalmente sobre populações já comprovadamente mais vulneráveis, tais como as gestantes.

CONCLUSÃO

A gestação é um período de grandes mudanças hormonais no organismo feminino, acarretando variadas mudanças fisiológicas e psicossomáticas. Desse modo, mulheres grávidas estão mais suscetíveis à instabilidade emocional e ao estresse, o que torna a gravidez um momento delicado, com potencial para aprofundar os efeitos já negativos da atual pandemia de COVID-19.

Como revisado, o contexto pandêmico agravou os impactos psicológicos e a sintomatologia psiquiátrica em gestantes, haja vista que se constatou um aumento expressivo dos níveis de depressão, ansiedade, insônia e estresse quando comparados com à população em geral e gestantes antes do período pandêmico, o que se relaciona, sobretudo, a fatores como distanciamento social, incertezas acerca da transmissão do vírus e preocupações com a saúde do bebê, além de impasses financeiros.

Distúrbios mentais exercem influências adversas intensas e duradouras sobre mães, fetos e crianças, de modo que as descobertas feitas são úteis para formular intervenções que visam mitigar os efeitos da COVID-19 sobre a saúde mental de gestantes. Dessa forma, é necessária uma maior atenção médica à saúde mental dessa parcela da população, a fim de garantir uma melhor qualidade de vida à mãe e à criança que está sendo gerada.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AYAZ, R. *et al.* Anxiety and depression symptoms in the same pregnant women before and during the COVID-19 pandemic. Journal of perinatal medicine, v. 48, n. 9, p. 965, 2020.

FAN, S. *et al*. Psychological effects caused by COVID-19 pandemic on pregnant women: A systematic review with meta-analysis. Asian Journal of Psychiatry, p. 102533, 2020.

GHAZANFARPOUR, M. *et al*. Prevalence of anxiety and depression among pregnant women during the COVID-19 pandemic: a meta-analysis. Journal of Psychosomatic Obstetrics & Gynecology, p. 1, 2021.

HESSAMI, K. *et al*. COVID-19 pandemic and maternal mental health: a systematic review and meta-analysis. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, p. 1, 2020.

KHAMEES, R. E.; TAHA, O. T.; ALI, T. Y. M. Anxiety and depression during pregnancy in the era of COVID-19. Journal of Perinatal Medicine, 2021.

KHOURY, J. E. *et al.* COVID-19 and mental health during pregnancy: The importance of cognitive appraisal and social support. Journal of affective disorders, v. 282, p. 1161, 2021.

LÓPEZ-MORALES, H. *et al*. Mental health of pregnant women during the COVID-19 pandemic: a longitudinal study. Psychiatry research, v. 295, p. 113567, 2021.

PUERTAS-GONZALEZ, J. A. *et al*. The psychological impact of the COVID-19 pandemic on pregnant women. Psychiatry Research, v. 301, p. 113978, 2021.

SALEHI, L. *et al.* The relationship among fear and anxiety of COVID-19, pregnancy experience, and mental health disorder in pregnant women: A structural equation model. Brain and behavior, v. 10, n. 11, p. e01835, 2020.

YAN, H.; DING, Y & GUO, W. Mental health of pregnant and postpartum women during the coronavirus disease 2019 pandemic: a systematic review and meta-analysis. Frontiers in psychology, v. 11, p. 3324, 2020.

ZHANG, Y. & MA, Z. F. Psychological responses and lifestyle changes among pregnant women with respect to the early stages of COVID-19 pandemic. International Journal of Social Psychiatry, v. 67, n. 4, p. 344, 2021.

CAPÍTULO 10

O IMPACTO DA DIABETES MELLITUS COMO FATOR DE GRAVIDADE NA INFECÇÃO PELO SARS-COV-2

Palavras-chave: Pandemia; Coronavírus; Diabetes

JÚLIA GUIMARÃES LIMA[1]
IGOR DE HOLANDA ARGOLLO CERQUEIRA[1]
ALINE VITAL CAVALCANTE[1]
BRENA LETICIA RAMOS DE MELO[1]
EDUARDO LUCAS DAS NEVES LIMA[1]
FABIANA TORRES VALADARES[1]
LIZIANNY NADIR TENÓRIO DE ARAÚJO TOLEDO[1]
MARIA AUGUSTA OLIVEIRA DE AMANDO[1]
MARYLÂNIA BEZERRA DE BARROS[1]
NICOLAS APRATTO DE ALMEIDA[2]
RAFAEL ALVES DE MENDONÇA[2]
EDOARDA V. DE A. ALBQUERQUE[3]

[1]Discente – Medicina do Centro Universitário Tiradentes (UNIT-AL).
[2]Discente – Medicina da Universidade Federal de Alagoas
[3]Docente – Centro Universitário Tiradentes (20201)

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

O novo coronavírus, caracterizado como vírus da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2), ocasionou mais de 4 milhões de mortes em todo o mundo desde a primeira notificação em novembro de 2019, na cidade de Wuhan, na província de Hubei, China. Esse patógeno tem causado grandes problemas econômicos e de saúde pública. (ABDI, *et al.*, 2020).

Entre os acometidos, os mais gravemente afetados são os portadores de doenças crônicas não transmissíveis (DCNTs). Uma delas são os portadores de Diabetes *Mellitus* (DM), doença que possui uma alta prevalência na população brasileira, o prognóstico é pior devido evidências epidemiológicas apontarem que estes são um grupo de risco para doenças infecciosas e, por serem indivíduos que possuem resistência insulínica e, por isso apresentarem um risco maior de 50-60% para infecções pulmonares (MARINHO, *et al.*, 2021).

Ademais, a hiperglicemia e a resistência à insulina, que são condições clínicas características do Diabetes *Mellitus* (DM), promovem maior síntese de produtos finais de glicação avançada, citocinas pró-inflamatórias e estresse oxidativo e, estimulam a produção de moléculas de adesão que medeiam a inflamação, o que pode significar maior suscetibilidade à infecção (MARINHO, *et al.*, 2021). Assim, o DM é um dos fatores de risco mais comuns e importantes para desfechos graves de saúde relacionados à doença por COVID-19 (ANGHEBEM, *et al.*, 2020).

Muitos estudos de caso-controle mostraram que os portadores de diabetes que contraíram SARS-CoV-2 tiveram um curso clínico mais grave e com maior mortalidade. No entanto, a maioria desses estudos tem amostras pequenas e os dados neles contidos são heterogêneos e conflitantes (HAYEK, *et al.*, 2021). Assim, o objetivo deste estudo foi avaliar o impacto do DM no prognóstico da infecção pelo SARS-CoV-2.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão de literatura do tipo narrativa, realizada no período de junho a agosto de 2021, por meio de pesquisas em livros disponíveis em bibliotecas virtuais e nas bases de dados: Lilacs, PubMed e Scielo. Foram utilizados os descritores "Diabetes" AND "COVID-19" e "COVID-19" AND "*diabetics*". Desta busca foram encontrados 6463 artigos que, posteriormente, foram submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas português, inglês e espanhol publicados em 2020 e 2021 para a temática diabetes e COVID-19. Estudos do tipo revisão bibliográfica, 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 12 artigos, que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva e através de tabelas, divididos em categorias temáticas abordando: relação epidemiológica entre diabetes e COVID-19, vias patogênicas compartilhadas e Diabetes, sistema imune e SARS-CoV-2.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O espectro clínico da COVID-19 é variável, podendo se manifestar desde leves sintomas gripais à Síndrome Respiratória Aguda Grave, potencializada pela presença de

DCNTs e com possível evolução para óbito (ABDI, *et al.*, 2020). Além disso, ao comparar pacientes diabéticos que tiveram quadros leves de COVID-19 com aqueles que desenvolveram sua forma mais grave, foi notado um perfil epidemiológico em que os últimos apresentavam maior valor de hemoglobina glicada (Hb1Ac), eram mais velhos, mais propensos a serem homens e com maior presença de complicações macrovasculares e microvasculares do diabetes, que acarretam uma maior morbimortalidade. Dentre os possíveis mecanismos fisiopatológicos que influenciam os pacientes com DM 1 e 2 estão o potencial dano pancreático direto pelo SARS-CoV-2, o comprometimento da resposta imune e o aumento do potencial trombótico, aumentado em quase 03 vezes a mortalidade desses pacientes em comparação aos não diabéticos (SINGH, *et al.*, 2020).

Por mais, conforme o banco de dados de registro eletrônico de saúde (EHR), objeto de estudo israelense, os pacientes que tiveram HbA1c no percentual de 6,0% apresentaram uma redução de 29,0% no risco de desenvolver COVID-19 grave comparado com aqueles cuja HbA1c foi de 8.0% (HAYEK, *et al.*, 2021). Em reforço, outro estudo rea-lizado com a população da Inglaterra, obteve um resultado semelhante, demonstrando um aumento da mortalidade entre os pacientes com DM2 apresentando HbA1c >6,5-7% e aumentando a mortalidade conforme a elevação da HbA1c (HOLMAN, *et al.*, 2020).

Com isso, inferiu-se a importância do controle da DM por meio dos resultados. Entretanto, é importante salientar que tais pesquisas foram realizadas com população restrita de um único país, conforme **Tabela 10.1.**

Tabela 10.1 Relação de estudos com origem dos dados e características dos participantes.

Estudo	Local	Com DM	Sem DM	Total de participantes
Diabetes and COVID-19: A systematic review on the current evidences	China	515	4.296	4.811
Preinfection glycaemic control and disease severity among patients with type 2 diabetes and COVID-19: A retrospective, cohort study	Israel	5.869	0	5.869
Risk factors for COVID-19-relate d mortality in people with type 1 and type 2 diabetes in england: a population-based cohort study	Inglaterra	6.774	0	6.774
Is diabetes mellitus associated with mortality and severity of COVID-19? A meta-analysis	China, EUA, França	1.724	14.279	16.003
Diabetes in COVID-19: Prevalence, pathophysiology, prognosis and practical considerations	EUA	788	6.374	7162
Influence of diabetes mellitus on the severity and fatality of SARS-CoV-2 (COVID-19) infection	China	232	2.223	2.455

Fonte: ABDI, *et al* (2020); HAYEK, *et al* (2021); HOLMAN, *et al* (2020); KUMAR, *et al* (2020); SINGH, *et al* (2020); WU, *et al* (2020).

Ademais, é importante salientar que a meta da Hb1Ac preconizada pela Sociedade Brasileira de Diabetes e pela *American Diabetes Association* é <7%, portanto, mesmo os pacientes inseridos dentro da meta têm maior risco de desenvolver forma grave de COVID-19 (SBD, 2020; ADA, 2021).

Os referidos estudos israelense e inglês analisaram pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 portadores de diabetes *mellitus* com dados de hemoglobina glicada anterior à infecção, demonstrando um fator de risco prévio. Entretanto, tais estudos não fizeram uma comparação com pacientes sem diabetes, realizando apenas uma comparação entre os portadores com valores diferentes de HbA1c.

Outro trabalho científico promoveu uma metanálise com 12 estudos realizados na China e comparou a gravidade de COVID-19 em pacientes com e sem diabetes. Em um total de 565 pacientes com a forma grave da infecção, 94 apresentavam DM e 471 não apresentavam. Os pacientes infectados por SARS-CoV-2 diabéticos tiveram taxa de gravidade de 31,82% e os sem a taxa de gravidade de 9,09%, concluindo que há maior chance de desenvolvimento de Sín-drome Respiratória Aguda Grave (SRAG) entre aqueles com o distúrbio metabólico (WU, *et al.*, 2020).

Diabetes, sistema imune e SARS-CoV-2

A hiperglicemia é conhecida por prejudicar as defesas do hospedeiro, incluindo a função dos granulócitos e macrófagos, correlacionando-se com o maior número de hospitalização. A desregulação imunológica, em pacientes diabéticos, induz uma resposta insuficiente ao interferon (IFN) tipo I, secreção aberrante de citocinas pró-inflamatórias por macrófagos alveolares, e uma subsequente disfunção das células T CD4+ e células T CD8+ (MARINHO, *et al.*, 2021).

Indivíduos com diabetes apresentam inflamação crônica, o que pode levar a um recrutamento exagerado de macrófagos, monócitos e células T, promovendo um processo inflamatório em um ciclo de feedback. A superprodução de citocinas pró inflamatórias pode eventualmente danificar a infraestrutura pulmonar. Além disso, a tempestade de citocinas resultante pode iniciar múltiplas coagulações sistêmicas (MARINHO, *et al.*, 2021). Logo, a inflamação metabólica, presente na DM, irá minimizar o rastreio e o combate da infecção, dificultando o processo de cura e prolongando a recuperação, além de induzir a replicação viral (MARINHO, *et al.*, 2021).

Bem como, é importante ressaltar que os pacientes com DM 2 sem a presença de estímulo, no caso a ausência de infecção, têm um valor elevado de interleucinas (IL) 6 e 8, já aqueles com DM 1 possuem valores elevados de IL 8 comparados a não diabéticos. Entretanto, após a estimulação, os portadores de DM 1 ou 2 obtiveram uma secreção reduzida de IL 1 e uma redução da secreção de IL 6 nos DM 1 em relação ao grupo controle (GEERLINGS, *et al.*, 1999). Portanto, aferiu-se que as células diabéticas apresentam uma tolerância ao estímulo devido ao aumento basal da secreção de citocinas causado pelo estado hiperglicêmico e pelo produto final da glicação avançada (AGEs), característico do estado glicêmico não controlado (GEERLINGS, *et al.*, 1999).

Segundo Kumar *et al.*, pacientes diabé-ticos com COVID-19 têm duas vezes mais probabilidade de desenvolver doença COVID-19 grave e duas vezes mais probabilidade de morrer devido a ela, visto que a diabetes *mellitus* tipo 2 e a infecção por

SARS-CoV-2 têm vias patogênicas compartilhadas. Diante do exposto, dois dos receptores do coronavírus, a enzima conversora de angiotensina 2 (ECA-2) e a dipeptidil peptidase-4 (DPP4) também são transdutores de vias metabólicas que regulam a homeostase da glicose, das funções renais, da fisiologia cardiovascular e da inflamação (KUMAR *et al*., 2020).

Anote-se que, na infecção por COVID-19, uma das portas de entrada para o vírus SARS-CoV-2 na célula humana é o receptor ECA-2, o qual está presente na porção endócrina do pâncreas. Tendo em vista que tais receptores estão expressos em maior quantidade nos portadores de diabetes *mellitus*, tais pacientes estão suscetíveis ao estado de hiperglicemia nas infecções por COVID-19, podendo-se inferir também que esta super expressão do ECA-2 os tornam mais propensos ao SARS-CoV-2 (ANGHEBEM, *et al*., 2020).

Ademais, vale ressaltar que esse receptor também está presente no tecido pulmonar e promove uma redução da angiotensina II por meio de dois mecanismos distintos: o primeiro através da transformação da angiotensina I em angiotensina 1-9 e o segundo por meio da degradação da angiotensina II em angiotensina 1-7, a qual é um potente vasodilatador que resulta na queda da pressão arterial sistêmica. Portanto, a ECA-2 tem uma ação antagônica à ECA, já que esta converte angiotensina I em angiotensina II, que é um potente vasoconstritor o qual eleva a pressão arterial (ANGHEBEM, *et al.*, 2020). Com isso, a lesão pulmonar aguda subregula a ECA-2 alveolar, bem como diminui o metabolismo da angiotensina II, que resulta em um "*Up-regulation*" elevando as concentrações locais dessa proteína, o que promove o aumento da permeabilidade alveolar e, consequentemente, deixa o tecido pulmonar mais propenso à lesão.

Além disso, a enzima dipeptidil peptidase-4 (DPP-4) foi identificada como um receptor funcional localizada no trato respiratório inferior, principalmente nas células alveolares tipo 2 (MARINHO, *et al.*, 2021). Tal enzima atua, principalmente, no sistema imune e no metabolismo de glicose e insulina. Em relação à imunidade, ela é capaz de ativar células T e regular a expressão de CD86 e a via NF-kB, além de aumentar a inflamação em casos de DM2 e poder alterar a funcionalidade de citocinas e quimiocinas. Já no âmbito metabólico, ela reduz a secreção de insulina e do metabolismo anormal do tecido adiposo visceral, também regulando a glicose pós-prandial (MARINHO, *et al.*, 2021).

Como resultado, pode ser afirmado que o DM é uma doença muito complexa a qual não envolve apenas o valor de glicemia do paciente, mas as alterações macro e microvasculares com ou sem lesão de órgão alvo, além da variação de tratamento existente e comorbidades associadas. Portanto, um estudo completo deve considerar todas as variáveis, entretanto as publicações analisadas não conseguiram separar esses grupos devido à heterogeneidade da DM.

Não obstante, todos os estudos analisados concluíram que os portadores de DM têm maior risco de desenvolver a forma grave da infecção pelo SARS-CoV-2.

CONCLUSÃO

O diabetes *mellitus* e a COVID-19 são doenças que estão presentes na população mundial. Neste estudo foi demonstrado que o diabetes *mellitus* interfere no prognóstico do paciente infectado pelo SARS-CoV-2, sendo uma comorbidade com importante fator de risco, o qual influencia tanto na maior

possibilidade de desenvolvimento da forma severa da doença quanto no maior risco de mortalidade.

Ademais, a partir dos estudos já realizados e do cenário visto durante a pandemia, evidenciou-se que pacientes com diabetes estão mais susceptíveis ao agravamento do quadro devido os mecanismos fisiopatológicos da doença, sendo necessário o acompanhamento e controle adequado dos níveis glicêmicos pré-infecção em pacientes diabéticos, já que nos estudos pôde se observar que pacientes com maiores níveis de HbA1c tem maiores chances de desenvolver a forma grave da doença. Já em casos de uma hospitalização de pacientes com diabetes, é necessário que se mantenha o acompanhamento glicêmico para que se evite a evolução mais grave da doença e é importante, também, apostar no tratamento baseado nas evidências que já se tem sobre o tratamento da COVID-19, a fim de minimizar a severidade do quadro infeccioso e a mortalidade.

Portanto, diante da gravidade que o SARS-CoV-2 pode causar em pacientes com diabetes *mellitus*, é necessário que além da avaliação dos níveis glicêmicos e de um tratamento eficaz e seguro em pacientes infectados, seja feito também a prevenção contra a COVID-19, sendo esta mais uma forma de evitar o contágio e, consequentemente, uma possível evolução grave do quadro e mortalidade pela doença.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABDI, A. *et al.* Diabetes and COVID-19: A systematic review on the current evidences. Diabetes research and clinical practice, ago/2020.

ADA. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes—2021. Disponível em: https://care.diabetesjournals.org/content/44/Supplement_1/S73. Acesso em: 28 de agosto de 2021.

ANGHEBEM, M. *et al*. COVID-19 and Diabetes: two distinct pandemics and their relationship. Revista Brasileira de Análises Clínicas [RBAC], ago/2020.

GEERLINGS, S. *et al*. Immune dysfunction in patients with diabetes mellitus (DM). FEMS Immunology & Medical Microbiology, V 26, Issue 3-4, December 1999, p. 259.

HAYEK, S. *et al.* Pre-infection glycaemic control and disease severity among patients with type 2 diabetes and COVID-19: A retrospective, cohort study. Diabetes obesity and metabolism: A journal of pharmacology and therapeutics, abr./2021.

HOLMAN, N. *et al*. Risk factors for COVID-19-related mortality in people with type 1 and type 2 diabetes in England: a population-based cohort study. The lancet: Diabetes & endocrinology, v. 8, n. 10, p. 823, out./2020.

SBD. SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Diretriz 2021. Versão Preliminar. SBD. Disponível em: https://diretriz.diabetes.org.br/. Acesso em: 28 de agosto de 2021.

KUMAR, A. *et al.* Is diabetes mellitus associated with mortality and severity of COVID-19? A meta-analysis. Diabetes & metabolic syndrome, v. 14, n. 4, p. 535, jul./2020.

MARINHO, F. *et al.* Inter-relação entre COVID-19 e diabetes mellitus: uma revisão sistemática. Research, Society and Development, v 10, n. 2, fev/2021.

SINGH, A. *et al.* Diabetes in COVID-19: Prevalence, pathophysiology, prognosis and practical considerations. Diabetes & metabolic syndrome, v. 14, n. 4, p. 303, jul./2020.

WU, J. *et al.* Influence of diabetes mellitus on the severity and fatality of SARS-CoV-2 (COVID-19) infection. Diabetes obesity and metabolism: A journal of pharmacology and therapeutics, p. 1907, out./2020.

CAPÍTULO 11

O IMPACTO DO SARS-CoV NOS CUIDADOS REFERENTES ÀS ENFERMIDADES CRÔNICAS, EM ÂMBITO MUNDIAL

Palavras-chave: Doenças crônicas; Covid-19

JULIANA CAMPOS MACHADO[1]
MARTIELLY SIMÕES CHAVES ASSIS[1]
JULIANA MONTIJO VASQUES[2]

[1]Discentes - Medicina do Centro Universitário de Belo Horizonte (UniBH)
[2]Docente – Disciplina de Geriatria do Centro Universitário de Belo Horizonte (UniBH)

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

As Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNT) são definidas como condições que duram por um tempo prolongado, em torno de um ano ou mais, ou que limitam as atividades diárias do indivíduo, requerendo, por isso, de uma atenção médica constante (MS, 2011). Referidas condições são consideradas as principais causas de morte global, além de ocasionar perda da qualidade de vida, incapacidade, mortalidade prematura, im-pactos financeiros nas famílias, comunidade e sociedade (SILVA, *et al.*, 2021). Como exemplos de DCNT podem ser citadas: o diabetes, doenças cardiovasculares, câncer, doenças respiratórias e hipertensão, que são ocasionadas por uma combinação de vários fatores sendo eles fisiológicos, genéticos comportamentais e ambientais (MOBULA, *et.al*, 2020). Já como fatores de risco para o surgimento de doenças crônicas pode-se mencionar o tabagismo, o uso abusivo de álcool, sedentarismo, alimentação incorreta com excesso de gordura e açúcar (MOBULA, *et.al*, 2020).

Estima-se que, anualmente, 71% da mortalidade mundial seja causada por DCNT, o que representa 41 milhões de óbitos. Nas Américas ocorrem 5,5 milhões de óbitos por ano, o que representa 80,7 % de todas as mortes. No Brasil o cenário é semelhante, correspon-dendo a 74% da mortalidade geral (PAHO, 2019).

É de notoriedade mundial que o cuidado de rotina para as DNCT é um desafio continuo, o qual vem sendo bastante prejudicado pela pandemia do COVID -19, causada pelo vírus SARS-CoV-2 e anunciada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em 11 de março de 2020. Desde esta data, os sistemas de saúde mundiais passaram a ter uma rotina de atendimento completamente alterada.

Uma pesquisa de avaliação rápida, realizada pela OMS, demonstrou que houve significativas interrupções no atendimento em relação as doenças crônicas não trans-missíveis (DCNT) durante a pandemia pela COVID-19. A população mais afetada com a falta de atendimento foram, e ainda são, as comunidades com poucos recursos, onde vivem principalmente negros e pardos, exacerbando ainda mais as disparidades de acesso à saúde dessas comunidades (MOBULA, *et.al*, 2020), bem como a população portadora de doenças crônicas não transmissíveis e também os idosos, que, em sua maioria, possuem referidas enfermidades. Neste contexto, estratégias governamentais foram devidamente estabelecidas para o controle das DCNT, principalmente nestas populações consideradas vulneráveis e que muitas vezes já se encontram carentes de recursos (MOBULA, *et.al*, 2020).

Grupos de apoio, como o Programa de Autogestão de Doenças Crônicas, foram criados para atendimento *on-line*, abordagem essa que foi bastante expandida com a pandemia do COVID-19. O formato *on-line* possibilitou a redução de custos logísticos e permitiu que os participantes compartilhassem seus medos e ansiedades, além de abordarem outros desafios pessoais, permitindo assim maior convivência entre profissionais e pacientes, mesmo com o distanciamento e/ou isolamento social sugerido pela OMS para contenção das contaminações pelo novo coronavírus.

Estudos atuais comprovam que o recurso tecnológico permitiu uma maior assistência e ainda incentivou positivamente a adesão ao tratamento e prevenção de doenças e seus agravos (MOBULA, *et.al*, 2020), incluindo-se, neste caso, as DNCT. Porém é necessário

que novos estudos sejam feitos e publicados, para que haja aprimoramento e qualificação dos processos de trabalho das equipes que lidam com este tipo de cenário, bem como para que surjam critérios de prioridades no agendamento dos pacientes (RIBEIRO, *et al.*, 2020), os quais deverão obedecer aos princípios da ética médica e da bioética.

Por tudo isso, objetivou-se, com a presente revisão integrativa, demostrar o impacto do COVID-19 no gerenciamento dos cuidados referentes às doenças crônicas em âmbito mundial e as estratégias utilizadas para melhorar o atendimento destes pacientes, inclusive em um momento futuro semelhante.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão de literatura integrativa realizada mediante busca de artigos científicos em bases de dados PubMed, *Google Scholar* e Scielo, publicados nos últimos 10 anos cujos critérios de inclusão foram: unitermos "*Chronic Disease*" AND "COVID-19", textos como *"Books and Documents", "Meta-Analysis", "Randomized Controlled Trial", "Review" e "Systematic Review",* bem como base de dados de Universidades, livros, jornais e revistas, científicos e órgãos governamentais públicos e privados, disponibilizados na íntegra e publicados em português e inglês e que abordavam as temáticas propostas para o presente estudo.

Dessa pesquisa foi encontrado um montante composto de 66 artigos, posteriormente submetidos a critérios e parâmetros de exclusão, quais sejam: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, aqueles que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após as especificações de seleção supramencionadas restaram 52 artigos, que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando o impacto da pandemia da COVID-19, quanto ao acolhimento das necessidades em saúde dos pacientes acometidos por doenças crônicas, bem como as alternativas que foram estabelecidas (e ainda continuam sendo implementadas) pelos sistemas de saúde em todo o mundo, no que concerne ao gerenciamento efetivo das DNCT. Estratégias com o objetivo de apoiar às pessoas portadoras de referidas enfermidades a continuarem a receber seus cuidados, bem como a utilização da telemedicina, com aconselhamento por telefone ou *online*, para substituir as consultas pessoais, que foram prejudicadas devido ao distanciamento e/ou isolamento social e, por fim, quais os aprendizados adquiridos de forma global para o futuro.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Impacto da COVID-19 no atendimento a pacientes com doenças crônicas

A COVID-19 é uma doença respiratória causada por um novo coronavírus denominado Síndrome Respiratória Aguda Grave Coronavírus 2 (SARS-CoV-2), o qual pode causar desde uma doença leve e autolimitada com sintomas do trato respiratório superior, até uma pneumonia grave, como a síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), a qual começa com sintomas leves que, em seguida, progridem rapidamente para insuficiência respiratória, exigindo-se, portanto, de um gerenciamento de terapia intensiva (GUAN, *et.al.*, 2020). Pesquisas atuais sobre a temática comprovam que esta última

ocorrência afeta principalmente pessoas idosas e/ou com comorbidades como diabetes, hipertensão arterial, doenças pulmonares, dentre outras condições crônicas (GUAN, *et.al*., 2020).

É de notoriedade mundial, que as doenças crônicas são a principal causa de incapacidade e morte, sendo a maioria delas, consideradas por inúmeros pesquisadores e estudiosos, verdadeiras 'assassinas silenciosas' (FEKA-DU. *et al.*, 2021).

Segundo o relatório da OMS de 2018, a mortalidade de 63% da população mundial registrada está relacionada à morte de pessoas acometidas por doenças crônicas como doenças cardíacas, diabetes, câncer e doenças respiratórias (EKPENYONG, *et.al*. 2021). A mortalidade mundial por doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) vem se demonstrando, cada vez mais, inaceitavelmente alta, sendo que a previsão para 2030 é que as DCNT contribuirão para 3/4 de todas as mortes em todo o mundo (TIRSCHWELL. *et al*., 2012.). A doença cardíaca é apontada como a principal causa global de mortalidade, sendo a estimativa de mortes causadas por este tipo de enfermidade de mais de 17,3 milhões por ano (MOZAFFARIAN. *et., al*., 2016). Ainda de acordo com a OMS, de uma taxa de mortalidade de 38 milhões de pessoas notificadas por ano por doenças crônicas, cerca de 14 milhões de mortes ocorreram na faixa etária de 30 a 70 anos, das quais 85% em países em desenvolvimento, como é o caso do Brasil (EKPENYONG, *et.al.*, 2021).

Em um estudo recente realizado na cidade de Washington, nos Estados Unidos da América (ARENTZ, *et al*., 2020), 85% dos pacientes tinham uma ou mais comorbidades, o que está de acordo com as pesquisas feitas anteriormente (OMS, 2020; WU Z & MCGOOGAN, 2020). Destas comorbida-des, as mais prevalentes foram insuficiência renal com 48%, insuficiência cardíaca com 42%, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e diabetes com 33% e Apneia Obstrutiva do Sono com 28%. Observou-se que o tempo de intubação entre os pacientes hospitalizados foi de apenas 1,5 dias. Pode-se refletir sobre a vulnerabilidade significativa à COVID-19 em pacientes com as enfermidades crônicas acima mencionadas (WU Z & MC-GOOGAN, 2020).

Um estudo científico retrospectivo de casos fatais ocorridos em uma população da cidade de Wuhan, na China, demonstrou que 23% dos pacientes tinham insuficiência renal e 29% insuficiência cardíaca (YANG, *et.al.* 2020). No que concerne aos pacientes com asma e alergias, ainda não está claro se eles possuem um risco especial, entretanto, a *Global Initiative for Asthma* recomenda que, apesar de não haver tal confirmação, os pacientes asmáticos e com alergia crônica tenham os sintomas devidamente tratados e controlados em todos os momentos (GINA. 2020).

Diante dos resultados de inúmeros estudos recentes, pode-se interpretar que além das comorbidades respiratórias, atenção especial deve, portanto, ser dada aos pacientes com comorbidades cardiovasculares, doenças renais, diabetes e obesidade, sendo que, em pacientes com doença cardiovascular, atenção especial deve ser dada à progressão dos sintomas isquêmicos e miocardite e, no que se refere às enfermidades renais, deve-se ter cautela quanto à progressão de doença renal para a insuficiência renal aguda (NIELSEN JESCHKE, *et.al.* 2020). Além do exposto, um controle glicêmico é recomendado no diabetes e um ajuste nas necessidades ventilatórias para atender os pacientes obesos é essencial. Pacientes com comorbidades respiratórias deve-se continuar o tratamento usual direcio-

nado às doenças crônicas (NIELSEN JESCHKE, *et.al*. 2020).

No que diz respeito à COVID-19, independentemente de seu prognóstico, os pacientes que apresentam diferentes comorbidades possuem elevado risco para desenvolverem a forma mais grave da doença e virem a falecer (CHUDASAMA, *et.al.,* 2020). A presença de pelo menos uma comorbidade é estimada em 20%-51% dos pacientes com COVID-19, enquanto a proporção aumenta para 50%-80% em pacientes com condições graves (SONG. *et.al*., 2021).

Já à COVID-19 crítica demonstrou ser significativamente mais prevalente em pacientes idosos e imunossuprimidos, bem como naqueles com comorbidades (ZHOU. *et al.,* 2020). Estudos atuais confirmam o fato de que os pacientes com COVID-19 que apresentam doenças crônicas como hipertensão, diabetes e doenças coronarianas possuem uma maior probabilidade de terem progressão de suas doenças para condições graves e até fatais (CHEN, *et.al*., 2020; YANG, *et.al*., 2020). Diante do exposto, pacientes com doenças cardiovasculares e COVID-19 juntas, possuem um maior risco de mortalidade (PENG, *et.al*., 2020).

As pessoas que possuem, associadas à COVID-19, doenças como HIV, diabetes e doenças renais consideradas como enfermidades relacionadas à imunossupressão, ficam mais vulneráveis a infecções e possuem menor probabilidade de cura (MCDONALD, *et.al.,* 2014;). Nos casos em que os pacientes possuem asma e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) junto com COVID-19, há uma maior probabilidade da existência de riscos diferentes da doença grave, que pode estar relacionada a diferentes ativações do receptor da enzima conversora de angiotensina II (ACE2) (SONG, *et.al*., 2021). A insuficiência respiratória é considerada a causa mais frequente de hospitalização em pacientes com COVID-19, devendo ser monitorada de perto (NIELSEN. *et.al*., 2020).

Diante da gravidade apresentada pelos pacientes portadores de doenças crônicas com a infecção pelo novo coronavírus, à medida que o número deles crescia nos hospitais pelo mundo, especialistas em doenças infecciosas, pneumologistas e intensivistas não foram considerados suficientes para enfrentar a enorme quantidade de pessoas acometidas pela COVID-19, que necessitavam de atendimento hospitalar. Devido a isso, uma grande quantidade de médicos de outras especialidades foram recrutados para tentar cuidar do maior número possível de pacientes. Muitos destes profissionais, tiveram que atualizar seus conhecimentos sobre a interpretação e tratamento de doenças por eles desconhecidos como a realização de procedimentos e prescrição de medicamentos não habituais na prática clinica anterior, para que assim pudessem atuar nas Unidades de Tratamento Intensivo (UTI), local para onde era transferida a significativa maioria dos pacientes graves (MAURO, *et al*., 2020).

No entanto, esta 'chamada ao dever' de médicos de diferentes especialidades, os quais certamente tratavam de pacientes crônicos, desviou a atenção do cuidado destes pacientes que não poderiam ter suas enfermidades negligenciadas ou subestimadas (MAURO. *et al.,* 2020). Neste contexto, pode-se dizer que, o atendimento aos pacientes portadores de doenças crônicas foi significativamente reduzido, frente a pandemia da COVID-19, o que certamente contribuiu para um aumento na taxa de complicações secundárias ao agravamento destas enfermidades, onde milhares de pacientes não tiveram acesso a atendimento necessário (MAURO. *et al.,* 2020). Além disso, muitos dos pacientes que haviam previamente agendado consulta

ambulatorial não compareceram, por medo de sair de casa ou impossibilidade de um acompanhante à consulta (MAURO. *et al.*, 2020).

Observamos que o comparecimento ao pronto atendimento (PA) pelos pacientes portadores de doenças agudas e crônicas foi desencorajado, sendo que o medo, de serem infectados ao irem ao hospital, considerado como uma das causas principais da redução ao acesso.

Um estudo feito na Itália, ao analisar as admissões no pronto-socorro do Hospital San Giuseppe MultiMedical (IRCCS), durante o bloqueio pela COVID-19, confirmou que as internações no PA, caíram da média de 2361/mês em dezembro de 2019 e fevereiro de 2020 para 1102 (-53%) e 861 (-63%) em março e abril de 2020, respectivamente. Quanto às internações por especialidades médicas, houve uma queda significativa nos setores de traumatologia, dermatologia, gastroenterologia/hepatologia e cardiologia e, consequentemente, um grande aumento de acessos por doenças respiratórias (de uma média de 12% nos meses anteriores para 36% e 29% em março e abril de 2020, respectivamente). Também aumento significativo, na triagem dos pacientes, de sintomas como febre, tosse e dispneia, que aumentou de uma média de 3%/mês para 6% e 12%. Os códigos vermelhos, também na admissão da triagem, dobraram (3,9% em março e 2,7% em abril de 2020) em comparação com 1,5% dos 3 meses anteriores, com uma redução significativa concomitante dos códigos brancos (MAURO. *et al.*, 2020).

Utilização da Telemedicina como forma dos pacientes com doenças crônicas terem suas necessidades em saúde atendidas

O cuidado de pessoas com doenças crônicas exige a oferta de consultas, exames e procedimentos, os quais são programados com certa periodicidade e de acordo com a estratificação de risco e necessidades individuais dos enfermos (MS, 2013). Dessa forma, como consequência da paralisação de muitos serviços de saúde considerados 'não-urgentes', a pandemia da COVID-19 pode ter gerado drásticas repercussões no manejo ideal das doenças crônicas, até então observadas desde a decretação, pela OMS, do atual contexto pandêmico. Assim, a dificuldade na realização de consultas e exames pode ser considerado um dos fatores da piora dos pacientes com doenças crônicas nos últimos 18 meses (BORGES. *et.al*. 2020). Dados mundiais confirmam que, durante a pandemia, os cuidados de saúde para casos 'não COVID-19' foram afetados tanto devido à realocação de recursos para cuidados de urgência para pacientes com a doença, resultando em cuidados contínuos inadequados para condições crônicas (KENDZERSKA. *et.al*, 2021), quanto pela restrição governamental de consultas de saúde eletivas e não urgentes. Por outro lado, cumpre-se ressaltar que, o medo instalado sobre a potencial exposição ao vírus durante as consultas presenciais causou o crescimento das taxas de utilização da telemedicina em comparação com o período pré-pandêmico.

Segundo pesquisa da OMS, por exemplo, concluída por 155 países durante 3 semanas em maio 2020, os serviços de prevenção e tratamento para doenças não transmissiveis (DNTs), incluídas aqui, as doenças crônicas não transmissíveis (DNCTs), foram significantemente interrompidos desde o início da pandemia, configurando-se um grande impacto global (WHO, 2020). De acordo com o Dr. Tedros Adhanom Ghebreyesus, Diretor-Geral da Organização Mundial da Saúde, os resulta-

dos da pesquisa acima, confirmaram que inúmeras pessoas que precisavam de tratamento contínuo para doenças como o câncer, as doenças cardiovasculares e o diabetes não receberam os serviços de saúde e os medicamentos de que precisavam desde o início da pandemia de COVID-19, e muitas ainda continuam não recebendo (WHO, 2020).

Diante disso, entendeu-se que mais do nunca, o atendimento a estas pessoas precisava ser priorizado e incluído junto aos planos nacio-nais de resposta e preparação para o COVID-19 (WHO, 2020) e maneiras inovadoras para a implementação destes planos deveriam ser criadas e implementadas em âmbito mundial, para que os sistemas de saúde conseguissem prevenir, diagnosticar e fornecer cuidados para as DCNTs, inclusive no futuro e em quaisquer circunstâncias (WHO, 2020).

Assim, entende-se que para que haja melhores resultados e um monitoramento eficiente e eficaz, pacientes com condições crônicas devem receber acesso efetivo e oportuno e ter um gerenciamento contínuo para o controle de sua doença e assim reduzir os riscos de resultados adversos e graves para a saúde (CHUDASAMA, *et.al.*, 2020).

Entretanto, é fato que o cuidado de rotina para os pacientes portadores de doenças crônicas durante a pandemia, desde o início, está sendo o mais desafiador, uma vez que o mundo se viu em meio à difícil missão de manter sua população em distanciamento e/ou isolamento social, ou seja, as pessoas precisam viver diariamente mais privadas possível de contato físico com outras pessoas para conter a disseminação da doença e prevenir a morte de milhares de cidadãos (CHUDASAMA, *et.al.*, 2020).

E, diante de todo este cenário, o que foi feito para melhorar o acesso dos pacientes acometidos com doenças crônicas aos serviços de saúde? Como acolher o paciente a distância, sem contato físico?

Em um contexto pandêmico, como a atual pandemia da COVID-19, os benefícios potenciais de uma estrutura de atendimento virtual seria uma primeira via de um melhor acolhimento para as pessoas mais susceptíveis a contraírem o vírus, incluindo-se um monitoramento de rotina mais eficaz da doença, maior satisfação do paciente e maior adesão ao tratamento e taxas de acompanhamento.

Deve-se ressaltar, que antes mesmo de implantar qualquer serviço de telemedicina é preciso garantir que a população geral tenha um acesso oportuno e eficaz a ela, especialmente para indivíduos com menor alfabetização digital ou com maior desvantagem socioeconômica para adquirir aparelhos digitais que permitam o acesso à saúde (ELBEDDINI & TAYEFEHCHAMANI. 2020). O analfabetismo digital, por exemplo, é mais comum entre indivíduos em desvantagem socioeconômica, racializados, mais velhos e residentes na zona rural, o que pode contribuir para diminuir o acesso à telemedicina por essas populações (KENDZERSKA. *et.al.*, 2021).

Mister se faz mencionar que, apesar dos benefícios que a telemedicina poderá proporcionar no contexto pandêmico atual, ou em um futuro, caso nova pandemia surja, ela está associada a muitas barreiras quanto à sua implementação, incluindo-se (1) a capacidade limitada de realizar exames físicos ou testes auxiliares, (2) a capacidade reduzida de captar pistas verbais e não verbais, o que poderia resultar em mais erros de diagnóstico e (3) falta de acesso à tecnologia e limitações inerentes às variações na alfabetização digital, especialmente, mas não mais importante, em pacientes idosos, os quais são mais co-

mumente acometidos pelas condições crônicas, muitas delas ligadas ao próprio envelhecimento ou até mesmo à senescência (ELBEDDINI & TAYEFEHCHAMANI. 2020). Portanto, a menos que os serviços de telemedicina abordem as disparidades acima, as desigualdades de saúde pré-existentes serão ainda mais exacerbadas. Em última análise, muitas ações precisam ser feitas para fornecer aos pacientes com doenças crônicas, especialmente aqueles de grupos socioeconomicamente desfavorecidos, recursos tecnológicos e financeiros como acesso à internet banda larga e dispositivos digitais, bem como suporte para desenvolver habilidades digitais (KENDZERSKA. *et.al*, 2021).

Em se tratando de Brasil, durante a pandemia de COVID-19, o Conselho Federal de Medicina dispôs sobre a autorização de serviços de saúde por meio da telemedicina, em caráter de excepcionalidade (GARCIA MVF & GARCIA MAF, 2020). Apesar da limitação de acesso para determinados grupos na população, os serviços relacionados à telemedicina durante a pandemia trouxeram inúmeras facilidades para a continuidade do cuidado à saúde. A proximidade proporcionada aos usuários e profissionais de saúde através da telemedicina permitiu ações de prevenção, monitoramento e tratamento da COVID-19.

Considerando isso, espera-se que essa ferramenta permaneça em uso após o enfrentamento da pandemia, mas para que isso ocorra, é necessária a adoção da adequada regulamentação jurídica, para que a telemedicina seja amplamente usada, principalmente no Sistema Único de Saúde. Contudo, cabe ressaltar que, apesar da facilidade do alcance de serviços de saúde através da telemedicina e as melhorias a ela conferidas, deve-se considerar a diminuição na qualidade dos atendimentos através de meios tecnológicos como a impossibilidade de realização de exame físico durante a consulta (FILHO & ZAGA-NELLI .2020).

CONCLUSÃO

O objetivo desta revisão foi fornecer uma visão de como os indivíduos com condições crônicas foram afetados em relação ao sistema de saúde em resposta à pandemia pelo COVID-19. Os cuidados para indivíduos com doenças crônicas diminuíram devido à restrição de consultas de saúde eletivas e não urgentes, o que levou países a utilizarem a telemedicina para substituir as consultas pessoais.

Estratégias foram estabelecidas pelos sistemas de saúde e ainda continuam sendo implementadas com o intuito de apoiar as pessoas portadoras de doenças crônicas. Diante do exposto, a integração de modelos de atenção é fundamental para prevenir choques em futuras pandemias.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ARENTZ, M, *et. al*. Características e resultados de 21 pacientes gravemente enfermos com COVID-19 no estado de Washington. Jama, v. 4720, p. 2019, 2020.

BORGES, KNG, *et. al*. O impacto da pandemia de COVID-19 em indivíduos com doenças crônicas e a sua correlação com o acesso a serviços de saúde. Revista Científica da Escola Estadual Saúde Pública Goiás "Candido Santiago", v. 6(3), p. 1, 2020.

CHEN, Y, *et. al*. Effects of hypertension, diabetes and coronary heart disease on COVID-19 diseases severity: a systematic review and meta-analysis. MedRxiv. 2020 / Yang J. et.al. Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis. International Journal of Infectious Diseases, v.10, p.91, ano 2020.

CHUDASAMA, YV, *et. al*. Impact of COVID-19 on routine care for chronic diseases: a global survey of views from healthcare professionals. Diabetes Metabolic Syndrom, v. 14, p. 965, 2020.

EKPENYONG, CE, *et. al*. Double burden, non-communicable diseases and risk factors evaluation in Sub-Saharan Africa: the Nigerian experience. European Journal of Sustainable Development, v. 1, p. 249, 2012.

ELBEDDINI, A. & TAYEFEHCHAMANI, Y. Amid COVID-19 pandemic: challenges with access to care for COPD patients. Reserch Social Administrative Pharmacy. V. 17(1), p. 1934, 2020.

FEKADU, G. *et. al*. Impact of COVID-19 pandemic on chronic diseases care follow-up and current perspectives in low resource settings: a narrative review. International Jornal Physiology Pathophysiol Pharmacology, v. 13(3), p. 86, 2021.

FILHO, DLB & ZAGANELLI, MV. Telemedicina em tempos de pandemia: serviços remotos de atenção à saúde no contexto da Covid-19. Hum tecn., v 25(1), p.11, 2020.

GARCIA, MVF & GARCIA, MAF. Telemedicina, segurança jurídica e COVID-19: onde estamos? Jornal brasileiro de pneumologia. 2020;46(4):e20200363

GINA – Global Initiative for Asthma Sem título . FAQ Asma COVID-19. 2020. Disponível em: https://ginasthma.org/covid-19-gina-answers-to-frequently-asked-questions-on-asthma-management/ . Acesso 2021 ago 30.

MAURO, V. *et. al*. Treat all COVID 19-positive patients, but do not forget those negative with chronic diseases. Internal and Emergency Medicine. Società Italiana di Medicina Interna (SIMI), v. 15, p. 787. 2020.

GUAN, WJ., *et. al*. Clinical characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. New England Jornal of Medicine, v. 382, p. 1708, 2020.

KENDZERSKA, T, *et. al*. The Effects of the Health System Response to the COVID-19 Pandemic on Chronic Disease Management: A Narrative Review. Risk Manage Healthc Policy, v. 14, p.575, 021.

MCDONALD, HI, *et. al*. Chronic kidney disease as a risk factor for acute community-acquired infections in high-income countries: a systematic review. BMJ Open., v. 4, e004100, p. 1, 2014.

MS – MINISTÉRIO DA SAÚDE. Departamento de Análise de Situação de Saúde. Plano de ações estratégicas para o enfrentamento das doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) no Brasil2011-2022 / Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise de Situação de Saúde. 160 p.: il Brasília:

Ministério da Saúde, 2011. Disponível em: https://portaldeboaspra-ticas.iff.fiocruz.br/biblioteca/plano-de-acoes-estrategicas-para-o-enfrentamento-das-doencas-cronicas/ . Acesso 2021 ago 30.

MS – MINISTÉRIO DA SAÚDE. Diretrizes para o cuidado das pessoas com doenças crônicas nas redes de atenção à saúde e nas linhas de cuidado prioritárias. Secretaria de Atenção à Saúde. 28 p.: il. Brasília, Ministério da Saúde, 2013. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes%20_cuidado_pessoas%20_doencas_cronicas.pdf . Acesso 2021 ago 30.

MOBULA, LM, *et. al*. Protecting the vulnerable during COVID-19: Treating and preventing chronic disease disparities. Gates Open Res., v. 4, p. 125, 2020.

MOZAFFARIAN, D. *et. al*. Heart disease and stroke statistics-2016 update: a report from the american heart association. Circulation, v. 133, p. e38, 2016.

NIELSEN JESCHKE, K., *et. al*. Guideline for the management of COVID-19 patients during hospital admission in a non-intensive care setting. European Clinical Respiratory Journal, v.7, artigo n. 1761677.

OMS - Organização Mundial da Saúde. Manejo clínico de infecção respiratória aguda grave quando há suspeita de nova infecção por coronavírus (nCoV)., v. 2019, p. 12, 2020.

PAHO - Pan American Health Organization. Noncommunicable diseases in the region of the americas: facts and figures. Washington, DC: OPAS, 2019. Disponível em: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/51483/PAHONMH19016_eng.pdf?sequence=6&isAllowed=y . Acesso 2021 ago 31.

PENG, YD, *et. al*. Clinical characteristics and outcomes of 112 cardiovascular disease patients infected by 2019-nCoV.

RIBEIRO, L.G., *et. al*. Intervenções sobre os impactos decorrentes da pandemia no acompanhamento das Doenças Crônicas não Transmissíveis. Resumo expandido. Revista Eletrônica Qualidade HC, Gestão da Clínica nas redes de Atenção Básica., p. 260, 2020.

SILVA, AG *et. al*. Monitoramento e projeções das metas de fatores de risco e proteção para o enfrentamento das doenças crônicas não transmissíveis nas capitais brasileiras. Ciência & Saúde Coletiva, v.26(4), p.1193, 2021.

SONG, J. *et. al*. Distinct effects of asthma and COPD comorbidity on disease expression and outcome in patients with COVID-19. Allergy., v. 76, p. 483, 2021.

TIRSCHWELL, DL. *et. al*. A prospective cohort study of stroke characteristics, care, and mortality in a hospital stroke registry in Vietnam. BMC Neurology., v. 12:150, p. 1, 2012.

WHO - World Health Organization. COVID-19 significantly impacts health services for noncommunicable diseases; p. 1-86, 2020. Available from: https://www.who.int/news/item/01-06-2020-covid-19-significantly-impacts-health-services-for-noncommunicable-diseases. Acesso em 30.08.2021

WHO – World Health Organization. Noncommunicable diseases. 2021. Disponível em: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases. Acesso em 30.08.2021

YANG, X. et.al. *et. al*. Curso clínico e resultados de pacientes criticamente enfermos com pneumonia por SARS-CoV-2 em Wuhan, China: um estudo observacional, retrospectivo e

centralizado . Lancet Respiratory Medicine, v. 2600, p. 1, 2020.

ZHOU, F. *et. al*. Curso clínico e fatores de risco para mortalidade de pacientes adultos internados com COVID-19 em Wuhan, China: um estudo de coorte retrospectivo . Lancet . v. 395, p. 1054, 2020.

CAPÍTULO 12

MANIFESTAÇÕES CUTÂNEAS ASSOCIADAS A COVID-19

Palavras-chave: COVID-19; Manifestações cutâneas; Lesões de pele

PEDRO HENRIQUE FIGUEIREDO SOUZA E SILVA[1]
HELENA LADEIRA PINHO[1]
HELENA LOURENÇO DE MEDEIROS[1]
MARIZA CORRÊA PETRINI[1]
LUÍSA MOITA FERREIRA[1]
LUIZA COELHO VARELLA[1]
NICOLE LEAL CALEGARIO[1]
GIULIA MARIA MENEZES BESSA[1]
MARINA AMÉDÉE PÉRET GUIMARÃES[1]
SARA CORREA COSTA[1]
AMANDA BUIATE DE OLIVEIRA[2]
JÚLIA LOURENÇO RODRIGUES ALVES[2]

[1]Discente – Medicina na Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais
[2]Discente – Medicina na Universidade Federal do Rio de Janeiro

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

Em março de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou a pandemia causada por nova cepa do Coronavírus, denominada SARS-CoV-2 (DEMIRBAS, *et al.*, 2020). O primeiro caso foi relatado em Wuhan, no centro da China, em dezembro de 2019, e, em um curto período de cinco meses, espalhou-se ao redor do mundo (ALMUTAIRI & SCHWARTZ, 2020). Diante disso, o Brasil tem a maior taxa de transmissão da doença, além de registrar a oitava maior taxa de mortes (MAGENTA, 2020).

O SARS-CoV-2 é transmitido através do contato próximo com indivíduos infectados e por gotículas liberadas no ar durante a tosse, espirro e contato próximo (ALMUTAIRI & SCHWARTZ, 2020). Vale ressaltar que o SARS-CoV-2 acomete o sistema respiratório, o que pode desencadear não só um resfriado, mas também uma síndrome do desconforto respiratório agudo e falência respiratória (HADDAD, *et al.*, 2020).

Comumente, a COVID-19 é uma síndrome respiratória que também é caracterezada por febre, tosse e dispneia. Outros sintomas associados a ela incluem mal-estar, mialgia, diarreia, dor de garganta, dor abdominal e perda do olfato e de outras manifestações neurológicas agudas (ALMUTAIRI & SCHWARTZ, 2020). Ademais, há manifestações clínicas menos características como disfunções renais, xeroftalmia e manifestações cutâneas. Nesses casos é possível um diagnóstico em estágios iniciais da infecção pela COVID-19, o que possibilita a prevenção e a orientação dos pacientes (COSTA, *et al.*, 2020).

Diante dessas informações, na Itália, foi comprovado o envolvimento de lesões cutâneas em pacientes infectados e que não fizeram o uso recente de medicamentos, por meio de um estudo para relacionar lesões de pele à infecção pelo SARS-CoV- 2 (TAN, *et al.*, 2021). Nesse sentido, uma revisão de literatura que englobou artigos publicados de 11 de novembro de 2019 a 30 de setembro de 2020, classificou as manifestações cutâneas em pacientes com COVID-19 em 5 classes principais de acordo com a ordem de gravidade. Em quase todos os pacientes as lesões podem ser classificadas em: lesões vaso-oclusivas, lesões vesiculares, erupção cutânea eritematosa contendo máculas e pápulas, lesões urticariformes e pseudo-frieiras apresentadas como pápulas eritematosas ou violáceas nas superfícies acrais (TAN, *et al*., 2021).

O objetivo deste estudo foi expor, ana-lisar e discutir uma compilação de estudos científicos sobre as manifestações cutâneas relacionadas ao COVID-19, de forma a compilar o acervo literário a respeito da doença e de suas sintomatologias diversas.

MÉTODO

A organização deste capítulo consiste em uma revisão integrativa da literatura, que seguiu as seguintes etapas: escolha do tema, busca na literatura, coletas de dados, discussão e apresentação dos resultados. Desta maneira, foi realizada uma revisão bibliográfica nas bases de dados Scielo, PubMed e *Google Scholar*. Para a busca, foram utilizados os seguintes descritores: “COVID-19”, “Manifestações cutâneas” e “Lesões de pele” agrupados pelo operador booleano AND. Foram incluídos artigos sem qualquer restrição linguística, publicações no período entre 2020 e 2021 e que abordavam a temática proposta pelo estudo. Foram excluídos artigos duplicados e que não abordavam diretamente a proposta do estudo.

Após os critérios de seleção, restaram 30 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados de maneira descritiva, separados nos seguintes temas: Lesões vaso-oclusivas; Lesões vesiculares; Erupção cutânea eritematosa; Lesões urticariformes; Pseudofrieiras; Fisiopatologia; Relação entre as manifestações cutâneas com o prognóstico/gravidade da COVID-19.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Lesões vaso-oclusivas

As lesões vaso-oclusivas apresentam manifestações como o livedo racemoso fixo, a isquemia acral e a necrose. Segundo uma revisão de literatura, foram estudados 51 artigos, os quais analisaram ao todo 1211 pacientes. Como foi percebido, as lesões vaso-oclusivas não foram tão comuns como as demais, contudo foram associadas à taxa de sobrevida de 78,9%, considerada a menor delas (TAN, *et al.*, 2021).

Foram descritas lesões cutâneas em um estudo na Espanha, em 2020, com 375 pacientes. Nesse estudo, havia lesões livedoides e necróticas em 6% dos casos, fato que mostrava uma possível doença vascular oclusiva. Na maior parte dos casos, essas lesões foram relatadas por pacientes idosos com grau mais severo da doença, apresentando taxa de mortalidade de 10%. Contudo, também foram apresentados casos de livedo reticular transitório que não tinham necessidade de hospitalização. (GALVÁN, *et al.*, 2020).

Além disso, um professor clínico assistente de dermatologia na Universidade da Califórnia, em Riverside, atendeu um paciente que apresentou sintomas como febre baixa e tosse úmida, mas sem indícios de COVID-19. No entanto, surgiram erupções vasculares livedoides na parte anterior da coxa direita, o que possibilitou o diagnóstico de COVID-19. Assim, o paciente perma-neceu internado para evitar riscos (OTTO, *et al.*, 2020). Ademais, pacientes norte-america-nos com COVID-19 apresentaram erupções semelhantes ao livedo reticular. Essas alte-rações livedoides são com-sideradas secun-dárias à vasculopatia trombótica induzida por COVID-19, por isso, se essas lesões forem eventualmente observadas, é importante re-conhecer o valor prognóstico dessas erup-ções. Outrossim, dentre os casos observados, pelo menos um dos pacientes descritos com erupção livedoide foi hospitalizado e pre-cisou de oxigênio suplementar (YOUNG & FERNAN-DEZ, 2020).

Ademais, em uma revisão sistemática utilizando 267 artigos, foram relatados casos sobre lesões de acro-isquemia, que ocorrem devido à hipercoagulabilidade e CID (coagulação intravascular disseminada), apresentando cianose, bolhas hemorrágicas e gangrena seca dos dedos dos pés e das mãos. Essas lesões também foram, no início, reportadas em pacientes infectados por SARS-CoV-2 no estágio mais grave da doença, fato que leva a associações desse tipo de manifestação com a infecção (RELVAS, *et al.*, 2020).

Figura 12.1 Bolhas hemorrágicas e necrose seca dos dedos dos pés, compatíveis com acroisquemia

Fonte: RELVAS, *et al.*, 2020

Lesões vesiculares

As lesões vesiculares são bolhas pequenas contendo líquido claro com diâmetro de aproximadamente 10 mm. As lesões vesiculares têm sido consideradas específicas de COVID-19, podendo ajudar no diagnóstico precoce. O tempo de latência entre o início dos sintomas de COVID-19 e o desenvolvimento da clínica da pele são relativamente curtos, três dias, e ocorre com maior recorrência em pessoas de meia idade (CARRASCOSA, *et al.*, 2020).

As lesões são monomórficas, não necessariamente associadas ao prurido, aparecem frequentemente acometendo todo o tronco, e em torno de 20% dos casos acomete os membros (CARRASCOSA, *et al.*, 2020). As erupções vesiculares poupam a face e as mucosas e não deixam cicatrizes, dessa maneira estão relacionadas a uma gravidade moderada (CARATTA, 2020).

Figura 12.2 Vesículas disseminadas monomórficas

Fonte: GALVÁN, *et al.*, 2020.

As lesões vesiculares apresentam, aproximadamente 10,4 dias de manifestações, sendo os sintomas menos comuns dor e quei-mação na pele, solucionados em aproxima-damente 7 dias (CARRASCOSA, *et al.*, 2020).

Em todos os estudos, não houve associação significativa da gravidade da doença COVID-19 com as lesões cutâneas vesiculares (YOUNG & FERNANDEZ, 2020). A taxa de sobrevida de pacientes com COVID-19 e lesões vesiculares foi em torno de 96,1% (TAN, *et al.*, 2021).

Erupção cutânea eritematosa contendo máculas e pápulas

As erupções eritematosas maculopapulares, também chamadas de exantemas maculopapulares ou morbiliformes, consistem em manifestações dermatológicas agudas e generalizadas, frequentemente observadas na prática clínica. (PONTE, *et al.*, 2020). Elas são áreas avermelhadas na pele com máculas planas e não palpáveis ao toque, com alteração de cor e pápulas com textura sentida à palpação e com alteração de cor e de tamanhos variáveis, confluentes ou não, de contorno irregular e permeadas por pele sã, geralmente acompanhadas de descamação (GALVÁN, *et al.*, 2020) e se localizam no tronco e nos membros.

Figura 12.3 Erupção maculopapular em membro inferior de paciente adulto. Algumas das lesões são perifoliculares

Fonte: GALVÁN, *et al.*, 2020.

Segundo estudos, as erupções eritematosas maculopapulares podem ocorrer em múltiplas condições como em reações adversas a fármacos, infecções bacterianas ou virais; sendo comumente identificadas em

pacientes infectados pelo SARS-CoV-2. (BONELLA, *et al.*, 2020). Nesse contexto, essas lesões aparecem junto com os outros sintomas da doença, como no caso de muitos idosos, os quais são mais propensos às formas mais graves da COVID-19, tem uma duração curta de aproximadamente 3 a 10 dias e pode estar acompanhada por prurido em metade dos casos. Além disso, podem surgir no período assintomático da doença, e ser, então, a única manifestação clínica do paciente; fato este que é frequente em crianças. (PONTE, *et al.*, 2020).

Esse tipo de exantema, como já abordado, possui muitas etiologias possíveis. Por esse motivo, a distinção entre uma causa fármacológica ou infecciosa torna-se difícil com base apenas no padrão clínico, sendo importante uma análise mais completa do paciente. (BONELLA, *et al.*, 2020). No caso de um sujeito acometido pela COVID-19, os exantemas maculopapulares podem aparecer, mas, por serem frequentemente induzidos por drogas, a capacidade dessas reações cutâneas de servirem como um marcador diagnóstico para a infecção pelo SARS-CoV-2 ainda não é garantida. (DANESHGARAN, *et al*., 2020).

Uma carta ao editor publicada no *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* (JEADV), por exemplo, revelou uma pesquisa de dados feita em um hospital italiano, no qual 18 dos 88 pacientes internados apresentavam lesões cutâneas. Destes, 14 possuíam exantema morbiliforme no mesmo padrão, sendo que alguns manifes-taram no início da doença e outros somente após a internação e uso de medicamentos. (BARBEITO, 2020). Diante dessas informa-ções, confirma-se a incerteza a respeito des-sas lesões serem marcadoras da COVID-19, mas mostram que elas podem estar presentes em alguns casos e possivelmente ter relação com sua patologia.

As erupções cutâneas eritematosas contendo máculas e pápulas, portanto, são sinais dermatológicos que estão cada vez mais presentes em quadros da COVID-19. Porém, não são um aspecto exclusivo da doença, o que torna a atenção por parte dos médicos aos quadros clínicos dos pacientes e à recorrência dos casos ainda mais importante.

Lesões urticariformes

De acordo com a Sociedade Brasileira de Dermatologia (SBD), as lesões urticárias são caracterizadas por uma irritação cutânea que possui lesões avermelhadas e erupções cutâneas (pápulas). As lesões podem se estender por toda a superfície do corpo, sendo pequenas e isoladas ou grandes, podendo haver prurido. As pápulas e os sintomas normalmente podem aparecer em qualquer hora do dia, desaparecem depois e não deixam marcas na pele. Dentre os sintomas, o mais comum é o prurido, no entanto, ardor e queimação também podem estar presentes. Elas podem ser classificadas como aguda, crônica, induzida por drogas, alimentos e infecções ou espontânea.

A urticária e outras manifestações cutâneas, estão cada vez mais sendo associadas como sintomas causados pelo vírus SARS-CoV-2. Nesse sentido, foi relatado um caso de urticária no dia 19 de março de 2020, como a primeira manifestação cutânea relacionada com o coronavírus. Tendo em vista essa nova ocorrência, foi realizado posteriormente um estudo para comprovar essa relação e até maio de 2020, um total de 507 casos de COVID-19 acompanhados por manifestações cutâneas foram relatados, sendo que as lesões semelhantes à urticária foram apresentadas em 83 pacientes (16,37%) e distribuídas nos troncos dos indivíduos ou amplamente dispersas em seus corpos. (ZHAO, *et al*., 2020).

Figura 12.4 Urticária em paciente com COVID-19

Fonte: ALMUTAIRI & SCHWARTZ, 2020.

Além disso, foi realizada uma revisão sistemática de 51 artigos, com um total de 1211 pacientes descritos. Dentre as 5 principais manifestações encontradas, a lesão urticariforme foi a terceira mais encontrada e mais da metade dos pacientes afetados eram mulheres de meia-idade. (TAN, *et al*., 2021).

Além disso, foi também realizado um estudo coorte na Itália. Nele, 3 dos 18 pacientes desenvolveram urticária generalizada. Ademais, foi relatado na Espanha um caso de uma mulher de 32 anos com uma lesão urticariforme pruriginosa no contexto de COVID-19 que ocorreu vários dias após o início do uso de hidroxicloroquina e azitromicina a qual respondeu sintomaticamente à terapia com anti-histamínico. No mais, uma mulher de 27 anos na França apresentou uma lesão juntamente com odinofagia e artralgias 48 horas antes do início da febre e do diagnóstico de COVID-19. O início da lesão antes dos sintomas sistêmicos levantam a hipótese de serem um sinal inicial de apresentação do COVID-19 (YOUNG & FERNANDEZ, 2020).

Pseudofrieiras

A frieira, também conhecida como pérnio ou perniose, é uma resposta anormal ao frio. Pode ser causada por Fenômeno de Raynaud, lúpus sistêmico, esclerose sistêmica, doença de Buerger. (GOTTLIEB, 2020). Em relação ao COVID-19, acredita-se que a mudança do estilo de vida durante a pandemia com o lockdown, especialmente em países nórdicos no inverno, tenha sido um fator desencadeador de frieiras e pseudofrieiras (BAECK, 2021).

Um total de 44 artigos preencheram os critérios de inclusão somatizando 507 pacientes com manifestações cutâneas, sendo 96,25% europeus. A idade média dos pacientes era de 49 anos com uma proporção feminina de 60,44%. Lesões semelhantes a frieiras foram descritas em 100 (19,72%) pacientes. (ZHAO, *et al*., 2020). Lesões semelhantes a frieiras, lesões isquêmicas e lesões acrais equimóticas também foram observadas em pacientes COVID-19. Foi relatado que a coagulação do sangue está alterada em pacientes com COVID-19 e a acro-isquemia pode estar associada ao estado de hipercoagulação em casos graves. (ZHANG, *et al.*, 2020).

Figura 12.5 Frieira localizada nos dedos dos pés

Fonte: GOTTLIEB, 2020.

Fisiopatologia

As manifestações clínicas da COVID-19 são amplas, e podem desencadear diferentes formas de sintomas, das quais muitas ainda possuem a fisiopatologia desconhecida. As manifestações cutâneas associadas à infecção por SARS-CoV-2, no entanto, podem ser estudadas a partir de hipóteses que explicam o seu desenvolvimento. É sabido que o coronavírus possui afinidade com receptores ACE2, que se encontram na superfície de células epiteliais pulmonares, nos enterócitos do intestino delgado, em células endoteliais de veias, de artérias e do músculo liso de diversos órgãos, incluindo a pele. A repli-cação do vírus dentro das células desencadeia respostas inflamatórias do organismo por meio do sistema complemento, ativando a via da lectina (GONZALEZ, *et al.*, 2020).

Achados em autópsias de pacientes que morreram em decorrência da síndrome de dificuldade respiratória aguda, causada pela infecção por SARS-CoV-2, demonstraram que essa grande quantidade de citocina liberada, principalmente o fator de necrose tumoral alfa, induzem um processo inflamatório em células endoteliais, podendo gerar a apoptose dessas células e, consequentemente danos e lesões endoteliais (GONZALEZ, *et al.*, 2020). Sendo assim, torna-se relevante o estudo da correlação entre COVID-19 e as diferentes manifestações cutâneas associadas que podem ocorrer, assim como os seus mecanismos fisiopatológicos.

As pseudofrieiras (pseudo-perniose ou pseudo-pérnio) foram as manifestações cutâneas mais comuns relacionadas à infecção pelo COVID-19 na Europa e nos Estados Unidos, porém, nenhum caso foi relatado na China. Isso pode ser explicado devido ao mecanismo de infecção do vírus, que, após ter o seu RNA reconhecido pela proteína 1 contendo o domínio C da helicase induzida por interferon (IFIH1), provoca o início de uma cascata de respostas antivirais no organismo, o que gera um aumento na produção de citocinas pró-inflamatórias e de interfe-rons tipo 1, provocando essas lesões cutâneas (COLMENERO, *et al.*, 2020).

As lesões vaso-oclusivas comumente identificadas em casos de COVID-19 são livedo racemoso fixo, púrpura retiforme e isquemia acral (TAN, *et al.*, 2021). Tais manifestações foram relacionadas com elevados níveis de D-dímero e a ocorrência de coagulação intravascular. Após o estudo apontar similaridade entre registros de autópsia pulmonar e da histologia da pele de pacientes que vieram a óbito devido a infecção por SARS-CoV-2, exames histopatológicos constataram lesões microvasculares com presença de trombos e deposição de complemento nas paredes dos vasos desses pacientes. Os autores concluíram que a vasculopatia trombogênica com deposição de lesões vaso-oclusivas pode ser considerada um evento trombótico inflamatório (MA-GRO, *et al.*, 2020). Com isso, foi possível considerar a lesão microvascular cutânea, que se manifesta como lesões vaso-oclusivas, como um marcador em casos graves de COVID-19 (TAN, *et al.*, 2021).

Uma erupção cutânea morbiliforme pode ser observada com frequência em exantemas virais. No caso da erupção cutânea contendo lesões maculopapulares, a biópsia apontou um conjunto de células de Langerhans dentro da epiderme com infiltração linfocítica perivascular leve na derme papilar (GIANOTTI, *et al.*, 2020). Durante o período em que o SARS-CoV-2 está em circulação, ocorre sua propagação para o endotélio dos vasos cutâneos, fazendo com que células T citotóxicas sejam atraídas pelas células infectadas, causando as erupções eritema-

tosas maculopapulares (YOUNG & FERNANDEZ, 2020).

Erupções vesiculopapulares foram regularmente observadas em pacientes com COVID-19 e aparentemente ocorrem devido ao efeito citopático do vírus (XUE, *et al.*, 2021). Dermatite de interface com queratinócitos apoptóticos foi o principal achado nos exames histopatológicos (MARZANO, *et al.*, 2020). Tais manifestações cutâneas decorrentes de erupção viral clássica são consequências de uma interação direta do sistema imune de hipersensibilidade e moléculas virais.

A urticária vem sendo cada vez mais relacionada à COVID-19. Sua possível hipótese fisiopatológica consiste em uma degranulação induzida de mastócitos. Tudo começa pela entrada do SARS-CoV-2 nas células vasculares por meio da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA). Essa deposição dos complexos antígeno-anticorpo levam a degranulação dos mastócitos e liberação da bradicinina (TAN, *et al.*, 2021). A bradicinina liberada, por ser uma substância hipotensora, gera uma quebra na homeostase do organismo e aumenta a permeabilidade vascular. Já os mastócitos têm papel extremamente importante na com-posição do sistema imune e na liberação de mediadores químicos. As placas de urticária são causadas pela ativação dos mastócitos, que resulta na liberação e produção de mediadores como a histamina. Estes mediadores então promovem vasodilatação nos vasos sanguíneos resultando no eritema, além do extravasamento de líquido a partir dos vasos sanguíneos iniciando a formação da pápula e ativação de uma rede exclusiva de neurônios que possuem receptores de peptídeo liberador de gastrina que causa o prurido. Entretanto, não pode ser descartado o estresse emocional relacionado à COVID-19, que pode desencadear a urticária e, portanto, não se relacionar a fisiopatologia do vírus de fato.

Por fim, é importante ter em mente que a cada dia que passa mais perguntas vão surgindo, mais incertezas são estabelecidas e teorias são criadas. Portanto, não se sabe ao certo a resposta final nas relações entre as lesões cutâneas e à COVID-19. O momento atual é de descoberta e pesquisa e, por isso é de extrema importância o interesse por essas questões que ainda merecem ser bem exploradas (ZHAO, *et al.*, 2020).

Relação entre as manifestações cutâneas com o prognóstico/gravidade da COVID-19

Em relação às pesquisas e estudos feitos que dizem respeito às manifestações cutâneas da infecção por SARS-CoV-2, muito se busca pela relação entre a evolução da doença e tais sintomas dérmicos. As lesões vaso-oclusivas, apesar de serem as de menor prevalência, apresentaram a menor taxa de sobrevivência em pacientes com COVID-19, caracterizando 79,9%. Em seguida, lesões vesiculares correlacionaram-se com uma taxa de 96.1%, exantemas maculopapulares com 98.2%, lesões urticárias com 97.5% e pseudo-pernioses, as quais foram associadas a estágios tardios e à evolução lenta da doença, com 98.7% (TAN, *et al.*, 2020).

Portanto, conclui-se que os pacientes com COVID-19 que apresentaram lesões vaso-oclusivas demonstraram pior prognóstico, apresentando também maior risco de pneumonia severa que necessita de intensos cuidados, o que está ligado a maiores índices de mortalidade (TAN, *et al.*, 2020). Além disso, foi identificado que lesões em forma de livedos e necróticas foram associadas a uma maior gravidade da doença, sendo as mais relacionadas a admissões hospitalares e à

ventilação mecânica (FILGUEIRA, *et al.*, 2020). Ademais, autores também identificaram uma relação entre o agravamento da doença e a presença de lesões isquêmicas, como a isquemia digital (SCHULTZ, *et al.*, 2020).

Outras referências bibliográficas concluíram que usualmente não houveram correlações entre as manifestações cutâneas e a gravidade da doença/prognóstico do paciente (ALMUTAIRI & SCHWARTZ, 2020; DA ROCHA, *et al.*, 2020; SACHDEVA, *et al.*, 2020) e todas alegaram carência de informações sobre essa correlação e alertaram sobre a importância de se pesquisar e coletar mais dados a respeito.

CONCLUSÃO

Este estudo abordou sobre as manifestações cutâneas que estão sendo identificadas em muitos pacientes acometidos pela COVID-19 e que parecem estar associadas à doença. As lesões mais comuns foram discutidas em cinco grupos, sendo eles: lesões vaso oclusivas, lesões vesiculares, erupção cutânea eritematosa contendo máculas e pápulas, lesões urticariformes e "pseudofriei-ras". Com isso, foi possível perceber a unicidade de cada manifestação dermatoló-gica e a necessidade de as conhecer para um diagnóstico mais preciso dos pacientes; apesar disso nem tudo sobre elas ainda é elucidado. Sabe-se, por exemplo, que essas manifestações geralmente são autolimitadas, podem aparecer antes ou junto com outros sintomas, podem ser a única sintomatologia, mas seus mecanismos não são totalmente elucidados.

Essas lesões cutâneas, portanto, assim como diversos outros aspectos a respeito da infecção pelo SARS-CoV2, trouxe inúmeros questionamentos à comunidade científica que não foram respondidos até o presente momento. Por isso, muito ainda é desconhecido sobre a relação entre as lesões cutâneas e o vírus SARS-CoV-2, o que torna de extrema necessidade o interesse, a pesquisa e o levantamento de questões sobre esse assunto tão relevante no contexto atual, ações estas que são facilitadas pela COVID-19 ainda ser recente e estar presente em todo o mundo, o que estimula muito a busca por respostas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALMUTAIRI, N.& SCHWARTZ, R. A. COVID-19 with dermatologic manifestations and implications: an unfolding conundrum. Dermatologic therapy, v. 33, n. 5, p. 13544, 2020.

BAECK, M. CHILBLAINS and COVID-19: can recent epidemiological data shed light on the aetiological debate? Wiley Public Health Emergency Collection, 2021.

BONELLA, G. A., *et al.* Manifestações cutâneas relacionadas à COVID-19: uma revisão da literatura Cutaneous manifestations related to COVID-19: a literature review. Clinical & Biomedical Research, v. 40, n. 4, 2020.

CARATTA, P. Manifestações cutâneas observadas em casos de COVID-19.

CARRASCOSA, J.M., *et al*. Manifestaciones cutáneas en el contexto de la infección por SARS-CoV-2 (COVID-19). Actas Dermosifiliogr, v. 111, n. 9, p. 734, 2020.

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, 2020.

COSTA, I. B. S. S., *et al*. O Coração e a COVID-19: O que o Cardiologista Precisa Saber. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, 2020.

DA ROCHA, T. O. C., *et al*. Manifestações Dermatológicas como Único Sintoma em Paciente com COVID-19. Braz. J. of Develop., v. 6, n. 11, p. 87710, 2020.

DANESHGARAN, G., *et al*. "Cutaneous Manifestations of COVID-19: An Evidence-Based Review." American journal of clinical dermatology v. 21, n. 5, 2020.

FILGUEIRA, R. F. B., *et al*. Manifestações dermatológicas em pacientes com COVID-19. Rev. Ciência. Saúde Nova Esperança, v. 18, n. 3, p. 205, 2020.

GALVÁN, C. C., *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, 2020.

GIANOTTI, R., *et al*. Clinical and histopathological study of skin dermatoses in patients affected by COVID-19 infection in the Northern part of Italy. Jornal Dermatology Science, v. 98, n. 2, pág. 141, 2020.

GONZÁLEZ, G. F., *et al*. Cutaneous Manifestations in Patients With COVID-19: Clinical Characteristics and Possible Pathophysiologic Mechanisms. Actas dermosifiliogr, v. 112, n. 4, p. 314, 2020.

GOTTLIEB, M.; LONG, B. Dermatologic manifestations and complications of COVID-19. Am. Jornal. Emergency Medicine. V. 38, n. 9, p. 1715, 2020.

HADDAD, G. R., *et al*. Manifestações cutâneas da COVID-19 na criança: uma revisão de literatura. Residência Pediatria, v. 10, n. 9, p. 1, 2020.

MAGENTA, M. Mortes, testes e contágio: como o Brasil se compara a outros países na pandemia de coronavírus. BBC News Brasil, 2020.

MAGRO, C., *et al*. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: a report of five cases. Translational Research, v. 220, p. 1, 2020.

MARZANO, A. V., *et al*. Varicella-like exanthem as a specific COVID-19–associated skin manifestation: Multicenter case series of 22 patients. Journal of the American Academy of Dermatology, v. 83, n. 1, p. 280, 2020.

OTTO, M. A., Skin Manifestations are emerging in the coronavirus pandemic.

PONTE, P, *et al.* Manifestações Cutâneas na Pandemia COVID-19. Lusiadas Scientific Journal, v. 1, n. 3, p. 117, 2020.

RELVAS, M., *et al*. Cutaneous Manifestations Associated with COVID-19: A Narrative Review. Acta Médica Portuguesa, v. 34, n. 2, p. 128, 2021.

SACHDEVA, M., *et al*. CUTANEOUS manifestations of COVID-19: Report of three cases and a review of literature. Dermatology Science, v. 98, n. 2, p. 75, 2020.

SCHULTZ, K. & WOLF, J. M. Digital Ischemia in COVID-19 Patients: Case Report. The Journal of Hand Surgery, v. 45, n. 6, p. 518, 2020.

TAN, S. W., *et al*. Skin manifestations of COVID-19: A worldwide review. JAAD international, v. 2, 119, 2020.

XUE, X., *et al*. High expression of ACE2 on keratinocytes reveals skin as a potential target for SARS-CoV-2. The Journal of investigative dermatology, v. 141, n. 1, p. 206, 2021.

YOUNG, S.; FERNANDEZ, A. P. Skin manifestations of COVID-19. Revista de Cleveland Clinical Jornal of Medicine, 2020.

ZHANG, Y., *et al*. [Clinical and coagulation characteristics of 7 patients with critical COVID-2019 pneumonia and acro-ischemia]. Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi, v. 41, n. 0, p. E006, 2020.

ZHAO, Q., *et al*. COVID-19 and cutaneous manifestations: a systematic review. Jornal European Academy Dermatology Venereology, v. 34, n. 11, p. 2505, 2020.

CAPÍTULO 13

IMPACTO DAS INFECÇÕES RELACIONADAS À ASSISTÊNCIA À SAÚDE – IRAS – DURANTE INTERNAÇÕES POR COVID-19

Palavras-chave: COVID-19; Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde; SARS-CoV-2.

RUBENS MACIEL MARTINS PEREIRA[1]
WEAVER SANTOS OLIVEIRA[1]
IARA FURTADO SANTIAGO[2]

[1]Discente – Medicina da Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais.
[2]Docente – Microbiologia da Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde

As Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS), outrora denominadas Infecções Hospitalares (IH), são caracterizadas pelo Ministério da Saúde (1998) como as infecções adquiridas após a admissão do paciente e que se manifestam durante a internação ou após a alta, quando puderem ser relacionadas com a internação ou procedimentos hospitalares. A estimativa da *World Health Organization*, WHO (2009), é que 1,4 milhão de IRAS ocorram a qualquer momento no mundo. Em países como os Estados Unidos, estima-se que ocorram 2 milhões de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde anualmente, resultando entre 60 a 90 mil mortes.

