COVID-19:

A doença que movimentou a ciência

Edição 4

ORGANIZADORES
CAMILLA CASTRO DE ALMEIDA
GUILHERME BARROSO L. DE FREITAS

EDITORA PASTEUR

Covid 19 - A doença que movimentou a ciência

Edição IV

Organizadores

Camilla Castro de Almeida
Guilherme Barroso L. De Freitas

2022

2022 by Editora Pasteur
Copyright © Editora Pasteur

Editor Chefe:

Dr Guilherme Barroso Langoni de Freitas

Corpo Editorial:

Dr. Alaercio Aparecido de Oliveira
(Faculdade INSPIRAR, UNINTER, CEPROMEC e Força Aérea Brasileira)
Dra. Aldenora Maria Ximenes Rodrigues
MSc. Bárbara Mendes Paz
(Universidade Estadual do Centro-Oeste - PR)
Dr. Daniel Brustolin Ludwig
(Universidade Estadual do Centro-Oeste - PR)
Dr. Durinézio José de Almeida
(Universidade Estadual de Maringá - PR)
Dr. Everton Dias D'Andréa
(University of Arizona/USA)
Dr. Fábio Solon Tajra
(Universidade Federal do Piauí - PI)
Francisco Tiago dos Santos Silva Júnior
(Universidade Federal do Piauí - PI)
Dra. Gabriela Dantas Carvalho
Dr. Geison Eduardo Cambri
MSc. Guilherme Augusto G. Martins
(Universidade Estadual do Centro-Oeste - PR)
Dr Guilherme Barroso Langoni de Freitas
(Universidade Federal do Piauí - PI)
Dra. Hanan Khaled Sleiman
(Faculdade Guairacá - PR)
MSc. Juliane Cristina de Almeida Paganini
(Universidade Estadual do Centro-Oeste - PR)
Dr. Lucas Villas Boas Hoelz
(FIOCRUZ - RJ)
MSc. Lyslian Joelma Alves Moreira
(Faculdade Inspirar - PR)
Dra. Márcia Astrês Fernandes
(Universidade Federal do Piauí - PI)
Dr. Otávio Luiz Gusso Maioli
(Instituto Federal do Espírito Santo - ES)
Dr. Paulo Alex Bezerra Sales
MSc. Raul Sousa Andreza
MSc. Renan Monteiro do Nascimento

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

F866 FREITAS, GUILHERME BARROSO LANGONI DE
Covid 19 - A doença que movimentou a ciência
FREITAS, G.B.L. de & ALMEIDA, C.C. - Irati: Pasteur, 2022.
1 livro digital; 238 p.; ed. IV

Modo de acesso: Internet
ISBN 978-65-815-4918-3
https://doi.org/10.29327/562204
1. Medicina 2. Ciências da Saúde 3. COVID-19
I. Título.

CDD 610

CDU 61

PREFÁCIO

As doenças ocasionadas por coronavírus não são exclusividade dos últimos 2 anos. Tivemos o risco de pandemia mundial em 2002, a qual conseguiu ser controlada, e antes disso países, principalmente asiáticos, convivem com esse vírus circulante em animais selvagens e em pequenos surtos endêmicos. Portanto, compreender o ciclo viral, mutações, tratamentos avaliados, desfechos clínicos e modos de prevenção, são essenciais para evitarmos novas pandemias com altas mortalidades, como a observada desde o início de 2020. Atualmente, estamos numa fase com cepas circulantes com menor letalidade, porém com alta transmissibilidade como a Ômicron, o que repercute na queda do número de mortes, apesar do número ainda elevado de novos casos diagnosticados em muitos países. Nos próximos meses e anos teremos a real noção sobre nosso futuro frente à pandemia, pois há tendência de surgimento de novas cepas, e poderemos avaliar com um prazo mais adequado a efetividade das vacinas aprovadas. Como todo progresso e conhecimento adquirido nesses últimos dois anos serão os pilares para nos prepararmos para o futuro contra o coronavírus. A Editora Pasteur tem o prazer de apresentar mais uma edição da coletânea COVID-19: A DOENÇA QUE MOVIMENTOU A CIÊNCIA. Desejamos uma boa leitura e parabenizamos os autores pela redação de seus capítulos e contribuição científica ao tema.

Guilherme Barroso L. De Freitas
Editor Chefe da Editora Pasteur

EDITORA PASTEUR

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1 IMPLICAÇÕES DA COVID-19 EM PACIENTES COM DIABETES MELLITUS: UMA REVISÃO DE LITERATURA 1

CAPÍTULO 2 VISITA VIRTUAL AOS HOSPITALIZADOS NA PANDEMIA DE COVID-19 COMO ESTRATÉGIA DE HUMANIZAÇÃO 8

CAPÍTULO 3 ESTÁGIO VOLUNTÁRIO DE ESTUDANTES DA SAÚDE NA CAMPANHA DE VACINAÇÃO DA COVID-19 15

CAPÍTULO 4 EVOLUÇÃO CLÍNICO-LABORATORIAL EM PACIENTES COM COVID-19 HOSPITALIZADOS: ESTUDO OBSERVACIONAL 22

CAPÍTULO 5 ASSISTÊNCIA DE ENFERMAGEM AO PACIENTE COM COVID-19 SUBMETIDO À OXIGENAÇÃO POR MEMBRANA EXTRACORPÓREA 34

CAPÍTULO 6 DISTÚRBIOS NEUROLÓGICOS ASSOCIADOS À COVID-19 41

CAPÍTULO 7 O MÉDICO COMO CENTRO DE DECISÃO DE VIDAS NAS UTIs: UM DILEMA ÉTICO ENFRENTADO NA PANDEMIA DE COVID-19 51

CAPÍTULO 8 SÍNDROMES PÓS-COVID 66

CAPÍTULO 9 PERFIL EPIDEMIOLÓGICO E HEMATOLÓGICO DE PACIENTES COM COVID-19 INTERNADOS EM HOSPITAL DE PERNAMBUCO 71

CAPÍTULO 10 MARCADORES BIOQUÍMICOS NA COVID-19: UMA REVISÃO DE LITERATURA 79

CAPÍTULO 11 IMUNOPATOGÊNESE DAS FORMAS GRAVES DA COVID-19 91

CAPÍTULO 12 FATORES PREDITORES PARA INTERNAÇÃO DE UTI DE PACIENTES COM COVID-19 102

CAPÍTULO 13 AFETAÇÕES GERADAS DIANTE DO CUIDADO À SAÚDE DE GESTANTES EM TEMPOS DE PANDEMIA 113

CAPÍTULO 14 ALTERAÇÕES RENAIS CAUSADAS POR SARS-COV-2 122

CAPÍTULO 15 COVID-19: AS CONSEQUÊNCIAS ALÉM DO SISTEMA RESPIRATÓRIO 131

CAPÍTULO 16 MANIFESTAÇÕES GASTROINTESTINAIS EM PACIENTES PORTADORES DA COVID-19: REVISÃO DA LITERATURA 141

EDITORA PASTEUR

SUMÁRIO

CAPÍTULO 17 LESÕES HEPÁTICAS E A COVID-19 148

CAPÍTULO 18 FENÔMENOS TROMBÓTICOS E SUA RELAÇÃO COM A VACINAÇÃO E A COVID-19: REVISÃO DE LITERATURA 154

CAPÍTULO 19 ASSOCIAÇÃO ENTRE OBESIDADE E COVID-19 162

CAPÍTULO 20 COVID-19 E SUAS CONSEQUÊNCIAS PSICOLÓGICAS EM DIVERSAS FASES DA VIDA 168

CAPÍTULO 21 INFECÇÃO PELO SARS-COV-2 E INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO: RELATO DE CASO DAS COMPLICAÇÕES TROMBOEMBÓLICAS ARTERIAIS 174

CAPÍTULO 22 O SUS E A PANDEMIA DE COVID-19: OS DESAFIOS DO FINANCIAMENTO DAS POLÍTICAS DE SAÚDE EM MOMENTOS DE CRISE SANITÁRIA 180

CAPÍTULO 23 TRANSTORNOS PSICOLÓGICOS COMO SEQUELAS DA PANDEMIA DE COVID-19: UMA REVISÃO DE LITERATURA 195

CAPÍTULO 24 ALTERAÇÕES HISTOLÓGICAS DA BARREIRA GASTROINTESTINAL ASSOCIADAS AO COVID-19: UMA REVISÃO SISTÊMICA 202

CAPÍTULO 25 OS EFEITOS ADVERSOS DA IMUNIZAÇÃO CONTRA A COVID-19: PÚRPURA TROMBOCITOPÊNICA IMUNE 210

CAPÍTULO 26 A RELAÇÃO DO NEUROTROPISMO DO VÍRUS SARS-COV-2 E SUAS CONSEQUÊNCIAS FISIOPATOLÓGICAS APÓS A INFECÇÃO 218

CAPÍTULO 27 EFEITOS DA INFECÇÃO POR SARS-COV-2 EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA 227

COVID-19:
A doença que movimentou a ciência
Edição 4

EDITORA PASTEUR

CAPÍTULO 1

IMPLICAÇÕES DA COVID-19 EM PACIENTES COM DIABETES MELLITUS: UMA REVISÃO DE LITERATURA

AILIN CASTELO BRANCO[1]
ANA CAROLYNE MORIBE[2]
ANA LUIZA VASCONCELOS PEREIRA[1]
ARTHUR CAVALCANTE LOPES[1]
BRENDO SILVA GAIA FARIAS[1]
CRISTINA BRITO DO CASAL[1]
FELIPE KIYOSHI YOSHINO[1]
FRANCISCO ERIVAN DA CUNHA RODRIGUES[1]
GLÓRIA CALANDRINI DE AMORIM[1]
JOÃO TÁSSIO BARROS FÉLIX[1]
LETÍCIA BASTOS PONTIERI AUGUSTO[1]
LUCAS DA SILVA VINAGRE[1]
MICANDRIA YANKA FENDER LOBATO[1]
VANDO DELGADO DE SOUZA SANTOS[1]
LUCIANA FERNANDES PASTANA RAMOS[3]

1. *Discente – Medicina na Universidade Federal do Pará, Campus Belém.*
2. *Discente – Medicina na Universidade Federal do Tocantins, Campus de Araguaína.*
3. *Docente – Doutoranda e Mestre em Neurociências pela Universidade Federal do Pará, Campus Belém.*

PALAVRAS-CHAVE
Covid-19; Diabetes mellitus; SARS-CoV-2.

INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019, na cidade de Wuhan, na China, foram registrados os primeiros infectados pelo *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2), um vírus grande e esférico com um genoma de RNA positivo, não segmentado e de fita positiva (CORONAVIRIDAE STUDY GROUP OF THE INTERNATIONAL COMMITTEE ON TAXONOMY OF VIRUS, 2020). Este novo coronavírus é responsável por causar a Covid-19, uma pneumonia caracterizada por casos clínicos que envolvem desde casos mais simples (assintomáticos) até quadros de síndrome respiratória aguda grave, que podem ser críticos e fatais (ZHU *et al*., 2020).

A Covid-19 tornou-se um problema mundial de saúde pública, pois rapidamente evoluiu de uma epidemia na China para pandemia. Trata-se de um vírus de fácil transmissão, através de gotículas respiratórias, aerossóis ou o contato subsequente das mãos em uma superfície contaminada e com alguma mucosa corporal (BUNDGAARD *et al*., 2020).

Dentre os infectados pelo novo coronavírus, os que apresentam pior prognóstico são aqueles que têm idade avançada (acima de 65 anos) e comorbidades associadas, tais como doenças renais, doenças cardiovasculares, doenças respiratórias, obesidade, hipertensão e diabetes mellitus tipo 1 e tipo 2. As implicações da Covid-19 em pacientes portadores deste último fator de risco citado - diabetes mellitus (DM) - serão abordadas de forma mais aprofundada neste capítulo.

O Brasil é um país com número crescente de diabéticos, com cerca de 16,8 milhões enfermos na faixa etária de 20 a 79 anos, com expectativa de aumento de 55% até o ano de 2045 (PITITTO & FERREIRA, 2020). Sabe-se também que a diabetes mellitus é um dos principais fatores de mortalidade no mundo, aumentando o risco de infecção por diversos patógenos (SEN *et al.*, 2021). O avanço do contexto pandêmico revelou uma correlação direta entre piores prognósticos de prognósticos de pacientes infectados pela Covid-19 e o diagnóstico de diabetes mellitus. A diabetes é a segunda comorbidade com maior frequência entre os acometidos por tal doença, estando presente de 20 a 50% naqueles pacientes que apresentam quadros graves (MUNIANGI-MUHITU *et al.*, 2020).

Com o avanço no número de casos reportados de Covid-19 entre pacientes diabéticos, percebeu-se também a conexão entre a incidência dessa doença crônica e a mortalidade causada pelo vírus, aumentando a susceptibilidade ao desenvolvimento de insuficiência respiratória e complicações no sistema cardiovascular. Assim, indivíduos com hiperglicemia descontrolada possuem até duas vezes mais chances de serem internados em unidades de terapia intensiva (UTI), em decorrência de problemas no trato respiratório, em comparação a indivíduos normais ou diabéticos com glicemia controlada (BELLIDO & PÉREZ, 2020).

Na China, polo inicial de deflagração da Covid-19, um estudo envolvendo 72.314 pessoas demonstrou que pacientes diabéticos possuem cerca de três vezes mais chance de serem vítimas fatais da infecção causada pelo SARS-CoV-2 quando comparados com indivíduos sem doenças metabólicas, com taxas de mortalidade de 7,2% e 2,3%, respectivamente (MARINHO *et al*., 2021).

O padrão de alteração metabólica causado pela hiperglicemia crônica apresenta características inflamatórias que dificultam o tratamento e a reparação dos danos da Covid-19 (ANGHEBEM *et al.*, 2020). O aumento da susceptibilidade e o mau prognóstico da Covid-19 em pacientes diabéticos podem estar associados a alguns fatores, como: metabolismo

alterado da glicose, resposta imune alterada, tempestade de citocinas, deficiência de vitamina D e expressão alterada de algumas enzimas e proteínas. Além disso, há fatores que contribuem para o agravamento de quadros de infecções pulmonares nestes pacientes, como: diminuição da função pulmonar e da capacidade vital forçada, obstrução das vias aéreas periféricas e diminuição da capacidade de difusão pulmonar de monóxido de carbono (SEN *et al*., 2021).

A necessidade de insulina pode ser aumentada pelo meio pró-inflamatório induzido pela Covid-19, que leva a um grau elevado de resistência a esse hormônio, piorando o curso do DM e causando hiperglicemia aguda, mesmo em pacientes sem esta comorbidade. Isso também pode explicar o achado comum de casos de cetoacidose diabética grave e cetose na admissão. Dessa forma, um controle rígido dos níveis de glicose pode ser decisivo para prevenir quadros graves de Covid-19 (BELLIDO & PÉREZ, 2021).

A diabetes, portanto, além de ser um fator de risco para a Covid-19, é uma condição que pode ter sua fisiopatologia agravada mediante a infecção pelo SARS-CoV-2 (MUNIANGI-MUHITU *et al*., 2020).

O objetivo deste estudo foi discutir a possível relação entre a diabetes e a atual pandemia de Covid-19 no Brasil e no mundo, bem como as implicações oriundas desta relação com finalidade de expor quais as possíveis consequências desta relação para o paciente diabético no cenário epidemiológico hodierno, abordando os principais motivos e indicadores que revelam a relação maléfica entre as duas patologias em questão.

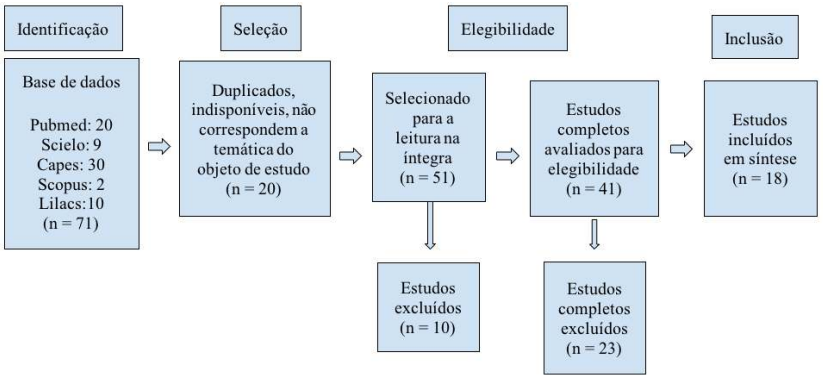
MÉTODO

Este é um estudo de revisão integrativa de literatura, com o intuito de abordar as implicações da Covid-19 em pacientes com diabetes mellitus, realizado no período de janeiro de 2020 a novembro de 2021, por meio de pesquisas nas bases de dados Scielo, Pubmed, Lilacs, Scopus e no Periódicos CAPES. Foram utilizados os seguintes descritores: “Covid-19”, “Diabetes mellitus” e “SARS-CoV-2”. Desta busca foram recuperados 71 estudos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão para esse estudo foram: artigos nos idiomas português e inglês; publicados entre 2020 e 2021 e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após a aplicação dos critérios de seleção, restaram 18 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para coleta de dados. Os resultados foram apresentados na **Figura 1.1** de forma sistemática.

Figura 1.1. Fluxograma de seleção de estudos, identificação e elegibilidade para análise de estudos



RESULTADOS E DISCUSSÃO

Até o presente momento, vários estudos epidemiológicos apontam que um diagnóstico de Covid-19 associado à DM resulta em pior prognóstico para o paciente. Dentre as mortes decorrentes em virtude da doença, 20 a 50% foram indivíduos portadores de diabetes (MUNIANGI-MUHITU *et al.*, 2020).

Segundo Bellido e Pérez (2021), pessoas infectadas com SARS-CoV-2 com diabetes acabam por necessitar de internação em UTI mais do que o dobro de vezes em comparação a pessoas sem diabetes, e aqueles com DM não controlada tiveram risco de mortalidade três vezes maior.

Resultados semelhantes foram encontrados em revisão sistemática sobre a associação entre Covid-19 e diabetes mellitus publicada por Marinho *et al.* (2021). O risco de mortalidade também é três vezes maior em indivíduos com diabetes infectados com SARS-CoV-2 segundo Wu *et al.* (2020), em um estudo com 72.314 pacientes. Já Richardson *et al.* (2020) sinalizou que dentre os óbitos ocorridos em 5.700 internações por Covid-19, os portadores de DM tiveram maior probabilidade de necessitar ventilação mecânica invasiva.

Além disso, em Wu *et al.* (2020) foi registrada a incidência de casos graves de Covid-19 em 31,82% dos pacientes com diabetes, um número muito maior comparado ao de pacientes sem diabetes (9,09%), estabelecendo que portadores de DM teriam 5,29 vezes mais chance de evoluírem para um quadro grave quando infectados com SARS-CoV-2. A metanálise realizada chegou à conclusão de que a diabetes está associada com um risco 2,58 vezes maior de gravidade e 2,95 de letalidade de acordo com os dados coletados de 2.455 e 2.116 pacientes com Covid-19, respectivamente.

O aumento de tal prognóstico negativo em pacientes com diabetes mellitus infectados com Covid-19 é resultado de uma resposta imune alterada, da relação das glicoproteínas *spikes* presentes na superfície dos vírus com receptores celulares, do metabolismo alterado da glicose, da tempestade de citocinas, expressão alterada de enzimas e proteínas e comorbidades comuns de pacientes diabéticos (SEN *et al.*, 2021).