Segundo Pereira *et al*. (2005), as IRAS podem ser divididas em preveníveis e não preveníveis, as IRAS preveníveis são aquelas que, por meio de medidas de vigilância, de higiene e de assepsia, são possíveis de terem suas cadeias de transmissão interrompidas. Já as infecções não preveníveis são aquelas que ocorrem a despeito de todas as precauções adotadas, como pode-se constatar em pacientes imunologicamente comprometidos, nos quais as infecções, em grande parte dos casos, têm origem a partir da sua própria microbiota. Estima-se que 30% de todas as infecções hospitalares são preveníveis, exigindo assim que os hospitais criem constantemente novas maneiras de combater as infecções (BRACHMAN, 1992).

De acordo com pesquisas da WHO (2009), 5% a 15% de todos os pacientes internados desenvolvem IRAS. Além disso, a WHO calcula que, a cada 100 pacientes, 7, em países desenvolvidos, e 10, em países em desenvolvimento, adquiriram pelo menos alguma IRAS (WHO, 2014). Em contrapartida, uma pesquisa realizada pelo Conselho Regional de Medicina de São Paulo, CRM (2009), em parceria com o Ministério da Saúde, investigou 158 hospitais, escolhidos aleatoriamente pelo estado e, identificaram que em 92% dos hospitais os programas de controle não atendiam todos os pontos previstos na lei, sendo que 19% dos hospitais não possuíam uma Comissão de Controle de Infecções Hospitalares declarada formalmente.

COVID-19

No final de dezembro de 2019 ocorreu em Wuhan, na China, um surto de uma doença desconhecida que foi relacionada a uma pneumonia por causa também desconhecida. Diversos laboratórios independentes identificaram o agente causador dessa misteriosa pneumonia, como um novo coronavírus, SARS-CoV-2, causador da COVID-19 (CASCELLA *et al.*, 2021).

O SARS-CoV-2 tem tropismo pelas células epiteliais das vias aéreas humanas, infectando principalmente os pulmões. A COVID-19 é transmitida de pessoa para pessoa por meio de gotículas de saliva, espirro, tosse e catarro, acompanhada por contato pela boca, nariz ou olhos e por meio de objetos e superfícies contaminadas (MUNSTER *et al.*, 2020).

Os pacientes com sintomas leves apresentam frequentemente febre, tosse, dispneia, mialgias e fadiga. De França *et al*. (2021) estimam que aproximadamente 80% dos doentes desenvolvem doença leve, 14% doença grave e 5% doença crítica. Os doentes com quadro grave geralmente apresentam sinais e sintomas de pneumonia viral e podem evoluir para situações de Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA), insuficiência

cardíaca aguda, lesão renal aguda, infecção, sepse ou choque (DE FRANÇA et al., 2021).

Wu *et al*. (2020) ressaltam que pacientes graves com COVID-19 são suscetíveis a coinfecções bacterianas e fúngicas. As infecções secundárias bem como a resistência a antibióticos já foram relatadas em pacientes diagnosticados com COVID-19 desde o início da pandemia (VELLANO; DE PAIVA, 2020). O risco de morte causado diretamente pela ação inflamatória viral e a associação entre a infecção pelo SARS-CoV- 2 e as IRAS tendem a causar um agravamento no estado de saúde dos pacientes graves.

Com o aumento nos relatos de coinfecção este estudo teve como objetivo analisar as relações entre a COVID-19 e o desenvolvimento de IRAS, elencando os principais agentes envolvidos e os tipos de infecções.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão da literatura integrativa realizada entre maio e agosto de 2021, por meio de estudos publicados nas bases de dados LILACS, PubMed e SciELO. Os descritores utilizados foram: "*Coronavirus*", "COVID-19", "Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde", "IRAS" e "SARS-CoV-2". A partir disso, 26 artigos encontrados foram submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos em inglês, espanhol e português que abordavam o eixo temático da pesquisa, disponibilizados na íntegra e publicados nos anos de 2020 e 2021. Já os critérios de exclusão foram: artigos em idiomas diferentes dos supraci-tados, publicados em forma de resumo e com datas anteriores ao ano de 2020.

Após a seleção restaram 05 artigos, estes foram submetidos à leitura minuciosa para a realização coleta e análise de dados. Os resultados obtidos foram organizados em uma tabela comparativa e analisados descritivamente nas seguintes categorias: principais agentes e sítios relacionados à coinfecção por COVID-19 e IRAS e fatores envolvidos na relação entre COVID-19 e IRAS.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Principais agentes e sítios relacionados à coinfecção por COVID-19 e IRAS

Os estudos analisados indicaram maior incidência de IRAS bacterianas e/ou fúngicas em pacientes COVID-positivo internados em Unidades de Terapia Intensiva, sobretudo após o sétimo dia de infecção, quando comparados aos pacientes COVID-negativo também internados (BARDI *et al.*, 2021). Silva *et al.* (2021) observaram qua a presença de coinfecções aumentou o tempo de hospitalização e o risco de morte dos pacientes.

As infecções mais frequentes foram as infecções primárias de corrente sanguínea (31%), as infecções da corrente sanguínea relacionadas ao cateter (25%), as Pneumonias associadas ao ventilador (23%) e as Pneumonias Adquiridas em Hospital e, por fim, Traqueobronquites (10%). As infecções de corrente sanguínea são associadas a um alto risco de morte. Os agentes etiológicos mais frequentes relatados em cada tipo de infecção foram mostrados na **Tabela 13.1**.

Fatores envolvidos na relação entre COVID-19 e IRAS

O desenvolvimento de infecções nosocomiais foi significativamente associado a alguns fatores de risco como ao diabetes, ao uso de corticosteroides e à elevada pontuação no escore APACHE II, o qual estima a probabilidade de mortalidade dos pacientes.

Nos casos de infecções relacionadas à corrente sanguínea, primárias ou secundárias, houve evolução para choque séptico em 60% dos pacientes. Vale ressaltar que observou o aumento do escore SOFA, o que indica aumento na disfunção dos órgãos desses pacientes. (FERRANDO *et al.*, 2021).

Tabela 13.1 Tipos de infecções e agentes envolvidos

Infecções Primárias de Corrente Sanguínea	
Enterococcus faecium	43%
Enterococcus faecalis	21%
Estafilococos coagulase-negativos	11%
Infecções da Corrente Sanguínea Relacionadas ao Cateter	
Estafilococos coagulase-negativos	54%
Enterococcus faecium	17%
Candida albicans	17%
Pneumonias Associadas ao Ventilador	
Pseudomonas aeruginosa	38%
Staphylococcus aureus	24%
Pneumonias Adquiridas em Hospital/Traqueobronquite	
Pseudomonas aeruginosa	33%
Staphylococcus aureus	21%

Fonte: Adaptado de Ferrando, 2020; Grasseli, 2020; Buetti, 2021.

Os estudos demonstraram que a maior susceptibilidade às IRAS e o aumento da bacteremia em pacientes internados com COVID-19 pode estar associado à imunossupressão induzida pelo SARS-CoV-2, caracterizada principalmente pela linfopenia, fato que deixa os pacientes mais vulneráveis às infecções e aos microinfartos intestinais que ocorrem devido a distúrbios de coagulação, típicos da COVID-19, situação que favorece a formação de trombos, os quais contribuem com a proliferação e migração bacteriana (BUETTI *et al*., 2021).

Os dados demostraram que as IRAS estão correlacionadas à mortalidade de pacientes internados com COVID-19, 36% dos casos, principalmente naqueles que apre-sentavam outras complicações como a sín-drome do desconforto respiratório e elevada pontuação no escore APACHE II. Na maioria dos casos o tempo de internação em pacientes com SARS-CoV-2 e IRAS foi maior quando comparado aos outros pacientes (GRASSELLI *et al*., 2020), o que leva a um aumento na probabilidade de colonização por micro-organismos multirresistentes e o risco de infecção cruzada (RODRIGUES *et al*., 2009).

CONCLUSÃO

Diante dos dados apresentados, é evidente a correlação entre a infecção por SARS-CoV-2 e o aumento da incidência de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde. Logo, entender quais os microrganismos e os sítios de infecção mais frequentemente envolvidos nesse processo torna-se fundamental para o direcionamento de condutas e de terapêuticas adequadas, com o intuito de melhorar o prognóstico dos pacientes, reduzir morbimortalidade, reduzir o tempo de internação e os gastos, bem como evitar a indução de resistência bacteriana e fúngica.

Outros estudos deverão ser realizados, para aumentar o conhecimento dessas relações e para determinar melhores intervenções e abordagens de conduta e diagnóstico.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BARDI, T. *et al*. Infecções hospitalares associadas ao COVID-19 em unidade de terapia intensiva: características clínicas e evolução. European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. 2021; 40 (3): 495-502.

BRACHMAN, P. S. Epidemiology of nosocomial infections. BENNETT, J V. &, 1992.

BUETTI, N. *et al.* COVID-19 increased the risk of ICU-acquired bloodstream infections: a case–cohort study from the multicentric OUTCOMEREA network. Intensive care medicine, v. 47, n. 2, p. 180, 2021.

CASCELLA, M. *et al*., editor. Features, evaluation, and treatment of coronavirus (COVID-19). Florida: StatPearls; 2021.

CRM. Infecção Hospitalar – levantamento inédito mostra irregularidades nos PCIH. CREMESP, 2009. Disponível em: https://www.cremesp.org.br/?siteAcao=Jornal&id=1136

DE FRANÇA, B. C. *et al*. Principais sinais clínicos apresentados por pacientes Covid positivo. Revista de Casos e Consultoria, v. 12, n. 1, p. e25702-e25702, 2021.

FERRANDO, C. *et al*. Patient characteristics, clinical course and factors associated to ICU mortality in critically ill patients infected with SARS-CoV-2 in Spain: a prospective, cohort, multicentre study. Revista Española de Anestesiología y Reanimación (English Edition), v. 67, n. 8, p. 425, 2020.

GRASSELLI, G. *et al*. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. Jama, v. 323, n. 16, p. 1574, 2020.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portaria GM/MS n. 2.616. Dispõe sobre diretrizes e normas para a prevenção e o controle das infecções hospitalares. Brasília; 12 de maio de 1998. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/1998/prt2616_12_05_1998.html.

MUNSTER, V.J. *et al*. Um novo coronavírus emergindo na China - questões - chave para avaliação de impacto.New England Journal of Medicine, 2020.

PEREIRA, M. S. *et al*. A infecção hospitalar e suas implicações para o cuidar da enfermagem. Texto & Contexto Enfermagem, v. 14, n. 2, p. 250, 2005.

RODRIGUES, P. M. A. *et al*. Pneumonia associada à ventilação mecânica: epidemiologia e impacto na evolução clínica de pacientes em uma unidade de terapia intensiva. Jornal brasileiro de pneumologia, v. 35, p. 1084, 2009.

SILVA, D. L. *et al*. Fungal and bacterial coinfections increase mortality of severely ill COVID-19 patients. Journal of Hospital Infection, v. 113, n. 1, p. 145, 2021.

VELLANO, P. O.& DE PAIVA, M. J. M. O uso de antimicrobiano na COVID-19 e as infecções: o que sabemos. Research, Society and Development, v. 9, n. 9, p. e841997245, 2020.

WHO, World Health Organization *et al.* WHO guidelines on hand hygiene in health care: first global patient safety challenge clean care is safer care. 2009.

WHO, World Health Organization. Health care-associated infections Fact Sheet. 2014.

WU, C. *et al*. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. JAMA Internal Medicine, v. 180, n. 7, p. 934, 2020.

CAPÍTULO 14

CRIAÇÃO DE PROGRAMA OBSERVACIONAL EM CENTRO CIRÚRGICO DURANTE O COVID19: RELATO DE EXPERIÊNCIA

Palavras-chave: Centro cirúrgicos; Programa; Procedimentos cirúrgicos eletivos

HELENA CRISTINA RATTMANN[1]
JONY CARLOS KARVAT RATTMANN[2]

[1]Discente - Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Paraná.
[2]Médico – Universidade Federal do Paraná

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

A procura por estágios extracurriculares cresceu nas últimas décadas, cada vez mais, estudantes de medicina se dedicam na criação de currículos paralelos aos oferecidos por suas instituições de ensino por notarem a necessidade de aperfeiçoar habilidades práticas. No entanto, por causa da pandemia do COVID19 muitas dessas oportunidades deixaram de ser viáveis, já que grandes centros passaram a ser referência no atendimento do coronavírus, com essa lacuna para ser preenchida, foi criado o programa observacional de cirurgia em uma clínica privada para que os alunos pudessem acompanhar cirurgias eletivas e entender que o cotidiano de um centro cirúrgico vai muito além da mesa de operação.

O objetivo deste estudo foi relatar a experiência de uma acadêmica de medicina no processo de criação e modelagem de um programa observacional de cirurgias eletivas em uma cidade do interior e como essa oportunidade mudou a visão sobre a rotina de profissionais da área da saúde e seus pré conceitos sobre o que era o ato cirurgico.

MÉTODO

ELABORAÇÃO E MODELAGEM

A elaboração e modelagem do programa começou com uma revisão narrativa para ir a fundo sobre os pilares que deveriam ser obrigatórios em um programa observacional de cirurgia. A revisão realizada no período de janeiro de 2021, por meio de pesquisas nas bases de dados dos currículos oferecidos por faculdades americanas como: *Vanderbilt Observational Services Harvard Extension School e Student Observer of Clinical Care Program at Johns Hopkins* Hospital e hospitais como *Massachusetts General* Hospital. Foram utilizados os descritores: "*Observership Program, Surgical Observership, International Observership Program*". Desta busca foram encontrados 13 universidades e hospitais que forneciam programas observacionais, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram universidades e hospitais que possuíam programas observacionais e, que parte destes era realizada dentro de centros cirúrgicos, programas que tivessem critérios de seleção, programação bem definida e que fossem realizados por uma parceria entre uma universidade e um hospi-tal, podendo ser universitário ou não. Os crité-rios de exclusão foram: programas estrita-mente clínicos, programas focados em médi-cos já formados, programações muito especí-ficas e que não fossem realizados por uma parceria entre universidades e hospitais.

Após os critérios de seleção restaram 08 programas a serem analisados, com isso foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados ao conselho hospitalar da clínica privada onde o programa seria realizado, para que o projeto com duração, horas diárias a serem cumpridas pelos alunos, atividades e cirurgias a serem observadas, fosse elaborado baseado nos programas internacionais já existentes.

Posteriormente a aprovação do conselho hospitalar sobre esse primeiro estudo, um cronograma base foi feito para que a acadêmica de medicina que se propôs a criar o programa pudesse seguir ao longo do mês de fevereiro e adaptar todo o roteiro a realidade local.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Durante os três meses iniciais do ano de 2021 a criação do programa foi feita em conjunto com a equipe multiprofissional do

centro cirúrgico, foram abordadas rotinas de zeladores, técnicas de enfermagem, enfermeiras, anestesistas, cirurgiões, gestores hospitalares e dos próprios pacientes no pré e pós operatório até que o programa fosse aprovado pelo conselho geral da clínica.

No percorrer desse caminho pôde-se acompanhar desde a preparação de salas para procedimentos até momentos críticos das cirurgias realizadas na clínica, além disso puderam conhecer como a gestão hospitalar é feita. Também houve momentos de *hands on*, onde houve a instrumentação de cirurgias de estrabismo e catarata e a entrada paramentada em cirurgias de flebectomia e mastopexias. Também conseguiram assistir procedimentos singulares como a colocação de anel oftalmológico com técnica manual de 330° e técnica de enxerto dermoadiposo para reposição de volume orbitário.

A possibilidade de acompanhar os bastidores de um centro cirúrgico por tanto tempo foi uma oportunidade única que fez com que a percepção de como funciona uma cirurgia fosse completamente alterada. A experiência de quando o aluno entra na sala de cirurgia quando o paciente já está na mesa e sai juntamente com o cirurgião é completamente diferente do cotidiano do centro cirúrgico em si. A paixão pela cirurgia durante a faculdade é construída com momentos breves como aulas de técnica operatória e estágios optativos, que não proporcionam essa visão do geral, que exige tempo e constância para que seja observada. A vivência foi muito além de acompanhar cirurgias e participar ativamente de procedimentos, incluiu análise de mercado para implementação do programa e estudos sobre o que poderia ou não ser feito, ou seja, a gestão foi constantemente exercitada.

APLICANDO A REALIDADE LOCAL

Após a parte teórica ser aprovada e o programa ter sido elaborado a partir das pesquisas supracitadas, tendo o suficiente para sair do papel, foi iniciado o trabalho de adaptação de programas internacionais para a realidade brasileira e do interior do país, com isso o cotidiano do centro cirúrgico foi acompanhado ao longo do primeiro trimestre de 2021. Toda rotina passou a ser observada para saber em qual momento os alunos poderiam entrar em cirurgia e fazer perguntas, quais as situações críticas deveriam ser explicadas anteriormente ao início do programa e quais seriam as exigências para a seleção desses acadêmicos.

Além disso, notou-se que muito do que funcionava no papel não era prático. Após esses ajustes foi então feito um programa base para ser testado com acadê-micos de medicina a partir do quinto período, no caso, que já estivessem na fase clínica da faculdade.

DO TESTE INICIAL AO INÍCIO DO PROGRAMA

Para definir se o programa seria bem aderido pela comunidade estudantil foram selecionados quatro acadêmicos de três faculdades diferentes no mesmo semestre letivo para acompanharem durante cinco dias o centro cirúrgico, seguindo um cronograma e um *checklist* que deveriam ser cumpridos durante esse período, por exemplo, os alunos deveriam saber ao final: requisitos básicos sobre anestesia e esterilização, número de luva correspondente e como colocá-la de maneira correta, como paramentar para entrar em campo e como se portar dentro de uma sala

cirúrgica. Ao longo desse primeiro mês os alunos foram acompanhados de perto e foram questionados pela elaboradora do programa sobre o que poderia ser aprimorado, o que seria interessante ser incluído no programa e o que mais acrescentou em toda experiência. Ao final, os alunos que participaram do teste demonstraram interesse suficiente para que o programa fosse considerado viável e, com isso foi visto que o programa poderia ser implementado e o processo seletivo passou a ser elaborado.

DO PROCESSO DE SELEÇÃO

Quando o processo de seletivo passou a ser elaborado muitas alternativas foram consideradas, como entrevistas e provas, e chegou-se à conclusão de que a maneira mais justa de seleção seria através do currículo *lattes*, carta de recomendação, comprovante de matrícula e motivo pelo qual o acadêmico gostaria de participar do programa. Foi convencionado um e-mail para que todas as documentações necessárias fossem encaminhadas, após esse processo, uma análise minuciosa de todo material enviado é feita e os alunos são selecionados por disponibilidade de data e compatibilidade com a política da empresa.

Após a seleção, os candidatos deveriam assinar termos de confidencialidade e juramento baseado no código de ética nacional para estudantes de medicina, além de precisar apresentar carteira de vacinação em dia no primeiro dia do programa.

DA PARCERIA COM UMA INSTITUIÇÃO DE ENSINO SUPERIOR

Com o sucesso inicial do programa, viu-se necessário um lastro que permitisse que os alunos conseguissem validar as horas obtidas com o projeto, para que isso fosse possível foi feita uma parceria com uma faculdade local e uma liga acadêmica de medicina, assim o programa passou a ser de extensão dos alunos vinculados a liga. Essa situação se fez possível, pois o programa baseava-se no tripé pesquisa, ensino e extensão, o mesmo que fundamenta a liga acadêmica, com isso foi viável que a presidência da liga realizasse essa incorporação do projeto. É importante Salientar que, ambos os planos possuíam um mesmo grupo de idealizadores e, com isso a comunicação tornou-se mais fácil e se fez mais plausível que um virasse uma extensão do outro.

DOS AJUSTES REALIZADOS DURANTE O TRAJETO

A princípio, o programa funcionaria durante todos os meses do ano, recebendo um aluno por semana, o dia todo. A decisão de receber duplas foi feita após algumas semanas quando se notou que o desempenho dos acadêmicos era potencializado quando tinham outro acadêmico com quem debater questionamentos, além de possuírem maior iniciativa quando encorajados por outro colega. Em relação a duração do programa, no início o aluno participaria do projeto apenas uma vez, durante cinco dias da semana com uma carga horária de cinco horas por dia, o que garante um certificado de vinte cinco horas vinculado a uma faculdade parceira e seriam recebidos alunos ao longo de todas as semanas do mês.

No entanto, para evitar o desgaste dos colaboradores optou-se por manter o programa funcionando as quatro semanas apenas nos meses de janeiro, julho e dezembro por causa dos recessos universitários e, nos demais meses, ficou restringindo apenas dois alunos por mês durante apenas uma semana, em relação a duração, um sexto dia útil foi incluído no programa, pois os próprios aca-

dêmicos acabavam voltando ao centro cirúrgico por convite de médicos que haviam acompanhado ao longo da semana e muitas vezes ficavam sem programação definida, por isso, foi decidido incluir e padronizar essas horas a mais, assim todos os alunos poderiam ter uma experiência parecida.

Outra mudança que agregou foi que através da liga acadêmica os alunos passaram a ter momentos *hands on* como aulas sobre sutura básica dentro do ambiente do centro cirúrgico em momentos oportunos e em grupos pequenos com materiais sintéticos. A seleção foi algo que se manteve inalterado durante todo o tempo, assim como o checklist sobre o que deve ser visto ao longo das horas dentro das salas de cirurgia. Sobre as taxas de adesão ao programa, foi decidido por unanimidade que nesse primeiro momento estas não seriam cobradas, já que o aspecto econômico de todos foi prejudicado durante a pandemia do COVID19 e o objetivo do projeto em questão vai muito além da arrecadação financeira, que acaba sendo irrisória para a instituição.

DO SALDO FINAL DO PROGRAMA

O início oficial do programa foi no dia 24/04/2021 e desde então mais de vinte e quatro alunos de mais de 9 faculdades públicas e privadas de todo o Brasil passaram pelo centro cirúrgico da clínica que abraçou o projeto. A equipe multiprofissional do centro cirúrgico foi instruída e capacitada antes dessa data, para que o programa tivesse sucesso, assim quando o primeiro aluno se apresentou para o programa um roteiro já existia para que fosse seguido sem atrapalhar a rotina pré-existente de zeladores a cirurgiões, proporcionando um engajamento desses profissionais no programa e tornando-o ainda mais especial.

CONCLUSÃO

Com este relato de experiência é possível inferir que a busca pelo currículo paralelo é cada vez mais necessária para que os acadêmicos tenham embasamento prático para tomada de decisão sobre suas futuras carreiras. Com isso a procura por programas extracurriculares bem estruturados como foi notado no próprio projeto demonstrado nesse relato, tende a ser mais do que o suficiente para manter um fluxo constante de acadêmicos realizando o programa.

A oportunidade de modelagem de um programa que tem o poder de fazer com que as pessoas vejam uma mesma situação por uma ótica diferente, por si só, já é uma vivência singular que deveria ser experimentada por todos, tomar a frente de seus próprios projetos e fazer com que eles saiam do papel e transformem a experiencia universitária de outros deveria ser algo incentivado, assim poderia existir a disposição de diversos programas prontos para serem explorados por todo território brasileiro. Novos estudos podem ser realizados nas mais diversas realidades, para que de maneira consciente o modelo possa ser replicado e aplicado, proporcionando a acadêmicos de todos os locais uma imersão dentro de centro cirúrgicos de norte a sul do país.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

PERES CM, ANDRADE AS, GARCIA SB. Atividades Extracurriculares: Multiplicidade e Diferenciação Necessárias ao Currículo. Revista Brasileira de Educação Médica, [*s. l.*], 2007.

TAQUETTE SR, COSTA-MACEDO LM, ALVARENGA FBF. Currículo paralelo: Uma realidade na formação dos estudantes de medicina da Uerj. REVISTA BRASILEIRA DE EDUCAÇÃO MÉDICA, [*s. l.*], 2003.

INTERNATIONAL Observers. [*S. l.*], [20-]. Disponível em: <https://www.uab.edu/medicine/international/international-scholars/observership>. Acesso em: 2 set. 2021.

STUDENT Observer of Clinical Care Program at Johns Hopkins Hospital. [*S. l.*], [20-]. Disponível em: <https://studentaffairs.jhu.edu/preprofadvising/wp-content/uploads/sites/33/2017/09/Hopkins-Clinical-Observership.5.19.pdf>. Acesso em: 2 set. 2021.

STUDENT Observership Procedures. [*S. l.*], [20-]. Disponível em: <https://www.bumc.bu.edu/isep/observership/>. Acesso em: 2 set. 2021.

UNDERGRADUATE International Observership Program. [*S. l.*], [20-]. Disponível em: <https://medicine.uic.edu/education/international-education/students/international-visiting-students/observership-program/>. Acesso em: 2 set. 2021.

VANDERBILT Observational Services. [*S. l.*], [20-]. Disponível em: <https://www.vumc.org/observational-services/>. Acesso em: 2 set. 2021.

CAPÍTULO 15

COVID-19 E INFERTILIDADE MASCULINA: UMA REVISÃO DA LITERATURA

Palavras-chave: COVID-19; Fertilidade masculina; Infertilidade masculina.

BÁRBARA DALRI ANDREGHETONI[1]
GUSTAVO LUIZ SGROTT[2]
MARIA ANTÔNIA SILVA DA CUNHA[3]
MARY ANNE PASTA DE AMORIM[4]

[1]Discente – Medicina na Universidade Regional de Blumenau
[2]Discente – Medicina na Universidade Regional de Blumenau
[3]Discente – Medicina na Universidade Regional de Blumenau
[4]Docente – Departamento de Medicina da Universidade Regional de Blumenau

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

Com o surgimento de diversos casos de pneumonia na cidade chinesa de Wuhan, em dezembro de 2019, a Organização Mundial da Saúde (OMS) foi alertada do que viria posteriormente a ser confirmada pelas autoridades chinesas como uma infecção por uma nova cepa do coronavírus, o SARS-CoV-2. A doença oriunda deste vírus, a COVID-19, foi decretada em março de 2020 como uma pandemia de alto risco global. Atualmente, sabe-se que esta doença pode afetar múltiplos órgãos, incluindo, além do sistema respiratório, o sistema nervoso, o sistema renal, o sistema gastrointestinal, entre outros (ABDEL-MONEIM, 2021). Entretanto, os impactos que a infecção por COVID-19 pode causar no sistema reprodutor masculino e, consequentemente, no potencial reprodutor do homem como prejuízos quanto a fertilidade masculina, por exemplo, são incertos.

A infertilidade é definida, pela OMS, como uma doença em que há dificuldade em conseguir uma gravidez passados 12 meses ou mais de relações sexuais regulares sem qualquer uso de anticoncepção. Estima-se que em cerca de 30% dos casos é causada apenas por fatores masculinos (BVS, 2014; WHO, 2020).

A hipótese de que danos ao sistema reprodutor masculino pudessem ocorrer vêm do passado, quando ocorreu o surto do SARS-CoV (ZADEH; ARAB, 2021), o qual trouxe complicações para o órgão masculino, sendo visto casos de orquite testicular, destruição de células germinativas, infiltração leucocitária e diminuição ou ausência de espermatozoides no túbulo seminífero (ABDEL-MONEIM, 2021) em indivíduos que contraíram o SARS-CoV. Desta forma, a similaridade entre o SARS-CoV e SARS-CoV-2, sendo que ambos utilizam receptores da enzima conversora de angiotensina 2 para adentrar na célula (MONTANO *et al.*, 2021), e que tais receptores estão presentes de forma abundante nos testículos (ABDEL-MONEIM, 2021; MONTANO *et al.*, 2021), levantou-se a suspeita de possíveis danos ao sistema reprodutor masculino.

Sendo assim, no que se refere à saúde reprodutiva masculina, ao reconhecer as semelhanças entre as manifestações clínicas do atual vírus SARS-CoV-2 com as causadas por um outro vírus da mesma família no passado, bem como os potenciais efeitos negativos que a infecção por este pode causar, esta revisão objetiva examinar e sintetizar a literatura atual quanto a correlação entre COVID-19 e infertilidade masculina, tal qual ao modo que a doença pode afetar o sistema reprodutor masculino e suas especificidades

MÉTODO

O método utilizado para a produção desta revisão utilizou-se dos seguintes descritores: “COVID-19”, “Fertilidade masculina” e “Infertilidade masculina”, considerando que as bases de dados virtuais utilizadas foram PubMed e SciELO. A análise de dados seguiu critérios de inclusão baseados na temática proposta pela vigente pesquisa, sendo (1) estudos publicados exclusivamente no ano de 2021, incluindo publicação eletrônica, (2) que possuíam texto completo disponível *online*, (3) publicados nos idiomas inglês ou português e (4) que abordassem aspectos que correlatam a infecção por COVID-19 e infertilidade masculina.

Seguidamente ao achado de 103 artigos, foram excluídos 31 artigos repetidos, bem como artigos que não contemplassem as causalidades de COVID-19 e infertilidade em homens, não abordassem o público-alvo do presente estudo, que tratassem de homens previamente inférteis à pandemia e opções de tratamento para homens inférteis, tal qual

estudos que não foram realizados no período supracitado e publicados em outros idiomas.

Posteriormente à análise, a amostra final contou com 27 artigos, todos em inglês e disponíveis no portal de pesquisa PubMed. Sobre o material encontrado, não houve um período do ano com maior número de publicações, sendo igualmente distribuído ao longo dos meses. Ademais, a maioria dos estudos selecionados são artigos originais, contabilizando 17 artigos originais e 10 revisões de literatura.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Alguns achados se destacaram após a leitura dos artigos selecionados. Dentre eles, serão citadas as principais manifestações clínicas, as quais até o momento se sabe que podem ocorrer de forma multifatorial, visto que o acometimento no trato genital masculino pode ser causado tanto pela infecção direta do vírus SARS-CoV-2, quanto pelos efeitos indiretos devido a resposta corporal.

Sendo assim, a seguir serão discorridos e apresentados os principais achados no sistema reprodutor masculino decorrente da infecção pelo coronavírus, e como estes podem afetar a fertilidade masculina.

Principais manifestações clínicas no sistema reprodutor masculino

Orquite

O desenvolvimento de orquite no homem devido a infecções por patógenos da família CoV já foi documentado (ZADEH & ARAB, 2021), o que levanta ainda mais as suspeitas no caso da nova pandemia do novo SARS-CoV-2 (ABDEL-MONEIM *et al.*, 2021; ZADEH & ARAB, 2021; BORGES *et al.*, 2021; LEE; A MOK; CHUNG, 2021; SELVARAJ *et al.*, 2021; SHARMA *et al.*, 2021; PATEL *et al.*, 2021). Estudos tem demonstrado que existe a chance do desenvolvimento de orquite, com alguns pacientes tendo relatado desconforto testicular (ABDEL-MONEIM *et al.*, 2021; BORGES *et al.*, 2021; ZADEH & ARAB, 2021; LIU *et al.*, 2021; MOSHREFI *et al*, 2021), porém, a causa certa desse sintoma ainda é incerta, há algumas hipóteses, as quais variam de problemas inflamatórios e até de coagulação. Estudos tem demonstrado predominantemente que o desenvolvimento da orquite ocorreria por processos inflamatórios causados pela indução de citocinas pró-inflamatórias, com participação das células de Leydig e Sertoli, o que causaria o recrutamento de células imunes periféricas como macrófagos e linfócitos T (ABDEL-MONEIM *et al.*, 2021; ROYCHOUDHURY *et al.*, 2021; TUR-KASPA *et al.*, 2021; MOSHREFI *et al.*, 2021; XU *et al.*, 2021). Portanto, parte do dano ocorreria de uma resposta autoimune.

Porém, de forma concomitante à essa resposta imune, tem se especulado que parte do dano ocorreria por problemas vasculares, como no estudo que mostrou a existência de microtrombos, o qual afetaria a vascularização dos testículos (ABDEL-MONEIM *et al.*, 2021; ZADEH & ARAB, 2021; ROYCHOUDHURY *et al.*, 2021; PATEL *et al.*, 2021). Tendo isso em mente, pacientes que apresentaram esse quadro de desconforto escrotal e orquite, acabaram por apresentar edema, danos aos túbulos seminíferos e às células tubulares como também redução das células de Leydig e infiltração linfocitária (ABDEL-MONEIM *et al.*, 2021; BORGES *et al.*, 2021; PATEL *et al.*, 2021; MOSHREFI *et al.*, 2021).

Porém, é importante salientar que existe uma proteção natural contra infecções nos testículos, a qual é chamada de barreira he-

mato-testicular, que é feita a partir das junções oclusivas das células de Sertoli. Assim, fazendo com que processos infeciosos não tragam danos ao sistema reprodutor masculino. Mas, alguns vírus tem sido capazes de quebrar essa barreira e causar diversos tipos de danos. Exemplos de vírus capazes de fazer isso são: o vírus da Caxumba, Zika, HIV, entre outros (ABDEL-MONEIM *et al.*, 2021; PATEL *et al.*, 2021; MOSHREFI *et al.*, 2021; ERBAY *et al.*, 2021; XU *et al.*, 2021; PIKE *et al.*, 2021.). Por fim, como já citado, o tecido testicular é rico em receptores da enzima conversa de an-giotensina 2 (ABDEL-MONEIM *et al.*, 2021; MONTANO *et al.*, 2021; MENG *et al.*, 2021; PATEL *et al.*, 2021), o que tornaria a barreira hemato-testicular passível de ataques do vírus da SARS-CoV-2.

Alterações hormonais

Outra alteração que tem se mostrado presente em pacientes diagnosticados pela COVID-19 e que pode afetar negativamente a fertilidade masculina, é a variação hormonal. Estudos tem mostrado que em pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 apresentaram níveis reduzidos de testosterona sérica e dihidrotestosterona, e aumentos significativos de hormônio luteinizante (LH) (ABDEL-MONEIM *et al.*, 2021; BORGES *et al.*, 2021; ZADEH & ARAB, 2021; ROYCHOUDHURY *et al.*, 2021; TURKASPA *et al.*, 2021; LIU *et al., 2021;* SELVARAJ *et al*, 2021; PATEL *et al.*, 2021; MOSHREFI *et al.*, 2021; MOSLEH *et al.*, 2021; KOÇ; KESEROğLU, 2021; XU *et al.*, 2021). O que tem impactos clínicos significativos, uma vez que, a partir desses achados, tem se mostrado que homens que apresentam essas alterações tem maiores riscos de hospitalização (ABDEL-MONEIM *et al.*, 2021; BORGES *et al.*, 2021; ZADEH & ARAB, 2021) e hipogonadismo (ABDEL-MONEIM *et al.*, 2021; BORGES *et al.*, 2021; ZADEH & ARAB, 2021; TURKASPA *et al.*, 2021; SELEK, *et al., 2021;* GOMES *et al.*, 2021). Ainda não se sabe muito bem como essas alterações ocorrem, porém, a principal hipótese seria relacionada à achados de danos ao hipotálamo causados pela infecção da COVID-19 (ZADEH & ARAB, 2021; SELVARAJ *et al.*, 2021; MOSHREFI *et al.*, 2021), o que levaria a uma desregulação no eixo hipotálamo-hipófise-gonadal (ABDEL-MONEIM *et al.*, 2021; ZADEH & ARAB, 2021; OYCHOUDHURY *et al.*, 2021; SELEK, *et al.*, 2021; LIU *et al.*, 2021; SELVARAJ *et al*, 2021; MOSHREFI *et al.*, 2021). É importante ressaltar que esse eixo age de forma muito dinâmica, por tanto, a desregulação poderia ocorrer por várias razões, como pela própria infecção do vírus, como resposta aos medicamentos utilizados, e também por fatores psicológicos como o estresse em resposta ao quadro infeccioso (ZADEH & ARAB, 2021; ROYCHOUDHURY *et al.*, 2021; SELEK, *et al.*, 2021). Assim, alterações nesse eixo levaria à problemas relacionados à espermatogênese e esteroidogênese.

Dessa forma, também tem sido pressuposto que a redução na produção da testosterona não seria apenas pela desregulação do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal, havendo também relação com as células de Leydig (ZADEH & ARAB, 2021; LEE et al, 2021; MOSHREFI *et al.*, 2021; MOSLEH *et al.*, 2021; XU *et al.*, 2021), as quais são responsáveis pela produção de hormônios sexuais, e como foi dito anteriormente, durante a infecção pelo SARS-CoV-2, muitos danos podem ocorrer nessas células, levando à destruição.

Porém, é necessário reforçar que a forma que todos esses processos ocorrem ainda é

incerta, e alguns estudos tem tido resultados contraditórios, o que ressalta a necessidade mais estudos.

Efeitos no parâmetro do sêmen

Até o momento, sabe-se que o vírus SARS-CoV-2 pode estar presente nos fluidos corporais e nas fezes, entretanto, os achados quanto a presença deste no trato reprodutor masculino e no sêmen ainda são controversos, o que leva a um aumento da preocupação quanto a mais uma forma de transmissão (ABDEL-MONEIM, 2021; TUR-KASPA *et al.*, 2021; LEE, 2021; GACCI *et. al.*, 2021; BEST *et al.*, 2021). Além disso, a rota de entrada do vírus no sêmen ainda não é completamente elucidada e, por enquanto, apenas hipóteses tentam explicar este processo. Uma delas sugere que a entrada pode ocorrer através da barreira hemato-testicular, a qual se encontraria acometida na presença de uma infecção viral sistêmica e/ou orquite induzida pelo vírus, facilitando a disseminação deste no sêmen (ROYCHOUDHYR *et al.*, 2021; TUR-KASPA *et al.*, 2021; MOSHREFI *et al.*, 2021; PIKE *et al.*, 2021; BEST *et al.*, 2021). Já outra hipótese levanta o questionamento da possibilidade de um vírus tão grande, como o SARS-CoV-2, o qual mede de 70 a 90 nm, ultrapassar esta mesma barreira e, por isso, sugere que a contaminação de sêmen poderia ocorrer por outros fluidos corporais (BORGES *et al.*, 2021).

Sendo assim, levanta-se questionamentos a respeito da presença ou não do vírus no sêmen, e como seus efeitos podem comprometer a fertilidade. Para tanto, a análise do parâmetro do sêmen de acordo com o manual publicado pela Organização Mundial da Saúde, de 2010, parece ser uma ferramenta importante na investigação do provável comprometimento da fertilidade masculina (GACCI *et. al.*, 2021).

Em estudos em que não se verificou a presença do RNA do vírus no sêmen, bem como nos estudos em que se verificou a presença, os pacientes avaliados, os quais estavam nos estados agudo, moderado e grave da doença, ou já recuperados, foi verificado prejuízo nos parâmetros do sêmen em ambos os casos (ABDEL-MONEIM, 2021; LEE, 2021). Estes efeitos nega-tivos estão relacionados com a diminuição no volume do sêmen, da concentração de esperma, da motilidade espermática, da contagem total de espermatozoides, da porcentagem de espermatozoides móveis e, especialmente, maior número de espermatozoides em fragmentação do DNA, sendo este último de grande importância na infertilidade masculina (ABDEL-MONEIM, 2021; TUR-KASPA *et al.*, 2021; GACCI *et. al.*, 2021; ZADEH, 2021; LIU *et al.*, 2021; PATEL *et al.*, 2021; MOSHREFI *et al.*, 2021; KOÇ; KESE-ROğLU, 2021; ERBAY *et al.*, 2021).

Vale salientar que alguns estudos em que o SARS-CoV-2 não foi encontrado nas amostras de sêmen ou biópsias testiculares, é sugerido que a probabilidade de que uma infecção testicular ocorra na fase inicial e sintomática da doença é baixa, porém, não deve ser descartada (ABDEL-MONEIM, 2021). Não obstante, outros estudos indicam que é possível que o vírus esteja no sêmen nas formas mais graves ou agudas da doença, ou seja, quando a carga viral está mais alta no sangue, levando a maiores chances de atingir outros órgãos e fluidos do corpo (BORGES *et al.*, 2021; ERBAY *et al.*, 2021; XU *et al.*, 2021; PIKE *et al.*, 2021; BEST *et al.*, 2021).

Além do mais, tem-se ainda que há outros fatores que poderiam alterar os parâmetros do sêmen e, portanto, a fertilidade masculina. Estes estariam ligados ao Sistema Nervoso Cen-

tral, e influenciariam indiretamente de forma negativa este aspecto (ZADEH; ARAB, 2021). Neste caso, estudos apontam que os estressores psicológicos como medo, mau humor, ansiedade, estresse e depressão, seriam capazes de afetar certos fatores contabilizados no parâmetro seminal, como os já supracitados (ROYCHOUDHYR *et al.*, 2021). Os efeitos sobre o sêmen estão relacionados a uma maior secreção de cortisol e prolactina, menor secreção de globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG), desregulação do núcleo paraventricular (PVN) do hipotálamo, o que leva ao aumento do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) e, consequentemente inibição da secreção do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) (ZADEH, 2021).

Sendo assim, ressalta-se que a existência ou não do vírus SARS-CoV-2 nas amostras de sêmen até o momento é incerta, sendo necessário mais coletas e análises do sêmen, correlacionando com disfunções espermáticas e infertilidade a longo e curto prazo, além do tempo de sobrevivência, disseminação e concentração viral no sêmen (BORGES *et al.*, 2021; ZADEH, 2021; SHARMA *et al.*, 2021; MONTANO *et al.*, 2021). No entanto, não se exclui que as alterações nos parâmetros do sêmen de fato ocorram (PIKE *et al.*, 2021).

Ademais, juntamente com outros achados como a coexistência de um quadro de alteração dos parâmetros do sêmen, orquite e alterações hormonais masculinos, sugere-se que há maior possibilidade de que a infecção pelo vírus pode levar a infertilidade.

Receptores SARS-CoV-2 no trato masculino

É notório o conhecimento de que o principal receptor do vírus SARS-CoV-2 nas células-alvo do hospedeiro seja o receptor da enzima conversora da angiotensina 2 (ECA2). Este receptor está expresso em diversos órgãos do corpo humano, no entanto, órgãos que expressam níveis mais altos de ECA2 são alvos potenciais para infecção pelo vírus, como é o caso do cérebro, coração, pulmões, rins, fígado, intestino e órgãos reprodutivos como os testículos (ABDEL-MONEIM, 2021; BORGES *et al.*, 2021; ERBAY *et al.*, 2021; BEST *et al.*, 2021). Devido a este fato, sugere-se que sistema reprodutor masculino pode ser um alvo direto na infecção do SARS-CoV-2, visto que o vírus, então, se tornaria capaz de invadir os testículos através destes mesmos receptores e, posteriormente causar impactos negativos no trato genital masculino, ao provocar uma resposta inflamatória neste órgão e, conjuntamente a outros fatores como febre decorrente da infecção por COVID-19, tempestade de citocinas e linfopenia, resultar em alterações testiculares (ABDEL-MONEIM, 2021; BORGES *et al.*, 2021; XU *et al.*, 2021).

A expressão de ECA2, nas células testiculares é fortemente detectada em células do ducto seminífero, espermatogônias, células de Leydig, células germinativas primordiais e células de Sertoli, visto que se encontrou um nível mais elevado de RNAm de ECA2 nas células supracitadas (ABDEL-MONEIM, 2021; MONTANO *et al.*, 2021; ROYCHOUDHYR *et al.*, 2021; LEE, 2021; SELEK, 2021; LIU *et al.*, 2021; SELVARAJ *et al.*, 2021; SHARMA *et al.*, 2021; GOMES *et al.*, 2021).

Em condições fisiológicas, a ECA2 atua controlando a esteroidogênese e espermatogênese, modulando a síntese de testosterona e regulando o sistema regulatório vascular do órgão, com objetivo de equilibrar o volume do fluido intersticial através do controle da conversão de angiotensina II a angiotensina I, o que acontece principalmente nas células de

Leydig. Em pacientes com COVID-19, a ECA2 desempenha um papel de proteína receptora para proteína spike 1 do SARS-CoV-2, e altos níveis de receptor ECA2 foram encontrados em homens infectados com a doença ao mesmo passo em que se encontrou danos aos túbulos seminíferos, diminuição das células de Leydig, inflamação moderada de linfócitos e comprometimento da espermatogênese, o que poderia explicar, portanto, a ocorrência da infecção pelo vírus nos testículos e seus desdobramentos (ABDEL-MONEIM, 2021; ZADEH, 2021; SELEK, 2021; SHARMA *et al*., 2021; MOSLEH *et al*., 2021; PIKE *et al*., 2021).

Sendo assim, considerando que a expressão testicular de ECA2 nos pacientes infectados é alta, o SARS-CoV-2 entraria pela rota de circulação no interstício testicular, principalmente quando a carga viral estaria mais alta no sangue, afetando, primeiramente, as células de Leydig e estas células afetadas pela infecção teriam o seu papel prejudicado, ou seja, diminuição da produção de testosterona e danificação das células do ducto seminífero (ABDEL-MONEIM, 2021).

Ademais, outro efeito do aumento da expressão de ECA2 induzido pelo SARS-CoV-2 e seu processo inflamatório seria a ativação de uma resposta autoimune ocasionada pela liberação de citocinas pró-inflamatórias pelas células de Leydig e células de Sertoli, pois o receptor de ECA2, estando bloqueado pela presença do vírus, não consegue converter as angiotensinas específicas, assim, o excesso das angiotensinas causa inflamação com produção excessiva de citocinas como a interleucina-6 (IL-6), levando a uma infiltração de leucócitos no testículo, lesão do epitélio seminífero, ruptura da barreira sanguínea do testículo e, consequentemente, orquite autoimune e formação de anticorpos anti-espermatozoides (ABDEL-MONEIM, 2021; MONTANO *et al.*, 2021). Por fim, também foi observado que uma maior expressão de ECA2 ocorre em pacientes mais jovens, principalmente em indivíduos na idade de sua maior atividade reprodutiva, por volta dos 30 anos de idade, levando a possibilidade de que homens mais jovens infectados pelo COVID-19 estariam mais susceptíveis a danos testiculares quando se comparado a homens mais velhos infectados (ABDEL-MONEIM, 2021; MONTANO *et al.*, 2021; ROYCHOUDHYR *et al.*, 2021; SHARMA *et al*., 2021; GOMES *et al*., 2021; MOSHREFI *et al*., 2021; MOSLEH *et al*., 2021; ERBAY *et al.*, 2021).

Outrossim, demonstrou-se que o vírus SARS-CoV-2 se utiliza de mais um receptor para entrar nas células hospedeiras de forma efetiva, a serina protease transmembrana 2 (TMPRSS2). Esta enzima, que também está presente em diversos órgãos do corpo humano como pulmão, glândula salivar, tireoide, pâncreas, rim e fígado, bem como em muitos tecidos masculinos como ducto deferente, epidídimo, vesícula seminal e próstata, desempenha um papel de protease, ou seja, atua clivando a proteína S do vírus, permitindo a fusão da membrana do vírus com a membrana da célula hospedeira, facilitando a entrada do vírus na hospedeira e a propagação viral por meio da interface com o receptor ECA2 na célula hospedeira (ABDEL-MONEIM, 2021; BORGES *et al*., 2021; ZADEH, 2021; ROYCHOUDHYR *et al.*, 2021; SELEK, 2021; SHARMA *et al.*, 2021; GOMES *et al*., 2021; MOSHREFI *et al*., 2021). É expressa nas espermatogônias, células de Leydig e células de Sertoli, as quais também possuem receptores de ECA2, o que significa que estas células formam uma poten-cial rota de entrada do SARS-CoV-2 neste sistema. O mecanismo esperado, portanto, é que o vírus se ligue tanto a ECA2 quanto a TMPRSS2, no tecido

testicular, para causar os danos da infecção (ABDEL-MONEIM, 2021; MONTANO *et al.*, 2021; BORGES *et al.*, 2021).

Isto posto, sugere-se que o vírus SARS-CoV-2 necessita da expressão de ECA2 e TMPRSS2 para a atividade viral, sendo que altos níveis de ECA2 na superfície celular do tecido testicular aumenta o risco de infecção local pelo vírus e a presença de TMPRSS2 no tecido reprodutor masculino também desempenha um papel importante na mediação da entrada deste (ZADEH, 2021; ROY-CHOUDHYR *et al.*, 2021; SELEK, 2021; PATEL *et al.*, 2021; ERBAY *et al.*, 2021). Desta forma, propõe-se que a invasão viral direta de SARS-CoV-2 por meio de receptores ECA2 e TMPRSS2, ou até mesmo indiretamente por meio da resposta inflamatória, podem causar lesões nos testículos, disfunção da espermatogênese testicular e redução da contagem de espermatozoides, o que poderia afetar, por consequência, a função reprodutiva masculina com subsequente prejuízo na fertilidade. No entanto, mais estudos são necessários para avaliar os padrões de expressão das proteínas ECA2 e TMPRSS2 nas células testiculares, e como tais podem afetar o sistema reprodutor masculino (ABDEL-MONEIM, 2021; LEE, 2021; SELEK, 2021; MENG; DONG; LI, 2021; PATEL *et al.*, 2021; GOMES *et al.*, 2021; MOSLEH *et al.*, 2021).

Danos indiretos

A infecção por COVID-19, apesar de não ser instalada diretamente no sistema reprodutor masculino, impacta esse trato de forma indireta. (ROYCHOUDHURY *et al.*, 2021) A alta resposta inflamatória, acompanhada de febre persistente, é desencadeada pela presença do vírus e engrandece a hipótese do comprometimento da função testicular, ou seja, deficiência espermática. Tal suposição é bem aceita uma vez que a hipertermia pode afetar a espermatogênese, refletindo nos parâmetros do sêmen (ABDEL-MONEIM, 2021; MENG *et al*, 2021; SETHURAM *et al*, 2021).

Outrossim, é de amplo conhecimento que o zinco é um fator essencial na reprodução masculina, uma vez que participa desde o processo da formação do espermatozóide até após a fecundação. A deficiência desse elemento está associada aos eventos oxidativos da infecção por coronavírus (SETHURAM *et al*, 2021). Corroborando, a superprodução de espécies reativas de oxigênio também impactará no funcionamento testicular e, por consequência, na produção de sêmen.

Ainda, conforme a instalação do SARS-CoV-2 ocorre a tempestade de citocinas que atua refletindo em complicações comumente observadas: insuficiência hepática e renal, insuficiência respiratória provocada por edema pulmonar, assim como disfunção na troca gasosa. São alguns os mediadores desse processo inflamatório: interleucinas, TNF-alfa, interferon-gama, proteína induzível 10, proteína quimioatraente de monócitos-1, fator estimulador de colônias de granulócitos e proteína inflamatória de macrófagos-1alfa (ABDEL-MONEIM, 2021).

Além disso, há um breve estudo apontando para alterações na função testicular em indivíduos portadores da COVID-19 que fizeram uso de certos medicamentos. Os resultados apontam que o uso de glicocorticóides associados ao estresse levam à lesão nos testículos, a ribavirina reduz os níveis de testosterona e inibe a espermatogênese, assim como a rinotavir (ABDEL-MONEIM, 2021).

Transmissão sexual

A partir da leitura dos trabalhos científicos selecionados, informações acerca da possibi-

lidade de transmissão sexual de SARS-COV-2 por homens infectados foram analisadas. Foi possível aferir que não há uma resposta conclusiva, em consequência ao pequeno número de estudos sobre o tema. (SEYMEN, 2020). Em uma revisão sistemática, foi abordado a influência do SARS-COV-2 na infertilidade masculina, no entanto, não há evidências epidemiológicas que suportem a teoria da transmissão sexual do vírus. (ZADEH *et al*, 2021; KASPA *et al*, 2021). A falta de co-expressão da proteína moduladora TMPRSS2 nas células testiculares e espermatozóides sustenta a hipótese de que não há indícios de que a COVID-19 seja uma doença sexualmente transmissível. (KASPA *et al*, 2021). No entanto, outra revisão sistemática, através da análise comparativa de infecções virais presentes em fluído seminal decorrente de outras pandemias e da COVID-19, oferta novas hipóteses de que o SARS-COV-2 possa ser transmitido sexualmente. O trabalho em questão aborda a publicação de nove estudos publicados sobre a presença do coronavírus no fluído seminal, dos quais apenas 02 tiveram detecção positiva (PIKE *et al.*, 2021).

Conforme dito, há ainda opiniões muito divergentes acerca da presença do vírus no sêmen e poucos estudos que possam trazer assertividade acerca da metodologia de transmissão viral, indicando que as preocupações em relação à transmissão por essa via não podem ser negligenciadas. Portanto, esses questionamentos devem servir de incentivo para a busca de novas informações acerca do assunto.

CONCLUSÃO

Em suma, os achados supracitados no trabalho em questão indicam a relevância do estudo interligado entre o Coronavírus e o seu reflexo no sistema genital masculino, com enfoque nas possíveis consequências à reprodução humana.

A análise dos 27 artigos - selecionados e filtrados com base na relevância para produção desse material -, apesar de indicar grandes progressões em relação ao conhecimento científico sobre o assunto, explicita a necessidade mais estudos a respeito, visando consolidar as informações já existentes e discutir aquelas em que ainda há grandes controvérsias e disparidades, como a via de transmissão sexual e os impactos potenciais do SARS-Cov-2 na gametogênese masculina.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABDEL-MONEIM, A. *et al*. COVID-19 Pandemic and Male Fertility: clinical manifestations and pathogenic mechanisms. Biochemistry (Moscow), [S.L.], v. 86, n. 4, p. 389-396, 19 mar. 2021. Pleiades Publishing Ltd.

BEST, J.C. *et al*. Evaluation of SARS-CoV-2 in Human Semen and Effect on Total Sperm Number: a prospective observational study. The World Journal Of Men'S Health, [S.L.], v. 39, n. 3, p. 489, 2021. Korean Society for Sexual Medicine and Andrology.

BORGES, E. *et al*. Current status of the COVID-19 and male reproduction: a review of the literature. Andrology, [S.L.], v. 9, n. 4, p. 1066-1075, 10 jun. 2021. Wiley.

BVS. Biblioteca Virtual em Saúde. Infertilidade masculina. 2014. Elaborada por Sociedade Brasileira de Urologia. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/infertilidade-masculina/. Acesso em: 11 ago. 2021.

ERBAY, G. *et al*. Short-term effects of COVID-19 on semen parameters: a multicenter study of 69 cases. Andrology, [S.L.], v. 9, n. 4, p. 1060-1065, 29 abr. 2021. Wiley.

GACCI, M. *et al*. Semen impairment and occurrence of SARS-CoV-2 virus in semen after recovery from COVID-19. Human Reproduction, [S.L.], v. 36, n. 6, p. 1520-1529, 1 mar. 2021. Oxford University Press (OUP).

GOMES, P.R.C. *et al*. Alterations of the male and female reproductive systems induced by COVID-19. Wiener Klinische Wochenschrift, [S.L.]. 28 maio 2021. Springer Science and Business Media LLC.

KOÇ, E. & KESEROğLU, B.B. Does COVID-19 Worsen the Semen Parameters? Early Results of a Tertiary Healthcare Center. Urologia Internationalis, [S.L.], p. 1-6, 15 jul. 2021. S. Karger AG.

LEE, W. *et al*. Potential effects of COVID-19 on reproductive systems and fertility; assisted reproductive technology guidelines and considerations: a review. Hong Kong Medical Journal, [S.L.], 15 abr. 2021. Hong Kong Academy of Medicine Press.

LIU, C. *et al*. Effects of Infection with SARS-CoV-2 on the Male and Female Reproductive Systems: a review. Medical Science Monitor, [S.L.], v. 27. jun. 2021. International Scientific Information, Inc.

MENG, T.-T. *et al*. Relationship between COVID-19 and the male reproductive system. European Review for Medical and Pharmacological Sciences, [S.L.], v. 25, n. 2, p. 1109-1113, jan. 2021. Verduci Editore s.r.l

MONTANO, L. *et al*. Air Pollution and COVID-19: a possible dangerous synergy for male fertility. International Journal of Environmental Research and Public Health, [S.L.], v. 18, n. 13, p. 6846, 25 jun. 2021. MDPI AG.

MOSHREFI, M. *et al*. The probable destructive mechanisms behind COVID-19 on male reproduction system and fertility. Journal of Assisted Reproduction and Genetics, [S.L.], v. 38, n. 7, p. 1691-1708, 11 maio 2021. Springer Science and Business Media LLC.

MOSLEH, H. *et al*. Health concerns regarding the effect of the COVID-19 pandemic on male fertility. Clinical and Experimental Reproductive Medicine, [S.L.], v. 0, n. 0, p. 0-0, 22 jul. 2021. The Korean Society for Reproductive Medicine.

PATEL, D.P. *et al*. The impact of SARS-CoV-2 and COVID-19 on male reproduction and men's health. Fertility And Sterility, [S.L.], v. 115, n. 4, p. 813-823, abr. 2021. Elsevier BV.

PIKE, J.F. W. *et al*. Comparative analysis of viral infection outcomes in human seminal fluid from prior viral epidemics and Sars-CoV-2 may offer trends for viral sexual transmissibility and long-term reproductive health implications. Reproductive Health, [S.L.], v. 18, n. 1. 10 jun. 2021. Springer Science and Business Media LLC.

SELEK, A. *et al*. COVID-19 pandemic: what about the gonads? Hormones, [S.L.], v. 20, n. 2, p. 259-268, 17 mar. 2021. Springer Science and Business Media LLC.

SELVARAJ, K. *et al*. Testicular Atrophy and Hypothalamic Pathology in COVID-19: possibility of the incidence of male infertility and hpg axis abnormalities. Reproductive Sciences, [S.L.], 7 jan. 2021. Springer Science and Business Media LLC.

SETHURAM, R. *et al*. Potential Role of Zinc in the COVID-19 Disease Process and its Probable Impact on Reproduction. Reproductive Sciences, [S.L.], 7 jan. 2021. Springer Science and Business Media LLC.

SHARMA, I. *et al*. SARS-CoV-2 and the reproductive system: known and the unknown..!!. Middle East Fertility Society Journal, [S.L.], v. 26, n. 1, 7 jan. 2021. Springer Science and Business Media LLC.

ROYCHOUDHURY, S. *et al*. Viral pathogenesis of SARS-CoV-2 infection and male reproductive health. Open Biology, [S.L.], v. 11, n. 1, p. 200347, jan. 2021. The Royal Society.

TUR-KASPA, I. *et al*. COVID-19 may affect male fertility but is not sexually transmitted: a systematic review. F&S Reviews, [S.L.], v. 2, n. 2, p. 140-149, abr. 2021. Elsevier BV.

WHO. World Health Organization. Infertility. 2020. Disponível em: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/infertility. Acesso em: 11 ago. 2021.

XU, J. *et al*. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 and Male Reproduction: relationship, explanations, and clinical remedies. Frontiers In Physiology, [S.L.], v. 12. 14 abr. 2021. Frontiers Media SA.

ZADEH, A.A. & ARAB, D. COVID-19 and male reproductive system: pathogenic features and possible mechanisms. Journal of Molecular Histology, [S.L.], Springer Science and Business Media LLC.

CAPÍTULO 16

COVID-19 E AS ALTERAÇÕES GASTROINTESTINAIS

Palavras-chave: Alterações Gastrointestinais; Coronavírus; Microbiota intestinal

MARCELA CURVÊLLO BELTRÃO[1]
MAIRA DE LIMA OLIVEIRA MOTA[1]
NATHALY GABRYELLE DE ALMEIDA BATISTA[1]
MAISA MENDONÇA DE JESUS[1]
MARIA CLARA MOTA NOBRE DOS ANJOS[1]
ANA CLARA JANUÁRIO ALVES[1]
AMANDA VIANA SANTOS[1]
CAMILA SANTOS PRADO[1]
CAROLINA PIMENTEL CANALES DE ALBUQUERQUE[1]
LETÍCIA CÉSAR JATOBÁ MENDONÇA[1]
TEREZA NEUMA PAIXÃO FREITAS[1]
FERNANDO LAGES DA RESURREIÇÃO[2]

[1]Discente – Medicina Centro Universitário Tiradentes.
[2]Discente – Medicina Centro Universitário CESMAC.

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

Anunciado pela Organização Mundial de Saúde em dezembro de 2019, o SARS-CoV-2, majoritariamente identificado na península de Wuhan na China, se disseminou exponencialmente desde então e alcançou desde março de 2020, pela OMS, a designação de pandemia do novo coronavírus. (CHAN *et al.*, 2020; OMS., 2020).

A infecção pelo SARS-CoV-2 pode esboçar um quadro clínico variável, em que apesar dos sintomas respiratórios serem os mais prevalentes, o acometimento extrapulmonar também pode estar presente, sobretudo sob a forma de sintomas gastrointestinais como diarreia, náuseas, vômitos e dor abdominal (ALMEIDA, 2020; JIN *et al.*, 2020). Ademais, a possibilidade de transmissão fecal-oral emergiu a partir de estudos que evidenciaram o RNA viral nas fezes de pacientes infectados, como no estudo encabeçado por Chen J. *et al* (2020), demonstrando que de 73 pacientes infectados pelo coronavírus, 53,4% possuíam positividade para RNA viral nas fezes.

No que tange a patogênese das manifestações gastrointestinais, essa ainda permanece desconhecida. Contudo, acredita-se englobar multifatorialidade relacionada a citotoxicidade direta mediada pelos receptores da enzima conversora de angiotensina II (ECA2) da mucosa intestinal, disbiose, injúria vascular e inflamação induzida por citocinas (PATEL *et al.*, 2020).

Tendo isso em vista, tais características possuem implicações clínicas no que concerne ao manejo correto dos doentes e o controle preventivo eficaz da infecção pelo SARS-CoV-2. Desta forma, o objetivo deste estudo foi descrever e identificar a prevalência dos sintomas gastrointestinais e verificar se existe a possibilidade de uma nova transmissão via oro-fecal.

MÉTODO

O presente estudo trata-se de uma revisão integrativa de literatura com início e término no período de agosto de 2021. Foram realizadas buscas eletrônicas nas bases de dados PubMed, LILACS, BVS e SciELO através dos seguintes descritores: "gastrointestinal *alterations OR* gastrointestinal *features*", "alterações gastrointestinais *OR* achados gastrointestinais", "*coronaviruses*", "coronavírus", "fecal oral *transmission*", "transmissão fecal oral". Desta busca foram obtidos 15 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Foram considerados ensaios clínicos randomizados, coortes, casos controle, série de casos, revisão sistemática publicados no período de 2020-2021, independentemente do idioma que abordavam, em sua temática as alterações gastrointestinais na infecção pelo SARS-CoV-2 e a possibilidade de transmissão fecal-oral do vírus. Foram excluídos artigos duplicados, artigos disponibilizados no formato de resumo, que não atendiam ao objetivo de estudo do presente projeto e que não atendiam aos demais critérios de inclusão utilizados.

Após aplicar os critérios de seleção, restaram 9 artigos que foram submetidos a leitura detalhista para coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, subdivididos em categorias temáticas com a fim de estabelecer a relação de prevalência dos sintomas gastrointestinais na infecção pelo COVID-19 e a possibilidade da transmissão fecal-oral.

Os resultados foram apresentados na forma descritiva divididos em categorias temáticas abordando: os sintomas gastrointestinais, prevalência dos sintomas gastrointestinais e transmissão oral fecal.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Sintomas gastrointestinais

A clínica recorrente do COVID-19 é composta por febre, fadiga, tosse seca e dispneia. Ainda, é comum os pacientes infectados desenvolverem congestão nasal, faringalgia e mialgia (JIN *et al*., 2020). Além das típicas manifestações respiratórias, a infecção por COVID-19 também apresenta quadro relacionado ao trato gastrointestinal, sendo os sintomas mais comuns náuseas, vômitos, anorexia e dores abdominais, além de distensão abdominal, eructações e hemorragia gastrointestinal (YE *et al*., 2020; ZHONG *et al.*, 2020). Um estudo realizado nos Estados Unidos, com 318 casos confirmados de COVID-19, relatou que 61,3% dos pacientes referiram no mínimo um sintoma gastrointestinal, correspondendo a perda de apetite (34,8%), diarreia (33,7%) e náusea (26,4%). É válido ressaltar que as manifestações gastrointestinais, em alguns casos, podem preceder a febre e os sintomas respiratórios (ZHONG *et al*., 2020). Outro estudo de coorte chinês com 138 pacientes infectados com o vírus SARS-CoV-2 declarou que 10,1% dos pacientes apresentaram náuseas e diarreia dois dias antes de apresentar os típicos sintomas respiratórios e febre.

Além disso, foi encontrada uma relação entre COVID-19 grave com os níveis aumentados de alanina aminotransferase (AST) e a aspatato aminotransferase (ALT) (ZHONG *et al.*, 2020).

Prevalência dos sintomas gastrointestinais

A principal via de contaminação do SARS-CoV-2 ocorre pelo ar e atinje substancialmente o sistema respiratório, porém após a contaminação o vírus inicia sua infecção por células alvo, especialmente no íleo e no cólon, que promove o acometimento das células epiteliais no trato gastrointestinal (CHEN, *et al*., 2021). Além da infecção, o tratamento medicamentoso contra o COVID-19 também contribui para as manifestações gastroentéricas em razão das reações adversas. Dessa forma, é possível aferir que o vírus atua tanto de forma direta quanto indireta causando danos a mucosa gastrointestinal.

O estudo recente feito de Wuhan identifica que até 79,1% dos infectados pelo COVID-19 apresentaram sintomas gastrointestinais como dor abdominal, náuseas, vômitos, anorexia e diarreia (GUO, *et al.*, 2020). Salienta-se que manifestações gastrointestinais podem aparecer em alguns casos mais cedo do que febre e sintomas respiratórios, que são os sintomas mais comuns. Um estudo de coorte chinês observou 138 pacientes com COVID-19, 14 deles (10,1%) desenvolveram sintomas de diarreia e náusea cerca de 1-2 dias antes de relatar febre e dispneia (GUO, *et al*., 2020).

Dentre as manifestações gastroentéricas, a anorexia, que se apresenta como perda de apetite, é a mais comum, tendo uma prevalência variável de 1,0% a 79%. O mecanismo da anorexia associada à COVID-19 ainda é pouco conhecido, porém pode estar associada com a disfunção gustativa. A anosmia foi concatenada à disgeusia como marco específicos da infecção precoce por SARS-CoV-2 (CHEN, *et al.*, 2021).

Náuseas e vômitos são resultados do impacto no sistema digestivo com um predomínio de 7,8% a 22,7% (CHEN, *et al.*, 2021).

A diarreia pode ser induzida pela própria infecção intestinal por SARS-CoV-2, distúrbio da microbiota intestinal e alguns trata-

mentos anti-COVID-19, constando uma predominância de 2% a 50% (CHEN, *et al.* 2021).

Transmissão oral-fecal

Diversos estudos encontrados na literatura corroboram com a possibilidade de transmissão fecal-oral. O vírus SARS-CoV-2 utiliza a enzima conversora de angiotensina II (ECA2) como receptor para a entrada nas células. As células pulmonares são as prioritariamente infectadas, todavia pode haver acometimento gastrointestinal, visto que existem receptores ECA2 na borda em escova da mucosa intestinal, fazendo com que haja invasão do vírus nos enterócitos absortivos do íleo e cólon, levando a sintomas gastrointestinais e piora da inflamação (ZHANG *et al.*, 2020; UZZAN *et al.*, 2020). Além disso, o vírus é liberado pela parte apical das células pulmonares, facilitando a entrada no TGI pela movimentação mucociliar.

Em um estudo realizado por Chen *et al* (2020), a presença de SARS-CoV-2 nas fezes foi encontrada em 66,67% dos pacientes com COVID-19. Além disso, entre esses pacientes, 64,29% permaneceram positivos em amostras do RNA fecal, mesmo após negativação das amostras respiratórias. Portanto, esses resultados corroboram com a possibilidade de transmissão fecal-oral. Além disso, o RNA do vírus SARS-CoV-2 pode estar presente em amostras fecais por aproximadamente 5 semanas após as amostras respiratórias dos pacientes testarem negativo para este vírus (WU *et al.*, 2020).

Diante disso, os autores constatam que o swab anal pode ser tão importante quanto o swab nasofaríngeo, mesmo em pacientes assintomáticos. Portanto, antes da alta hospitalar, os médicos devem avaliar que a infecção gastrointestinal e a possível transmissão fecal-oral pode acontecer mesmo depois do desaparecimento do vírus no trato respiratório (CIPRIANO *et al.*, 2020).

Alguns estudos investigaram o nível de infecciosidade do SARS-CoV-2 em diferentes condições ambientais. Diante disso, foram encontrados resquícios do RNA viral em esgotos na Austrália, EUA e França (WURTZER, *et al.*, 2020). Além disso, o vírus tem a capacidade de sobreviver por mais tempo em baixas temperaturas. Portanto, torna-se possível que o SARS-CoV-2 possa ser transmitido pelo esgoto (CHAN, *et al.*, 2020).

CONCLUSÃO

Em resumo, embora a COVID-19 expresse claramente a sua pior natureza nas vias respiratórias, os dados disponíveis apontam para a importância de não subestimar a presença de sintomas gastrointestinais. Dado que a maioria dos sintomas são mais suaves do que os respiratórios, os médicos podem menosprezar o risco da sua presença, porém a junção de manifestações gastroentéricas e respiratórias estão interligados à gravidade da doença, visto que os pacientes que necessitam de cuidados na Unidade de Terapia Intensiva tendem a ter disfunções hepáticas. (YE *et al.*, 2021).

Considerando as informações anteriores em relação às descobertas de partículas virais nas fezes, cujo podem ser positivas para os ácidos nucléicos do SARS-CoV-2 mesmo quando as amostras respiratórias são negativas, o manejo preventivo da transmissão fecal-oral merece muita atenção. A abundância do RNA viral da SARS-CoV-2 nas fezes e a estabilidade do vírus no ambiente sugere que a contaminação fecal pode ser uma modalidade importante para a propagação entre os hospedeiros humanos. As fontes fecais podem levar à transmissão viral, especial-

mente quando são criados aerossóis. (BYUNGCHANG *et al.*, 2021).

Exames endoscópicos e histológicos de doentes com COVID-19 mostraram infecção intestinal com SARS-CoV-2 por infiltração inflamatória que alterou a composição da microbiota intestinal, que se correlacionou com a expressão elevada de citocinas inflamatórias como a interleucina (IL) IL-2, IL-4, IL-6, IL-10 e IL-18. Além disso, verificou-se que a calprotectina fecal se acumulou em altos níveis nas fezes dos doentes com COVID-19 e com diarreia, que também estava correlacionada com os níveis séricos da citocina inflamatória de IL-6 (MENG *et al.*, 2021).

Portanto, o rastreio cuidadoso das amostras de fezes é recomendado, a fim de proporcionar maior proteção aos receptores de Transplante de Microbiota Fecal (FMT), pois em doentes com COVID-19, pode ser observado forte desequilíbrio de microbiota intestinal, o que, por exemplo, é o resultado da farmacoterapia (KAŹMIERCZAK-SIEDLECKA *et al.*, 2020). Já que, os tratamentos anti-COVID-19 podem induzir distúrbios gastrointestinais de forma independente. A fusão das manifestações induzidas pela infecção por SARS-CoV-2 e as manifestações induzidas pelo tratamento COVID-19 podem agravar a situação dos doentes com COVID-19 (CHEN *et al.*, 2021).

Consequentemente, pode contribuir para o desenvolvimento de doenças relacionadas com a microbiota intestinal no futuro. No caso de disbiose intestinal, devem ser introduzidos os métodos apropriados utilizados para modular a sua composição e atividade (KAŹMIERCZAK-SIEDLECKA *et al.*, 2020). Por esta razão, convém mais evidências e investigação para determinar o mecanismo da inflamação intestinal ou uma disbiose mais grave da microbiota, a correlação com níveis séricos mais elevados de citocinas, a ocorrência de síndrome de liberação de citocinas(CRS) e/ou gravidade da doença em doentes com COVID-19.

Como alguns pacientes com COVID-19 foram relatados como tendo RNA viral prolongado e persistente em esfregaços retais ou de fezes são necessários mais estudos para quantificar com precisão a relação dos pacientes que eliminam definitivamente o RNA viral nas fezes e que têm replicação viral ativa no intestino. Também permanece desconhecido durante quanto tempo a infecção intestinal ativa pelo SARS-CoV-2 pode persistir. (MENG *et al.*, 2021).

Desse modo, a prevenção oportuna da doença primária (infecção pelo SARS-CoV-2) continua sendo a chave para a cura da lesão gastrointestinal e hepática associada à COVID-19. (ZHONG *et al.*, 2020). Enquanto mais estudos ambientais são elucidados, é sugerido fortes campanhas de comunicação preventivas e educativas para a lavagem das mãos, com grande ênfase na utilização do banheiro, e se possível, aderindo a protocolos de desinfecção, bem como reforçar o uso de equipamentos de proteção individual aos profissionais de saúde que realizam procedimentos gastrointestinais frequentes como a endoscopia digestiva alta, o exame de toque retal, a colonoscopia e o ultrassom anorretal (DEIDDA *et al.*, 2021).

Em síntese, uma verificação rigorosa e sistemática para determinar se o título do vírus nas fezes pode exceder a dose mínima de infecção é fundamental para quantificar com precisão o perigo exato de transmissão do SARS-CoV-2 através de uma via fecal-oral. (MENG *et al.*, 2021).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALMEIDA JFM & CHEHTER EZ. COVID-19 and the gastrointestinal tract: what do we already know? Einstein (Sao Paulo).

CHEN ZR, *et al*. COVID-19 and gastroenteric manifestations. World Jornal Clinical Cases.

DEIDDA S, *et al*. Gastrointestinal coronavirus disease 2019: epidemiology, clinical features, pathogenesis, prevention, and management.

FREITAS, B A C, *et al*. Análise dos atendimentos realizados pelo telessaúde-COVID em um município de Minas Gerais. Revista Brasileira de Epidemiologia 2021, v. 24, e210036.

GUO M, *et al*. Potential intestinal infection and faecal-oral transmission of SARS-CoV-2.

JIN B, *et al*. Pathophysiological mechanisms underlying gastrointestinal symptoms in patients with COVID-19.

MICHELON C. M & PICCININI A. Presença de RNA do SARS-CoV-2 em fezes de pacientes com COVID-19. Revista Brasileira de Análises Clínicas, Florianópolis, 12 ago. 2020.

PATEL KP, *et al*. Gastrointestinal, hepatobiliary, and pancreatic manifestations of COVID-19. Jornal Clinical Virology.

SURYANA KD, *et al*. Impact of COVID-19 on the Gut: A Review of the Manifestations, Pathology, Management, and Challenges.

VILLAPOL S. Gastrointestinal symptoms associated with COVID-19: impact on the gut microbiome.

YE L, *et al*. Digestive system manifestations and clinical significance of coronavirus disease 2019: A systematic literature review.

ZHONG P, *et al*. COVID-19-associated gastrointestinal and liver injury: clinical features and potential mechanisms.

CAPÍTULO 17

COVID-19: ABORDAGEM MULTISSETORIAL FRENTE AOS DESAFIOS IMPOSTOS PELO VÍRUS EM TERRITÓRIO BRASILEIRO

Palavras-chave: COVID-19; Políticas públicas; Desafios.

ALICE DOS SANTOS FERREIRA[1]
AMANDA SILVA DE OLIVEIRA[1]
AYALLA ISADORA SANTOS GANDRA[1]
BEATRIZ LÉLIS SANTOS[1]
LARISSA OLIVEIRA SEABRA PEDROSA[2]
LUCAS GABRIEL PEIXOTO TEIXEIRA[1]
MILENA GROSSI SIERVO SANTIAGO[1]
PEDRO HENRIQUE MENDES BRUGNARA[1]
ROGÊ PACHECO DOS SANTOS[1]
VIVIANE ARAÚJO MOREIRA DE MELO[1]

[1]Discente – Medicina na Faculdade de Medicina de Barbacena – FAME/FUNJOB.
[2]Discente - Medicina no Instituto Universitario de Ciencias de la Salud Fundación H. A. Barceló – IUCS.

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

Com a rápida propagação dos casos positivos de indivíduos infectados, elevado número de internados e evoluções para óbitos pelo SARS-CoV-2 em diversos países do mundo, a Organização Mundial de Saúde (OMS), por meio da declaração de seu diretor geral, Tedros Adhanom elevou o estado de contaminação à pandemia em 11 de março de 2020. A partir deste momento, as repercussões produzidas pela pandemia da COVID-19 acabaram induzindo o surgimento de novos desafios às diversas áreas societárias gerando efeitos nas esferas da promoção de saúde, além de impactos epidemiológicos, sociais, econômicos, políticos, culturais e históricos sem precedentes, confluindo na necessidade de busca por soluções por parte dos governos nacionais (UNA-SUS, 2020).

No Brasil não foi diferente. Antes mesmo da confirmação do primeiro caso positivo de COVID-19 em território brasileiro, datada de 26 de fevereiro de 2020 ou da alteração da classificação emitida pela OMS referida anteriormente, o governo federal por meio de seu Ministério da Saúde já caracterizava a disseminação mundial do vírus como uma emergência de saúde pública e reconhecia o risco iminente do registro de casos dentro de suas fronteiras (CIMINI *et al*., 2020).

Em decorrência dos abalos gerados pelo novo coronavírus, emergiu-se a necessidade de criação de políticas públicas com focos principais na área da saúde e geração de renda, bem como o aperfeiçoamento das já existentes com a finalidade de se combater a nova ameaça deflagrada no país de maneira eficaz e através de métodos eficientes (CEEN, 2020).

O objetivo deste estudo consistiu em analisar os desafios impostos aos diversos setores societários frente à disseminação do COVID-19 em território brasileiro. Para tanto, investigaram-se *a priori*, as principais consequências de cada área abrangida neste estudo, para que *a posteriori* fossem detectadas as carências primordiais em cada âmbito, bem como o dever de consolidação e aprimoramento de políticas públicas específicas à cada instância.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa realizada no período de agosto a setembro de 2021 que objetiva por meio da avaliação de resultados coletados referentes à nova realidade imposta multissetorialmente pela pandemia de COVID-19 identificar os principais desafios às instituições nacionais em remodelarem seu *modus operandi*.

O material explorado foi agrupado por meio de pesquisas em bases de dados como: SciELO, Google Acadêmico, *Uptodate*, sites institucionais de referência quanto às temáticas discutidas, sejam eles fontes oficiais governamentais ou entidades de confiabilidade reconhecida, além de periódicos usualmente relevantes aos temas a serem desenvolvidos. Foram utilizados os descritores: ‘’COVID-19’’, ‘’políticas públicas’’, ‘’saúde’’, ‘’educação’’, ‘’economia’’, ‘’social’’ e ‘’desafios’’. Desta busca, encontraram-se dezenas de artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção visando maior objetividade com enfoque à pertinência do conteúdo e de modo a confluir as ideias possibilitando a elaboração de um modelo de fácil análise e entendimento.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas português, inglês e espanhol, publicados no período de 2020 a 2021 e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, além de estudos do tipo revisão, disponibilizados na íntegra. Os artigos que

não atenderam aos critérios de inclusão ou que possuíam temática pouco contextualizada e/ou superficial foram automaticamente excluídos do processo.

Após os critérios de seleção restaram alguns artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos em categorias temáticas com abordagem em: saúde, políticas sociais, economia e educação.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Devido ao novo cenário de pandemia do COVID-19, seu enfrentamento é um destaque no âmbito internacional e a busca por ações voltadas à população visando principalmente a saúde pública é prioritária. Com isso, objetiva-se um menor risco de contágio com o desenvolvimento de medidas preventivas eficazes para controle dos casos.

Apesar de possuir um sistema de saúde público como modelo de referência para diversas outras nações, evidenciou-se a urgência de robustecimento de todo o aparato do Sistema Único de Saúde (SUS), uma vez que suas debilidades foram escancaradas frente à imprescindibilidade da utilização dos serviços ofertados. O baixo investimento governamental destinado à implementação de melhorias técnicas, infraestruturais e administrativas acabaram colidindo com a manutenção dos altos gastos provenientes do Sistema, o que finda na dificuldade de aprimoramento do setor e dos serviços prestados à população.