Com relação a imunidade, tal problemática está associada a um comprometimento da produção de interferon do tipo 1, relacionado a primeira linha de defesa antiviral (CHEE *et al.*, 2020). Somado a isso, a infecção por Covid-19 associada ao diabetes mellitus desencadeia uma expressão elevada de citocinas pró inflamatórias dos tipos IL-6 (interleucina-6) e IL-1b, IL-2, IL-8, IL-17, G-CSF, GM-CSF, IP10, MCP 1, MIP-1α (também conhecido como CCL3) e TNF (ANGHEBEM *et al.*, 2020). Tal combinação acarreta uma tempestade inflamatória de maior

suscetibilidade em pacientes diabéticos em comparação àqueles sem diabetes, o que leva a um agravamento da infecção por Covid-19 (KUMAR *et al*., 2020).

No que concerne às glicoproteínas *spikes* presentes na superfície do vírus SARS-CoV-2, elas têm facilidade de anexar-se nos receptores da ECA2, a qual tem maior expressão em pacientes com diabetes, em decorrência da influência da doença nos rins e como consequência no sistema renina-angiotensina-aldosterona. Nesse sentido, em razão de tal cenário, a replicação do SARS-CoV-2 pode ser facilitada, agravando a situação dos pacientes infectados (CHEE *et al*., 2020).

Além disso, a reação inflamatória gerada por Covid-19 pode levar a um alto grau de resistência à insulina, aumentando a necessidade do hormônio em pacientes diabéticos. Células **β** pancreáticas expressam ECA2 que, devido a facilidade de anexo com as glicoproteínas *spikes* do vírus, levam o SARS-CoV-2 a entrar nas ilhotas pancreáticas e danificar tais células, o que ocasiona a deficiência de insulina. Tal relação entre o vírus e esses receptores agravam as características do DM e causam hiperglicemia aguda (BELLIDO & PÉREZ, 2021).

Outra relação importante a ser destacada é que pacientes que receberam o tratamento de infusão de insulina para amenizar o quadro de hiperglicemia apresentaram melhor prognóstico em relação aos pacientes que não receberam esse tratamento. Conforme um estudo realizado com 59 pacientes internados com o diagnóstico de Covid-19 em dois hospitais na Itália, a hiperglicemia controlada - abaixo dos níveis de 140 mg / dL em 15 indivíduos desse grupo - implicou em uma diminuição dos níveis de interleucina-6 e dímero-D (BELLIDO & PÉREZ, 2021).

Além disso, a SARS-CoV-2 e o MERS-CoV pertencem ao mesmo subgênero, apresentando as glicoproteínas de pico, presentes na membrana externa do vírus, semelhantes entre os coronavírus. Isso pode indicar que o inibidor da dipeptidil peptidase 4 (DPP-4) pode minimizar a entrada do vírus da Covid-19 nas células, visto que muitos estudos apontam que o DPP-4 humano funciona como um receptor funcional do MERS-CoV, interagindo através do domínio S1b da glicoproteína *spike* desse vírus. Ademais, essa classe de fármacos, ao inibir a enzima DPP-4, é capaz de reduzir a hemoglobina glicosilada, auxiliando no tratamento da hiperglicemia. Ou seja, ainda que os efeitos dessa inibição na resposta imune dos pacientes com DM concomitante com Covid-19 ainda não estejam esclarecidos, o efeito hipoglicemiante é muito interessante para esses pacientes (LIU *et al.*, 2020; KUMAR *et al*., 2020).

CONCLUSÃO

O presente estudo revela que há uma estreita relação entre Covid-19 e diabetes mellitus. Foi observado que pacientes portadores de diabetes mellitus tem maior prognóstico negativo comparado a indivíduos saudáveis; isso porque o diabetes mellitus pode estar associado etiologicamente à patogênese da Covid-19.

Na infecção pelo coronavírus, o vírus promove a redução da secreção de insulina, causando a progressão do diabetes ao danificar as ilhotas pancreáticas por meio da ECA2. Ademais, a resistência à insulina e a hiperglicemia estimulam a síntese de produtos finais de glicação, citocinas pró-inflamatórias e estresse oxidativo, além de fomentar a produção de moléculas que medeiam a inflamação, o que pode tornar os indivíduos mais suscetíveis a infecções.

Entretanto, outros mecanismos também podem aumentar a predisposição à Covid-19 em diabéticos como: diminuição da depuração viral,

ligação celular de alta afinidade e entrada ágil do vírus, diminuição da função das células T e presença de doenças crônicas. Dessa forma, frear o aumento do número de casos de diabetes e controlar a taxa de glicemia deve ser foco das políticas de saúde para evitar que mais pacientes evoluam para casos graves, diminuindo o número de internações em centros de referências e unidades de terapia intensiva (CTI/UTI). Nesse sentido, as metas de controle glicêmico e as medidas terapêuticas devem ser desenvolvidas considerando gravidade da doença, presença de comorbidades, complicações em decorrência ao diabetes, idade e outras condições.

Todavia, não há estudos suficientes acerca do manejo mais adequado de pacientes com diabetes infectados por SARS-CoV-2, visto que a Covid é um novo elemento ao diagnóstico. É primordial a realização de novos estudos para esclarecer a interação entre o diabetes e a Covid-19 e, assim, propor tratamentos mais eficazes de acordo com a gravidade de cada caso.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANGHEBEM, M.I. *et al*. COVID-19 e diabetes: a relação entre duas pandemias distintas. Revista RBAC, v. 52, p. 154, 2020.

BELLIDO, V. & PÉREZ, A. COVID-19 e diabetes. Revista de Medicina Clínica, v. 10, p. 5341, 2021.

BUNDGAARD, H. *et al*. Máscaras faciais para a prevenção do COVID-19: fundamentação e desenho do ensaio clínico randomizado DANMASK-19. Revista Médica Dinamarquesa, v. 67, 2020.

CHEE, Y.J. *et al*. Dissecting the interaction between COVID-19 and diabetes mellitus. Journal of Diabetes Investigation, v. 11, p. 1104, 2020.

CORONAVIRIDAE STUDY GROUP OF THE INTERNATIONAL COMMITTEE ON TAXONOMY OF VIRUSES. The species severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. Nature Microbiology, v. 5, p. 536, 2020.

KUMAR, A. *et al*. Is diabetes mellitus associated with mortality and severity of COVID-19? A meta-analysis. Diabetes & Metabolic Syndrome, v. 14, p. 535, 2020.

LIU, Y. *et al.* Efficacy and safety of DPP-4 inhibitor in the treatment of patients with COVID-19 combined with diabetes mellitus: a protocol for systematic review and meta-analysis. Medicine, v. 99, p. e22592, 2020.

MARINHO, F.P. *et al.* of Interrelationship between COVID-19 and diabetes mellitus: a systematic review. Research, Society and Development, v. 10, e4810212191, 2021.

MUNIANGI-MUHITU, H. *et al*. Covid-19 and diabetes: a complex bidirectional relationship. Frontiers in Endocrinology, v. 11, p. 582936, 2020.

PITITTO, B.A. & FERREIRA, S.R.G. Diabetes and Covid-19: more than the sum of two morbidities. Revista de Saúde Pública, v. 54, p. 54, 2020.

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

SEN, S. *et al*. Diabetes mellitus and COVID-19: understanding the association in light of current evidence. World Journal of Clinical Cases, v. 9, p. 8327, 2021.

WU, J. *et al*. Influence of diabetes mellitus on the severity and fatality of SARS-CoV-2 (COVID-19) infection. Diabetes, Obesity & Metabolism, v. 22, p. 1907, 2020.

ZHU, N. *et al*. A novel Coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. The New England Journal of Medicine, v. 382, p. 727, 2020.

COVID-19:
A doença que movimentou a ciência
Edição 4

EDITORA PASTEUR

CAPÍTULO 2

VISITA VIRTUAL AOS HOSPITALIZADOS NA PANDEMIA DE COVID-19 COMO ESTRATÉGIA DE HUMANIZAÇÃO

PATRÍCIA DE SOUZA SANTOS[1]
LYSLIAN JOELMA ALVES MOREIRA[2]

1. *Acadêmica do Curso de Tecnologia em Gestão Hospitalar da Faculdade Inspirar.*
2. *Mestre em Bioética, Enfermeira especialista em Centro Cirúrgico e CME; Cuidados intensivos neonatais e pediátricos. Graduanda em Psicologia e Docente na Faculdade Inspirar. Docente no Curso Técnico em Enfermagem no Instituto Federal do Paraná. Membro do Corpo Editorial do Grupo Pasteur.*

PALAVRAS-CHAVE
Visita virtual; Humanização; Visita hospitalar.

INTRODUÇÃO

No dia 11 de março de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) anunciou o estado pandêmico em virtude da contaminação da população pelo novo coronavírus, denominado SARS-CoV-2, responsável pela doença denominada Covid-19. O primeiro caso registrado no Brasil ocorreu no dia 26 de fevereiro de 2020, no estado de São Paulo e os números têm se mostrado crescentes (BRASIL, 2020a).

Nesse cenário, a fim de contenção da propagação do vírus, foram adotadas algumas medidas sanitárias, sendo uma delas o distanciamento social. Como consequência, visitas familiares aos pacientes internados foram suspensas e especialmente aqueles acometidos pela Covid-19 tiveram que lidar com a solidão, além do processo de enfermidade. Sem a possibilidade de receber visitas ou de ter um acompanhante, os pacientes precisam ficar sozinhos durante o período de internamento, o que intensificou o sofrimento, a ansiedade e o medo dos pacientes, bem como dos familiares que desejam notícias (HGIS, 2020; BRASIL, 2020b).

Com a problemática da restrição das visitas hospitalares presenciais durante a pandemia, muitos hospitais implementaram um método de visita virtual para permitir o contato e a troca de informações entre o paciente e seus familiares (BRASIL, 2020c). Assim, a questão norteadora desse estudo buscou entender como a visita virtual pode ser utilizada como estratégia institucional para humanizar a assistência hospitalar.

Partiu-se do pressuposto de que a visita virtual permite o acolhimento, reduz o estresse e possíveis danos psicoemocionais nos pacientes e familiares em decorrência do isolamento social. Nesse contexto, o objetivo geral deste trabalho foi listar os benefícios decorrentes da visita hospitalar virtual e propor ações para que possa ser utilizada como estratégia institucional para humanizar o atendimento em saúde em tempos pandêmicos.

Visita virtual na área da saúde

A internação hospitalar é um momento delicado para o paciente, pois, além de ter que lidar com a doença e o tratamento, se depara com o afastamento dos seus vínculos familiares e sociais. Nesse sentido, a Política Nacional de Humanização (HumanizaSUS) surge para efetivar os princípios do Sistema único de Saúde (SUS), incentivando a realização de boas práticas de atenção e gestão, qualificando a saúde pública do Brasil. No texto "HumanizaSUS visita aberta e direito ao acompanhante" o objetivo é assegurar o direito de os visitantes acessarem as unidades de internação, promovendo o elo ente o paciente e seus entes queridos (BRASIL, 2003; 2007).

A visita hospitalar presencial era uma prática comum no ambiente hospitalar, mas em virtude do cenário pandêmico pela Covid-19 foi suspensa a fim de evitar a disseminação do vírus, atendendo às medidas sanitárias de segurança. Várias instituições, ao se depararem com a restrição de visitas, resolveram implantar a visita virtual. Um exemplo é o Hospital Universitário de Lagarto, localizado no estado de Sergipe que, por inciativa da Unidade de Atenção Psicossocial (UAP), iniciou as visitas virtuais em junho de 2020. As videochamadas eram realizadas por meio de plataformas específicas utilizando *tablets* dispostos à beira do leito, em horários previamente determinados (BRASIL, 2020c).

Visando implementar o direito da videochamada aos pacientes hospitalizados e devido à ausência de legislação específica, o deputado Célio Stuart, do Ceará, propôs o Projeto de Lei n° 2136/2020, com a campanha "Preciso dizer que te amo". Esse projeto

determinava a realização de visitas virtuais por videochamadas para que os familiares dos pacientes internados em decorrência da Covid-19 pudessem manter o contato de forma virtual (BRASIL, 2020d).

Tal projeto foi positivado com a Lei n° 14.198/2021, sancionada no dia 2 de setembro de 2021, a qual dispõe sobre as videochamadas entre familiares e pacientes internados e impossibilitados de receber visitas. Ela garante o direito de uma videochamada diária, respeitando as orientações médicas, os protocolos sanitários e a autorização do profissional responsável pelo paciente. As visitas virtuais podem acontecer inclusive nos casos de pacientes inconscientes, desde que autorizada previamente por ele enquanto tinha a capacidade de se expressar. Além disso, garante a confidencialidade dos dados e a preservação das imagens, vedando qualquer tipo de divulgação indevida (BRASIL, 2021).

MÉTODO

Esse estudo é uma revisão integrativa, de abordagem qualitativa e análise descritiva. Para isso, foi levantada a problemática e elaborada a questão norteadora; escolhidas as palavras-chave, definidos os critérios de seleção; e coletados os dados, os quais foram analisados, apresentados e discutidos (SOUZA *et al.,* 2010). Foram consultados sites de domínio público, conforme os termos da Lei nº 12.527, de 18 de novembro de 2011 (SOARES *et al.,* 2013). Esta pesquisa cumpriu os requisitos da Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 510, de 07 de abril de 2016, que trata das normas aplicáveis às pesquisas em Ciências Humanas e Sociais (BRASIL, 2016).

A busca por referenciais teóricos ocorreu entre agosto e novembro de 2021, na base de dados Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), por meio das palavras-chave: visita virtual; humanização; visita hospitalar. Desta busca foram encontrados 19.000 materiais, os quais foram submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos em português, publicados entre 2020 e 2021 (período pandêmico) e de sites de domínio público relacionados ao tema visita hospitalar virtual. Ademais, procurou-se identificar as iniciativas realizadas pelos hospitais no Brasil apresentadas em sites oficiais das próprias instituições. Os critérios de exclusão foram: textos que não abordavam a temática proposta, em outro idioma, incompletos e em duplicidade.

Primeiramente os títulos foram lidos, sendo escolhidos aqueles que se aproximavam da temática proposta, totalizando 20 materiais. Em seguida foram lidos na íntegra e selecionados aqueles que atendiam aos critérios de seleção, totalizando dez materiais. Para a coleta de dados, os textos foram lidos de forma aprofundada e as evidências foram agrupadas por frequência e temática, sendo apresentadas em duas tabelas de forma hierarquizada (da maior para a menor frequência com que surgiram nos textos).

Em seguida, os resultados foram discutidos em categorias temáticas intituladas: “Benefícios da visita hospitalar virtual” e “A visita virtual como estratégia institucional de gestão para o cuidado humanizado em saúde”.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados hierarquizados por frequência foram apresentados nas **Tabelas 2.1 e 2.2.**

Tabela 2.1. Benefícios da visita hospitalar virtual

Benefícios psicoemocionais, acolhimento, reduz o estresse e preserva o elo social e familiar **(F5)** Zanini *et al.* (2021); Crispim *et al*. (2020a); Brasil (2020b); Nunes *et al.* (2020); HGIS (2020)
Boletins médicos virtuais fornecidos aos familiares **(F3)** Crispim *et al*. (2020b); Pernambuco (2020)
Humanização do atendimento em saúde conforme a Política Nacional de Humanização **(F3)** Brasil (2007); Brasil (2003)
Lei que dispõe sobre as videochamadas aos pacientes internados que não podem receber visitas **(F1)** Brasil (2021)
A visita virtual impactou positivamente na resposta ao tratamento dos pacientes e aumentou sua confiança na equipe assistencial **(F1)** Brasil (2020c)

Legenda: F é a frequência com que o dado foi evidenciado.

Tabela 2.2. Estratégias para implementação da visita hospitalar virtual

Elaborar e padronizar protocolos para a visita virtual **(F4)** Crispim *et al*. (2020b); Pernambuco (2020); Nunes *et al.* (2020); Brasil (2020c)
Elaborar fluxogramas para o boletim médico e visita virtual aos internados com diagnóstico ou suspeita de Covid-19 para orientar as equipes de profissionais **(F3)** Zanini *et al.* (2021); Crispim *et al*. (2020b); Pernambuco (2020)
Videochamadas por plataformas e horários específicos à beira leito **(F3)** Zanini *et al.* (2021); Crispim *et al*. (2020b); Pernambuco (2020)
Implementar modelo virtual alternativo (mensagem, áudio, vídeo) para as visitas virtuais **(F3)** Zanini *et al.* (2021); Crispim *et al*. (2020b); Nunes *et al.* (2020)
Comunicação assertiva nos diferentes contextos de tratamento aos pacientes, familiares e profissionais **(F2)** Zanini *et al.* (2021); Crispim *et al*. (2020b)
Atendimento psicológico para enfrentamento da situação (remoto ou presencial) aos familiares e pacientes **(F1)** Zanini *et al.* (2021)

Legenda: F é a frequência com que o dado foi evidenciado.

Benefícios da visita hospitalar virtual

O presente estudo evidenciou com maior frequência (F5) os benefícios psicoemocionais gerados aos pacientes e seus familiares com a adoção do modelo de visita hospitalar e boletins médicos de forma virtual (ZANINI *et al*., 2021; CRISPIM *et al*., 2020a; BRASIL, 2020b; NUNES *et al*., 2020; HGIS, 2020). Este fato comprovou a hipótese levantada de que a visita virtual permite o acolhimento, reduz o estresse e possíveis danos psicoemocionais aos pacientes e familiares em decorrência do isolamento social gerado com a pandemia da Covid-19.

De modo geral, os pacientes e familiares estão expostos à altos níveis estresse, aumentando o risco de desenvolverem transtornos psicoemocionais como sintomas depressivos e ansiedade (ZANINI *et al.*, 2021). Nesse contexto, a visita virtual surge amparada por lei como uma alternativa para manter o elo e o apoio psicológico ao paciente e seus familiares durante o período de hospitalização. De modo que, por meio das tecnologias de informação e comunicação disponíveis, é possível humanizar e aproximar as pessoas, mesmo que remotamente (BRASIL, 2021; CRISPIM *et al.*, 2020b). Inclusive, tal modalidade de acolhimento permite dar informações pertinentes e atualizadas sobre o quadro clínico, por meio de boletins médicos direcionados aos familiares de forma remota (HGIS, 2020).

Ademais, a visita virtual impactou positivamente na resposta ao tratamento dos pacientes e aumentou sua confiança, bem como a dos familiares na equipe assistencial, conforme evidenciado por psicólogos envolvidos nesse projeto (BRASIL, 2020b). Essa nova modalidade de acolhimento em saúde vai de encontro às propostas de inovação das formas de cuidado em saúde preconizados pela Política Nacional de Humanização (BRASIL, 2003; 2007).

Estratégias para implementar a visita hospitalar virtual

Com maior frequência (F4) ficou evidente que a implementação de protocolos de visita virtual pode ser usada como estratégia para humanizar o atendimento. Afinal, diante do cenário pandêmico foram elaborados fluxos e recomendações de atendimento para sanar as demandas de comunicação oriundas de profissionais, pacientes e familiares (CRISPIM *et al*., 2020b; PERNAMBUCO, 2020; NUNES *et al*., 2020; BRASIL, 2020c).

Tendo como base a Política Nacional de Humanização (HumanizaSUS), o cuidado ao paciente vai além do emprego de intervenções biomédicas, pois requer a criação de ambientes acolhedores e de promoção das relações interpessoais, as quais geram segurança, confiança e potencializam a eficácia dos tratamentos (BRASIL, 2007).