Nesse contexto, outros entraves destacados no processo de combate a COVID-19 dizem respeito à carência de profissionais qualificados e aptos ao enfrentamento da doença, em um cenário até então muito pouco conhecido e explorado cientificamente, além da superlotação de hospitais e leitos disponíveis à medida que se observa o avanço da enfermidade e sua dispersão por todo território que acabam por agravar o quadro de crise sanitária, visto que a infraestrutura defasada de hospitais e locais de atendimentos, bem como a ausência de equipamentos e materiais com tecnologia adequada se tornaram problemas que impunham resoluções imediatas (CEEN, 2020).

Em caráter psicológico se observam impactos devido ao contato com o desconhecido, distanciamento social e remanejamento das atividades cotidianas. Ao avanço da doença e afastamentos das ações rotineiras se constatou um aumento crítico de indivíduos apresentando sintomas como irritabilidade, insônia, angústia, preocupação, medo e insegurança, com majoritários diagnósticos de ansiedade e depressão, além de aumento do número de suicídios. O fato faz com que seja necessária uma reorganização das políticas direcionadas à manutenção da saúde mental, a fim de atingir todas as faixas etárias e classes sociais: crianças, jovens, adultos e idosos, visando à redução dos índices de pacientes depressivos, ansiosos e com tendências suicidas (LIMA, 2020).

Para além do colapso do sistema de saúde, destacam-se as consequências no âmbito econômico, como o encolhimento do PIB nacional em mais de 4% conforme previsto por analistas, resultado comparado aos piores anos da história (1981 e 1990), além do brusco aumento no número de desempregados, superando em mais de 1,5 milhão o montante de contratos eliminados (FAGUNDES, *et al*, 2021). A elevação de preços dos insumos das mais variadas categorias devido, principalmente, à redução da produção por parte da indústria que desencadeou o desarranjo das cadeias produtivas, uma vez que se constatou a queda aguda da demanda e a ausência de

perspectivas de normalização do consumo e a utilização dos estoques como medida emergencial para cumprimento dos compromissos financeiros, também foi situação de realce na área econômica, contrastando com a redução da renda familiar durante o período (CARRANÇA, 2020).

Na esfera educacional os impactos causados pela pandemia urgiram com a necessidade de elaboração de um plano de diretrizes bem como a formulação de protocolos de biossegurança que pudessem assegurar o retorno das atividades escolares presenciais. Ademais, tornou-se indispensável o investimento governamental no que se refere à compra de insumos que vão desde equipamentos de proteção individual até maquinários e despesas com o aperfeiçoamento tecnológico que viabilizasse o ensino à distância ou em seu formato híbrido. A capacitação dos professores, bem como a adaptação dos estudantes ao novo modelo proposto em caráter emergencial também representou um difícil entrave a ser superado. Um estudo realizado pelo Instituto Nacional de Estudos e Pesquisas educacionais Anísio Teixeira (Inep) divulgado em julho de 2021 mostrou que mais de 99% das escolas brasileiras suspenderam as atividades presenciais devido à pandemia, e mais de 90% mantiveram a suspensão durante todo o ano de 2020 (INEP, 2021).

Como já citado, o Sistema Único de Saúde (SUS) é referência no mundo todo, sendo um dos maiores e mais complexos sistemas de saúde pública do mundo. A rede que compõe o SUS é ampla e engloba a atenção primária, média e de alta complexidade dos serviços de urgência, emergência e atenção hospitalar, além de outros muitas vezes desconhecidos pela grande maioria da população como serviços de vigilância epidemiológica, sanitária, ambiental e assistência farmacêutica, garantindo desse modo, acesso integral, universal e gratuito para toda a população (BRASIL, 2019).

Ao longo da história da consolidação do SUS, a má gestão pública e administrativa por parte do governo tornou-se um dos maiores obstáculos ao seu pleno funcionamento. Em decorrência disso, a pandemia apresentou-se apenas como o estopim para acelerar e denunciar um problema antigo e estrutural no âmbito da saúde pública (CEEN, 2020).

Diante deste cenário, presenciaram-se entraves, onde a demanda pelo (SUS) se elevou e os investimentos permaneceram estagnados. O que acabou por deflagrar um desequilíbrio que se refletiu em profissionais de saúde esgotados, escassez de recursos como se observou no estado do Amazonas com a falta de cilindros de oxigênio, tendo como consequência a transferência de 275 pacientes internados para todo o país e dezenas de óbitos, redução de insumos básicos, omissões frente à outras patologias e questões clínicas relevantes, assim como a falta de políticas públicas e recursos a serem destinados, de maneira rápida, para compras de imunizantes (CEEN, 2020; TEÓFILO, *et al*, 2021).

Em relação ao sistema educacional a pandemia concretizou-se como uma ferramenta de grande peso, que contribuiu para acelerar e intensificar o abismo social pré-existente entre a rede pública e privada de ensino. Com a nova dinâmica social, pautada nos protocolos de distanciamento físico, urgiu uma nova logística de aprendizagem, se fez necessária a capacitação de gestores para um novo modelo de ensino, com instauração de aulas remotas *online*, necessidade crescente do uso de tecnologias como celulares, computadores e acesso à internet de boa qualidade, em um país com evidente desigualdade social. Essa reestruturação gerou impactos, os quais foram experimenta-

dos em distintas proporções pelas diferentes camadas sociais (INEP, 2021).

Ambas as esferas de ensino precisaram readequar sua metodologia, centrando-se no setor privado os desafios por parte dos gestores em que se cercaram em aprender a manejar as novas tecnologias e produzir aulas de qualidade, em linguagem acessível que despertassem a participação dos alunos, principalmente os de menor faixa etária em processo de alfabetização, visto que possuem maior dificuldade em concentrar. Já as problemáticas levantadas pelos alunos mais maduros e do mesmo setor, permearam a incapacidade em manter uma rotina de estudos, a falta de foco e motivação e a defasagem no pilar social, um reflexo da ausência de convivência com pessoas além do círculo familiar, que muitas vezes culminou no desenvolvimento de transtornos como a introspecção, ansiedade e depressão (INEP, 2021).

Dando ênfase ao segmento público, a narrativa de readequação a nova realidade pandêmica experimenta um teor distinto ao setor privado em muitos aspectos, no tocante aos gestores estes também vivenciaram dificuldades na migração ao sistema remoto *online*, porém de uma maneira ampliada considerando que pelo menos 4,1 milhões de alunos da rede pública não dispõe de uma conexão à internet, 21% tem acesso apenas pelo celular, somente 43% puderam conectar-se utilizando um computador, contrastando com 81,8% do setor privado, ambos dados concedidos pelo IGBE. Tornou-se difícil abranger e suprir as necessidades de todos os alunos de uma maneira satisfatória. Com uma evasão escolar de 1,38 milhão, segundo dados do Fundo de Emergência Internacional das Nações Unidas para Infância (UNICEF), estudantes postulam aumento de dificuldades financeiras, crescimento da violência doméstica, falta de meios de acesso e ambientes tranquilos para estudar como as principais causas de abandono escolar (UNICEF, 2021; PNAD/IBGE, 2021).

No que diz respeito ao setor econômico, como já mencionado, este foi um dos segmentos que mais sofreu as consequências negativas da pandemia, apresentando crescente retração, a qual se evidenciou no fechamento de 75 mil estabelecimentos comerciais em 2020, segundo um levantamento divulgado pela Confederação Nacional do Comércio de Bens, Serviços e Turismo (CNC), sendo 98,8% micro e pequenas empresas, que tiveram poucos ou escassos incentivos fiscais. Concomitantemente e fomentando a situação antes relatada, o poder aquisitivo da população diminuiu drásticamente, a alta histórica do desemprego, que saltou de 11,9% para 13,5% em 2020, veio acompanhada da falta de uma articulação política rápida e efetiva para assegurar os direitos básicos dos cidadãos, como alimentação (PNAD/ IBGE, 2021).

Na tentativa de amenizar os impactos sociais, principalmente da fome, nas parcelas mais pobres da sociedade brasileira, no dia 2 de abril de 2020 foi implementado o auxílio emergencial, porém este encontrou alguns impedimentos para que fosse considerado 100% abrangente, dentre eles podendo mencionar-se a “exclusão digital”, na qual estudos apontaram que as classes D e E não acederam ao benefício, devido à falta de *internet* e de tecnologias necessárias para o cadastro no aplicativo governamental (AGÊNCIA BRASIL, 2021).

CONCLUSÃO

Por essa ótica, diante dos fatos abordados, evidencia-se a influência pandêmica nas diversas áreas sociais, cobrando suma

importância à necessidade da criação de políticas abrangentes e efetivas por parte do governo, que tenham por objetivo sanar ao máximo as desigualdades vivenciadas nos distintos âmbitos que compõem a sociedade, respaldando a população e promovendo equilíbrio multissetorial no país. Desta maneira, torna-se imprescindível a participação e comprometimento de cada cidadão no seguimento de medidas sanitárias de distanciamento, bem como na perpetuação positiva da vacinação e o cultivo do sentimento de empatia e pluralidade para com o outro, que visem o bem-estar geral. A ação conjunta está diretamente relacionada à eficácia dos planos de enfrentamento à pandemia e é pilar fundamental no combate aos novos desafios impostos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

CARRANÇA, T. Pandemia gera escassez de matéria-prima e faz preços subirem no Brasil. BBC News, 2020.

CIMINI F, *et al*. A estratégia brasileira de combate à COVID-19: como o vácuo de liderança minimiza os efeitos das políticas públicas já implementadas. UFMG/Cedeplar, 2020.

BRASIL 61. Dados revelam desigualdade entre rede pública e privada de ensino. Professores também enfrentam dificuldades. Brasil, pais digital. Noticias. Disponível em: https://brasilpaisdigital.com.br/pesquisa-do-ibge-revela-que-41-milhoes-de-estudantes-da-rede-publica-nao-tem-acesso-a -internet/#:~:text=pa%C3%ADs%20digital%20-%20%23BrasilPaisDigital-,Pesquisa>. Acesso em: 27 abr. 2021.

MINISTERIO DA EDUCAÇÃO. Divulgados dados sobre impacto da pandemia na educação. INEP, 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/inep/pt-br/assuntos/noticias/censo-escolar/divulgados-dados-sobre-impacto-da-pandemia-na-educacao>. Acesso em 22 ago. 2021.

DUTRA R. Como reduzir a evasão escolar na pandemia? Tutormundi, 2021. Acesso em: 21 mai. 2021.

BRASIL DE FATO. Exclusão digital prejudicou acesso de mais pobres ao auxílio emergencial. Levantamento mostra que parte das classes D e E não acessou benefício por não ter celular ou falta de acesso à internet. Rede Brasil Atual, 2021.

Disponível em: <https://www.brasilde-fato.com.br/2021/06/02/exclu-sao-digital-prejudicou-acesso-de-mais-pobres-ao-auxilio-emergencial>. Acesso em: 2 jun. 2021.

FAGUNDES, *et al*. Marcas da Pandemia. Valor Econômico– São Paulo, 2021

FOSTER P. Pandemia aumenta evasão escolar, diz relatório do Unicef. CNN BRASIL. São Paulo, 2021. Acesso em: 28 jan. 2021.

INDÍO DO BRASIL C. Desemprego registrou taxa média de 13,5% em 2020. Pandemia provocou a alta do desemprego no mercado de trabalho. Agência Brasil – Rio de Janeiro.

LIMA, R. Distanciamento e isolamento sociais pela Covid-19 no Brasil: impactos na saúde mental. Physis: Revista de Saúde Coletiva, v. 30, 2020.

UNA-SUS. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE declara pandemia do novo Coronavírus. UNA-SUS, 2020. Disponível em:< https://www.unasus.gov.br/noticia/organizacao-mundial-de-saude-declara-pandemia-de-coronavirus>. Acesso em: 25 mar. 2021.

CEEN. Os 6 maiores desafios que a saúde pública do Brasil vem enfrentando, 2020. Centro de Estudos. Disponível em: <https://www.ceen.com.br/os-6-maiores-desafios-que-a-saude-publica-do-brasil-vem-enfrentando/>. Acesso em: 27 mar. 2021.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATISTICA. Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios (Pnad Contínua). Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), 2021. Acesso à Internet e à Televisão e Posse de Telefone Móvel Celular para Uso Pessoal. Disponível em: <https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv101794_informativo.pdf>. Acesso em: 14 abr; 2021.

AGÊNCIA BRASIL. Primeiro caso de covid-19 no Brasil completa um ano. Linha do tempo mostra enfrentamento da pandemia no país. Agência Brasil. Disponível em: <https://agenciabrasil.ebc.com.br/saude/noticia/2021-02/primeiro-caso-de-covid-19-no-brasil-completa-um-ano>. Acesso em: 26 fev. 2021.

RODRIGUES L. CNC aponta fechamento de 75 mil lojas em 2020. As micro e pequenas empresas responderam por 98,8% dos pontos fechados. Agenda Brasil – Rio de Janeiro.

TEÓFILO, *et al*. Falta de oxigênio obriga a transferência de 235 pacientes de Manaus para outros estados. Correio Braziliense, 2021.

MINISTERIO DA SAÚDE. Sistema Único de Saúde (SUS): estrutura, princípios e como funciona.

MINISTERIO DA SAÚDE, 2019. Disponível em: <https://antigo.saude.gov.br/sistema-unico-de-saude>. Acesso em: 16 ago. 2021.

UNICEF BRASIL. Instituto Claro e Cenpec. “Enfrentamento da cultura do fracasso escolar”. Data da publicação: janeiro 2021. Disponível em: <https://www.unicef.org/brazil/relatorios/enfrentamento-da-cultura-do-fracasso-escolar>. Acesso em: 27 jan. 2021.

CAPÍTULO 18

ANTICORPOS MONOCLONAIS, SUA APLICAÇÃO E EFICÁCIA NO TRATAMENTO DA COVID-19

Palavras-chave: SARS-CoV-2; Anticorpos monoclonais; Avaliação de eficácia-efetividade de intervenções.

GABRIELLA RENÓ IGNATOS[1]
PEDRO HENRIQUE VALADARES AMARAL[1]
DAVI AUGUSTO CARDOSO DE CARVALHO[1]
ISABELA COUTINHO FARIA[1]
BRUNA LESSA BRETAS[1]
MARIA BEATRIZ VIRGULINO MÁRIO[1]
ANA LUIZA LOPES DE SOUZA[1]
MARIA EDUARDA REIS PESCADA[1]
BRUNA CARDOSO CAMBRAIA[1]
JOÃO VICTOR BARONI NEVES[2]
LUCIANA REIS DA SILVEIRA[3]

[1]Discente – Acadêmico (a) do curso de Medicina do Centro Universitário de Belo Horizonte (UniBH), MG-Brasil.
[2]Discente – Acadêmico do curso de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais (FCMMG), MG-Brasil.
[3]Docente – Professora do curso de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais (FCMMG) e Professora convidada do Departamento Clínica Médica da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG).

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

O novo coronavírus (SARS-CoV-2) é um vírus de RNA causador da COVID-19. A entrada do SARS-CoV-2 nas células humanas ocorre pela ligação ao receptor de superfície da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2), sendo facilitada pela enzima serino protease transmembrana tipo II (TMPRSS2). Destaca-se a presença desse receptor ACE2 em órgãos como rins, coração, intestino, pulmão, endotélio e testículos, associando-se às manifestações clínicas da doença pelo comprometimento desses sistemas (UZUNIAN, 2020).

Durante a infecção por SARS-CoV-2, há liberação excessiva de citocinas levando a efeitos como a vasodilatação e edema, explicando muitas vezes as complicações pulmonares associadas ao acúmulo de líquido nos espaços alveolares (edema pulmonar), dificultando a ventilação e, consequentemente a troca gasosa (ANTONIO *et al.*, 2020). Associadas aos eventos pulmonares, acrescentam-se as repercussões sistêmicas vinculadas à cascata de citocinas (BRASILEIRO FILHO, 2018). Surge, assim, a necessidade de tentar reduzir danos para o corpo humano, equilibrando farmacologicamente o excesso de citocinas.

Destaca-se o uso dos anticorpos monoclonais (mABs) como terapia antiviral na COVID-19, entre os tratamentos em estudo. Os mABs são imunoglobulinas sintetizadas a partir de um único clone de células B e possuem especificidade para epítetos específicos antigênicos. Tal característica possibilita a inibição ou bloqueio da cascata de sinalização e potencializa a resposta imune. Alguns desses anticorpos estão sendo utilizados visando a supressão imunológica, inibição e destruição de células neoplásicas. A biotecnologia dos anticorpos monoclonais é também utilizada na medicina diagnóstica (SILVA *et al.*, 2021).

Diversos tipos de mABs estão sendo estudados no tratamento de pacientes com COVID-19, entre eles: tocilizumabe (TCZ), LY-CoV555, REGN-COV2, ixekizumabe, natalizumabe, meplazumabe, entre outros. Os variados anticorpos monoclonais podem possuir diferentes mecanismos de ação. Até então, a maioria dos ensaios clínicos utilizaram o tocilizumabe como intervenção (MANSOURABADI *et al.*, 2020), o qual tem ganhado visibilidade no potencial tratamento da doença, já que este bloqueia o receptor da interleucina 6 (IL-6), interrompendo sua ação. Como citado anteriormente, a IL-6 tem papel na patogênese da liberação de citocinas no processo inflamatório da COVID-19, desencadeando a hiperinflamação, que está associada à gravidade da doença (ANTONIO *et al.*, 2020).

O objetivo deste estudo é descrever o mecanismo de ação dos anticorpos monoclonais e sua eficácia no tratamento da COVID-19, por meio da revisão de evidências científicas.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão bibliográfica integrativa realizada, por meio de pesquisas nas bases de dados: PubMed, SciELO e LILACS. Na estratégia de busca foram utilizados os seguintes descritores combinados com os operadores booleanos AND e OR: "*Monoclonal Antibodies" OR "Monoclonal Antibody" OR "Antibody, Monoclonal")* AND "SARS-CoV-2" OR "COVID-19" OR "Coronavirus". Desta busca foram encontrados 35 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de inclusão.

As estratégias de busca específicas para cada base de dados foram: PubMed:

"*monoclonal antibodies" OR "monoclonal antibody" OR "antibody monoclonal*" AND "SARS-CoV-2" OR "COVID-19" OR "Coronavirus" AND *meta-analysis* OR *randomized controlled trial OR systematic review*. SciELO: *Monoclonal Antibodies OR Monoclonal Antibody OR Antibody, Monoclonal* AND SARS-CoV-2 OR COVID-19 OR Coronavirus. LILACS: *"Monoclonal Antibodies" OR "Monoclonal Antibody*" OR *"Antibody, Monoclonal*" AND "SARS-CoV-2" OR "COVID-19" OR "Coronavirus" AND *type_of_study:"systematic_reviews*".

Os critérios de inclusão selecionados foram: artigos nos idiomas português, inglês e espanhol; publicados no período de 1 de abril de 2020, data da primeira publicação sobre o assunto, a 1 de setembro de 2021 e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, estudos do tipo revisão sistemática (*Systematic Review*), metanálise (*Meta-Analysis*), ensaio clínico randomizado (*Randomized Controlled Trial*), e artigo de revisão (*Artículo de Revisión*), disponibilizados na íntegra, ou que podiam ser acessados por meio de uma das instituições de ensino dos autores (UFMG, UniBH, e FCMMG), não houve exclusão de artigos em prelo. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada.

Após os critérios de seleção restaram 13 artigos, que foram selecionados para leitura completa e análise crítica para elaboração deste capítulo. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, abordando os principais anticorpos monoclonais utilizados no tratamento da COVID-19, assim como a sua respectiva efetividade na melhora do prognóstico e redução da mortalidade.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Um panorama sobre os anticorpos monoclonais

O primeiro anticorpo monoclonal humano foi produzido em 1985, combinando-se genes da região Fab murina, e região Fc humanos, e só então, inseri-los em mielomas, os quais produziram anticorpos com maiores regiões humanas (ABBAS *et al.*, 2019). Eles possuem menores poderes imunogênicos, entretanto, suas capacidades de ligação aos alvos também diminuíram (COELHO, 2014).

Em 2002, a *Food and Drug Administration* (FDA) aprovou o primeiro anticorpo monoclonal totalmente humano, ou seja, composto 100% de estruturas oriundas de humanos, portanto com a menor imunogenicidade (COELHO, 2014). Podem ser produzidos de duas formas: in vitro utilizando-se bacteriófagos ou in vivo, utilizando-se ratinhos transgênicos, com genes de imunoglobulinas humanas em seus genomas (ROITT *et al.*, 2013), e, nesse último caso, o mais eficiente, o ratinho transgênico é imunizado com um antígeno específico, passando a produzir anticorpos monoclonais humanos (CASANOVA ESTRUCH, 2013). Assim, isola-se o LB ativado do rato, para garantir a sucessão das linhagens de anticorpos secretados (COELHO, 2014).

Os anticorpos monoclonais podem agir de maneiras distintas, neutralizando, mediando funções efetoras e interferindo na entrada do vírus na célula (MARASCO, W. A. & SUI, J, 2007), mas o papel de neutralizar os anticorpos, foi observado como a competência de maior importância contra os vírus, sendo, às vezes, o único necessário para tal função (PALLADINO *et al.*, 1995).

Eficácia dos anticorpos monoclonais no tratamento da COVID-19

O uso da imunoterapia com anticorpos monoclonais no combate de infecções virais como SARS e MERS, doenças causadas por coronavírus, como a COVID-19, é utilizada a fim de reduzir a carga viral, e consequentemente, reduzir a gravidade dos sintomas (AMINJAFARI, A. & GHASEMI, S. 2020). Uma vantagem dos mABs é sua especificidade e segurança em relação a outros métodos de imunoterapia como imunoglobulinas intravenosas (AMINJAFARI, A. & GHASEMI, S. 2020).

Ainda assim, o uso da terapia com anticorpos monoclonais contra a COVID-19, encontra desafios, dentre os quais podemos destacar o realce dependente de anticorpos (ADE), que pode intensificar a infecção, e aumentar lesões corporais (WEN *et al.*, 2020) e as variantes da proteína *Spike*, a partir das substituições de aminoácidos que dificultam o reconhecimento do vírus pelo anticorpo (LIU *et al.*, 2020).

O Tocilizumabe (TCZ) é um anticorpo monoclonal que inibe o receptor da IL-6, os altos níveis desta citocina estão relacionados à maior gravidade da doença (MOJTABAVI *et al.*, 2021). Estas citocinas, ao se ligarem ao receptor, ativam o fator de crescimento endotelial vascular e reduzem a expressão da E-caderina, o que leva à um aumento de permeabilidade vascular, choque e disfunção multiorgânica (AZIZ *et al.*, 2020).

O uso de TCZ em pacientes com COVID-19 grave leva à uma redução dos níveis de IL-6, melhora clínica, laboratorial e parâmetros de imagem na maioria dos pacientes (MOJTABAVI *et al.*, 2021). Outro estudo de revisão, também relata melhora dos sintomas clínicos, exames laboratoriais, radiografia de tórax e redução da necessidade de oxigênio (melhora da função pulmonar), do nível de PCR (proteína C) e das taxas de IL-6 sérica. No entanto, cinco pacientes apresentaram efeitos adversos: infecção por Pseudomonas Aeruginosa em cultura de urina em um paciente com doença renal crônica e hipertrigliceridemia em quatro pacientes. Portanto, o uso deste tratamento em pacientes com níveis séricos elevados de citocina inflamatória IL-6 se mostra eficaz na modulação da resposta inflamatória desencadeada (MANSOURABADI *et al.*, 2020).

Em outro artigo, foi analisado que a mortalidade geral foi menor no grupo que recebeu o TocilizumabE em relação ao grupo placebo. Porém, não houve diferença significativa na necessidade de ventilação mecânica e de internação em UTI. É importante ressaltar que devido à imunossupressão, há um aumento das taxas de infecção secundária, que foram maiores no grupo que recebeu o Tocilizumabe (AZIZ *et al.*, 2020). Em contrapartida, um estudo de metanálise que avaliou duas séries de casos concluiu que houve uma necessidade reduzida de suplemento de oxigênio em 80% dos pacientes, melhora da pneumonia na TC em 90,5% e redução do nível de IL-6 após o tratamento com o medicamento citado (CHOUPOO *et al.*, 2020).

Outro estudo de revisão, relata que o tocilizumabe utilizado em pacientes com pneumonia grave e febre, apresentaram melhora clínica, laboratorial (redução dos níveis de proteína C reativa, IL-6 e linfócitos) e radiológica, além de redução na probabilidade de ventilação e mortalidade. No entanto, um estudo randomizado envolvendo pacientes hospitalizados com pneumonia grave por COVID-19, o uso de tocilizumabe não resultou em melhoria considerável no quadro clínico ou em redução da mortalidade em relação ao grupo placebo em 28 dias (ROSAS

et al., 2021). Recentemente, o uso do medicamento combinado com dexametasona tem sido recomendado para pacientes com doença respiratória de evolução rápida (IOVINO *et al.*, 2021). Por fim, em um ensaio clínico randomizado de fase 3, não foram observadas diferenças clínicas significativas entre o grupo tocilizumabe e o grupo placebo, porém, os dados sugerem uma redução no tempo de alta hospitalar e tempo de permanência na UTI. Os eventos adversos foram equilibrados nos dois grupos do ensaio e a incidência de infecções secundárias foi até menor no grupo que tomou o tocilizumabe (ROSAS *et al.*, 2021).

Sabendo que o poder de ligação de anticorpos monoclonais é reduzido devido sua alta especificidade, a combinação de mABs é uma alternativa eficiente. O REGN-COV2, um coquetel combinado que contém dois anticorpos monoclonais (casirivimabe e imdevimabe), esses anticorpos atuam na proteína *Spike* (sítio de ligação principal da doença) e, além disso, acredita-se que tal terapia promove a redução da carga viral.

Nesse estudo, foi analisada a resposta imune endógena ao vírus, de forma que foram administradas doses de 2,4g de REGN-COV2, 8,0g de REGN-COV2 e placebo paralelamente em pacientes maiores de 18 anos não hospitalizados. Ao final do artigo, foi constatado que o coquetel promoveu a diminuição da carga viral em pacientes que não haviam iniciado a resposta imunológica através de anticorpos séricos, e também auxiliou pacientes com carga viral mais alta, que possuem maior risco de internação, no processo de recuperação. Adiante, foi observado também o desfecho clínico (quantidade de consultas médicas por grupo de pacientes), este foi favorável ao uso de REGN-COV2, obtendo um resultado de 49% em relação ao grupo placebo (WEINREICH *et al.*, 2021).

O LY-CoV555 é um anticorpo monoclonal que se liga ao receptor de proteína de pico do SARS-CoV-2 pela enzima de conversão de angiotensina 3, atuando como um inibidor competitivo. Em um ensaio clínico randomizado com 452 pacientes com COVID-19 leve/moderado, sendo 70% com fator de risco para desenvolver o quadro grave da doença, haviam 4 grupos, 1 placebo e outros 3 que receberam doses diferentes de LY-CoV555 (700 mg, 2.800 mg ou 7.000 mg). Devido ao desenvolvimento natural da doença, todos os grupos apresentaram redução gradual da carga viral, no entanto, o grupo que recebeu a dose de 2.800 mg apresentou uma redução mais rápida. Essa redução acelerada é importante, pois está associada a menos eventos de hospitalização e redução da gravidade dos sintomas, o que foi comprovado neste estudo. Embora as diferenças nos efeitos das três doses de LY-CoV555 não fossem claras, a dose de 2.800 mg foi a única a mostrar evidências de depuração viral acelerada (CHEN *et al.*, 2021). Esse mesmo estudo mostrou que não houve diferenças de riscos entre o grupo que recebeu o LY-CoV555 e o grupo controle, demonstrando que o tratamento é seguro.

Outro estudo avaliou apenas a eficácia do LY-CoV555 de 7.000 mg em um grupo de 314 pacientes divididos em dois grupos (intervenção e controle). Além disso, os pacientes receberam o antiviral remdesivir. Não houve diferença entre os grupos em relação à melhora clínica e velocidade de recuperação. Conclui-se que o este anticorpo monoclonal quando coadministrado com remdesivir não demonstra eficácia (LUNDGREN *et al.*, 2021).

O anticorpo monoclonal meplazumabe foi analisado nos pacientes de COVID-19 hospitalizados e também com relação à duração do vírus (vírus negativo). Tal anticorpo possui

um mecanismo de ação que parte da ligação ao receptor da proteína *Spike* e ao receptor CD147, a fim de bloquear a infecção contínua do vírus. Como resultado do artigo, foi constatada a eficácia do anticorpo na ligação com o receptor CD147 da célula hospedeira do vírus, e na diminuição do tempo de alta em casos graves e críticos comparado com o coorte controle realizado no estudo (BIAN *et al.*, 2021; CHOUPOO *et al.*, 2020).

Natalizumabe é um anticorpo monoclonal de origem humana que tem funcionalidade na doença de Crohn e tratamento de esclerose múltipla. Tal anticorpo atua sobre a integrina α4, que pode ser utilizada pelo COVID-19 para entrar nas células de forma facilitada, então, durante a ação do natalizumabe nas integrinas ocorre a diminuição da infecção pela COVID-19 nas células (SHARIFIAN-DORCHE *et al.*, 2021).

O anticorpo monoclonal ixekizumabe está em fase de preprint (prelo) no estudo encontrado, e é relatado a eficiência de tal na inibição da liberação de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias, e no COVID--19 foi testado para realizar uma terapia antiviral e ainda se encontra em fase de testes controle (LIU *et al.*, 2020).

CONCLUSÃO

A utilização de imunoterapia com anticorpos monoclonais tem avançado nos últimos anos. De acordo com os estudos analisados, em sua maioria, a utilização deste tipo de tratamento na COVID-19 tem apresentado resultados positivos. Foram observadas a redução da carga viral, diminuição dos níveis de citocinas séricas, melhora clínica, laboratorial e radiológica, redução da necessidade de ventilação, diminuição do tempo de alta em casos graves e também da taxa de mortalidade. Entretanto, nestes estudos, alguns pacientes apresentaram efeitos adversos, com destaque para infecções secundárias. Sendo assim, é de suma importância a realização de ensaios clínicos randomizados controlados com amostras maiores, a fim de avaliar melhor os benefícios e riscos deste tipo de tratamento e assim, torná-lo um tratamento seguro para a COVID-19.

Além dos resultados descritos nesta revisão, houve consulta em plataformas *online* de apoio à prática clínica, já consagradas, como o *UpToDate* e o *Salud con lupa*. Ambas recomendam o uso de anticorpos monoclonais em pacientes com COVID-19 leve e moderada, com fatores de risco para agravamento do quadro (COHEN *et al.*, 2021). Segundo a última atualização, 26 de agosto de 2021, o uso de casirivimabe/imdevimabe (REGN-COV2) tem sido o mais indicado. Há recomendações também para utilização de sotrovimabe e bamlanivimabe/etesevimabe, (COHEN *et al.*, 2021). O site *Salud con lupa* apresenta semelhante recomendação para casirivimabe/imdevimabe (REGN-COV2) e bamlanivimabe/etesevimabe, segundo os últimos estudos em 19 de agosto de 2021 (TORRES, 2021).

Conclui-se que é fundamental a atualização contínua da equipe assistencial, oferecendo aos pacientes o melhor tratamento disponível, baseado nas melhores evidências científicas e utilizando racionalmente os recursos. Considerar a sustentabilidade, tendo em vista que o uso da terapia com anticorpos monoclonais é de alto custo. Necessita-se também de análise prospectiva sobre as manifestações das variantes do SARS-CoV-2, sua interação e resposta ao tratamento específico (COHEN *et al*, 2021). O desafio que se apresenta é o equilíbrio entre a disponibilidade dos recursos à assistência integral e humanizada do paciente, demandas e necessidades individuais e coletivas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABBAS, AK, *et al.* Imunologia: Celular e Molecular. 9ª Edição. Rio De Janeiro: Editora Elsevier Ltda, 2019.

AMINJAFARI, A. & GHASEMI, S. The possible of immunotherapy for COVID-19: A systematic review. International Immunopharmacology, v. 83, p. 106455, 2020.

ANTONIO, M. V. N. *et al.* Tempestade de citocinas na COVID-19. ULAKES Journal of Medicine, v. 1, p. 31, 2020.

AZIZ, M. *et al.* Efficacy of tocilizumab in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. Journal of Medical Virology, v. 93, p. 1620, 2021.

BIAN, H. *et al*. Safety and efficacy of meplazumab in healthy volunteers and COVID-19 patients: a randomized phase 1 and an exploratory phase 2 trial. Signal Transduction and Targeted Therapy, v. 6, p. 194, 2021.

BRASILEIRO FILHO, G. Bogliolo Patologia Geral. 6ª Edição. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 2018.

CASANOVA ESTRUCH, B. Perfil de seguridad y aspectos prácticos a tener en cuentaen la administración de anticuerpos monoclonales. Neurología, v. 28, p. 169, 2013

CHEN, P. *et al*. SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody LY-CoV555 in Outpatients with Covid-19. New England Journal of Medicine, v. 384, p. 229, 2021.

CHOUPOO, N.S. *et al*. Evaluating the Efficacy and Safety of the Existing Repurposed Pharmacological Agents for Treating COVID-19: A Meta-analysis and Systematic Review of Clinical Trials. Indian Journal of Critical Care Medicine, v. 24, p. 1106, 2020.

COELHO, J. T. A. Anticorpos Monoclonais. Porto: Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Fernando Pessoa; 2014.

COHEN, P. & BLAU, J. COVID-19: Outpatient evaluation and management of acute illness in adults. UpToDate, 2021.

IOVINO, L. *et al*. Shared inflammatory pathways and therapeutic strategies in COVID-19 and cancer immunotherapy. Journal for ImmunoTherapy of Cancer, ed. 5, v. 9, 2021.

LIU, P. *et al*. Safety and Efficacy of Ixekizumab and Antiviral Treatment for Patients with COVID-19: A structured summary of a study protocol for a Pilot Randomized Controlled Trial. Trials, v. 21, p. 999, 2020.

LIU, Z. *et al.* Landscape analysis of escape variants identifies SARS-CoV-2 spike mutations that attenuate monoclonal and serum antibody neutralization. BioRxiv, v. 29, p. 477, 2021.

LUNDGREN, J. D. *et al*. A Neutralizing Monoclonal Antibody for Hospitalized Patients with Covid-19. New England Journal of Medicine, v. 384, p. 905, 2021.

MANSOURABADI, A. H. *et al*. The immune system as a target for therapy of SARS-CoV-2: A systematic review of the current immunotherapies for COVID-19. Life Sciences, v. 258, p. 118185, 2020.

MARASCO, W. A. & SUI, J. The growth and potential of human antiviral monoclonal antibody therapeutics. Nature Biotechnology, v. 25, p. 1421, 2007.

MOJTABAVI, H, *et al.* Interleukin-6 and severe COVID-19: a systematic review and meta-analysis. European Cytokine Network, v. 31, p. 44, 2021.

PALLADINO, G. *et al*. Virus-neutralizing antibodies of immunoglobulin G (IgG) but not of IgM or IgA isotypes can cure influenza virus pneumonia in SCID mice. Journal of Virology, v. 69, p. 2075, 1995.

ROITT, IM. *et al*. Fundamentos de Imunologia. 12ª Edição. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 2013.

ROSAS, I. O. *et al.* Tocilizumab in Hospitalized Patients with Severe Covid-19 Pneumonia. New England Journal of Medicine, v. 384, p. 1503, 2021.

SHARIFIAN-DORCHE, M. *et al.* COVID-19 and disease-modifying therapies in patients with demyelinating diseases of the central nervous system:

A systematic review. Multiple Sclerosis and Related Disorders, v. 50, p. 102800, 2021.

SILVA, E. L. *et al.* Anticorpos monoclonais: histórico, aspectos farmacológicos e suas aplicações terapêuticas. In: NETO, BR, organizador. MEDICINA: aspectos epidemiológicos, clínicos e estratégicos de tratamento 2. Paraná: Editora Atena , cap. 3, p. 23, 2021.

TORRES, F. Cientificamente comprovado uma análise dos tratamentos mais utilizados para a covid-19. Salud Con lupa Una dosis de periodismo de calidad, 2021.

UZUNIAN, A. Coronavírus SARS-CoV-2 and Covid-19. Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial, v. 56, p. 1, 2020.

WEINREICH, D. M. *et al.* REGN-COV2, a Neutralizing Antibody Cocktail, in Outpatients with Covid-19. New England Journal of Medicine, v. 384, p. 238, 2021.

WEN, J. *et al.* Antibody-dependent enhancement of coronavirus. International Journal of Infectious Diseases, v. 100, p. 483, 2020.

CAPÍTULO 19

COVID-19: DESAFIOS NO DESENVOLVIMENTO DE VACINAS E OS AVANÇOS NA IMUNIZAÇÃO

Palavras-chave: Vacinas-Covid; Pandemia; SARS-CoV-2.

ALICE DOS SANTOS FERREIRA[1]
AMANDA SILVA DE OLIVEIRA[1]
AYALLA ISADORA SANTOS GANDRA[1]
BEATRIZ LÉLIS SANTOS[1]
LARISSA OLIVEIRA SEABRA PEDROSA[2]
LUCAS GABRIEL PEIXOTO TEIXEIRA[1]
MILENA GROSSI SIERVO SANTIAGO[1]
PEDRO HENRIQUE MENDES BRUGNARA[1]
ROGÊ PACHECO DOS SANTOS[1]
VIVIANE ARAÚJO MOREIRA DE MELO[1]

[1]Discente – Medicina na Faculdade de Medicina de Barbacena – FAME/FUNJOB.
[2]Discente - Medicina no Instituto Universitario de Ciencias de la Salud Fundación H. A. Barceló – IUCS.

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

A história da evolução humana é marcada por registros de surtos, epidemias e pandemias, causadas pelos mais variados patógenos existentes no planeta. Dentre eles tem-se os vírus, que são parasitas intracelulares obrigatórios e, portanto, necessitam de um hospedeiro celular para reproduzir e continuar a sua propagação (NOGUEIRA, 2020). Quando infectam os seres humanos, podem provocar desde os sintomas mais leves a quadros clínicos graves e letais, dependendo da característica patológica de cada microrganismo e da imunidade de cada indivíduo (BIANCHIN, 2016).

No final de 2019, iniciou-se na cidade de Wuhan, na China, um surto de síndrome respiratória aguda grave. A análise do fluido broncoalveolar dos pacientes constatou a presença de uma nova cepa de vírus pertencente à família Coronaviridae, cujos membros frequentemente infectam os seres humanos e algumas espécies animais (WU *et al*., 2020). Contudo, o novo coronavírus, denominado SARS-CoV-2, apresenta características morfológicas capazes de proporcionar elevada taxa de transmissibilidade, podendo ser disseminado a partir de gotículas de secreção em suspensão no ar ou através do contato com superfícies contaminadas (RIBEIRO, 2020).

Entretanto, por se tratar de uma doença infectocontagiosa emergente, havia pouco conhecimento a respeito do comportamento biológico do patógeno e as ações que poderiam ser empregadas a nível global para contenção da pandemia. Por essa razão, rapidamente houve a disseminação do microrganismo pelos continentes, acarretando um aumento vertiginoso do número de casos da então denominada COVID-19 (Coronavirus *Desease* 2019, em português: Doença por Coronavírus 2019). Além disso, por haver baixo entendimento clínico da infecção, não havia um consenso entre a comunidade médica quanto as formas de tratamento mais eficazes a serem empregadas, levando a centralização da terapêutica apenas para os quadros mais graves, com comprometimento dos sistemas vitais do organismo (SOARES *et al*., 2021).

Essa situação, exigiu rápida adaptação do sistema de saúde, sobretudo no que tange a ampliação de leitos de terapia intensiva à medida que se aumentava o número de casos e de vítimas pela pandemia, principalmente entre o grupo de indivíduos de maior vulnerabilidade como idosos, imunodeprimidos e portadores de doenças crônicas (FRANÇA *et al*., 2021).

A pandemia trouxe consigo, repercussões multidimensionais, sejam elas de ordem econômica, política e principalmente social, ao exigir mudanças de hábito da população. A Organização Mundial de Saúde (OMS), no início de 2020, considerou a utilização em nível global de máscaras, álcool em gel para higienização de mãos e o distanciamento social como sendo as estratégias mais eficazes a pequeno prazo para redução da propagação viral. Enquanto isso, havia uma forte corrida entre as potencias nacionais, grupos empresariais farmacêuticos, universidades e centros de pesquisas para a criação de vacinas eficazes e seguras em um curto espaço de tempo (SENHORAS, 2021).

A vacinação em massa era entendida pela ciência como a forma mais promissora e duradora para a contenção da pandemia, ao possibilitar a criação de uma resposta imunológica do indivíduo contra o microrganismo e assim, minimizar a cadeia de transmissão (FREDERIKSEN *et al.*, 2020). Nesse contexto, surgiram-se inúmeras pesquisas com diferentes metodologias para obtenção do imunizante. A matéria prima e as técnicas utilizadas na fabricação das principais vacinas

aprovadas e em uso mundial contra o SARS-CoV-2 são variadas, oferecendo consequentemente, percentuais distintos de eficácia contra o vírus e suas variantes provenientes de mutações. As formas de produção mais empregada nos principais imunizantes são baseadas na utilização de um vetor viral, no uso do RNA mensageiro do patógeno, na atenuação do vírus ou a partir de um fragmento de proteína do microrganismo (LIMA *et al.*, 2021). Independentemente da peculiaridade de cada vacina, todas visam estimular o sistema imunológico do indivíduo contra o vírus e, assim diminuir principalmente, os sintomas da doença, as internações, os casos graves e óbitos resultantes da infecção (FREDERIKSEN *et al.*, 2020).

O objetivo deste estudo foi realizar uma revisão de literatura nacional e internacional, com base em artigos científicos e sites eletrônicos, buscando reunir e sintetizar informações a respeito do processo de pesquisa e desenvolvimento de vacinas contra a COVID-19 no mundo. A partir desse artigo, será possivel compreender as fases envolvidas na pesquisa científica de desenvovimento dos imunizantes, assim como as diferentes metodologias empregadas nas principais vacinas, até então aprovadas, contra o SARS-CoV-2.

MÉTODO

O referente estudo trata-se de uma revisão de literatura integrativa elaborada entre os meses de agosto a setembro de 2021, através de bases eletrônicas de dados, como: Scielo, *UpToDate*, Pfizer, Anvisa, Sputnik e sites de notícias. Foram utilizadas palavras chaves de busca como: “Vacina COVID, Moderna, Pfizer, AstraZeneca, Sputnik V, Janssen, Coronavac”. A partir de então, foram selecionados 45 fontes bibliográficas, que em seguida foram submetidas aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas português e inglês, publicados no período de 2020 a 2021 e que contemplavam as temáticas propostas para esta pesquisa, estudos do tipo revisão, disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos critérios de inclusão.

Após os critérios de seleção restaram 30 fontes bibliográficas que foram submetidas à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados através de tabelas e em forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando os diferentes tipos de vacinas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Perante os desafios propostos pela pandemia e as limitações medicamentosas de uma doença nova, a corrida pelas vacinas se tornou uma urgência sanitária em âmbito global. Sendo assim, logo no início de 2020, inúmeros países já estavam em processo de pesquisas de reconhecimento do SARS-CoV-2 e de definição da tecnologia de escolha para o desenvolvimento de imunizantes capazes de conter o alastramento da COVID-19 e as tragédias causadas em todo o mundo.

A elaboração de uma vacina é um processo caro que envolve domínio e persistência e, ainda, depende da colaboração de voluntários. É necessário, primeiramente, encontrar os princípios antigênicos do patógeno em laboratório para definir as metodologias possíveis de serem empregadas na fabricação do imunizante. Feito isso, são realizados experimentos em animais, a fim de determinar o potencial de imunogenicidade do material de análise e

sua segurança no organismo, concluindo-se, então, a chamada etapa pré-clínica.

Subsequentemente, inicia-se a etapa clínica, constituída de três fases de testes in vivo. Na primeira, aplica-se uma dose da vacina em indivíduos adultos e saudáveis e é avaliada sua segurança em seres humanos, contando com cerca de 20 a 100 pessoas. A fase 2 inclui um número maior de voluntários para a realização dos testes, com o intuito de identificar a capacidade de indução de uma resposta imunológica, monitorando, concomitantemente, a presença de efeitos adversos que, por ventura, venham a aparecer. Por fim, na última fase avalia-se a eficácia do imunizante em milhares de pessoas.

Todo esse processo leva em torno de dez anos para se concretizar, o que indiciou questionamentos acerca da agilidade com que foram entregues os resultados finais das vacinas contra a COVID-19 atualmente em uso no mundo, tendo sido, a maioria, concluída em menos de doze meses. As tecnologias de desenvolvimento utilizadas até o momento são diversas, propiciando um vasto leque de possibilidades de vacinas contra o novo coronavírus, com percentuais de eficácia distintos, mas que, até então, têm se mostrado bastante eficientes na contenção da pandemia.

Uma metodologia bastante utilizada é a baseada em vetor viral. Nessas vacinas, o código genético do antígeno do SARS-CoV-2, a proteína Spike, é inserida em um vírus inofensivo aos seres humanos. Dessa forma, este vírus funciona com um transportador desse antígeno até as células do receptor, que irão induzir o início da resposta imunológica. Apesar de ser bastante eficaz, há controvérsias quanto à incapacidade total de um segundo vírus não causar problemas ao organismo humano. Por esse motivo, uma opção de escolha seria a utilização de um adenovírus de potencial infecção apenas em animais como o chimpanzé, com possibilidade mínima de causar danos aos indivíduos, mas que cumpriria corretamente com o propósito, devido à semelhança genética entre o primata e o homem.

Outra tecnologia conhecida é fundamentada no RNA mensageiro do vírus em questão. Nesse caso, o imunizante carrega o código genético do SARS-CoV-2 capaz de fazer com que as células dos seres humanos produzam o antígeno que incitará a resposta imune no organismo. Apesar de ser um recurso teoricamente novo, vacinas de RNAm foram as primeiras a serem produzidas e denotam alta capacidade imunogênica (EDWARDS & ORENSTEIN, 2021).

Dentre as principais metodologias, também incluem-se as vacinas que utilizam o próprio vírus atenuado ou inativado. Nesses casos, são realizados procedimentos com o patógeno, desenvolvendo vírus geneticamente enfraquecidos ou causando sua morte quimicamente em cultura de células. Com isso, o receptor terá sua resposta imune gerada contra o coronavírus, mesmo com a incapacidade de evolução para COVID-19.

Em vez de usar o todo o vírus, também é possível desenvolver um imunizante apenas a partir de uma proteína viral, como a proteína *spike*, a qual é encontrada na superfície do SARS-CoV-2 e determina o antígeno do vírus. Em contato com o organismo humano, as proteínas *spike* são reconhecidas pelas células de defesa, mesmo que de forma mais branda, portanto, apesar de ser uma tecnologia simples e que não denota um custo alto, é necessária a utilização de uma substância chamada de adjuvante, capaz de aumentar a eficácia desse tipo de vacina, além de ser recomendável a utilização de uma ou mais doses de reforço (EDWARDS & ORENSTEIN, 2021).

No Brasil, atualmente, estão em uso quatro vacinas: *Comirnaty (Pfizer/Wyeth)*, Corona-

vac (Butantan), *Janssen Vaccine (Janssen-Cilag)* e *Oxford/Covishield* (Fiocruz e Astra-Zeneca) (ANVISA, 2021; GOV.BR, 2021). Dessas, as principais aprovadas no mundo são a da Pfizer, da AstraZeneca e da Janssen, além de vacinas como a Moderna e a Sputinik V, também conhecida como Gam-COVID-Vac.

A Coronavac é um imunizante produzido pelo laboratório chinês Sinovac Biotech em con-junto com o Instituto Butantan no Brasil, sendo uma vacina de vírus inativado do SARS-CoV-2 após cultivo em laboratório, como feito em vacinas como a de tétano e a BCG. Os fragmentos presentes na vacina não causam a doença, sendo, na verdade, responsáveis por ativar o sistema imune, iniciando, a partir disso, a produção de anticorpos. A eficácia dessa vacina está em torno de 50.5%, de acordo com o Instituto Butantan, sendo 100% eficaz no combate a casos graves e moderados nas populações de estudo e cerca de 78% contra casos mais brandos da doença. A Coronavac vem demonstrando diminuição significativa das internações hospitalares, sendo indicada para indivíduos acima de 18 com a aplicação de 2 doses com intervalo de 2 a 4 semanas, no entanto iniciaram-se estudos a fim de analisar a possibilidade de uma terceira dose de reforço, principalmente em idosos e imunossuprimidos. Foi testada em mais de 10 mil voluntários entre 18 e 59 anos, sem ter gerado efeitos colaterais graves, sendo aprovada como potencial imunizante em mais de 20 países.

O imunizante fabricado pelo grupo britânico Astrazeneca em conjunto com a Universidade de Oxford, com a tecnologia de fabricação transferida para a Fundação Oswaldo Cruz no Brasil, foi feito a partir de um Adenovírus de chipamzé. Esse tipo de vírus atua como vetor viral na produção do imunizante e transporta o conteúdo genético proteico para a formação da proteína *spike* do coronavírus, que em contato com o organismo humano, estimula a resposta imunológica no receptor. A vacina mostrou aproximadamente 70% de eficácia e é aplicada em 2 doses com intervalo de 12 semanas, sendo indicada para indivíduos acima de 18 anos (NINOMIKAYA, 2021).

A vacina da Moderna usa tecnologia de RNA mensageiro sintético, capaz de codificar a glicoproteína do vírus e induzir resposta imune nos indivíduos vacinados. O imunizante foi produzido em Cambridge, Massachusetts e, para conservá-lo, é necessário armazenamento em uma temperatura de -20 graus Celsius. É administrada em 2 doses, com um intervalo de 28 dias entre primeira e segunda aplicação e possui uma eficácia de aproximadamente 94%, necessitando de cerca de 14 dias após a última dose para alcançar esse percentual. É uma vacina que possui como reações adversas comuns dores de cabeça, muscular e fadiga, e possui um perfil bastante seguro (LEVENSON & HOWARD, 2021).

Vacina de RNA mensageiro sintético, a Comirnaty foi desenvolvida pelo laboratório Pfizer e BioNTech, sendo necessária sua conservação a -75º Celsius. Esse tipo de imunizante induz parcialmente a formação de anticorpos já na primeira dose, dando certa proteção contra o vírus SARS-CoV-2, no entanto também é necessária a administração de uma segunda dose com intervalo de 3 semanas entre elas, a fim de que o organismo responda de forma eficiente. No mês de fevereiro de 2021 a Anvisa registrou oficialmente a vacina, comprovando sua eficácia máxima, em torno de 95%, e segurança uma semana após a última dose (PFIZER, 2021)

Para a vacina da Janssen foi utilizado, como metodologia de fabricação, um vetor viral não replicante. Foi desenvolvida pela empresa farmacêutica Johnson & Johnson e

apenas uma dose é suficiente para alcançar seu percentual máximo de imunização. Durante estudos clínicos, essa vacina contribuiu para a redução em 85% de quadros graves da COVID-19 cerca de 4 semanas após a aplicação, bem como a prevenção de 100% contra óbitos e internações na população vacinada e de 66% contra casos moderados. Além disso, o imunizante pode ser conservado em temperaturas entre 2 e 8 graus Celsius por mais de dois meses, algo positivo para regiões com clima tropical, como no Brasil (SANTOS, 2021).

A Sputnik V foi fabricada na Rússia pelo instituto Gamaleya, sendo uma vacina que utiliza dois adenovírus (Ad26 e Ad5) como vetores virais, nos quais está inserido parte do material genético do SARS-COV-2, capaz de produzir a proteína *spike* desse patógeno. São necessárias duas aplicações, cada uma com um dos adenovírus, com o intervalo de 21 dias entre elas. Esse imunizante foi aceito em 70 países e a sua eficácia gira em torno de 97,6%, após análise entre os 3,8 milhões de indivíduos que receberam as duas doses no período de 5 de dezembro a 31 de março de 2021 (NEUMAN, 2021).

A vacinação se iniciou em janeiro de 2021 em todo o Brasil e já conta com mais de 60 milhões de cidadãos completamente imunizados, denotando 29,1% da população brasileira (OUR WORLD IN DATA, 2021). Foram priorizados trabalhadores da área da saúde, seguidos de idosos acima de 60 anos e de alguns dos demais indivíduos considerados de risco para a COVID-19 como diabéticos, hipertensos, asmáticos e portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica (BIBLIOTECA VIRTUAL EM SAÚDE, 2020). Gestantes e puérperas foram inclusas no grupo prioritário do Programa Nacional de Imunizações no Brasil a partir julho de 2021 de forma definitiva, algo de significativa importância, visto que o índice de letalidade se encontra em torno de 10% Segundo o Governo do Brasil.

A expectativa é vacinar gestantes sem comorbidades acima de 18 anos, sendo recomendada a aplicação de vacinas cuja segurança fora comprovada na gestação, como a Pfizer-BioNTech e a Sinovac/Coronavac, com a administração de 1ª e 2ª doses do mesmo imunizante, evitando intercambialidade (GOV.BR, 2021).

A vacinação de crianças ainda está em análise, considerando que é necessário garantir a segurança do imunizante para indivíduos nessa faixa etária, visto que ainda estão em desenvolvimento, fundamentando a importância de um estudo mais abrangente de seu sistema imunológico. Atualmente, nos Estados Unidos, empresas como a Pfizer e a Moderna seguem em estudos clínicos, a fim de analisarem os efeitos e a segurança da vacinação em crianças abaixo de 12 anos, separando-as por idade para que seja criado um cronograma de vacinação seguro e eficaz. A cautela para iniciar a vacinação nessa faixa etária evita que haja a possibilidade de os imunizantes agravarem, por exemplo, casos de doenças raras, porém de significativa importância, como a Síndrome Inflamatória Multissistêmica pós COVID-19, a qual apresenta índices de óbito e alterações neurológicas (BONIFIELD, 2021).

No Brasil, a vacinação de menores de 18 anos está prestes a começar, tendo sido o imunizante da Pfizer o único aprovado até o momento. Quanto a crianças abaixo de 12 anos, ainda não existe vacina contra COVID-19 certificada pela Anvisa. Segundo a agência, são necessários mais estudos em estágio 3, como os que estão sendo realizados pela empresa Johnson & Johnson, para confirmar a proteção e a eficiência da vacina nessa faixa etária.

Apesar do avanço nas vacinações e a significativa diminuição no número de casos e de internações por COVID-19, tem-se descoberto novas cepas do SARS-CoV-2 em todo o mundo. Por esse motivo, há a preocupação quanto à eficácia das vacinas já existentes no combate a essas variantes. A Moderna tem demonstrado maior ação contra a variante Delta, de origem indiana, em comparação, por exemplo, com a vacina da Pfizer, apesar de seus percentuais de eficácia terem tido queda de 86% para 76% e de 76% para 42%, respectivamente (REUTERS, 2021). Da mesma forma, a vacina Sputnik V mostrou ser capaz de induzir a produção de anticorpos contra as novas cepas Gama P.1 (reconhecida pela primeira vez no Brasil) e Alfa B.1.1.7, detectada a princípio no Reino Unido (SPUTNIK V, 2021).

A amostra final desta revisão foi constituída por 9 estudos, entre artigos e revisões de literatura. Além desses arquivos, também foram incluídos outras fontes por meio de uma busca simples, a fim de ampliar o número de informações. A **Tabela 19.1** permite identificar os estudos incluídos nesta revisão.

Tabela 19.1 Tabela dos estudos de base

Título	Revista
Coronavirus vaccines (COVID-19; SARS-COV-2) in Brazil: an overview. (FILHO, *et al.*, 2021)	Research, Society and Development
Síndrome Respiratória Aguda Grave por COVID-19: Perfil clínico e epidemiológico dos pacientes internados em unidades de terapia intensiva no Brasil (FRANÇA, *et al.*, 2021)	The Brazilian Journal of Infectious Diseases
The long road toward COVID-19 herd immunity: Vaccine Platform Technologies and Mass Immunization Strategies (FREDERIKSEN, 2020)	Frontiers in Immunology
Vacinas para COVID-19, o estado da arte (LIMA, *et al.*, 2021)	Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil
Conhecendo a origem do sars-cov-2 (COVID 19) (NOGUEIRA, & SILVA, 2020)	Revista Saúde e Meio Ambiente
COVID-19: Informações sobre transmissibilidade, sintomas, população de risco, fatores de prevenção e intervenções terapêuticas (RIBEIRO, 2020)	Revista Cientifica FAEMA
O campo de poder das vacinas na pandemia da COVID-19 (SENHORAS, 2021)	Boletim de Conjuntura (BOCA)
Medidas de Prevenção e Controle da Covid-19: Revisão Integrativa (SOARES, *et al*, 2021)	Revista Eletrônica Acervo Saúde
A new coronavirus associated with human respiratory disease in China (WU, *et al*, 2020)	Nature

Sabe-se que a vacina é um dos principais métodos utilizados pela saúde pública em todos os países, devido aos ótimos resultados que ela proporciona em âmbito coletivo. Na maior parte dos casos, um estudo para a criação de uma nova vacina leva cerca de 10 anos, contudo, devido a emergência provocada pela doença do novo coronavírus, os cientistas tiveram de desenvolver uma nova vacina em curto espaço de tempo (FILHO *et al.*,2021).

Neste contexto, foi desencadeada uma corrida pelo desenvolvimento de uma vacina eficaz, capaz de frear a contaminação e hospitalização em massa da população mundial. Potencias mundiais, como os Estados Unidos, França, China, Reino Unido, Rússia e Alemanha foram pioneiras no processo do estudos e desenvolvimento de vacinas para a COVID-19. Em junho de 2021, havia 280 vacinas em desenvolvimento em todo o mundo, entretanto a OMS (Organização Mundial da Saúde) só concedeu autorização para a vacinação em massa da população, o imunizante da Pfizer/BioNTech, AstraZeneca/Oxford, Janssen, Moderna, Sinopharm e Sinovac (NAÇÕES UNIDAS, 2021).

A empresa norte americana Pfizer, junto da empresa alemã BioNTech desenvolveu uma vacina à base de mRNA para combater o vírus SARS-CoV-2, sendo necessária a aplicação de 2 doses em um intervalo de 21 dias. Este imunizante foi aprovado pela a OMS no final de dezembro de 2020, sendo utilizado em grande escala em países como Alemanha e Estados Unidos. No Brasil, a vacina da Pfizer só foi aprovada pela Anvisa (Agencia Nacional de Vigilância Sanitária) em fevereiro de 2021 (OPAS, 2021).

A Universidade de Oxford junto da empresa farmacêutica AstraZeneca, no Reino Unido, desenvolveu um imunizante a base de um vetor viral (adenovírus), cujo intervalo de tempo para a aplicação das 2 doses é de 12 semanas. No dia 15 de fevereiro de 2021, a OMS aprovou o uso emergencial desta vacina. No Brasil, o Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos (Bio-Manguinhos/Fiocruz) fez uma parceria com a empresa AstraZeneca, a fim de produzir doses deste imunizante, e consequentemente realizar a imunização da população brasileira. A Anvisa aprovou em março o uso da vacina Astrazeneca no Brasil (LIMA *et al.*, 2021)

A empresa farmacêutica Janssen de origem estadunidense desenvolveu um imunizante a base de um vetor viral não replicante, capaz de realizar a imunização de uma pessoa com apenas uma dose. Esta vacina foi aprovada pela OMS e a Anvisa em março de 2021 para o uso emergencial na população (SANTOS, 2021).

Outra vacina que foi desenvolvida nos EUA foi a da empresa de biotecnologia Moderna, cujo o imunizante é produzido a partir do RNA mensageiro para a ativação do sistema imunológico contra o coronavírus, sendo necessária a aplicação de 2 doses em um intervalo de 28 dias. Esta vacina foi aprovada pela OMS em abril de 2021, já a Anvisa ainda não aprovou uso emergencial no Brasil (NEVES, 2021).

Na China, a empresa farmacêutica Sinopharm desenvolveu um imunizante a partir de um vírus inativado, sendo necessário a aplicação de 2 doses em um intervalo de 3 a 4 semanas. Foi aprovada em maio pela OMS, porém no Brasil a Anvisa ainda não aprovou para o uso emergencial (COSTA, 2021).

A vacina Coronavac foi desenvolvida pela empresa farmacêutica chinesa chamada Sinovac, através de uma versão quimicamente inativada do SARS-CoV-2, o tipo de coronavírus que causa COVID-19. Este imunizante foi aprovado em junho pela OMS e em janeiro pela Anvisa. No Brasil, o Instituto Butantan

realizou uma parceria com a empresa chinesa no desenvolvimento deste imunizante, sendo portanto, também, uma vacina de origem brasileira. O intervalo entre as doses é cerca de 28 dias (BARIFOUSE, 2021).

CONCLUSÃO

No início de 2021, com o desenvolvimento de diversos imunizantes que tiveram sua eficácia e segurança comprovada, o principal desafio relacionado a neutralização do avanço do COVID-19 tem sido a vacinação em massa da população. Uma das maiores conquistas da saúde coletiva é a vacinação, devido aos seus inúmeros benefícios, dentre eles tem-se a redução do número de contaminados, além do controle e erradicação dos casos graves. Ao longo da história, a vacinação esteve presente em diversas situações da saúde coletiva, controlando o avanço de várias doenças e, consequentemente evitando milhões de mortes.

No Brasil, a vacinação contra o novo coronavírus se iniciou pelos grupos prioritários como os profissionais da saúde, que estão em contato direto com o vírus, além dos idosos, imunodeprimidos e portadores de doenças crônicas que apresentam déficit imunológico e, portanto, maior risco de evolução para quadros clínicos graves. Acompanhada de perto pela sociedade e principalmente pelos profissionais da saúde, a cobertura vacinal deve ser devidamente fiscalizada, a fim de promover uma imunização em toda população de forma rápida, eficaz e segura. Portanto, com o avanço da vacinação e, consequente diminuição da transmissibilidade da COVID-19, os hábitos de vida da população tendem a voltar ao seu estado de normalidade.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BARIFOUSE, R. CoronaVac: 10 perguntas para entender a vacina do Butantan. BBC News, 2020.

BIANCHIN, P.J. Infecções Virais. Porto Seguro, 2016.

BONIFIELD, J. Por que a vacina contra Covid-19 ainda não está disponível no Brasil. CNN, 2021.

COMIRNATY, vacina mRNA contra a COVID-19. Explicador da vacina contra a COVID-19, 2021.

COSTA, A.G. O que você precisa saber sobre a vacina Sinopharm, em aprovação pela Anvisa. CNN Brasil, 2021.

EDWARDS, M.E. & ORENSTEIN, W. COVID-19: Vaccines to prevent SARS-CoV-2 infection. UpTodate, 2021.

FILHO, P.S.P.S *et al*. Coronavirus vaccines (COVID-19; SARS-COV-2) in Brazil: an overview. Research, Society and Development, v.10, 2021.

FRANÇA, N.M.A. *et al*. Síndrome Respiratória Aguda Grave por COVID-19: Perfil clinico e epidemiológico dos pacientes internados em unidades de terapia intensiva no Brasil. The Brazilian Journal of Infectious Diseases, v. 25, 2021.

FREDERIKSEN, L.S.F. The long road toward COVID-19 herd immunity: Vaccine Platform Technologies and Mass Immunization Strategies. Frontiers in Immunology, v. 1, 2020.

GOVERNO recomenda vacinação contra covid-19 em gestantes e puérperas sem comorbidades. Gov.br,2021. Disponível em: <https://www.gov.br/pt-br/noticias/saude-e-vigilancia-sanitaria/2021/07/governo-recomenda-vacinacao-contra-covid-19-em-gestantes-e-puerperas-sem-comorbidades>. Acesso: 21 agost. 2021.

LEVENSON, E. & HOWARD, J. O que sabemos sobre a vacina da Moderna e como ela difere da vacina da Pfizer. CNN, 2020.

LIMA, E.J.F. *et al*. Vacinas para COVID-19 - o estado da arte. Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil, v.21, 2021.

LIMA, L.S. & MAX D. Vacina Astrazeneca: Eficácia, reações mais comuns e outros dados importantes. Valor Econômico Brasil, 2021.

NEVES, Ú. Covid-19: Moderna anuncia resultados eficazes da vacina em adolescentes de 12 a 17 anos. PEBMED, 2021.

NOGUEIRA, V.D.N. & SILVA, C.M. Conhecendo a origem do sars-cov-2 (COVID 19). Revista Saúde e Meio Ambiente, v. 11, n. 2, p. 115, 2020.

OMS. lista mais uma vacina para COVID-19 para uso emergencial. Notícias, 2021. Disponível em: <OMS lista mais uma vacina para COVID-19 para uso emergencial | As Nações Unidas no Brasil>. Acesso em: 30 agost. 2021.

REUTERS. Estudos: Vacina da Moderna tem maior eficácia contra Delta do que a Pfizer.CNN, 2021.

RIBEIRO, D.M. COVID-19: Informações sobre transmissibilidade, sintomas, população de risco, fatores de prevenção e intervenções terapêuticas. Revista Cientifica FAEMA, v. 11, n. 1, 2020.

SANTOS, M.T. Vacina da Janssen contra a Covid-19: o que sabemos sobre ela. Veja Saúde, 2021.

SENHORAS, E.M. O campo de poder das vacinas na pandemia da COVID-19. Boletim de Conjuntura (BOCA), v. 6, n. 18, p. 110, 2021.

SOARES, K.H.D. *et al*. Medidas de Prevenção e Controle da Covid-19: Revisão Integrativa. Revista Eletrônica Acervo Saúde, v.13, n. 2, 2021.

SPUTNIK V. Informação geral, Sputnik V, 2021.

VACINAS- COVID-19. Gov.br, 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/paf/coronavirus/vacinas>. Acesso em: 01 setemb. 2021

WU, F.*et al*. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. Nature, v.579, p. 265, 2020.

CAPÍTULO 20

DISTÚRBIOS OLFATÓRIOS E COVID-19: UMA REVISÃO NARRATIVA

Palavras-chave: Covid-19; Transtornos do olfato; Parosmia; Anosmia

MARIA LUIZA DE SOUZA ANDRADE[1]
AYLLAN PABLLO VIANA NUNES PEREIRA[1]
JOÃO VITOR MONTEIRO SANTOS[2]
JÓSHUA MATHEUS DE SOUSA LEDA[1]
KAIRO IGOR FREITAS DE AQUINO[1]
LETÍCIA FARIAS OLIVEIRA[1]
LIA LEAL LAURINI[1]
MARIA EDUARDA DE SOUSA VIEIRA[1]
RENAN CAMARÇO DO LAGO VELOSO[1]
MARIA DO CARMO DE CARVALHO E MARTINS[3]

[1]Discente – Medicina do Centro Universitário UNINOVAFAPI
[2]Discente – Medicina da Universidade Federal do Piauí – UFPI
[3] Docente – Centro Universitário UNINOVAFAPI e Departamento de Biofísica e Fisiologia da Universidade Federal do Piauí.

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

Na década de 1960 foram identificados pela primeira vez em cavidades nasais os coronavírus humanos (CoVsH). O novo coronavírus (SARS-CoV-2) causador da doença COVID-19 foi descrito pela primeira vez em Wuhan, na China, em dezembro de 2019 e rapidamente se espalhou pelo mundo, o que levou à recente pandemia. Essa doença é caracterizada como uma síndrome gripal conhecida por causar a síndrome respiratória aguda, e que tem como manifestações clínicas sinais e sintomas como febre, tosse, calafrios, dispneia, mialgia e odinofagia (TAHVILDARI *et al.*, 2020; KOSUGI *et al.*, 2020).

Segundo Mendonça *et al.* (2020), a Organização Mundial da Saúde (OMS) reconhece a disfunção olfatória (DO) como um dos sintomas decorrentes da infecção por SARS-CoV-2. Os primeiros relatos de distúrbios do olfato em pacientes com COVID-19 surgiram em fevereiro e março de 2020. Atualmente, a DO apresenta-se com alta prevalência, em especial, nas formas leve e moderada da doença, podendo ser influenciada por diversas variáveis (BARTHELD *et al.*, 2020; HAJIKHANI *et al.*, 2020).

Além disso, no curso da COVID-19, os distúrbios olfatórios podem estar associados a distúrbios gustativos (DG). Quanto à apresentação, os DG podem apresentar-se como ageusia, disgeusia e, em apresentação simultânea com os distúrbios olfativos podem representar, as manifestações iniciais da COVID-19. (BORSETTO *et al.*, 2020; HAJIKHANI *et al.*, 2020; SPETH *et al.*, 2020; MUTIAWATI *et al.*, 2021).

Dessa forma, este capítulo tem como objetivo apresentar uma revisão narrativa sobre as principais características da apresentação dos distúrbios olfatórios na COVID-19.

MÉTODO

Esta revisão narrativa foi realizada por meio de busca de produções científicas nacionais e internacionais nas bases de dados PubMed, *Science Direct* e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), sendo essa última por meio da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). A busca ocorreu em agosto de 2021, utilizando os descritores “Covid-19”, “transtornos do olfato”, “parosmia” e “anosmia”, os quais foram utilizados em associação com o operador booleano AND.

Foram encontrados 74 artigos e, foram excluídos 50 trabalhos em razão de duplicação ou por se tratarem de estudos de revisão, editoriais, resenhas ou artigos de opinião. Após leitura completa dos 24 artigos restantes, foram excluídos sete por não se adequarem ao objetivo do trabalho. Dessa forma, foram incluídos nessa revisão narrativa 17 artigos **(Figura 60.1).**

A partir do conteúdo obtido das produções científicas e da localização de artigos originais com base nas referências listadas nos estudos de revisão com metanálise foram definidos os seguintes blocos temáticos a serem descritos na discussão: distúrbios olfatórios associados à COVID-19 e suas características; aspectos epidemiológicos e fisiopatologia dos distúrbios olfativos na COVID-19; instrumentos subjetivos e objetivos para determinação de distúrbios olfativos na COVID-19; evolução da disfunção quimiossensorial na COVID-19 e sua relação com a gravidade da doença.

Os critérios de elegibilidade para desenvolvimento da revisão usados foram: revisão sistemática associado a metanálise, estudo de coorte, estudo clínico randomizado, estudo de caso-controle e artigos de pesquisa publicados em português, inglês ou espanhol entre os anos de 2020 e 2021. Em relação aos critérios

de exclusão foram listados: estudos que não contemplassem o tema e trabalhos de revisão, relatos de caso e estudos com animais.

Figura 20.1 Fluxograma de seleção dos estudos da revisão

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A partir das buscas realizadas nas bases de dados foram selecionados 17 artigos, sendo que destes 11 artigos abordaram aspectos relacionados a "distúrbios olfatórios associados à COVID-19 e suas características", 16 trataram sobre "aspectos epidemiológicos e fisiopatologia dos distúrbios olfativos na COVID-19", 6 descreveram uso de "instrumentos subjetivos e objetivos para determinação de distúrbios olfativos na COVID-19", e, em três foram apresentados aspectos da "evolução da disfunção quimiossensorial na COVID-19 e sua relação com a gravidade da doença". A maioria dos artigos encontrados serviram como base bibliográfica para a abordagem de mais de uma categoria temática.

Distúrbios olfatórios associados à COVID-19 e suas características

As infecções virais do trato respiratório, traumas, rinossinusite crônica, envelhecimento e doenças neurológicas apresentam forte associação com distúrbios transitórios do olfato. Dentre as condições citadas, a infecção viral das vias aéreas superiores (IVAS) é uma das principais responsáveis pela disfunção olfatória (DO), alteração decorrente da degeneração do epitélio olfatório. Nesse tipo de disfunção os pacientes podem ser afetados pela perda total da capacidade de sentir cheiro ou detectar odores, condição denominada de anosmia, ou podem apresentar hiposmia, uma redução na intensidade do odor percebido, caracterizada por uma perda parcial do olfato. Existem outros graus de DO, incluindo a parosmia, definida como distorção do olfato, e a fantosmia, presença de cheiro na ausência de estímulo (COUSYN *et al.*, 2021; HAJIKHANI *et al.*, 2020; HOANG *et al.*, 2019; MUTIAWATI *et al.*, 2021; ROCKE *et al.*, 2020; SEDEN *et al.*, 2021).

Segundo Mendonça *et al.* (2020), a Organização Mundial da Saúde (OMS) reconhece a DO como um dos sintomas decorrentes da infecção por SARS-CoV-2. Os primeiros relatos de distúrbios frequentes do olfato em pacientes com COVID-19 surgiram em fevereiro e março de 2020. Recentemente, devido à crescente evidência de DO como uma manifestação plausível, as desordens olfativas foram aceitas como sintomas patognomônicos da síndrome respiratória aguda grave causada pelo novo coronavírus. Nesse sentido, a anosmia pode ser considerada um indicador potencial de infecção, além de ser adequado para o rastreio e identificação prévia de pacientes com COVID-19 (TONG *et al.*, 2020; HOANG *et al.*, 2019; MUTIAWATI *et al.*, 2021; SANIASIAYA, 2021).

Outrossim, vários estudos revelam elevada frequência de distúrbios gustativos em indivíduos com resultados positivos para a presença de SARS-CoV-2. Em se tratando de conceituação, a ageusia é a perda total do paladar ou a incapacidade de sentir gosto, enquanto a

disgeusia se apresenta como disfunção sensorial com perda relativa da percepção do paladar. A associação entre presença de hiposmia/anosmia e disgeusia/ageusia, portanto, pode ser estabelecida e, inclusive, representar a primeira sintomatologia da COVID-19, bem com o critério inicial para o isolamento social. (BORSETTO *et al*., 2020; HAJIKHANI *et al*., 2020; SPETH *et al*., 2020; MUTIAWATI *et al*., 2021; NINCHRITZ-BECERRA, E *et al.*, 2021).

Aspectos epidemiológicos dos distúrbios olfatórios na COVID-19

Os distúrbios quimiossensoriais são frequentes em pessoas com a COVID-19, constituindo-se em um fator importante para o diagnóstico precoce da doença (HANNUM *et al*, 2020). Os estudos analisados revelam que os distúrbios olfatórios apresentam alta prevalência em pacientes com COVID-19, principalmente, na forma leve a moderada da doença, podendo cursar ou não com distúrbios gustativos. Além disso, podem variar conforme idade, sexo, localização geográfica, dentre outros fatores (VON BARTHELD, *et al*., 2020)

Em relação à prevalência, há uma ampla variação, que vai de 5% a 98,3%. Esses índices demonstram, portanto, uma variabilidade da presença dos distúrbios quimiossensoriais, devido possivelmente, a diferenças étnicas, de idade e de sexo, conforme a seguir apresentado. Assim, são encontradas condições em que a disfunção olfativa é pouco frequente e também outras em que ela é um dos principais sintomas presentes, e em que sua presença pode ser um aspecto considerado para auxiliar no diagnóstico precoce da doença. (HANNUM *et al.*, 2020).

Nos estudos incluídos nesta revisão, a presença de distúrbio olfatório associado ao distúrbio gustativo foi expressiva nas formas de COVID-19 de gravidade leve a moderada. Nesse sentido, em uma metanálise que analisou dados de 38.198 pacientes qualificados, disfunção quimiossensorial geral foi encontrada em 47,4% deles (VON BARTHELD, HAGEN e BUTOWT, 2020).

Quanto à relação entre idade e sexo com a presença de distúrbios olfatórios, foi referido que o distúrbio olfatório decresce com o aumento da idade e com o sexo masculino. Uma hipótese para a relação com o sexo ocorre devido às diferenças hormonais naturais entre homens e mulheres, levando as mulheres a apresentarem uma maior sensibilidade olfatória. Ademais, o gene para a síntese de ECA-2 localiza-se no cromossomo X. Quanto à idade, é sabido que o olfato é perdido gradativamente, no entanto há uma perda repentina desse sentido na COVID-19 (VON BARTHELD, *et al.*, 2020).

Por meio de uma análise *post-hoc* foram exploradas diferenças entre regiões geográficas mundiais. Nesta, o distúrbio na Europa apresentou-se maior do que no Leste Asiático e no Oriente médio. A explicação para essa situação se dá por duas hipóteses: as variantes da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) em diferentes etnias, o que pode acarretar mudanças no curso da doença (KIM *et al.*, 2020). Além das diferenças étnicas da ECA2, também existem diferenças em outra enzima relacionada com a fisiopatologia da doença: o receptor da protease serina 2 transmembrana, codificada pelo gene TMPRSS2. Assim, as mutações virais presentes em determinadas regiões geográficas (D614G), acarretam diferentes formas infecciosas e, consequentemente, maior ou menor presença de distúrbios quimiossensoriais (VON BARTHELD, *et al*., 2020).

Figura 20.2 Mapa mundial da prevalência de algum tipo de déficit quimiossensorial em pacientes com COVID-19

Fonte: Adaptado de VON BARTHELD, *et al*., 2020

Fisiopatologia dos distúrbios olfatorios

O epitélio olfatório, presente no teto nasal, constitui-se como a porta de entrada do SARS-CoV-2 nos neurônios olfatórios. Isso pode ser explicado, especialmente, devido a maior exposição dessa região ao ar inspirado durante o ciclo respiratório. Nesse interim, o vírus é transportado no ar inspirado para cima, no sentido do epitélio, onde estão localizados os neurônios sensoriais, os quais são responsáveis pela detecção e transmissão de informações olfativas ao cérebro. A arquitetura do epitélio em questão, compõe-se por três estruturas básicas: células-tronco basais, células-tronco sustentaculares e células-tronco olfatorias (BRANN *et al.*, 2020; SANIASIAYA, 2021).

As células sustentaculares são responsáveis pela desintoxicação de odores nocivos, pela promoção da ligação odorífero-receptor e pelo fornecimento de suporte nutricional para apoio da ação dos neurônios olfatórios. Ademais, encontram-se mais vulneráveis e expostas ao meio externo, devido a sua localização na superfície da cavidade nasal. Por sua vez, as células basais se dividem em horizontais e globosas e são capazes de se regenerar após acometimento patológico do neuroepitélio, o que se constitui como propriedade única do epitélio olfatório (CHEN, *et al.*, 2019; MUTIAWATI *et al*., 2021).

Conforme Hajikhani *et al.* (2020), entre as teorias propostas para explicar a associação entre distúrbios olfatórios e infecções virais, em especial com o coronavírus SARS durante a epidemia em 2002-2003, está o aparecimento desses sintomas devido ao envolvimento direto com o sistema nervoso periférico ou central. Entretanto, ainda não há consenso acerca dos mecanismos de inibição e de interrupção da percepção olfativa pelo SARS-CoV-2 (MUTIAWATI *et al*., 2021).

A primeira hipótese formulada na tentativa de explicar a DO na COVID-19 baseia-se no bloqueio das vias aéreas nasais por secreção nasal ou por inflamação da cavidade nasal, inibindo a interação entre os odorantes e os receptores olfativos. Diversos relatórios técnicos atestam que, ao contrário do que ocorre em infecções causadas por outros tipos de vírus respiratórios, o SARS-CoV-2 pode levar à anosmia e suas variações sem qualquer tipo de obstrução nasal. Desse modo, a ausência de bloqueio nasal sugere que a COVID-19 pode ser uma afecção neurotrópica e neuroinvasiva e, por esse motivo, a teoria em questão não possui respaldo científico (JAIME-LARA *et al*., 2020; JOFFILY *et al*., 2020)

A segunda hipótese postula que ocorre um dano em nível de bulbo olfatório via transporte axonal pelos neurônios sensoriais olfativos (NSO). Contudo, os NSO não expressam os receptores ECA2 e TMPRSS2, o que sugere que o vírus SARS-CoV-2 pode utilizar outra via de entrada na cavidade nasal para alcançar os NSO. Esses receptores são encontrados em maior quantidade nas células sustentaculares, residentes no epitélio olfato-

rio, o que explica o seu papel central como local inicial da infecção pelo novo coronavírus (MUTIAWATI *et al*., 2021; BRANN *et al.*, 2020).