Quando uma pessoa é hospitalizada se depara com o obstáculo em desempenhar seus papéis e relações sociais, além de ser inserida em novas rotinas que geram isolamento, incertezas e angústias. Por esses motivos, quaisquer ações saudáveis que possibilitem o acolhimento e a interação afetiva e interpessoal devem ser estimuladas, pois contribuem com o processo de recuperação ou de enfrentamento da situação de enfermidade.

Outra estratégia apontada por Zanini *et al*. (2021) e Crispim *et al.* (2020b) diz respeito à criação de fluxogramas para orientar a rotina de realização dos boletins médicos e das visitas hospitalares na modalidade virtual. Para os autores supracitados é necessário que haja um "time de comunicação e acolhimento" para executar as rotinas junto aos familiares. A recomendação é de que os profissionais que compõem esse time não sejam aqueles que estão lidando diretamente com os cuidados físicos dos pacientes, a fim de não prejudicar a dinâmica de trabalho.

Ademais, o estudo demonstrou que, inicialmente, as visitas eram realizadas através de aparelhos eletrônicos apenas por videochamadas (ZANINI *et al*., 2021; CRISPIM *et al*., 2020b; PERNAMBUCO, 2020). Contudo, com a crescente demanda de comunicação entre pacientes e familiares e a limitação no quantitativo de profissionais nas equipes, adotou-se um segundo modelo de interação virtual por meio de áudio, mensagens e vídeos, os quais eram transmitidos aos pacientes sedados ou sem condições clínicas para realizarem videochamadas (NUNES *et al*., 2020).

Neste contexto, a comunicação adequada se mostrou importante e indispensável nas diversas situações, tais como: casos de pacientes internados com suspeita ou confirmação de diagnóstico de Covid-19, casos de piora do quadro clínico e óbito, bem como a comunicação entre os profissionais e desses com os pacientes e familiares (PERNAMBUCO, 2020).

Nesse propósito, a tecnologia se mostrou aliada ao processo de humanização do cuidado frente às medidas sanitárias restritivas de isolamento social, assegurando a troca de informações e a interação pessoal, a definição do plano de cuidados e como uma forma de prestar a última homenagem (ZANINI *et al*., 2021; CRISPIM *et al.,* 2020b).

O trabalho da Psicologia é uma prática consolidada em unidades de terapia intensiva e reconhecida pelo diferencial no cuidado e acolhimento dos pacientes e familiares frente a dor, o sofrimento e o risco de morte. Nesse contexto, o serviço da Psicologia mostra-se como um alicerce na reconstrução pessoal do paciente, no alívio da ansiedade e na busca da estabilidade emocional dos envolvidos.

Em virtude da pandemia da Covid-19, as visitas eram realizadas remotamente através de telefone com os pacientes lúcidos, mas foram ampliadas para os pacientes inconscientes após a avaliação psicológica dos familiares. Contudo, os atendimentos prestados pelos profissionais da Psicologia aos pacientes e familiares eram prestados remotamente e, em casos mais graves, presencialmente para auxiliá-los a lidar com o momento de crise e com as mudanças geradas durante o tratamento (ZANINI *et al*., 2021).

Ressalta-se que a visita virtual, além de ser uma inovadora forma de humanizar a assistência no contexto pandêmico, é um direito positivado pela Lei n° 14.198/2021, a qual trata dos aspectos relacionados ao direito e ao sigilo das informações trocadas nas videochamadas entre familiares e pacientes internados sem possibilidade de receber visitas. Tal proteção de dados vai de encontro com a Lei Geral de Proteção de Dados Pessoais (LGPD), de nº 13.709/2018, a qual dispõe sobre o tratamento de dados pessoais, inclusive por meios digitais, assegurando os direitos fundamentais de liberdade e de privacidade (BRASIL, 2018).

Assim, em situações pandêmicas, diferentes estratégias devem ser traçadas e muitos personagens precisam ser envolvidos, tendo como base a comunicação no intuito de reduzir e prevenir danos. Para Crispim *et al*. (2020a), em momentos de crise é necessário criar novas lideranças para tratar com eficácia as demandas que surgem.

Nesse entendimento, cabe aos gestores e demais lideranças criarem medidas para otimizar a comunicação e o acolhimento dos pacientes e familiares, por exemplo: providenciar aparelhos eletrônicos, elaborar escala de atendimento para horário de visitas, explicar a rotina de comunicação e criar fluxogramas de atendimento.

CONCLUSÃO

Com o cenário desafiador da pandemia foi necessário elaborar novas estratégias e tomar decisões a fim de evitar a propagação da Covid-19 e assegurar os direitos dos pacientes e o cuidado humanizado. Assim, esse estudo permitiu listar os benefícios gerados aos pacientes e seus familiares com a adoção do modelo de visita hospitalar virtual, além da possibilidade de ser empregada como uma estratégia institucional para humanizar a assistência hospitalar.

Em situações de crise como a do atual contexto pandêmico, o gestor tem a responsabilidade de cumprir as medidas de combate à disseminação do vírus e de implementar ações de prevenção da doença.

Para tal, deve haver um planejamento para realizar estratégias que partem da comunicação efetiva e do acolhimento até o uso das tecnologias para inovar o cuidado, bem como estar atento ao cumprimento da legislação e das medidas sanitárias vigentes.

Assim, os achados desse estudo podem ser incorporados às ações estratégicas dos gestores, o que certamente contribuirá para humanização do atendimento em saúde.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BRASIL. Ministério da Saúde. HumanizaSUS: Política Nacional de Humanização. Brasília: Ministério da Saúde, 2003. Disponível em: http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/secretarias/sas/humanizasus. Acesso em: 06 out. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. HumanizaSUS: visita aberta e direito a acompanhante. 2. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2007. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/visitaacompanhante_2ed.pdf. Acesso: 06 out. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Resolução CNS nº 510, de 07 de abril de 2016. Dispõe sobre as normas aplicáveis a pesquisas em Ciências Humanas e Sociais. Diário Oficial da União, n. 98, 24 maio 2016. Disponível em: http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2016/Reso510.pdf. Acesso em: 30 ago. 2021.

BRASIL. Lei n° 13709/2018. Lei Geral de Proteção de Dados Pessoais (LGPD). Brasília, 2018. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2015-2018/2018/lei/l13709.htm. Acesso em: 30 out. 2021.

BRASIL. Portaria nº 356, de 11 de março de 2020. Dispõe sobre a regulamentação e operacionalização do disposto na Lei nº 13.979, de 6 de fevereiro de 2020, que estabelece as medidas para enfrentamento à Covid-19. Brasília, 2020a. Disponível em: https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/portaria-n-356-de-11-de-marco-de-2020-247538346. Acesso em: 06 out. 2021.

BRASIL. Ministério da Educação. Usuários destacam programa de visitas virtuais adotado pelo HUL-UFS em função da pandemia. 29 dez. 2020b. Disponível em: https://www.gov.br/ebserh/pt-br/hospitais-universitarios/regiao-nordeste/hul-ufs/comunicacao/noticias/usuarios-destacam-programa-de-visitas-virtuais-adotado-pelo-hul-ufs-em-funcao-da-pandemia. Acesso em: 10 set. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Brasil confirma primeiro caso da doença. Ministério da Saúde, 26 fev. 2020c. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/brasil-confirma-primeiro-caso-de-novo-coronavirus. Acesso em: 27 ago. 2021.

BRASIL. Projeto de Lei n° 2136/2020. Dispõe sobre a visita virtual, por meio de videochamadas, de familiares a pacientes internados em decorrência do novo coronavírus (COVID-19). Brasília, 2020d. Disponível em: https://www.camara.leg.br/proposicoesWeb/fichadetramitacao ?idProposicao=2250454. Acesso em: 06 out. 2021.

BRASIL. Lei nº 14.198, de 2 de setembro de 2021. Dispõe sobre videochamadas entre pacientes internados em serviços de saúde e impossibilitados de receber visitas e seus familiares. Brasília, 2021. Disponível em: https://www2.camara.leg.br/legin/fed/lei/2021/lei-14198-2-setembro-2021-791696-publicacaooriginal-163381-pl.html. Acesso em: 06 out. 2021.

CRISPIN, D. *et al.* Comunicação difícil e Covid-19: recomendações práticas para comunicação e acolhimento em diferentes cenários da pandemia. Conselho de Enfermagem de São Paulo, 2020a. Disponível em: https://ammg.org.br/wp-content/uploads/comunica%C3%A7%C3%A3o-COVID-19.pdf.pdf. Acesso em: 13 set. 2021.

CRISPIM, D. *et al.* Visitas virtuais durante a pandemia da Covid-19: recomendações práticas para comunicação e acolhimento em diferentes cenários da pandemia. Conselho de Enfermagem de São Paulo, 2020b. Disponível em: https://portal.coren-sp.gov.br/wpcontent/uploads/2020/03/Visitas-virtuais-COVID-19.pdf. Acesso em: 20 set. 2021.

HOSPITAL GERAL DE ITAPERICA DA SERRA – HGIS. Isolados, pacientes com Covid também precisam de cuidados psicológicos. HGIS, 10 jun. 2020. Disponível em: http://hgis.org.br/2020/06/10/isolados-pacientes-com-covid-tambem-precisam-de-cuidados-psicologicos/. Acesso em: 27 ago. 2021.

NUNES. T. N. *et al*. Visitas virtuais: possibilidades de participação das famílias nas UTIs frente à pandemia. Cadernos de Psicologias, v. 1, 2020.

PERNAMBUCO. Secretaria Estadual de Saúde. Visita.com: visitas virtuais que aproximam pacientes, familiares e equipes de saúde. Secretaria Executiva de Atenção à Saúde, 2020. Disponível em: http://portal.saude.pe.gov.br/sites/portal.saude.pe.gov.br/files/projeto_visitas.com_manual_de_orientacoes_final_-capa_logo_2.pdf. Acesso em: 13 set. 2021.

SOARES, F.M. *et al.* Acesso à informação pública no Brasil: uma leitura da Lei nº 12.527, de 18 de novembro de 2011. Brasília: Senado Federal; UFMG, 2013. Disponível em: https://www12.senado.leg.br/transparencia/arquivos/sobre/cartilha-lai/. Acesso em: 26 ago. 2021.

SOUZA, M.T. *et al.* Revisão integrativa: o que é e como fazer? Einstein, v. 8, p. 102, 2010.

ZANINI, A. *et al.* Atuação da psicologia em um centro de terapia intensiva dedicado para Covid-19: relato de experiência, 2021. Revista Brasileira de Psicologia, v. 23, p. 43, abr. 2021.

COVID-19:
A doença que movimentou a ciência
Edição 4

EDITORA PASTEUR

CAPÍTULO 3

ESTÁGIO VOLUNTÁRIO DE ESTUDANTES DA SAÚDE NA CAMPANHA DE VACINAÇÃO DA COVID-19

VINÍCYUS EDUARDO MELO AMORIM[1]
ANA CECÍLIA ARAÚJO CABRAL[1]
JULIO CESAR DE MENEZES PEIXOTO FILHO[2]
LETÍCIA FAGUNDES DO NASCIMENTO SILVA[1]
MIKHAEL MORAIS DE SOUZA[1]
NARA RAYANNE ARAÚJO BRASIL[2]
RAÍSSA FERRAZ LEÃO BRASIL[2]
RENAN GATIS AYRES[1]
ARTURO DE PÁDUA WALFRIDO JORDÁN[3]

1. *Discente – Medicina da Faculdade Pernambucana de Saúde.*
2. *Discente – Enfermagem da Universidade de Pernambuco.*
3. *Docente – Mestre em Educação para Ensino na Área da Saúde, Medicina, Faculdade Pernambucana de Saúde.*

PALAVRAS-CHAVE
Campanha de vacinação; Covid-19; Estágio.

INTRODUÇÃO

A importância da vacina no Brasil ganhou evidência após a campanha de vacinação contra a varíola, a qual conseguiu erradicar a doença no país, tendo seu último caso notificado em 1971 (HOCHMAN, 2011). Para consolidar essa cobertura vacinal, o governo brasileiro instituiu, em 1975, o Programa Nacional de Imunização (PNI), o qual, ainda hoje, é responsável por tornar o Brasil um dos países que oferece o maior número de vacinas de forma gratuita, cobrindo aproximadamente 30 patologias, integrando o programa da Organização Mundial da Saúde (OMS) (PONTE, 2021).

Em março de 2020, a importância da vacinação foi colocada em questão mais uma vez diante da confirmação da OMS de que a doença da Covid-19, patologia provocada pelo vírus SARS-COV-2, tinha atingido o patamar de pandemia (BRASIL, 2021a). Até 2019, a tuberculose era a doença infecciosa que mais causava óbitos no mundo, no entanto, a Covid-19 a ultrapassou rapidamente. Até janeiro de 2022, a Covid-19 levou a óbito mais de 5,5 milhões de pessoas no mundo. Isso se deve ao fato de inicialmente não haver um medicamento eficaz para resolução da doença, tampouco uma vacina capaz de desacelerar o processo de transmissão do vírus (BRASIL, 2021a).

Nesse contexto, no Brasil, a Fiocruz e o Instituto Butantan tiveram destaque na pesquisa de vacinas contra Covid-19, em parceria com laboratórios internacionais. Dessa forma, a vacina contra o coronavírus surgiu como uma possibilidade de deter o avanço da doença, a fim de mitigar os casos de agravo com consequente redução de mortes, bem como evitar o colapso do sistema de saúde pública (SOUZA *et al*., 2021). Finalmente, em janeiro de 2021, após quase um ano de pandemia, a população brasileira começou a ser vacinada por meio do Plano Nacional de Operacionalização da Vacina contra a Covid-19, responsável por fomentar nos brasileiros uma esperança na contenção do cenário pandêmico (SOUZA *et al*., 2021).

Neste contexto, à medida que as vacinas foram distribuídas para os estados, cada município precisou organizar-se quanto aos recursos humanos e insumos necessários para a aplicação das vacinas, como seringas e refrigeradores para armazenamento. Assim, profissionais de saúde, sobretudo de enfermagem e técnicos epidemiológicos, foram designados para o processo de aplicação de vacinas e registro de dados. Estudantes de diversas áreas da saúde também foram recrutados para realizar estágio extracurricular nesses pontos de vacinação (BRASIL, 2021b).

O objetivo deste estudo é relatar a experiência dos discentes em Medicina e Enfermagem como estagiários voluntários do serviço de vacinação contra a Covid-19, bem como descrever os desafios observados pelos estudantes durante o período deste estágio.

MÉTODO

Trata-se de um estudo crítico-reflexivo e descritivo do tipo relato de experiência, realizado no segundo semestre de 2021. As atividades foram realizadas no município de Jaboatão de Guararapes-PE, por estudantes dos cursos de Medicina e Enfermagem da Faculdade Pernambucana de Saúde e da Universidade de Pernambuco.

No período analisado, as vacinas fornecidas para a população foram a Pfizer da BioNTech, Astrazeneca da Oxford, Janssen da Johnson & Johnson, além da CoronaVac, vacina do Butantan e da Sinovac.

À princípio, a faixa etária alvo da população na campanha foi composta por idosos, uma das populações mais suscetíveis a desenvolver formas graves de Covid-19. Progressivamente, a faixa etária decresceu, até que em setembro de

2021 a prefeitura de Jaboatão de Guararapes abriu o cadastramento para vacinação de adolescentes a partir dos 12 anos.

As informações para esse relato de experiência foram adquiridas através de análises e pensamentos críticos dos discentes durante o período de estágio, além da obtenção de dados teóricos por meio de buscas de literatura, utilizando dados de órgãos públicos, como Ministério da Saúde, Prefeitura de Jaboatão de Guararapes-PE, Fiocruz e Organização Mundial de Saúde, todos com dados recentes da área relativa ao tema. Ademais, foi realizado um levantamento bibliográfico na base de dados SciELO, utilizando como descritores "Campanha de Vacinação contra COVID-19" e "Cultura de Imunização". Desta busca, foram encontrados 30 artigos que foram submetidos posteriormente aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos em português, publicados entre 2011 e 2022, disponibilizados na íntegra e que abordavam diretamente o tema estudado. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo e que não atendiam aos demais critérios de inclusão. Diante desses critérios de seleção e leitura, dois artigos foram utilizados para a coleta de dados, visto que continham informações semelhantes aos demais estudos analisados.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Com o início da Campanha Nacional de Vacinação contra a Covid-19, os estados e municípios iniciaram suas campanhas independentemente, a fim de acelerar ao máximo o processo de imunização local, buscando manter a qualidade e eficácia do combate ao Sars-Cov-2. A partir disso, foi iniciada a campanha de vacinação de Jaboatão dos Guararapes.

Nesse município, a dinâmica ocorreu da seguinte forma: a equipe de vacinação foi composta por profissionais de saúde de várias áreas, sendo estes: enfermeiros, técnicos de enfermagem, sanitaristas, técnicos administrativos e outros colaboradores. Junto à equipe, estudantes de saúde também foram contratados como estagiários voluntários, atuando em três eixos principais: vacinação, acolhimento da população e realização de atividades administrativas. Ao final do estágio, foi oferecido um certificado de carga horária complementar com base no período estagiado.

Inicialmente, os estagiários passavam por um treinamento para vacinação, sobre técnica de aplicação de vacinas, doses adequadas para as quatro vacinas autorizadas pela ANVISA (Pfizer-BioNTech, CoronaVac-Butantan, Oxford-AstraZeneca e Janssen-Johnson & Johnson), prazo de retorno para tomar a segunda dose, efeitos colaterais e medicações indicadas para tratamento de sintomas. Ademais, foram informados sobre as técnicas de armazenamento das vacinas nos congeladores. A temperatura das caixas térmicas era monitorada constantemente para que não passasse de 8 ºC. Assim, dadas as instruções, a vacinação era iniciada da seguinte forma: as vacinas eram aspiradas e diluídas pelos enfermeiros e, em seguida, aplicadas na população pelos estagiários.

O acolhimento da população e as práticas administrativas também faziam parte das funções dos estagiários para o funcionamento do serviço. A partir disso, era realizada a coleta dos documentos necessários (documento com foto, comprovante de residência, declaração de empresa ou atestado de grupo de risco), com a finalidade de controle dos cadastrados para a vacinação no dia especificado na ata enviada diariamente pela própria Secretaria de Saúde de Jaboatão. Além dos cadastrados na ata diária,

também era feito, manualmente, o acolhimento de pacientes retardatários.

A ata de controle era composta pelo nome do paciente, nome da mãe, CPF, vacina aplicada e lote de fabricação, bem como o código gerado pelo sistema da prefeitura para cada paciente. Ao final do dia, os técnicos administrativos lançavam toda a ata diária e retardatários no sistema da prefeitura - o *GerenciaSUS* - para controle epidemiológico e do avanço da campanha. Dessa forma, é possível ter um relatório das doses aplicadas na cidade.

A partir dos requisitos listados no **Quadro 3.1**, foram demonstrados inúmeros obstáculos quanto à burocracia do processo que, consequentemente, desencorajou a atualização do cartão vacinal por parte da população, a qual já demonstrava medos e receios quanto ao imunizante.

Quadro 3.1. Critérios de vacinação do Município de Jaboatão dos Guararapes

	Requisitos mínimos para aplicação da vacina no município
1	Ser morador de Jaboatão dos Guararapes, tendo a necessidade de comprovação de residência.
2	Cadastrar-se no site "De Olho na Consulta", aplicativo da prefeitura de Jaboatão destinado ao cadastro das pessoas na campanha, no qual o usuário deveria preencher suas informações pessoais (nome completo, CPF, data de nascimento, e-mail, sexo, cartão SUS, telefone, logradouro, nome da mãe, comorbidades do paciente, além do grupo populacional no qual ele se encaixa dentre as opções estabelecidas no cadastro) e aguardar a validação do cadastro, tendo a marcação de data e local de vacinação automaticamente.
3	Comparecer ao local no dia determinado pelo site ou nos dias seguintes entre os horários das 8h às 17h, ou 8h às 19h quando havia horário estendido.
4	Portar documentação adequada para comprovação de identidade: documento oficial com foto e comprovante de residência no nome do usuário ou em nome de parentes ou cônjuge.