Após penetrar nessas células, o SARS-CoV-2 pode causar danos persistentes ao neuroepitélio. A regeneração e retorno da atividade normal desse epitélio é mediada pelas células-tronco basais. Em estado crônico de inflamação, a regeneração das células basais horizontais é prejudicada, o que resulta em uma amplificação da sinalização inflamatória, fator esse encontrado em pacientes afetados pela COVID-19 (CHEN, *et al*, 2019).

Corroborando a hipótese anterior, Hajikhani *et al.* (2020) sugeriram que citocinas pró-inflamatórias como a interleucina-6 (IL-6), que se encontram elevadas em pacientes com COVID-19, possuem ação central e periférica na regulação da atividade dos neurônios olfatórios e células da glia. Perifericamente, a IL-6 causa um efeito citotóxico nas células neuronais ciliares do epitélio olfatório, emquanto a sua atuação central baseia-se no ataque ao córtex olfatório.

Ademais, outros estudos relacionam os níveis de IL-6 com a gravidade da doença, de modo que em quadros graves de COVID-19, as concentrações de IL-6 estão aumentadas tanto no plasma quanto na mucosa nasal. Por outro lado, em casos mais leves, há um aumento apenas localizado desse mediador, que promove inflamação local e leva a uma disfunção do sistema olfatório (HENKIN *et al.*, 2013; MUTIAWATI *et al*., 2021).

Uma outra hipótese para explicar os DO na COVID-19 é a de que o SARS-CoV-2 pode provocar degeneração do neuronal por um processo de desmielinização e ativação de reações imunes mediadas por células T contra antígenos do sistema nervoso central. Esses processos também causariam prejuízos aos pares de nervos cranianos (nervo glossofaríngeo, nervo facial e nervo vago) e aconteceria uma alteração das funções olfativas e gustativas (HOANG *et al.*, 2020).

Quanto à fisiopatologia de alteração combinada de disfunção olfatória com alteração de paladar, essa alteração pode ser, em parte, justificada em razão de que a percepção do paladar envolve a entrada de sinais do olfato e de gustação orto e retronasal, além da estimulação de fibras sensitivas do nervo trigêmeo. Dessa forma, pacientes com anosmia por COVID-19 podem relatar distúrbios do paladar, mesmo apresentando função gustatória normal (BORSETTO *et al.*, 2020; ROCKE *et al.*, 2020).

Em estudo de metanálise, Kim *et al.* (2021) relataram diferenças regionais e cronológicas de disfunção olfatória e gustativa na COVID-19. Em seu estudo, foram encontradas diferenças étnicas nas variantes de frequência da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2), referida como possível receptor do SARS-CoV-2. É possível que a diferença nas variantes de ECA2 e o nível de expressão em diferentes tecidos influencia a prevalência desses distúrbios, bem como as mutações filogenéticas daquela.

De acordo com Von Bartheld, Hagen e Butowt (2020), existem outras duas possíveis explicações para que os distúrbios olfatórios e do paladar tenham se mostrado diferentes no decorrer da pandemia. A primeira explicação proposta é de que as DO poderiam ser consequência de mutações ocorridas no vírus. Nesse sentido, foi referido que a cepa D614 afetou principalmente os asiáticos, com menor prevalência de sintomas de DO, enquanto os causasianos tiveram maior contato maior com a cepa G614. Contudo, não se sabe até que ponto a mutação contribui para o fenótipo quimiossensorial. A segunda explicação é de que a frequência das variações genéticas das proteínas de entrada do vírus em diferentes

populações. Algumas das variantes de ECA2 e TMPRSS2 realmente ocorrem com frequências que diferem significativamente entre populações étnicas, especialmente entre asiáticos e caucasianos.

Instrumentos subjetivos e objetivos para determinação dos distúrbios olfativos na COVID-19

A prevalência de distúrbio quimiossensorial relacionado ao olfato durante o curso da infecção pelo COVID-19 pode variar amplamente de acordo com o instrumento utilizado para identificar a presença ou ausência da disfunção. Os principais métodos utilizados para essa avaliação incluem o uso de instrumentos objetivos ou subjetivos. Os instrumentos objetivos incluem testes psicofísicos projetados para medir e quantificar as respostas humanas a estímulos físicos, e podem diminuir vieses de medição, pois são conduzidos em ambiente controlado, utilizando procedimentos padronizados. Por outro lado, o uso de medidas subjetivas, a exemplos de questionários *online* e autorrelatos de pacientes em entrevistas, subestima a verdadeira prevalência da DO (HANNUM *et al.*, 2020).

Os métodos objetivos para avaliação do olfato visam quantificar a perda de cheiro, considerando que dependem da percepção verdadeira de um estímulo quando apresentado. Dessa forma, os métodos objetivos devem ser priorizados em relação aos subjetivos, pois garantem maior confiabilidade nos resultados apontados nos estudos (PANG *et al.*, 2020).

Ao comparar as diferenças entre os estudos que utilizaram instrumentos objetivos e subjetivos é possível confirmar a heterogeneidade dos resultados encontrados para a presença de distúrbios olfatórios na COVID-19. Nesse sentido, em metanálise realizada por Von Bartheld *et al.* (2020), a prevalência geral relatada de perda olfatória foi maior nos estudos que usaram métodos objetivos em comparação com aqueles que utilizaram métodos subjetivos. Os autores destacaram que a maioria dos estudos analisados utilizou na metodologia testes subjetivos, uma vez que possibilitam a obtenção de informações da população pretendida de uma maneira fácil e de menor custo econômico. Além disso, nas circunstâncias da pandemia de COVID-19, que exige isolamento social, os autorrelatos se sobressaem em relação aos demais métodos.

Evolução da disfunção quimiossensorial na COVID-19 e a sua relação com a gravidade

Os pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 que apresentam alterações quimiossensoriais começam a manifestar os sintomas de disfunção olfatória nos primeiros dias da doença, sendo em média dois dias após o início dos primeiros sintomas de COVID-19. Além disso, essa perda olfatória, embora seja um sintoma comum a diversas infecções respiratórias, é considerada uma das manifestações cuja investigação é imprescindível na triagem da população, apesar da notável subnotificação (COUSYN *et al.*, 2021; AZIZ *et al.*, 2021).

Outrossim, constatou-se também que, quando essa disfunção quimiossensorial se estabelece de forma súbita na forma de anosmia, os pacientes apresentam uma menor taxa de recuperação total do olfato e um maior tempo para atingir esse desfecho em relação ao aparecimento da hiposmia súbita ou outras formas variáveis de apresentação de DO (KOSUGI *et al.*, 2020).

Além da menor taxa de recuperação associada ao tipo de variável de perda quimiossensorial apresentada, foi descrita uma maior prevalência da perda de olfato sob a

forma de anosmia súbita. Essa disfunção também foi associada, na maioria dos casos, a sintomas inflamatórios como tosse, febre, cefaleia, fadiga, mal-estar, mialgia, artralgia ou anorexia, bem como sintomas nasais (KOSUGI *et al*., 2020).

Nesse contexto, devido a lesão dos neurônios olfatórios causada pela COVID-19, a recuperação total dessa disfunção demanda mais tempo quando comparada com as disfunções que não são causadas por esse vírus, levando em média 15 dias, o que corresponde ao tempo necessário para a substituição das células nervosas (8 a 10 dias) e para a maturação dos cílios dessas células (aproximadamente 5 dias). Excepcionalmente, em casos em que os pacientes que perdem a função olfatória por completo ou que têm mais de 40 anos, a perda olfatória pode persistir por mais de 30 dias (SANIASIAYA, 2020; KOSUGI *et al.*, 2020; COUSYN *et al*., 2021).

Ademais, a manifestação da DO está diretamente relacionada com a gravidade da COVID-19, doença em que há predomínio de hiposmia/anosmia em pacientes com formas mais leves da doença em comparação com pacientes com quadros mais graves e críticos. A associação entre gravidade da doença e disfunção quimiossensorial pode estar relacionada ao fato de que com o aumento da gravidade do COVID-19 sintomas que se classificam como não potencialmente fatais, a exemplo de déficits quimiossensoriais, tornam-se menos perceptíveis e menos relevantes para o doente (VON BARTHELD, 2020; AZIZ *et al.*, 2021; HANNUM *et al*., 2020).

CONCLUSÃO

A análise dos estudos incluídos nessa revisão indica que a disfunção olfatória (DO) na COVID-19 pode ser considerada um sintoma característico, de elevada prevalência e detectada com maior precisão por meio de uso de instrumentos objetivos. Geralmente, essa disfunção quimiossensorial apresenta-se nos primeiros dias da doença e em diferentes intensidades, podendo ou não cursar com distúrbios gustativos, e apresenta média de duração de 15 dias, podendo variar em função de fatores como idade, sexo, localização geográfica e etnia.

Essa disfunção está relacionada com inflamação no trato olfatório produzida por ação do vírus no neuroepitélio olfatório e que resulta em variados graus de hiposmia ou até anosmia. Entretanto, existem várias hipóteses sobre os mecanismos fisiopatológicos a ela associados. Além disso, há evidências da relação direta entre a manifestação de DO e a gravidade da infecção.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AZIZ, M. *et al* A associação de "perda de cheiro" e a COVID-19: uma revisão sistemática e meta-análise. O Jornal Americano de Ciências Médicas. v.361, n.2, p.216. Elsevier, 2021.

BORSETTO, D. *et al*. Alteração autorrelatada do sentido do olfato ou paladar em pacientes com COVID-19: uma revisão sistemática e meta-análise em 2.563 pacientes. Jornal de Rinologia. v.58, n.5, p. 430, 2020.

BRANN, D. *et al*. A expressão não neuronal de genes de entrada de SARS-CoV-2 no sistema olfatório sugere mecanismos subjacentes à anosmia associada a COVID-19. 2020.

CHEN, M., *et al.* inflamação crônica direciona uma mudança funcional das células-tronco olfativas da neurorregeneração para a defesa imunológica. Revista Célula-Tronco., v. 25, 4ed., p. 501. 2019.

COUSYN, L. *et al*. Disfunções olfatórias e gustativas em pacientes ambulatoriais com COVID-19: um estudo de coorte prospectivo. Doenças infecciosas agora, v.51, n.5, p. 440, Elsevier, 2021.

HAJIKHANI, B. *et al*. Disfunção olfatória e gustativa em pacientes com COVID-19: um estudo de meta-análise. Relatórios Fisiológicos, v.8, n.18, p.1, 2020.

HANNUM, M. E. *et al.* Métodos de teste sensorial objetivos revelam uma prevalência mais alta de perda olfatória em pacientes com COVID-19 positivos em comparação com métodos subjetivos: uma revisão sistemática e meta-análise. Sensos Químicos, v. 45, n. 9, p. 865, 2020. Editorial da Universidade de Oxford.

HENKIN, R. I, *et al*. Interleucina 6 na hiposmia. Otorrinolaringologia JAMA – Cirurgia de Cabeça e Pescoço. v. 139, n. 7, pág. 728, 2013.

HOANG, M. P *et al*. Disfunções olfatórias e gustativas em pacientes com COVID-19: uma revisão sistemática e meta-análise. Jornal Asiático de Alergia e Imunologia do Pacífico, v. 1, n. 38, p. 162, 2019. Associação de Alergia, Asma e Imunologia da Tailândia.

JAIME-LARA, R. B. *et al.* Papel do olfato na saúde humana: um enfoque nos coronavírus. Alergia e Rinologia, v. 11, 2020.

JOFFILY, L. *et al*. A estreita relação entre a perda repentina do olfato e COVID-19. Jornal Brasileiro de Otorrinolaringologia, v.86, n.5, p.632, Elsevier.

KIM, J. W. *et al*. Variação regional e cronológica da disfunção quimiossensorial em COVID-19: uma meta-análise. Jornal Coreano de Ciências Médicas, v. 36, n. 4, p. 1. 2021. Academia Coreana de Ciências Médicas.

KOSUGI, E. M. *et al*. Recuperação incompleta e tardia de disfunção olfatória súbita em COVID-19. Jornal Brasileiro de Otorrinolaringologia, v. 86, n. 4, p. 490. Elsevier, 2020.

MENDONÇA, V. C. *et al.* Disfunção olfatória na COVID-19: marcador de bom prognóstico? Jornal Brasileiro de Otorrinolaringologia. São Paulo: Elsevier, 2020.

MUTIAWATI, E. *et al*. Anosmia e disgeusia na infecção de SARS-CoV-2: incidência e efeitos na gravidade e mortalidade do COVID-19 e os possíveis mecanismos patobiológicos – uma revisão sistemática e meta-análise., v. 10, p. 40. F1000Research, 2021.

NINCHRITZ-BECERRA, E. *et al*. Avaliação subjetiva da disfunção do olfato e paladar em pacientes com COVID-19 na Espanha. Medicina Clínica, v. 156, n. 2, p. 61. Elsevier, 2021.

PANG, K. W. *et al*. Frequência e utilidade clínica da disfunção olfatória em COVID-19: uma revisão sistemática e meta-análise. Relatórios Atuais de Alergia e Asma, v. 20, n.12, pág.1, 2020.

ROCKE, J. *et al*. A perda do sentido do olfato é um marcador de diagnóstico no COVID-19: uma revisão sistemática e meta-análise. Otorrinolaringologia Clínica, v. 45, n. 6, p. 914, 2020. Wiley.

SANIASIAYA, J, *et al*. Prevalência da disfunção olfatória na doença coronavírus 2019 (COVID-19): uma meta-análise de 27.492 pacientes. O laringoscópio, v. 131, n. 4, p. 865, 5 dez. 2020. Wiley.

SEDEN, *et al.* Avaliação objetiva da perda de odor em COVID-19 e outros casos suspeitos. Jornal Americano de Otorrinolaringologia, v. 42, n. 1, p. 102761. Elsevier, 2020.

SPETH, M. M. *et al*. Disfunção olfatória e sintomatologia nasossinusal em COVID-19: prevalência, gravidade, tempo e características associadas. Otorrinolaringologia-Cirurgia de Cabeça e Pescoço. v. 163, n. 1, pág. 114, 2020.

TAHVILDARI, A. *et al*. Características clínicas, diagnóstico e tratamento de COVID-19 em pacientes hospitalizados: uma revisão sistemática de relatos de casos e séries de casos. Fronteiras na Medicina, v. 7, p.231., 2020.

TONG, J. *et al*. A prevalência de disfunção olfatória e gustativa em pacientes com COVID-19: uma revisão sistemática e meta-análise. Otorrinolaringologia-Cirurgia de Cabeça e Pescoço, v. 10, p. 1. 2020.

VON BARTHELD, C. S, *et al*. Prevalência da disfunção quimiossensorial em pacientes com COVID-19: uma revisão sistemática e meta-análise revelam diferenças étnicas significativas Neurociência Química, v. 11, n. 19, p. 2944, 1 set. 2020. Sociedade Americana de Química (ACS).

CAPÍTULO 21

MANIFESTAÇÕES DERMATOLÓGICAS ASSOCIADAS À COVID-19: UMA REVISÃO DA LITERATURA

Palavras-chave: Coronavírus; COVID-19; Manifestações Cutâneas

ANA CLARA SAVIGNON ARIDE[1]
BEATRIZ MARINO PENA SANTOS[2]
BRUNA LORENA BARBOZA SILVA[2]
FABRICIO VEIGA GONZAGA[3]
ISABELA BASTOS ROMANELLI[4]
JULIA SILVA SOUZA[4]
JULIANA VIEIRA GAMA[4]
LORENA ARAÚJO MIRANDA[2]
MARCELA COSTA FRANÇA[2]
MARIANA ALVARENGA FREIRE[2]
MARIANA LUIZA MOREIRA[2]
MARINA FRANÇA COTTA[2]
SOFIA CUNHA MAFRA[2]
STELLA FERNANDES NASSUR[5]

[1]Discente de Medicina da Universidade Vila Velha - UVV, Vila Velha ES.
[2]Discente de Medicina da Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais - FCMMG, Belo Horizonte, MG.
[3]Discente de Medicina da Universidade José do Rosário Vellano - UNIFENAS, Campus Belo Horizonte, MG.
[4]Discente de Medicina da Faculdade da Saúde e Ecologia Humana - FASEH, Vespasiano, MG.
[5]Discente de Medicina da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória - EMESCAM, Vitória, ES.

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019, foram observadas manifestações respiratórias de uma doença ainda não identificada em pacientes hospitalizados na província de Wuhan, na China. A infecção foi provocada por um vírus de RNA pertencente à família *coronaviridae* e recebeu o nome de Síndrome Respiratória Aguda Grave Coronavírus 2 (SARS-CoV-2) (MARZANO *et al.*, 2020). No início de 2020, a doença coronavírus 19 (COVID-19) havia propagado consideravelmente pelo mundo, de modo que, em março do mesmo ano, conforme declaração da Organização Mundial da Saúde (OMS), adquiriu caráter pandêmico (SILVA *et al.*, 2020).

O espectro clínico do COVID-19 é heterogêneo, podendo apresentar desde sintomas leves até formas críticas com falência respiratória, choque séptico e disfunção múltipla de órgãos, levando o paciente a óbito. Os sintomas mais frequentes são febre, tosse seca, dispneia, odinofagia, cefaleia, fadiga, diarreia, anosmia e ageusia. No entanto, com o aumento expressivo dos casos mundiais novos sintomas estão surgindo e, nesse contexto, estão sendo descritas cada vez mais manifestações dermatológicas (MARZANO *et al.*, 2020; RELVAS *et al.*, 2021).

Inicialmente, os sinais e sintomas dermatológicos foram pouco notificados. Em um primeiro estudo reportado na China em Wuhan, dentre os 1099 casos confirmados, foram observadas manifestações cutâneas em apenas 0,2% deles. Mas com o surgimento de novas pesquisas sobre as manifestações dermatológicas do COVID-19 foi observada uma maior prevalência dessas lesões. Um estudo italiano com 88 pacientes observou manifestações cutâneas em 20,4% dos casos (18 pacientes), sendo que em 8 deles as lesões surgiram no início da infecção e em 10 surgiram após a internação hospitalar (WOLLINA *et al.*, 2020).

As lesões cutâneas relacionadas com o COVID-19 possuem 5 padrões principais: *Pseudo-chilblains* (19%), erupções vesiculares (9%), erupções urticariformes (19%), erupções maculopapulares (47%), e lesões livedoides e necróticas (6%). É importante salientar que o quadro dermatológico pode surgir na ausência de febre e sintomas respiratórios, sendo relevante para o diagnóstico precoce do novo coronavírus (CASAS *et al.*, 2020; WANG, 2021).

O presente capítulo tem como objetivo analisar a ocorrência das manifestações cutâneas e seus tipos nos pacientes portadores de COVID-19, de modo a contribuir para o diagnóstico e abordagem precoce.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura realizada no período de março a julho de 2021, a partir do levantamento bibliográfico nas bases de dados *Scientific Eletronic Library Online* (SciELO) e PubMed. Para a realização do trabalho foram seguidas as seguintes etapas: 1) elaboração de um tema problema relevante na atualidade, 2) definição dos descritores e critérios de inclusão e exclusão para seleção dos artigos, 3) coleta dos dados, 4) classificação das evidências, 5) interpretação e discussão dos resultados obtidos e 6) apresentação dos resultados de forma sumariada.

Neste capítulo os descritores utilizados foram: SARS-CoV-2, COVID-19 e manifestações cutâneas. Foram incluídos no trabalho artigos publicados no período de dezembro de 2019 a junho de 2021 escritos na língua portuguesa, língua espanhola e língua inglesa, disponíveis na íntegra em plataforma eletronica e gratuita. 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. Foram excluídos os editoriais, as cartas ao editor, os trabalhos publicados em anais de eventos e artigos de reflexão. Após a seleção restaram 27 artigos para a análise e escrita do trabalho.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os achados cutâneos da COVID-19 são semelhantes aos encontrados em outras doenças de etiologia viral. A maioria das lesões dermatológicas descritas acometem tronco, mãos e pés e apresentam uma ampla variação quanto ao tempo de aparecimento: entre três dias antes e 13 dias após a realização do diagnóstico da COVID-19. Todas as lesões foram curadas em até dez dias de evolução, sem deixar sequelas (HADDAD *et al.*, 2020; FREEMAN *et al.*, 2021).

Dentre as mais frequentes estão o rash maculopapular, papulovesicular, urticariforme e lesões purpúricas acrais. A *American Academy of Dermatology* comparou os casos de pacientes com infecção confirmada por laboratório tendo observado como as mais comuns: erupções cutâneas morbiliforme (22%), lesões acrais tipo perniose (18%), urticária (16%), eritema macular (13%), erupção vesicular (11%), erupção papulo-escamosa (9,9%) e púrpura retiforme (6,4%) (HADDAD *et al.*, 2020; FREEMAN *et al.*, 2021).

De acordo com o estudo de ZHAO (2020), 14,77% dos pacientes apresentaram manifestações dermatológicas como o primeiro sintoma da doença. Já para aqueles em que a manifestação foi após o início dos sintomas sistêmicos, a latência dos sintomas cutâneos é em média de 14 dias (4-27) e a duração média dos sintomas mucocutâneos de 12 dias (8-20).

De acordo com um estudo que avaliou 200 pacientes que testaram positivo para COVID-19 com manifestações cutâneas. O sintoma mais frequentemente relatado pelos pacientes foi prurido (40,5%) seguido de dor/queimação (11%). No mesmo estudo, após ajuste para idade, erupção cutânea eritematosa, maculo-papular e/ou morbiliforme confluente foram identificadas como um fator de risco significativo para tosse (OR, 2,25; IC 95%, 1,1-4,63; P=0,0269), o padrão urticariforme como um fator de risco significativo para sintomas gastrointestinais (OR, 6,10; IC 95%, 2,25-16,59; P=0,0004), e o padrão semelhante ao livedo/vasculítico como um fator de risco significativo para dispneia (OR, 4,17; IC 95%, 1,05-16,5; P=042) (MARZANO *et al.*, 2021).

Exceto aqueles pacientes com manifestações *Chilblains-like* relacionados ao COVID-19, os que apresentaram as demais lesões dermatológicas tinham idade média entre 40 e 50 anos e, em geral, a hospitalização por COVID-19 foi necessária em um terço deles (CLEACH, 2021).

Lesões dermatológicas mais comuns na infecção por COVID-19

Lesões tipo-perniose e acroisquêmicas

As lesões tipo-perniose, também denominadas *Chilblains-like* ou ainda pseudo-chilblains, são lesões eritematosas distribuídas nas superfícies acrais, principalmente nas mãos e nos pés, de forma assimétrica e mais comumente encontrada em jovens infectados pelo SARS-CoV-2.

Mais adiante no capítulo, será possível encontrar uma sessão inteiramente dedicada a esse assunto, uma vez que as lesões tipo-

perniose estão entre as mais prevalentes em pacientes com COVID-19 (RELVAS *et al.*, 2021). Tais lesões podem evoluir para acro-isquemia em resultado de um quadro de hipercoagulabilidade, resultando em lesões com cianose, bolhas hemorrágicas e gangrenas secas, afetando principalmente as áreas dos dedos dos pés e das mãos. O aparecimento desse padrão de ferimentos está geralmente relacionado a casos mais graves da infecção pelo COVID-19.

Figura 21.1 Máculas eritemato-violáceas de localização distal nos dedos dos pés, compatíveis com acro-isquemia

Fonte: Casas, 2020.

Lesões livedoides

Figura 21.2.1 Lesões livedoides em região sacral

Fonte: Casas, 2020.

A dermatose do tipo lesões livedoides são patologias transitórias ou permanentes que resultam da microvasculopatia trombótica oclusiva. Se manifestam de duas formas diferentes, a primeira delas é a do tipo benigno que pode ocorrer de forma idiopática ou associada a condições fisiológicas como a cutis marmorata telangiectásica congênita. Já o segundo tipo está associado a doenças sistêmicas, que podem ser hematológicas, reumáticas, cardiovasculares e infecciosas, sendo essas últimas as mais importantes a serem abordadas no contexto do COVID-19 (WOLLINA, 2020; RELVAS *et al.*, 2021).

Figura 21.2.2 Lesões livedóides em abdome

Fonte: Casas, 2020**.**

Atualmente, o mecanismo molecular de desenvolvimento das lesões livedoides não é conhecido, porém a comunidade científica estabelece duas principais teorias onde a trombose ocorre devido a invasão das células endoteliais pelo vírus SARS-CoV-2 ou devido a ativação da cascata de coagulação. Mais comuns no tronco, antebraço, dorso da mão e dorso do pé, essas lesões são as menos comuns em pacientes diagnosticados com COVID-19. Em um estudo Espanhol com 375 casos confirmados, apenas 6% dessas lesões foram classificadas em livedoides de diversos graus de gravidade (SINGH, 2020).

Erupções eritematosas

As erupções eritematosas estão entre as mais prevalentes manifestações dermatológicas observadas em pacientes infectados pelo novo coronavírus. Essas lesões causam quantidades variadas de prurido e podem aparecem por reações a fármacos ou em decorrência de um processo infeccioso viral, sendo necessário um diagnóstico diferencial efetivo entre essas duas causas.

O primeiro estudo europeu sobre as manifestações dermatológicas do COVID-19 mostrou que quase 80% dos doentes apresentavam erupções eritematosas, em sua maioria localizadas no tronco. Posteriormente, foi observado em outro estudo que 70% dos acometidos pela doença apresentavam esse tipo de lesão, que durava em média 3 dias entre o aparecimento e a resolução dos sinais. Quando associado ao COVID-19, o surgimento das lesões eritematosas está associado a casos mais graves e de pior prognóstico da infecção (MARZANO *et al.*, 2021).

Figura 21.3 Erupções eritematosas

Fonte: Relvas, 2021.

Erupções urticariformes

A erupção urticariforme é uma manifestação dermatológica que, além da infecção pelo SARS-CoV-2, pode ser causada por outros antígenos como diferentes agentes infecciosos virais, agentes bacterianos, parasitas, exposições ao ambiente e resposta imunológica mediada pela imunoglobulina E. Essa patologia cria lesões caracterizadas por serem eritematosas, levemente elevadas e que causam prurido intenso, podendo se localizar nos troncos, membros, concentradas na área facial ou distribuídas por todo o corpo, tendo duração de aproximadamente 6-8 dias.

As lesões urticariformes podem preceder ou aparecer junto com os sintomas sistêmicos da COVID-19 e geralmente sugere um quadro mais grave da infecção. Um estudo conduzido por Recalcati identificou a presença desse tipo de lesão em quatro doentes, que foram medicados com anti-histamínicos com resolução do quadro urticária. Não se sabe qual é a fisiopatologia das erupções urticariformes causadas pelo COVID19, porém teoriza-se que as lesões podem ser causadas ou diretamente pelo vírus como agente primário, ou resultante de uma super estimulação do sistema imune, resultando em uma tempestade de citocinas com repercussão dermatológica. Ademais, também há a teoria de que as lesões urticariformes podem ter sido causadas por efeitos adversos a terapia farmacológica utilizada contra o SARS-CoV-2 como a cloroquina e a hidroxicloroquina (SINGH, 2020).

Figura 21.4 Erupções urticariformes

Fonte: Singh, 2020

Erupções papulovesiculares

O tipo varicela-*like* é uma manifestação cutânea precoce e bastante específica da infecção por SARS-CoV-2 e pode, portanto, representar uma pista útil em pacientes assintomáticos ou sintomáticos leves. Está presente em cerca de 9% dos pacientes com manifestações dermatológicas (CARRASCO-SA, 2020).

Figura 21.5 Lesões papulo-vesiculares

Fonte: Haddad, 2020.

Esta forma foi descrita pela primeira vez por Marzano *et al.* e Galvan Casas *et al.* como lesões pápulo-vesiculares monomórficas generalizadas. Uma erupção de pequenas pápulas, vesículas e pústulas, em tronco (100%) e em membros (20%), aparece de 3 a 30 dias após o início dos sintomas de COVID-19 e se resolve em uma média de 8-10 dias. Não há acometimento facial ou de mucosas (CARRASCOSA, 2020).

O PCR em tempo real para SARS-CoV-2 a partir do conteúdo da vesícula apresenta, geralmente, resultados negativos. O resultado negativo sugere que provavelmente estas vesículas não são contagiosas. No entanto, não se sabe se é devido à inespecificidade dos testes PCR disponíveis para lesões dermatológicas. Essa forma está associada à gravidade moderada da doença, geralmente em pacientes de meia-idade. A histologia mostra degeneração vacuolar com queratinócitos desorganizados, aumentados e multinucleados com células disceratóticas (apoptóticas), não está associado a bolha intraepidérmica com poucos queratinócitos acantolíticos apresentando efeitos viropáticos característicos, o que o diferencia da varicela. Um denso infiltrado inflamatório pode estar presente. Os diagnósticos diferenciais podem incluir manifestações dermatológicas de herpes simples, eritema multiforme, doenças bolhosas autoimunes como dermatite herpetiforme e penfigóide bolhoso (GISONDI, 2020).

Erupções purpúricas

Um amplo espectro de lesões purpúricas e petequiais foi descrito como possíveis manifestações associadas à infecção por SARS-CoV-2. Esse tipo de lesão foi relatado principalmente em tronco, nádegas e membros em pacientes adultos e com queixa frequente de "sensação de queimação". As formas purpúricas descritas relacionadas à COVID-19 foram erupções purpúricas generalizadas, máculas eritemato-purpúricas, milimétricas, coalescentes em regiões flexurais, púrpura retiforme, erupções reticuladas levemente purpúricas em tórax, pernas e braços, erupção purpúrica evoluindo para lesões necróticas e púrpura trombocitopênica imune relacionada à infecção por SARS-CoV-2. Importantes diagnósticos diferenciais são trombocitopenia, lúpus eritematoso sistêmico, leucemia, Coagulação Intravascular Disseminada (CID), síndrome hemolítico-urêmica, púrpura trombocitopênica trombótica, vasculite, deficiência de vitamina C (GISONDI, 2020).

Figura 21.6 Lesões purpúricas

Fonte: Gisondi, 2020

Erupções maculopapulares

A erupção cutânea maculopapular, também definida como morbiliforme, com características clínicas que se assemelham a exantemas virais típicos, também foi descrita em pacientes com COVID-19 em 49% dos pacientes com manifestações dermatológicas. Aparece concomitantemente com os outros sintomas de infecção e dura um curto período de 3–10 dias, o prurido é queixado pela maioria dos pacientes de forma leve a moderada. Acomete tronco e região proximal dos membros, sem acometimento mucoso com máculas e pápulas eritematosas com frequência confluente. Algumas variantes descritas deste subtipo são a distribuição perifolicular com descamação associada, pitiríase rósea-*like* e subtipo flexural acometendo fossa antecubital e axilar (CARRASCOSA, 2020).

Foi observado que este padrão de acometimento está associado a doenças graves em pacientes idosos e em crianças. A biópsia de pele mostra algumas características inespecíficas de exantema relacionado ao vírus, como espongiose leve e infiltrado linfocítico perivascular leve (GISONDI, 2020). Quando o exantema aparece no período de melhora dos sintomas respiratórios, as hipóteses para seu aparecimento relacionam-se ao estado hiper inflamatório do paciente infectado pelo SARS-CoV-2, como pelo uso de múltiplos fármacos que sabidamente apresentam como possível efeito colateral o exantema maculo-papular. Os fármacos possivelmente relacionados com o rash são ribavirin, colchicina, imunoglobulinas (IVIG), lopinavir, ritonavir, e demais antirretrovirais (SINGH, 2020). Importantes diagnósticos diferenciais são exantemas virais como adenovírus, picornavírus, coxsackievírus, escarlatina, sarampo, rubéola, reação a medicamentos, sífilis secundária, erupção cutânea, leucemia, doença do enxerto contra o hospedeiro (HADDAD *et al.*, 2020).

Figura 21.7 Erupções maculopapulares

Fonte: Haddad, 2020.

Eflúvio telógeno

O eflúvio telógeno é uma alopecia não cicatricial que resulta em alopecia difusa. É classicamente associada com febre alta, liberação de grande quantidade de citocinas inflamatórias e certos medicamentos. A manifestação da alopecia está relacionada ao que tem sido chamado "long-COVID", ou seja, as manifestações subagudas e crônicas decorrentes do estado inflamatório residual da doença. Em pacientes pediátricos as formas mais comuns também são o rash maculopapular (36%), papulovesicular (34%) e urticariforme. Nessa faixa etária o rash cutâneo, quando aparece como manifestação da doença, se inicia com o início dos sintomas

respiratórios. As erupções vesiculares precedem o início da sintomatologia clássica, até o terceiro dia de doença. Já as lesões urticariformes aparecem juntamente com os sintomas, com placas elevadas, avermelhadas e pruriginosas. As lesões nas crianças atingem, prioritariamente, o tronco, mãos e pés (CÔCO *et al.*, 2021).

Fisiopatologia das lesões

O mecanismo principal das lesões cutâneas associado à infecção por SARS-CoV-2 está relacionado à enzima conversora de angiotensina II (ACE2), que é expressa em vários tecidos, incluindo células endoteliais (SOUSA B, *et al.*, 2021). O agente infeccioso da COVID-19 penetra nas células por meio da ACE2, localizada na parte apical das células epiteliais, mais especificamente nos queratinócitos (SACHDEVA M, *et al.*, 2020; SOUSA B, *et al.*, 2021). Novas evidências sugerem que a liberação exacerbada de citocinas pró-inflamatórias resultam na síndrome da tempestade de citocinas, que atua facilitando o progresso de adoecimento e desenvolvimento de complicações graves. A disfunção microvascular consequente a esses mecanismos pode levar ao aumento da vasoconstrição e isquemia de órgãos, inflamação e um estado de pró-coagulação adicional, o que corrobora a formação de microtrombos nos vasos da derme (OLIVE MM, *et al.*, 2020).

Conforme a Sociedade Brasileira de Dermatologia, há uma sugestão para que se divida as lesões dermatológicas causadas pelo SARS-CoV-2 de acordo com sua fisiopatologia. Nesse sentido, as manifestações cutâneas encontram-se em duas categorias: a inflamatória e a vascular. As de origem inflamatória, relacionam-se com a resposta imune do organismo à carga viral que o infecta, como ocorre nos casos de urticária e exantema, os quais promovem a ativação de mastócitos e basófilos. Já as de etiologia vascular referem-se aos quadros de resposta secundária aos processos de vasculite, trombose e vasculopatia, como as lesões *chilblains-like* que geram uma resposta exacerbada por meio do interferon tipo I.

Relação da presença das lesões com prognóstico

As lesões cutâneas relacionadas ao COVID-19 podem ser um sinal, e até mesmo um marcador do prognóstico da doença, porém são menos específicas do que outros sinais clínicos relacionados. É essencial uma avaliação mais criteriosa, visto que a ocorrência isolada de dermatoses nesses pacientes não é um indicador da severidade da doença (SUCHONWANIT; LEERUNYAKUL; KOSITKULJORN, 2020). Essas manifestações cutâneas podem surgir antes dos sintomas específicos da COVID-19 ou durante o percurso da doença. Os estudos revelaram que uma minoria pode estar associada à alergia às medicações e outras, com pior prognóstico, em pacientes graves que passaram por internações (SILVA *et al.*, 2020).

Alguns autores ressaltam que para se determinar uma relação entre as dermatoses e o prognóstico da doença é importante diferenciar os tipos de lesões. As manifestações dermatológicas de origem vascular, por exemplo, tendem a indicar maior severidade do quadro e um pior prognóstico (JAMSHIDI *et al.*, 2021).

Sendo assim, a detecção precoce das diferentes manifestações cutâneas, que podem estar relacionadas ao aumento exacerbado do estado inflamatório, resultando em sepses e hipercoagulabilidade, e/ou relacionadas a fenômenos autoimunes, pode ser de suma

importância para direcionar uma terapia mais apropriada ao paciente (SILVA *et al.*, 2020).

É importante destacar que a relação da gravidade da doença com o padrão das lesões ainda não é bem estabelecida, existindo discordâncias entre diferentes autores.

COVID *toes*

Um dos fenômenos dermatológicos mais associados e específicos da COVID-19 é o denominado "*COVID toes*", o qual consiste em lesões eritemato-violáceas nos dedos, principalmente dos pés, associadas a dor ou prurido. Essas manifestações dermatológicas são denominadas pseudo-*Chilblains*, *Chilblains-like* ou tipo perniose. O aparecimento do "COVID *toes*" geralmente não é acompanhado de PCR positivo, visto que essas lesões são de aparecimento tardio (LANDA *et al.*, 2020). A duração média das lesões é de 10-14 dias, mas já foram relatados casos de até um mês e geralmente se delimitam a área metatarso falangeana de apenas alguns dedos (CARRASCOSA *et al.*, 2020).

As manifestações dermatológicas do COVID *toes* são as mais comuns na infecção pelo SARS-CoV-2. O estudo espanhol de CASAS *et al.* (2020) com 375 pacientes com COVID-19 mostrou que 19% apresentaram erupções pseudo-*Chilblains*, enquanto em outros estudos a prevalência de lesões tipo *chilblain* oscilou de 14,3% a 72% (SINGH *et al.*, 2021). Já na série de casos com 505 pacientes de SINGH (2021), foi relatado essas lesões em 63% dos pacientes.

As lesões *Chilblains-like* são máculas ou placas eritemato-violáceas infiltradas e dolorosas com edema, presente nos dedos e nas faces laterais dos pés (**Figura 61.8)** e, por vezes, vesículas e pústulas em crianças e adultos jovens. Se diferenciam da perniose pela ausência da exposição ao frio (RELVAS *et al.*, 2021; CASAS *et al.*, 2020). A fisiopatologia envolve um conjunto de fatores, sendo eles uma desregulação do sistema imunológico, aliado a uma ativação do complemento e menor resposta do interferon 1, que causam microangiopatia de pequenos vasos da pele. Histologicamente, há a presença de infiltrado linfocítico dérmico perivascular, associado a edema e sinais de ativação endotelial, podendo haver necrose de queratinócitos e realce periécrino (CARRASCOSA *et al.*, 2020; WOLLINA, 2020).

Figura 21.8 Lesões tipo perniose nos dedos do pé

Fonte: Marzano *et al.*, 2020

Os achados sugestivos da patogênese no estudo de KANITAKASIS (2020) foram depósitos de imunoglobulinas e complemento 3 (C3) nos vasos dérmicos e a presença de microtrombos vasculares, células endoteliais edemaciadas (endotelite) e depósitos de fibrina dentro da parede das vênulas dérmicas. Essas lesões estão presentes, principalmente, em quadros graves, tendo valor prognóstico de complicações e com morbimortalidade estimada em 10% e são mais presentes em adultos de meia idade (SILVA *et al.*, 2020). A acro-isquemia (**Figura 61.9**) causada pela trombose local pode evoluir com bolhas hemorrágicas e necrose seca. Os achados laboratoriais associados são altos níveis de

dímero D, fibrinogênio e produtos de degradação do fibrinogênio, além de tempo de protrombina prolongado (WOLLINA, 2020; RELVAS *et al.*, 2021).

Figura 21.9 Bolhas hemorrágicas e necrose seca dos dedos dos pés, compatíveis com acro-isquemia

Fonte: Relvas *et al.*, 2021.

Essas lesões tendem a resolução espontânea e a não deixar cicatrizes, contudo pode ser utilizado corticoides tópicos como adjuvante da recuperação da pele (GONZÁLEZ, CORREA, CONTRERAS, 2020).

Influência da medicação utilizada no tratamento COVID-19 no aparecimento das lesões

Alguns autores como Estébanez (2020) e Olivé MM (2019) defendem a dificuldade de identificar a causa das erupções cutâneas seja viral ou seja por alergia medicamentosa, enquanto outros trabalhos conseguiram identificar o desenvolvimento de alterações dermatológicas em pacientes infectados pelo SARS-CoV-2, descartando a possibilidade de alergia medicamentosa. Nos casos de eritema multiforme, por exemplo, foram relatados que apenas 10% dos casos são decorrentes de reações alérgicas à medicação, sendo os outros 90% causados por agentes infecciosos, resultado similar ao de Jimenez-Cauhe, que relatou que 9% dos casos dermatológicos em pacientes com PCR positivo para COVID-19 seriam causados por medicação (JIMENEZ-CAUHE, 2020). Destacam-se casos como no estudo de Henry D, *et al.*, de uma residente médica que apresentou lesões cutâneas antes mesmo do aparecimento de sintomas como febre e dispneia (HENRY, 2020).

O trabalho de Türsen Ü, *et al.*, comparou as reações cutâneas de cada um dos medicamentos estudados no tratamento anti-COVID em 2020, chegando ao resultado na **Tabela 21.1**, que pode ajudar na diferenciação das lesões causadas pelo COVID-19 e das causadas pela medicação ao relacionar o tipo de reação com a droga administrada no paciente.

Tabela 21.1 Efeitos colaterais cutâneos de potenciais drogas anti-COVID-19

Droga	Efeito colateral cutâneo
Cloroquina, Hidroxicloroquina	Pustulose exantemática generalizada aguda, urticária, prurido, pele seca, erupções cutâneas, crises de psoríase e lesões esfoliantes, síndrome do tipo Stevens-Johnson, despigmentação mucocutânea, alopecia e branqueamento do cabelo.
Azitromicina	Reação cutânea severa associada a febre, angioedema, queimação nos olhos, dor na pele, erupções cutâneas avermelhadas ou roxas generalizadas, bolhas, descamação da pele, pustulodermia tóxica, anafilaxia, síndrome de DRESS, vasculite leucocitoclástica cutânea e erupções medicamentosas fixas.
Colchicina	Erupção cutânea difusa, branca, violácea e morbiliforme, erupção liquenóide, alopecia, reação semelhante a necrólise epidérmica tóxica, lesões semelhantes a eritema bolhoso e eritema nodoso.

Remdesivir	Erupção cutânea.
Oseltamivir/Favipiravir/Umifenovir	Síndrome de Stevens-Johnson / necrólise epidérmica tóxica, angioedema alérgico ou reações cutâneas idiossincráticas a medicamentos.
Ribavirina	Erupções acneiformes, alopecia, esclerodermia localizada, lesões maculopapulares e eczematosas, ressecamento da pele, prurido e erupção cutânea.
Interferons	Reações no local da injeção, psoríase, reações eczematosas a medicamentos, alopecia, sarcoidose, lúpus, lesões vasculares cutâneas, psoríase e reações liquenoides.
Lopinavir/Ritonavir e outros anti-retrovirais	Erupções maculopapulares, eritrodermia esfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson ou necrólise epidérmica tóxica, reações cutâneas graves a drogas, reações no local de injeção, como cistos, nódulos, endurecimento ou lesões semelhantes à esclerodermia, erupção liquenóide, lipodistrofia, eritema anular e fotossensibilidade, hiperpigmentação da unha, mucosa oral e pele, prurido, alopecia, paroníquia, urticária, hipersensibilidade à picada de inseto.
Nitazoxanida	Queda de cabelo, prurido, reações alérgicas; urticária, erupção cutânea, vermelhidão
Mesilato de camostato	Erupção cutânea, prurido, descoloração amarela da pele ou conjuntiva, púrpura
Corticosteróides	Prurido transitório leve a moderado, ardor, foliculite, ressecamento, erupções acneiformes, atrofia da pele, telangiectasia, eritema, edema, fissuras, urticária, exacerbação da doença, acne, lesões papulares e pustulares, hirsutismo e estrias.
Tocilizumabe	Infecções cutâneas, prurido, reações de hipersensibilidade cutânea, dermatite psoriasiforme.
Anakinra	Erupções cutâneas, reações no local da injeção e infecções da pele como infecção de ferida, celulite.
Baricitinibe e outros da classe	Erupção semelhante à pustulose palmo-plantar, ativações de herpes zoster e herpes simplex, câncer de pele melanoma e não melanoma, urticária, erupção cutânea, angioedema.
Biológicos anti-TNF	Infusão e reações no local da injeção, psoríase e lesões do tipo psoriasiforme, síndromes do tipo lúpus, vasculite cutânea, infecções cutâneas, reações eczematosas, erupções liquenóides, reações granulomatosas, linfoma cutâneo, câncer de pele epitelial ou melanoma.
Imunoglobulina humana intravenosa (IVIG)	Reação anafilática, erupção cutânea vasculítica facial, urticária, erupções cutâneas maculopapulares, petéquias, eczema, eritema multiforme e alopecia.
Inibidores de checkpoints	Erupção cutânea, prurido, xerose, alopecia, estomatite, urticária, reação de fotossensibilidade, hiperidrose, vitiligo, esfoliação da pele, mudanças na cor do cabelo, cicatrização de feridas cutâneas prejudicadas, lesões semelhantes a granuloma piogênico periungueal, reações semelhantes a sarcoidose, paniculite granulomatosa, granuloma anular e dermatite granulomatosa.
Vacinas	Urticária, esclerodermia, erupções cutâneas maculopapulares, reações no local da injeção.

Fonte: Tradução de Türsen, Ü, *et al.* (2020). *Cutaneous side-effects of the potential COVID-19 drugs.*

CONCLUSÃO

As lesões de pele representam repercussão importante da infecção causada pelo SARS-CoV-2, sendo as lesões tipo perniose e a erupção cutânea morbiliforme as mais comuns. Dos pacientes que apresentam sintomas dermatológicos, a maioria cursa com prurido e dor/queimação. A fisiopatologia envolve processos inflamatórios e microangiopatia e as manifestações cutâneas podem sugerir o prognóstico do paciente.

Diante disso, é necessário que médicos dermatologistas e profissionais da atenção primária tenham a capacidade de reconhecer precocemente estes sinais e sintomas, para que o tratamento correto seja oferecido ao paciente em momento oportuno, a fim de evitar a sobrecarga de setores mais especializados de atenção à saúde.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

CARRASCOSA, J. M. *et al*. Cutaneous manifestations in the context of SARS-CoV-2 infection (COVID-19). Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition), v. 111, n. 9, p. 734, nov. 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, 10 jun. 2020.

CÔCO, J. B. *et al*. Manifestações dermatológicas da COVID-19 em pacientes pediátricos: uma revisão da literatura. Braz J Infect Dis, v. 25, p. 101133, mar. 2021.

ESTÉBANEZ, A. *et al*. Cutaneous manifestations in COVID-19: a new contribution. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, v. 34, n. 6, p. e250, jun 2020.

FREEMAN, E. E. *et al.* Dermatology COVID-19 Registries: Updates and Future Directions. Dermatology Clinic.; v. 39, n. 4, p. 575, 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, 2020.

GONZÁLEZ, F; *et al*. Cutaneous Manifestations in Patients With COVID-19: Clinical Characteristics and Possible Pathophysiologic Mechanisms. Actas Dermosifiliogr, v. 112, n. 4, p. 314, abr. 2021.

HADDAD, G. R., *et al*. Manifestações cutâneas da COVID-19 na criança: revisão da literatura. Residência Pediátrica, v. 10, n. 2, p. 1, 2020.

HENRY, D. *et al.* Urticarial eruption in COVID-19 infection. Jornal European Academy of Dermatology and Venereology.; v. 34, n. 6. p. e244, jun. 2020.

JAMSHIDI, P. *et al*. Skin Manifestations in COVID-19 Patients: are they indicators for disease severity? a systematic review. Frontiers In Medicine, v. 8, p. 1, 16 fev. 2021.

JIMENEZ-CAUHE, J. *et al*. Enanthem in Patients With COVID-19 and Skin Rash. JAMA Dermatology, v. 156, n. 10, p. 1134, 2020.

KANITAKASIS, J. *et al*. “Chilblain-like acral lesions during the COVID-19 pandemic ("COVID toes"): Histologic, immunofluorescence, and immunohistochemical study of 17 cases.” Journal of the American Academy of Dermatology vol. 83, n. 3, p. 870, 2020.

LANDA, N. *et al.* Chilblain-like lesions on feet and hands during the COVID-19 pandemic. Int J Dermatol. v. 59, p. 7393, 2020.

LE CLEACH, L. Dermatology and Covid-19: much knowledge to date but still a lot to discover. Annales de Dermatologie et de Venereologie, v. 148, n. 2, p. 69, jun. 2021.

MARZANO A. V. *et al.* Italian Skin COVID-19 Network of the Italian Society of Dermatology and Sexually Transmitted Diseases. The clinical spectrum of COVID-19-associated cutaneous manifestations: An Italian multicenter study of 200 adult patients. J Am Acad Dermatol, v. 84, n. 5, p. 1356, maio 2021.

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, 5 jul. 2020.

MOREY-OLIVÉ, M. *et al*. Cutaneous manifestations in the current pandemic of coronavirus infection disease (covid 2019). Anales de Pediatria (Engl Ed).; v. 92, n. 6, p. 374, Jun. 2020.

RELVAS, M. *et al.* Manifestações Cutâneas Associadas à COVID-19: uma revisão narrativa. Acta Médica Portuguesa, v. 34, n. 2, p. 128, 1 fev. 2021.

SILVA, W. M. da *et al*. Caracterização das alterações cutâneas provocadas pelo novo Coronavírus SARS-CoV-2: uma revisão das novas evidências. Revista Eletrônica Acervo Saúde, v. 12, n. 9, p. 4118, 24 set. 2020.

SINGH, H. *et al*. Cutaneous Manifestations of COVID-19: A Systematic Review. Advances in wound care (New Rochelle); v. 10, n. 2, p. :51, Feb 2021.

SOUSA B. C, *et al.* Manifestações dermatológicas em pacientes com COVID-19: uma revisão epidemiológica da literatura nacional. Revista Eletrônica Acervo Científico, v. 23, p. e7141, 13 abr. 2021.

SUCHONWANIT, P, *et al*. Diagnostic and prognostic values of cutaneous manifestations in COVID -19. Dermatologic Therapy, v. 33, n. 4, p. 1, 2 jun. 2020.

TURSEN, U, *et al.* Cutaneous sıde-effects of the potential COVID-19 drugs. Dermatologic therapy, v. 33, n. 4, p. 1, 22 maio 2020.

WANG, C. J. & WORSWICK, S. Cutaneous manifestations of COVID-19. Dermatol Online J., v. 27, n. 1, p. 1, jan, 2021.

WOLLINA, U. *et al*. Cutaneous signs in COVID -19 patients: a review. Dermatologic Therapy, v. 33, n. 5, p. 1, 29 maio de 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, 2020.

CAPÍTULO 22

USO DE VACINAS COVID-19 EM PACIENTES IMUDEPRIMIDOS: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Palavras-chave: Vacinação; COVID-19; Pacientes Imunodeprimidos

ALESSA MARIA RIBEIRO SANTOS[1]
ANA CLARA MOTA GONÇALO
ANA CLARA SILVA DE ALENCAR
ANDRESSA FERNANDA DOS SANTOS MELO OLIVEIRA
DANIEL FURTADO DE ALMEIDA
GUILHERME ALBUQUERQUE DE ARAUJO COSTA
JOÃO GABRIEL DUARTE SANTOS
JOÃO VICTOR DIAS DE ARAÚJO
LEOBRUNO REVIL TORRES FERREIRA
MARIA ISABELLA FARIAS DE ARAUJO
VANESSA CAROLINA DE ARAUJO MUNIZ
MYLENA ANDRÉA OLIVEIRA TORRES

[1] Discente – Curso de Medicina da Universidade Ceuma.
[2] Docente - Curso de Medicina da Universidade Ceuma.

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

O sistema imunológico dos indivíduos é constituído por diversas células e moléculas que têm como objetivo reconhecer antígenos invasores que possam adentrar ao corpo, desenvolvendo uma resposta efetora perante aos estímulos, toxinas e outras substâncias que esses patógenos são capazes de liberar, para que haja destruição e não afete o organismo. Por isso, torna-se notório a importância desse sistema para a ação efetiva dos mecanismos protetores e de defesa do organismo ao grande número de patógenos que por ventura possam vir a atacá-lo, como no caso da infecção por SARS-CoV-2 (ALVAREZ; MARTÍNEZ, 2013).

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), a doença provocada pelo vírus recém descoberto, SARS-CoV-2, é conhecida como COVID-19. Esse vírus é responsável pela presença de várias incertezas na sociedade atual, visto que ainda não o conhecem totalmente e está em constante estudo, podendo se manifestar de forma assintomática em algumas pessoas, enquanto em outras pode apresentar anosmia, ageusia, sintomas respiratórios, formas de pneumonia grave e até mesmo a morte. Sabe-se que pessoas com o sistema imunológico deprimido como os diabéticos, hipertensos, obesos, pacientes oncológicos, portadores de HIV, dentre outros, apresentam um quadro clínico mais grave, pois além do sistema imune estar enfraquecido e não conseguir combater o vírus de modo eficiente, também pode ser um fator de risco para a proliferação viral, deixando o paciente mais vulnerável e, consequentemente, tendo um pior prognóstico (PRADA; FERREIRA, 2020).

Com isso, diversos estudos foram sendo realizados para que criassem formas de controlar a transmissão da doença, o que está sendo feito por meio da vacinação, que visa a estimulação do organismo para produção de anticorpos, os quais são fundamentais para combater às doenças oportunistas que possam invadir o corpo, sendo que todas essas vacinas, independentemente da origem, precisam ter dados de eficácia e segurança cientificamente comprovados. Por mais que ainda esteja sendo estudada, recomenda-se que pacientes imunodeprimidos se vacinem com orientação médica, mesmo que a resposta imunológica seja reduzida nesses indivíduos, já que os benefícios são maiores que os malefícios (SOCIEDADE MINEIRA DE PEDIATRIA, 2021).

Desse modo, é fundamental que sigam algumas orientações, como não vacinar com vacinas atenuadas, pois como o sistema imune desse indivíduo está bastante enfraquecido pode acabar não conseguindo controlar essa replicação viral que acontece pela administração do vírus não atenuado, causando problemas ainda mais severos (BAKER *et al*., 2020). Além disso, é importante que o profissional de saúde responsável pelo paciente esteja ciente de todos os fatores que esse indivíduo está inserido, avaliando as condições de saúde e sabendo se ele está fazendo uso de algum medicamento ou se tem alguma reação alérgica à alguma substância presente na vacina que possa contraindicar a vacinação, como é o caso de uso de medicamentos imunossupressores e reações alérgicas ao Hidróxido de Alumínio, substância presente na vacina do Instituto Butantan (CoronaVac).

Concomitante a isso, ao realizar uma análise da propedêutica e o avançar da prática da vacinação contra a COVID-19, destacam-se três mecanismos de ação principais voltados à imunização, sendo por meio de um vetor viral não replicante, da inativação viral

e de RNA mensageiro (REIS *et al*., 2021). Devido a isso, a ação de cada vacina irá depender do que foi utilizado para a sua produção, como é o caso desses citados acima, no qual o primeiro mecanismo alterou geneticamente um microrganismo para que não fosse capaz de se replicar quando fosse administrado no hospedeiro humano e com isso auxiliasse na formação dos anticorpos.

Além disso, no segundo mecanismo utilizam um vírus que é inativado em laboratório pelo calor, substâncias químicas e amplificadores, para que não seja capaz de se replicar e estimule o sistema imunológico para que produza anticorpos antivirais, formando uma resposta imune protetora ao indivíduo vacinado e, por fim, o terceiro mecanismo que foi baseado na utilização de pequenas partículas geradas em laboratório com origem das bases genéticas do vírus SARS-CoV-2, produzindo uma resposta imune protetora sem acarretar uma infecção no indivíduo em que a vacina for aplicada (KFOURI *et al*., 2021).

Devido ao cenário exposto, o objetivo deste trabalho é compreender a importância e a possibilidade da vacinação da COVID-19 em pacientes imunodeprimidos.

MÉTODO

Este estudo configura-se como uma revisão integrativa realizada por meio de levantamento bibliográfico nos diretórios: Google *Scholar*, bem como *Scientific Eletronic Library On-line* (SciELO). Os descritores utilizados na pesquisa seguiram o DeCs (Descritores em Saúde) e o *Medical Subject Headings* (MeSH), nos idiomas português e inglês, utilizando os seguintes termos: “vacinação”, “COVID-19” e “pacientes imunodeprimidos”. Desta busca, foram encontrados 29 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos publicados entre os anos de 2019 e 2021, nas línguas portuguesa e inglesa, que abordavam o tema uso vacinas de COVID-19 em pacientes imunodeprimidos. Os critérios de exclusão foram: resumos em eventos, artigos que não cumpriam os critérios de inclusão supracitados e artigos duplicados.

Com isso, a seleção resultou em 12 artigos que foram submetidos à análise seletiva, exploratória e interpretativa para coletar os dados para este estudo. Os resultados foram apresentados em uma tabela 62.1, de forma a identificar as obras e ordenar o conteúdo estudado.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados dos artigos da pesquisa apresentam-se na **Tabela 22.1**. A escolha dos artigos usados para essa revisão integrativa foi realizada por meio da leitura do título, resumo e dos artigos completos encontrados de acordo com a metodologia dessa revisão de literatura. De acordo com o mecanismo de busca foram encontrados 29 artigos. Desses, apenas 12 artigos foram utilizados para a produção do presente estudo, uma vez que os outros não se encaixavam nos critérios de inclusão e exclusão estabelecidos.

Tabela 22.1 principais resultados dos artigos selecionados para pesquisa.

Título	Objetivo	Principais resultados
Atualização das recomendações da SBH sobre a COVID-19 na cirrose e no transplante de fígado, vacinação contra o SARS-COV-2.	Agrupar informações existentes, a fim de orientar a vacinação no contexto da hepatopatia crônica e do transplante de fígado.	Com o avanço da produção vacinal, e como resultado de incansáveis estudos, as principais vacinas contra a COVID-19 aceitas no Brasil demonstraram-se seguras e eficazes para pacientes em imunossupressão por câncer ou transplante hepático. (FLECK JUNIOR *et al*., 2021.)
Uma análise crítica das vacinas disponíveis para SARS-CoV-2	Explorar as principais vacinas contra COVID-19 em uso no Brasil com a finalidade de analisar seus parâmetros em segurança, eficácia, entre outros.	Os estudos apontam limitações quanto a vacinação de imunodeprimidos, gestantes e crianças, grupos excluídos do trabalho, embora já existam pesquisas em andamento. (ALMEIDA *et al*., 2021.)
Vacinas contra COVID-19: o que podemos dizer nesse momento?	Apresentar um breve resumo contendo as indicações, eficácia e contraindicações vacinais, bem como orientações para grupos especiais.	O boletim indica que, embora ainda não existam dados disponíveis que apontem a eficácia e segurança da vacina aos pacientes imunodeprimidos, este grupo pode vir a receber a dose contra COVID-19 caso não apresentem contraindicações ao imunizante (DOS REIS *et al*., 2021.)
Three Doses of an mRNA Covid-19 Vaccine in Solid-Organ Transplant Rec-ipients	O estudo objetivou relatar a resposta humoral em um grupo de 101 receptores consecutivos de transplante de órgãos sólidos que receberam três doses da vacina de RNA mensageiro BNT162b2 (Pfizer- BioNTech).	Foi possível evidenciar que a administração de uma 3ª dose da vacina BNT162b2 a receptores de transplante de órgãos sólidos melhorou a imunidade advinda da vacina, visto que nenhum caso de COVID-19 foi identificado nos pacientes. No entanto, a existência de risco, relacionado à COVID-19, a eles não deve ser subestimada ou descartada, o que chama atenção às medidas de prevenção e ao incentivo à vacinação de familiares e pessoas próximas aos pacientes. (KAMAR *et al.*, 2021.)
Doctor—Should I get the COVID-19 vaccine? Infection and immuniza-tion in individuals with neuromuscular disorders	O artigo objetiva abordar o papel das infecções evitáveis por vacinas em DNs e a eficácia da imunização em indivíduos com DNMs, com ênfase na vacinação contra a COVID-19.	O estudo concluiu que todos os indivíduos com DNMs que não se encontram em processo de uso de agentes imunossupressores e imunomoduladores devem ser encorajados a receber vacinas contra a COVID-19, porque o risco de infecções por COVID-19 a eles provavelmente supera os riscos potenciais da vacina. (ŽIVKOVIĆ *et al*., 2021.)
Vacinas SARS-COV-2: principais caraterísticas e perspectivas futuras: revi-são da bibliografia	O artigo objetiva a exposição de informações sobre os diferentes tipos de vacinas contra a SARS-CoV-2 já existentes no mercado e sobre outras em processo de desenvolvimento ou aprovação.	O estudo salienta a inegável distinção entre os tipos de vacinas, que possuem vantagens e desvantagens. Além disso, também destaca a importância da contínua pesquisa em relação a este tópico, bem como às estratégias preventivas para que, assim, a pandemia seja controlada. (SILVA; ALMEIDA, 2021.)
Administration of COVID-19 vaccines in immuno-compromised patients	O artigo procura reunir, de forma resumida, informações importantes quanto a vacinação de pacientes imunodeprimidos contra Covid-19 a fim de auxiliar na tomada de decisão.	O estudo aponta a vacinação de pacientes imunossuprimidos como prioritária no combate à pandemia, contanto que o imunizante aplicado não seja do tipo vetor vivo atenuado. Contudo, não há nenhuma vacina viva atenuada disponível ou em estudo, sugerindo, portanto, que todas as vacinas disponíveis podem ser seguras. (NEGAHDARIPOUR *et al*., 2021)
COVID-19 vaccine-readi-ness for anti-CD20-deple-ting therapy in auto-immune diseases	O estudo objetiva, principalmente, apontar as questões imunológicas da COVID-19, bem como relatar resultados de ensaios publicados sobre rituximabe e ocrelizumabe publicados.	O estudo conclui que, embora as vacinas adenovírus sejam importantes na geração de anticorpos neutralizantes e células T citopáticas em estudos humanos iniciais, vírus vivos e atenuados são contraindicados em pessoas imunossuprimidas. Assim, estudos mais aprofundados devem ser conduzidos para que seja possível saber se as vacinas de DNA-RNA do SARS-CoV-2 serão úteis em pessoas que tomam agentes imunossupressores. (NEGAHDARIPOUR *et al*., 2021.)
Anti-SARS-CoV-2 antibody response in patients with chronic lymphocytic leukemia	O estudo teve como objetivo caracterizar a resposta imune à COVID-19 em pacientes com LLC a partir da identificação de todos os pacientes dessa natureza que foram diagnosticados, também, com COVID-19 via PCR no Memorial Sloan Kettering Cancer Center.	A partir do estudo conduzido, concluiu-se que pacientes com LLC parecem ter resposta imune humoral variável à infecção, o que abre espaço para hipóteses de que alguns pacientes com LLC podem ter uma resposta prejudicada a potenciais vacinas que dependem da produção de Ab para conferir imunidade e, caso isso seja comprovado, a resposta às vacinas candidatas precisará ser examinada especificamente em populações imunocomprometidas. (NEGAHDARIPOUR *et al*., 2021)
COVID-19 vaccines for patients with cancer: benefits likely outweigh risks	O artigo procurou resumir os dados atuais acerca das principais vacinas contra Covid-19 e referentes à vacinação de pacientes submetidos a tratamentos imunomoduladores de câncer.	O estudo concluiu que a maior parte dos tratamentos atuais do câncer não impedem a geração de imunidade protetora pela vacina, e por isso, defende que os pacientes em tratamento de câncer recebam o imunizante contra Covid-19, já que os seus benefícios provavelmente superam os riscos. Além disso, acredita na manutenção dos cuidados de higiene, uso de máscaras e distanciamento como sendo fundamental na prevenção ao vírus. (HWANG *et al*., 2021)
A practical approach for vaccinations including COVID-19 in autoimmu-ne/autoinflammatory rheumatic diseases: a non-systematic review	O estudo objetiva orientar médicos para a vacinação contra Covid-19 de pacientes com doenças reumatológicas autoimunes ou autoinflamatórias baseado nas evidências atuais sobre o uso de outras vacinas neste grupo de pacientes.	O artigo sustenta que os pacientes com doenças reumatológicas autoimunes ou autoinflamatórias devem ser vacinados contra Covid-19, preferencialmente quando a atividade da doença estiver sob controle, e quando não houver infecção concomitante. Ressalta ainda que os pacientes que recebem rituximabe devem ser vacinados ao menos 4 semanas antes ou 6 meses após o tratamento. Por fim, defende que medicamentos como tofacitinibe e metotrexato sejam descontinuados antes da vacinação, sendo reiniciados cerca de 14 dias após a dose. (SOY *et al*., 2021)

O sistema imunológico faz parte de um conjunto de sistemas interligados que ao exercer sua plenitude das funções dão qualidade de vida ao ser humano. Segundo Alvarez e Martinez (2013), tal sistema é importante porque: é constituído por uma complexa rede de células e moléculas dispersas por todo o organismo e se caracteriza biologicamente pela capacidade de reconhecer especificamente determinadas estruturas moleculares ou antígenos e desenvolvem uma resposta efetora diante destes estímulos, provocando a sua destruição ou inativação. Portanto, representa um sistema eficaz de defesa contra microrganismos que penetrem no organismo ou contra a transformação maligna de células. Esta função de defesa é essencial contra o desenvolvimento de infecções e tumores.

Portanto, é comum ser dito que a imunidade do ser humano cumpre o papel fundamental de defesa e proteção do organismo contra substâncias e microrganismos invasores. Uma pessoa que não goza da plenitude do seu sistema imunológico, possui um déficit na captura e destruição de agentes patógenos, possuindo também maior facilidade de ficar suscetível a doenças oportunistas.

Pacientes imunodeprimidos são aqueles que possuem os mecanismos do sistema imunológico comprometidos como os portadores da imunodeficiência humana (HIV), de câncer e pacientes que tiveram órgãos transplantados. Esses indivíduos apresentam resposta reduzida às vacinas, logo estas têm uma eficácia menor (DOS REIS *et al*., 2021), ainda é possível que não desenvolvam memória de defesa contra o COVID-19. Contudo, eles não devem deixar de se vacinar, pois partindo do princípio de beneficência, há muito mais benefícios nessa tentativa de imunizar este grupo de pessoas do que malefícios.

Deve-se ressaltar que não é recomendado que portadores de HIV sejam imunizados com vacinas com vírus vivo (BAKER *et al*, 2020), visto que possui o sistema imunológico debilitado. Além disso, a vacinação não deve ser administrada em pacientes com contagem de linfócitos CD4 abaixo de 200cel/mm^3, como é definido pela Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIM), ou portadores de reações alérgicas graves a algum componente da vacina (DOS REIS *et al*., 2021).

A vacinação consiste em uma exibição, por via oral, via respiratória ou via sanguíneas, um agente não nocivo que estimule o indivíduo a gerar anticorpos. Desse modo, percebe-se que se o indivíduo é posteriormente apresentado ao antígeno contra o qual fora imunizado, a apresentação resulta em uma resposta imune de segunda ordem que promove a proliferação de linfócitos B e subsequentemente na produção de anticorpos, protegendo o indivíduo de contrair a patologia (DA LUZ *et.al*, 2007).

Dessa forma, atualmente existem três mecanismos principais de ação em relação à vacina do COVID-19, os quais podem ser por meio de um vetor viral não replicante, da inativação viral e de RNA mensageiro. Diante disso, observa-se que, o primeiro mecanismo parte da ação de um microrganismo que é alterado em sua constituição genética com o intuito de não se duplicar em células humanas. Contudo ele ainda consegue fornecer partes do RNA do vírus-alvo para a geração de um antígeno (DOS REIS, 2021).

Com base no déficit da resposta imune celular do paciente imunocomprometido, seja combinado (mediado por células e humoral) ou em relação à imunossupressão grave, é contraindicado a aplicação de vacinas vivas

atenuadas de bactérias ou vírus. Entretanto, se o indivíduo possui um tipo de imunocomprometimento moderado, pôde-se avaliar o panorama clínico e o risco do mesmo para recomendação desse tipo de vacina (SOCIEDADE BRASILEIRA DE IMUNIZAÇÕES, 2021).

Os principais exemplos de doenças imunossupressoras são: "Lúpus, Artrite reumatoide, Doença de Crohn, Vitiligo, Psoríase, Diabetes tipo 1, AIDS, Esclerose múltipla, Doença celíaca, Tireoidite de Hashimoto, Síndrome de Sjögren" (CONRAD, 2007). Sendo assim, as vacinas possuem fundamental importância no combate as doenças oportunistas que ao adentrarem no corpo desse paciente encontram um ambiente favorável para se multiplicar e desenvolver.

Segundo Dos Reis (2021), diz que: "Embora ainda não existam dados disponíveis que apontem a eficácia e segurança da vacina aos pacientes imunodeprimidos, este grupo pode vir a receber a dose contra COVID-19 caso não apresentem contraindicações ao imunizante". Isso quer dizer que em organismos com seus sistemas de defesa fragilizados existe a possibilidade de não reagir e, também não criar memória de defesa contra a COVID-19. Diante do exposto, pacientes vítimas de câncer normalmente tem a imunidade rebaixada devido as seções de quimioterapia e radioterapia, mas para Hwang (2021) o estudo concluiu que a maior parte dos tratamentos atuais do câncer não impedem a geração de imunidade protetora pela vacina e, por isso, defende que os pacientes em tratamento de câncer recebam o imunizante contra COVID-19, já que os seus benefícios provavelmente superam os riscos.

Além disso, acredita na manutenção dos cuidados de higiene, uso de máscaras e distanciamento como sendo fundamental na prevenção ao vírus.

Esse estudo fortalece a ideia de que mesmo em paciente fragilizados, as células do corpo ainda possuem a função de interpretar, combater as atividades e reações que a vacina provoca no corpo. Tendo como ideia central aprender a se defender de novas invasões provenientes do COVID-19.

Durante a pandemia, vários laboratórios iniciaram o desenvolvimento da vacina contra o SARS-CoV-2. Esta tem um papel fundamental no combate ao vírus, uma vez que elas sensibilizam o sistema imunológico e capacitam uma resposta eficiente para eventuais infecções no organismo. As vacinas realizam essa função através de diferentes mecanismos (SILVA; ALMEIDA, 2021). A AstraZeneca e a Janssen, por exemplo, utilizam o mecanismo de vetor viral, que são vírus recombinantes vivos que transportam um gene ou antígeno relevante do vírus a partir de um vírus portador como o pox ou adenovírus.

Por outro lado, a Pfizer é por meio do RNA mensageiro, na qual há a produção de antígenos virais no citoplasma por tradução direta de proteínas *in vivo* ao serem sintetizadas por transcrição *in vitro*. Por último, a CoronaVac utiliza o método clássico: vírus inativado. Este irá induzir a resposta imunológica do organismo. Como já foi citado, para pacientes imunodeprimidos, é mais indicado vacinas com vírus inativado. Após a vacinação destes pacientes, é recomendado que seja feita uma avaliação da resposta imunológica para saber se ela foi eficiente (BAKER *et al*., 2020).

Já Soy (2021) teve como conclusão em seu estudo que os pacientes com doenças reumatológicas autoimunes ou auto inflamatórias devem ser vacinados contra COVID-19, preferencialmente quando a atividade da doença estiver sob controle, e quando não houver infecção concomitante. Ressalta ainda

que os pacientes que recebem rituximabe devem ser vacinados ao menos 4 semanas antes ou 6 meses após o tratamento. Por fim, defende que medicamentos como tofacitinibe e metotrexato sejam descontinuados antes da vacinação, sendo reiniciados cerca de 14 dias após a dose.

Esse estudo aponta que a vacinação para imunossuprimidos, não deve ser tratada como uma regra geral, mas como algo singular. Atentando sempre as indicações de cada sociedade médica, a respeito dos temas e os possíveis riscos.

Em regra geral, com base no déficit da resposta imune celular do paciente imunocomprometido, seja combinado mediado por células e humoral ou em relação à imunossupressão grave, é contraindicado a aplicação de vacinas vivas atenuadas de bactérias ou vírus. Se o indivíduo possui um tipo de imunodeficiência moderada, pode-se avaliar o panorama clínico e o risco do mesmo para recomendação desse tipo de vacina (SOCIEDADE BRASILEIRA DE IMUNIZAÇÕES, 2021).

Como apresentado nos resultados, os dados apontam que os pacientes imunodeprimidos devem ser imunizados contra o SARS-CoV-2. Contudo, antes é necessário avaliar as condições de saúde do paciente, pois ele pode estar em uso de, por exemplo, imunossupressores e imunomoduladores para tratamento de doenças neuromusculares (ŽIVKOVIĆ *et al.*, 2021) ou em casos de doenças reumatoides descompensadas (SOY *et al.*, 2021) e, para estes casos, não é recomendada a vacinação contra o COVID-19 naquele momento.

CONCLUSÃO

Mediante o supracitado, percebe-se que o vírus SARS-CoV-2 é caracterizado como sendo altamente perigoso e potencialmente fatal, em decorrência principalmente da sua incerteza diagnóstica e variação sintomatológica nos organismos da população. Dessa forma, diante do conteúdo exposto e após a análise dos artigos propostos, conclui-se que o quadro decorrente da infecção com o vírus fica potencialmente mais agravado em decorrência do quadro de deficiência imunitária que esses pacientes já apresentam, tornando mais necessário que os mesmos realizem o protocolo vacinal proposto pela OMS. Nessa conjuntura, a vacinação desses pacientes se torna possível, em decorrência do tipo de vírus utilizado na composição das doses, que é comprovadamente seguro para esse grupo populacional.

Por fim, é valido salientar que a aplicação das vacinas da COVID-19, não somente nos pacientes imunodeprimidos, mas na população de um modo geral, é necessária e indispensável, em decorrência da agressividade desse vírus no organismo das pessoas, além do alto número de óbitos que vem ocorrendo desde que o novo coronavírus surgiu em meados de 2020.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALMEIDA, S. L. A. C. *et al*. Uma análise crítica das vacinas disponíveis para Sars-cov-2 / A critical analysis of the vaccines available for Sars-cov-2. Brazilian Journal Of Health Review, [S.L.], v. 4, n. 2, p.4537, 2021.

ALVAREZ, M.& MARTÍNEZ, A.C. O sistema imunológico: conceitos gerais, adaptação ao exercício físico e implicações clínicas. Revista Brasil Medicina do Esporte, v. 5, n. 3, 2013.

BAKER, D. *et al*. COVID-19 vaccine-readiness for anti- CD20-depleting therapy in autoimmune diseases. Clinical & Experimental Immunology, v. 202, n. 2, p. 149, 2020.

CONRAD, K. Autoantibodies in Systemic Autoimmune Diseases – A Diagnostic Reference. 2 ed. Miami: PABST, 2007.

DA LUZ, K. R. *et al.* Vacinação em Pacientes Imunossuprimidos e com Doenças Reumatológicas Auto-Imunes. Revista Brasileira de Reumatologia, v. 47, n. 2, p. 106, 2007.

DOS REIS, R. P. *et al.* Vacinas contra Covid-19: o que podemos dizer nesse momento? Minas Gerais: Sociedade Mineira de Pediatria, n. 14, 2021.

FLECK JUNIOR *et al*. Atualização das recomendações da SBH sobre a COVID-19 na cirrose e no transplante de fígado- vacinação contra o SARS-COV-2. São Paulo: Sociedade Brasileira de Hepatologia, abril 2021.

HWANG, J. K. *et al*. COVID-19 vaccines for patients with cancer: benefits likely outweigh risks. Journal Of Hematology & Oncology, [S.L.], v. 14, n. 1, 27 fev. 2021.

KAMAR, N. *et al*. Three doses of an mRNA COVID-19 vaccine in solid-organ transplant recipients. New England Journal of medicine, v.385, n.7, 2021.

KFOURI, R. A. *et al.* Vacinas COVID-19: Atualizações. Sociedade Brasileira de Pediatria, jan. 2020-2021.

NEGAHDARIPOUR, M. *et al*. Administration of COVID-19 vaccines in immunocompromised patients. International Immunopharmacology, [S.L.], v. 99, p. 108021, 2021.

PRADA, L.& FERREIRA, J. COVID-19, Diabetes e Vacinas. Revista Portuguesa de Diabetes, Portugal, v. 15, n. 4, p. 131, 2020.

ROEKER, L. E. *et al.* Anti-SARS-CoV-2 antibody response in patients with chronic lymphocytic leukemia. Leukemia, v. 34, n. 11, p. 3047, 2020.

SIBM. Calendários de Vacinação SBIm Pacientes Especiais. Calendário vacinação pacientes especiais, – Sociedade Brasileira de Imunizações, ed. 1, 2021-2022.

SILVA, T & ALMEIDA, E. Vacinas SARS-COV-2: principais caraterísticas e perspetivas futuras: revisão da bibliografia. Higeia: Revista Científica da Escola Superior de Saúde Dr. Lopes Dias, 2021.

SOY, M. *et al.* A practical approach for vaccinations including COVID-19 in autoimmune/autoinflammatory rheumatic diseases: a non-systematic review. Clinical Rheumatology, [S.L.], v. 40, n. 9, p.3533, 2021.

ŽIVKOVIĆ, S. A. *et al*. Doctor—Should I get the COVID-19 vaccine? Infection and immunization in individuals with neuromuscular disorders. Muscle & Nerve, v. 63, n. 3, p. 294-, 2021.

CAPÍTULO 23

USO INDISCRIMINADO DE ANTIBIÓTICOS DURANTE A PANDEMIA DA COVID-19: IMPACTO NA RESISTÊNCIA MICROBIANA

Palavras-chave: COVID-19; Antimicrobianos; Resistência.

SABRINA GOMES ALMEIDA[1]
JOSÉ GABRIEL FONTENELE GOMES[2]
MÔNICA DO AMARAL SILVA[3]
ROGÉRIO MOREIRA[3]
JOSÉ ANTÔNIO DE CARVALHO SOBRINHO[3]
GILDENE FORTES DE MENESES MACHADO[3]
DOMINGOS SÁVIO DO NASCIMENTO[3]
HEYDER DE SOUZA CASTRO OLIVEIRA[3]
MARCÍLIO GONÇALVES DE FARIAS PEREIRA[3]
MARCUS VINÍCIOS FARIAS RODRIGUES[3]
NEIRIGELSON FERREIRA DE BARROS LEITE[3]

[1]Discente – Farmácia da Christus Faculdade do Piauí - CHRISFAPI.
[2]Farmacêutico. Especialista em Farmácia Clínica e Hospitalar. Especialista em Gestão e Docência do Ensino Superior.
[3]Docente – Departamento de Saúde e Engenharia Civil da Christus Faculdade do Piauí – CHRISFAPI.

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

Nos dias atuais, a saúde pública é marcada pela ameaça constante das doenças infecciosas. O coronavírus, que causa infecções do trato respiratório em humanos, é relacionado a vários tipos de doenças infecciosas e, consequentes desafios globais (SU *et al*., 2016). Os Coronavírus consistem em vírus de RNA envelopados que são distribuídos, na sua grande maioria, entre humanos, outros mamíferos e aves e causam doenças respiratórias, neurológicas, hepáticas e entéricas (ZHU *et al*., 2019).

A resistência antimicrobiana (AMR) constitui um dos grandes desafios as organizações modernas de saúde. De acordo com estudos, cerca de 700 mil mortes, no decorrer do ano, são causadas pela resistência aos antimicrobianos. Tendo em vista estas análises e se não houver uma mudança de abordagem para conter o problema, estima-se que até 2050, a AMR poderá causar mais mortes que o câncer (ESTRELA, 2018).

Durante vários anos, as infecções por vírus e bactérias caracterizavam-se como as causas principais de óbitos no mundo. Com o surgimento do primeiro antibiótico utilizado com sucesso no tratamento de infecções decorrentes de bactérias, a penicilina, reduziu-se drasticamente a letalidade, salvando milhões de vida. Entretanto, o uso de antibióticos para tratar doenças não bacterianas, como em boa parte das infecções de garganta, gripes, diarreias e, principalmente, para a COVID-19, contribui significativamente para o aparecimento de bactérias super-resistentes propiciando complicações para o desenvolvimento de novos medicamentos antibacterianos.

Os microrganismos veem sofrendo mutações que provocam maior resistência de parasitas e agentes causadores dessas e de outras doenças, em especial nas populações mais pobres, ampliando-se os empecilhos para seu controle. No âmbito da saúde, as consequências principais da resistência aos antimicrobianos são os altos índices de morbidade e mortalidade decorrentes de doenças que, antigamente, se tratavam com antibióticos ou antimicrobianos quimioterápicos. Ademais, é válido ressaltar que, é possível ocorrer também, a reemergência de doenças infecto-contagiosas como dengue, tuberculose, febre amarela, doença de Chagas, esquistossomose, leishmaniose, malária e hanseníase. (ESTRELA, 2018).

A pandemia da COVID-19, que tem como agente causador o SARS-CoV-2, consiste em uma doença grave que afeta tanto indivíduos saudáveis jovens quanto os grupos de risco incluindo pessoas com idade avançada e com comorbidades prévias. O entendimento da COVID-19 está evoluindo, no entanto, até o presente momento, não há recursos terapêuticos específicos e eficazes para o tratamento e prevenção da doença. Logo, um grande número de pesquisadores em todo o mundo está estudando, analisando e pesquisando os efeitos de medicamentos novos ou já existentes para o tratamento e prevenção da COVID-19 (STEIN, *et al*., 2020).

Para o tratamento de suporte à COVID-19 estão inclusos antibióticos, oxigênio, alívio da febre/dor e hidratação, para reduzir o alto índice de mortalidade. Mesmo que o COVID-19 seja caracterizado como uma doença viral não afetada por antibióticos, dados iniciais de hospitais demostram que proporções elevadas de pacientes estão utilizando esses medicamentos, durante doenças respiratórias ou hospitalização, para tratar ou proteger contra as infecções secundárias (STEIN, *et al*., 2020).

O uso indiscriminado de antibióticos que aumentam o número de microrganismos resistente, é uma condição que colabora para a resistência, além dos diagnósticos, prescrições incorretas, prescrições desnecessárias, auto-

medicação e uso de antibióticos na alimentação do gado, que é então consumido pelo homem. Esses fatores podem ser controlados e ajudam a evitar o aumento da taxa de resistência em relação à produção de novos antibióticos e teste de sua eficiência e eficácia antes de ir para o mercado (MARTINEZ; GOMEZ, 2019).

Em meio a este cenário e de acordo com as fontes científicas pesquisadas, o objetivo deste artigo é discorrer sobre o consumo inadequado e indiscriminado de antimicrobianos, principalmente os antibióticos, durante a pandemia da COVID-19, procurando aumentar a conscientização e o conhecimento sobre o tema, bem como incentivar a aplicação adequada desses medicamentos.

MÉTODO

O desenvolvimento do artigo foi realizado a partir de leitura baseada na pesquisa bibliográfica, ou seja, elaborada mediante materiais já publicados, buscando semelhança e diferenças entre as ideias levantadas em artigos e livros. Refere-se a uma pesquisa de cunho descritivo, que teve como objetivo discutir sobre os impactos do uso indiscriminado de antimicrobianos para o tratamento do COVID-19.

Os bancos de dados utilizados foram *Scielo* e *PubMed*, para realizar as buscas de artigos científicos já publicados. Para a seleção de artigos foram utilizados os seguintes descritores: COVID-19; uso irracional de antimicrobianos; resistência antimicrobiana; antibióticos; resistência bacteriana; automedicação.

Os critérios de inclusão foram: pesquisas que abordassem o uso indiscriminado de antimicrobianos, principalmente os antibióticos, para o tratamento do COVID-19, publicadas em português, inglês, ou espanhol, em formato de artigos, dissertações, revisões e teses. Foram excluídos trabalhos que não apresentassem o tema proposto na biblioteca e nas bases de dados pesquisadas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Resistência a antimicrobianos e COVID-19

Atualmente, a Resistência a Antimicrobianos (AMR) é considerada para a saúde pública global, um dos problemas que merecem maior atenção. Ela é originada mediante interação natural entre microrganismos no meio ambiente, entretanto, o crescimento no número de casos novos pode ser decorrente de vários fatores já conhecidos (SILVA *et al.*, 2020).

Em 31 de dezembro de 2019, a Organização Mundial da Saúde (OMS) foi avisada sobre vários casos de pneumonia na cidade de Wuhan, província de Hubei, na República Popular da China. Após estudos, observou-se o surgimento de uma nova cepa do coronavírus, o SARS-CoV-2, nunca tinha sido identificada antes em seres humanos. Os coronavírus podem ser encontrados em toda parte, sendo a segunda principal causa de resfriado comum (após rinovírus) e, até as últimas décadas, dificilmente causavam doenças mais graves em humanos do que o resfriado comum (ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE, 2020).

Os antimicrobianos estão sendo reaproveitados tanto para o tratamento de COVID-19, como no caso da combinação de azitromicina e hidroxicloroquina, quanto na cobertura empírica para uma possível infecção adquirida na comunidade coexistente do trato respiratório, especialmente em casos graves de COVID-19. Além disso, eles estão sendo utilizados para possível superinfecção hospi-

talar do trato respiratório, levando-se em consideração que uma proporção significativa dos pacientes hospitalizados por COVID-19, terá internações prolongadas ou necessitarão de internação em unidade de terapia intensiva. Outras utilizações clínicas são para o tratamento direcionado de co- ou superinfecções dentro ou fora do trato respiratório adquiridas na comunidade ou em hospitais (SPERNOVASILIS; KOFTERIDIS, 2020).

De acordo com estudos, o aparecimento de resistência, tem disseminado tanto no contexto hospitalar, quanto entre microrganismos presentes nas comunidades causadores de infecções com alto índice de prevalência, como as de trato respiratório, de pele/partes moles e urinárias. Ademais, esse fenômeno parece estar intimamente associado a incremento no consumo de vários antimicrobianos usados no manuseio dessas síndromes (ZIMERMAN, 2010).

A **Figura 23.1** demostra, segunda a OMS, a administração de antimicrobianos em diferentes situações hospitalares durante a pandemia COVID-19 e as implicações para AMR em setores de saúde.

Figura 23.1 Admi-nistração de antimicrobianos durante a pandemia COVID-19 e as implicações para AMR em setores de saúde

Fonte: Elaborado pelos autores. Adaptado de Miranda *et al*. (2020).

A COVID-19 provocou enorme tensão mundial nos âmbitos social e de saúde, entretanto, assim como o SARS-CoV-2, a RAM está avançando, mesmo que de uma forma mais lenta e menos perceptível. As medidas de prevenção e consequências destas duas questões são comparáveis e uma é sobreposta à outra, embora a urgência de ações esteja no momento favorecendo a COVID-19 (GONÇALVES, 2020).

A **Tabela 23.1** traz uma comparação entre a resistência aos antimicrobianos e a pandemia do COVID-19, destacando as características e o gerenciamento necessári.

Tabela 23.1 Comparação de COVID-19 e AM

Características e Gerenciamento	COVID-19	AMR
Número afetado	~ 160 milhões (22/05/21)	64.5 milhões anualmente
Mortalidade Mundial	3.444.498 (22/05/21)	812.000 anualmente
Conhecimento sobre o problema	Em desenvolvimento	Bem estabelecido
Disseminação	Rápida	Gradual
Desigualdade na saúde	Aumentada	Anualmente
Impacto econômico	Pouco conhecido	400 bilhões de dólares por ano
Vacina	Disponível	Não disponível
Aumento da testagem	Visão em tempo real da disseminação	Vigilância do problema
Diagnósticos rápidos	Existem alguns	Existem alguns
Novas drogas	Em desenvolvimento	Poucas em desenvolvimento
Gestão	Em tempo	Continua e internacional

Fonte: Adaptado de Nieuwlaat *et al*., 2020

A vigilância da resistência antimicrobiana é importante em nível local, nacional e global. Nesta perspectiva, é válido destacar que, a Organização Mundial da Saúde (OMS) juntamente com seus Estados-Membros, é responsável pela elaboração de protocolos para o enfrentamento da AMR, desde quando o tema teve seu devido reconhecimento como um problema grave para a saúde pública, através de discussões e debates sobre as ações realizadas para lidar com o problema. Observe a **Figura 23.2**.

Figura 23.2 Linha do tempo da formulação da resposta à AMR

Fonte: Adaptado de Silva *et al*., 2020.

Resistência bacteriana como consequência do uso inadequado de antibióticos

Os antibióticos podem ser caracterizados como compostos naturais ou sintéticos aptos à inibir o crescimento ou causar a morte de vários tipos de bactérias, atuando por diversos mecanismos, com o intuito de proporcionar danos em algumas das principais vias metabólicas que são importantes para a sobrevivência das bactérias (FUENTE-SALCIDO *et al*, 2015).

Desde o seu surgimento, os antibióticos ocupam posição de destaque, uma vez que propiciaram uma redução significativa das taxas de morbidade e mortalidade. Eles permitem uma grande atividade associada à alta segurança de administração, sendo ambas resultantes de sua atividade seletiva para alvos, fortemente específicos, que são exclusivos dos microrganismos, ou bem mais significativos neles do que nos seres humanos (KATZUNG, 2017).

Devido ao uso excessivo e inadequado dos antibióticos as superbactérias são originadas, sendo subdividas em extensamente resistentes, multirresistentes ou pan-resistentes. As bactérias extensamente resistentes são aquelas resistentes a apenas uma ou duas classes, enquanto as multirresistentes se dão ao fato de serem resistentes a um antibiótico de três ou mais classes distintas. Por fim, as pan-resistentes são resistentes a todos os antibióticos de todos os tipos de classes, não havendo antibióticos eficientes para este caso. (SILVA, 2007).

A resistência bacteriana pode ser classificada como intrínseca (natural) e adquirida. Entende-se como resistência intrínseca ou natural, aquela que é herdada de forma genética por suas próprias características. Em contrapartida, a adquirida, como seu próprio nome retrata, é aquela adquirida por fatores externos, como é o caso do uso inadequado e excessivo de antibióticos sem orientação adequada. (SOUZA, 2016).

Dentre os principais tipos de mecanismos de resistência bacteriana aos antibióticos, é válido destacar: a diminuição da acumulação intracelular do antibiótico através da redução da permeabilidade celular ao antibiótico; a destruição ou modificação enzimática do antibiótico; existência de bombas de efluxo dos antibióticos e alterações nas moléculas alvo dos antibióticos (LOUREIRO *et al*., 2016). Na **Figura 23.3** observa-se os principais mecanismos de resistência microbiana.

Figura 23.3 Esquematização dos meca-nismos de resistência bacteriana

Fonte: Elaborado pelos autores, 2021. Adaptado de Peterson e Kaur (2018).

Os genes de resistência adquiridos podem permitir que uma bactéria produza enzimas que destroem o medicamento antibacteriano, expresse sistemas de efluxo que evitam que o medicamento atinja seu alvo intracelular, modifique o local alvo do medicamento ou produza uma via metabólica alternativa que contorne a ação do medicamento. A aquisição de novo material genético por bactérias suscetíveis a antimicrobianos de cepas de bactérias resistentes pode ocorrer por meio de conjugação, transformação ou transdução, com transposons geralmente facilitando a incorporação de genes de resistência múltipla no genoma ou plasmídeos do hospedeiro. O uso de agentes antibacterianos cria uma pressão seletiva para o surgimento de cepas resistentes (TENOVER, 2006).

Legislação e controle dos antimicrobianos

Desde a década de 70, a dispensação de antimicrobianos, deve obrigatoriamente ser realizada mediante a presença de receita, de acordo com o exposto na própria faixa vermelha das embalagens (VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA), em concordância ao previsto no § 2º do Art. 94 do Decreto nº. 79094 de janeiro de 1977. Tendo em vista o não cumprimento desta regra de forma regular, o órgão regulador, ANVISA, por meio da Resolução RDC nº. 44 de 26 de outubro de 2010, revogada pela Resolução-RDC nº. 20 de 05 de maio de 2011, implementou protocolos exigindo a apresentação e retenção de uma via da receita médica, bem como o registro da movimentação de entrada e saída desses produtos para um maior controle para sua prescrição e dispensação (SILVA, 2019).

Logo, esse controle foi implementado pela ANVISA, a fim de obter os seguintes resultados: 1) monitoramento sanitário e farmacoepidemiológico do consumo de antimicrobianos na comunidade; 2) redução dos casos de resistência bacteriana; 3) diminuição da automedicação e aumento do uso racional de antimicrobianos; 4) fortalecimento da conscientização da população sobre a necessidade de consumir medicamentos por meio de orientação de profissional habilitado (SILVA, 2019).

Dessa forma, Sampaio (2018) ressalta que, mesmo com a construção da Resolução, a referida RDC ainda é pouco conhecida pela população, por isso o foco está na probabilidade do não cumprimento da norma de forma efetiva, e não da legislação para assim ter o controle do uso desenfreado de antibióticos, que resulta na continuidade de evolução e multiplicação das resistências bacterianas.

Sendo assim, os medicamentos antimicrobianos disponíveis sem prescrição representam um problema significante, especialmente quando combinado com o pouco entendimento da resistência antimicrobiana por parte da população. Além disso, vários países relatam pouca capacidade para firmar os regulamentos já existentes para uso pelos humanos desses medicamentos, assim como o monitoramento reduzido da resistência antimicrobiana (STAFF, 2014).

Automedicação de antimicrobianos para o tratamento da COVID 19

A automedicação é a aquisição e uso de medicamentos, sem prescrição médica, por iniciativa do próprio indivíduo ou sem intervenção de profissional de saúde. É uma prática comum realizada em todo o mundo,

por ser considerada o primeiro nível de atenção à saúde da sociedade. Entretanto, pode ter consequências desfavoráveis à saúde, de mínimas a graves, dependendo da resposta do corpo e da droga como o mascaramento da doença de base, o surgimento de efeitos adversos e interações medicamentosas, aumento da resistência aos antimicrobianos e dependência de drogas (ALDAVE, 2021).

Ainda, segundo Aldave (2021), mesmo com poucas evidências científicas de ensaios clínicos comprovados, médicos e especialistas em saúde optam por estabelecer protocolos de tratamento, as recomendações de tratamento com medicamentos incluem antivirais, imunossupressores, antinflamató-rios, corticosteroides e antibióticos. Entre os antibióticos estão azitromicina, amoxicilina associado ao ácido clavulânico, ceftriaxona, claritromicina, levofloxacina e outros tipos de antimicrobianos como hidroxicloroquina e ivermectina.

A empurroterapia facilitada pela automedicação, juntamente à prescrição médica indevida são as causas mais comuns para o desenvolvimento do uso indiscriminado de antibióticos. A prescrição indevida ocorre por vários fatores, como por exemplo, à qualidade da formação médica, prática indevida, às políticas de saúde, à grande variedade de antibióticos existentes no mercado e ainda à pressão exercida por laboratórios farmacêuticos (NASCIMENTO, 2005).

Na situação de pandemia que se vive nos dias atuais, é importante destacar o uso desenfreado de antibióticos na busca pela cura ou até mesmo como medida profilática para a COVID-19, mesmo que a literatura comprove que não há um tratamento específico para a doença e que vários medicamentos estão sendo utilizados em forma de teste. Tal ação pode proporcionar a seleção de bactérias resistentes e infecções intratáveis futuramente (ROCHA, 2018).

Logo, mediante a situação atual, a Organização Mundial de Saúde (OMS) elaborou algumas diretrizes para o uso dos antibióticos quando ocorrer complicações por uma infecção bacteriana. Entretanto, boa parte (até 90%) dos pacientes com COVID-19 estão utilizando, principalmente por automedicação, os antimicrobianos sem nenhuma evidência da infecção bacteriana ou fungos. Os mais frequentes são os antibióticos de largo espectro

A publicidade larga dada a azitromicina como uma “cura” para esta doença igualmente causou uma grande procura por ela, com automedicação significativa, especialmente quando tais antibióticos podem ser facilmente obtidos (THOMAS, 2020). De acordo com CFF, venderam-se 21,4 milhões de unidades de azitromicina entre abril de 2018 e março de 2019. O número subiu para 24,5 milhões no ano seguinte (aumento de 23%) e chegou a 41,8 milhões na pandemia (alta de 71%).

Na **Tabela 23.2** observa-se os resultados de um estudo realizado pelo Conselho Federal de Farmácia (CFF) (2021), por meio da consultoria IQVIA. São dados nacionais do comparativo entre abril a março de 2020 e de 2021.

Tabela 23.2 Venda de medicamentos relacionados à COVID-19

Medicamento	Crescimento (%)
Ivermectina	857%
Hidroxicloroquina Sulfato	126%
Vitamina D	100%
Azitromicina	71%
Flutamida	45%
Dexametasona	18%
Nitazoxanida	14%

Fonte: CFF, 2021

Estratégias para minimizar a Resistência Antimicrobiana

O efeito do uso indiscriminado desses fármacos gera um custo extremamente elevado ao sistema de saúde. Desde enfermidades comuns que já não podem ser tratadas com antibióticos de primeira linha, e se faz necessário utilizar medicamentos mais caros. Como também, o prolongamento das internações hospitalares, que muitas vezes são ampliadas em um tempo maior e mesmo assim são ineficazes (MACHADO, 2021). A **Tabela 23.3** traz algumas estratégias para redução da resistência microbiana.

Tabela 23.3 Diferentes estratégias para reduzir resistência microbiana

Estratégia para combater o fenômeno da resistência	Comentário
Redução global no número de prescrições de antimicrobianos	Meta alcançável com segurança na maioria dos contextos. Eficácia dependente do binômio bactéria/antimicrobiano avaliado.
Redução no prazo de uso	Meta alcançável aparente comprometimento de eficácia mesmo em síndromes comunitárias mais graves, como pneumonia.
Restrição preferencial de certas classes (p.ex., fluorquinolonas)	A implicação de certas classes como agentes de maior potencial de seleção de resistência foi confirmada, até o momento, principalmente em contexto hospitalar.
Promoção de uso heterogêneo	Baseada em resultados desfavoráveis com uso extenso e monótono de mesmo antimicrobiano.
Uso de antimicrobianos em combinação	Estratégia estudada principalmente no contexto hospitalar. Apesar de apresentar méritos teóricos, os resultados têm sido sistematicamente negativos.
Lançamento de novos antimicrobianos	Garante eficácia, pelo menos temporária, no tratamento de infecções se o uso for comedido e racional.

Fonte: ZIMERMAM, 2010.

Para que esse cenário seja mudado, faz-se necessário fornecer informações adequadas aos pacientes sobre o processo de mutação microbiana e esclarecer a correta utilização desses fármacos. Além disso, é fundamental averiguar a possibilidade de planejar um protocolo de medidas de rotina nos centros de saúde, para que se tenha como hábito aprofundar a investigação do quadro clínico e da necessidade de utilização desses fármacos (MACHADO, 2021).

CONCLUSÃO

Foi visto no decorrer do artigo, que os antimicrobianos são fundamentais para a população, uma vez que, sem estes fármacos muitas mortes por consequência de doenças infecciosas não poderiam ter sido evitadas. No entanto, seu uso inadequado, principalmente com o advento da pandemia do COVID-19, vem se tornando um problema global na saúde pública, pois tem proporcionado o surgimento de várias cepas resistentes o que limita a terapêutica.

Dessa forma, é necessário educar os pacientes quanto ao uso desses medicamentos e as consequências do seu uso indevido, para assim reduzir a emergência de cepas microbianas de interesse clínico, onde o uso racional não se limita somente a posologia adequada, mas também a prescrição, a venda regulada e a realização de exames correto.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALDAVE, A. Nivel de conocimiento sobre la automedicación de antibióticos para el tratamiento Covid-19 en los principales mercados de San Juan de Lurigancho. 2021. Tese de Químico Farmacêutico — Universidad María Auxiliadora, Lima, 2021.

CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA. Conselho Federal de Farmácia - Brasil - Notícia: 04/02/2021 - Busca de fórmulas milagrosas contra a Covid-19 continua impulsionando vendas de medicamentos. 4 fev. 2021. Disponível em: https://www.cff.org.br/noticia.php?id=6198. Acesso em: 12 set. 2021.

ESTRELA, T S. Resistência antimicrobiana: enfoque multilateral e resposta brasileira. *In*: ESTRELA, Tatiana Silva. Saúde e Política Externa: os 20 anos da Assessoria de Assuntos Internacionais de Saúde (1998-2018). Brasília: Ministério da Saúde, 2018. p. 364.

FUENTE-SALCIDO, N M De L F S. *et al*. Evaluación de la actividad de los agentes antimicrobianos ante el desafío de la resistencia bacteriana. Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas, v. 46, n. 2, p. 7, 2015.

GONÇALVES, M C F. Covid-19 e resistência a antimicrobianos: impactos, desafios e novas perspectivas. 2020. Trabalho de Conclusão de Especialização em Microbiologia Clínica — Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2020.

KATZUNG, B G. & TREVOR, A. Jornal de Farmacologia Básica e Clínica. 13. ed. Porto Alegre: AMGH, 2017. 1216p.

LOUREIRO, R J. *et al*. O uso de antibióticos e as resistências bacterianas: breves notas sobre a sua evolução. Revista Portuguesa de Saúde Pública, v.34, n.1, p.77, jan. 2016.

MACHADO, C S. Resistência Antimicrobiana e os Impactos na Sociedade. Saúde e Desenvolvimento Humano, v.9, n.1, p.1, fev. 2021.

MARTÍNEZ, M M O & GÓMEZ, A L B. Epidemia silente del siglo XXI. Resistencia microbiana a los antibióticos. Revista Electrónica Medimay, v.26, n.2, p. 233, ago. 2019.

MIRANDA, C. *et al*. Implications of antibiotics use during the COVID-19 pandemic: present and future. Jornal Antimicrobion Chemother, [*S. l.*], v.75, n.12, p.3413, 24 ago. 2020.

NASCIMENTO, M C. Medicamentos, comunicação e cultura. Ciência & Saúde Coletiva, v.10, n.suppl, p.179, dez. 2005.

NIEUWLAAT, R. *et al*. Coronavirus Disease 2019 and Antimicrobial Resistance: Parallel and Interacting Health Emergencies. Clinical Infectious Diseases, 16 jun. 2020.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. Histórico da pandemia de COVID-19 - OPAS/OMS | Organização Pan-Americana da Saúde. 2020. Disponível em: https://www.paho.org/pt/covid19/historico-da-pandemia-covid-19. Acesso em: 12 set. 2021.

PETERSON, E & KAUR, P. Antibiotic Resistance Mechanisms in Bacteria: Relationships Between Resistance Determinants of Antibiotic Producers, Environmental Bacteria, and Clinical Pathogens. Frontiers in Microbiology, v.9, 30 nov. 2018.

ROCHA, E J O. RESISTÊNCIA BACTERIANA A ANTIBIÓTICOS: UMA REVISÃO. 2018. Trabalho de Conclusão de Curso para Licenciatura em Ciências Biológicas — Instituto Federal Goiano, Ceres, 2018.

SAMPAIO, P S, *et al.* Implementação da nova regulamentação para prescrição e dispensação de antimicrobianos: possibilidades e desafios. Cadernos Saúde Coletiva, v.26, n.1, p.15, mar. 2018.

SILVA, R A *et al*. Resistência a Antimicrobianos: a formulação da resposta no âmbito da saúde global. Saúde em Debate, v.44, n.126, p.607, set. 2020.

SILVA, S F. Panorama da comercialização de antimicrobianos no Brasil sob a ótica do sistema nacional de gerenciamento de produtos controlados. 2019. Mestrado Profissional em Farmacologia Clínica — Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2019.

SILVA, I M. Antibióticos beta-lactâmicos e as 'superbactérias'. 2007. MasterThesis — [*s.n.*, *s.l.*], 2007.

SOUZA, R H F. RDC 20/2011 - O CONTROLE DE ANTIMICROBIANOS: O QUE PODEMOS ESPERAR? 2016. Trabalho de Conclusão de Curso de Bacharelado em Farmácia — Universidade de Rio Verde, Rio Verde, 2016.

SPERNOVASILIS, N A.& KOFTERIDIS, D P. Covid-19 and antimicrobial stewardship: What is the

interplay? Infection Control & Hospital Epidemiologyv. 42, n. 3, p. 378, 15 maio 2020.

STAFF, World Health Organization. Antimicrobial Resistance: Global Report on Surveillance. [*S.l.*]: WHO Regional Office for the Western Pacific, 2014. 254p. ISBN 9789241564748.

STEIN, C. *et al*. Antibioticoterapia para Covid-19 sem evidência de infecção bacteriana.

SU, S. *et al*. Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of Coronaviruses. Trends in Microbiology, v.24, n.6, p.490, jun. 2016.

TENOVER, F C. Mechanisms of antimicrobial resistance in bacteria. American Journal of Infection Control, v.34, n.5, p.S3—S10, jun. 2006.

THOMAS, L. O uso excessivo dos antibióticos durante a pandemia COVID-19 podia intensificar a resistência de droga. 28 nov. 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, 20 fev. 2020.

ZIMERMAN, R A. Uso Indiscriminado de Antimicrobianos e Resistência Microbiana. 2010. Localização: Boletim 03 - Uso Indiscriminado de Antimicrobianos e Resistência Microbiana, Online.

CAPÍTULO 24

VACINA POLIVALENTE CONTRA O VÍRUS SARS-COV-2: UMA POSSIBILIDADE DE COMBATE

Palavras-chave: Coronavírus; Vacina; Prevenção.

LUIZA MARIA MONTEIRO CANALE[1]
RICARDO ANGELO MONTEIRO CANALE[2]

[1]Discente – Medicina na Universidade Nove de Julho4
[2]Discente – Mestrado Profissional em Ensino de Matemática no Instituto de Matemática e Estatística da Universidade de São Paulo

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

Desde o ano de 2020, o Brasil enfrenta uma luta contra um novo agente do betacoronavírus (β-CoV), o SARS-CoV-2 ou COVID-19, que é um vírus de RNA[1] positivo de fita simples[2] e pertencente à família *Coronaviridae*, a mesma que é causadora da Síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV) e da Síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV, na sigla em inglês). O SARS-CoV-2, conforme Bastianello *et al.* (2020), é um vírus zoonótico, ou seja, ele se replica no animal hospedeiro e pode ser transmitido aos seres humanos por meio do contato direto com as fezes e/ou saliva do hospedeiro. Segundo a Organização Pan-Americana da Saúde (2020), a transmissão do SARS-CoV-2 entre seres humanos ocorre a partir do contato direto com secreções respiratórias (e.g. gotículas respiratórias) expelidas pelo sujeito que está contaminado.

Antes de ser identificado como uma nova cepa viral do já conhecido coronavírus (CoV), a doença foi tratada como um tipo de "pneumonia grave". Com o número de infecções crescendo gradativamente, cientistas isolaram o vírus da até então "pneumonia" e descobriram, a partir disso, ser uma variante do β-CoV. Notou-se, assim, uma semelhança entre as sequências de nucleotídeos virais do β-CoV, da SARS-CoV e da MERS-CoV, ganhando, portanto, a nomenclatura de SARS-CoV-2.

Desde que foi identificado em 2019, de acordo com Zorzetto (2021), o SARS-CoV-2 sofreu uma série de transformações em seu material genético, devido ao seu potencial de disseminação e pelos descuidos dos sujeitos com as medidas de cuidados sanitários básicos, passando, com isso, a surgir novas variantes e, consequentemente, constituindo uma nova linhagem[3] viral.

Sabe-se das dificuldades que se tem no combate às epidemias virais, sobretudo pela capacidade que os vírus possuem em sofrer diversas mutações. Em geral, especialistas recomendam medidas preventivas enquanto desenvolvem vacinas que, em conformidade com Braz *et al.* (2016), tem-se que é considerado um dos métodos mais eficazes para suprimir doenças imunopreveníveis, como em grande parte das infecções virais.

A partir dessa ideia e com apoio de revisão analítica bibliográfica da literatura especializada de área, elaborou-se o presente estudo teórico com o objetivo de analisar integrativa e sistematicamente uma nova técnica para prevenção da SARS-CoV-2: o desenvolvimento de uma vacina polivalente. Esse tipo específico de vacina, de acordo com Ribeiro *et al.* (2016), costuma apresentar vantagens sobre os demais tipos, por serem mais econômicas e pela sua capacidade em oferecer uma resposta imune mais rápida, ampla e eficiente em casos de crises epidê-micas virais como a provocada pelo vírus SARS-CoV-2.

MÉTODOS

I) REVISÃO TEÓRICO-ANALÍTICA INTEGRATIVA QUANTO ÀS MUTAÇÕES, CEPAS E LINHAGENS VIRAIS DO SARS-COV-2

Fazendo-se uma análise conceitual teórica na área de virologia a respeito dos vírus, com base em Mahy (2001), Carter e Saunders (2007) e Valverde (2021), compreende-se que os vírus, em geral, não possuem mecanismos

[1] Sigla em inglês para Ácido Ribonucleico.
[2] Baseando-se na classificação de Baltimore.
[3] Organismos de origem em comum que possuem variabilidade genética congênere.

que viabilizem a correção de "erros" em seu genoma, sendo assim, são seres predispostos a sofrerem e armazenarem mutações em seu material genético a partir do momento em que são replicados e não há proteínas que as detectam.

Quando acontece de uma mutação do material genético alterar pelo menos uma das características fenotípicas[4] do vírus como tornar-se resistente a tratamentos pré-existentes, estimular novos efeitos sintomáticos ao sujeito contaminado ou mesmo desenvolver maior capacidade de adaptação a ambientes hostis, tem-se que o agrupamento viral passa a ser chamado de cepa. Especificamente no caso do SARS-CoV-2, após as suas primeiras notificações, ocorrida em fins de 2019, na cidade de Wuhan, capital da província chinesa de Hubei, identificou-o como sendo uma cepa viral semelhante ao já conhecido coronavírus do caso da Síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV), porém, sem proteínas que poderiam possibilitar de imediato o seu combate.

Com a proliferação em grande escala do SARS-CoV-2 por todo o planeta, ocasionando uma pandemia em nível global, variantes dessa molécula de RNA de fita simples foram surgindo, criando-se uma extensa linhagem viral. Conforme Valverde (2021), dentre as variantes, destacam-se: D614G que é considerada como a primeira variante identificada, sem localidade geográfica de origem específica e conhecida como "variante G", B.1.1.7 nomeada como "variante Alfa", detectada inicialmente no Reino Unido e considerada por muitos como sendo mais contagiosa do que a "variante G", B.1.351 identificada na África do Sul e denominada como "variante Beta", P.1 descoberta primeiramente na cidade de Manaus, capital do estado brasileiro do Amazonas, sendo nomeada como "variante Gamma" e B.1.525 encontrada em diversas localidades,por exemplo, na Nigéria, no Reino da Dinamarca e no Reino Unido e designada como "variante Eta". Essa variante carrega uma mutação na proteína N501Y, derivada da proteína viral *Spike*, principalmente encontrada nas variantes "Beta" e "Gamma", mas distinta da mutação da mesma proteína N501Y da variante "Alfa"[5]). No ano de 2021, identificou-se outras duas variantes, sendo elas: B.1.617.2 (conhecida como "variante Delta", com maior potencialidade de contágio do que as variantes D614G, B.1.1.7, B.1.351, P.1 e B.1.525[6]) e C.37 (denominada como "variante Lambda", com maior taxa de transmissibilidade e mortalidade do que a "variante Delta"[7]). Cada variante pode causar sintomas e complicações diferentes entre si, além da variância da resposta imune de cada indivíduo.

II) ANÁLISE DESCRITIVA SOBRE AS CARACTERÍSTICAS DA INFECÇÃO PELO SARS-COV-2

Perscrutando-se sistematicamente os estudos de Wu e McGoogan (2020), pode-se perceber que pacientes que desconhecem sua infecção pelo vírus da COVID-19, ainda que de forma assintomática, são os que costumam apresentam maior risco de transmissibilidade e, desta forma, podem provocar prejuízos para a saúde pública, já que esses pacientes podem dificultar a adoção de medidas sanitárias

[4] Características que podem ser identificadas de forma observável, sem simulacro ou deduções.
[5] Cf. Statens Serum Institute (2021). Disponível em: https://files.ssi.dk/covid19/virusvarianter/st -v2. Acesso em: 02 set. 2021.
[6] Vide Barboza (2021).
[7] Veja Romero (2021). Disponível em: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.06.26.212594 87v1. Acesso em 31 ago. 2021.

preventivas como o isolamento social e o uso de máscara de proteção.

Conforme ocorre mutações nas diferentes linhagens virais da SARS-CoV-2, os principais sintomas prevalecem como alterações do sistema olfativo e gustativo, sistema respiratório superior, sendo que, esses marcadores são considerados como casos leves a moderado da doença e indivíduos com esses marcadores apresentam até dez vezes menos chances de serem internados pela doença (YAN *et al.*, 2020). Entretanto, as complicações podem se diversificar de acordo com a linhagem viral que o sujeito está contaminado, como tromboembolismo, sepse, lesão cardía-ca, síndrome respiratória aguda, insuficiência renal aguda ou crônica, a depender do caso, entre outros (CASCELLA *et al.*, 2020). Todas as complicações são dependentes do tempo de infecção, identificação e tratamento dos sintomas.

III) AVALIAÇÃO TEÓRICA ACERCA DOS TRATAMENTOS PARA A INFECÇÃO DA SARS-COV-2: ALGUMAS PONDERAÇÕES SIGNIFICATIVAS

Até o presente ano de 2021, ainda não há medicamentos específicos para o tratamento da infecção do SARS-CoV-2. Tem-se apenas um tratamento paliativo para manejo dos sintomas e complicações.

Há relatos do uso de medicações que constituem o popularmente conhecido como "kit COVID", que tem sido utilizado sem eficácia científica comprovada para o denominado "tratamento precoce". Nesse "kit", está incluso medicamentos como azitromicina, hidroxicloroquina e ivermectina, que, de acordo com o que é apresentado em uma das diretrizes da Organização Mundial da Saúde[8] (OMS) e também constatado por Lopéz-Medina[9] (2021), tem se mostrado ser prejudicial à saúde dos usuários.

Conforme reportagem do dia 29 de março de 2021, do Centro de Comunicação Social da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) sob o título "Kit covid: o que diz a ciência?"[10], médicos do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo (USP) e da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp) relatam casos de oito pessoas que apresentaram hepatite medicamentosa após o uso do "kit COVID", sendo que cinco destes usuários estão na fila de transplante de fígado e os outros três vieram a óbito. Ainda segundo a reportagem, tem-se que esse "kit" é contraindicado pelas autoridades sanitárias como OMS, o Centro de Controle e Prevenção de Doenças dos Estados Unidos (CDC, na sigla em inglês), a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), a Sociedade Brasileira de Infectologia (SBI) e a Associação Médica Brasileira (AMB).

Enquanto as vacinas ainda estavam sendo desenvolvidas e pela falta de um tratamento específico para a COVID-19, estabeleceu-se algumas medidas preventivas para a população.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

Qual seria o diferencial que uma vacina polivalente poderia acrescentar no combate ao

[8] Cf. Lamontagne et al. (2021). Disponível em: https://www.bmj.com/content/372/bmj.n526. Acesso em: 20 abr. 2021.

[9] Disponível em: https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2777389. Acesso em: 20 abr. 2021.

[10] Disponível em: https://www.medicina.ufmg.br/kit-covid-o-que-diz-a-ciencia/. Acesso em: 20 abr. 2021.

SARS-CoV-2? É o que será destrinçado a seguir.

Devido a calamidade instaurada no país pela disseminação lépida do SARS-CoV-2, o Ministério da Saúde do Governo Federal do Brasil[11], para prevenção e controle da disseminação do vírus, decretou medidas preventivas como o uso de máscara de proteção, cobrindo boca e nariz, lavagem das mãos com água e sabão, uso de álcool em gel ou álcool 70%, manter o distanciamento social no mínimo de 1 metro, evitar aglomerações e, em caso de apresentação de sintomas leves ou moderados, manter o isolamento social por, pelo menos, 14 dias. Porém, comforme Braz (2016), tem-se que a forma mais eficaz e segura de controle da situação são as vacinas. Dessa forma, cientistas no mundo todo iniciaram pesquisas e uma gama extensa de testes para a confecção de vacinas.

Para que as vacinas fossem desenvolvidas, cada laboratório utilizou diferentes técnicas. Por exemplo, o laboratório que produziu a SINOVAC utilizou a técnica de Vero Cell[12], em que fazem com que o vírus se desenvolva nas células de cobaias, no caso, a cobaia foi o macaco verde africano e, depois seja inativado para aplicação, isto é, infecta-se a cobaia com o vírus da SARS-CoV-2 e, depois de um determinado período, o vírus é inativado e passa por um processo de diluição para aplicação da vacina. Já no caso do laboratório que produziu a vacina da ASTRAZENECA, utilizou-se da técnica de um vetor recombinante de um adenovírus que possui a mesma proteína do SARS-CoV-2, no caso a proteína *Spike*, ou seja, a proteína do adenovírus foi inserida no sistema imune das pessoas vacinadas, estimulando a produção de anticorpos pelo sistema imune contra o vírus. Para o caso da produção da vacina da JANSSEN, o laboratório responsável utilizou partículas virais, para que do mesmo jeito que a vacina ASTRAZENECA, haja a estimulação para produção de anticorpos pelo sistema imune. Em relação à produção das vacinas MODERNATX e da PFIZER, os laboratórios que as produziram, utilizaram a técnica de RNA mensageiro (RNAm), em que há a alteração do RNAm para conferir maior estabilidade à proteína *Spike*, enquanto o laboratório responsável pela vacina SPUTNIK V também utiliza vetores recombinantes, mas não há descrição detalhada da técnica específica, sendo esse um dos motivos que levou a não autorização do uso no solo brasileiro pela ANVISA. (JACKSON *et al.*, 2020).

Ao fim de 2020, quando se anunciou os resultados de eficácia das primeiras vacinas e surgia a esperança do controle da pandemia, o novo coronavírus voltou a surpreender. De acordo com Spilki[13] (2021, *apud* Serrano, ibid.), “Passaram a surgir variantes que apresentavam simultaneamente várias mutações e se disseminaram rapidamente, substituindo as anteriores”.

Apesar da eficácia que as vacinas atuais apresentam, devido a grande quantidade de cepas e linhagens virais que vem surgindo, buscam-se a implementação de melhorias para maior eficácia no combate ao coronavírus, assim pode existir a possibilidade de uma vacinação mais frequente, assim como no caso do vírus da Influenza. A partir disso, tem-se como hipótese a possibilidade da produção de uma vacina polivalente, pois analoga-

mais detalhes, veja em: https://www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus/como-se-proteger. Acesso em: 02 set. 2021.

[12] Cf. AMMERMAN, N.; BEIER-SEXTON, M.; AZAD, A. F. (2008). Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2657228/pdf/nihms89678.pdf. Acesso em: 02 set. 2021.

[13] Virologista pesquisador da Universidade Feevale, no Rio Grande do Sul, e coordenador da Rede Nacional de ômicas de Covid-19, a Corona-ômica BR, que acompanha a circulação do vírus no país.

mente ao que foi observado na vacinação contra o vírus da Influenza constatado nos resultados e conclusões apresentados por Ribeiro *et al.* (2016), esse tipo de vacinação apresentaria uma maior segurança à população, por englobar um maior número de variantes virais, além de apresentar uma quantidade menor de doses, sendo assim aplicada com uma menor frequência.

Já se tem o uso de vacinas polivalentes para outras infecções virais, que apresentam resultados significativos que valem destaque. Por exemplo, há o caso do uso de vacina polivalente para tratamento de pneumonias causadas pelo *Streptococcus pneumoniae*, apresentado no artigo de revisão "Vacina Antipneumocócica: eficácia em diferentes grupos de risco e recentes avanços no desenvolvimento de uma vacina mais imunogênica

Atualização"[14], de Bricks (1994), apresentado no Jornal de Pediatria. Nesse estudo, mostrou que a vacina polivalente 23-valente, que dispõe de 23 sorotipos de pneumococos e apresenta imunidade cruzada[15], possibilitou a diminuição em 84% das infecções causadas pelo *Streptococcus pneumoniae*, bem como reduziu em 44% a taxa de mortalidade ocasionada por esse agente.

Outro caso notório é sobre a vacina polivalente Gardasil 9 contra o Papilomavírus Humano (HPV, na sigla em inglês), apresentado na dissertação de mestrado "Vacinação contra Papilomavírus: uma revisão"[16], de Sara Isabel Domingos Guerreiro, do Instituto Superior de Ciências da Saúde "Egas Moniz". Nesse trabalho, Guerreiro (2016, p. 47), com base em Bonnez (2015), FDA (2014), EMA (2016), Gruber (2014) e Neuhauser (2015), demonstrou que a vacina Gardasil 9, que possui 9 sorotipos de HPV, apresenta efetividade na prevenção de condiloma acuminado, câncer de ânus, de colo de útero, de vagina, de vulva e lesões pré-neoplásicas, no caso do sexo feminino; enquanto que para o sexo masculino, a Gardasil 9 tem sido eficaz na prevenção de verrugas genitais, lesões pré-neoplásicas e câncer de ânus.

Faz-se válido também destacar o estudo apresentado por Sarkar, *et al.* (2021) intitulado "*Immunoinformatics-guided designing and in silico analysis of epitope-based polyvalent vaccines against multiple strains of human coronavirus (HCoV)"*[17], lançado pela Taylor & Francis *Public Health Emergency Collection* em que os autores discutem sobre a eficácia da vacina polivalente contra as cepas virais do coronavírus humano por se tratar de uma zoonose, sendo assim, uma única dose terá eficácia no combate à diversas mutações do vírus por estimular a resposta imune baseada em algo que todas as cepas virais têm em comum, a proteína *Spike*, não havendo a necessidade de aplicação de outras vacinas para distintas variantes.

Logo, percebe-se que em hipótese as vacinas polivalentes podem ser um importante instrumento de uso em epidemias/pandemias virais, já que traz uma notória eficácia e abrange uma maior quantidade de cepas virais, acarretando, assim, maior segurança e controle epidémico/pandêmico.

CONCLUSÃO

Diante do exposto, pode-se notar que a situação atual, no caso uma pandemia viral

[14] Disponível em: http://www.jped.com.br/ArtigoDetalhe.aspx?varArtigo=726&idioma=pt-BR. Acesso em: 02 set. 2021.

[15] Imunidade cruzada é a capacidade de células de memória imune (*e.g.* linfócitos) em reconhecer sequências virais que não estão presentes nos sorotipos que compõem a vacina.

[16] Disponível em: https://comum.rcaap.pt/handle/10400.26/17674 . Acesso em: 02 set. 2021.

[17] Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7989953/. Acesso em: 02 set. 2021.

sem controle que já matou milhões de pessoas ao redor do mundo, a dificuldade para controlar um vírus que sofre diversas mutações, as quais originam novas variantes, tornam as vacinas já existentes não tão eficazes, existindo a necessidade de uma aplicação mais recorrente. Isso faz com que haja a seguinte dúvida: como será possível controlar a situação causada por um vírus que está mudando constantemente?

Como visto na seção anterior, tem-se que as vacinas polivalentes podem ser um aliado significativo nessa situação, já que elas abrangem diversas cepas virais e podem acarretar uma imunização cruzada, trazendo, assim, mais segurança e eficácia no combate ao SARS-CoV-2, além de ser aplicada em menor frequência, podendo acelerar o processo de "imunização de rebanho" da população.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMMERMAN, N, *et al*. Growth and Maintenance of Vero Cell Lines. National Institutes of Health, nov. 2008.

BARBOZA, J.J. Variante "Delta" del COVID-19:¿ Por qué debemos preocuparnos?. Revista Peruana de Investigación en Salud, v. 5, n. 3, p. 151, 2021.

BEZERRA, V.L. *et al*. SARS-CoV-2 como agente causador da COVID-19: epidemiologia, características genéticas, manifestações clínicas, diagnóstico e possíveis tratamentos. Brazilian Journal of Health Review, Curitiba, v. 3, n. 4, p. 8452, 2020.

BRICKS, L.F. Vacina anti-pneumocócica: eficácia em diferentes grupos de risco e recentes avanços no desenvolvimento de uma vacina mais imunogênica – atualização. Jornal de Pediatria, v. 70, n. 2, p. 75, 1994.

BONNEZ, W. Papillomaviruses. In: BENNETT, J.E.; DOLIN, R.; BLASER, M. J. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases: latest developments in Papillomaviruses (Hpv) – with accompanying clinics review articles access code. 8. ed. [S. l]: Elsevier Health Sciences, 2015. P. 1794.

BRAZ, R.M. *et al*. Classificação de risco de transmissão de doenças imunopreveníveis a partir de indicadores de coberturas vacinais nos municípios brasileiros. Epidemiologia e serviços de saúde, v. 25, n. 4, p. 745, 2016.

CARTER, J.B. & SAUNDERS, V.A. Virology: principles and applications. Chichester: Wiley, 2007.

CASCAELLA, M. *et al*. Features, evaluation, and treatment of coronavírus. StatPearls Publising, 2021. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NB554776/>. Acesso em: 02 set. 2021.

CHALLEN, R. *et al*. Risk of mortality in patients infected with SARS-CoV-2 variant of concern 202012/1: matched cohort study. British Medicine Jornal, [s. l.], v. 372, n. 579, 10 mar. 2021.

FDA approves Gardasil 9 for prevention of certain cancers caused by five additional types of HPV. FDA News Release, 10 dez. 2014. Disponível em <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm426485.htm>. Acesso em: 02 set. 2021.

GUERREIRO SID. Vacinação contra papilomavírus: uma revisão [dissertação]. Almada: Instituto Superior de Ciências da Saúde "Egas Moniz"; 2016.

JACKSON, L.A. *et al.* An mRNA vaccine against SARS-CoV-2 – preliminary report. The New England Journal of Medicinerazilian Journal of Health Review, [s. l.], v. 383, p. 1920.

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 Network, v. 325, n. 14, p. 1426, 2021.

MAHY, B.W.J. A dictionary of virology. 3. ed. London: Academic Press, 2001.

NEUHAUSER, M. Human Papillomavirus 9-valent Vaccine (Gardasil 9 ®) – National abbreviated review drug monograph, out. 2015.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. A living WHO guideline on drugs to prevent covid-19. BMJ, v. 372, n. 579, 02 mar. 2021. Disponível em: <https://www.bmj.com/content/372/bmj.n526>. Acesso em: 20 abr. 2021.

RIBEIRO, M.I. *et al*. Produção de vacinas do vírus influenza: do método tradicional à cultura de células. 2016; S15-S15. [Apresentado no I Congresso Nacional/I Encontro Nacional de Estudantes de Ciências Biomédicas Laboratoriais; 2016 Out 28-30; Instituto Politécnico de Bragança, Bragança, PT]

ROMERO, P.E. *et al.* The emergence of SARS-CoV-2 variant Lambda (C. 37) in South America. medRxiv, 03 jul. 2021.

SARKAR, B. *et al.* Immunoinformatics-guided designing and in silico analysis of epitope-based

polyvalent vaccines against multiple strains of human coronavirus (HCoV). Taylor & Francis Group, mar. 2021.

WU, Z.& MCGOOGAN, J.M. Asymptomatic and pre-symptomatic COVID-19 in China. Infectious Diseases of Poverty, vol. 9, n. 72, 2020. 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 Network, v. 323, n. 13, p. 1239, 2020.

CAPÍTULO 25

PREVALÊNCIA DE ANSIEDADE E DEPRESSÃO NOS PROFISSIONAIS NA LINHA DE FRENTE DO COMBATE À COVID-19

Palavras-chave: Infecção coronavírus; Saúde mental; Profissionais de saúde

MARIA EDUARDA CÂMARA CARRIELO DOS SANTOS[1]
RUTHINA AUGUSTA OLIVEIRA DA ROCHA ZAMPIER[1]
VIRNA RIBEIRO GOMES COSTA MEIRELLES[1]
FERNANDA OLIVEIRA QUEIROZ DE PAULA[2]

[1]Discente – Medicina da Faculdade de Ciências Médicas da Saúde de Juiz de Fora
[2]Docente – Psicologia Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Saúde de Juiz de Fora

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019, um surto de uma pneumonia por um novo coronavírus SARS-CoV-2 atingiu Wuhan (Hubei, China), se estendendo rapidamente às regiões adjacentes e, posteriormente, ao restante do mundo. No dia 11 de março de 2019, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou o surto de COVID-19 uma pandemia, com grande ênfase na alta transmissibilidade e letalidade da doença, que alterou drasticamente as dinâmicas sociais, principalmente no que diz respeito à prestação de serviços por parte dos profissio-nais de saúde (CABRERA *et al.*, 2020).

Ao longo da história, foram notificados outros surtos de novas doenças infecciosas, sendo as mais recentes o surto de síndrome respiratória aguda grave (SARS), em 2002, e a pandemia de influenza A/H1N1, de 2009-2010. Situações como essas exigem uma resposta intensa e imediata em termos de cuidados de saúde, envolvendo profissionais de forma direta como médicos e enfermeiros ou indireta como auxiliares, técnicos de laboratório, indústria farmacêutica e manipuladores de resíduos médicos, através do atendimento a pacientes infectados, na medida em que trabalham na linha de frente para combater os surtos (BUSH *et al.*, 2021).

Diante disso, a disseminação mundial da COVID-19 está desafiando a saúde mental dos profissionais responsáveis pelo cuidado com os pacientes infectados. A equipe pode vivenciar o medo de infectar familiares, a indisponibilidade de equipamentos de proteção individual (EPIs), conflito entre tomadas de decisões no que diz respeito ao trata-mento, longas jornadas de trabalho, ausência de tratamento eficaz e o estigma das pessoas que trabalham em ambientes de alto risco de infecção. Todas essas situações podem acarretar, a médio e longo prazo, uma gama de comportamentos que vão interferir no desempenho de suas funções (NETO *et al.*, 2021).

Segundo Lai *et al.*, o qual examinou o estado de saúde mental de 1257 profissionais de saúde na China, incluindo médicos, enfermeiros e técnicos. Foram observados diferentes acometimentos psíquicos negativos como estresse, insônia e angústia. Além disso, 44% dos profissionais entrevistados apresentaram sintomas ansiosos, que incluíam medo, inquietação, apreensão, dificuldade de concentração e acometimento neurovegetativo, ademais, 50,4% constataram humor deprimido, desânimo, perda de energia e dificuldade em tomar decisões.

Os profissionais de saúde enfrentam, portanto, situações críticas que aumentam o risco de sofrer pelo impacto psicológico de lidar com uma série de condições desfavo-ráveis, com consequências que podem abran-ger desde sofrimento psíquico a transtornos mentais de fato.

O objetivo deste artigo é rever, por meio de uma revisão de escopo, a prevalência de ansiedade e depressão nos profissionais de saúde na linha de frente do enfrentamento à COVID-19.

MÉTODO

Estratégias de Pesquisa

Uma pesquisa abrangente da literatura em base de dados informatizada foi realizada para identificar estudos que analisam a prevalência de efeitos psíquicos durante a pandemia nos profissionais de saúde, com ênfase em ansiedade e depressão. Foram analisados estudos na base de dados MEDLINE (*National Library of Medicine*), utilizando as palavras-chave: *Mental health*, COVID-19 e *Health personnel*

(contando com suas variações segundo o MeSH) e, para identificar os delineamentos dos artigos foram empregados os seguintes filtros: *ran-domized controlled trial*, *review* e *meta-analysis*.

Critérios de inclusão e exclusão

Devido à rápida disseminação da pandemia causada pelo vírus SARS-CoV-2, a revisão incluiu estudos relacionados a profissionais de saúde publicados no período que compreende os anos de 2020 e 2021. Objetivando selecionar as pesquisas de maior evidência científica, assim foi contemplado os ensaios clínicos controlados e randomizados (ECCR), que tiveram seu escopo atualizado e revisado, além das revisões sistemáticas com ou sem metanálise, disponibilizadas na íntegra. Como critérios de inclusão: apenas os artigos na língua inglesa, estudos realizados em humanos e realizados durante o período de 2020 e 2021.

Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo e que não abordavam diretamente a prevalência dos efeitos psíquicos analisados (ansiedade e depressão) relacionados aos profissionais de saúde, estes excluídos por não abordarem a temática prevista.

Seleção de estudos e extração de dados

Através de um diagrama de fluxo, um total de 18 artigos foram coletados e sele-cionados usando uma análise de título-resumo. Todos os estudos que não conside-raram a prevalência dos efeitos psíquicos analisados (ansiedade e depressão) e profis-sionais de saúde foram excluídos. Apenas os artigos que abordam fatores organizacionais e do trabalho sobre as consequências psi-cológicas e para a saúde mental relacionadas à COVID-19 foram incluídos e considerados para uma análise de conteúdo do texto completo.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O diagrama de fluxo **(Figura. 6625.1)** mostra o processo de identificação e seleção dos artigos incluídos nesta revisão de escopo. Utilizando *MEDLINE*, foi identificado 342 estudos envolvendo a saúde mental dos profissionais de saúde na linha de frente no combate à COVID-19. Contudo, apenas 9 artigos foram selecionados para esta revisão.

Prevalência de ansiedade e depressão nos profissionais de saúde na linha de frente do enfrentamento à COVID-19

Segundo dados heterogêneos, em vários países do mundo houve aumento da prevalência de ansiedade e depressão nos profissionais de saúde da linha de frente durante a pandemia, porém em graus variáveis. O **Tabela 25.1** apresenta os estudos analisados, sistematizados de acordo com o ano de publicação, autores, país de origem do estudo, amostra, abordagem metodológica e itens avaliados (ansiedade e depressão).

Figura 25.1 Fluxograma do processo de seleção de estudos

Tabela 25.1-Estudos analisados segundo o título, ano de publicação, autores, e resulta-dos através dos itens avaliados: ansiedade e depressão.

Título	Ano	Autores	Ansiedade	Depressão
COVID-19-Related Mental Health Effects in the Workplace: A Narrative Review.	2020	GIORGI, *et al.*	Risco aumentado	Risco aumentado
The Psychological Impact of Epidemic and Pandemic Outbreaks on Healthcare Workers: Rapid Review of the Evidence.	2020	PRETI, *et al.*	45%	50,7%
Psychological effects caused by the COVID-19 pandemic in health professionals: A systematic review with meta-analysis.	2021	NETO, *et al.*	(13,0 vs. 8,5%, *p* <0,01, OR = 1,6152; IC 95% 1,3283 a 1,9641; *p* <0,0001)	(12,2 vs. 9,5%; *p* = 0,04; OR = 1,3246; IC de 95% 1,0930 a 1,6053; *p* = 0,0042)
Coronavirus and Its Implications for Psychiatry: A Rapid Review of the Early Literature.	2020	CABRERA, *et al.*	Risco aumento	Risco aumentado
Mental burden and its risk and protective factors during the early phase of the SARS-CoV-2 pandemic: systematic review and meta-analyses.	22021	KUNZLER, *et al.*	0,40; IC 95% 0,15-0,65	0,67; IC 95% 0,07-1,27

COVID-19 Pandemic and Mental Health of Vulnerable Two Groups: Developmental Trauma of the Child-Adolescents and Work Disaster of Health Care Workers.	2021	NAM, & YANG.	Alto risco	Alto risco
Experiences and management of physician psychological symptoms during infectious disease outbreaks: a rapid review.	2021	FIEST, *et al.*	14,3-92,3%	17-80,5%
What We Have Learned from Two Decades of Epidemics and Pandemics: A Systematic Review and Meta-Analysis of the Psychological Burden of Frontline Healthcare Workers.	2021	BUSCH, *et al.*	25,36%, IC 95% 17,90-33,64	25,72%, IC 95% 18,34-33,86
Moral injury in the wake of coronavirus: Attending to the psychological impact of the pandemic.	2020	MAGUE, *et al.*	Risco aumentado	Risco aumentado

Os resultados ratificam a premissa de que o contexto pandêmico atual da COVID-19 interfere na saúde mental dos profissionais de saúde. Segundo os efeitos do contexto pandêmico, os principais resultados encontrados foram: a) alta prevalência de sofrimento mental; b) aumento significativo dos escores de ansiedade e depressão nas equipes de saúde; c) maior índice de acometimento mental nas equipes que trabalham próximas aos pacientes infectados; d) serviços sem estrutura para o enfrentamento à COVID-19 deixando os profissionais mais vulneráveis mentalmente; e) perpetuação do distanciamento social como um fator negativo na reestruturação psíquica desses indivíduos (GIORGI *et al*., 2020; PRETTI *et al*.,2020; CABRERA *et al.*, 2020; NAM & YANG, 2021).

Alta prevalência de sofrimento mental

No que se referem a fatores de risco, os estudos selecionados evidenciaram que o risco de desenvolver sintomas de sofrimento psicológico como na ansiedade e na depressão, era maior em trabalhadores da saúde do sexo feminino, que entravam em contato direto com pacientes em fase aguda da doença, pelo medo aumentado de se infectarem.

Também são considerados de maior risco indivíduos com doença mental preexistente, que sejam solteiros, que estejam em serviços de residência ou com maior carga de trabalho, seja pelo grande volume de paci-entes, seja pelo aumento de funções ou com carga horária aumentada, aqueles indivíduos com queixa de insônia e profissionais que foram convocados para um serviço onde há elevado risco de se infectarem. Por outro lado, foi considerado fator protetor quando o profissional aceita estar exposto ao alto risco de infecção, bem como idade avançada, situação econômica estável e ensino superior (FIEST *et al*., 2021; KUNZLER *et al.*, 2021; PRETI *et al*., 2020).

Níveis aumentados de ansiedade e depressão

Os estudos selecionados demonstraram que, durante a pandemia, houve exacerbação do sofrimento psíquico entre os profissionais de saúde e aumento dos sintomas de ansiedade e depressão. Estes foram agravados por situações como medo de infectar familiares, limitação dos EPIs e outros recursos, pela carga horária exaustiva, atendimento a pacientes não cooperativos com os protocolos e, além disso, sentimentos como exa-

ustão, frustração, esgotamento, desespero, isolamento, discriminação, emoção negativa dos pacientes e distância das famílias (BUSCH *et al.*, 2021; FIEST *et al.*, 2021; GIORGI, *et al.*, 2020).

Além do exposto, profissionais que relataram passar mais de cinco horas na semana buscando informar-se sobre a COVID-19, por meio da leitura, e sentiram incerteza com relação à doença e seu controle, tinham maior propensão a desenvolver ansiedade e depressão (NETO *et al*., 2021).

As equipes que lidavam diretamente com o tratamento da doença tiveram os níveis de angústia aumentados e redução da qualidade do sono e do rendimento, em decorrência dos altos níveis de ansiedade. Giorgi G *et al*. pontua oito situações durante a pandemia que geram sintomas de ansiedade, sendo elas:

1) EPIs indisponíveis;
2) Exposição ao vírus no trabalho e possibilidade de levá-lo para familiares;
3) Pouco acesso a testes em caso de sintomas e medo de disseminar a infecção entre os colegas de trabalho;
4) Incerteza quanto à chance de a classe profissional tomar as medidas necessárias em caso de infecção;
5) Não acesso a creches e escolas em vigência do aumento da carga horária de trabalho;
6) Indisponibilidade de apoio pessoal e familiar em decorrência do aumento da carga horária de trabalho;
7) Ser capaz de trabalhar em nova área onde for alocado;
8) Falta de acesso à comunicação e informações atualizadas.

Impacto psicológico diferente entre as equipes de saúde

Os resultados mostraram um desequilíbrio significativo em relação às figuras de saúde que são mais afetadas em nível psicológico. Na verdade, a equipe que atuava em locais de alto risco, com maior exposição ao contágio com SARS-CoV-2, apresentou nível de medo (p = 0,024), ansiedade (p = 0,005) e depressão (p = 0,007) significativamente maior do que os profissionais não atuantes nessas áreas. Do mesmo modo, os níveis de ansiedade foram maiores nas equipes de saúde, quando comparadas com equipes administrativas (OR=1,2441; IC 95% 1,0834 a 1,4287; p=0,0020) (NETO *et al*., 2021).

Ausência de estrutura em serviços de enfrentamento à COVID-19

É notório que o ambiente laboral tem influência direta sobre o bom desempenho da equipe de saúde. Ambientes insalubres, condições precárias, conflitos internos, cobrança dos acompanhantes, falta de autonomia profissional na tomada de decisão, insegurança no desenvolvimento de suas atividades e sobrecarga de trabalho são fatores que influemciam diretamente no sofrimento mental. As situações de emergência em saúde, no âmbito global, amplificaram tais condições, obrigando os profissionais a atuarem em situações de risco pela falta de EPIs, com estrutura inadequada, escassez de recursos materiais para procedimentos, sobrecarga de funções, carga horária extensa e falta de capacitação profissional, visto que vivemos em um contexto de saúde atípico (FIEST *et al*., 2021; GIORGI, *et al.*, 2020; NAM & YANG, 2021).

Além disso, a falta de suporte e intervenção psicológica às equipes, bem como a falta de ambientes de descanso e que sirvam para a convivência com outros profissionais, já que há a necessidade de distanciamento social, são situações que favorecem o surgimento de sofrimento mental (FIEST *et al.*, 2021).

Distanciamento social como um fator agravante do quadro psíquico

Uma das principais estratégias contra a pandemia foi a adoção do distanciamento social que, apesar de ter seus benefícios comprovados na diminuição do contágio da doença, privou os profissionais de saúde da linha de frente de um fator contra o comprometimento da saúde mental. Além disso, efeitos psicossociais podem surgir ou se intensificar no ambiente domiciliar e gerar repercussões econômicas, sociais e psicológicas, que podem refletir na perda da produztividade, na pior percepção do estado global de saúde e da qualidade de vida (GIORGI, G. *et al*., 2020; NAM & YANG, 2021).

CONCLUSÃO

Esta revisão na literatura confirma a prevalência do sofrimento mental em profissionais de saúde da linha de frente no combate à COVID-19, quando comparado ao período pré-pandêmico. Nos estudos analisados, foi possível observar a prevalência de ansiedade e depressão, sendo insônia e estresse fatores de risco para ambas. Essas sequelas são particularmente alarmantes quando se considera sua natureza duradoura e sua associação plausível com diminuição da capacidade de tomada de decisão.

Considerando a similaridade dos resultados aqui apresentados, além dos males físicos trazidos pela pandemia, os danos psicológicos também vêm tornando-se persistentes e impactando diretamente no bom desempenho e atuação desses profissionais. Apesar do estigma da doença mental, é necessário um plano de intervenção psicológica aos grupos vulneráveis, através da reestruturação da cognição e gerenciamento do estresse laboral específico para proteção psíquica, além de melhoria estrutural no contexto laboral.

No entanto, esta revisão de escopo tem algumas limitações: primeiramente, com novos dados sendo publicados diariamente, esta revisão só pode fornecer resultados até a data de sua submissão. Além disso, o viés de publicação não pode ser excluído, embora, devido à novidade da epidemia, possa não refletir todo o corpo de pesquisas sobre avaliação de risco e manejo de profissionais de saúde expostos à COVID-19 em todo o mundo, dessa forma fornecerá algumas evidências para estudos futuros.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BUSCH, I.M. *et al*. What We Have Learned from Two Decades of Epidemics and Pandemics: A Systematic Review and Meta-Analysis of the Psychological Burden of Frontline Healthcare Workers. Psychother Psychosom, n. 90, p. 178, 2021.

CABRERA, M.A. *et al*. Coronavirus and Its Implications for Psychiatry: A Rapid Review of the Early Literature. Psychosomatics, v.6, n.61, p.607, 2020.

NETO, R. M. S. *et al*. Psychological effects caused by the COVID-19 pandemic in health professionals: A systematic review with meta-analysis. Progress Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry, n.104, p.110, 2021.

FIEST, K.M. *et al*. Experiences and management of physician psychological symptoms during infectious disease outbreaks: a rapid review. BMC Psychiatry, v. 1, p. 91, 2021.

GIORGI, G. *et al*. COVID-19-Related Mental Health Effects in the Workplace: A Narrative Review. International Journal Environmental Research and Public Health, v.21, n.17, p.7857, 2020.

KUNZLER, A.M. *et al*. Mental burden and its risk and protective factors during the early phase of the SARS-CoV-2 pandemic: systematic review and meta-analyses. Global Health. v. 1, n.17, p.34, 2021.

MAGUEN, S. & PRICE, M. A. Moral injury in the wake of coronavirus: Attending to the psychological impact of the pandemic. Psychological Trauma: Theory, Research, Pratice and Policy, v.1, p. 131, 2020.

NAM, S.H. & YANG, J.C. COVID-19 Pandemic and Mental Health of Vulnerable Two Groups: Developmental Trauma of the Child-Adolescents and Work Disaster of Health Care Workers. Chonnam Medical Journal, v.1, p. 7, 2021.

PRETI E. *et al*. The Psychological Impact of Epidemic and Pandemic Outbreaks on Healthcare Workers: Rapid Review of the Evidence. Current Psychiatry Reports, v.8, n.22, p.43, 2021.

CAPÍTULO 26

EVIDÊNCIAS FISIOPATOLÓGICAS PULMONARES DA COVID-19

Palavras-chave: COVID-19; Fisiopatologia; Histopatologia

ALINE DE CASTRO SANTOS[1]
JORDANA PERUCHI FONTIS[2]
THAÍS SALVIANA RIBEIRO[3]
FREDERICO MARIANETTI SORIANI[4]

[1]Discente – Doutorado em Fisiologia e Farmacologia da Universidade Federal de Minas Gerais.
[2]Discente – Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais.
[3]Biomédica e Mestre em Patologia – Universidade Federal de Minas Gerais.
[4]Docente – Departamento de Genética e Evolução da Universidade Federal de Minas Gerais.

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

Os coronavírus são vírus envelopados de RNA de fita simples, capazes de rápida mutação e recombinação (ZHENG J., 2020). Estes vírus são encontrados em humanos e outros mamíferos, com potencial de causar doenças respiratórias, gastrointestinais e neurológicas (ZHU *et al.,* 2020). Eles pertencem à família Coronaviradae, que pode ser subdivi-dida em quatro gêneros principais: α, β, γ e δ (ZHENG J., 2020).

O novo coronavírus, ou SARS-CoV-2, foi classificado como membro pertencente à família β-coronavírus e teve o seu primeiro registro de ocorrência em dezembro de 2019, na cidade de Wuhan, China (ZHENG J., 2020). O SARS-CoV-2 foi o terceiro coronavírus a causar doença grave em humanos e a se espalhar globalmente nas últimas décadas (ZHONG. *et al.,* 2003), sendo o primeiro, o vírus da síndrome respiratória aguda grave (SARS), que resultou em um surto global no ano de 2002 e 2003 (ZHONG. *et al.,* 2003) e, o segundo, o vírus da síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS), que surgiu em 2012 (ZAKI. *et al.,* 2012). Embora a semelhança entre estes coronavírus, o SARS-CoV-2 apresenta uma taxa de letalidade me-nor, porém se dissemina facilmente através do contato com gotículas respiratórias e aerossóis provenientes de indivíduos infectados sintomáticos ou assintomáticos (ABDELRAHMAN Z. *et al.,* 2020). Estes dois fatores em conjunto, proporcionam um aumento repentino e substancial das infecções e hospitalizações, dificultando o controle do cenário pandêmico instalado.

A COVID-19, doença causada devido à infecção por SARS-CoV-2, pode acometer diversos sistemas do organismo, levando ao desenvolvimento de sintomas respiratórios, gastrointestinais, cardiovasculares e neurológicos (SHANMUGAM C., 2020). Porém, a COVID-19 têm os pulmões como os principais alvos, levando à pneumonia e insuficiência respiratória e, consequentemente gera a necessidade de ventilação mecânica em casos graves (SHANMUGAM C., 2020). Juntamente com o avanço da pandemia, a ciência trouxe esclarecimentos acerca de assuntos como origem do vírus, patogênese, fisiopatoogia, diagnóstico e medidas não fármacológicas e farmacológicas de prevenção e tratamento.

A COVID-19 pode ser classificada histopatologicamente em três estágios, relacionando as etapas da infecção viral e o curso clínico da doença. Uma vez infectado, o SARS-CoV-2 tem como alvo células nasais e pulmonares do indivíduo (HOFFMANN M. *et.al*.,2020). O acesso do vírus a estas células ocorre através da proteína viral *Spike* (S), que se liga ao receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) (HOFFMANN M. *et. al*., 2020). A serina protease transmembrana tipo 2 (TMPRSS2) também atua neste processo, promovendo a absorção viral por meio da ECA2 e, dessa forma, ativa a proteína S, propiciando a entrada do SARS-CoV-2 nas células (HOFFMANN M. *et. al*.,2020). A ECA2 e TMPRSS2 são expressas principalmente nas células epiteliais dos alvéolos, isso explica o fato dos pulmões serem os principais órgãos acometidos (HOFFMANN. *et. al.,* 2020). Nesta fase, o indivíduo pode desenvolver sintomas semelhantes aos da gripe (POLAK. *et al.,* 2020).

Posteriormente, os pacientes podem desenvolver pneumonia viral, necessitando de hospitalização ou até ventilação mecânica. Essa evolução acontece devido à aceleração da replicação viral (POLAK. *et al.,* 2020). Concomitantemente, o SARS-CoV-2 infecta as células endoteliais dos capilares pulmonares, acentuando a resposta inflamatória e

complicações trombóticas (XU. *et al.*, 2020). O terceiro estágio da doença é caracterizado pela diminuição da resposta inflamatória e desenvolvimento de fibrose pulmonar (CHEN. *et al.*, 2020).

Em meio a uma pandemia, é imprescindível a compreensão acerca da fisiopatologia da doença em questão. Portanto, o objetivo desta revisão é o de fornecer um compilado sobre a compreensão atual centrada na fisiopatologia da COVID-19 e seus achados histopatológicos pulmonares, citando também alguns dos achados mais relevantes em outros sistemas fisiológicos.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa de artigos científicos pertencentes à base de dados *PubMed/Medline*. Foram utilizados os descritores "COVID-19 *physiopathology and pulmonary damage*".

Os artigos foram selecionados no período de 2019 a 04 de julho de 2021, com base nos seguintes critérios: foram incluídos na pesquisa os estudos no idioma inglês de revisão sistemática com ou sem metanálise, revisões narrativas ou revisões integrativas que investigaram a patogênese da COVID-19 e os danos causados no trato respiratório em humanos infectados por SARS-CoV-2.

Os critérios de exclusão foram estudos *in vitro*, estudos em modelos animais, estudos clínicos, de coorte, epidemiológicos, retrospectivos e estudos que abordem outras temáticas sobre a COVID-19. Foram encontrados 68 artigos, e 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 abordando a patogênese da COVID-19 no trato respiratório e os achados histopatológicos neste sítio, finalizando com uma síntese da fisiopatologia e achados mais relevantes descritos nos demais sistemas biológicos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Conforme identificado e reportado na literatura, a COVID-19 apresenta-se em básicamente três estágios clínicos com gravidade crescente: infecção pelo SARS-CoV-2, que marca o primeiro estágio, pneumonia viral associada a coagulopatia no segundo estágio, no qual pode ocorrer a Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS), culminando até mesmo na morte do paciente e, por fim, a fibrose pulmonar, que caracteriza o terceiro estágio (WU *et al.*, 2020).

Apesar de definido o estadiamento da doença, seu curso clínico é variável, de modo que cerca de 81% dos pacientes apresentam a forma moderada da COVID-19, 14% a forma grave e em torno de 5% dos pacientes sofrem a manifestação crítica da doença, à qual estão associadas altas taxas de mortalidade. Além disso, a COVID-19 também pode seguir um curso assintomático ou acometer de maneira distinta indivíduos que apresentem comorbidades ou idade mais avançada, sendo geralmente mais severa e debilitante nesses pacientes (ÖZTÜRK; TAŞOVA; AYAZ, 2020).

De acordo com os vários estudos publicados, o principal meio de transmissão do SARS-CoV-2 entre humanos é através do contato com gotículas e aerossóis gerados pela fala, espirro, tosse e respiração de indivíduos infectados com o vírus, sejam eles assintomáticos ou sintomáticos (PEIRIS *et al.*, 2021). A fisiopatologia da COVID-19, bem como seus efeitos no tecido pulmonar, foi revisitados neste trabalho, finalizado com uma síntese dos achados histopatológicos reportados em

outros sistemas acometidos em pacientes com COVID-19.

Patogênese da COVID-19 no trato respiratório

O mecanismo fisiopatológico do SARS-CoV-2 ainda não foi totalmente elucidado. Entretanto, sabe-se que o vírus SARS-CoV-2 penetra na célula através da ligação da sua proteína *spike* (S) aos receptores celulares do hospedeiro. A enzima conversora de angiotensina II (ECA2) foi identificada como sendo esse receptor de ligação do SARS-CoV-2 em células humanas (HOFFMANN M. *et. al.*, 2020). A ECA2 é expressa predominantemente nas células epiteliais pulmonares e intestinais, sugerindo que os pulmões e intestino podem ser os principais sítios de infecção pelo SARS-CoV-2. A ECA2 também está presente nas células endoteliais venosas e arteriais. Essa distribuição da enzima conversora de angiotensina II explica algumas das manifestações clínicas da doença causada pelo SARS-CoV-2: insuficiência respiratória, colite, lesão microvascular e inflamação (ZHAO *et al.*, 2020).

Os principais órgãos lesados na COVID-19 são as vias aéreas e os pulmões, e a insuficiência respiratória é a principal causa de morte. Uma alta expressão de ECA2 foi identificada em células epiteliais alveolares dos pulmões de pacientes com COVID-19. O perfil da expressão de ECA2 em tecido pulmonar humano saudável revelou que 83% das células que expressam ECA2 eram células epiteliais alveolares (ZHAO *et al.*, 2020). Essa e outras descobertas indicam que a alta expressão da ECA2 em células epiteliais alveolares facilita a replicação do vírus nos pulmões, explicando o tropismo do vírus pelo sistema respiratório e as repercussões clínicas pulmonares.

A ECA2 também está expressa em elevada quantidade nas células epiteliais intestinais, sendo essa a razão pela qual o intestino é outro possível órgão alvo. Além das células epiteliais alveolares e intestinais, as células endoteliais vasculares também expressam a enzima participante do sistema renina-angiotensina (SRA), o que provavelmente contribui para a fisiopatologia das alterações patológicas microcirculatórias em casos graves de COVID-19, caracterizados por coagulopatia e lesão microvascular, levando à disfunção orgânica (IWASAKI *et al.*, 2021).

Achados da COVID-19 no trato respiratório

Corroborando os dados apresentados sobre o mecanismo utilizado pelo SARS-CoV-2 para penetrar nas células, a detecção do novo coronavírus já foi reportada na literatura em vários sistemas e sítios anatômicos diferentes, tendo destaque o trato respiratório em toda a sua extensão. Por ser a principal porta de entrada do vírus no organismo, tanto a porção superior quanto a inferior do trato respiratório são amplamente infectadas, tendo o vírus já sido detectado na faringe, traqueia, epiglote, brônquios e pulmões (PEIRIS *et al.*, 2021).

De acordo com resultados de exames radiológicos realizados em 313 pacientes que desenvolveram a forma severa da COVID-19, o acometimento pulmonar foi evidenciado pela presença de opacidades unilaterais ou bilaterais em 54,9% dos casos, além de consolidações pulmonares em 32,9%, e de eventos tromboembólicos em 6,1%. Todos indicativos claros de doença respiratória (PEIRIS *et al.*, 2021).

Segundo trabalho publicado por Polak e colaboradores, baseado em uma revisão de relatos de caso reportando os achados patológicos em pacientes com COVID-19, a ava-

liação macroscópica dos pulmões de 92 pacientes indicou um aumento do peso do órgão em 88% dos casos, além de congestão difusa e edema em 83% dos casos e alterações hemorrágicas em 22%, tendo sido destacada dentro destas, a ocorrência de necrose parcial e de êmbolos macroscópicos em 10% dos casos (POLAK *et al.*, 2020).

Adicionalmente, a avaliação microscópica de 129 biópsias de pulmão pelos mesmos autores, levou à identificação de três principais padrões histopatológicos de acometimento pulmonar: o padrão epitelial, caracterizado por alterações celulares reativas nos pneumócitos e dano alveolar difuso (DAD), com potencial formação de membranas hialinas, observados em 85% das amostras; o padrão vascular em 59% com dano e congestão capilar, formação de microtrombos e desenvolvimento de pneumonia aguda fibrinosa e organizante e o padrão fibrótico em 22%, caracterizado por fibrose intra-alveolar e intersticial **(Tabela 26.1)**. Os autores evidenciam ainda que ambos os padrões, epitelial e vascular, podem ser encontrados em todos os estágios da COVID-19; ao passo que o padrão fibrótico começa a ser observado com, em média, três semanas de infecção. Ademais, os pacientes podem apresentar mais de um padrão de acometimento, de forma simultânea ou consecutiva, o que é consistente com o curso clínico de infecções virais (POLAK *et al.*, 2020).

Tabela 26.1 Achados histopatológicos nos pulmões de pacientes com COVID-19

Achado histopatológico	Número de casos
Padrão epitelial	110 (85%)
Dano alveolar difuso (DAD) e/ou membranas hialinas; Descamação e/ou hiperplasia reativa de pneumócitos; Metaplasia escamosa do epitélio alveolar; Células gigantes multinucleadas; Alterações citopatológicas por efeito citopático viral, partículas e/ou corpos de inclusão e outras.	97 (75%); 93 (72%); 25 (19%); 26 (20%); 2 (2%).
Padrão vascular	76 (59%)
Congestão dos capilares; Microtrombos; Hemorragia alveolar; Proteinose alveolar; Exsudato fibroso intra-alveolar e/ou deposição de fibrina; Alterações dos capilares com prolifereção ou espessamento, deposição de fibrina, destacamento ou morte de células endotelias; Infiltrado inflamatório perivascular ou intravascular; Infiltrado inflamatório intersticial e/ou intra-alveolar.	58 (45%); 50(39%); 42 (33%); 31 (24%); 34 (26%); 32 (25%); 12 (9%); 82 (64%); 59 (46%)
Padrão fibrótico	28 (22%)
Alterações fibróticas intersticiais (hiperplasia de fibroblastos, fibrose, deposição de colágeno); Anormalidade cística (pulmão em “favo de mel”)	43 (33%); 9 (7%)

Fonte: Adaptado de Polak *et al.*, 2020.

Tanto os achados pulmonares macroscópicos quanto os microscópicos observados por todo o tecido pulmonar, advém principalmente da resposta imune contra o vírus. Ao infectar as células alveolares, o SARS-CoV-2 gera alterações celulares reativas e leva a uma produção e secreção massiva de moléculas pró-inflamatórias, evento conhecido como “tempestade de citocinas”, que gera um estado hiper inflamatório nos pulmões (IWASAKI *et al.*, 2021). O dano alveolar difuso (DAD) é um dos principais resultados da pneumonia causada pelo novo coronavírus, que compromete todos os compartimentos alveolares (epitelial,

endotelial e intersticial), podendo levar à fibrose intra-alveolar e intersticial e à perda de função.

Na COVID-19, o DAD desenvolve-se em pacientes que anteriormente não apresentavam a forma severa da doença, principalmente em idosos, e/ou em pacientes previamente hígidos, o que contraria o curso clínico de outras doenças respiratórias já descritas (ACKERMANN *et al.*, 2020). Peiris e colaboradores descrevem a identificação de partículas virais do SARS-CoV-2 nos principais componentes alveolares: pneumócitos, células endoteliais de capilares sanguíneos, e macrófagos alveolares. Tal achado corrobora a hipótese da "tempestade de citocinas" responsável pelo DAD e pela evolução clínica da COVID-19, uma vez que os macrófagos e as células endoteliais são grandes produtores de citocinas e marcadores inflamatórios. Assim, o dano pulmonar decorre, inicialmente, da ação citopática do novo coronavírus sobre os pneumócitos e células endoteliais, e é posteriormente amplificado pela resposta inflamatória exacerbada (PEIRIS *et al.*, 2021).