Fonte: Prefeitura de Jaboatão dos Guararapes, 2021.

No que diz respeito a população idosa, o cadastramento online obrigatório no aplicativo da prefeitura ocasionou muitas dificuldades, visto que grande parcela dessa população não possui um aparelho eletrônico com acesso a internet ou afinidade com a tecnologia para inscrição no site.

Essa situação gerou a necessidade de ajuda por conhecidos ou pelos próprios profissionais de saúde para a realização do cadastro, afetando o funcionamento da campanha e cobertura total do grupo de risco da doença. Como consequência desse cenário, era frequente a ocorrência de esquecimento do dia e local da vacinação ou ainda a perda do código de acesso aos dados do cadastro. Nessa etapa, também é considerada a população socioeconomicamente desfavorecida, que não possui acesso a smartphones ou internet, impossibilitando a realização do cadastro, demandando o comparecimento a uma unidade de saúde próxima para efetuar sua inscrição no “De Olho na Consulta”. Em contrapartida, esse sistema trouxe a possibilidade de diversas pessoas adquirirem acesso simultâneo, rápido e organizado ao serviço de saúde.

Além da realização do cadastro, a marcação automática das datas e locais para comparecimento do usuário acarretou três principais problemas: o não comparecimento de grande quantidade de pessoas no dia correto por motivos diversos de indisponibilidade; a locação de diversos usuários para regiões desconhecidas ou muito distantes de suas casas, levando à desistência da dose da vacina e atraso na campanha de vacinação; a marcação da segunda dose não respeitar o tempo informado pela equipe local, variando entre 60 e 90 dias nas

vacinas da Pfizer *e* AstraZeneca, problema resultante da quantidade de vacinas disponíveis no município, gerando um contingente ainda maior de não imunizados.

Pela primeira vez, o Programa Nacional de Imunização (PNI) não coordenou uniformemente as campanhas de vacinação no país, deixando cada município responsável por sua organização. A mudança constante no intervalo da primeira e segunda dose das vacinas foi uma dúvida constante por parte da população. O resultado era que muitas pessoas não voltavam ou demoravam para retornar, o que gerou atraso na campanha. Além disso, a mudança de intervalo interfere diretamente no tempo de eficácia da vacina, visto que existe um tempo para se gerar uma resposta imunológica e manutenção da proteção pelos anticorpos.

Outro impasse muito frequente foi a exigência do comprovante de residência no local de vacinação. Devido à organização municipal de cada campanha vacinal, era necessário comprovar ser morador de Jaboatão dos Guararapes. Porém, muitas pessoas não conseguiram comprovantes em seu nome ou em nome de parentes e cônjuges, por se tratar de moradores de aluguel ou albergados em invasões. Além dessa questão, também é possível destacar ocorrências de moradores de rua, esses que não possuíam comprovante de residência, logo, a vacina não era oficialmente autorizada.

A partir desse requisito, pessoas que chegavam no dia e local correto e não apresentavam o comprovante de residência exigido pela prefeitura não podiam ser vacinadas. Para resolver esse impasse, as pessoas eram indicadas a comparecerem à Associação dos Moradores local para elaborar um documento comprovando a moradia no município. Em alguns pontos de vacinação ainda eram exigidos a certidão de casamento, quando o comprovante de residência estava no nome do cônjuge, ou o contrato de aluguel, quando estava no nome do locador.

Além do comprovante de residência para grupos de risco específicos como trabalhadores de empresas, era necessária a declaração da empresa especificando a função e carga horária trabalhada. Assim, ocorria a verificação se a Classificação Nacional de Atividades Econômicas (CNAE) estava enquadrada entre as profissões liberadas para vacinação naquele grupo do momento da campanha. Constatou-se, assim, como o aumento da burocracia afastou diversas pessoas que, provavelmente, iriam se vacinar, mas que acabaram não voltando novamente.

Por fim, apesar de todas as dificuldades encontradas, é importante destacar os benefícios e aprendizados adquiridos que o estágio agregou a todos os estagiários. Muito foi aprendido sobre aplicação e técnicas de vacinação, dosagens corretas, armazenamento de frascos, efeitos colaterais e calendário nacional de vacinação. Além disso, a equipe multiprofissional foi essencial para o compartilhamento de conhecimentos e funcionamento da campanha, mostrando a todos a importância de uma equipe comprometida e que faz o serviço funcionar de forma eficaz.

Toda a experiência do estágio foi capaz de proporcionar aos estagiários habilidades de trabalho em equipe, liderança, oratória e disciplina. Outrossim, a interação com os pacientes pôde fortalecer o sentimento de empatia pela experiência de presenciar o cuidado de pessoas de grupos com altíssima vulnerabilidade, bem como populações de diferentes faixas etárias e condições socioeconômicas.

A pandemia e as campanhas de vacinação serviram para mostrar que, independentemente dos determinantes sociais, toda a população

precisa refletir e se unir para garantir a imunidade de rebanho e proporcionar uma melhor qualidade de vida para todos.

CONCLUSÃO

Diante da experiência vivida, elucidou-se completamente sobre todos os processos decorrentes de uma campanha extensa de vacinação. Foi observado como a dinâmica de vacinação durante uma pandemia pode se tornar burocrática e complexa, visto que a organização ocorreu pelas secretarias de saúde municipais.

A experiência proporcionada aos estagiários, como métodos e técnicas de aplicação de vacina, conhecimentos sobre o funcionamento e as dosagens determinadas por cada fabricante, entendimento da dinâmica funcional da equipe multiprofissional em sua relação laboral, bem como a oportunidade de desenvolver habilidades voltadas à resolução de problemas gerais foi única e extremamente necessária. Dessa forma, através do período de voluntariado, foi possível aprender e dominar habilidades essenciais que são, muitas vezes, exploradas de maneira superficial em ambiente acadêmico.

Ademais, os diversos aprendizados vivenciados pelos estudantes de saúde não ficaram atrelados apenas à vacinação, acolhimento e administração, mas também à observação de pontos positivos e negativos da burocracia, por vezes necessária, mas também exacerbada. As inúmeras dificuldades apresentadas pela população, principalmente a população idosa, esclareceram sobre como ainda é possível melhorar o sistema e criar uma forma mais simples e inclusiva de apresentação, visto que a adesão popular é de suma importância em uma campanha de vacinação.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BRASIL. Ministério da Saúde. Guia de vigilância epidemiológica da Covid19: emergência de saúde pública de importância nacional pela doença pelo coronavírus 2019 – Covid 19. Brasília: Ministério da Saúde, 2021a. Disponível em: https://www.conasems.org.br/wp-content/uploads/2021/03/Guia-de-vigilância-epidemiológica-da-covid_19_15.03_2021.pdf. Acesso em: 23 jan. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Plano nacional de operacionalização da vacinação contra a Covid-19. 4. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 15 fev. 2021b. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/media/pdf/2021/janeiro/29/PlanoVacinaoCovid_ed4_15fev21_cgpni_18h05.pdf. Acesso em: 23 jan. 2022.

HOCHMAN, G. Vacinação, varíola e uma cultura da imunização no Brasil. Ciência & Saúde Coletiva, v. 16, p. 375, 2011.

JABOATÃO DOS GUARARAPES. Cadastro para pré-agendamento da vacina Covid-19. Prefeitura de Jaboatão dos Guararapes, 2021. Disponível em: https://jaboatao.pe.gov.br/. Acesso em: 23 jan. 2022.

PONTE, G. Programa nacional de imunizações comemora 48 anos. Fiocruz, 17 set. 2021. Disponível em: https://portal.fiocruz.br/noticia/programa-nacional-de-imunizacoes-comemora-48-anos. Acesso em: 24 jan. 2022.

SOUZA, J.B. *et al*. Campanha de vacinação contra COVID-19: diálogos com enfermeiros atuantes na atenção primária à saúde. Revista Da Escola de Enfermagem, v. 55, 2021.

COVID-19:
A doença que movimentou a ciência
Edição 4

EDITORA PASTEUR

CAPÍTULO 4

EVOLUÇÃO CLÍNICO-LABORATORIAL EM PACIENTES COM COVID-19 HOSPITALIZADOS: ESTUDO OBSERVACIONAL

CHRISTYAN LEONARDO RICHETTI SANTOS[1]
WENDISLEY JUDITE MELLO DA SILVA[1]
JAKELINE LIARA TELEKEN[2]
THAIS SOPRANI AYALA[3]

1. *Discente – Colegiado de Biomedicina no Centro Universitário Univel - UNIVEL.*
2. *Discente – Doutoranda no Programa de Mestrado em Biociências – UNIOESTE.*
3. *Docente – Colegiado de Biomedicina no Centro Universitário Univel – UNIVEL; Pós-doutoranda – Programa de Pós-Graduação Stricto-sensu em Ciências Farmacêuticas – PCF-UNIOESTE.*

PALAVRAS-CHAVE
SARS-CoV-2; D-dímero; Exames laboratoriais.

INTRODUÇÃO

Em 26 de fevereiro de 2020 foi reportado o primeiro caso brasileiro de um vírus que iria modificar a vida de bilhões de pessoas. Com seus primeiros casos registrados na cidade de Wuhan, província de Hubei, na China, este vírus de propagação rápida logo tomou o planeta (LUDWIG & ZARBOCK, 2020). No dia 10 de janeiro de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS), inicialmente definiu medidas de prevenção baseadas em Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS) e Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS) devido à semelhança de transmissão (WHO, 2020).