O dano endotelial também leva a uma coagulopatia devido ao desbalanço das respostas antitrombóticas e anti-inflamatórias, favorecendo o desenvolvimento de uma condição pró-trombótica, com ativação plaquetária e do sistema do complemento, além do aumento da celularidade na microcirculação pulmonar pela intensa mobilização leucocitária (JACKSON, *et al* 2019; PEIRIS *et al.*, 2021). Além disso, há o aumento da permeabilidade vascular, que culmina no extravasamento de fluidos e células sanguíneas para o interior dos alvéolos e por todo o parênquima pulmonar, resultando em edema difuso com consequente dispneia, hipóxia e eventual falência respiratória (BAIG, 2020; IWASAKI *et al.*, 2021).

Muitos estudos indicam que pacientes com COVID-19 possuem maior risco de desenvolverem tromboembolismo venoso e/ou arterial devido à hiper inflamação, imobilização prolongada nos casos de hospitallização longa, e à coagulação intravascular disseminada (CID), consequência da depleção dos fatores de coagulação. A ocorrência de tromboembolismo pulmonar agudo é uma das mais frequentes causas de morte nos pacientes graves de COVID-19, uma vez que a doença pode ser agravada pela coagulopatia e eventual CID (ÖZTÜRK. *et al.*, 2020).

Observamos assim, a severidade e extensão do comprometimento pulmonar na COVID-19, que leva à várias doenças pulmonares como: DAD bilateral, tromboembolismo, embolismo, broncopneumonia, pneumonia, dano vascular, fibrose, entre outras (SILVA ANDRADE *et al.*, 2021). Dessa forma, pacientes recuperados da COVID-19, podem apresentar sequelas e sintomas residuais, classificados como síndrome da COVID longa (DHAWAN *et al.*, 2021; SILVA ANDRADE *et al.*, 2021), que compromete a reinserção do indivíduo no trabalho e em atividades sociais, além de comprometer a qualidade de vida.

As sequelas pulmonares mais observadas na síndrome da COVID longa traduzem-se em sintomas como: dor no peito persistente e inexplicada ou sem causa aparente, falta de fôlego ou sensação de redução na capacidade respiratória, limitações físicas para atividades rotineiras e de execução não complicada, e fadiga persistente. Tais sintomas podem perdurar por semanas ou até meses após a recuperação da COVID-19 e, suas causas, apesar de ainda não elucidadas, podem envolver fatores como a restrição da função pulmonar por fibrose e/ou por eventos trombóticos, disfunção cardíaca e por redução do fluxo sanguíneo por oclusão vascular parcial (trom-

bos não resolvidos ou apenas parcialmente resolvidos) (DHAWAN *et al.*, 2021; SILVA ANDRADE *et al.*, 2021).

Patogênese e achados da COVID-19 em outros sistemas biológicos

Sabe-se que a COVID-19 também pode acometer outros sistemas do organismo, levando ao desenvolvimento de sintomas gastrointestinais, cardiovasculares e neurológicos (SHANMUGAM C., 2020). Nesse sentido, ao se analisar o sistema gastrointestinal (SGI) no contexto da COVID-19, achados histopatológicos e relatos de casos confirmam que a infecção pelo SARS-CoV-2 também pode acometer esse sistema, devido à alta expressão de receptores ECA2 local. No SGI, a ECA2 está envolvida na absorção de aminoácidos da dieta, regula a expressão de peptídeos antimicrobianos e estimula a homeostase da microbiota intestinal (HASHIMOTO *et al.*, 2012).

No entanto, o mecanismo pelo qual o novo coronavírus pode desencadear um quadro de acometimento gastrointestinal caracterizado por vômitos, diarreia e dor abdominal ainda não está completamente elucidado, uma vez que o exame histopatológico de amostras gastrointestinais não mostrou danos significativos aos tecidos relacionados à infecção (D'AMICO *et. al.*, 2020). Evidências sugerem que a atividade do vírus causador da COVID-19 no TGI possivelmente resulta em modificações enzimáticas na ECA2, o que poderia explicar a sintomatologia gastrointestinal documentada entre os pacientes com COVID-19 (GAO *et. al.*, 2020).

Com relação ao sistema cardiovascular, os mecanismos subjacentes à lesão cardíaca no contexto de COVID-19 ainda precisam ser investigados, mas parecem ser devido a uma lesão direta aos cardiomiócitos seguida da exacerbação da resposta inflamatória à infecção das células pelo SARS-CoV-2. A alta expressão da ECA2 no miocárdio e nas células endoteliais vasculares (GUO *et. al.*, 2020) fornece um mecanismo teórico da lesão direta por SARS-COV-2 no coração, tendo como consequência um quadro de miocardite. Além disso, o excesso de inflamação causa disfunção endotelial e aumenta a atividade pró-trombótica do sangue, os quais podem contribuir para a formação de um trombo oclusivo, levando à síndrome coronariana aguda e lesão miocárdica (IWASAKI *et al.*, 2021).

Quanto ao sistema neurológico, condições de acidente vascular cerebral (AVC), epilepsia, encefalite, cefaleia e alterações olfatórias e gustativas observadas em alguns pacientes com COVID-19 indicam que o vírus também afeta as células nervosas. Sabe-se que os coronavírus podem causar danos ao sistema nervoso por meio de vias de infecção diretas como as vias neuronais, corrente sanguínea, hipóxia, resposta imune e outros mecanismos.

O material genético e até mesmo proteínas de vários vírus podem frequentemente ser detectados em amostras de tecido do sistema nervoso como líquido cefalorraquidiano ou cérebro, sugerindo que os vírus podem invadir diretamente o sistema nervoso e causar quadros infecciosos. Essa infecção direta ao SNC pode acontecer por meio de dois mecanismos: pelo transporte do vírus pela corrente sanguínea até o sistema nervoso ou pelo transporte neuronal, no qual os vírus infectam terminações nervosas sensoriais ou motoras e são transportadas ao SNC (SWANSON, McGAVERN, 2015). Outro mecanismo pelo qual o vírus é capaz de afetar o SNC é por meio de danos ao tecido pulmonar, levando a distúrbios das trocas gasosas alveolares que podem eventualmente causar hipóxia no sistema nervoso (ABDENNOUR *et al.*, 2012). Um

terceiro mecanismo envolve o sistema imunológico por meio do desenvolvimento de uma síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS) (KLEIN *et al.*, 2017). A SIRS pode ser iniciada de forma anormal em pneumonia grave causada por infecção por SARV-CoV-2 e ativar células do sistema imunológico no cérebro, causando inflamação crônica e danos cerebrais (YESHUN WU *et. al.*, 2020).

CONCLUSÃO

A partir dos dados apontados e discutidos nesta revisão, conclui-se que a COVID-19 é uma doença que acomete gravemente o sistema respiratório devido ao mecanismo fisiopatológico do SARS-CoV-2, que infecta primariamente, e de maneira mais expressiva, as células do trato respiratório superior e inferior, sendo o pulmão o foco da doença.

Não obstante, a infecção pelo novo coronavírus em outros órgãos e sistemas biológicos também é descrita na literatura, tendo grande relevância para o curso clínico da doença e para a recuperação do paciente. Dessa forma, a compreensão acerca da fisiopatologia da COVID-19 e dos achados histopatológicos associados a ela são muito importantes para auxiliar na compreensão acerca da extensão do impacto que a doença pode causar em curto e longo prazo, bem como, na contribuição para o desenvolvimento do manejo e tratamentos eficazes para pacientes acometidos pela COVID-19, baseados em evidências e conhecimento científico.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABDELRAHMAN, Z. *et al.* Comparative Review of SARS-CoV-2, SARS-CoV, MERS-CoV, and Influenza A Respiratory Viruses, Frontiers in immunology, v. 11, p. 552, 2020.

ABDENNOUR L. *et al.* Interaction brain-lungs. Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation. v. 31, n. 6, p. 101, 2012.

ACKERMANN, M. *et al.* Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. New England Journal of Medicine, v. 383, n. 2, p. 120, 2020.

BAIG, A. M. Computing the Effects of SARS-CoV-2 on Respiration Regulatory Mechanisms in COVID-19. ACS Chemical Neuroscience, v. 11, n. 16, p. 2416, 2020.

CHEN J.Y. *et al.* Lung transplantation as therapeutic option in acute respiratory distress syndrome for COVID-19-related pulmonary fibrosis, Chinese Medical Journal, v.10, p. 1097, 2020.

D'AMICO, F. *et al.* Diarrhea during COVID-19 infection: pathogenesis, epidemiology, prevention, and management. Clinical Gastroenterology and Hepatology. v .18, n. 8, p. 1663, 2020.

DHAWAN, R. T. *et al.* Beyond the clot: perfusion imaging of the pulmonary vasculature after COVID-19. The Lancet. Respiratory medicine, v. 9, n. 1, p. 107, jan. 2021.

GUO, T. *et al.* Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Journal of the Amarican Medical Association Cardiology. v. 5, n. 7, p. 811, 2020.

GAO, QY. *et al.* 2019 novel coronavirus infection and gastrointestinal tract. Journal of Digestive Diseases, v. 21, n. 3, p. 125, 2020.

HASHIMOTO, T. *et al.* ACE2 links amino acid malnutrition to microbial ecology and intestinal inflammation. Nature. v. 487, n. 7408, p. 477, 2020.

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. 2, p. 271, 2020.

IWASAKI, M. *et al.* Inflammation Triggered by SARS-CoV-2 and ACE2 Augment Drives Multiple Organ Failure of Severe COVID-19: Molecular Mechanisms and Implications. Inflammation, v. 44, n. 1, p. 13, fev. 2021.

JACKSON, S. P, *et al.* Thromboinflammation: challenges of therapeutically targeting coagulation and other host defense mechanisms. Blood, v. 133, n. 9, p. 906, fev. 2019.

KLEIN, R.S, *et al.* Infectious immunity in the central nervous system and brain function. Nature Immunology. v. 18, n. 2, p. 132, 2017.

ÖZTÜRK, R.; *et al.* Covid-19: Pathogenesis, genetic polymorphism, clinical features and laboratory findings. Turkish Journal of Medical Sciences, v. 50, n. SI-1, p. 638, 2020.

PEIRIS, S. *et al.* Pathological findings in organs and tissues of patients with COVID-19: A systematic review. PloS one, v. 16, n. 4, p. e0250708, 2021.

POLAK, S. B. *et al.* A systematic review of pathological findings in COVID-19: a pathophysiological timeline and possible mechanisms of disease progression. Modern Pathology, v. 33, n. 11, p. 2128, 2020.

POTUS, F. *et al.* Novel insights on the pulmonary vascular consequences of COVID-19. American Journal of Physiology - Lung Cellular and Molecular Physiology, v. 319, n. 2, p. L277, 2020.

SILVA ANDRADE, B. *et al.* Long-COVID and Post-COVID Health Complications: An Up-to-Date Review on Clinical Conditions and Their Possible Molecular Mechanisms. Viruses, v. 13, n. 4, abr. 2021.

SHANMUGAN, C. *et al.* COVID-2019 - A comprehensive pathology insight. Pathology, research and practice, v. 10, p.153, 2020.

SWANSON, P.A.& MCGARVEN, D.B. Viral diseases of the central nervous system. Current Opinion in Virology. v. 11, p. 44, 2015

WU, C. *et al.* Risk Factors Associated with Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients with Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. JAMA Internal Medicine, v. 180, n. 7, p. 934, 1 jul. 2020.

XU, Z. *et al.* Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. Lancet Respiratory Medicine, v. 4, p. 420, 2020.

ZHU, N. *et al.* China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China. The New England Journal of Medicine, v. 8, p.727, 2019.

ZHONG, N.S. *et al.* Epidemiology and cause of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangdong, People's Republic of China, in February. v.9393, p.1353, 2003.

ZAKI, A.M. *et al.* Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. The New England Journal of Medicine, v. 19, p.1814, 2012.

ZHENG, J. SARS-CoV-2: an Emerging Coronavirus that Causes a Global Threat. International Journal of Biological Sciences, v. 10, p.1678, 2020.

CAPÍTULO 27

MANEJO CLÍNICO DA SÍNDROME DO DESCONFORTO RESPIRATÓRIO AGUDO (SDRA) ASSOCIADO À COVID-19

Palavras-Chave: Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo, Covid-19, Manejo Clínico, Terapia intensiva

ALESSANDRA CAMPOS[1]
CARLA GABRIELA COSTA[2]
DEBORA KABUTO ALVES[3]
FELIPE AUGUSTO APARECIDO DO AMARAL[4]
LUCAS RODRIGUES REIS[5]
MILENE DOS SANTOS FERREIRA[6]

[1] Acadêmica do curso de Medicina do Centro Universitário de Belo Horizonte (UNIBH) e Farmacêutica graduado pela Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG)
[2] Acadêmica do curso de Medicina do Centro Universitário de Belo Horizonte (UNIBH) e Biomédica graduada pelo Centro Universitário de Belo Horizonte (UNIBH).
[3] Acadêmica do curso de Medicina do Centro Universitário de Belo Horizonte (UNIBH). Farmacêutica Generalista graduada pelo Centro Universitário UNA.
[4] Acadêmico do curso de Medicina do Centro Universitário de Belo Horizonte (UNIBH) e Farmacêutico Generalista graduado pela Universidade José do Rosário Vellano (UNIFENAS).
[5] Acadêmico do curso de Medicina do Centro Universitário de Belo Horizonte (UNIBH). Enfermeiro graduado pela Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais.
[6] Acadêmica do curso de Medicina do Centro Universitário de Belo Horizonte (UNIBH). Fisioterapeuta graduada pelo Centro Universitário FIPMOC (UnifipMoc).

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

A Organização Mundial da Saúde (OMS), no início de março de 2020, categorizou como pandemia a disseminação de um novo coronavírus, o qual foi denominado coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2), as primeiras notificações aconteceram devido ao surto de pneumonia viral grave (doença pelo coronavírus 2019 – COVID-19) em meados de dezembro de 2019, na província de Wuhan, na China. Três meses após a primeira notificação, a doença já havia sido registrada em vários países de todos os continentes, exceto na Antártida. Considerando-se todos os tipos de COVID-19, as estimativas sugerem que 5% dos infectados poderão desenvolver insuficiência respiratória, enquanto, entre os pacientes hospitalizados, até 40% evoluirão para a síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), que é uma importante causa de morte nessa população (TOMAZINI *et al*., 2020).

Relatórios indicam que em aproximadamente 5% das infecções confirmadas por COVID-19 relaciona-se uma doença grave que requer cuidados intensivos. Dado que a doença está se tornando cada vez mais comum, assim como os surtos anteriores de infecções respiratórias agudas graves - SARS (Síndrome Respiratória Aguda Grave), MERS (Síndrome Respiratória do Oriente Médio), Gripe Aviária A (H7N9) e Influenza A (H1N1) pdm09. Os cuidados intensivos, portanto se tornarão parte integrante da resposta global a esta infecção emergente (MURTHY. *et al.*, 2020).

Compreender as características clínicas típicas e o curso da doença é essencial para preparar cada vez mais pacientes e determinar a melhor forma de tratar as pessoas infectadas. Os pacientes que precisam de cuidados intensivos são frequentemente mais velhos com idade média de 60 anos e 40% dos pacientes têm comorbidades, geralmente diabetes e doenças cardíacas. (MURTHY; GOMERSALL, FOWLER, 2020).

Além disso, há evidências de que pacientes com COVID-19 grave podem ter uma doença altamente inflamatória chamada tempestade de citocinas. O perfil de citocinas desses pacientes é semelhante ao perfil de citocinas na linfo-histiocitose hemofagocítica secundária (sHLH), com níveis elevados de interleucina (IL) IL-2, IL-6 e fator de necrose tumoral alfa. Os corticosteroides são um dos principais tratamentos para sHLH (TOMAZINI *et al*., 2020).

Em razão de seus efeitos anti-inflamatórios, os corticosteroides podem ser um tratamento adequado para esses pacientes e foram testados em diferentes cenários de SDRA. Um estudo recente mostrou que o uso precoce de dexametasona é seguro e pode reduzir a duração da ventilação mecânica (VM) em pacientes com SDRA não COVID-19. No entanto, os dados sugerem que o uso de corticosteroides pode aumentar a carga viral de pacientes com infecção por SARS-CoV-1 e infecção pelo vírus da síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS), uma metanálise mostrou que os corticosteroides estão associados a taxas de infecção mais altas como taxa de mortalidade por pneumonia e por influenza. O uso precoce em casos menos graves e o uso tardio durante a SDRA podem ser a causa de efeitos prejudiciais nessas populações. As diretrizes atuais não recomendam o uso de corticosteroides para pacientes com COVID-19 fora dos protocolos de pesquisa clínica (TOMAZINI *et al*., 2020).

O tempo médio desde o início dos sintomas até a admissão na UTI é de 9 a 10 dias, o que indica que na maioria dos casos irá piorar gradativamente. O motivo mais registrado para a necessidade de cuidados intensivos é o

suporte respiratório e dois terços dos pacientes atendem aos critérios para SDRA (MURTHY, *et al.*, 2020).

Portanto, o material integrado nestas recomendações é fundamentado predominantemente no parecer de especialistas. Dessa forma, estas recomendações devem ser ponderadas com cautela por médicos e demais profissionais de saúde, considerando o Grau de Recomendação de nível C-relato de casos, que inclui estudos de coorte ou caso-controle de menor qualidade (AMB,2020).

MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa de literatura, que é um método que viabiliza a capacidade de sistematização do conhecimento científico de forma que o pesquisador se aproxima da problemática que deseja estudar, traçando um panorama sobre sua produção científica para conhecer a evolução do tema ao longo do tempo e, com isso, visualizar possíveis oportunidades de pesquisa (BOTELHO *et al.*, 2011).

A revisão integrativa é composta de seis passos, a saber: estabelecimento da questão norteadora, definição de critérios de inclusão e exclusão para busca na literatura, categorização dos estudos, avaliação dos estudos incluídos na revisão, interpretação dos resultados e síntese do conhecimento com apresentação da revisão (MENDES, *et al.*, 2008).

No primeiro passo foi realizada a elaboração da pergunta que norteia esse estudo que é: Qual é o manejo clínico da Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA) em pacientes diagnosticados com COVID-19 na Unidade de Terapia Intensiva. Esse questionamento se deu a partir de uma discussão de caso clínico, onde houve a necessidade de estudo sobre o manejo clínico desses pacientes que evoluem para a forma grave da doença, com interesse em entender melhor as alternativas de tratamento quando os pacientes se encontram com quadro clínico grave.

O passo a seguir foi a busca na literatura que se concentrou nos bancos de dados da Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), na base de dados da Literatura Latino Americana em Ciências da Saúde (LILACS) e na Biblioteca da *Scientific Electronic Library Online (SciELO)* e no portal de periódicos da CAPES. Os descritores utilizados na busca foram Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo; COVID-19; Manejo Clínico; Terapia Intensiva, tanto de forma combinada quanto isolada. Os critérios de inclusão foram: artigos, diretrizes, dissertações e teses publicados no período de 2019 a 2021, nos idiomas português e inglês e disponíveis na íntegra *online*.

Após a aplicação dos filtros de pesquisa foram selecionados 43 artigos. Desse total, 14 foram excluídos, por não apresentarem conformidade com o tema estudado, 9 estavam repetidos nas bases, resultando desse modo em 20 estudos. Em seguida, realizou-se a leitura minuciosa dos títulos e resumos dos artigos pré-eleitos visando determinar os estudos que respondessem à questão norteadora e, dessa maneira, elegeu-se 10 estudos para compor esta revisão.

O terceiro passo foi a coleta dos dados dos artigos selecionados e contou com a utilização de instrumentos previamente elaborados, para a diminuição dos erros na redação e garantir precisão na checagem das informações e servir como registro, foi realizado o fichamento dos artigos para uma melhor análise dos resultados da leitura bibliográfica.

No quarto passo foi realizada a análise crítica dos estudos, com o intuito de responder à questão norteadora deste estudo. A análise ocorre a partir da realização de leitura sistemática e do fichamento dos artigos, onde

foram retiradas as ideias centrais de cada estudo, sendo os resultados e discussão apresentados, em forma de quadro e textos descritivos.

A quinta fase permitiu a discussão dos resultados encontrados comparando os dados evidenciados na análise dos artigos ao referencial teórico e identificando possíveis lacunas do conhecimento.

Na sexta, e última fase, a revisão integrativa é apresentada uma síntese do conhecimento com apresentação da revisão.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A mortalidade em pacientes hospitalizados e criticamente doentes variou substancialmente em diferentes séries de casos ao longo da pandemia. As recomendações a seguir estão alinhadas com os padrões internacionais atuais para o manejo de todas as causas de SDRA (OMS, 2020).

Os pacientes com COVID-19 apresentam principalmente os sintomas: febre, tosse, dispneia, mialgia e fadiga. Embora a maioria evolua de forma favorável, aproximadamente 20% dos pacientes desenvolvem formas graves da doença, incluindo insuficiência respiratória aguda hipoxêmica (IRpA), SARS, SDRA e insuficiência renal aguda (IRA) com necessidade de admissão em unidade de terapia intensiva (UTI). Também já foi demonstrado que alguns grupos, especialmente os idosos e os portadores de outras comorbidades, possuem maior risco de desenvolver disfunção de múltiplos órgãos (DMOS) e, por final, irem a óbito (CORRÊA, *et al.*, 2020).

O manejo da COVID-19 grave não é diferente da maioria das condutas para tratamento de pneumonias virais que causam insuficiência respiratória. A evolução principal dos pacientes graves é o desenvolvimento da SDRA: uma síndrome caracterizada pelo início agudo de insuficiência respiratória hipoxêmica com infiltrados bilaterais. As diretrizes de tratamento baseadas em evidências para SDRA devem ser seguidas, incluindo estratégias conservadoras de fluidos para pacientes sem choque após a reanimação inicial, antibióticos empíricos precoces para suspeita de coinfecção bacteriana até que um diagnóstico específico seja feito, ventilação protetora de pulmão, posicionamento prono e consideração de oxigenação por membrana extracorpórea para hipoxemia refratária (MURTHY, *et al.*, 2020).

Conforme Campos (2020), a Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo caracteriza-se por uma doença grave, que se apresenta clinicamente como uma lesão pulmonar aguda e se caracteriza por um dano alveolar difuso, devido ao desenvolvimento de edema pulmonar não-cardiogênico decorrente do aumento da permeabilidade da membrana alvéolo-capilar pulmonar. E os critérios para SDRA são: lesão pulmonar de instalação aguda, no caso de um a três dias, infiltrado radiológico bilateral consistente com edema pulmonar não-cardiogênico, PaO2/FiO2 menor que 200; pressão capilar menor que 18mmHg ou disfunção do ventrículo esquerdo.

Pode-se diagnosticar clinicamente uma insuficiência respiratória aguda quando o doente apresenta-se taquipneico, taquicárdico, dispneico, e algumas vezes cianótico, podendo levar a obnubilação mental por narcose. Esses pacientes apresentam geralmente uma gasometria arterial com PaO2 < 60mmHg e pCO2 > 50mmHg (CAMPOS, 2020).

Evidências na literatura demonstram que os parâmetros ventilatórios desses pacientes devem ser uma ventilação protetora (volumes correntes baixos, cerca de 6mL/Kg), limitando-se às pressões de vias aéreas para níveis abaixo de 35cm-H2O. A pressão positiva

expiratória final (PEEP) pode ser ajustada em torno 2 de 10 cmHO ou por meio de titulação 2cmH2O, a partir do ponto de inflexão da curva pressão-volume do sistema respiratório. Associada com os outros cuidados intensivos, esta estratégia de ventilação protetora reduz em cerca de 30% a 40% a mortalidade desses indivíduos. O tratamento segue, portanto, aquilo que é preconizado nas doenças virais com SDRA: estratégia conservadora na reposição de fluídos, ou seja, cuidado na expansão volêmica em pacientes sem choque na ressuscitação inicial, antibioticoterapia empírica para suspeita de coinfecção bacteriana, considerar ventilação invasiva precoce, ventilação protetora dos pulmões, posição prona periódica em paciente em ventilação mecânica (CAMPOS, 2020).

Segundo estudos de Corrêa *et al*, (2020), os critérios para intubação orotraqueal são pacientes que apresentam necessidade de oxigênio suplementar através de CNO2 > 5L/minuto ou VNI com FiO2 > 50% ou PP com delta > 10cmH2O ou EPAP > 10cmH2 O para manter SpO2 > 94% ou FR ≤ 24rpm. Além disso, pacientes que não se adaptaram ou toleraram a interface de VNI e pacientes dependentes de VNI.

Em ambientes com acesso limitado à ventilação invasiva ou antes dos pacientes desenvolverem insuficiência respiratória hipoxêmica grave, pode haver um papel para oxigênio nasal de alto fluxo ou ventilação não invasiva. No entanto, o alto fluxo de gás dessas duas técnicas é menos contido do que no circuito fechado típico de ventiladores invasivos, o que representa o risco de dispersão do vírus aerossolizado no ambiente de saúde, como na colocação de uma máscara facial mal ajustada. A determinação da magnitude desse risco e das estratégias de mitigação é uma lacuna de conhecimento crucial (MURTHY, *et al.*, 2020).

Com relação aos ajustes iniciais do ventilador mecânico, recomenda-se os seguintes parâmetros iniciais de volume-minuto (VM) imediatamente após a IOT: modo pressão controlada (PCV); volume corrente (VC) de 6mL/kg de peso predito; PEEP inicial de 15cmH_2O; frequência respiratória de 20 a 24 irpm para manter VM entre 7 e 10L/minuto; pressão de distensão (*driving pressure;* pressão de platô menos PEEP) 15cmH_2O; alvo inicial de SpO2 entre 92 e 96%; alvo inicial de dióxido de carbono de final de expiração (EtCO2) entre 30 e 45; sugere-se realização de gasometria arterial 1 hora após IOT para eventuais ajustes nos parâmetros iniciais de VM (CORRÊA, *et al*., 2020).

Segundo o estudo de Chad e Sampson (2020), em relação a posição prona, o paciente é reposicionado para ficar na posição deitada para frente, o uso dessa técnica visa melhorar a oxigenação dos pacientes com insuficiência respiratória aguda e inclui o paciente acordado, sem estar entubado, mas que o momento da intubação foi adiado. A técnica é amplamente utilizada para uma terapia de resgate, principalmente em pacientes mecanicamente com síndrome do desconforto respiratório agudo grave.

Desta forma, o ensaio clínico randomizado, Posicionamento em Prona na Síndrome de Dificuldades Respiratórias Agudas Graves, relatada no estudo, apontou uma melhora na mortalidade considerável em pacientes intubados com SDRA grave quando essa técnica foi usada junto com ventilação pulmonar. Dessa maneira, identifica-se benefícios na mortalidade de pacientes adultos ventilados com SDRA sendo que o tratamento em prona por mais de 16 horas por dia resultou uma diferença na mortalidade versus o paciente não prona. Diante dos pacientes encontrados na posição prona, alguns estudos sugeriram que a técnica poderia se estender aos

pacientes acometidos pela COVID-19 de maneira precoce nas enfermarias médicas (CHAD & SAMPSON 2020).

Para a SDRA grave causada por COVID-19, é recomendado a posição prona para os pacientes críticos em ventilação mecânica. Essa terapia é de intervenção eficaz no tratamento precoce de pacientes com sintomas críticos e/ou graves acometidos pela doença. Assim, o uso de decúbito ventral e decúbito lateral em pacientes no estágio inicial da doença exigiu menos uso dos recursos médicos, sugerindo que os riscos de gerar novas lesões e/ou complicações são baixos. Sendo assim, pode-se considerar benéfico a manobra como uma intervenção precoce (DONG, *et al*., 2020).

Conforme estudos de Corrêa *et al.* (2020), a analgesia e sedação dos pacientes com intubação orotraqueal segue a indicação da associação de fármacos como propofol dose máxima de 3,0mg/kg/hora endovenoso e fentanil dose de 25 a 50 mcg/hora; chegando a dose máxima 100 mcg/hora endovenoso. As opções anteriores são a primeira escolha para sedação e analgesia de pacientes submetidos à ventilação mecânica por COVID-19. Na presença de propofol em dose superior a 3mg/kg/hora, recomenda-se associar midazolam, na dose de 0,02 a 0,2 mg/kg/hora endovenoso, com objetivo de manter a sedação durante as primeiras 48 horas de VM: RASS-5. Alvo de sedação recomendado após as primeiras 48 horas de VM: é a relação PaO2 /FiO2 >250 e PEEP ≤15cmH2O e FiO2 ≤50%: RASS -3 a zero. Relação PaO2 /FiO2 ≤250 e/ou PEEP ≥15cmH2O: RASS 4-5. Caso seja necessário realizar doses adicio-nais para controle de agitação durante a VM. O propofol dose de 10 a 40 mg endovenoso (EV) em bolus, o midazolam pode ser prescrito de 3 a 5 mg endovenoso em bolus. Para controle adicional da dor (analgesia) durante a ventilação mecânica, recomenda-se doses adicionais de fentanil em bolus de 50 mcg EV e associação com analgésicos co-muns, por exemplo: dipirona ou paracetamol no objetivo de poupar a utilização de opióides

Recomenda-se à utilização de bloqueador neuromuscular (BNM), na administração de cisatracúrio 0,15 mg/kg EV em bolus, seguida de infusão em bomba de infusão contínua (BIC) de 1 a 4 mcg/kg/minuto, quando houver quadros de assincronia grave persistente, descrita por piora da oxigenação e da ventilação, após ajuste da ventilação mecânica e de sedação, em pacientes com PaO2 / FiO2 entre 150 e 200; e PaO2 /FiO2 <150 com PEEP >15cm H2O (CORRÊA, *et al*., 2020).

Em pacientes recebendo BNM, com base nas diretrizes vigentes,(16,17) recomenda-se Índice bispectral (BIS) com alvo de 40 a 60, com taxa de supressão de surtos (SR) > zero. *Train of four* (TOF): alvo zero (avaliar uma vez por dia, se possível). Na impossibilidade de monitorização com BIS, deve-se garantir sedação profunda (RASS-5) antes do início da infusão do BNM (CORRÊA, *et al*., 2020).

Em pacientes com COVID 19 sugere se após o início dos sintomas, a manutenção do bloqueador neuromuscular por 48 horas. Após esse período de horas, se apresentarem PaO2 /FiO2 >200 e PEEP <20cmH2O, deve-se descontinuar o BNM e reavaliar num intervalo de 24 horas. Já em pacientes que estão em sedação contínua, recomenda se diariamente verificar a possibilidade de redução da sedação, quando pH >7,30 e PaO2 /FiO2 >200, realizar tentativas de troca de midazolam por propofol, caso esteja em uso de midazolam. Se PaO2 /FiO2 >300, trocar propofol por dexmedetomedina 0,3 a 1,3mcg/kg/hora. Além disso, tentar reduzir progressivamente a dose de fentanil administrada de forma concomitante. Se durante a tentativa de diminuição da sedação o paciente apresentar assincronia

com queda da SpO2 e/ou instabilidade hemodinâmica, sugere-se como conduta a administração de 10 a 40mg de propofol EV em bolus e 25 a 50mcg de fentanil EV em bolus. Bem como a administração de uma dose de neurolépitco (quetiapina 25 a 50mg via sonda nasoenteral (SNE) e caso não seja possível via SNE, utilizar haloperidol EV). Na ocasião de não melhora após 20 minutos, aprofundar a sedação, diminuindo em -2 na RASS, ou até RASS -5, e reavaliar em 24 horas. Considerar aprofundar a sedação e realizar uma nova avaliação em 24 horas se houver necessidade de dois ou mais bolus em um período de 6 horas. Para pacientes em uso crônico de drogas psicoativas, após 48 horas de sedação, deve-se realizar reconciliação medicamentosa, antes de considerar reduzir sedação contínua. (CORRÊA, *et al*., 2020).

Sobre o uso de antibioticoterapia é recomendado a administração de antibióticos empíricos para pacientes que evoluem com choque séptico associado à COVID-19 ou para SARS como descrito: em tratamento empírico inicial de casos sem hipoxemia documentada é indicado oseltamivir 75mg via oral (VO) ou via SNE a cada 12 horas, pelo período de 5 dias. Deve se esperar resultado do painel viral para suspensão da medicação antes do quinto dia. Já nos casos de tratamento empírico inicial de casos com hipoxemia documentada: sugere-se oseltamivir conforme orientação acima e ceftriaxone 1g, a cada 12 horas EV, por 7 dias em associação à azitromicina 500mg VO ou SNE uma vez ao dia, por 5 dias. Quando suspeita de infecção por *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA), ceftarolina 600mg a cada 12 horas EV por 7 dias ou algum outro antibiótico que apresenta cobertura mais ampla para bactérias Gram-negativas, quando suspeita de bactérias multirresistentes associado com azitromicina 500mg VO ou SNE uma vez por dia, por 5 dias (CORRÊA, *et al*., 2020).

Com referência ao suporte hemodinâmico, sugerem-se a monitorização da pressão arterial invasiva (PAI) e a inserção de cateter venoso central (CVC) em paciente que recebem doses >0,1mcg/kg/min e norepinefrina elevada. Devido ao risco aumentado de eventos trombóticos, recomenda-se evitar o uso de cateteres centrais de inserção periférica (PICC) para administrar norepinefrina ou manter o acesso intravenoso. Se a dose de norepinefrina for >0,5mcg/kg/min, é indicado iniciar com epinefrina 0,01mcg/kg/min. Se a norepinefrina > 0,2mcg/kg/min ao final de 6 horas de ressuscitação, é recomendado injetar 200 mg de hidrocortisona por via intravenosa em BIC. (CORRÊA, *et al*., 2020).

Em estudos de Tomazini *et al*. (2020), foi avaliada a eficácia da administração precoce de dexametasona no tratamento de SDRA moderada ou grave causada por SARS-CoV-2. Os corticosteroides têm sido usados no tratamento da SDRA há quase 50 anos. No entanto, ainda há controvérsias quanto à eficácia desse tratamento. A literatura mostra que a administração precoce tem benefícios potenciais nos casos mais graves e pode afetar os resultados, dependendo da causa da SDRA (pneumonia bacteriana e viral, SDRA primária e secundária). Além disso, a maioria dos artigos publicados são de pequenos estudos retrospectivos de populações heterogêneas.

Conforme Corrêa *et al.* (2020), se o paciente apresentar choque séptico são recomendados corticosteroides, iniciar 200 mg de hidrocortisona por via intravenosa em BIC a cada 24 horas. Se o paciente necessitar de VM e não fizer uso de hidrocortisona por choque séptico, iniciar metilprednisolona 0,5 mg/kg/dia IV por 7 dias. Após 7 dias de tratamento, os corticosteroides vão ser in-

terrompidos, assim deve reduzir para 50% da dose do 8º dia e 25% da dose do 9º dia.

Em relação a profilaxias e anticoagulação, recomenda-se para lesão por pressão (LPP): pantoprazol 40 mg por via intravenosa, uma vez ao dia. Para a Prevenção da trombose venosa profunda (TVP): é indicado o uso do Compressor pneumático (sem meia de compressão), iniciar heparina não fracionada na dose de 5.000UI subcutânea (SC), a cada 8 horas para todos os pacientes, exceto contra-indicações absolutas. O valor do dímero D não altera o método de prevenção de drogas para tromboembolismo venoso (TEV). Não iniciar anticoagulação completa com base no valor isolado de dímero-D, apenas no caso de confirmação de eventos tromboembólicos ou indicações formais como fibrilação atrial crônica, a anticoagulação completa é indicada. (CORRÊA, *et al*., 2020).

Além de várias e distintas medidas realizadas para o manejo clínico, é importante ressaltar sobre o suporte clínico geral, onde preconiza-se a correta higienização das mãos; desenvolver medidas preventivas de contato e aerossol durante a internação na UTI; evitar o uso de medicamentos que podem prolongar o intervalo QT (por exemplo: zofran, broprida, fluconazol, metoxiclor, promamida e antiarrítmicos), especialmente quando em uso antibióticos macrolídeos e cloroquina; não é indicado realizar terapia por inalação para evitar nebulização. No caso de broncoespasmo, utilizar broncodilatador com espaçador (CORRÊA, *et al*., 2020).

CONCLUSÃO

Repentinamente e em um período muito curto de tempo, os sistemas de saúde e a sociedade foram severamente desafiados pelo emergente vírus da COVID-19. A nova doença ainda possui um curso clínico descrito de forma incompleta e os possíveis fatores de risco para o agravamento precisam ser elucidados, embora já se saiba que a idade avançada e comorbidades preexistentes são fatores importantes.

A complexidade de sintomas apresentados, além do aumento exponencial de novos casos, a alta demanda de insumos, recursos humanos e profissionais capacitados para o atendimento dos pacientes graves internados, representam um grande desafio para as equipes assistenciais e os sistemas de saúde. Prevenir sua transmissão e diminuir as taxas de novas infecções são os objetivos principais. No entanto, estabelecer o manejo clínico seguro e adequado na unidade de terapia intensiva, para aqueles pacientes que evoluem de forma grave é de extrema importância na redução dos impactos provocados pela doença, bem como o número de óbitos.

As recomendações apresentadas neste documento foram desenvolvidas para direcionar os profissionais de saúde que estão envolvidos diretamente na assistência de pacientes com COVID-19, as evidências disponíveis na literatura para tratamento de enfermos graves são escassas e limitadas a estudos não controlados, elaborados predominantemente a partir da opinião de especialistas. É essencial aprender o máximo possível por meio de estudos observacionais e ensaios clínicos em uma ampla variedade de populações de pacientes e ambientes de atendimento. Com tudo, evidências robustas provenientes de ensaios clínicos randomizados e controlados são necessárias, para que possa-se oferecer tratamentos mais efetivos e seguros para pacientes com COVID-19.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA (AMB). Diretrizes AMB: COVID-19 [Internet]. São Paulo: AMB; 2020 [citado 2020 Abr 23]. Disponível em: https://amb.org. br/diretrizes-amb-covid-19/ Acesso em: 17 agosto 2021.

CAMPOS, D.C.C.C. Coronavírus em Terapia Intensiva: orientações de abordagem do COVID-19. PEBMED, 2020.

CHAD, T & SAMPSON, C. Prone positioning in conscious patients on medical wards: A review of the evidence and its relevance to patients with COVID-19 infection. Clinical Medicine Jul 2020, 20 (4) e97-e103.

CORRÊA, T.D, *et al*. Recomendações de suporte intensivo para pacientes graves com infecção suspeita ou confirmada pela COVID-19. Einstein. São Paulo. 2020.

DONG, W, *et al*. Early Awake Prone and Lateral Position in Non-intubated Severe and Critical Patients with COVID-19 in Wuhan: A Respective Cohort Study. MedRxiv, 2020.

FREITAS, A.P.R, *et al.* Protocolo de manejo do broncoespasmo em caso suspeito ou confirmado de COVID-19. AMIB/ABRAMEDE/AMB. 2020.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE - OMS. Manejo Clínico da COVID-19. 2020. Disponível em: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/52285/OPASWBRACOVID-1920075_por.pdf?sequence=1&isAllowed=y Acesso em: 06 agosto 2021.

TOMAZINI, B; *et al*. Síndrome do desconforto respiratório agudo associada à COVID-19 tratada com DEXametasona (CoDEX): delineamento e justificativa de um estudo randomizado. Revista Brasileira de. Terapia Intensiva. 2020; 32(3): 354.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Clinical management of severe acute respiratory infection when COVID-19 is suspected. Interim guidance [Internet]. Genebra: WHO; 2020 [cited 2020 Apr 28]. Disponível em: https:// www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acuterespiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected Acesso em 20 agosto 2021.

WU C, *et al*. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020;180(7):934.

CAPÍTULO 28

O ALEITAMENTO MATERNO NO CONTEXTO DA PANDEMIA DE COVID-19

Palavras-chave: Aleitamento Materno; COVID-19; Transmissão Vertical de Doenças Infecciosas

JONAS MUNCK DE OLIVEIRA[1]
CAROLINA FONSECA COSTA[2]
ISABELE GOMIDES RIBEIRO[2]
DANIELA RAMBALDI MILETI[2]
EDUARDA DANIELLE DE PAULA SILVA[2]
FERNANDA SILVA MOTTA[2]
LAILA SOUZA RIBEIRO[2]
MARIA EDUARDA BEZERRA MOTA[2]
TAMMY MATSUOKA BERNARDO[2]
DIEGO SARKIS JUNQUEIRA[3]
DANIELA CRISTINA DA SILVA GUIMARÃES[4]

[1]Graduando, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, MG.
[2]Graduanda, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, MG.
[3]Professor Auxiliar do Departamento Materno-Infantil, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, MG.
[4]Professora Auxiliar do Departamento Materno-Infantil, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, MG

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

Além de alimentar o lactente, o aleitamento materno protege a mãe e criança contra doenças e promove o desenvolvimento cognitivo e emocional do bebê e o bem-estar físico e psíquico do binômio mãe-filho (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2018). É dito que a criança está em aleitamento materno quando recebe o leite materno, independentemente de receber ou não outros alimentos. Enquanto o aleitamento materno exclusivo ocorre quando a criança recebe somente leite materno, direto da mama ou ordenhado, sem outros líquidos ou sólidos (GIUGLIANI, 2017).

O conceito de melhor prática alimentar do lactente, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), Ministério da Saúde do Brasil e Sociedade Brasileira de Pediatria resume-se ao aleitamento materno por dois anos ou mais, sendo de forma exclusiva nos primeiros seis meses. Além de ser o comportamento esperado para a espécie humana, pertencente à classe dos mamíferos, a amamentação por dois anos ou mais é vantajosa em razão do valor nutritivo do leite materno e da proteção contra doenças infecciosas, que se mantém enquanto a criança for amamentada, independentemente da idade (GIUGLIANI, 2017; SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2018).

São diversos os benefícios do aleitamento materno, entre eles a redução da mortalidade infantil e neonatal, redução da incidência e gravidade da diarreia, redução da morbidade por infecções respiratórias e otite média, redução de doenças crônicas como diabetes *mellitus* tipo 2, obesidade, dermatite atópica e asma. Além de melhor desenvolvimento cognitivo e inteligência, melhor desenvolvimento da cavidade bucal, proteção materna contra os cânceres de mama e de ovário e o desenvolvimento de diabetes *mellitus* tipo 2. Além da evidente promoção do vínculo afetivo entre mãe e filho, gerando sentimentos de segurança e proteção na criança e de autoconfiança e realização como mãe na mulher (GIUGLIANI, 2017; SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2018).

A partir do surgimento da "*Coronavirus disease 2019*" (COVID-19), declarada uma pandemia em 11 de março de 2020 pela Organização Mundial da Saúde, surgiram questões sobre a possível transmissão vertical de mãe para filho através do leite materno e do íntimo contato necessário à amamentação (CENTENO-TABLANTE *et al*., 2021). Até o dia 1º de setembro de 2021, 539 dias após a instauração do estado pandêmico, já foram registrados 217.558.771 casos confirmados e 4.517.240 mortes em todo o mundo, dos quais 20.752.281 casos e 579.574 óbitos apenas no Brasil. (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2021).

A transmissão do "*severe acute respiratory syndrome coronavirus-2*" (SARS-CoV-2), vírus causador da COVID-19, ocorre reconhecidamente através de gotículas respiratórias emitidas pela tosse e espirro ou por saliva e secreções nasais, bem como o contato com objetos ou superfícies contaminadas (CENTENO-TABLANTE *et al*., 2021). Existem evidências limitadas, mas crescentes, de possíveis infecções congênitas por SARS-CoV-2, sobretudo em infecções maternas no terceiro trimestre ou no final do segundo trimestre de gestação. No entanto, ainda não está totalmente claro se as mulheres grávidas correm maior risco de se infectar ou se o SARS-CoV-2 pode ser transmitido da mãe para o bebê durante a gravidez, parto ou amamentação (VASSILOPOULOU *et al*., 2021).

Desta forma, o objetivo deste estudo foi discutir as principais evidências científicas descobertas até o presente momento acerca da correlação entre a pandemia de COVID-19 e o aleitamento materno, verificando as evidências de transmissibilidade e recomendações no processo de amamentação, além da passagem de anticorpos através do leite humano.

MÉTODO

Este capítulo trata-se de uma revisão integrativa, realizada entre julho e setembro de 2021, por meio de pesquisas nas bases de dados da Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs), *Public Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (PubMed) e Scientific Electronic Library Online (Scielo)*. As palavras-chave obtidas dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) foram "Aleitamento Materno", "Leite Humano" e "COVID-19", além de seus correspondentes em língua inglesa "*Breast Feeding", "Human Milk*" e "COVID-19". Desta busca foram encontrados 364 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção. Além de busca ativa por publicações da *World Health Organization, United Nations Children's Emergency Fund (UNICEF), Pan American Health Organization (OPAS)*, Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP) e *American Academy of Pediatrics (AAP)*.

Foram selecionados artigos científicos publicados entre 2016 e 2021 nos idiomas português, inglês e espanhol, disponibilizados na íntegra. Selecionados ensaios clínicos controlados, estudos clínicos, diretrizes, revisões sistemáticas e metanálises. Foram excluídos os artigos duplicados e protocolos de pesquisa. Desta forma, foram encontrados 48 artigos distintos. Os resumos das publicações foram lidos, analisados e selecionados criticamente pelos autores. Assim, foram selecionados 17 trabalhos que preenchiam os critérios de inclusão e abordavam diretamente a proposta estudada, sendo utilizados na síntese deste capítulo.

Os resultados encontrados na revisão são apresentados de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando "a relação da transmissão da COVID-19 com o aleitamento materno" e "a passagem de anticorpos contra a COVID-19 através do leite materno". Portanto, este capítulo é fruto de uma pesquisa exploratória descritiva, baseada em método de síntese e evidência, através da revisão narrativa da literatura sobre o tema.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A RELAÇÃO DA TRANSMISSÃO DA COVID-19 COM O ALEITAMENTO MATERNO

Desde o início da pandemia de COVID-19, foram registrados, em todo o planeta, 232 milhões de nascimentos. Pesquisas recentes relacionadas à temática da amamentação por nutrizes acometidas pelo SARS-CoV-2, ou com suspeita da doença, defendem a interrupção do aleitamento materno como medida de segurança para a prevenção e controle da infecção neonatal (VASSILOPOULOU *et al*., 2021; SILVA *et al*., 2021).

No entanto, órgãos internacionais como a OMS, a UNICEF, a Union *of European Neonatal and Perinatal Societies* (UENPS) e o *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) consideram altamente recomendável a amamentação, mesmo por mulheres com suspeita ou confirmação de COVID-19, diante da insuficiência de evidências acerca da transmissão de SARS-CoV-

2 através do leite materno. Segundo esses órgãos, exceto em casos em que a mãe não tem condições de cuidar do lactente, os benefícios do aleitamento superam os riscos de transmissão da doença, uma vez que o leite humano pode reduzir a morbimortalidade no período neonatal e na infância. (VASSILOPOULOU *et al*., 2021; SILVA *et al*., 2021; KILIC. *et al*., 2021).

A amamentação fornece a fonte ideal de nutrientes para o recém-nascido e sua primeira proteção contra infecções, por fornecer a transferência de anticorpos maternos para a criança. O papel do leite materno no desenvolvimento do sistema imunológico neonatal e na proteção contra infecções por outros vírus respiratórios é bem estabelecido. Além disso, muitos outros benefícios podem ser associados à amamentação como a melhora do bem-estar, da saúde física e emocional (VASSILOPOULOU *et al*., 2021) e o estabelecimento das bases para o vínculo psicossomático entre mãe e filho (LOW *et al*., 2021). Dessa maneira, até o presente momento, as recomendações vigentes encorajam a amamentação pelas nutrizes com suspeita ou positivas para COVID-19, desde que sejam adotadas as medidas corretas de proteção contra o contágio como o uso de máscara e a higiene das mãos. (SILVA *et al*., 2021).

A transmissão do SARS-CoV-2 pode ocorrer por meio do leite materno ou do aleitamento. Um estudo de revisão sistemática analisou a presença de RNA viral no leite materno, por meio do exame RT-PCR para SARS-CoV-2 em 116 mulheres que testaram positivo para COVID-19 em 34 estudos de relatos de caso ou coorte. A proporção combinada geral dos estudos foi de 2,16% (IC de 95%: 0,0–8,81%) para a detecção de RNA de SARS-CoV-2. Apesar da detecção de RNA viral, mesmo que em pequenas proporções, não há evidências que comprovem o potencial de infecção através do leite materno (KUMAR *et al*., 2021).

Durante o aleitamento materno, além da possível infecção do SARS-CoV-2 por meio do leite, a transmissão pode ocorrer em consequência do contato pele a pele e da transmissão via aerossóis, devido à amamentação e ao alojamento conjunto. Em outro estudo de revisão sistemática que analisou 37 artigos, foram observados 19 casos de COVID-19 confirmados em lactentes até 2 anos de idade, entre 77 bebês, em que as mães haviam testado positivo para a doença. Entre os 37 estudos com amostras de leite materno incluídos nessa avaliação, nove de 84 amostras analisadas foram relatadas como positivas para RNA de SARS-CoV-2 por meio de análise de RT-PCR. Apesar de RNA viral ter sido detectado em amostras de leite materno, dentre os estudos incluídos, não houve tentativas de realizar cultura de SARS-CoV-2 a partir do leite materno (CENTENO-TABLANTE *et al*., 2021).

A partir dos dois relatórios que descrêveram as práticas de amamentação nessa revisão sistemática, não é possível concluir se a infecção por SARS-CoV-2 foi devido à transmissão de mãe para filho, o que pode incluir, mas não está limitado a práticas específicas de amamentação ou alimentação de crianças pequenas com leite materno de uma mãe infectada. As evidências coletadas também incluem outras 79 amostras de leite materno, pertencentes a diferentes mulheres com COVID-19 confirmado, que não apresentavam vestígios do RNA viral, o que pode sugerir um baixo risco de transmissão pela ingestão de leite materno. Curiosamente, havia vários bebês COVID-19 confirmados por testes de RT-PCR que receberam leite materno negativo para SARS-CoV-2. Portanto, parece plausível que essas crianças possam ter sido expostas ao vírus por meio de contatos

próximos com familiares infectados, especialmente considerando que, em todos esses casos, ambos os pais, parentes e indivíduos em suas comunidades foram diagnosticados com a doença (CENTENO-TABLANTE *et al*., 2021).

Assim, é questionável se a presença viral no leite materno não é devido à sua infecção na coleta por práticas de higiene inadequadas no contexto da pandemia. Desta forma, a transmissão poderia ocorrer através do ato do aleitamento ao invés de ser o leite materno em si o carreador da infecção ao lactente. O impacto e a infectividade, por meio do aleitamento materno em bebês não é bem estabelecido, de modo que os benefícios advindos deste, superam, até o momento, os possíveis riscos de adquirir o vírus da COVID-19.

Uma revisão sistemática das evidências científicas disponíveis elaborada pela OPAS e OMS considera que o risco de infecção pelo COVID-19 em bebês é baixo e os sintomas geralmente são leves, ou ainda, assintomáticos, enquanto outras infecções contra as quais o leite materno protege oferecem um risco maior à sobrevida. Logo, os riscos de morbimortalidade em crianças não amamentadas ou em uso inapropriado de fórmulas infantis devem ser considerados. Sabe-se, por exemplo, que o principal benefício da amamentação exclusiva até os seis meses é a proteção gastrointestinal. Em contrapartida, a amamentação inadequada ou ausente pode aumentar o risco de mortalidade em bebês devido à diarreia e a outras infecções gastrointestinais (PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION, 2021).

Além disso, a UNICEF e a SBP, em acordo com seu Departamento Científico de Aleitamento Materno, recomendam a continuação da amamentação de forma segura, incentivando o uso de máscara, higienização adequada das mãos, de superfícies de contato e lavagem dos seios caso ele seja exposto à contaminação antes da amamentação como tosses ou espirros. (UNITED NATIONS CHILDREN'S EMERGENCY FUND, 2021; SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2020).

Caso a mãe não esteja em condições, ou opte por não amamentar diretamente a criança, é fundamental que se ofereça o leite materno de outras maneiras. A mãe pode ordenhar o leite manualmente ou com o uso de bombas de extração, podendo ser oferecido ao lactente por outra pessoa em copinho, ou colher, limpos. Nesses casos, deve ser realizada a higiene das mãos e uso de máscara durante o manuseio, além da correta limpeza dos recipientes de armazenamento e dos utensílios de alimentação após cada uso (UNITED NATIONS CHILDREN'S EMERGENCY FUND, 2021).

A *Academy of Breastfeeding Medicine* também sugere que mães internadas pelo COVID-19 e impossibilitadas de manter o aleitamento realizem extração do leite para estimular a produção láctea, visando à manutenção do aleitamento após alta hospitalar (ROYAL COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNAECOLOGISTS, 2021).

Todavia, o Ministério da Saúde contraindica a doação de leite por mulheres infectadas. Ainda assim, é necessário a recomendação e incentivo de manter a doação após a recuperação da infecção pelo vírus, visto que a assistência ao banco de leite é fundamental para atender outras mães impossibilitadas de amamentar (SILVA *et al*., 2021).

Em relação ao tratamento da doença, uma grande gama de fármacos tem sido invéstigada no tratamento à COVID-19, seja nas formas leves ou graves da infecção. Antimaláricos, antibióticos, antiparasitários, anti-

virais, corticosteroides e mesmo imunomoduladores são testados na esperança de eficácia contra a infecção, no entanto, deve-se considerar a segurança destes potenciais tratamentos quando empregados em nutrizes em relação à saúde do lactente.

Entre os medicamentos pesquisados pode-se citar a cloroquina considerada compatível com a amamentação, embora sejam raros os estudos que avaliaram o uso materno diário durante a lactação. A hidroxicloroquina é classificada como potencialmente segura para uso por nutrizes. Já a azitromicina é considerada segura para uso durante o aleitamento, inclusive possuindo uso seguro em lactentes, efeitos adversos através do uso materno não são esperados, no entanto, é recomendado monitorar o lactente para possíveis efeitos na flora gastroin-testinal como diarreia e candidíase. A ivermectina assim como a nitaxozanida são consideradas provavelmente seguras para uso por lactantes. Contudo, pesquisadores recomendam que um medicamento alternativo à nitaxozanida deva ser eleito, especialmente durante a amamentação de um recém-nascido ou de um prematuro, até que mais dados sejam publicados, embora considerem não ser esperada a ocorrência de efeitos adversos. O remdesivir não possui estudos publicados quanto à sua excreção no leite materno, entretanto características farmacocinéticas podem dificultar sua passagem para o compartimento lácteo, além de apresentar baixa absorção pelo trato gastrointestinal, fato que torna improvável a absorção pelo lactente, assim é classificado como de baixo risco para uso. A dexametasona é considerada como provavelmente segura para uso, ademais, é utilizada por lactentes sem relatos de efeitos adversos por curto período. Entretanto, há relato de redução na liberação de prolactina após a administração deste corticosteroide, com risco de redução da produção láctea, principalmente nas primeiras semanas após o parto. Os interferons alfa e beta são considerados compatíveis com a amamentação, inclusive o interferon beta é usualmente indicado em altas doses para lactentes com púrpura trombocitopênica imune, sendo considerado seguro. Por fim, o tocilizumabe é visto como seguro para uso na lactação, embora especialistas alertem para a maior possibilidade de absorção intestinal por recém-nascidos e prematuros (CHAVES *et al*., 2020).

Outro questionamento discutido no âmbito da pandemia trata da vacinação contra a COVID-19. Segundo a SBP, a imunização de mulheres que estão amamentando deve ser realizada e não há necessidade de interrupção do aleitamento materno. Sabe-se que as vacinas inativadas têm sido utilizadas há anos em lactantes sem nenhum risco ou prejuízo ao recém-nascido, trazendo mais benefícios que malefícios ao bebê. No Brasil, duas vacinas têm sido utilizadas até o mo-mento para esse grupo: a vacina Coronavac (Sinovac/Butantan) e a vacina Pfizer, ambas consideradas vacinas inativadas. Por outro lado, conforme a SBP, a administração de vacinas contra a COVID-19 durante a gestação deve ser realizada após avaliação cuidadosa dos riscos e benefícios e com decisão compartilhada, entre a mulher e seu obstetra.

As gestantes que eventualmente forem vacinadas inadvertidamente devem ser informadas pelos profissionais sobre a baixa probabilidade de risco e encaminhadas para o acompanhamento pré-natal de rotina. Portanto, para que ocorra redução do risco de COVID-19 para lactantes e seus recém-nascidos, é crucial determinar o perfil de segurança das vacinas, sendo necessários mais estudos com imunizantes COVID-19 em gestantes e lactantes a fim de subsidiar recomendações baseadas em evidências. (SOCI-

DEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2021).

A PASSAGEM DE ANTICORPOS CONTRA A COVID-19 ATRAVÉS DO LEITE MATERNO

Inúmeros são os benefícios pelos quais a amamentação é responsável. O leite humano fornece praticamente todas as proteínas, açúcar e gorduras que o bebê necessita para ter uma vida saudável. Além disso, contém substâncias que beneficiam o sistema imunológico do bebê, juntamente a fatores bioativos capazes de estimular a maturação desse sistema. A amamentação confere uma imunidade passiva ao lactente, por meio da passagem de imunoglobulinas antimicrobianas maternas, já que o sistema imunológico do bebê ainda não está maduro. Sendo assim, a amamentação é reconhecidamente a maneira mais eficaz de prevenir doenças infecciosas no início da vida. Além disso, a exposição precoce aos antígenos orais por meio do leite materno leva à tolerância ou a memória imunológica (VERHASSELT, 2015).

Desde o início da pandemia causada pelo SARS-CoV-2 há um grande questionamento em relação à possível produção de passagem de anticorpos pelo leite materno de mulheres que têm ou tiveram a infecção e a capacidade desses anticorpos em neutralizar a infecção pelo SARS-CoV-2 nos lactentes.

O primeiro sistema de defesa do bebê é constituído pelos anticorpos IgA e IgG secretora de origem materna, por meio deles, as propriedades imunológicas da mãe são transferidas para o lactente. Os anticorpos IgA bloqueiam a entrada de antígenos estranhos e vírus e, em caso de infecção na mãe ou no bebê, o leite materno transmite substâncias anti-patogênicas e anti-inflamatórias para proteção da criança. Sabe-se, por exemplo, que em mães anteriormente imunizadas contra o vírus sincicial respiratório, os anticorpos IgG são detectados no leite materno, fornecendo proteção ao bebê contra essa infecção respiratória. (VASSILOPOULOU *et al*., 2021).

O poder de neutralização dos anticorpos provenientes do leite materno já foi verificado em três estudos *in vitro*, dos quais 20 das 48 amostras (41,7%) conseguiram neutralizar o SARS-CoV-2 (LOW *et al*., 2021). No entanto, esse poder de neutralização da quando comparamos com amostras de leite que passaram por pasteurização, procedimento muito comum especialmente nos bancos de leite.

Existem dois métodos principais pelos quais o leite materno pode ser pasteurizado: o método de Holder e a pasteurização de alta pressão. O método de Holder, que é o mais utilizado nos bancos de doação, consiste em aquecer o leite até a temperatura de 52.5ºC por cerca de 30 minutos, ao passo que a pasteurização de alta pressão inativa patógenos usando pressão hidrostática e água gelada, com o objetivo de não causar danos ao leite ao evitar o uso de altas temperaturas (LOW *et al*., 2021).

Um estudo comparou o poder de neutralização do leite materno para o SARS-CoV-2 observando 30 amostras que foram pasteurizadas pelo método de Holder e 29 que passaram pela pasteurização de alta pressão. Os resultados mostraram que a neutralização foi consideravelmente perdida no método de Holder (LOW *et al*., 2021), o que evidencia que esse método afeta a funcionalidade principalmente dos anticorpos IgA específicos para o SARS-CoV-2 nas amostras de leite materno.

Em outubro de 2020 foi publicada uma metanálise que aponta para o fato de que o genoma do SARS-CoV-2 normalmente não é

encontrado no leite humano de mães infectadas com COVID-19, no entanto confirma a produção e passagem de anticorpos contra o SARS-CoV-2 no leite materno. (LOW *et al*., 2021). Com isso, uma gama de novos estudos surgiram para acumular conhecimento sobre o anti-SARS-CoV-2.

Como mencionado anteriormente, a IgA fornece proteção específica contra patógenos, dentre os quais estão os vírus. O grau de especificidade da IgA é determinado de acordo com a resposta imune da mãe à infecção anterior, isso provavelmente explica as baixas taxas de infecção ou sintomas mais leves em bebês infectados por SARS-CoV-2 de mães previamente infectadas. No entanto, também é necessário considerar casos nos quais a infecção não está protegida pela amamentação. Um exemplo em que isso ocorre é na coqueluche, onde apesar da IgA de mães infectadas ter sido superior ao do grupo controle, não conferiu uma proteção contra a infecção no bebê, sendo necessário a vacinação das mulheres grávidas. Além disso, considerando o efeito protetor dependente do tempo da amamentação contra infecções virais, medidas de proteção devem ser tomadas para resguardar o processo de lactação (VASSILOPOULOU *et al*., 2021).

Além dos anticorpos específicos para o SARS-CoV-2 passados por meio da amamentação, o leite materno é capaz de proteger a criança, fortalecendo seu sistema imune por meio de inúmeros componentes anti-inflamatórios.

O primeiro agente de extrema importância é a lactoferrina, uma glicoproteína presente já no estágio de colostro, que é fornecida ao recém-nascido logo nas primeiras amamentações. A lactoferrina age em múltiplas vertentes, funcionando como um estimulador imunitário, um antifúngico e um antiviral. Essa glicoproteína ainda consegue controlar a inflamação ao inibir a liberação da interleucina-1$\boldsymbol{\beta}$ e do fator de necrose tumoral $\boldsymbol{\alpha}$, além de atuar estimulando a maturação de linfócitos (VASSILOPOU-LOU *et al*., 2021).

Em relação à proteção contra o SARS-CoV-2, a lactoferrina age inibindo a ligação do vírus nas células humanas, ao se ligar nos pontos de ancoragem virais como a molécula de sulfato de heparana (HSPG), presente nos receptores de enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) (VASSILOPOU-LOU *et al*., 2021).

Com base nos dados apresentados, tem-se que o leite materno da maioria das lactantes infectadas com COVID-19 contém IgA específico para SARS-CoV-2. Porém, é necessária ainda uma maior quantidade de estudos para determinar se esses anticorpos são capazes de conferir imunidade passiva aos bebês de longo prazo.

CONCLUSÃO

Assim, os dados apresentados nesse estudo indicam que a transmissão do SARS-CoV-2 através do aleitamento materno pode ocorrer, em baixas proporções, embora não esteja claro se a fonte de transmissão é o ato do aleitamento sem as devidas medidas de biossegurança ou o leite materno em si. Esse fato não contraindica o aleitamento materno, visto que o impacto e infectividade, por meio do aleitamento, em bebês não é bem estabelecido e os benefícios advindos deste, superam, até o momento, os possíveis riscos de adquirir o vírus da COVID-19.

No entanto, devem ser recomendadas medidas de precauções de higiene corretas, para um aleitamento de forma segura, incentivando, por exemplo, o uso de máscara e higienização adequada das mãos.

Os fármacos atualmente investigados e cogitados para o tratamento da COVID-19 não são contraindicados para uso pela nutriz,

sendo possível compatibilizar a terapêutica com o aleitamento em mulheres que apresentem condições clínicas para amamentar ou extrair o leite materno. No entanto, é necessária a constante atualização sobre esse tema, ainda bastante nebuloso, em virtude dos diversos estudos envolvendo novos e numerosos fármacos para o tratamento do COVID-19. A imunização de mulheres que estão amamentando deve ser realizada e não há necessidade de interrupção do aleitamento materno.

Em relação aos anticorpos, são necessários estudos maiores sobre a quantidade e durabilidade para determinar sua capacidade em conferir imunidade passiva aos bebês e o período de efetividade.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

CENTENO-TABLANTE, E. *et al*. Transmission of SARS-CoV-2 through breast milk and breastfeeding: a living systematic review. Annals of the New York Academy of Sciences, v. 1484, p. 32, 2021.

CHAVES, R.G. *et al*. Aleitamento materno e terapêutica para a doença coronavírus 2019 (COVID-19). Residência Pediátrica, v. 10, n. 2, p. 1, 2020.

GIUGLIANI, E.R.J. Tópicos básicos em aleitamento materno. In: Burns, D.A.R., et al., organizadores. Tratado de Pediatria: Sociedade Brasileira de Pediatria. Barueri, SP: Manole; 2017. p. 315-321.

KILIC T. *et al*. Investigation of SARS-CoV-2 RNA in milk produced by women with COVID-19 and follow-up of their infants: A preliminary study. International Journal of Clinical Practice, v. 75, n. 7, p. e14175, 2021.

KUMAR J. *et al*., SARS-CoV-2 detection in human milk: a systematic review. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, v. 8, p. 1, 2021.

LOW, J.M. *et al*., Titres and neutralising capacity of SARS-CoV-2-specific antibodies in human milk: a systematic review. Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition, v. jul, p. 322156, 2021.

PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION. Benefícios da amamentação superam riscos de infecção por COVID-19, afirmam OPAS e OMS, 2021. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/noticias/1-9-2020-beneficios-da-amamentacao-superam-riscos-infeccao-por-covid-19-afirmam-opas-e-oms>. Acesso em: 22 ago. 2021.

ROYAL COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNAECOLOGISTS. Coronavirus (COVID-19) Infection in Pregnancy. Information for healthcare professional, 2020. Disponível em: <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/coronavirus-covid-19-virus-infection-in-pregnancy-2020-03-09.pdf.>. Acesso em: 22 ago. 2021.

SILVA, B.S. *et al*. A amamentação em tempos da COVID-19: uma revisão narrativa. Revista Nursing, v. 24, n. 277, p. 5793, 2021.

SOCIDEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. Amamentação: A base da vida, 2018. Disponível em: <https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/_21162c-DC_-_Amamentacao_-_A_base_da_vida.pdf>. Acesso em: 18 ago. 2021.

SOCIDEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. O Aleitamento Materno nos Tempos de COVID-19!, 2020. Disponível em: <https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/22393c-Nota_de_Alerta_sobe_Aleitam_Materno_nos_Tempos_COVID-19.pdf>. Acesso em: 22 ago. 2021.

SOCIDEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. Vacinação contra COVID-19 em Lactantes, 2021. Disponível em: <https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/22954c-DC-Vacinacao_contra_COVID19_em_Lactantes.pdf>. Acesso em: 25 ago. 2021.

UNITED NATIONS CHILDREN'S EMERGENCY FUND. Amamentar com segurança durante a pandemia de covid-19, 2021. Disponível em: <https://www.unicef.org/brazil/amamentar-com-seguranca-durante-pandemia-de-covid-19>. Acesso em: 22 ago. 2021.

VASSILOPOULOU, E., *et al*. Breastfeeding and COVID-19: From Nutrition to Immunity. Frontiers in Immunology, v.12, p. 661806, 2021.

VERHASSELT, V. Is infant immunization by breastfeeding possible? Philosophical Transactions of the Royal Society Britannic, v. 370, n. 1671, p. 20140139, 2015.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard, 2021. Disponível em: <https://covid19.who.int/>. Acesso em: 01 set. 2021.

CAPÍTULO 29

EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO DE VITAMINA C NO MANEJO DA COVID-19

Palavras-chave: Vitamina C; Covid-19; Suplementação.

YWNA CARVALHO DE ARAÚJO GORGÔNIO[1]
SARA MARTINS RODRIGUES[1]
TALYA AGUIAR DE LIMA[1]
MARIA LUANA DE MOURA SOUSA[1]
ISADORA VERAS DE ARAÚJO SOARES[1]
ALMIR PEREIRA MELO NETO[1]
LIVIA OLIVEIRA SENE[1]
RAYSSA MARIA OLIVEIRA DO VALE[1]
EMANUELLE PONTE PEREIRA DE SÁ[1]
MICHELE MAIHANE SILVA SÁ[1]
MARIA DO CARMO DE CARVALHO E MARTINS[2]

[1]Discente - Medicina do Centro Universitário Uninovafapi.
[2]Docente – Centro Universitário UNINOVAFAPI e Departamento de Biofísica e Fisiologia da Universidade Federal do Piauí.

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

A doença do coronavírus 19 (COVID-19) é um problema de saúde pública global, causado pelo novo coronavírus, SARS-CoV-2. Este foi identificado pela primeira vez em um grupo de pacientes com sintomas de pneumonia na cidade de Wuhan, China, no final de 2019 (SHAKOOR *et al.*, 2020). Essa variante consiste em uma nova cepa de vírus de RNA envelopado que surgiu como um vírus mortal, que se disseminou rapidamente pelo mundo. Os sintomas mais comuns no início da doença mimetizam a gripe e incluem febre, tosse não produtiva, mialgia e fadiga (THOMAS *et al.*, 2021).

Ademais, é importante lembrar que ainda não há tratamentos farmacológicos com eficácia comprovada e aprovados para uso na COVID-19, mas a vacinação combinada com estratégias que incluem o distanciamento social, a higiene pública e o uso de máscaras faciais são as melhores abordagens atuais para conter a pandemia do COVID-19.

Considerando os efeitos de micronutrientes na resposta imune, os suplementos vitamínicos e minerais têm despertado o interesse quanto aos seus possíveis efeitos na prevenção e tratamento da COVID-19. Entre os nutrientes, destaca-se a vitamina C (Ácido Ascórbico), por seu potencial antioxidante, anti-inflamatório, imunomodulatório e anti-trombótico. Na infecção pelo vírus SARS-CoV-2 há aumento das citocinas com a progressão da doença, e a vitamina C foi mencionada como possível nutriente auxiliar no combate da doença. Essa vitamina atua como antioxidante que pode eliminar espécies reativas de oxigênio (ROS), protegendo biomoléculas como proteínas e lipídios de danos oxidativos e disfunções (SHAKOOR *et al.*,2021).

Estudo recente referiu que a suplementação nutricional com administração de doses diárias maiores do que as recomendadas de nutrientes como de vitamina C, pode desempenhar um papel de suporte em pacientes com COVID-19 (SHAKOOR *et al.*, 2020). É importante relatar que infecções respiratórias por vírus geralmente são associadas à produção de citocinas, e com a inflamação e morte celular. Esses processos fisiopatológicos estão relacionados também com o estresse oxidativo, condição que resulta de desequilíbrio entre a atuação do sistema de defesa antioxidante do organismo e a produção e ação de espécies reativas de oxigênio e outras substâncias oxidantes. De um modo geral, um certo nível de espécies reativas de oxigênio é importante para regular as respostas imunológicas e eliminar o vírus, mas uma quantidade excessiva de espécies reativas de oxigênio pode levar à oxidação de proteínas e lipídios da membrana celular. Essa oxidação pode destruir rapida-mente não somente as células infectadas pelo vírus, mas também células não infectadas, prejudicando o funcionamento de órgãos importantes como pulmão e coração. Nesse sentido, surgem propostas de emprego de antioxidantes como a vitamina C, na inter-venção terapêutica contra a COVID-19, visando diminuir os danos causados pelo estresse oxidativo (LIMA *et al*., 2020).

As propriedades da vitamina C vão além do seu efeito antioxidante, podendo ainda diminuir a expressão gênica de citocinas pró-inflamatórias e aumentar a morte do agente patogênico em certos tipos celulares. Mesmo com esses potenciais benefícios, não existem evidências que confirmem o uso rotineiro de vitamina C como método efetivo para prevenção e tratamento de infecções virais como a COVID-19. A vitamina C é solúvel em água, e possui duas formas bioativas: L- ácido

ascórbico e ácido desidroascórbico, sendo espontaneamente encontrada em alimentos, especialmente em frutas e vegetais (PÉNICAUD *et al.*, 2010; TRAVICA *et al.*, 2017). Doadora de elétrons e, portanto, um agente redutor, a vitamina C possui ação antioxidante, sendo que todas as ações fisiológicas e bioquímicas conhecidas da vitamina são devido a essa característica (DENNIS & WITTINGS, 2017).

A vitamina C está presente em maiores proporções em espécies vegetais, sendo encotrada também em alimentos de origem animal, porém em menores concentrações (SPINOLA, 2011). A alimentação e a nutrição possuem estreita relação com o sistema imune, pois há interação entre a ingestão adequada de nutrientes, o aumento no estresse oxidativo e a ocorrência de processos infecciosos com depleção imunitária. Uma ingestão adequada de alimentos com nutrientes específicos como a vitamina C podem auxiliar em funções das células de defesa do corpo e contribuir para melhora na qualidade de vida (BIASEBETTI, RODRIGUES & MAZUR, 2018). Estudos relatam que uma má nutrição ocasionada pela carência nutricional e a fome apresentaram associação com a gravidade da COVID-19 e, estão relacionadas com a mortalidade na população mais jovem (BARAZZONI *et al.*, 2020). Diante do exposto, este trabalho tem como objetivo apresentar uma revisão integrativa sobre o efeito da suplementação com vitamina C no manejo da COVID-19.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa, com busca de trabalhos disponíveis nas bases de dados, *Pubmed*, *ScienceDirect* e LILACS. Foram utilizados os descritores e respectivos termos correspondentes na língua inglesa: "vitamina C", "ácido ascórbico", "COVID-19", "SARS-CoV-2", "tratamento complementar", "sintomas" e "mortalidade". Foram aplicados os operadores booleanos AND e/ou OR.

Os critérios de inclusão utilizados para elaboração dos resultados foram: artigos originais de estudos do tipo ensaio clínico e observacionais realizados com pacientes com diagnóstico de COVID-19 que utilizaram suplementos de vitamina C, que tenham sido disponibilizados na íntegra, e publicados no período de 2020 a 2021. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, artigos de revisão e aqueles que não abordavam diretamente a proposta estudada e não atendiam aos demais critérios de inclusão. As informações extraídas dos estudos foram: autores, ano de publicação, doses utilizadas na suplementação e desfecho sobre os sintomas respiratórios e sobre o sistema imune.

Nesta busca foram encontrados 24 artigos e, após aplicação dos critérios de elegibilidade restaram 6 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados **(Figura 29.1)**.

Figura 29.1 Fluxograma de seleção dos estudos incluídos na revisão

Os resultados foram apresentados no **Tabela 29.1** de forma descritiva.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na **Tabela 29.1** são apresentados os resultados da caracterização dos artigos revisados (autor, ano de publicação, local da pesquisa, tamanho da amostra do estudo, forma de suplementação e principais desfechos). Dentre os 06 artigos incluídos nesta revisão, quatro consistiam em ensaios clínicos, dos quais três demonstraram efeitos benéficos da suplementação com vitamina C, com destaque para: redução de sintomas, como febre e mialgia, aumento da saturação capilar periférica de oxigênio (SpO2) no 3º dia de internação; aumento na PaO2/FiO2 (pressão arterial de oxigênio/ fração inspirada de oxigênio); redução do tempo de internação e redução de interleucina (IL), no caso a IL-6. Ademais, em estudo observacional foram encontrados valores de concentração plasmática de vitamina C em participantes com COVID-19 quase cinco vezes menores em relação aos encontrados nos voluntários saudáveis.

Tabela 29.1 Estudos incluídos na revisão de acordo com aspectos relacionados a base de dados de procedência, autoria, desenho do estudo, população/amostra e desfecho

Desenho do estudo (Autor, ano)	População/ amostra	Intervenção	Comparador	Desfecho
Ensaio clínico randomi-zado controlado e aberto (JAMALIMOGHADAMSIAHKALI *et al.*, 2021)	Pacientes com COVID-19, SARS[1] ou miocardite e saturação de O_2 <93% desde a admissão ou após 48 h de tratamento; n=60	Vit. C 1,5g i.v 6/6h/5 dias + lopinavir ou ritonavir (400/ 100 mg oral, 12/12h, e hidro-xicloroquina 400 mg oral no 1º dia de hospitalização.	Protocolo Iraniano na época do estudo: lopinavir ou ritonavir 400/100 mg v.o. 12/12h e hidroxicloroquina (n=30)	Vit. C ↓sintomas (febre e mialgia), e ↑ SpO2 no 3º dia de internação, mas não melhorou SpO_2 no momento da alta nem tempo de permanência na UTI[2] e a mortalidade.
Ensaio clínico randomi-zado, prospectivo, aberto e unicêntrico (KUMARI *et al.*, 2020)	Pacientes com COVID-19 em estado grave, internados em hospital; n=150	Vit. C 50 mg/Kg i.v. + terapia padrão (antipiréticos, dexametasona e antibióticos profiláticos); n=75	Terapia padrão; n=75	Vit. C ↓tempo de hospitalização, mas não alterou taxa de mortalidade e necessidade de intubação
Estudo de coorte retros-pectivo, unicêntrico (PATEL *et al.*, 2020)	Pacientes com COVID-19 em hospital; n=176.	Vitamina C 500-1.500mg/dia v.o.; n=96 (30 em UTI e 28 intubados).	Placebo; n=80 (27 em UTI, com 19 intubados).	Vit. C não alterou taxa de extubação ou mortalidade geral nem mortalidade em UTI*.
Ensaio clínico prospecti-vo, randomizado, aberto, multicêntrico (THOMAS *et al.*, 2021)	Adultos com COVID-19 randomizados 1:1:1:1 em tratamentos (1 a 4) durante 10 dias; n=214	(1) vitamina 8g 2-3 vezes/dia) (n=48); (2) gluconato de zinco 50 mg (GZ) (n=58); (3) vit. C+ GZ (n=58)	(4) cuidados habituais sem quaisquer medicamentos do estudo (n=50).	Vit. C, GZ ou GZ+vit. C não alteraram duração dos sintomas em comparação com os cuidados habituais
Estudo observacional (XING *et al.*, 2021)	Pacientes com COVID-19 (n=31), e pessoas saudáveis: 51 para dosagem vit. C, 6 para branco, e 3 para controle.	Pacientes com COVID-19 (n=25) receberam vitamina C 100 mg/Kg/dia i.v.	- n=6 não tratados	Deficiência de vit. C em pacientes com COVID-19 (média de concentração quase 5 vezes menores em relação aos saudáveis).
Ensaio clínico multi-cêntrico, randomizado, controlado (ZHANG *et al.*, 2021)	Pacientes com pneumonia relacionada à COVID-19 em UTI[2] por alto risco de injúria de múltiplos órgãos (n=56)	HDIVC[3] (n=27): 24 g/dia (infusão de 12 g vit. C em 50 mL de solução bacteriostática 12/12h por 7 dias.	Placebo - sol. bacteriostática 50 mL em fluxo de 12 mL/hora a cada 12h durante 7 dias (n=29).	HDIVC[3] melhorou a relação PaO_2/FiO_2[4] em pacientes graves, não o desmame de ventilação mecânica invasiva em 28 dias

Várias propriedades da vitamina C tornam esse micronutriente uma opção atrativa tanto para a prevenção da infecção viral quanto para o tratamento da doença resultante dessa infecção. Nessse sentido, a vitamina C em sua forma reduzida, pode regular a resposta inflamatória por ser capaz de reduzir a produção de IL-6 e outras citocinas pró-inflamatórias derivadas de leucócitos por meio de modulação do fator de transcrição nuclear kappa B (NFkB), e é capaz de promover a varredura de espécies reativas de oxigênio (EROs) e inibir a sinalização relacionada a EROs para a transcrição de NFkB, o que seria um fator importante na terapia de pacientes graves com SARS COV-2 (CERULLO *et al.*, 2020).

Em estudo de Jamali Moghadam Siahkali *et al* (2021), a utilização de suplementação com 1,5 g de vitamina C/dia IV a cada 6 horas durante 5 dia produziu redução de sintomas como febre e mialgia, além de aumento da saturação capilar periférica de oxigênio (SpO2) no 3º dia de internação. No referido estudo todos os participantes também foram tratados com lopinavir/ritonavir oral, na dose de 400/100 mg duas vezes ao dia e dose de ataque única de hidroxicloroquina oral de 400 mg no primeiro dia de hospitalização de acordo com o protocolo de tratamento COVID-19 iraniano no período de realização do estudo. Deve-se ressaltar que com base no vasto número de ensaios clínicos que avaliaram o uso de hidroxicloroquina no manejo da COVID-19, esse fármaco não é mais considerado como base do protocolo para COVID-19 no Irã.

Em um ensaio clínico randomizado prospectivo e unicêntrico, realizado em um hospital terciário em Karachi, no Paquistão, Kumari *et al*. (2020), embora não tenham encontrado alteração nos desfechos da necessidade de ventilação mecânica ou a mortalidade, também demonstraram melhora dos sintomas clínicos de pacientes com COVID-19, além de redução do tempo de internação com uso de 50 mg/kg/dia de vitamina C intravenosa combinada com a terapia padrão, que consistia no uso de antipiréticos, dexametasona e antibióticos profiláticos.

Ademais, em ensaio clínico randomizado conduzido por Zhang *et al*. (2021) em UTIs do Hospital Zhongnan da Universidade de Wuhan para avaliar o efeito de suplementação com 12 g de vitamina C diluída em 50 mL de solução bacteriostática a cada 12 horas, durante 7 dias, não houve alteração no número de dias sem ventilação mecânica invasiva em 28 dias ou na mortalidade em 28 dias, mas houve aumento na PaO2/FiO2, além de redução de IL-6. O referido estudo revelou que a adição de vitamina C intravenosa alta dose (24 g por dia por 7 dias) ao tratamento padrão para COVID-19 grave não afetou os dias sem ventilação, mas pode fornecer um sinal potencial de benefício na oxigenação e IL-6.

E, em um estudo observacional em que foi determinada a concentração plasmática de vitamina C, os participantes com COVID-19 que incluiu 31 pacientes com COVID-19 e 60 voluntários saudáveis apresentaram deficiência dessa vitamina com valores de concentração quase cinco vezes menores em relação aos encontrados nos voluntários saudáveis. Segundo Xing *et al* (2021), autores desse trabalho, os resultados evidenciaram a importância da suplementação com altas doses de vitamina C para esses, visto que esta mostrou-se eficaz para combater infecções e reduzir a suscetibilidade a infecções do trato respiratório inferior, bem como a duração dos resfriados.

Entretanto, não foram encontrados efeitos da vitamina C nos desfechos primários em outros dois estudos incluídos nesta revisão. Nesse contexto, em um ensaio clínico pros-

pectivo randomizado aberto realizado em hospitais da Flórida e Ohio, Thomas *et al.* (2021) observaram, após avaliação durante 10 dias que, em comparação com os cuidados habituais no manejo da COVID-19, a administração de ácido ascórbico 8.000 mg, duas a três vezes por dia, juntamente com as refeições, bem como a administração do gluconato de zinco 50 mg na hora de dormir não alteraram os desfechos tempo de infecção e sintomatologia associada à infecção pelo SARS-CoV-2. Contudo, é importante destacar algumas limitações do estudo, tais como diferenças nas doses utilizadas, o fato de o estudo ter sido aberto e o uso de duas escalas diferentes para avaliação dos sintomas, o que pode ter influenciado nos resultados descritos.

Por fim, em coorte retrospectiva controlada unicêntrica, Patel *et al.* (2020) avaliaram 96 pacientes tratados com doses de vitamina C variando de 500 a 1.500 mg/dia via oral, dos quais 30 estavam em UTI e 28 intubados, e não encontraram efeito na taxa de extubação ou na mortalidade geral ou na mortalidade em pacientes em UTI em comparação ao grupo controle, formado por 80 pacientes (27 em UTI, com 19 intubados). No entanto, não foram descritos no trabalho aspectos relacionados ao uso de outras terapias fármacológicas de forma concomitante com a intervenção, apenas a inclusão de pacientes em UTI (32,4%), com parte deles intubados (82,45%).

Considerando o pequeno número de trabalhos avaliando a eficácia da suplementação de vitamina C como recurso auxiliar no manejo da COVID-19, a heterogeneidade de protocolos utilizados, entre outros aspectos, e diante das evidências de possíveis efeitos benéficos na melhora dos sintomas e redução do tempo de internação, são necessários novos estudos para investigações adicionais.

CONCLUSÃO

A análise dos estudos incluídos nesta revisão integrativa evidenciou, a partir de achados de alguns ensaios clínicos, possíveis benefícios de suplementação com vitamina C na diminuição dos sintomas ou tempo de internação em pacientes com COVID-19.

Esses resultados, embora promissores, são ainda inconclusivos. Desse modo, estudos adicionais avaliando os efeitos dessa vitamina são necessários, de maneira a possibilitar comparação levando em conta as doses, os tempos de tratamento, a gravidade da doença, os desfechos e os critérios utilizados para avaliação da eficácia do tratamento, de forma a auxiliar na maior compreensão dos efeitos desse nutriente em relação aos pacientes com a COVID-19.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BARAZZONI, R. *et al.* Espen experts statements and practical guidance for nutritional management of individuals with SARS- CoV2 infection. Clinical Nutrition, v. 39, n. 6, p. 1631, Jun 2020.

BIASEBETTI, M. B. C. *et al.* Relação do Consumo de Vitaminas e Minerais com o Sistema Imunitário: uma Breve Revisão. Visão Acadêmica, Curitiba, v. 191, n. 1, p. 130, 2018.

CERULLO, G. *et al*. The Long History of Vitamin C: From Prevention of the Common Cold to Potential Aid in the Treatment of COVID-19. Frontiers in Immunology, v. 11, p. 1, 2020.

DENNIS, J. M., & WITTING, P. K. Protective role for antioxidants in acute kidney disease. Nutrients, v. 9, n. 7, p. 718, 2017.

JAMALI, M., S. *et al*. Safety and effectiveness of high-dose vitamin C in patients with COVID-19: a randomized open-label clinical trial. European Journal of Medical Research, v. 226, n. 20, 2021.

KUMARI, P. *et al.* The Role of Vitamin C as Adjuvant Therapy in COVID-19. Cureu, v. 12, n. 11, e11779, 2020.

LIMA, W. L. *et al.* Importância nutricional das vitaminas e minerais na infecção da COVID-19. Research Society and Development, v. 9, n. 8, e804986103, 2020.

PATEL, M. *et al*. The significance of oral ascorbic acid in patients with COVID-19. Chest, v. 158, n. 4, A325, 2020.

PÉNICAUD, C. *et al.* Ascorbic acid in food: Development of a rapid analysis technique and application to diffusivity determination. Food Research International, v. 43, n. 3, p. 838, 2010.

Research Society and Development, v. 9, n. 8, e804986103, 2020.

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, 2020.

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, 2020.

SPINOLA, V. A. R. Novas Metodologias para a Determinação do Conteúdo de Ácido Ascórbico em Alimentos Frescos [dissertação] Mestrado em Bioquímica Aplicada. Portugal: Universidade da Madeira, 2011.

SPINOLA, V. A. R. Novas Metodologias para a Determinação do Conteúdo de Ácido Ascórbico em Alimentos Frescos [dissertação] Mestrado em Bioquímica Aplicada. Portugal: Universidade da Madeira, 2011.

THOMAS, S. *et al*. Effect of High-Dose Zinc and Ascorbic Acid Supplementation vs Usual Care on Symptom Length and Reduction Among Ambulatory Patients With SARS-CoV-2 Infection. The COVID A to Z Randomized Clinical Trial. JAMA Network Open, v. 4, n. 2, e210369, 2021.

THOMAS, S. *et al*. Effect of High-Dose Zinc and Ascorbic Acid Supplementation vs Usual Care on Symptom Length and Reduction Among Ambulatory Patients With SARS-CoV-2 Infection. The COVID A to Z Randomized Clinical Trial. JAMA Network Open, v. 4, n. 2, e210369, 2021.

XING, Y. *et al.* Vitamin C supplementation is necessary for patients with coronavirus disease:

An ultra-high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry finding. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, v. 196, p. 1, 2021.

XING, Y. *et al.* Vitamin C supplementation is necessary for patients with coronavirus disease: An ultra-high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry finding. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, v. 196, p. 1, 2021.

ZHANG, J. *et al.* Pilot trial of high-dose vitamin C in critically ill COVID-19 patients. Annals of Intensive Care, v. 11, n. 5, 2021.

ZHANG, J. *et al.* Pilot trial of high-dose vitamin C in critically ill COVID-19 patients. Annals of Intensive Care, v. 11, n. 5, 2021.

CAPÍTULO 30

A RELAÇÃO DAS DOENÇAS CARDIOVASCULARES E PACIENTES COM COVID-19

Palavras-chave: SARS-CoV-2; COVID-19; Doenças cardiovasculares

FERNANDA GONÇALVES DE CARVALHO[1]
LARISSA GARRIGOS SATURNINO[1]
MARIA LUIZA SAMIA VENTURA[1]
ANA LUIZA CABRERA MARTIMBIANCO[3]
ELIZABETH BARBOSA DE OLIVEIRA-SALES[3]

[1]Discente do Curso de Medicina da Universidade Metropolitana de Santos (UNIMES).
[2]Aluna do Mestrado Profissional em Saúde e Meio Ambiente da Universidade Metropolitana de Santos.
[3]Profa. Adjunta do Curso de Medicina e da Pós-Graduação Mestrado Profissional em Saúde e Meio Ambiente da Universidade Metropolitana de Santos (UNIMES).

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

A COVID-19 é uma doença infecciosa causada pelo novo coronavírus denominado SARS-CoV-2, identificado pela primeira vez em dezembro de 2019, em Wuhan, na China. Os sintomas mais comuns da COVID-19 são febre, fadiga e tosse seca (OMS, 2020). A COVID-19 tem uma apresentação clínica pleomórfica, incluindo desde indivíduos assintomáticos até pacientes de leve a grave envolvimento. Idade e comorbidades, incluindo, notavelmente, hipertensão, diabetes e doença coronariana são os principais fatores de risco para evolução grave da infecção pelo SARS-CoV-2. Esquematicamente, após o período de incubação, duas apresentações clínicas principais podem ocorrer: infecções do trato respiratório superior com fortes cefaleias, anosmia, ageusia (ou disgeusia) e rinite, que são principalmente observadas em pacientes jovens e, infecções do trato respiratório inferior com sintomas de pneumonia, frequentemente observados em pacientes com comorbidades e podem ser graves até mesmo fatais em pacientes idosos (GAUTRET *et al.*, 2020).

O SARS-CoV-2 pode se disseminar através do contato direto, indireto ou próximo com pessoas infectadas através de secreções como saliva, secreções respiratórias ou gotículas respiratórias que são expelidas quando um indivíduo infectado tosse, espirra ou fala. Aqueles que estão a menos de um metro de uma pessoa infectada podem adquirir a COVID-19 quando essas gotículas entrarem em sua boca, nariz ou olhos (OMS, 2020).

O coronavírus é um vírus grande de RNA fita simples de aproximadamente 32 kilobases. O genoma viral (RNA) está alojado dentro de um nucleocapsídeo, o qual está contido dentro de um envelope viral. Este envelope compreende três proteínas distintas: uma proteína de membrana e uma proteína de envelope que são diretamente responsáveis pela infecção viral. Há também a proteína S (*spike protein*) que media a entrada viral nas células hospedeiras. Quando vistas com microscopia eletrônica, essas proteínas S são marcadores expostos à superfície, que conferem uma aparência de "coroa" para o vírus (SEGARS *et al.*, 2020).

As proteínas S servem para iniciar a infecção humana, bem como determinar a especificidade do tecido hospedeiro e indução da resposta imune. A proteína S é composta por duas subunidades que facilitam a ligação do vírus à célula hospedeira. O domínio S1 da proteína S se liga a membrana da célula hospedeira. Numerosos receptores na membrana celular do ser humano foram identificados até o momento, incluindo a enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2), CD26 e ciclofilinas. O domínio S2 da proteína S é responsável pela fusão do vírus à célula hospedeira, permitindo que o genoma viral entre nesta célula. Esse processo envolve uma interação complexa entre a maquinaria viral e a hospedeira que culmina na rápida replicação do coronavírus dentro das células humanas (SEGARS *et al.*, 2020; POLLARD *et al.*, 2020).

A disseminação desse vírus mundialmente se tornou uma pandemia associada a altas taxas de morbimortalidade. Preditores clínicos e biológicos são necessários para identificar a severidade da infecção por SARS-CoV-2, auxiliando na alocação criteriosa de recursos limitados (AGGARWAL *et al.*, 2020).

As doenças cardiovasculares (DCVs) tais quais hipertensão arterial, infarto agudo do miocárdio, angina pectoris, doenças nas válvulas cardíacas, doenças cardíacas congênitas, endocardites, arritmias, miocardites, dentre outras estão entre as principais causas de morbimortalidade nos Estados Unidos e no

Brasil. Além disso, essas doenças têm sido associadas com piores resultados em pacientes com influenza e pneumonias bacterianas (AGGARWAL *et al.*, 2020).

O genoma do SARS-CoV-2 compartilha de 75 a 80% de identidade com SARS-CoV e usa o mesmo receptor celular, ou seja, o receptor da Enzima Conversora de Angiotensina- 2 (ECA2) que tem um papel crucial no sistema cardiovascular e imunológico. Edema no estroma do miocárdio e paredes vasculares, bem como atrofia das fibras musculares cardíacas, têm sido demonstradas como características da infecção por SARS-CoV no coração (SUGIMOTO *et al.*, 2020).

A presença de DCV está relacionada com a piora do prognóstico em pacientes com COVID-19. Em alguns casos a COVID-19 pode estar associada à alta carga inflamatória conhecida como cascata de "citocina *storm*" que consiste numa reação imune potencialmente fatal consistente de ciclo positivo de retroalimentação entre citocinas e glóbulos brancos, com níveis muito altos de várias citocinas. A ocorrência dessa resposta imune pode induzir a uma inflamação vascular, miocardite, arritmias que por sua vez podem agravar os danos ao coração (AGGARWAL *et al.*, 2020). Além dos sintomas mencionados anteriormente, a COVID-19 possui como características comuns a linfopenia e o tempo prolongado de protrombina. Em uma análise sistemática de 637 casos de MERS-CoV, 50% dos pacientes apresentavam, previamente, diabetes e hipertensão arterial e 30% possuíam doenças cardíacas. Indivíduos infectados com SARS-CoV-2 exibem comorbidades como hipertensão arterial, diabetes e doença cardio-cerebrovascular (LI *et al.*, 2020).

Atualmente, as manifestações cardíacas em pacientes infectados com COVID-19 são consideradas as seguintes: lesão miocárdica, miocardite, arritmia, trombose venosa e insuficiência cardíaca (SUGIMOTO *et al.*, 2020; SANNA *et al.*, 2020; VIOLI *et al.*, 2020). Lesão cardíaca aguda e tromboembolismo venoso parecem representar as complicações mais frequentes durante a hospitalização de pacientes com a COVID-19 (POTERE *et al.*, 2020; TAJBAKHSH *et al.*, 2020; CHANG *et al.*, 2020; SCHULMAN *et al.*, 2020). Aproximadamente 5% dos pacientes hospitalizados com infecção por SARS-CoV-2 sofrem acidente vascular cerebral, sendo que mais de 80% deles são AVC do tipo isquêmico (QURESHI *et al.*, 2020).

As DCVs e o diabetes aumentam o risco de morte duas vezes mais, dessa forma é necessário avaliar a prevalência dessas doenças na COVID-19. Sabe-se que o vírus pode levar a lesão cardíaca aguda, no entanto a patogênese ainda não é conhecida (LI *et al.*, 2020).

Sendo assim, nota-se a importância de elaborar um documento para livre acesso à comunidade médica, gestores e para população, identificando os principais resultados sobre impacto da COVID-19 em pacientes que apresentam DCVs, com o objetivo de auxiliar a tomada de decisão clínica.

O objetivo deste estudo foi realizar um mapeamento da literatura em busca de evidências sobre o impacto da COVID-19 em pacientes que apresentam doenças cardiovasculares.

MÉTODO

Trata-se de um mapeamento da literatura e síntese de evidências. Os critérios de inclusão utilizados foram artigos que mencionaram as doenças cardiovasculares como preditivo na infecção pelo SARS-CoV-2 e artigos de revisão.

Foram realizadas buscas amplas e sensíveis na base de dados eletrônica *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE via PubMed)*. Essa busca foi realizada em março de 2021 e não houve restrição de data ou idioma. As estratégias de busca elaboradas para a base de dados estão apresentadas no **Quadro 30.1**.

As referências obtidas por meio das estratégias de busca foram exportadas para a plataforma Rayyan (OUZZANI *et al.*, 2016) para seleção, a partir dos títulos e resumos, realizada por dois autores de forma independente e um terceiro autor para resolver as divergências. Os estudos com potencial para elegibilidade foram lidos em texto completo. Os estudos incluídos tiveram seus dados extraídos, considerando as seguintes características: participantes, tipos de estudos, metodologia, desfechos e resultados. Os dados dos estudos incluídos foram avaliados e sintetizados sob a forma de tabela e foram demonstrados de forma narrativa.

Quadro 30.1 Estratégia de busca.

MEDLINE (via Pubmed)	**#1 "COVID-19"[Mesh] OR (COVID 19) OR (COVID-19 *Virus Disease*) OR (COVID 19 *Virus Disease*) OR (COVID-19 *Virus Diseases*) OR (*Disease*, COVID-19 Virus) OR (*Virus Disease*, COVID-19) OR (COVID-19 *Virus Infection*) OR (COVID 19 *Virus Infection*) OR (COVID-19 *Virus Infections*) OR (*Infection*, COVID-19 Virus) OR (*Virus Infection*, COVID-19) OR (2019-nCoV *Infection*) OR (2019 nCoV *Infection*) OR (2019-nCoV *Infections*) OR (*Infection*, 2019-nCoV) OR (Coronavirus *Disease*-19) OR (Coronavirus *Disease* 19) OR (2019 Novel Coronavirus Disease) OR (2019 Novel Coronavirus Infection) OR (2019-nCoV Disease) OR (2019 nCoV Disease) OR (2019-nCoV Diseases) OR (Disease, 2019-nCoV) OR COVID19 OR (Coronavirus Disease 2019) OR (*Disease* 2019, Coronavirus) OR (SARS Coronavirus 2 *Infection*) OR (SARS-CoV-2 Infection) OR (*Infection*, SARS-CoV-2) OR (SARS-CoV-2 *Infection*) OR (SARS-CoV-2 *Infections*) OR (COVID-19 *Pandemic*) OR (COVID 19 *Pandemic)* OR (COVID-19 *Pandemics*) OR (*Pandemic*, COVID-19). #2 "SARS-CoV-2"[Mesh] OR (*Coronavirus Disease* 2019 Virus) (2019 *Novel Coronavirus*) OR (2019 *Novel Coronaviruses)* OR (Coronavirus, 2019 Novel) OR (*Novel* Coronavirus, 2019) OR (Wuhan Seafood Market Pneumonia Virus) OR (SARS-CoV-2 Virus) OR (SARS-CoV-2 Virus) OR (SARS-CoV-2 Viruses) OR (Virus, SARS-CoV-2) OR (2019-nCoV) OR (COVID-19 Virus) OR (COVID 19 Virus) OR (COVID-19 *Viruses*) OR (Virus, COVID-19) OR (Wuhan Coronavirus) OR (Coronavirus, Wuhan) OR (SARS Coronavirus 2) OR (Coronavirus 2, SARS) OR (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*). #3 #1 OR #2 #4 "*Cardiovascular Diseases"[*Mesh] OR (*Cardiovascular Disease)* OR (*Disease, Cardiovascular*) OR (*Diseases*, Cardiovascular) #5 #3 AND #4 (289)**

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A busca na base de dados resultou em 289 referências, após exclusão de 283 estudos que não preencheram os critérios de elegibilidade, seis foram incluídos para análise. A **Tabela 30.1** apresenta as principais características dos seis estudos incluídos.

Tabela 30.1 Caracterização das publicações (autor/ ano, título, desenho de estudo e periódico)

Autor/ Ano	Título	Desenho de Estudo	Periódico
Li *et al.*, 2020	Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China.	Revisão Sistemática	Clinical Research in Cardiology
Dou *et al.*, 2020	Cardiovascular Manifestations and Mechanisms in Patients with COVID-19.	Revisão Sistemática	Trends Endocrinol Metab.
Singh *et al.*, 2020	Comorbidities in COVID-19: Outcomes in hypertensive cohort and controversies with renin angiotensin system blockers.	Revisão Sistemática	Diabetes Metab Syndrome: Clinical Research and Reviews
Hariyanto T & Kurniawan, 2020	Dyslipidemia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection.	Revisão Sistemática	Diabetes Metab Syndrome: Clinical Research and Reviews
Costa *et al.*, 2020	Metabolic syndrome and COVID-19: An update on the associated comorbidities and proposed therapies.	Revisão Sistemática	Diabetes Metab Syndrome: Clinical Research and Reviews
Hessami *et al.*, 2020	Cardiovascular diseases burden in COVID-19: Systematic review and meta-analysis.	Revisão Sistemática	American Journal of Emergency Medicine

Dentre os estudos analisados, Li B e colaboradores (2020) realizaram uma revisão sistemática incluindo seis estudos que descreveram características epidemiológicas e clínicas dos casos de COVID-19, além de relatarem a prevalência de doenças metabólicas e cardiovasculares. Os estudos identificados mostraram que as comorbidades metabólicas e cardiovasculares mais prevalentes foram hipertensão arterial (17,1%, Intervalo de Confiança [IC] 95% 9,9-24,4%) e doença cardio-cerebrovascular (16,4%, IC 95% 6,6-26,1%), seguido por diabetes mellitus (9,7%, IC 95% 6,9–12,5%). Também foi comparada a diferença da prevalência dessas três comorbidades entre pacientes graves e não graves.

Os resultados dos três estudos incluídos (com um total de 1.278 pacientes) mostraram que a hipertensão arterial representou 28,8% das UTI/casos graves e 14,1% dos casos não UTI/graves. A proporção de hipertensão arterial e doença cardio-cerebrovascular foram ambas estatisticamente mais altas na UTI com pacientes graves em comparação com os pacientes não UTI/graves. Além disso, também foi constatado que 8,0% (IC 95% 4,1-12,0%) dos pacientes com COVID-19 podem sofrer de uma lesão cardíaca aguda. Os estudos são ainda incipientes sobre este assunto e os resultados são imprecisos devido ao número amostral reduzido. A maioria dos estudos não analisaram comorbidades em casos de

óbito, logo não pode ser feita a relação entre doenças metabólicas e cardio-vasculares e morte induzida por COVID-19. O que pode ser afirmado, segundo Li B, *et al* (2020) é que os pacientes com hipertensão arterial, doenças cardiovasculares ou diabetes parecem ter maior probabilidade de desenvolver casos graves/UTI após infecção por SARS-CoV-2 (LI *et al.*, 2020).

O estudo de Dou Q e colaboradores (2020) realizou uma revisão sistemática sobre as manifestações cardiovasculares, histopatologia e mecanismos da COVID-19. A taxa de mortalidade da COVID-19 foi 13,2% entre pacientes com DCV preexistente. Entre os pacientes internados com COVID-19, a prevalência de comorbidades cardiovasculares variou entre 17,1% e 59,6%. Além disso, as principais manifestações cardiovasculares decorrentes da COVID-19 evidenciadas foram lesão cardíaca aguda, infarto agudo do miocárdio, miocardite, arritmia, insuficiência cardíaca, dentre outras (DOU *et al.*, 2020).

Adicionalmente, na revisão sistemática realizada por Singh AK e colaboradores (2020), os dados dos dez estudos chineses agrupados demonstraram que as comorbidades mais comuns em pacientes com COVID-19 foram hipertensão arterial, diabetes e presença de DCV variando de 15 a 30% (média 21%), 5 e 20% (média 11%) e 2 e 40% (média 7%) respectivamente. Também nessa revisão foi relatado que o Centro Chinês para Controle e Prevenção de Doenças em um relatório resumido do COVID-19, mostrou uma taxa de letalidade (CFR) de 2,3% (1.023 óbitos entre 44.672 casos confirmados), a qual foi elevada para 6,0% para aqueles indivíduos portadores de hipertensão arterial, 7,3% para diabetes e 10,5% para presença de DCV (SINGH *et al.*, 2020).

A revisão sistemática de Hariyanto T & Kurniawan A (2020) mostrou associação relevante de dislipidemia e COVID-19 grave. Pacientes com dislipidemia têm altos níveis de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) que podem interagir com macrófagos em placas ateroscleróticas, este processo pode aumentar a expressão de genes inflamatórios, ademais, o acúmulo de LDL gera a formação de cristais de colesterol em macrófagos resultando na ativação do inflamassoma que irá promover a secreção de citocinas pró-inflamatórias, como asa interlecinas (IL): IL-1B e IL-18. O alto nível de citocinas pró-inflamatórias na infecção por COVID-19 associa-se a resultados graves na via da síndrome de tempestade de citocinas.

Além disso, foi observado que pacientes com dislipidemia apresentam baixos níveis de lipoproteína de alta densidade (HDL) que tem participação na regulação da resposta imune inata. O HDL regula negativamente a ativação de células T e a expressão de mediadores inflamatórios em macrófagos e células dendríticas. O baixo número de HDL está inversamente associado com o escore de atividade da doença e os níveis de proteína C reativa. Logo, baixos níveis de HDL contribuem para desregulação da resposta imune inata, primeira linha no mecanismo de defesa do corpo para combater infecções. Portanto, segundo a revisão sistemática, o acúmulo de LDL e triglicerídeos no paciente com dislipidemia pode causar disfunção endotelial agravada pela infecção por COVID-19. Isto ocorre porque o receptor ECA2, receptor para SARS-CoV-2, também é expresso nas células endoteliais o que pode levar a complicações cardiovasculares causando desfechos graves para os pacientes.

Entretanto, pode-se observar algumas limitações nessa revisão sistemática como a presença de fatores de confusão como idade e estado nutricional. Além disso, nenhum estudo afirma o valor de corte para o

diagnóstico de dislipidemia, mas acredita-se que os estudos seguiram diretrizes nacionais/internacionais (HARIYANTO & KURNIAWAN, 2020).

Sobre obesidade, a revisão sistemática realizada por Costa F e colaboradores (2020) relatou que essa condição parece gerar um estado inflamatório crônico levando a uma resposta imune atrasada e inferior. Ademais, a memória imunológica desses pacientes é ruim, o que gera prejuízos em sua resposta adaptativa a doença e na imunização. Há uma alta taxa de pacientes obesos com complicações e necessidade de hospitalização devido ao COVID-19. Além disso, também foi evidenciado que a diabetes *mellitus* é uma comorbidade com potencial de agravar e levar à morte por SARS-CoV-2. Pois é caracterizada como um fator de risco para o desenvolvimento de outras patologias, causando imunossupressão e disfunção metabólica afetando a homeostase do organismo. Entretanto, a hipertensão arterial é a comorbidade mais comum entre os infectados pelo SARS-CoV-2, além desta patologia, insuficiência cardíaca e arritmia também são DCV que podem gerar complicações.

Adicionalmente, a síndrome metabólica também é caracterizada um fator de risco para COVID-19. Portanto, faz-se necessário o cuidado com esse grupo de risco na profilaxia, acompanhamento e tratamento de SARS-CoV-2. Ademais, pessoas com doenças pré-existentes, de qualquer idade, devem redobrar os cuidados para prevenção do vírus (COSTA *et al.*, 2020).

De acordo com a revisão sistemática de Hassami A e colaboradores (2020), as DCVs que parecem estar associadas à mortalidade devido a infecção com SARS-CoV-2 são: lesão cardíaca aguda, hipertensão arterial, insuficiência cardíaca, arritmia, doença arte-rial coronariana e doença cardiovascular. As doenças associadas à admissão na UTI em pacientes com COVID-19 foram: arritmia, insuficiência cardíaca, lesão cardíaca aguda, doença arterial coronariana, doença cardio-vascular e hipertensão arterial. Portanto, concluíram que a alta prevalência de DCVs em pacientes com COVID-19 está associada significativamente com a mortalidade e inter-nação em UTI. E, para a prevenção desse desfecho, recomenda-se manejo adequado e monitoramento de pacientes com condições cardíacas agudas (HESSAMI *et al.*, 2020)

CONCLUSÃO

Com base em estudos de alto nível de evidência das revisões sistemáticas foi possível concluir que os pacientes com COVID-19, os quais possuem DCVs prévias como hipertensão arterial, diabetes, obesidade, síndrome metabólica, podem aumentar demasiadamente as chances de serem internados, com potencial de agravar e levar à morte por SARS-CoV-2.

Além disso, pacientes portadores de DCV apresentam, geralmente, reserva cardíaca pior e pouca tolerância à hipóxia. Dessa forma, é importante a monitorização constante do estado de saúde dos pacientes que possuem DCV, a fim destes fazerem o uso correto de suas medicações e reduzir a chance de possíveis complicações. Futuros estudos com maior rigor metodológico e maior número amostral ainda são necessários para elucidar esta questão e apoiar a tomada de decisão clínica.

Este trabalho teve auxílio financeiro bolsa PIC (Programas de Iniciação Científica) da Universidade Metropolitana de Santos (UNIMES).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGGARWAL, G. *et al.* Association of cardiovascular disease with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Severity: A Meta-Analysis. Current Problems in Cardiology, v. 45, p. 100617, 2020.

CHANG, W.T. *et al*. Cardiac Involvement of COVID-19: A Comprehensive Review. The American Journal of the Medical Sciences. V. 361, p. 14, 2020.

COSTA, F.F. *et al*. Metabolic syndrome and COVID-19: An update on the associated comorbidities and proposed therapies. Diabetes & Metabolic Syndrome, v. 14, p. 809, 2020.

DOU, Q. *et al*. Cardiovascular Manifestations and Mechanisms in Patients with COVID-19. Trends Endocrinol Metabolic, v. 31, p. 893, 2020.

GAUTRET, P. *et al*. Natural history of COVID-19 and therapeutic options. Expert Review of Clinical Immunology, v. 16, p. 1159, 2020.

HARIYANTO, T.I. & KUMIAWAN, A. Dyslipidemia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. Diabetes & Metabolic Syndrome, v. 14, p. 1463, 2020.

HESSAMI, A. *et al*. Cardiovascular diseases burden in COVID-19: Systematic review and meta-analysis. American Journal of Emergency Medicine, v. 46, p. 382, 2020.

LI, B. *et al*. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. Clinical Research in Cardiology, v. 109, p. 531, 2020.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE [Internet]. Folha informativa – COVID-19 (doença causada pelo novo coronavírus). Disponível em: <https://www.paho.org>. Acesso em: 18 jul 2020.

OUZZANI, M. *et al*. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev* 5, 210 (2016).

POLLARD, C.A. *et al*. The COVID-19 Pandemic: A Global Health Crisis. American Physiological Society, v. 52, p. 549, 2020.

POTERE, N. *et al*. Acute complications and mortality in hospitalized patients with coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. Critical Care, v. 24, p. 389, 2020.

QURESHI, A. *et al*. Management of acute ischemic stroke in patients with COVID-19 infection: Insights from an international panel. The American Journal of Emergency Medicine, v.38, p. 1548, 2020.

SANNA, G. *et al*. Children's heart and COVID-19: Up-to-date evidence in the form of a systematic review. European Journal of Pediatrics, v. 179, p. 1079, 2020.

SCHULMAN, S. *et al*. Venous Thromboembolism in COVID-19. Thrombosis Haemostasis, v. 120, p. 1642, 2020.

SEGARS, J. *et al*. Prior and novel coronaviruses, Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), and human reproduction: what is known? Fertility and Sterility, v. 113, p. 1140, 2020.

SINGH, A.K. *et al*. Comorbidities in COVID-19: Outcomes in hypertensive cohort and controversies with renin angiotensin system blockers. Diabetes Metab Syndrome Clinical Research & Reviews, v. 12, p. 283, 2020.

SUGIMOTO, T. *et al*. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Information for Cardiologists - Systematic Literature Review and Additional Analysis. Circulation Journal, v. 84, p.1039, 2020.

TAJBAKHSH, A. *et al*. COVID-19 and cardiac injury: clinical manifestations, biomarkers, mechanisms, diagnosis, treatment and follow up. Expert Review of Anti-infective Therapy, v. 19, p. 345, 2020.

VIOLI, F. *et al*. Hypercoagulation and Antithrombotic Treatment in Coronavirus 2019: A New Challenge. Thrombosis Haemostasi, v. 120, p. 949, 2019.

CAPÍTULO 31

VITAMINA D E A COVID-19: IMPACTOS NO SISTEMA IMUNOLÓGICO E RISCOS DA AUTO-SUPLEMENTAÇÃO

Palavras-chave: Covid-19; Sars-cov 2; Vitamina D

BRENA LETICIA RAMOS DE MELO[1]
ALINE VITAL CAVALCANTE[1]
EDUARDO LUCAS DAS NEVES LIMA[1]
FABIANA TORRES VALADARES[1]
IGOR DE HOLANDA ARGOLLO CERQUEIRA[1]
JÚLIA GUIMARÃES LIMA[1]
LIZIANNY NADIR TENÓRIO DE ARAÚJO TOLEDO[1]
MARIA AUGUSTA OLIVEIRA AMANDO[1]
MARYLÂNIA BEZERRA BARROS[1]
NÍCOLAS APRATTO DE ALMEIDA[2]
RAFAEL ALVES DE MENDONÇA[2]
EDOARDA V. DE A. ALBUQUERQUE[3]

[1]Discente - Medicina do Centro Universitário Tiradentes.
[2]Discente – Medicina da Universidade Federal de Alagoas.
[3]Docente – Centro Universitário Tiradentes.

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

A vitamina D é um hormônio esteróide cuja principal função biológica é a manutenção dos níveis séricos de cálcio e fósforo dentro da normalidade, atuando ativamente no metabolismo ósseo. Cerca de 80 a 90% da principal fonte de vitamina D é a sua formação através da pele durante a exposição à luz solar e, apenas 10% a 20% da vitamina D necessária à adequada função do organismo provém da dieta (CASTRO, 2011). Pela sua ação tradicionalmente conhecida no metabolismo do cálcio, sua deficiência na infância está associada ao raquitismo, doença que causa deformidades esqueléticas e fraqueza muscular (CDC, 2021). No entanto, estudos experimentais têm mostrado relação entre a vitamina D com a modulação do sistema imunológico, associando-a a ações antiproliferativas, pró-diferenciativas e imunomoduladoras, com possíveis repercussões em doenças como câncer, doenças cardiovasculares e autoimunes (NAGPAL, 2005).

Trazendo ao contexto da infecção por COVID-19, uma série de estudos tem examinado o papel potencial da vitamina D na proteção contra infecções do trato respiratório superior e inferior (PEREZ *et al.*, 2017). Considerando-se a expressão de receptores de vitamina D em macrófagos e linfócitos, é amplamente especulada a hipótese de ações não calcêmicas deste hormônio e a relação entre níveis de vitamina D e o prognóstico pós-infecção por coronavírus (BILEZIKIAN *et al.*, 2020).

As altas taxas de mortalidade devido a infecção pelo SARS-COV-2, aliada a uma disseminação e fácil acesso às informações de carácter científico à população leiga, reflete em maiores questionamentos sobre o possível papel da suplementação de vitamina D na prevenção e combate à infecção pelo novo coronavírus. De acordo com a Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) e a Sociedade Brasileira de Patologia Clínica e Medicina Laboratorial (SBPC/ML), não existem evidências clínicas para a solicitação do nível sérico de vitamina D, 25(OH)D, para a população adulta sem comorbidades, portanto a triagem populacional indiscriminada não está indicada. Da mesma forma, a reposição da vitamina D deve ser considerada em indicações clínicas específicas e deve ser orientada por profissionais.

Nas últimas décadas se evidenciou um expressivo aumento em estudos envolvendo a vitamina D e seu reconhecimento na homeostase sistêmica. Nesse contexto, estudos epidemiológicos mostram que grande parcela da população mundial apresenta níveis baixos de vitamina D, independente de aspectos intrínsecos populacionais que podem interferir nos seus níveis. No entanto, há muito a ser consolidado como quais fatores estariam envolvidos em significativa parcela da população apresentar níveis baixos, as repercussões desta e quais seriam os pontos de corte ideais para o ensaio laboratorial para orientar uma pesquisa epidemiológica mais precisa.

Estudos de revisão sistemática sugerem a correção da deficiência como fator protetor de doenças crônicas e redução da mortalidade (ROSEN, 2012; BOUILLON *et al.*, 2013). Entretanto, são estudos escassos e incapazes de demonstrar evidências sobre outros efeitos que vêm sendo descritos, o que não justifica a suplementação (FERREIRA *et al.*, 2018). Assim, o uso de suplementos alimentares e automedicação deve ser considerado com maior cautela, pois há riscos inerentes, como a intoxicação por alta dosagem, que pode apresentar um espectro de complicações assintomáticas agudas, com risco de vida. Por fim, o objetivo desta revisão é unir atualizações e evidências que relacionam o papel da

vitamina D com o COVID-19, assim como, as repercussões da suplementação em sistemas diversos, dando ênfase ao sistema imunológico.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão de literatura do tipo narrativa, realizada no período de junho a agosto de 2021, por meio de pesquisas em livros disponíveis em bibliotecas virtuais e nas bases de dados: Biblioteca Virtual em Saúde, PubMed e Scielo. Foram utilizados os descritores: COVID-19, SARS-CoV-2 e Vitamina D. Desta busca foram encontrados 969 artigos que, posteriormente, foram submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas português, inglês e espanhol publicados em 2020 e 2021 para a temática vitamina D e COVID-19, e dos últimos 08 anos para o tema Vitamina D e Sistema imunológico. Estudos do tipo revisão bibliográfica, 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: Fisiologia da Vitamina D, tendo como subtópicos síntese da vitamina D, ações da Vitamina D, evidências entre vitamina D e o sistema imunológico e níveis da Vitamina D; Vitamina D e COVID-19 o que a literatura nos mostra e Auto-suplementação da vitamina D.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Fisiologia da vitamina D

Síntese da vitamina D

A vitamina D ativa (1,25-dihidroxivitamina D ou calcitriol) é um hormônio lipossolúvel intimamente relacionado com a homeostasia do cálcio e do fósforo. É resultado de duas etapas consecutivas de hidroxilação, que ocorrem no fígado e no rim, respectivamente. Seus precursores podem ser obtidos principalmente a partir de duas fontes: pró-Vitamina D (7-dehidrocolesterol) e ergocalciferol (MOLINA, 2021).

A pró-Vitamina D é um precursor da vitamina D derivado do colesterol encontrado na pele que, ao entrar em contato com a radiação ultravioleta sofre isomerização formando a vitamina D3 (7-dehidrocolesterol ativado ou colecalciferol). Já o ergocalciferol (vitamina D2) é obtido a partir da dieta com a ingestão de derivados vegetais e peixes como atum e salmão. Em menor quantidade, a vitamina D também pode ser obtida a partir de óleo de peixe, leite fortificado e ovos. (MOLINA, 2021). Tanto o colecalciferol quanto o ergocalciferol serão transportados até o fígado para a primeira etapa de hidroxilação, formando, assim, a 25-hidroxivitamina D. Esse metabólito é a forma principal circulante de vitamina D, transportada ao rim por meio da proteína de ligação à vitamina D (DBP), onde será filtrada. (CHRISTAKOS *et al.*, 2016).

No túbulo renal proximal, a 25-hidroxivitamina D sofre a segunda etapa de hidroxilação, formando a partir da ação da 1 alfa-hidroxilase a 1,25-dihidroxivitamina D, forma ativa do hormônio. (CHRISTAKOS *et al.*, 2016). Esse processo é bastante sensível e regulado, com sua intensificação em níveis baixos de $Ca^{2+,}$ e sua diminuição na presença de níveis elevados de $Ca^{2+.}$ (MOLINA, 2021)

Os níveis séricos de vitamina D são influenciados por diversos fatores, como a obesidade, exposição solar, atividade física,

estado nutricional, pigmentação da pele e medicações. Pacientes que sofreram cirurgia bariátrica e indivíduos com insuficiência renal crônica têm maior risco de apresentar deficiência de vitamina D. Pessoas de etnia negra necessitam de 3-5 vezes mais exposição ao sol que as de etnia branca para produzirem as mesmas quantidades de vitamina D. O uso de protetor solar de fator 30 diminui a produção de vitamina D em mais de 95%. Anticonvulsivantes e drogas antirretrovirais aceleram o catabolismo da vitamina D. Fontes endógenas de vitamina D duram duas vezes mais tempo no organismo que as exógenas. (MOLINA, 2021).

Ações da Vitamina D

Apesar de sua importante função na regulação do metabolismo do cálcio, a vitamina D em sua forma ativa possui diversos outros efeitos sistêmicos.

Ossos: os efeitos da vitamina D no osso estão intimamente relacionados com o balanço de cálcio no organismo. No balanço negativo de cálcio, a vitamina D, em ação conjunta com o paratormônio (PTH), promoverá o aumento da reabsorção e redução da mineralização óssea. Já no balanço positivo de cálcio, ocorrerá reabsorção e formação de matriz óssea por meio da ação da vitamina D sobre o receptor de vitamina D (VDR) em células osteoprogenitoras, por meio do aumento da expressão de RANKL e formação dos osteoclastos, e osteoblastos maduros que diminuem a expressão de RANKL, promovendo os efeitos anabólicos (CHRISTAKOS *et al.*, 2016).

Intestino: ocorre principalmente o aumento da absorção de cálcio a partir da estimulação do transporte transcelular de cálcio intestinal, aumentando a expressão do canal de cálcio da membrana apical (TRPV6) (*transient receptor potential vanilloid 6*) e da proteína ligadora de cálcio, calbindina-D9k. É possível que a calbindina atue modulando o influxo de cálcio mediado pelo TRPV6. A calbindina também pode atuar para tamponar o cálcio, evitando que os níveis tóxicos se acumulem nas células intestinais (CHRISTAKOS *et al*., 2016).

Rim: promove aumento da reabsorção renal de cálcio no túbulo contorcido distal a partir da entrada de cálcio pelo TRPV5 (*transient receptor potential vanilloid 5*). O transporte de cálcio no túbulo contorcido proximal corresponde à reabsorção de 65% do cálcio filtrado e é um processo passivo e independente (CHRISTAKOS *et al*., 2016).

O que há de evidências entre Vitamina D e o sistema imunológico?

O interesse acadêmico nas ações da vitamina D para além da sua atuação no metabolismo do cálcio tem crescido nas últimas décadas, à medida em que houve a descoberta da expressão do receptor de vitamina D em praticamente todos os tecidos do corpo, fato que suscita a busca por ações desta molécula que não a homeostase do cálcio. Assim, diversas hipóteses passaram a ser formuladas e estudadas, como que a suplementação de vitamina D pudesse evitar infecções respiratórias agudas, uma vez que a sua incidência é muito maior quando os níveis de vitamina D tendem a ser menores pela exposição solar insuficiente (BERGMAN, 2020). Desde então, cada vez mais estudos apontam relações consistentes entre a vitamina D e a resposta normal a infecções, notadamente virais e bacterianas.

Desta forma, é necessário diferenciar duas populações gerais, sendo a primeira composta por indivíduos os quais têm níveis considerados suficientes de vitamina D circulantes, e

a segunda, por indivíduos em insuficiência, seja ela franca ou mais próxima ao limite inferior da normalidade.

Posto isso, é notório que pessoas sob certas condições ou localidades, tais como gravidez, infância e moradores de regiões de maior latitude estão em maior risco de insuficiência de vitamina D, sendo objetos especialmente interessantes de estudos neste sentido (MAILHOT, 2020). Corroborando estes dados, no estudo de Martineau *et al* em que houve a compilação de dados de 11.000 pacientes em 25 ensaios clínicos randomizados, foi demonstrado um efeito geral preventivo da vitamina D contra infecções respiratórias agudas. Este resultado foi mais importante em indivíduos em insuficiência ou deficiência de vitamina D, notando-se menor efeito naqueles com níveis adequados do hormônio.

A partir disto, pode-se discorrer acerca das funções moleculares e celulares desta substância. A observação dos receptores de vitamina D intracelulares em células do sistema imunológico suporta a tese de que esta vitamina tem papel regulador da imunidade inata e adquirida. Além disso, a detecção de patógenos pelo sistema imunológico desencadeia a produção e atividade da enzima CYP-27B1, a qual intermedia a produção local de vitamina D, sendo inferida a possibilidade de que ela possa exercer atividade parácrina para além da homeostase do cálcio (MAILHOT, 2020). De fato, o VDR atua como fator de transcrição e é expresso em quase todos os tipos celulares, estimando-se que cerca de 500 a 1000 genes são ativados por ele, muitos destes relacionados ao sistema imunológico.

Assim sendo, pode-se notar a expressão diferencial de genes nos linfócitos, macrófagos e células apresentadoras de antígenos em situações de normalidade e de deficiência da vitamina D (MAILHOT, 2020). Desse modo, observa-se a mudança no perfil de liberação de citocinas pró-inflamatórias, como interleucina (IL) IL-6 e TNF-a, ocorrendo a redução destas, algo que implica em um estado possivelmente menos inflamatório e mais eficiente do ponto de vista do combate à infecção, com melhor resposta do hospedeiro e recuperação mais veloz (MAILHOT, 2020). Em particular, a atividade antimicrobiana do sistema imunológico, destacadamente pelas catelicidinas e interleucinas, é influenciada fortemente pela vitamina D. As catelicidinas são substâncias antimicrobianas que agem destruindo a membrana celular de patógenos e estão presentes na forma do hCAP 18 (molécula antimicrobiana 18), expressa em neutrófilos, macrófagos, monócitos e células epiteliais (MOISE, 2020).

Níveis de Vitamina D

A hipovitaminose D é um problema mundial de saúde pública e o Brasil apresenta uma elevada prevalência dessa deficiência. Apesar disso, a recomendação da avaliação laboratorial é restrita aos indivíduos com risco para ela como idosos acima de 60 anos, pacientes com raquitismo ou osteomalácia, obesos, gestantes e lactentes, pacientes com síndrome de má-absorção, idosos com história de queda e fratura, insuficiência renal ou hepática, hiperparatireoidismo, neoplasias, dentre outras comorbidades (MAEDA *et al.*, 2014). Não existem evidências para solicitação do nível sérico de 25-hidroxivitamina D para a população adulta sem comorbidades, portanto, a triagem populacional indiscriminada não está indicada (FERREIRA *et al.*, 2018).

No entanto, o número de solicitações desse exame laboratorial aumenta progressivamente. No hospital das clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

(HC-FMUSP) houve um aumento, entre 2007 e 2011, de 700% no número de dosagens, sem aumento equivalente no número de pacientes. Estima-se que isso está altamente relacionado com o aumento dos estudos que demonstraram baixas concentrações de vitamina D em populações estadunidenses (LICHTENSTEIN *et al*., 2013).

Para título de mensuração, utiliza-se a dosagem de 25-hidroxivitamina D (calcidiol) baseado em cromatografia, que é o padrão-ouro, com objetivo de avaliar o quadro do paciente, pois é o metabólito mais abundante desse hormônio. (MAEDA *et al.*, 2014)

O posicionamento da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia e da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial em 2018 sugere os seguintes intervalos com relação aos valores ideais de 25-hidroxivitamina D (FERREIRA *et al.*, 2018):

1. Acima de 20 ng/mL: população saudável até 60 anos
2. Entre 30-60 ng/mL: populações de risco

Não existe um consenso quanto ao valor de corte para a "suficiência em vitamina D" (MAEDA *et al*., 2014), no entanto, valores acima de 100 ng/mL trazem risco de toxicidade e hipercalcemia (FERREIRA *et al.*, 2018). Dentre os sintomas da intoxicação, encontram-se vômitos recorrentes, dor abdominal, poliúria, desidratação, apatia e confusão mental (MARCINOWSKA-SUCHOWIERSKA *et al*., 2018).

Com relação às doses de manutenção diárias de vitamina D, a Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia recomenda de acordo com a faixa etária e/ou comorbidades. Para adultos, doses de 400 a 2000 UI/dia. Para idosos, doses de 1000 a 2.000 UI/dia ou 7.000-14.000 UI/semana. Já para indivíduos obesos, portadores de má-absorção ou em uso de anticonvulsivantes, podem ser necessárias doses cerca de duas a três vezes maiores (MAEDA, 2014). Interes-sante notar que as maiores doses são destina-das a indivíduos considerados população de risco, enquanto as doses do limite inferior são as recomendadas para a população geral.

No caso de um nível inferior ao desejado de 25-hidroxivitamina D, normalmente abaixo de 20 ng/mL (50 nmol/L), é necessário realizar um esquema de ataque com 7.000 UI/dia (50.000 UI/semana) de vitamina D por 6 a 8 semanas. Após esse período, faz-se o protocolo de manutenção com as doses supracitadas. Caso a meta não tenha sido atingida após a dose de ataque, é possível propor um novo ciclo a fim de normalizá-lo (MAEDA, 2014).

Vitamina D e COVID-19 - o que a literatura nos mostra?

Com o surgimento da pandemia da COVID-19, esforços globais voltaram-se para a contenção do vírus. Nesse ponto, além das medidas de isolamento e higienização, diversos estudos foram realizados na tentativa de encontrar evidências de medicamentos que poderiam ser utilizados na cura ou impedir o agravamento do quadro, como remdesivir, favipiravir, hidroxicloroquina, lopinavir/ritonavir, dentre outros (ATZRODT *et al.*, 2020).

Tendo em vista os resultados positivos da suplementação de vitamina D na prevenção de síndromes respiratórias agudas, é natural suporque esta poderia exercer efeito sobre a infecção pelo vírus pandêmico. De fato, um estudo conduzido por Rhodes *et al.* apresentou uma ligação clara entre a mortalidade por COVID-19 e a latitude de diferentes países, observando-se 4,4% de aumento na mortalidade após a latitude de 28°N, que permaneceu mesmo após o ajuste por idade.

No entanto, alguns outros fatores relacionados à exposição aos raios ultravioleta poderiam contribuir para este efeito como a supressão da ativação de linfócitos T na pele. Assim, a vitamina D, partindo da premissa do seu papel na re-gulação do sistema imune, poderia garantir imunidade antiviral por meio de mecanismos que se sobrepõem às respostas antibacteria-nas como a indução de catelicidina e defen-sinas, que podem bloquear a entrada do vírus nas células, bem como suprimir a replicação viral (BILEZIKIAN *et al.*, 2020).

Pensando nos pulmões, principal alvo do SARS-CoV-2, a vitamina D poderia modular a tempestade de citocinas, uma reação que ocorre pelas células epiteliais pulmonares infectadas, que liberam uma série de citocinas e quimiocinas, atraindo células do sistema imune inato e adaptativo e leva a uma disfunção da barreira epitelial e vascular, situação que está relacionada com uma maior morbimortalidade (BILEZIKIAN *et al.*, 2020). Apesar de não ter sido demonstrado para o SARS-CoV-2, em outros patógenos respiratórios, a ação da vitamina D sobre macrófagos alveolares pulmonares está relacionada a um aumento da neutralização viral e modulação de resposta pró-inflamatória (BILEZIKIAN *et al.*, 2020).

Uma metanálise que envolveu 26 estudos observacionais e comparou a prevalência da deficiência de vitamina D de acordo com a gravidade da doença em indivíduos adultos com COVID-19, demonstrou uma alta prevalência de deficiência de vitamina D, especialmente idosos, e, apesar de não estar associada com a infecção por COVID-19 propriamente dita, observaram uma associação positiva entre a deficiência e a gravidade da doença (PEREIRA *et al.*, 2020). Isso também pode estar associado com fatores confundidores como idade, sexo, comorbidades prévias e a falta de clareza nos métodos de análise de vitamina D utilizada pelos estudos, o que representam grande risco de viés (PEREIRA *et al*., 2020).

Ainda com a análise de prognóstico entre infecção da COVID-19 e nível de vitamina D, a metanálise conduzida por Yisak *et al*, que analisou 09 estudos com diversos desenhos, demonstrou uma possível correlação entre os dois fatores. No entanto, não é possível conferir causalidade a partir dos dados encontrados, pois seria necessário afastar possíveis confundidores que já indicariam um pior prognóstico de base.

Por fim, outra metanálise que investigou a suplementação de vitamina D nos desfechos de pacientes com COVID-19 e envolveu 05 estudos, sendo 3 deles ensaios clínicos randomizados e 2 do tipo quase-experimental, não encontrou diferenças significativas no uso da vitamina D em desfechos como mortalidade, taxa de admissão em UTI ou ventilação mecânica (RAWAT *et al*., 2021). No entanto, mostram a necessidade de novos ensaios clínicos randomizados bem elaborados para determinar com mais precisão a eficácia do tratamento.

Auto-suplementação da vitamina D

Nos últimos quase 100 anos que sucederam as políticas de fortificação de alimentos com vitamina D, foi possível observar a grande redução global do raquitismo, sendo erradicado em alguns países, como os Estados Unidos (LIM, 2020; THADHANI,2020). Por outro lado, o aumento da disponibilidade de su-plementos vitamínicos de livre venda, na maioria das vezes ausentes de instruções para uma administração segura, tem levado ao aumento da ocorrência de toxicidade por vitamina D.(LIM, 2020). Esta condição, que compreende um espectro de complicações assintomáticas a agudas, pode oferecer risco

de vida, e o seu reconhecimento faz-se cada vez mais necessário na prática médica.

Apesar do fato de cerca de 1 milhão de pessoas se encontrarem em situação de deficiência ou insuficiência de vitamina D, a maioria delas em países menos desenvolvidos ou em regiões de maior risco, como abordado anteriormente, um número crescente de indivíduos está exposto a níveis tóxicos de vitamina D, principalmente pelo uso excessivo de suplementos vitamínicos. Dados do Sistema Nacional de Dados de Toxicidade dos Estados Unidos (NPDS) demonstram que entre 2005 e 2011 foram registrados 4535 casos de intoxicação por vitamina D anualmente, em contraste aos anuais 196 casos entre 2000 a 2005 (LIM, 2020).

A toxicidade por vitamina D é geralmente iatrogênica ou devido a overdose por autosuplementação, especialmente quando é possível encontrar tais suplementos em farmácias, supermercados e lojas de suplementos *online.* Seu mecanismo se dá, na maioria das vezes, por excesso de 25(OH)D, a ser convertida em sua forma ativa pela 1a hidroxilase renal. Em raros casos, a produção endógena pode estar aumentada e causar toxicidade. A toxicidade por suplementação é potencializada pela ingestão maior que 4000 IU diários por longos períodos, usualmente anos, valor acima do recomendado pela SBEM para doses de manutenção, na casa de 2000 UI diários resultando em concentrações de 25(OH)D na faixa entre 50-150 ng/mL. (MAEDA,2014) Desta forma, o excesso de vitamina D circulante leva a super ativação do receptor VDR, com aumento da expressão dos genes por ele regulados (LIM, 2020).

Três hipóteses foram formuladas para descrever este fenômeno, sendo (1) aumento da ingestão de vitamina D aumenta a concentração sérica da forma ativa, por um excesso de substrato, (2) a ingestão aumentada satura a capacidade da proteína ligadora de vitamina D, e o excesso de 25(OH)D acaba por ter maior afinidade com o VDR do que os demais metabólitos ou (3) a saturação da VDBP pelos metabólitos da vitamina D acarreta a liberação de 1,25(OH)2D, proporcionando maior estimulação do VDR. (ALSHAHRANI, 2013).

Quanto a sua apresentação clínica, pode ser variável entre disfunções assintomáticas até um distúrbio neuropsiquiátrico ameaçador à vida. A principal alteração encontrada é a hipercalcemia grave, que pode persistir por prolongados períodos. Sua sintomatologia inclui rebaixamento do nível de consciência, coma, psicose, confusão mental, dor abdominal, êmese, polidipsia, anorexia, constipação, pancreatite, hipertensão, redução do intervalo QT, elevação do segmento ST, desidratação e nefrocalcinose (LIM, 2020).

Sendo assim, o tratamento desta situação se dá pela estabilização clínica e redução dos níveis calcêmicos, algo que pode ser demorado pela característica lipossolúvel da vitamina D, acumulando-se no tecido adiposo. (ABBAS, 2016) Hemodiálise pode se fazer necessária, assim como o uso de outras medicações como fenobarbital, cetoconazol que objetivem, neste caso, a redução dos níveis de vitamina D ativa circulantes (LIM, 2020)

CONCLUSÃO

A vitamina D tem chamado a atenção nos últimos tempos devido à sua importância na saúde humana e sua deficiência generalizada na população global. Junto a isso, evidências sugerem que a deficiência de vitamina D pode ter relação com o SARS-CoV 2, no entanto sem tradução em evidências clínicas para seu uso indiscriminado em humanos até o momento.

Tal assunto em destaque, torna obrigatória a realização de mais estudos para compreender esta relação, os impactos e a necessidade da suplementação nesse contexto. É essencial que as informações dadas ao público sejam baseadas em evidências, precisas e oportunas; o que foge disso tem potencial para causar danos. Portanto, é importante cuidado no que se refere à disseminação de notícias sem embasamento científico, auto-suplementação e os seus possíveis riscos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABBAS, M. A. Physiological functions of Vitamin D in adipose tissue. The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology, v. 165, p. 369, 2017.

ALSHAHRANI, F. & ALJOHANI, N. Vitamin D: deficiency, sufficiency and toxicity. Nutrients, v. 5, p. 3605, 2013.

ATZRODT, C. L. *et al*. A Guide to COVID-19: a global pandemic caused by the novel coronavirus SARS-CoV-2. The FEBS Journal, v. 287, p. 3633, 2020.

BERGMAN, P. The link between vitamin D and COVID-19: distinguishing facts from fiction. Journal of Internal Medicine, v. 289, p. 131, 2020.

BILEZIKIAN, J. P. *et al*. MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Vitamin D and COVID-19. European Journal of Endocrinology, v. 183, p. R133, 2020.

BOUILLON, R. *et al*. Optimal vitamin D status: a critical analysis on the basis of evidence-based medicine. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, v. 98, p. E1283, 2013.

CASTRO, L. C. G. DE. O sistema endocrinológico vitamina D. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia, v. 55, p. 566, 2011.

CHAROENNGAM, N. & HOLICK, M. F. Immunologic Effects of Vitamin D on Human Health and Disease. Nutrients, v. 12, n. 7, p. 2097, 2020.

CHRISTAKOS, S. *et al*. Vitamin D: Metabolism, Molecular Mechanism of Action, and Pleiotropic Effects. Physiological Reviews, v. 96, p. 365, 2016.

FERREIRA, E. DOS S. F. *et al*. Posicionamento Oficial da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial e da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia Intervalos de Referência da Vitamina D – 25(OH)D - Atualização 2018. Biblioteca Digital SBPC/ML, 2018. Disponível em: <http://bibliotecasbpc.org.br/index.php?P=4&C=0.2>. Acesso em: 16 set. 2021.

LICHTENSTEIN, A. *et al*. Vitamina D: ações extraósseas e uso racional. Revista da Associação Médica Brasileira, v. 59, p. 495, 2013.

LIM, K. & THADHANI, R. Vitamin D Toxicity. Jornal Brasileiro de Nefrologia, v. 42, p. 238, 2020.

MAEDA, S. S. *et al*. Recomendações da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) para o diagnóstico e tratamento da hipovitaminose D. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia, v. 58, p. 411, 2014.

MAILHOT, G. & WHITE, J. H. Vitamin D and Immunity in Infants and Children. Nutrients, v. 12, p. 1233, 2020.

MARCINOWSKA-SUCHOWIERSKA, E. *et al*. Vitamin D Toxicity-A Clinical Perspective. Frontiers in Endocrinology, v. 9, p. 550, 2018.

MARTINEAU, A. R. *et al*. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. British Medical Jornal, v. 356, p. i6583, 2017.

MOISE, A.& BALESCU-ARION, C. Vitamin D and the Immune System. When? Why? How? CEACR, v. 2, p. 0, 2020.

MOLINA, P. E. Fisiologia Endócrina. Porto Alegre: ARTMED; 2021.

NAGPAL, S. & NA, S.; RATHNACHALAM, R. Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands. Endocrine Reviews, v. 26, p. 662, 2005.

PEREIRA, M. *et al*. Vitamin D deficiency aggravates COVID-19: systematic review and meta-analysis. Critical Reviews in Food Science and Nutrition, p. 1, 2020.

PEREZ, M. O. *et al*. Serum 25-hydroxyvitamin D levels in patients with Granulomatosis with Polyangiitis: association with respiratory infection. Clinics, v. 72, p. 723, 2017.

RAWAT, D. *et al*. “Vitamin D supplementation and COVID-19 treatment: A systematic review and meta-

analysis". Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews, v. 15, p. 102189, 2021.

ROSEN, C. J. *et al*. The nonskeletal effects of vitamin D: an Endocrine Society scientific statement. Endocrine Reviews, v. 33, p. 456, 2012.

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 32

CORRELAÇÃO ENTRE OS NÍVEIS DE VITAMINA D E AS COMPLICAÇÕES DA COVID-19

Palavras-chave: Vitamina D, COVID-19, Pandemia

LEONARDO MARINHO LADIN[1]
GUSTAVO LUIS AMARAL[2]
EDUARDO IAN AMARAL[3]
MARIANNE CALDEIRA DE FARIA SANTIAGO[4]
MILENA FIGUEIREDO DE SOUSA[5]

[1]Discente – Medicina da Faculdade Morgana Potrich.
[2]Discente – Medicina da Faculdade Morgana Potrich.
[3]Discente – Medicina da Faculdade Morgana Potrich.
[4]Docente – Departamento de Medicina da Faculdade Morgana Potrich.
[5]Docente – Departamento de Nutrição da Faculdade Morgana Potrich.

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

O coronavírus é um vírus da família *Coronaviridae*, a qual é responsável por causar infecções respiratórias. Possui este nome devido ao seu perfil encontrado na microscopia, o qual se assemelha a uma coroa. No final do ano de 2019, uma nova variação deste vírus foi descoberta em Wuhan, na China, este provoca a *Coronavirus Disease* 2019 (COVID-19), doença responsável pela pandemia vivida até o presente momento, 2021 (LIMA, 2020).

Durante a pandemia diversos estudos analisaram dados de pacientes contraídos com a COVID-19, como resultado detectou-se uma alta prevalência da deficiência da vitamina D em pacientes considerados grupos de risco para o quadro grave da doença, tais como: idosos, fumantes, pacientes com doenças crônicas, obesos e indivíduos afro-americanos, fazendo-se necessário uma investigação do seu papel como agente terapêutico na COVID-19. Para tal aprofundamento e investigação é necessário medir os níveis séricos de 25-hidroxivitamina D, tanto nos pacientes internados e ambulatoriais nos mais variados estágios da doença, para que identifique a importância ou a necessidade de aumentar ou manter os níveis de 25 (OH) D em uma faixa ideal de 40-60 ng/ml (100-150 nmol/L) (EBADI & MONTANO-LOZA, 2020).

A vitamina D desempenha diversas funções em nosso organismo, possuindo eficácia comprovada em sua ação de hormônio imunomodulador contra infecções respiratórias superiores e apresenta importante ação no tecido pulmonar, podendo promover uma interrupção as respostas hiper inflamatórias e acelerar o mecanismo de cura das áreas afetadas. Com isso, explorar sobre a ação da vitamina D em pacientes com COVID-19 se torna necessária, com o fato que não há medicamento de cura comprovado cientificamente e disponível para o tratamento da doença, o que abre porta para investigação que mudaria a perspectiva da saúde mundial com a possibilidade dessa vitamina alterar o curso da gravidade da doença (MOHAN, *et al.*, 2020).

Por se tratar de uma pandemia, que está ocasionando milhares de óbitos, torna-se importante estudar a correlação entre os níveis de vitamina D e as complicações geradas pela Síndrome Respiratória Aguda Grave Coronavírus 2 (SARS-CoV-2). Dessa forma, o objetivo desse capítulo é descrever, através de uma revisão de literatura atual, sobre os níveis de vitamina D e a sua correlação com as possíveis complicações da COVID-19.

MÉTODO

Trata-se de um levantamento bibliográfico exploratório e descritivo realizado no período de dezembro de 2020 a março de 2021, por meio de pesquisas nas bases de dados: *Scielo*, *PubMed*, *Scopus*, *Bireme*, *Lilacs*, *Science Direct*, livros em meio digital e sites oficiais nacionais e internacionais, como da Organização Mundial da Saúde e do Governo Brasileiro. Foram utilizados os seguintes descritores para a pesquisa bibliográfica: Vitamina D, COVID-19, pandemia, doenças respiratórias e deficiência de vitaminas.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas língua portuguesa, espanhola e inglesa, publicados nos últimos 5 anos e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa. Os critérios de exclusão foram: não aqueles que não abordam a temática e que não atendiam aos demais critérios de inclusão. Em seguida foram selecionados 27 trabalhos para a elaboração desse capítulo.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Pandemia da COVID-19

Pandemia é uma epidemia com um alto poder de se espalhar rapidamente por diversos países e atinge uma grande quantidade de pessoas, como é o caso da pandemia causada pelo Coronavírus (SARS-CoV-2) em 2020. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), o surto da COVID-19 iniciou-se na cidade de Wuhan, província de Hubei na China em dezembro de 2019. Desde então alastrou-se pelo mundo e atingiu diversas populações. Mesmo não havendo estudos que comprovem, aponta-se como o principal local do início do surto o Mercado Atacadista de Frutos do Mar de Wuhan, conhecido pela venda de animais e frutos do mar frescos, no distrito de Jianghan, Wuhan, na província de Hubei, República Popular da China. Sugerem também que os morcegos podem ser os animais responsáveis pela transmissão do vírus aos seres humanos de forma indireta, ou seja, possuindo um hospedeiro intermediário, sendo os humanos hospedeiros finais (WHO, 2021a).

Com base nos últimos dados da OMS, publicado e atualizado no dia 29 de março de 2021, o mundo já alcançou a marca de 126.890.643 casos confirmados (Figura 73.1), 2.778.619 mortes e com 223 países, áreas ou territórios com casos de acordo com a World Health Organization (2020b). Segundo o Ministério da Saúde do Brasil (2021a), o primeiro caso confirmado da doença ocorreu no dia 26 de fevereiro de 2020 em São Paulo, em um homem de 61 anos com histórico de viagem para Itália e, desde então a doença vem crescendo gradativamente. A partir de então, iniciaram-se as primeiras ações governamentais diretamente ligadas à pandemia da COVID-19.

Figura 32.1 Panorama mundial de casos confirmados e óbitos pela COVID-19

Fonte: Organização Mundial da Saúde, 2021.

Passado um ano desde o surgimento do primeiro caso confirmado, o Brasil enfrenta atualmente um de seus piores momentos na pandemia sendo considerado o epicentro mundial da doença, atingindo marcas recordes de casos confirmados e de mortes diárias. No atual cenário, o Brasil alcançou a marca de 12.534.688 casos confirmados, 10.912.941 casos recuperados e 312.206 óbitos conforme os dados do Ministério da Saúde do Brasil (2021b). Nos dias 25 e 26 de março de 2021, o Brasil bateu o recorde de casos confirmados com quase 100 mil e de óbitos que alcançou a marca de 3.650, ambos em 24 horas (**Figura 32.2**).

Figura 32.2 Panorama nacional de casos confirmados e óbitos pela COVID-19

Fonte: Ministério da Saúde, 2021.

Coronavírus

A pandemia causada pela COVID-19 possui como responsável o coronavírus, o qual é um vírus zoonótico, ou seja, um vírus que acomete animais e que pode ser transmitido para os humanos. Este vírus possui o nome de coronavírus devido ao seu perfil microscópico, onde observa-se estruturas que lembram uma coroa de espinhos em sua camada externa. É um RNA vírus da ordem *Nidovirales*, da família *Coronaviridae* e da subfamília *Coronavirinae*. Esta família de vírus, os quais causam infecções respiratórias, foram isolados pela primeira vez no ano 1937 e descritos no ano de 1965 (LIMA, 2020).

Os coronavírus conhecidos até o momento podem ser divididos em três gêneros: α-coronavírus, β-coronavírus e γ-coronavírus, onde se subdividem como: alfa coronavírus HCoV-229E e alfa coronavírus HCoV-NL63, beta coronavírus HCoV-OC43 e beta coronavírus HCoV-HKU1, SARS-CoV, MERS-CoV e SARS-CoV-2, o qual é responsável por gerar a pandemia mundial da COVID-19 (LIMA, 2020b)

Segundo estudos, este vírus possui um alto índice de contágio, além de uma trans-missão rápida, fato este que pode ser observado com a disseminação da COVID-19, o que gerou uma pandemia mundial. Devido essa propagação acelerada por todo o mundo, pesquisas apontam indícios de que o SARS-CoV-2 possui uma capacidade in-comum de transformação e de adaptação, podendo também sofrer mutações e produzir formas variantes (CHAYU, 2021).

Como a maioria dos outros membros da família dos coronavírus, os Betacoronavírus exibem alta especificidade de espécie, mas mudanças genéticas sutis podem alterar significativamente seu tropismo de tecido, gama de hospedeiros e patogenicidade. Um exemplo notável da adaptabilidade desses vírus é o surgimento de doenças zoonóticas mortais na história humana causadas por SARS-CoV e MERS-CoV (HARAPAN, *et al.*, 2020).

Embora a maioria das pessoas com COVID-19 desenvolvam sintomas leves (40%) ou moderados (40%), aproximadamente 15% podem desenvolver sintomas graves que requerem suporte de oxigênio e, cerca de 5% podem apresentar a forma crítica da doença, com complicações como falência respiratória, sepse e choque séptico, trombo-embolismo e/ou falência múltipla de órgãos, incluindo lesão hepática ou cardíaca aguda e requerem cuidados intensivos (BRASIL, 2021c).

A COVID-19 é uma doença que pode apresentar diversos sintomas com diversas intensidades nos indivíduos acometidos por ela. Pode haver casos de pessoas assintomáticas, na qual nota-se resultado positivo para a doença, mas ausência de sintomas; casos de sintomas leves à moderados, onde geralmente identifica-se sintomas como tosse e odinofagia com baixa ou média intensidade, coriza, anosmia, disgeusia, ageusia, mialgia, cefaleia, fadiga, entre outros possíveis; e casos graves onde além dos sintomas citados acima intensificados, pode estar presente dispneia, queda nos níveis de saturação, hipóxia, entre outros sintomas menos comuns (BRASIL, 2021c).

Devido a rápida disseminação da doença por todo o mundo, necessita-se de uma ferramenta para realização de diagnóstico rápida e confiável para diagnosticar a COVID-19. Atualmente as principais ferramentas de diagnóstico disponíveis são baseadas na detecção do antígeno viral, na detecção de anticorpos humanos e na detecção do gene viral, sendo esta última por meio do teste de

reação em cadeia da polimerase de transcrição transversa (RT-PCR) avaliada como a técnica mais confiável e precisa. Outras ferramentas e métodos como os biossensores eletroquí-micos, por exemplo, vêm sendo testados, porém, ainda não estão sendo totalmente usados e/ou comercializados (MAHSHID, *et al*., 2020; YUCE, *et al.*, 2020).

Os tratamentos para COVID-19 dependem do quadro clínico em que se encontra o indivíduo. Em grande parte da população mundial que adoece, observa-se sintomas mais leves, sendo possível realizar o tratamento se recuperando em casa, através de medidas semelhantes às usadas nos casos de gripe, onde recomenda-se manter-se hidrata-do, descansar e caso necessário, o médico pode prescrever medicamentos para o controle de febre e alívio de dores. Para casos mais graves da doença, não há consenso de um tratamento específico que seja considerado totalmente eficaz pelos cientistas (YUCE, *et al.*, 2020, MAHSHID, *et al*., 2020).

Atualmente o FDA (*Food and Drug Administration*), órgão governamental regu-lador ligado ao departamento de saúde dos Estados Unidos da América, autoriza o uso de emergência para dois tratamentos de anti-corpos monoclonais para adultos com casos mais graves, mas não hospitalizados e crian-ças com mais de 12 anos de idade que correm risco de desenvolver quadros mais graves e hospitalização em decorrência da doença (HAVARD, 2021).

Para os casos mais graves da doença, onde apresenta Síndrome Respiratória Aguda Gra-ve (SRAG ou SARS, em inglês, *Severe Acute Respiratory Syndrome*), deve ser buscado atendimento médico imediato, de-vido à necessidade de cuidados mais intensos e hospitalização, onde inicialmente trata-se com grandes quantidades de oxigênio, po-dendo ser necessária uma intubação para oferecer suporte respiratório ao paciente (LANA, 2020).

Em relação a prevenção da doença, muitos especialistas afirmam que a pre-venção é o principal meio para combater a pandemia. Devido à falta de informações relacionadas ao tratamento da doença, a prevenção torna-se fundamental. As formas de transmissão da COVID-19 ainda estão sendo investigadas atualmente, porém, sabe-se que assim como outras gripes que a transmissão geralmente ocorre pelo ar ou pelo contato pessoal com secreções contaminadas (BRASIL, 2021d).

Para a prevenção, as principais recomen-dações são: a higienização das mãos usando água e sabão ou outro higienizador à base de álcool 70% com frequência, onde é valido lembrar que apenas o uso da água é consi-derado ineficaz para promover uma correta higienização; o uso do álcool em gel é eficaz, porém, de acordo com infectologistas, o uso da água e sabão é considerada uma medida mais eficiente; evitar aglomerações de pesso-as e manter o distanciamento social de pelo menos 1 metro em locais públicos ou de pessoas contaminadas, devido à possibilidade de pulverização de pequenas partículas por meio de espirros, tosses ou mesmo ao con-versar que podem estar contaminadas; evitar tocar os olhos, nariz e boca, principalmente quando não estiver com as mãos devida-mente higienizadas, pois o contato com essas regiões que apresentam mucosas, permite a entrada do vírus no corpo, ocasionando uma possível infecção; o uso de máscaras possui como foco as pessoas com sintomas respiratórios como tosse e/ou dificuldade de respirar, profissionais de saúde e pessoas que possuem contato direto com pacientes com sintomas respiratórios (BRASIL, 2021d).

Alguns especialistas e governos recomen-daram o uso de máscaras para a população em geral, devido o resultado de pesquisas que

indicaram que essas impedem por meio de uma barreira física a disseminação de gotículas provenientes do nariz e da boca e que podem contaminar outras pessoas. A máscara deve ser de uso individual, usada de maneira correta, devendo cobrir o nariz e a boca, além de higienizar a mesma após cada uso, caso ela seja reutilizável. Deve-se alertar de que nenhuma medida de proteção dispensa a realização de outras medidas e que devem ser realizadas de formas conjuntas para a potencialização da proteção de si mesmo e da comunidade como um todo (WHO, 2020c).

Devido a situação de pandemia mundial enfrentada nos últimos anos e a ausência de um tratamento eficaz contra a COVID-19, a necessidade de vacinar a população impulsionou o desenvolvimento de vacinas contra o vírus SARS-CoV-2. As vacinas, quando se mostram seguras e eficazes para a população, é uma ferramenta valiosa que mostra uma grande diferença nos quadros de saúde pública, como já foi evidenciado em outras patologias anteriormente. No caso desta doença, a vacina reduz uma grande porcentagem nos números das possíveis complicações, o que está sobrecarregando os sistemas de saúde e causando a maioria das mortes no mundo (WHO, 2020d).

Relação dos níveis plasmáticos de vitamina D e a COVID-19

Em 1922, criou-se o termo "Vitamina D" por McCollum *et al*. (2019), através de estudos que sugeriam a existência de uma vitamina que promove a deposição de cálcio. A vitamina D é uma vitamina solúvel em gordura, e tem como suas principais formas a vitamina D2 (ergocalciferol) e vitamina D3 (colecalciferol)**,** no entanto o metabolismo de ambas as substâncias é semelhante. A vitamina D pode ser ingerida através dos alimentos, mas sua principal fonte de produção é endógena pela pele exposta ao sol (CHANG, 2019).

Biologicamente, ambas as formas de vitamina D são inativas e necessitam passar por duas etapas de hidroxilação que ocorrem no fígado e nos rins. A primeira hidroxilação ocorre no fígado, no carbono 25 para formar 25-hidroxivitamina D, calcidiol. Já a segunda hidroxilação ocorre nos rins, através da hidroxilação no carbono 1 da 25 (OH) D formada no fígado que resulta na forma hormonal ativa de 1,25-dihidroxivitamina D, calcitriol. 1,25 $(OH)_2$ D é a maneira responsável pelas formas biológicas da vitamina D no organismo (CHANG, 2019).

Segundo as organizações médicas internacionais *Endocrine Society, National e International Osteoporosis Foundation e American Geriatric Society,* define-se deficiência de vitamina D como o nível de 25-hidroxivitamina (25 OH D) de menos de 30 ng/mL, uma vez que o recomendado é na faixa preferencial de 40-60 ng/mL, para manter esse nível é reco-mendado uma ingestão de 400 a 1000 Unidades Internacionais (UI) por dia para bebês com menos de um ano, 600 a 1000 UI para crianças e adolescentes de 1 a 18 anos e 1.500 a 2.000 UI para todos os adultos (CHAUHAN, *et al.*, 2021).

No ano de 2020, a Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML), em parceria com a Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) elaboraram um documento que posteriormente foi publicado no periódico *Archives of Endocrinology and Metabolism.* Esse consenso promoveu uma definição mais clara dos valores normais para a população geral, para os indivíduos considerados grupos de risco houve uma alteração em relação ao consenso anterior, aumentando a faixa etária que antes era 60 anos agora passa-se a considerar 65 anos, assim como uma revisão

da lista das doenças osteometabólicas e sistêmicas (**Tabela 32.1**) (FERREIRA, *et al.*, 2017; FERREIRA, *et al.*, 2020).

Tabela 32.1 Modelo de laudo laboratorial para 25-hidroxivitamina D

Recomendações da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/ Medicina Laboratorial (SBPC/ML) e a Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM)

Deficiência	Menor que 20 ng/mL
Valores normais para a população geral	entre 20-60 ng/mL
Valores ideais para população de risco*	entre 30-60 ng/mL
Risco de intoxicação	Maior que 100 ng/mL

Fonte: Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial (2020)

Embora ainda não exista associação comprovada, pesquisas e estudos de curto prazo estão sendo realizados relacionando aos níveis de vitamina D em pacientes com COVID-19. E a publicação desses estudos foi bastante satisfatória, visto que foi possível identificar um nível mais baixo de 25-OHD (25-hidroxivitamina D) nos pacientes acometidos com SARS-CoV-2 com PCR positivo comparando com pacientes com PCR negativo (11,1ng/mL vs 24,6ng/mL). E, justificando tais dados, é possível que a suplementação de vitamina D3 seja importante no tratamento da infecção pelo COVID-19, e na prevenção a forma mais grave da doença, assim como atuar reduzindo a presença do vírus nas vias aéreas superiores e fazendo com que os pacientes sejam menos infec-ciosos, o que justificaria o PCR negativo em pessoas com maiores 25(OH) D (D'AVO-LIO, *et al.*, 2020).

No organismo, a vitamina D desempenha atividades anti-inflamatórias por meio da inibição da produção de interleucinas (IL) IL-1, IL-6, IL-17, fator de necrose tumoral α e interferon γ, assim como o envolvimento de outras vias pró-inflamatórias. Também atua promovendo a indução de peptídeos antimicrobianos, como a catelicidina humana LL-37 e defensinas, aumentando a imunidade celular inata. Nas infecções por COVID-19 a IL-6 parece estar aumentada, e estudos recentes indicam que a vitamina D pode modular essa interleucina (DOURMISHEV, 2021).

A descrição da patologia do COVID-19 relaciona uma interação entre o sistema imunológico e o SARS-CoV2. O calcitriol (1,25-dihidroxivitamina D3) exerce ações no eixo da enzima conversora de angiotensina II e a angiotensina 1-7, ACE2/Ang (1–7)/MasR com expressão aumentada da Enzima conversora da angiotensina 2 (ACED2). Essa proteína (ACE2) é o receptor da célula hospedeira responsável por mediar a infecção por SARS-CoV-2. Com base nisso, evidencia-se um maior risco de infecção. Contudo, a vitamina D possui funções que modulam reações do nosso corpo a uma infecção por meio do sistema imunológico. Abu-Amer e*t al.* (2020) descreveram que a deficiência de vitamina D prejudica a capacidade dos macrófagos de amadurecer, de produzir antígenos de superfície específicos para macrófagos, de produzir a enzima lisossomal fosfatase ácida e de secretar H_2O_2, uma função

integrante de sua função antimicrobiana (ILIE, *et al.*, 2020).

Sinaci *et al.* (2021) realizaram um estudo em que avaliaram os níveis de vitamina D em mulheres grávidas e associaram aos casos leves, moderados e graves da COVID-19. Em seus resultados, apresentaram que os níveis de vitamina D são baixos em mulheres grávidas com COVID-19. Além disso, há uma diferença significativa em relação ao nível de vitamina D e gravidade do COVID-19 em mulheres grávidas, observou-se que todos aqueles que tiveram casos grave foram os pacientes que não tomaram suplementação de vitamina D. A manutenção de um nível adequado de vitamina D pode ser útil como uma abordagem para a prevenção de um curso agressivo da inflamação induzida por este novo coronavírus em mulheres grávidas.

Em um estudo caso-controle realizado por Nimavat *et al.* (2021) associaram os níveis de vitamina D com a doença descrita e de acordo com a gravidade. Em sua conclusão afirma que o nível de vitamina D parece estar fortemente associado à gravi-dade clínica do COVID-19. Após a confir-mação dessa doença, sugere-se que o nível de vitamina D deva ser medido em todos os pacientes e a terapia curativa e preventiva deve ser iniciada.

CONCLUSÃO

Observou-se que, quando os níveis séricos da 25-hidroxivitamina D, um pré-hormônio sintetizado pelo fígado, se encontram em valores abaixo dos recomen-dados, ou seja, uma hipovitaminose em relação à vitamina D, o indivíduo tende a possuir um maior risco às infecções do trato respiratório, como no caso da COVID-19, além de ocorrer uma queda na resposta do sistema imunológico, podendo gerar complicações mais severas.

Sendo assim, correlaciona-se os níveis de vitamina D e uma possível diminuição nas complicações da COVID-19 devido ao aumento da imunidade dos pacientes e uma diminuição de possíveis riscos de infecção e/ou inflamação no trato respiratório.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

CHANG, S.W & LEE, H.C. Vitamin D and health - The missing vitamin in humans. Pediatrics & Neonatology. v. 60, e. 3, p. 237, 2019.

CHAUHAN, K., SHAHROKHI, M., HUECKER, M.R. Vitamina D. [Atualizado em 18 de fevereiro de 2021]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan

CHAYU, Y., JIN, W. Modeling the transmission of COVID-19 in the US – A case study, Infectious Disease Modelling.

D'AVOLIO, A., AVATANEO, V., MANCA, A., CUSATO, J., DE NICOLÒ, A., LUCCHINI, R., *et al*. 25-Hydroxyvitamin D Concentrações são menores em pacientes com PCR positivo para SARS-CoV-2. Nutrientes [Internet] 2020; v. 12, e. 5, p. 1359

DOURMISHEY, L. & GULEVA, D. Ultraviolet diagnostic and treatment modalities in the coronavirus disease 2019 pandemic. Clinics in Dermatology 2021 ISSN 0738-081X

EBADI, M.& MONTANO-LOZA, A. J. Perspective: improving vitamin D status in the management of COVID-19. European Jornal of Clinical Nutrition. 2020 Jun; v. 74, e. 6, p. 856. Epub 2020.

FERREIRA, C.E.S, *et al*. Posicionamento oficial da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML) e da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) sobre intervalos de referência da vitamina D [25(OH)D]. Jornal Brasileiro de Patologia. Médica e Laboratorial. 2017; v. 53, e. 6, p. 377

FERREIRA, C.E.S., MOREIRA, C.A., VASCONCELLOS, L.S. Template for the laboratory's report of 25-hydroxyvitamin D: recommendations form the Brazilian Society of Clinical Pathology/Laboratory Medicine (SBPC/ML) and the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism (SBEM). Jornal Brasileiro de Patologia Médica e Laboratorial, 0;0(0):

HARAPAN, H., *et al*. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A literature review, Journal of Infection and Public Health. V. 13, e. 5, 2020, p. 667.

HARVARD HEALTH PUBLISHING. Treatments for COVID-19. Acesso em: 11 mai. 2021.

ILIE, P.C., STEFANESCU, S. & SMITH, L. The role of vitamin D in the prevention of coronavirus disease 2019 infection and mortality. *Aging Clinical and Experimental Reserch* 32, p. 1195 (2020).

LANA, R. M. *et al*. Emergência do novo coronavírus (SARS-CoV-2) e o papel de uma vigilância nacional em saúde oportuna e efetiva. Cadernos de Saúde Pública [online]. Epub 13 Mar 2020. ISSN 1678-4464. Acesso em: 30 mar. 2021.

LIMA, C.M.A.O. Information about the new coronavirus disease (COVID-19). Radiologia Brasileira [Internet]. 2020 Apr [cited 2021 Mar 10]; v. 53, e. 2, p. V.

MAHSHID, S.S., FLYNN, S.E., MAHSHID, S. The potential application of electrochemical biosensors in the COVID-19 pandemic: A perspective on the rapid diagnostics of SARS-CoV-2. Biosensors Bioelectronics. 2021 Mar 15; 176:112905. Epub 2020 Dec 17.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (BRASIL). Brasil confirma primeiro caso da doença [Acesso em: 29 de mar de 2021]. Disponível em: <https://www.gov.br/pt-br/noticias/saude-e-vigilancia-sanitaria/2020/02/brasil-confirma-primeiro-caso-do-novo-coronavirus>

MINISTÉRIO DA SAÚDE (BRASIL). Painel coronavírus. Atualizada em 28 de março de 2021. [Acesso em: 29 de mar de 2021]. Disponível em: https://covid.saude.gov.br/

MINISTÉRIO DA SAÚDE (BRASIL). Coronavírus (COVID-19). Disponível em: https://corona-virus.saude.gov.br/sobre-a-doenca Acesso em 01 mai. 2021

MINISTÉRIO DA SAÚDE (BRASIL). Coronavírus/Como se proteger? Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus/como-se-proteger> Acesso em: 01 jun. 2021.

MOHAN, M, *et al*. Exploring links between vitamin D deficiency and COVID-19. PLoS Pathog. 2020 Sep 18; v. 16, e. 9.

NIMAVAT, N., *et al*. Vitamin D deficiency and COVID-19: A case-control study at a tertiary care hospital in India. v.68, n.102661, 2021.

SINACI, *et al.*, Impact of vitamin D on the course of COVID-19 during pregnancy: A case control study. The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology. v.213, n.105964, 2021.

W.H.O – WORLD HEALTH ORGANIZATION. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): situation report, 1 [Acesso em: 25 de abr de 2021]. Disponível em: https://www.who.int/docs/default-source/corona-viruse/situation-reports/20200121-sitrep-1-2019-ncov.pdf?sfvrsn=20a99c10_4

W.H.O - WORLD HEALTH ORGANIZATION. COVID-19 Dashboard. Genebra: Organização Mundial da Saúde, 2020. Acesso em: 27 de abr. de 2020 Disponível em:<https://covid19.who.int >

W.H.O - 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 11 mai. 2021.

CAPÍTULO 33

PANDEMIA DA COVID-19 E COMPORTAMENTOS DE RISCO PARA DOENÇAS CARDIOMETABÓLICAS EM ADULTOS

Palavras-chave: Atividade física; Infecções por Coronavirus; Nutrição.

TAYSLA ALBUQUERQUE DE ARAÚJO[1]
TAFNES LAÍS PEREIRA SANTOS DE ALMEIDA OLIVEIRA[2]
RAVI MARINHO DOS SANTOS[2]
MAYARA CONCEIÇÃO BARBOZA DA SILVA[3]
JÉSSICA DE OLIVEIRA CAMPOS[2]
DEYVISON GUILHERME MARTINS SILVA[1]
KAROLAYNE GOMES DE MELO[3]
GABRIELA MARIA DA SILVA[2]
MONIQUE ASSIS DE VASCONCELOS BARROS[4]
VIVIANE DE OLIVEIRA NOGUEIRA SOUZA[5]
JOÃO HENRIQUE DA COSTA SILVA[5]

[1]Discente – Educação Física do Centro Acadêmico de Vitória – Universidade Federal de Pernambuco.
[2]Discente – Doutorado em Nutrição da Universidade Federal de Pernambuco.
[3]Discente – Mestrado em Nutrição, Atividade Física e Plasticidade Fenotípica do Centro Acadêmico de Vitória - Universidade Federal de Pernambuco.
[4]Discente – Pós-doutorado em Nutrição da Universidade Federal de Pernambuco.
[5]Docente – Programa de Pós-graduação em Nutrição, Atividade Física e Plasticidade Fenotípica e do Multicentrico em Ciências Fisiológicas do Centro Acadêmico de Vitória - Universidade Federal de Pernambuco.

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

A COVID-19 é uma doença infecciosa respiratória causada pelo mais recente coronavírus, SARS-CoV-2. Devido a sua alta taxa de disseminação e mortalidade, rapida-mente se tornou uma enfermidade pandê-mica, de caráter emergencial em todo o mundo. Com o intuito de minimizar o avanço da pandemia, os governos em todo o mundo iniciaram uma série de restrições, dentre elas o distanciamento social. Contudo, este cenário tem ocasionado implicações na saúde, na economia e na vida social dos indivíduos (ATALAN, 2021).

Com relação às mudanças no estilo de vida, têm sido observadas significativas modificações nos hábitos alimentares, assim como um aumento desordenado nos índices de sedentarismo (MALTA *et al.*, 2020; SCARMOZZINO, 2020). Sabe-se que o sedentarismo pode ter efeitos negativos tanto para saúde física quanto mental e, quando associado a uma alimentação hipercalórica de baixa qualidade nutricional, eleva os riscos para obesidade. Por outro lado, a prática regular de atividade física e exercícios físicos pode auxiliar no combate de diversas enfermidades, atuando no sistema imune e também na melhoria de comor-bidades como diabetes, obesidade e doenças cardiovasculares (WOODS *et al.*, 2020).

Alguns estudos avaliaram o consumo alimentar autorreferido através de pesquisa online durante o isolamento social provocado pela COVID-19. Nesses estudos, foi observado um aumento da ingestão alimentar de "alimentos confortáveis", tais como o chocolate, sorvete, sobremesas e salgadinhos (SCARMOZZINO; VISIOLI, 2020), como também observado no Brasil, no qual houve um aumento no consumo de ultraprocessados e bebidas alcoólicas (MALTA *et al.*, 2020). Além disso, mudanças no padrão de sono, como a diminuição da sua qualidade, foram observadas neste período, a qual foi associada ao aumento do humor negativo (TARGA *et al.*, 2021) e também alterações nos horários para ir dormir e acordar, sendo este uma hora mais tarde, com aumento de cochilos durante o dia e redução do sono noturno (GUPTA *et al.*, 2020).

Diante do exposto, o objetivo da pesquisa foi identificar os comportamentos de risco para doenças cardiometabólicas durante a pandemia da COVID-19 em adultos residentes no estado de Pernambuco, através da avaliação do estilo de vida e padrão de sono.

MÉTODO

Trata-se de um estudo observacional com delineamento transversal, realizado a partir de pesquisa eletrônica com indivíduos >18 anos, de ambos os sexos, residentes no estado de Pernambuco, no período de julho a agosto de 2020.

A amostra foi selecionada mediante um processo de amostragem não probabilística, a partir da divulgação do estudo em meios virtuais como *Facebook*™, *WhatsApp*™, *Instagram*™. Foram excluídos indivíduos que residiam no exterior; que foram internados durante a pandemia; que apresentaram qualquer distúrbio de ordem psicológica ou comportamental diagnosticado pelo médico; que tivessem realizado procedimento cirúrgico nos últimos 6 meses que poderia interferir no consumo alimentar ou prática de atividade física e aqueles que faziam uso de inibidores do apetite.

As informações foram coletadas a partir de um formulário eletrônico de autopreenchimento via *Google Forms* (Google LLC, *Menlo Park*, CA, EUA), contendo questões sobre as características demográficas, antropomé-

tricas, consumo alimentar, prática de atividade física e sono. A divulgação do ins-trumento foi realizada através das postagens do *link* dos questionários em diversos am-bientes virtuais como *Facebook*™, *Whats-App*™, *Instagram*™. Para evitar a dupli-cidade e a ausência de respostas por pessoa, foi permitido, apenas, avançar a página de respostas do questionário, após o preenchimento de todos os campos requisitados. Uma única resposta por e-mail foi autorizada.

Os dados demográficos foram obtidos através de oito perguntas que caracterizavam os indivíduos quanto ao sexo, idade, estado civil, local de residência e nível de escolaridade. Os dados antropométricos foram obtidos através do peso referido e altura referida. Com essas medidas, foi possível calcular o Índice de Massa Corporal (IMC) e classificar os indivíduos adultos como: Ma-greza (< 18,5 kg/m²), Eutrofia (18,5 a 24,9kg/m²), Pré-obesidade (25 a 29,9 kg/m²), Obesidade grau I (30 a 34,9 kg/m²), Obesidade grau II (35 a 35,9 kg/m²) e Obesidade grau III (Igual ou > 40 kg/m²) (OMS, 1998). Os idosos foram classificados como: Magreza (< 22 kg/m²), Eutrofia (22 a 27 kg/m²) e Excesso de peso (> 27 kg/m²) (LIPSCHITZ, 1994).

As alterações no padrão de sono foram verificadas pela presença de insônia, roncos e agitação. Com relação ao consumo alimentar durante a pandemia provocada pela COVID-19, os participantes foram questionados quanto ao consumo dos seguintes grupos alimentares: arroz, feijão, tubérculos, carnes, ovos, leite e derivados, castanhas e sementes, *fast-food*, doces e sobremesas, embutidos e refrigerantes.

A prática de atividade física foi avaliada com base no questionário de Baecke *et al.* (1982) (BAECKE, *et al.*, 1982). O questionário de Baecke foi formulado originalmente por dezesseis questões. Entretanto, todas as perguntas foram reformuladas e adaptadas para considerarem o cenário atual de pandemia. Assim, o questionário usado neste artigo contou com sete questões sobre a prática, a duração, a frequência e a intensidade da atividade física e do exercício físico durante a pandemia da COVID-19. Para classificação da intensidade foi utilizado o compêndio de atividades físicas de Ainsworth *et al.* (1993) (AINSWORTH *et al.*, 1993).

Inicialmente foi realizada a análise exploratória dos dados para a visualização do padrão de normalidade, através do teste de *Komolgorov-Smirnov*. Em seguida, foi realizada a análise descritiva dos dados, os quais foram expressos em mediana e intervalo interquartil (p25-p75) e em frequências absolutas e relativas, com seus respectivos intervalos de confiança de 95%. Todas as análises foram realizadas por meio do *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Características gerais

A amostra foi composta por 205 participantes, sendo 77,1% (n=158) do sexo feminino com idade mediana de 28 (24-28) anos, solteiros 63,9% (n=131), e que possuem o ensino superior completo 60,5% (n=124). No período da pesquisa, 99,5% (n=204) estavam em distanciamento social, de acordo com a **Tabela 33.1.**

No que diz respeito ao estado nutricional, a maioria dos participantes eram eutróficos (53,2%, n=109). Entretanto, o excesso de peso (sobrepeso e obesidade) esteve presente em 43,4% (n=89) dos participantes (**Tabela 33.1**), resultado próximo ao encontrado (49,5%) em estudo realizado com 14.259 brasileiros ≥18 anos participantes da coorte NutriNet Brasil durante o período de

pandemia da COVID-19. Neste mesmo estudo, indivíduos com excesso de peso (IMC ≥ 25 kg/m²) tinham 1,99 (IC 95%: 1,82-2,18) vezes mais chances de ganho de peso ≥ 2 kg em seis meses, quando comparados aqueles sem excesso de peso (COSTA *et al.*, 2021). Além disso, um estudo de coorte retrospectivo realizado com 684 pacientes hospitalizados com a COVID-19, apontou o excesso de peso (IMC> 25 kg/m²) como fator de risco para mortalidade e intubação (NAKESHBANDI *et al.*, 2020).

Tabela 33.1 Caracterização dos adultos durante o período de pandemia provocado pela COVID-19, Pernambuco, Brasil 2020 (n = 205)

Variáveis	N	%	IC (95%)
Sexo			
Masculino	47	22,9	17,4-29,3
Feminino	158	77,1	70,7-82,6
Idade			
18-25 anos	76	37,1	30,4-44,1
26-35 anos	67	32,7	26,3-39,6
36-45 anos	30	14,6	10,1-20,2
>45 anos	32	15,6	10,9-21,3
Estado civil			
Solteiro	131	63,9	56,9-70,5
Casado	67	32,7	26,3-39,6
Divorciado	4	2,0	0,5-4,9
União estável	3	1,5	0,3-4,2
Nível de educação			
Fundamental incompleto	1	0,5	0,0-2,7
Fundamental completo	6	2,9	1,1-6,3
Médio incompleto	1	0,5	0,0-2,7
Médio completo	15	7,3	4,2-11,8
Superior incompleto	58	28,3	22,2-35,0
Superior completo	124	60,5	53,4-67,2
Estado nutricional			
Baixo peso	7	3,4	1,4-6,9
Eutrofia	109	53,2	46,1-60,2
Excesso de peso (sobrepeso + obesidade)	89	43,4	36,5-50,5

Legenda: IC 95%: Intervalo de Confiança de 95%

Autoavaliação do sono

Quando questionados em relação à qualidade do sono, 85,9% (n=176) dos participantes relataram apresentar dificuldades para dormir, insônia, roncos e/ou agitação durante o sono (**Tabela 33.2**).

Semelhante ao nosso estudo, uma pesquisa indiana realizada de forma *online* durante a pandemia da COVID-19, encontrou alterações no padrão do sono em 16,1% dos indivíduos, os quais relataram que o tempo de sono diminuiu durante esse período (GUPTA *et al.*, 2020). Outro estudo realizado em mais de 49 países identificou em 40% dos indivíduos participantes uma diminuição na qualidade do sono quando comparado com seu padrão antes da pandemia da COVID-19 (MANDELKORN *et al.*, 2021). As alterações do sono encontradas, portanto, no estudo são capazes de configurar o sono como de má qualidade.

A qualidade do sono tem sido apontada como um fator de risco para implicações negativas na saúde. Um estudo apontou que dormir poucas horas por noite pode aumentar o risco de doenças cardiometabólicas, obesidade, distúrbios de humor e cognitivos, e ainda acelerar o envelhecimento celular (MANDELKORN *et al.*, 2021). Além disso, um estudo realizado na Espanha durante a pandemia da COVID-19 demonstrou que as alterações no sono estão relacionadas ao humor negativo (TARGA *et al.*, 2021).

Tabela 33.2 Autoavaliação da qualidade do sono dos adultos durante o período de pandemia provocado pela COVID-19, Pernambuco, Brasil 2020 (n = 205)

Variáveis	N	%	IC (95%)
Autoavaliação do Sono			
Alterações no sono*	176	85,9	80,3-90,3
A pandemia não alterou o sono	29	14,1	9,7 - 19,7

*Inclui dificuldades para dormir, insônia, roncos e/ou agitação durante o sono.

Legenda: IC 95%: Intervalo de Confiança de 95%.

Consumo alimentar

A **Tabela 33.3** mostra as características do consumo alimentar dos adultos durante a pandemia da COVID-19. Observou-se que grande parte dos participantes relatou não apresentar modificações no consumo de vegetais, frutas e legumes (55,1%; n=113), arroz (75,1%; n=154), feijão (75,1%; n=154); batata doce, inhame e macaxeira (61,5%; n=126), carne vermelha (65,9%; n=135), peixe (56,1%; n=115), ovos (58%; n=119) e leite e derivados (61,5%; n=126). Contudo, é importante ressaltar que 18% (n=37) e 21% (n=43) dos participantes apresentaram uma redução no consumo de carne vermelha e peixe, respectivamente. Além disso, também foi observado um aumento no consumo de ovos (51%; n=60) e de leite e derivados (22%; n=45).

Em relação ao consumo de doces, 37% (n=76) dos participantes relataram um aumento no consumo desses alimentos, bem como no consumo de castanhas e sementes (22,9%; n=47) durante o período de pandemia. Também foi observada uma redução no consumo de embutidos (25,9%; n=53), *fast-food* (32,2%; n=66) e refrigerantes (26,3%; n=54) pelos participantes.

Tabela 33.3 Características do consumo alimentar dos adultos durante o período de pandemia provocado pela COVID-19, Pernambuco, Brasil 2020 (n = 205)

Grupo alimentar	Não consome			Não mudou			Aumentou			Diminuiu		
	N	%	IC 95%	N	%	IC 95%	N	%	IC 95%	N	%	IC 95%
Vegetais, frutas e legumes	3	1,5	0,3-4,2	113	55,1	48,0-62,1	47	22,9	17,4-29,3	42	20,5	15,2-26,7
Arroz	6	2,9	1,1-6,3	154	75,1	68,6-80,9	14	8,8	5,3-13,5	27	13,2	8,9-18,6
Feijão	4	2,0	0,5-4,9	154	75,1	68,6-80,9	16	7,8	4,5-12,4	31	15,1	10,5-20,8
Batata doce, inhame e macaxeira	13	6,3	3,4-10,6	126	61,5	54,4-68,2	26	12,7	8,5-18,0	40	19,5	14,3-25,6
Carne vermelha	14	6,8	3,8-11,2	135	65,9	58,9-72,3	19	9,3	5,7-14,1	37	18,0	13,0-24,0
Peixe	30	14,6	10,1-20,2	115	56,1	49,0-63,0	17	8,3	4,9-12,9	43	21,0	15,6-27,2
Ovos	6	2,9	1,1-6,3	119	58,0	51,0-64,9	60	29,3	21,1-36,0	20	9,8	61,0-14,7
Leite e derivados	7	3,4	1,4-6,9	126	61,5	54,4-68,2	45	22	16,5-28,2	27	13,2	8,9-18,6
Castanhas e sementes	55	26,8	20,9-33,4	87	42,4	35,6-49,5	16	7,8	4,5-12,4	47	22,9	17,4-29,3
Doces[a]	11	5,4	2,7-9,4	71	34,6	28,1-41,6	76	37,1	30,4-44,1	47	22,9	17,4-29,3
Embutidos[b]	43	21,0	15,6-27,2	71	34,6	28,1-41,6	38	18,5	13,5-24,5	53	25,9	20,0-32,4
Fast-food[c]	21	10,2	6,5-15,2	69	33,7	27,2-40,6	49	23,9	18,2-30,3	66	32,2	25,9-39,1
Refrigerante	72	35,1	28,6-42,1	45	22,0	16,5-28,2	34	16,6	11,8-22,4	54	26,3	20,5-32,9

[a] Inclui chocolate, sorvete e guloseimas em geral. [b] Inclui presunto, salame, salsicha, hambúrguer, mortadela. [c] Inclui pizza, coxinha e cachorro-quente

Legenda: IC 95%: Intervalo de Confiança de 95%

A pandemia da COVID-19 resultou em mudanças no estilo de vida da população. Sabe-se que o consumo alimentar inadequado associado ou não a quadros de ansiedade devido ao cenário atual representam um importante fator de risco cardiometabólico (MATTIOLI *et al.*, 2020). Os resultados sugerem um aumento no consumo de doces, sendo esses considerados um marcador de hábitos alimentares inadequados, que quando ingeridos em excesso, podem estar associados a desordens cardiometabólicas (CICERO *et al.*, 2021). A literatura aponta que, o estado emocional parece estar correlacionado ao aumento na ingestão de doces, uma vez que o medo de contaminação e o estresse provocado pela pandemia favorecem a ingestão de "*comfort foods*", ou seja, de alimentos como

chocolate, sorvete e bebidas açucaradas (JANSSEN *et al.*, 2021).

O aumento no consumo de doces tem sido relatado por estudos que investigam o consumo alimentar durante a pandemia (BONACCIO *et al.*, 2021; CICERO *et al.*, 2021). Um estudo realizado com adultos na zona rural da Itália observou um aumento de 4,2% no consumo diário de doces, bem como no aumento do consumo de carboidratos e lipí-dios, o que resultou em uma redução da qualidade da dieta dos participantes durante o período de pandemia (CICERO *et al.*, 2021). Um estudo conduzido na Itália, observou um aumento na ingestão de chocolates entre os indivíduos que apresentaram alteração no consumo alimentar (BONACCIO *et al.*, 2021). Na Alemanha e Dinamarca foi observado aumento no consumo de ultra-processados e uma diminuição na ingesta de alimentos frescos, assim como na Eslovênia (JANSSEN *et al.*, 2021).

Entretanto, também foram observadas alterações consideradas benéficas, entre as quais se destacam o aumento no consumo de castanhas e sementes e a redução no consumo de embutidos, *fast-food*, e refrige-rantes, sendo esse um comportamento que contribui para a proteção contra as doenças cardiometabólicas (SILVA *et al.*, 2021). Um maior consumo de castanhas também foi observado em estudo anterior (KAYA, 2021). Esse aumento pode ser explicado pelos efeitos psicológicos causados pela pandemia, levando alguns indivíduos a mudarem seus hábitos nutricionais.

A diminuição na ingestão de embutidos pode estar associada às questões socioeco-nômicas como também a um consumo "*comfort food*" (DE LIMA, 2021). Diferente desse estudo, um outro estudo realizado no Brasil verificou que a maioria dos indivíduos referiu não consumir refrigerante, tendo uma menor porcentagem de consumo naqueles que re-feriram ainda ingerir a bebida (DA COSTA MAYNARD *et al.*, 2020).

Os resultados encontrados para o consumo de carne vermelha, peixe, ovos e leite e derivados, sugerem uma modificação no consumo de alimentos fontes de proteína durante o período de pandemia. A diminuição no consumo de peixes também foi encontrada em estudo anterior, na qual grande parte relatou ser decorrente do aumento do preço (MANDAL *et al.*, 2021). Não foi observada uma diferença signifi-cativa no consumo de carne antes e durante a pandemia na Áustria, Reino Unido e Polônia, entretanto houve um aumento na ingestão de ovos e laticínios (SKOTNICKA *et al.*, 2021). No norte da Itália foi investigado os hábitos alimentares durante a quarentena e foi constatado um aumento significativo no consumo de vegetais frescos, laticínios, ovos, embutidos e uma redução semanal de pescados e legumes (CICERO *et al.*, 2021).

Prática de atividade física e exercício físico

Com relação à prática de atividade física e do exercício físico durante o período de pandemia de COVID-19, 43,4% (n=89) dos participantes se consideraram “pouco ativo”. No entanto, 85,9% (n=176) relataram terem “praticado atividade física” durante a pandemia. A intensidade “moderada” (90,9%; n=160) foi a predominante reportada. A duração “mais de duas horas” correspondeu a 56,6% (n=116) e a frequência “duas vezes” por semana representou 36,6% (n=75) do total da amostra. Cabe destacar que mais da metade dos participantes 51,7% (n=106) relataram “diminuição” da prática de atividade física, (**Tabela 33.4**).

Tabela 33.4 Descrição da prática de atividade física e de exercício físico de adul-tos durante durante o período de pandemia provocado pela COVID-19, Pernambuco, Brasil 2020 (n = 205)

Variáveis	N	%	IC (95%)
Em relação a AF, você se considera:			
Ativo	25	12,2	8,0- 17,5
Inativo	48	23,4	17,8- 29,8
Moderadamente ativo	32	15,6	10,9- 21,3
Muito ativo	11	5,4	2,7- 9,4
Pouco ativo	89	43,4	36,5- 50,5
Prática de AF durante a pandemia			
Sim	176	85,9	9,7-19,7
Não	29	14,1	80,3- 90,3
Intensidade da AF			
Leve	9	5,1	2,4- 9,5
Moderado	160	90,9	85,7- 94,7
Vigoroso	7	4,0	1,6- 8,0
Duração da AF por semana			
Não realiza	29	14,1	9,7- 19,7
Menos de 2 horas ao dia	60	29,3	23,1- 36,0
Mais de 2 horas ao dia	116	56,6	49,5- 63,5
Frequência de AF por semana			
Não realiza	29	14,1	9,7- 19,7
2 vezes	75	36,6	30,0- 43,6
3 vezes	34	16,6	11,8- 22,4
4 vezes ou mais	67	32,7	26,3- 39,6
Prática de AF e EF			
Aumentou	44	21,5	16,0- 27,7
Diminuiu	106	51,7	44,6- 58,7
Não mudou	55	26,8	20,9- 33,4
AF: Atividade Física. EF: Exercício Físico			

Legenda: IC 95%: Intervalo de Confiança de 95%

A atividade física pode ser entendida como qualquer movimento corporal humano que culmine em um gasto energético acima dos níveis de repouso (PIERCY *et al.*, 2018). Em relação aos quesitos: intensidade, duração e frequência semanal foi verificado que boa parte dos participantes se adequou às recomendações internacionalmente sugeridas de atividade física, sobre intensidade (moderada a vigorosa), duração (sessenta minutos ou mais) e frequência semanal (duas a três vezes) (BAENA-MORALES *et al.*, 2021; POLERO *et al.*, 2021). Um estudo comparou os riscos de hospitalização e morte de 48.440 indivíduos adultos ativos e inativos, fisicamente, diagnosticados com COVID-19. Como resultado, os indivíduos fisicamente inativos apresentaram riscos de hospitalização

e morte por COVID-19 maiores do que os indivíduos fisicamente ativos (SALLIS *et al.*, 2021).

Quanto à realização de exercício físico constatou-se uma diminuição na realização. Exercícios físicos são atividades sistematizadas, planejadas e seguidas de um objetivo específico, que necessitam da utilização de ambientes diferenciados como academias e clubes para serem praticadas com segurança (JONGENEEL-GRIMEN *et al.*, 2014). Um estudo transversal realizado com 45.161 brasileiros no ano de 2020, também demonstrou que a prática de exercícios físicos diminuiu. Neste estudo, a prática de exercício físico reduziu de 30,1%, antes, para 12,0% durante a pandemia (IC 95%: 11,1-12,9). O maior percentual de queda esteve entre os adultos jovens (18 a 29 anos), que reduziram a prática de exercícios de 32,6% para 10,9%. (IC95%: 9,6-12,5) (MALTA *et al.*, 2020). Assim, para essas questões, os relatos respondidos foram condizentes e concomitantes com a situação de fechamento de diferentes áreas de lazer como parques, academias, praças, praias e clubes (HONEY-ROSÉS *et al.*, 2020).

Tomados em conjunto, estes dados relativos ao comportamento físico dentro do contexto da pandemia apontam para desfechos clínicos pouco favoráveis. Um estudo de revisão apontou mecanismos fisiopatológicos através dos quais doenças crônicas se estabelecem a partir do comportamento sedentário. Dentre eles, estavam a pobre atividade muscular, dispêndio energético reduzido, aumento da atividade do sistema nervoso simpático, aumento da inflamação, disfunção endotelial, baixa tensão de cisalhamento e redução da produção de óxido nítrico; mecanismos cuja existência foi mediada pelo comportamento sedentário e que repercutiram sobre órgãos como pâncreas, músculo esquelético, rins, artérias, cérebro, fígado e vesícula biliar, culminando, finalmente, em doenças cardiovasculares, diabetes, câncer, obesidade, ansiedade e depressão (CHANDRASEKARA, 2021). A **Figura 33.1** mostra o resumo gráfico com os principais resultados encontrados neste estudo.

Figura 33.1 Resumo gráfico dos principais resultados encontrados no estudo

Fonte: Araújo *et al.* (2021).

CONCLUSÃO

A pandemia da COVID-19 promoveu alterações no sono e aumento no consumo de doces em indivíduos adultos no estado de Pernambuco. Apesar de estar presente na rotina dos pernambucanos, a prática de atividade física diminuiu durante a pandemia da COVID-19 e a realização de exercício físico esteve ausente durante este período.

Dessa forma, é preocupante a frequência dos comportamentos de risco observado neste estudo, uma vez que podem levar a prejuízos na saúde geral do indivíduo, contribuir com o desenvolvimento de doenças cardiometabólicas tais como a obesidade, hipertensão e diabetes, além de aumentar o risco de infecção e complicações por COVID-19.

Portanto, a presente pesquisa é uma relevante fonte de informação e pode con-

tribuir para o desenvolvimento de ações voltadas para melhoria da saúde, alimentação, prática de atividade física e hábitos de sono de adultos durante o período de pandemia da COVID-19, bem como estratégias para o período pós-pandemia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AINSWORTH, B. E. *et al.* Compendium of physical activities: classification of energy costs of human physical activities. Medicine and science in sports and exercise, v. 25, p. 71, 1993.

ATALAN, A. Correspondence about "Is the lockdown important to prevent the COVID-19 pandemic? Effects on psychology, environment and economy-perspective". Annals of Medicine and Surgery, v. 65, p. 102232, 2021.

BAECKE, J. A. H. *et al.* A short questionnaire for the measurement of habitual physical activity in epidemiological studies. The American journal of clinical nutrition, v. 36, p. 936, 1982.

BAENA-MORALES, S. *et al.* Physical activity recommendations during the COVID-19 pandemic: a practical approach for different target groups. Nutrición Hospitalaria, v. 38, p. 194, 2021.

BONACCIO, M. *et al.* Changes in ultra-processed food consumption during the first Italian lockdown following the COVID-19 pandemic and major correlates: results from two population-based cohorts. Public Health Nutrition, v. 24, p. 1, 2021.

CHANDRASEKARAN, B. & GANESAN, T. B. Sedentarism and chronic disease risk in COVID 19 lockdown–a scoping review. Scottish Medical Journal, v. 66, p. 3, 2021.

CICERO, A. F. G. *et al.* COVID-19-related quarantine effect on dietary habits in a northern italian rural population: Data from the brisighella heart study. Nutrients, v. 13, p. 309, 2021.

COSTA, C. DOS S. *et al.* Body weight changes in the NutriNet Brasil cohort during the covid-19 pandemic. Revista de Saúde Pública, v. 55, p. 1, 2021.

DA COSTA MAYNARD, D. *et al.* Consumo alimentar e ansiedade da população adulta durante a pandemia do COVID-19 no Brasil. Research, Society and Development, v. 9, p. e4279119905, 2020.

DE LIMA MEDEIROS, M.& MASCARENHAS, R. G. T. Comportamento do Consumidor Durante a Pandemia de COVID-19. Management in Perspective, v. 2, p. 4, 2021.

GUPTA, R. *et al.* Changes in sleep pattern and sleep quality during COVID-19 lockdown. Indian journal of psychiatry, v. 62, p. 370, 2020.

HONEY-ROSÉS, J. *et al.* The impact of COVID-19 on public space: an early review of the emerging questions–design, perceptions and inequities. Cities & Health, p. 1, 2020.

JANSSEN, M. *et al.* Changes in food consumption during the COVID-19 pandemic: analysis of consumer survey data from the first lockdown period in Denmark, Germany, and Slovenia. Frontiers in nutrition, v. 8, p. 60, 2021.

JONGENEEL-GRIMEN, B. *et al.* The relationship between physical activity and the living environment: a multi-level analyses focusing on changes over time in environmental factors. Health & place, v. 26, p. 149, 2014.

KAYA, S. *et al.* Evaluation of the effects of fear and anxiety on nutrition during the COVID-19 pandemic in Turkey. Public Health Nutrition, v. 24, p. 282, 2021.

LIPSCHITZ, D. A. Screening for nutritional status in the elderly. Primary Care: Clinics in Office Practice, v. 21, p. 55, 1994.

MALTA, D. C. *et al.* A pandemia da COVID-19 e as mudanças no estilo de vida dos brasileiros adultos: um estudo transversal, 2020. Epidemiologia e servicos de saude : revista do Sistema Unico de Saude do Brasil, v. 29, p. e2020407, 2020.

MANDAL, S. C. *et al.* The impact of the COVID-19 pandemic on fish consumption and household food security in Dhaka city, Bangladesh. Global Food Security, v. 29, p. 100526, 2021.

MANDELKORN, U. *et al.* Escalation of sleep disturbances amid the COVID-19 pandemic: A cross-sectional international study. Journal of Clinical Sleep Medicine, v. 17, p. 45, 2021.

MATTIOLI, A. V. *et al.* COVID-19 pandemic: the effects of quarantine on cardiovascular risk. European journal of clinical nutrition, v. 74, p. 852, 2020.

NAKESHBANDI, M. *et al.* The impact of obesity on COVID-19 complications: a retrospective cohort study. International Journal of Obesity, v. 44, p. 1832, 2020.

PIERCY, K. L. *et al.* The physical activity guidelines for Americans. Jama, v. 320, p. 2020, 2018.

POLERO, P. *et al.* Physical activity recommendations during COVID-19: Narrative review. International journal of environmental research and public health, v. 18, p. 65, 2021.

SALLIS, R. *et al.* Physical inactivity is associated with

a higher risk for severe COVID-19 outcomes: a study in 48 440 adult patients. British journal of sports medicine, p. 1, 2021.

SCARMOZZINO, F.& VISIOLI, F. Covid-19 and the subsequent lockdown modified dietary habits of almost half the population in an Italian sample. Foods, v. 9, p. 675, 2020.

SILVA, D. C. G. DA *et al.* Degree of food processing and its relationship with overweight and body adiposity in Brazilian adults. Revista de Nutrição, v. 34, p. e200135, 2021.

SKOTNICKA, M. *et al.* Dietary Habits before and during the COVID-19 Epidemic in Selected European Countries. Nutrients, v. 13, p. 1690, 2021.

TARGA, A. D. S. *et al.* Decrease in sleep quality during COVID-19 outbreak. Sleep and Breathing, v. 25, p. 1055, 2021.

WOODS, J. A. *et al.* The COVID-19 pandemic and physical activity. Sports Medicine and Health Science, v. 2, p. 55, 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation on Obesity. Geneva: World Health Organization, 1998. ISBN: 9241208945. ISSN: 0512-3054.

CAPÍTULO 34

PANDEMIA DAS DESIGUALDADES E INIQUIDADES EM SAÚDE

Palavras-chave: COVID-19; Pandemia; Desigualdades.

GENILSON GAUDÊNCIO DOS SANTOS[1]

[1]Enfermeiro – Especialista em Enfermagem do Trabalho pela Universidade Cândido Mendes. Discente do curso de Ciências Biológicas da Universidade Estadual da Paraíba.

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

O conceito de equidade em saúde implica na diminuição das diferenças evitáveis e injustas ao mínimo possível, o termo tem um horizonte e um fim ético e moral, dessa forma tem-se discutido as diferenças em saúde entre segmentos da população mapeando as disparidades por classe social por idade, sexo, raça/cor, mostrando que são diferentes as formas em que as pessoas adoecem e morrem.

Estas desigualdades também se dão no acesso aos serviços de saúde, às necessidades de cada um tem um grau diferente e não são iguais, nesse caso precisa-se atender a cada um conforme o grau de sua necessidade. Não deve atender igualmente os desiguais para não resultar na manutenção das desigualdades, portanto atender a todos de uma mesma maneira pode continuar mantendo as desigualdades. Porque todos não são iguais e nesse caso necessitam de atendimentos distintos para que se possa atender a cada um conforme o grau de sua necessidade. Necessidade esta que é diferente para cada um. E atender conforme o grau de suas necessidades poderá esmaecer as desigualdades, ou seja, a igualdade pode não ser justa.

O conceito de iniquidade em saúde está ligado diretamente com injustiça social, em um determinado momento no contexto da pandemia do coronavírus, à medida que há um avanço na produção do conhecimento científico, se iniciou um debate acerca dos grupos de risco. Enfatizando que a COVID-19, afeta pessoas e grupos populacionais de formas distintas. Quando se considera os pilares da Saúde Coletiva, é sabido que isso não se deve apenas em virtude de aspectos eminentemente biológicos, considerando, o conceito de vulnerabilidades.

Já o conceito de grupos de risco é bastante utilizado em saúde coletiva, ele permite que seja identificado uma probabilidade maior da ocorrência de um problema de saúde em um determinado grupo.

Diante destes e outros motivos, a presente pesquisa teve por objetivo investigar as desigualdades e iniquidades em saúde no cenário de pandemia da COVID-19 em uma concepção ampliada de saúde, populações vulneráveis e vulnerabilidade, à luz dos determinantes sociais da saúde.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa de caráter exploratório, pois em um levantamento bibliográfico prévio constatou-se a falta de abordagem do tema proposto. Desse modo, entende-se que o presente estudo poderá dar uma contribuição no sentido de permitir, posteriormente, um estudo mais amplo dos aspectos relacionados às desigualdades e iniquidades em saúde. O estudo foi realizado no período de março a agosto de 2021, por meio de pesquisas em artigos científicos disponível na internet. Foram utilizados os descritores: COVID-19, Pandemia, Desigualdades. Desta busca foram encontrados 10 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos em português publicados no período de janeiro de 2020 a agosto de 2021 e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, estudos do tipo revisão, metanálise que foram disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após os critérios de seleção restaram 03 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando:

descrever os subtítulos ou pontos que foram mencionados na discussão ou, com base na âncora teórica (Pandemia das desigualdades e iniquidades em saúde sob a luz dos determinantes sociais da saúde).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Equidade, iniquidade e desigualdades em saúde na pandemia

Desde o surgimento do coronavírus na cidade de Wuhan em 2019, o mundo vive uma pandemia que evidencia a desigualdade social, expondo grupos à vulnerabilidade e, assim, iniciou-se um debate acerca dos grupos de risco. Hoje, sabemos que a COVID-19, afeta pessoas e grupos populacionais de formas distintas. Quando se observa os pilares da Saúde Coletiva, sabe-se que isso não se deve apenas em virtude de aspectos eminentemente biológicos, pois é considerado, também, a existência de desigualdades e vulnerabilidades dos grupos populacionais e de grupos profissionais.

A equidade nada mais é do que a diminuição das diferenças injustas que podem ser evitadas.

Quando fala-se de desigualdades de acesso, significa que nas diferentes dificuldades que os indivíduos tem de adentrar aos serviços de saúde e receberem atendimento adequado. Essas desigualdades de acesso podem ser observadas quando estudamos os indivíduos em seus aspectos raça, cor, sexo, gênero, classe social, opção sexual e grau de escolaridade. Muitos desses indivíduos dado

Á suas particularidades e diferenças (por ser homem, por ser mulher, por sua opção sexual, por ser negro entre outras diferenças, não se sentem pertencer ao ambiente dos serviços de saúde.

O conceito de iniquidade em saúde está ligado, diretamente, com a injustiça social. Em um determinado momento, no contexto da pandemia do coronavírus, à medida que avançamos na produção do conhecimento científico, iniciou-se um debate acerca dos grupos de risco. Quando consideramos as estruturas da Saúde Coletiva, concebemos que essa questão não é essencialmente biológica, uma vez que, entendemos o conceito de vulnerabilidades.

As desigualdades em saúde na pandemia referente aos grupos de risco têm relação com a ocorrência de um problema de saúde em um determinado grupo. Por exemplo o acometimento de hipertensos e diabéticos com a forma grave da COVID-19 é um fator que confere risco a este grupo de indivíduos que são portadores de hipertensão e diabetes.

As desigualdades em saúde na pandemia se dão de várias maneiras: por pertencer a um grupo de vulnerabilidade social, de vulnerabilidade patológica, ou de vulnerabilidade profissional.

A desigualdade e vulnerabilidade no isolamento domiciliar

No combate à pandemia do coronavírus a principal medida adotada para evitar a alta velocidade de transmissão do vírus é o isolamento domiciliar. O Ministério da Saúde orienta e estabelece o isolamento total das pessoas com sintomas respiratórios, mesmo que ainda não tenham o diagnóstico da COVID-19 confirmado.

Desta forma, a principal medida adotada para contenção da transmissibilidade do coronavírus é o isolamento domiciliar da pessoa com qualquer sintoma respiratório, apresentando febre ou não (BRASIL, 2020).

Esses sintomas respiratórios são: tosse seca, odinofagia ou dispneia o. A orientação

é: todas as pessoas diagnosticadas com Síndrome Gripal deverão realizar isolamento domiciliar por até 14 dias, considerando, principalmente, a abordagem sindrômica, ou seja, a presença de sintomas (BRASIL, 2020).

As desigualdades e vulnerabilidades no tocante ao isolamento domiciliar perpassam pelo fato de que existem várias pessoas em situação de rua, por exemplo, que, durante essa situação de vulnerabilidade social, encontram-se sem casa e, assim, ficam expostas e entregues à própria sorte, sem nenhum tipo de proteção própria ou de suporte para outras que se encontram infectadas e doentes.

Existem outras situações de desigualdades e vulnerabilidades na concepção do isolamento domiciliar, como a pobreza extrema e as famílias numerosas que vivem em moradias inadequadas em cômodos muito pequenos nas comunidades e periferias das grandes cidades. Nessa ocasião, mesmo considerando as regras e instruções do isolamento domiciliar que é preconizado, essas pessoas continuam vulneráveis, pois dividem o mesmo cômodo da casa com todos da família sem a possibilidade de isolamento e proteção das demais pessoas que residem junto.

É pertinente considerar que, para contenção e disseminação da doença, é recomendada, como medida protetiva e efetiva, a lavagem das mãos com água e sabão e o uso de álcool em gel para higiene pessoal e comunitária. É válido salientar que esses materiais são escassos em áreas de extrema pobreza. Outra observação relevante é que a infraestrutura das casas nas comunidades é precária e se amontoam em valados e becos, dificultando o distanciamento social entre pessoas no combate à disseminação do vírus.

A desigualdade e vulnerabilidade dos profissionais de saúde

Os profissionais da área de saúde constituem também um grupo vulnerável diante da pandemia do coronavírus, uma vez que, a atuação na linha de frente no combate à pandemia da COVID-19 deu-se antes mesmo que existissem vacinas, ou seja, não tiveram o direito de ficar em casa para cum-prir isolamento social e evitar sua própria contaminação com o vírus.

A desigualdade determina a forma como cada categoria de trabalhadores da Saúde é atingida pelo novo coronavírus no Brasil. Expostos ao contágio na linha de frente do combate ao novo coronavírus, os técnicos e auxiliares sentem, de forma desproporcional e alarmante, os efeitos da pandemia. São mais de 1,3 milhão de técnicos e quase 420 mil auxiliares de Enfermagem, que realizam cuidados essenciais em unidades de saúde e não contam com a retaguarda assistencial e financeira para mitigar os efeitos da COVID-19 sobre si e seus familiares (MINAYO & PINHEIRO, 2020).

Diante do exposto. o número de profissionais da saúde que se contaminaram é exacerbado e o número de óbitos deles, em especial os profissionais de Enfermagem, soma o maior número de vítimas que foram a óbito na área de saúde no Brasil. Esses profissionais tiveram que enfrentar o medo de se contaminar e contaminar seus familiares, muitos perderam a vida no combate à pandemia. Ademais, os danos psicológicos na saúde desses profissionais são irreparáveis.

São tempos difíceis para os profissionais de saúde. Todos estão sob a mesma tempestade participando do mesmo esforço

coletivo para não deixar a população à deriva. A desigualdade social encontrada no Brasil é um terreno fértil para a disseminação da COVID-19, dificultando o isolamento social, restringindo acesso a insumos básicos para higiene e proteção, e dificultando a própria assistência aos serviços de Saúde (MINAYO& PINHEIRO, 2020).

Desigualdade e vulnerabilidade das pessoas com comorbidades

As comorbidades são as doenças de base que podem ser classificadas como fatores de agravo para determinadas doenças, como da COVID-19, com maior probabilidade de suceder as formas mais graves e letais. São elas quaisquer doenças crônicas, síndromes, ou que causem imunossupressão, sendo as mais comuns: hipertensão, diabetes, asma e obesidade. Esses grupos de pessoas estão vulneráveis ao vírus, pois têm maior probabilidade de atingir o estado mais crítico da doença, e assim, precisarem de tratamentos invasivos, como intubação e uso de um leito na unidade de terapia intensiva.

CONCLUSÃO

A pandemia da COVID-19 exacerbou as desigualdades e vulnerabilidades existentes entre as classes sociais, profissionais e grupos de risco em um país que está entre os mais desiguais do mundo em distribuição de renda.

O presente estudo observou que é crucial a situação dos profissionais de saúde no Brasil que estão na linha de frente no combate à pandemia e mantém o sistema de saúde funcionando. Entre os fatores que foram observados se destaca às más condições laborais, falta de equipamentos de proteção individual adequado, a fragilidade dos vínculos empregatícios e os baixos salários.

Dentre os profissionais da saúde em vulnerabilidades no combate da pandemia da COVID-19, destacam-se os profissionais de enfermagem que são os mais afetados, pois, são eles que mais tem contato com o paciente e recebem os mais baixos salários comparando com outros profissionais da saúde.

A pandemia da COVID-19 é na atualidade o maior desafio para os profissionais da saúde, que não mediram esforços para atender os pacientes acometidos da COVID-19 em todos os níveis de assistência e complexidade. Eles foram chamados de anjos e de heróis, mas, muitos deles reivindicam melhores condições de trabalho e salários dignos que é o mínimo diante desse estado de calamidade sanitária que o mundo vive.

Constatou-se a falta de abordagem do tema proposto, desse modo, entende-se que a presente pesquisa poderá dar uma contribuição no sentido de permitir, posteriormente, um estudo mais amplo dos aspectos relacionados às desigualdades e iniquidades em saúde. Ademais, outros estudos no campo da saúde pública no tocante a determinantes sociais da saúde na pandemia, podem ser bastante interessantes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BRASIL. Portaria nº 454, de 20 de março de 2020. Declara em todo território nacional, o estado de transmissão comunitária do coronavírus (COVID-19). Diário Oficial da União: seção 1, ano 139, n. 55, p. 1. Brasília, 2020. Acesso em 01 de set. 2021. Disponível em:https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/portaria-n-454-de-20-de-marco-de-2020-249091587

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Primária à Saúde. Protocolo de Manejo Clínico do Coronavírus (COVID-19) na Atenção Primária à Saúde. Versão 7. Brasília: Abril, 2020. Acesso em 27 de Ago. de 2021. Disponível em: https://saude.rs.gov.br/upload/arquivos/202004/14140606-4-ms-protocolomanejo-aps-ver07abril.pdf

MINAYO, M. C. S. F & PINHEIRO, N, Pandemia exacerba desigualdades na Saúde. Ciência & Saúde Coletiva [online]. v. 25, n. 9 [Acessado 6 agosto 2021], p. 3555.

CAPÍTULO 35

A IMPORTÂNCIA DA ASSOCIAÇÃO ENTRE O ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL (AVC) E O COVID-19

Palavras-chave: Covid-19; AVC; Alterações Neurológicas

MARIA CLARA MARQUES MENDONÇA MARTINS[1]
PÉRICLES JORGE RAPOSO GUIMARÃES [2]
HERMANN SILVA BRITO LIMA BUARQUE DE GUSMÃO[3]
ANA LUÍSA DO AMARAL PEREIRA BRANDÃO [4]
ROBERT ANDRADE CUNHA[2]
RICARDO BRUNO ARAÚJO NUNES[2]
CHRISTIAN CLEBER MAUX CALHEIROS[2]

[1]Discente – Centro Universitário CESMAC, Maceió/AL.
[2]Discente – Centro Universitário Tiradentes (UNIT), Maceió/AL.
[3]Discente – Universidade Federal de Alagoas, Maceió.
[4]Discente – Faculdade Pernambucana de Saúde, Recife.

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

A infecção causada pelo coronavírus 2019 (COVID-19) é uma doença com potencial grave, causada por um novo coronavírus denominado síndrome respiratória aguda grave por coronavírus 2 (SARV-CoV-2), (BERGER, 2020).

A doença teve seu início documentado em dezembro de 2019, com vários casos de pneumonia de causa desconhecida confirmados em Wuhan, China, que foram posteriormente confirmados em outras partes do mundo, causando uma pandemia global. No momento em que este capítulo foi escrito, a pandemia afetou, ao menos 210 países, com mais de 219 milhões de casos confirmados e mais de 4,5 milhões de mortes. Na maioria dos pacientes, a doença é caracterizada por febre, tosse seca, dispneia e hipóxia, e as radiografias de tórax ou tomografias computadorizadas mostram características de pneumonia intersticial.

No entanto, a COVID-19 não é apenas uma doença respiratória, mas também afeta outros órgãos, incluindo o cérebro (NANNONI *et al.*, 2020). Nesse contexto, destaca-se o acidente vascular cerebral (AVC), que é um dos maiores causadores de morbimortalidade ao longo do mundo, tornando-se assim um grande problema à saúde pública, além de ser uma das principais causas de incapacidade temporária ou permanente. O AVC isquêmico secundário a COVID-19 grave é comum e fatal quando aparece. Os pacientes com COVID-19 grave eram mais propensos a ter complicações com AVC isquêmico e isso estava associado a taxas de mortalidade mais altas (ZHANG *et al.*, 2021). Esses eventos vêm sendo cada vez mais documentados, tanto em pacientes com comorbidades pré-existentes como em pacientes sem fatores de risco cardiovasculares (CLAIRE, 2020).

Portanto, é necessário ressaltar a respeito da fisiopatologia, que apesar de não ter uma definição certa, há algumas teorias. O primeiro mecanismo está relacionado com a ativação da via de coagulação com elevação do D-dímero e fibrinogênios causado pelo SARS-CoV-2. Já no segundo mecanismo, o SARS-CoV-2 se liga aos receptores da enzima de conversão de angiotensina (ACE2) nas células endoteliais, gerando uma resposta inflamatória maciça, aumentando a vasoconstrição e, consequentemente levando a danos no órgão-alvo e acidente vascular cerebral.

Por fim, o último mecanismo que leva ao acidente vascular cerebral isquêmico (AVCI) está relacionado com a ativação contínua e descontrolada do sistema imunológico causada pela infecção viral, com subsequente liberação excessiva de citocinas (WOOL & MILLER, 2020; AGHAGOLI *et al.*, 2020; ZHANG *et al.*, 2021; NANNONI *et al.*, 2021). Essas citocinas promovem a aterosclerose, que é a ruptura da placa e trombose sobreposta. Entretanto, apesar de haver teorias, a literatura até então publicada tem se limitado a estudos de coorte observacionais, relato de casos e série de casos, sendo necessário maior aprofundamento na temática (CLAIRE, 2020).

A partir disso, esse capítulo tem como objetivo analisar as associações existentes entre o AVC e o COVID-19, a fisiopatologia e sua aplicabilidade.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa de literatura realizada no mês de março de 2021 por meio de pesquisas nas bases de dados PubMed. Foram utilizados os descritores: Covid-19 e *Stroke*, associados ao operador booleano AND. Desta busca foram encon-

trados 536 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos publicados no período de 2020 a 2021 e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, estudos do tipo revisão e metanálise, 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, sem restrições quanto ao tipo de idioma.

Após os critérios de seleção restaram 22 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A partir dos resultados obtidos na pesquisa acerca do COVID-19 e o AVC, pôde-se encontrar diversas evidências e exemplos de estudos que comprovam a correlação entre essa infecção e seu acometimento vascular cerebral. Segundo a Organização Mundial do AVC, o COVID-19 pode realmente aumentar o risco de AVC isquêmico devido ao estado de hipercoagulabilidade e aos efeitos no sistema cardiovascular associados a uma forma grave de infecção viral (FISHER, 2020).

Múltiplos fatores de risco associados com o SARS-CoV-2 e seu desenvolvimento podem contribuir para o aumento da gravidade e início mais precoce do AVC isquêmico agudo, incluindo hipercoagulabilidade generalizada, resposta imune desregulada levando à síndrome de liberação de citocinas, danos às células endoteliais levando a aumento da inflamação e trombose, desregulação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, efeito citotóxico direto no sistema nervoso relacionado à captação do receptor da enzima de conversão 2 (ACE-2) do vírus SARS-CoV-2, hipoxemia relacionada à insuficiência cardiorrespiratória, e desarranjos metabólicos (ZAKERI *et al.*, 2021).

Existem três mecanismos fisiopatológicos que estão associados com o COVID-19 e o quadro de acidente vascular cerebral.

O primeiro mecanismo fisiopatológico está ligado com a ativação da via de coagulação com dímero-D e fibrinogênio elevados, esta é uma característica comum de muitos indivíduos com infecção grave por COVID-19. Essa coagulopatia, denominada coagulopatia induzida por sepse (SIC), está relacionada à resposta inflamatória sistêmica induzida por infecção e pode contribuir para o aumento do risco de trombose e acidente vascular cerebral. A hipercoagulação pode levar ao acidente vascular cerebral isquêmico, promovendo tromboembolismo venoso e embolia paradoxal, fato que poderia explicar o acidente vascular cerebral por oclusão de grandes vasos em jovens sem fatores de risco vascular, onde a ruptura da placa ou trombose in situ parece menos provável (NANNONI *et al.*, 2021).

O segundo mecanismo fisiopatológico tem haver no modo como o SARS-CoV-2 consegue entrar nas célula. O SARS-CoV-2 se liga à enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2). Essa ligação é pelo menos 10x mais forte do que a de outros vírus SARS, o que pode ser um fator essencial que influencia as taxas de infecção por COVID-19 mais altas em humanos (KEMPURAJ *et al.*, 2020). Esse receptor é expresso nos pulmões, coração, rins e endotélio vascular. A invasão viral direta de células endoteliais causa uma inflamação ou também chamada de endotelite. Além disso, a ligação do SARS-CoV-2 ao receptor ACE-2 causa uma depleção de sua disponibilidade por meio de endocitose e, em última análise, uma regulação negativa do sistema renina-angiotensina (SRA). Na verdade, a geração

sem oposição da Angiotensina II, não mais contrabalançada pela Angiotensina 1-7, piora a lesão pulmonar e também é responsável pela disfunção endotelial em órgãos como o coração e o cérebro. Isso pode resultar em aumento da atividade simpática, perda da autorregulação da pressão arterial e vasoconstrição com subsequente isquemia de órgãos (NANNONI *et al.*, 2021).

Por fim, o último mecanismo fisiopatológico, está relacionado com os pacientes que desenvolveram o quadro grave da doença. Esses pacientes demonstraram níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias como as interleucinas (IL): IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17 e o fator de necrose tumoral (TNF-α). Níveis elevados de citocinas causam inflamação e hipercoagulabilidade em pacientes com COVID-19, o que pode ser atribuído a várias razões. Primeiro, as citocinas interagem com o sistema de coagulação como IL-1, IL-6 e TNF-α, fato que facilita a liberação do fator tecidual (FT), que ativa a via extrínseca da coagulação. Além disso, promovem a expressão do PAI-1, o que resulta na inibição do sistema de fibrinólise. Além disso, os níveis de inibidores da via do FT e antitrombina estão diminuídos em um ambiente inflamatório, o que provoca a ativação do sistema de coagulação.

Em segundo lugar, as citocinas interagem com os NETs. Estudos anteriores indicaram que as citocinas promovem a formação de NET, que desencadeia as vias de coagulação extrínseca e intrínseca, resultando na geração de trombina. Terceiro, quando promovido por IL-1β, IL-8 e TNF-α, as células sanguíneas como os eritrócitos, leucócitos e linfócitos expõem a fosfatidilserina (PS) à sua membrana externa, o que leva a um estado hipercoagulável. Em resumo, infere-se que os níveis elevados de citocinas em pacientes com COVID-19 e a subsequente ativação do sistema de coagulação levam à EIA (ZHANG *et al.*, 2021).

Um estudo de coorte retrospectivo constatou que um grupo de 1.916 adultos, tratados para COVID-19 em 2 hospitais de Nova York, que 1,6% do total sofreu um acidente vascular cerebral isquêmico. Em comparação, a taxa de AVC entre pacientes com influenza entre 2016 e 2018 foi de 0,2%. O tempo médio desde o início dos sintomas do COVID-19 até o AVC foi de 16 dias. (WOOL, 2021).

Outros dois estudos realizados por (SIEPMANN *et al.*, 2021) reafirmam a análise, em que um deles foi um estudo observacional de coorte multicêntrico envolvendo 165 pacientes, em quatro hospitais participantes na Saxônia e Alemanha para caracterizar pacientes consecutivos com COVID-19, confirmado em laboratório e que sofreram AVC agudo durante a hospitalização, no qual resultou uma taxa geral de acidentes vasculares cerebrais de 4,2%. Já o segundo, foi uma pesquisa sistemática da literatura que identificou dois estudos observacionais envolvendo 576 pacientes com a infecção, confirmados em laboratório e obteve-se uma incidência de 2,6% o que equivale a 15 pacientes relatados como tendo um acidente vascular cerebral relacionado à hospitalização por COVID-19.

Algumas características mais comuns nas clínicas de pacientes que desenvolveram o AVC após terem se contaminado com COVID 19 são a hipertensão, o diabetes *mellitus* e a hiperlipidemia. Os sintomas relacionados com o COVID nesses pacientes foram a febre, os sintomas respiratórios agudos e a dispneia. Alguns sintomas típicos do COVID-19 não foram apresentados, ou seja, não havia os sintomas respiratórios agudos e a infecção respiratória ocasionada pelo COVID-19 foi detectada acidentalmente na tomografia e radiografia, antes mesmo de ter sido feito o teste para o vírus (GOH *et al.*, 2020).

Os AVC, especialmente aqueles que são causados pela oclusão de grandes vasos, estão associados a certas condições pré-trombóticas, e a subsequente imobilidade e hospitalização de emergência podem fazer com que haja o aumento dos riscos de complicações trombóticas. Diante do exposto, o medicamento a ser escolhido para os casos de condições trombóticas vai depender das diretrizes e preferências institucionais, mas a alteração farmacocinética causada pelo COVID nesses pacientes deve ser levada em conta. (MA *et al*., 2021).

Esse fato levanta a questão: saber se o rastreamento da infecção por COVID-19 de rotina é realmente necessário para pacientes com AVC sem sintomas. Isso ocorre principalmente quando o mecanismo do AVC não está tão claro ou, ainda, não possui os fatores de risco cardiovascular tradicionais. Além disso, é particularmente difícil observar os sinais de AVC isquêmico em pacientes que estão gravemente enfermos com COVID-19. Esses pacientes são frequentemente intubados e sedados, o que pode mascarar suas características clínicas (YAGHI *et al.*, 2020).

CONCLUSÃO

Diante de todo o exposto e, com base na revisão integrada de literatura realizada, pode-se concluir, por meio de abundantes indícios que há uma associação entre o acidente vascular cerebral e o COVID-19, por meio de três mecanismos fisiopatológicos que evidenciaram esta relação.

Assim, é necessário aprofundar a respeito da correlação entre essas duas mazelas, com objetivo de reduzir a taxa de mortalidade dos pacientes acometidos pelas duas doenças.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGHAGOLI, G. *et al.* Neurological Involvement in COVID-19 and Potential Mechanisms: A Review. Neurocritical care, v. 34, p. 1062, 2021.

AMEZCUA, J.M.G. *et al.* COVID-19-Induced Neurovascular Injury: a Case Series with Emphasis on Pathophysiological Mechanisms. SN comprehensive Clinical Medicine, v. 2, p. 2109, 2020.

BERGER, J. R. COVID-19 and the nervous system. Journal of NeuroVirology, v. 26, p. 143, 2020.

BEYROUTI, R. *et al.* Characteristics of ischaemic stroke associated with COVID-19. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, v. 91, p. 889, 2020.

ELLUL, M A. *et al.* Neurological associations of COVID-19. The Lancet Neurology, v. 19, p. 767, 2020.

FOTUHI, M. *et al.* Neurobiology of COVID-19. Journal of Alzheimer's Disease, v. 76, p. 3, 2020.

GARG, RAVINDRA K. Spectrum of Neurological Manifestations in covid-19: A review. Neurology India, v. 68, p. 560, 2020.

GOH, C. *et al.* COVID-19 and ischemic stroke: a systematic review and meta-summary of the literature. Journal of thrombosis and thrombolysis, v. 50, p. 587, 2020.

KEMPURAJ, D. *et al.* COVID-19, Mast Cells, Cytokine Storm, Psychological Stress, and Neuroinflammation. The Neuroscientist, v. 26, p. 402, 2020.

LEIRA, E C. *et al.* Preserving stroke care during the COVID-19 pandemic: potential issues and solutions. American Academy of Neurology, v. 95, p. 124, 2020.

MA, A. *et al*. Stroke and Thromboprophylaxis in the Era of COVID-19. Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases, v. 30, 2021.

MaRKUS, H.S & BRAININ, M. *et al.* COVID-19 and stroke-A global World Stroke Organization perspective. International Journal of Stroke, v. 15, p. 361, 2020.

MORASSI, M. *et al.* Stroke in patients with SARS-CoV-2 infection: case series. Journal of Neurology, v. 8, p. 2185, 2020.

NANNONI, S. *et al.* Stroke in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. International Journal of Stroke, v. 16, p. 137, 2021.

SAGRIS, D. *et al.* COVID-19 and ischemic stroke. European Journal of Neurology, v. 00, p. 1, 2021.

SIEPMANN, T. *et al.* Increased risk of acute stroke among patients with severe COVID-19: a multicenter study and meta-analysis. European Journal of Neurology, v. 28, p. 238, 2021.

SPENCE, J. D. *et al.* Mechanisms of Stroke in COVID-19. Cerebrovascular diseases, v. 49, p. 451, 2020.

TREJO-GABRIEL-GALÁN, JM. Stroke as a complication and prognostic factor of COVID-19. Neurología, v. 35, p. 318, 2020.

VOGRIG, A. *et al.* Stroke in patients with COVID-19: Clinical and neuroimaging characteristics. Neuroscience letters, v. 743, 2021.

WOOL, G D & MILLER, J L. The Impact of COVID-19 Disease on Platelets and Coagulation. Phatobiology: Journal of Immunopatho-logy, molecular and cellular biology, v. 88, p. 15, 2021.

ZAKERI, A. *et al.* Ischemic stroke in COVID-19-positive patients: an overview of SARS-CoV-2 and thrombotic mechanisms for the neurointerventionalist. Journal of Nuerointerventional Surgery, v. 13, p. 202, 2021.

ZHANG, S. *et al.* COVID-19 and ischemic stroke: Mechanisms of hypercoagulability (Review). International Journal of Molecular Medicine, v. 47, p. 21, 2021.

YAGHI, S. *et al.* SARS-CoV-2 and Stroke in a New York Healthcare System. Stroke, v. 51, p. 2002, 2020.

FISHER, M. The global impact of COVID-19 on stroke, 2020. Disponível em: <https://www.world-stroke.org/about-wso/presidents-platform/the-global-impact-of-covid-19-on-stroke-survey-report-from-prof-marc-fischer-wso-president-elect#>. Acesso em: 10 setembro. 2020.

CAPÍTULO 36

SÍNDROME DE GUILLAIN BARRÉ EM DECORRÊNCIA DA COVID-19: REVISÃO DE LITERATURA

Palavras-chave: Acute polyradiculoneuritis; Guillain-Barré syndrome;Neurological; SARS-CoV-2

ALEXNALDO BATISTA DA SILVA JÚNIOR[1]
DAVI DE SOUZA CAMARA[2]
VICTOR MOTA MACIEL[2]

[1]Discente – Medicina da Universidade Federal do Norte do Tocantins.
[2]Discente – Medicina do Centro Universitário Aparício Carvalho – Porto Velho (RO).

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

A síndrome de Guillain-Barré (SGB) é um quadro imunomediado agudo caracterizando uma polirradiculoneuropatia que pode ser ocasionado por quadros bacterianos como *Campylobacter jejuni* ou virais, Epstein-Barr ou influenza.

No ínicio de 2019, foi identificado em Wuhan, China, um novo patógeno coronavírus, presente em amostras de lavado broncoalveolar obtidas de pacientes com pneumonia, denominado síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2), o qual é responsável por causar a doença COVID-19. Tal doença possui como consequência de seu mecanismo fisiopatológico um clássico quadro de pneumonia e outros acometimentos ao sistema respiratório, que ocasionam diversos danos ao organismo durante o acometimento viral. A maioria dos pacientes que adquiriram a forma grave da doença evoluíram com o quadro de síndrome pós COVID, sendo definido como uma sequela tardia do vírus.

Dito isso, está sendo necessário a realização de vários estudos, a fim de elucidar o mecanismo causador das sequelas pós infecção, especialmente nos pacientes que evoluíram para a forma grave, mas também naqueles que adquiriram quadros leves a moderados (KILINC *et al*., 2020). Dentre as sequelas pós COVID que estão em destaque, a Síndrome de Guillain-Barré entra como a grande incógnita para os cientistas.

O objetivo deste capítulo é determinar, através da revisão de literatura, se há existência de associação causal entre o SARS-CoV-2 e o surgimento da síndrome de Guillain-Barré (SGB).

MÉTODO

O presente trabalho trata-se de uma revisão de literatura realizada no período do mês de agosto no ano de 2021, realizado por meio de pesquisas realizadas nas bases de dados PubMed, não sendo utilizado outras bases de dados e pesquisas. Foram utilizados os descritores: *Acute polyradiculoneuritis, Guillain-barré syndrome, Neurological* e SARS-CoV-2. Através dessa busca foram encontrados dez artigos que se enquadravam aos descritores e ao tema proposto, posteriormente submetidos aos critérios de seleção estabelecidos para pesquisa.

Os critérios de inclusão foram a seleção de artigos nos idiomas português e inglês, os quais foram publicados no período de 2020 a 2021, que abordavam as temáticas propostas para esta revisão de forma coerente e que contribuísse para a comunidade cientifica. Além disso, os estudos do tipo: relato de caso, metanálise, revisão de literatura e protocolos clínicos foram incluídos na construção deste capítulo.

Como forma de seleção para os critérios de exclusão foram os artigos disponibilizados na forma de resumo, os quais não foram considerados com embasamento necessário para acréscimo no presente estudo.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

De acordo com Keddie *et al.*, 2021, um estudo realizado no Reino Unido mostrou que entre abril e maio de 2020 ocorreram entre 4.000 e 6.000 casos de COVID-19 por dia. Já em relação aos casos de SGB, o número de casos foi consideravelmente menor, inclusive em relação ao período entre 2016 e 2019, totalizando 219 casos de SGB nos meses de março, abril e maio de 2020, e uma média de 361 casos em todo o período entre 2016-19.

A partir de Takehisa Hirayama *et al.*, 2020, foi exposto que no Japão o número de casos notificados de SGB entre março e abril de 2020 foram cinco vezes maiores que o

relatado nos últimos 3 anos. Whittaker *et al*. observaram que a SGB associada à infecção por SARS-CoV-2 se manifesta principalmente como fraqueza dos membros inferiores e parestesia. Junto a isso, alguns autores relataram o desenvolvimento em conjunto de sintomas neurológicos e respiratórios em pacientes com COVID-19 e SGB.

De acordo com o Ministério da Saúde, o diagnóstico da SGB é feito através da análise da sintomalogia associado aos critérios clínicos sugestivos e essenciais, análise de líquido cefalorraquidiano (LCR) e eletroneuromiografia. Os critérios clínicos utilizados para elucidar o diagnóstico são divididos em sugestivos e essenciais.

Para confirmação do quadro é necessário a presença de: dois critérios essenciais e presença de pelo menos três critérios sugestivos, além da ausência de situação que exclua o diagnóstico de SGB; análise de liquor e estudo eletroneurofisiológico compatíveis com a doença. Já os sugestivos são subdivididos em clínicos, análise de LCR e estudo eletrofisiológico, já os essenciais não possuem subdivisão, dando enfoque apenas na presença de fraqueza progressiva de um ou mais membros ou músculos cranianos podendo ser de paresia leve até plegia e na hiporreflexia e arreflexia distal de graus variáveis.

Os critérios clínicos sugestivos de SGB são: a) Sinais sensitivos leves a moderados; b) Dor; c) Progressão dos sintomas ao longo de 4 semanas; d) Demonstração relativa de paresia de membros, podendo ser relativa; e) Disfunção autonômica; f) Ausência de febre no início do quadro. A análise do líquor consiste na presença de altas taxas de proteínas e presença de menos de 10 células/mm^3. O estudo eletroneurofisiológico consiste na presença da redução da velocidade de condução motora em dois ou mais estruturas nervosas, prolongamento da latência motora distal e onda-F ou até mesmo ausência e bloqueio da condução do potencial nos compartimentos neurais.

A síndrome respiratória causada por coronavirus 2 (SARS-CoV-2) é caracterizada por sintomas típicos como febre, resfriados, dores de garganta, diarreia e sintomas respiratórios. Entretanto, a presença de sintomas atípicos, como cefaleias, tontura, convulsões, anosmia, acidente vascular cerebral e rebaixamento da consciência levanta o questionamento sobre um possivel comprometimento neural causado pela doença COVID-19. Em estudos realizados, foram relatados casos de SGB pós COVID-19, além de achados anatomopatológicos que apontaram graus de comprometimentos cerebelar. Alguns estudos apontam que essa relação é possível por mecanismos de comprometimento da barreira hematoencefálica, através de receptores ECA2, que permitem a entrada e ação do SARS-CoV-2 no sistema nervoso (COLLANTES *et al.,* 2020) (WANG *et al.,* 2020). Achados como edema ao redor das pequenas veias do cérebro, tecido cerebral ligeiramente edematoso, desmielinização de fibras nervosas e degeneração neural focal reforçam essa hipótese de relação causal de SGB.

A respeito da tempestade de citocinas liberadas durante a COVID-19, estudos apontam que elas podem causar neurotoxicidade, atuando também na barreira hematoencefálica. As citocinas liberadas, tais como IL-6, IL-1 beta e TNF alfa podem ser neurotóxicas diretamente, mediar ou mesmo inibir a lesão de células do SNC (AGHAGOLI *et al*., 2020). Entretanto, ainda se faz necessária a realização de estudos que possam elucidar a maneira pela qual as citocinas causam dano direto ao SNC.

CONCLUSÃO

Portanto, esta revisão indica que a COVID-19 pode estar relacionada de forma indireta com o surgimento da Síndrome de Guillain-Barré, tendo em vista as inúmeras lesões neurológicas que ocorrem com a progressão da doença, principalmente nos pacientes graves.

Apesar do diagnóstico de SGB se fazer necessário com a realização de exames complementares como a punção do líquido cefalorraquidiano (LCR) e eletroneuromiografia, os critérios de exclusão e inclusão foram os principais meios de associação entre SGB e COVID-19. Ademais, os critérios de inclusão se mostram positivos em pacientes com COVID-19 e os critérios de exclusão se mostraram ausentes.

Assim, o médico deve estar atento e ciente das sequelas que possam ocorrer após o acometimento por SARS-CoV-2, bem como a própria Síndrome de Guillain-Barré. Assim, se faz necessária a realização de exames específicos em paciente que manifestarem critérios que indiquem a presença de SGB, para que haja diagnóstico preciso e o tratamento adequado possa ser instituído precocemente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGHAGOLI, G; *et al.* Neurological Involvement in COVID-19 and Potential Mechanisms: A Review. Neurocritical Care Society, v.34, p1062 2021.

BELTRAME, A; Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Síndrome de Guillain-Barré. Ministério da Saúde. Disponível em: https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2015/novembro/20/MINUTA-de-Portaria-SAS-PCDT-Guilain-Barr-ATUALIZADO-11-11-2015.pdf. Acesso em: 14/09/2021.

COLLANTES, M. E. V; *et al.* Neurological Manifestations in COVID-19 Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. The Canadian Journal of Neurological Sciences. v. 48, p.66, 2020.

ELLUL, M. A; *et al.* Neurological associations of COVID-19. Lancet Neurology. v.19, p.767, 2020.

HIRAYAMA, T. *et al.* Guillain-Barré syndrome after COVID-19 in Japan. British Medical Association Case Reports, v. 13, p. e239218, 2020.

KEDDIE, S; *et al.* Epidemiological and cohort study finds no association between COVID-19 and Guillain-Barré syndrome. Brain, v. 144, p. 682, 2021.

KILINC, D. *et al.* Guillain-Barré syndrome after SARS-CoV-2 infection. European Journal of Neurology, v. 27, p. 1757, 2020.

SCHEIDL, E. *et al.* Guillain-Barré syndrome during SARS-CoV-2 pandemic: A case report and review of recent literature. Journal of the Peripheral Nervous System, v. 25, p. 204, 2020.

WANG, F. *et al.* Long-Term Respiratory and Neurological Sequelae of COVID-19. Medical Science, v. 26, p. e928996, 2020.

WHITTAKER, A. *et al.* Neurological manifestations of COVID-19: A systematic review and current update. Acta Neurológica Scandinavica.v.142: p14–22. 2020.

Índice remissivo

A
Acute polyradiculoneuritis, 309
Aleitamento Materno, 240
Alterações Gastrointestinais, 128
Alterações Neurológicas, 303
Anosmia, 161
Anticorpos monoclonais, 142
Antimicrobianos;, 192
Atividade física, 286
Avaliação de eficácia-efetividade de intervenções., 142
AVC, 303
C
Centro cirúrgicos, 111
Complicações, 52
Coronavírus, 76, 128, 171, 204
COVID-19, 15, 22, 35, 52, 61, 68, 83, 94, 106, 117, 128, 134, 171, 192, 204, 222, 240, 258, 276, 297
D
Desafios., 134
Desigualdades, 297
Diabetes, 76
Doença por coronavírus 2019 (COVID-19), 9
Doenças cardiovasculares, 28, 258
Doenças crônicas, 83
E
Encefalite aguda., 15
F
Fator de risco, 35
Fertilidade masculina, 117
Fisiopatologia, 222
Função Pulmonar, 52
G
Gravidez;, 68
Guillain-Barré syndrome;Neurological, 309
H
Histopatologia, 222
I
Infecção coronavírus, 213
Infecções pelo coronavírus, 28
Infecções por Coronavirus, 286
Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde, 106
Infertilidade masculina., 117
L
Lesões de pele, 94
M
Manejo Clínico,, 232
Manifestações cutâneas, 94
Manifestações Cutâneas, 171
Manifestações cutâneas associadas à Covid-19, 22
Manifestações dermatológicas infectovirais, 22
Microbiota intestinal, 128
N
Nutrição, 286
O
Obesidade;, 35
P
Pacientes Imunodeprimidos, 184
Pandemia, 76, 150, 276, 297
Parosmia, 161
Pediatria, 9
Políticas públicas, 134
Prevenção., 204
Procedimentos cirúrgicos eletivos, 111
Profissionais de saúde, 213
Programa, 111
R
Resistência, 192
Reumatologia, 61
S
Sars-cov 2, 266
SARS-CoV-2, 15, 28, 106, 142, 150, 258, 309
Saúde mental, 68, 213
Saúde Mental, 9
Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo, 232
Síndrome Pós-COVID, 52
Sistemas de Saúde, 61
Suplementação, 250

T

Telemedicina;, 44
Tele-UTI, 44
Terapia intensiva, 232
Transmissão Vertical de Doenças Infecciosas, 240
Transtornos do olfato, 161

U

UTI eletrônica, 44

V

Vacina, 204
Vacinação, 184
Vacinas-Covid, 150
Vitamina C, 250
Vitamina D, 266, 276