Em 12 de janeiro de 2020, a China, país de origem da doença, divulgou o sequenciamento do genoma do vírus. Assim, ele ficou conhecido como Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave 2 (SARS-CoV-2). Este vírus, pertencente à família *Coronaviridae* possui seu material genético codificado em RNA (LI *et al.*, 2020).

Esta família viral já é conhecida pela humanidade, visto que dois surtos no século XXI já foram registrados por vírus da mesma família. O primeiro deles em 2003, causado pelo SARS-CoV, que apesar das semelhanças com o SARS-CoV-2 atual (com 79% de semelhança genética) não teve um grande alcance pandêmico (VADUGANATHAN *et al.*, 2020). De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), entre 2002 e 2003 foram 8096 pessoas infectadas em cerca de 29 países e 774 óbitos, caracterizando uma letalidade de 9,5% (WHO, 2003). Em 2012, uma nova espécie de coronavírus, com uma letalidade ligeiramente elevada (cerca de 35,8%) atingiu 1698 pessoas, sendo que 609 evoluíram para óbito (GAO *et al.*, 2016).

Segundo dados globais, o novo coronavírus, ou SARS-CoV-2, possui letalidade inferior aos seus antecedentes, variando entre 0,6% na população geral, podendo chegar a 5,6% em pessoas acima dos 65 anos. Contudo, seu potencial de dispersão por meio de aerossóis faz com que muitas pessoas sejam infectadas (MALLAPATY, 2020).

Como descrito por Vaduganathan *et al.* (2020), o mecanismo de invasão celular do SARS-CoV-2 utiliza a enzima conversora da angiotensina 2 (ECA2), que é expressa em grande quantidade na cavidade oral, para obter acesso às células. Esta enzima também é expressa na parte inferior dos pulmões, nas células epiteliais alveolares do tipo I e II (YE *et al.*, 2013). Com o decorrer da infecção, as partículas virais realizam a adsorção na ECA2, isto estimula a endocitose, sobrevindo a invasão do complexo SARS-CoV-2 e ECA2 que atingem as células pulmonares do organismo (AUN *et al.*, 2020).

Hu *et al*. (2020) indicam que a infecção pelo SARS-CoV-2 pode gerar um processo inflamatório complexo, contribuindo para alterações sistêmicas no indivíduo. A tempestade de citocinas, em decorrência da ativação exacerbada do sistema imune, é uma das principais causas da síndrome do estresse respiratório e que pode levar a falência respiratória com consequente óbito (HUANG *et al.* 2020; MEHTA *et al.* 2020).

Em síntese, o vírus se disseminou rapidamente, provocando mais de um milhão de mortes em todo o mundo, visto que o SARS-CoV-2 pode ser oportunista para pessoas com doenças crônicas. Até o momento, mais da metade dos pacientes que vieram a óbito se enquadram neste conjunto (WERNECK & CARVALHO, 2020). Segundo dados da American College of Cardiology (ACC), os pacientes portadores de doenças crônicas representam 50% dos pacientes contaminados e apresentam as maiores taxas de hospitalização (RENTE *et al.*, 2020).

De acordo com Xavier *et al.* (2020), as alterações laboratoriais mais frequentes em pacientes hospitalizados com Covid-19 são aumentos dos seguintes parâmetros: proteína C-reativa (PCR), velocidade de hemossedimentação (VHS), transaminase glutâmico-oxalacética (AST), transaminase glutâmico-pirúvica (ALT), procalcitonina (PCT), lactato desidrogenase (LDH), creatina quinase (CK) e bilirrubina. Além disso, pode-se observar plaquetopenia e evidente presença de leucopenia ou leucocitose, variando de acordo com cada caso (XAVIER *et al.*, 2020).

As alterações laboratoriais auxiliam muitas vezes na avaliação da evolução do curso da doença (ZHU *et al.*, 2020a). Em pacientes Covid-19 positivos pôde-se notar linfopenia em 56,5% e leucopenia em 25,9% dos casos. O mesmo estudo ainda encontrou leucocitose em 12,6% dos pacientes (ZHU *et al.*, 2020b).

Xavier *et al.* (2020) mostraram que os pacientes com Covid-19 e neutrofilia apresentavam mau prognóstico do paciente. O mesmo estudo aponta que a alteração laboratorial mais evidente é a elevação da PCR na maioria dos pacientes, entre 75% e 93%, sendo que esta proteína está diretamente ligada a processos infecciosos (XAVIER *et al.*, 2020).

Foi observado também que na infecção pelo SARS-CoV-2 a presença de leucocitose foi ligeiramente maior quando o paciente teve a evolução mais grave da doença. Esta condição foi avaliada em 11,4% dos pacientes, ao passo que nos casos onde a infecção foi branda ou moderada a proporção de pacientes com leucocitose foi de 4,8%, sugerindo que este parâmetro pode ser um fator a ser analisado para obtenção do prognóstico do paciente internado (SAYAD *et al.*, 2020).

Levando em consideração estes aspectos e sendo a Covid-19 uma doença ainda em curso pandêmico, o objetivo deste estudo foi conhecer as principais alterações laboratoriais que estão relacionadas aos casos positivos de Covid-19, a fim de realizar uma associação entre os dados laboratoriais coletados e o agravamento da doença.

MÉTODO

Aspectos éticos

O protocolo de pesquisa foi submetido para apreciação pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE) e obteve aprovação para a realização do estudo (CAAE: 40742820.0.0000.0107). A ferramenta descrita foi utilizada somente com pacientes elegíveis à pesquisa. Por fim, todos os dados coletados foram identificados quando inseridos no banco de dados final, sendo o acesso a este protegido por senha e restrito aos pesquisadores do estudo.

Desenho do estudo

A avaliação da evolução laboratorial e clínica de pacientes com resultado positivo para o vírus SARS-CoV-2 internados no Hospital Universitário do Oeste do Paraná (HUOP) foi um estudo observacional retrospectivo. A pesquisa foi realizada com o uso de dados secundários obtidos por meio da revisão de prontuários.

Critérios de inclusão e exclusão

Os pacientes incluídos no estudo foram pacientes positivos para Covid-19, internados no HUOP entre 17 de março de 2020 e 31 de outubro de 2020. Todos os pacientes que atenderam aos seguintes critérios de elegibilidade foram incluídos no estudo.

Critérios de inclusão

- Pacientes com resultado positivo para o SARS-CoV-2 no teste de biologia molecular por RT-PCR;
- Pacientes com idade entre 18 e 95 anos;
- Pacientes admitidos e internados no HUOP entre 17 de março de 2020 e 31 de outubro de 2020.

Critérios de exclusão:

- Pacientes internados por menos de três dias;
- Pacientes gestantes.

Local de obtenção dos dados

O HUOP é um hospital escola localizado na cidade de Cascavel/PR, que durante o período deste estudo apresentava 238 leitos, com 30 leitos de unidade de terapia intensiva (UTI), sendo 10 leitos disponibilizados exclusivamente para o tratamento de pacientes com o vírus SARS-CoV-2. O conjunto de atendimentos ocorre pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Além disso, o HUOP procedeu várias adaptações durante a pandemia, tornando-se referência na região oeste do Paraná.

Instrumento de coleta de dados

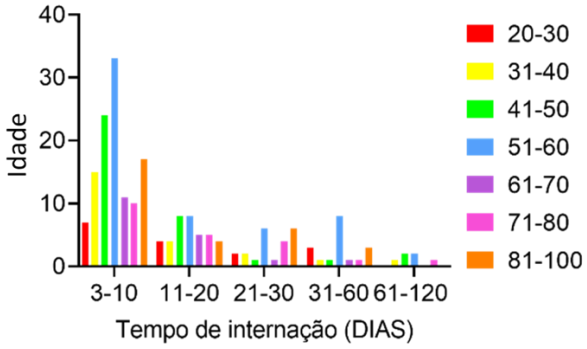
Os dados foram coletados por meio da análise individual dos prontuários eletrônicos dos pacientes incluídos no estudo. A análise dos registros foi realizada por meio de uma planilha criada para digitação em sistema de armazenamento de dados para elaboração da presente pesquisa. Foram coletados os seguintes dados: leucograma, hemograma, glicemia, plaquetograma, evolução dosagem de proteína C-reativa, monitoramento do D-dímero, data de admissão, assim como, alta hospitalar ou internação na UTI, além de dados sobre as comorbidades pré-existentes, idade e gênero.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Quantificação dos dados coletados

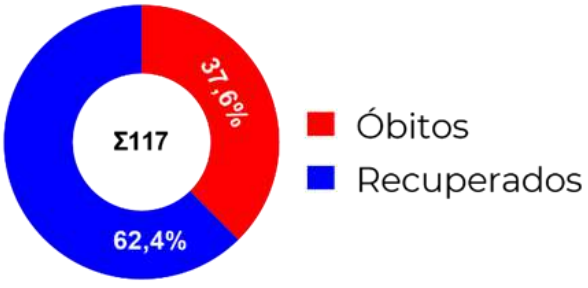
Foram incluídos no estudo 201 pacientes, sendo 95 (47,3%) do sexo feminino e 106 (52,7%) do sexo masculino. A análise dos resultados revelou que a idade dos pacientes variou de 22 a 95 anos, sendo que a idade média foi de 56 anos. O tempo de internação mais ocorrente foi entre 3 e 10 dias considerando toda a amostra de pacientes (**Gráfico 4.1**).

Gráfico 4.1. Tempo de internação de acordo com a idade de pacientes positivos para Covid-19



Em relação a evolução dos casos, 58,2% dos pacientes Covid-19 positivos foram internados em UTI. Destes 37,6% evoluíram para óbito e 62,4% se recuperaram e obtiveram alta (**Gráfico 4.2**). Sabe-se que a internação na UTI é associada a um mau prognóstico do paciente, considerando muitas vezes a necessidade de ventilação mecânica para a sobrevivência, bem como o aumento de incidência de infecções, muitas vezes causada por intubação prolongada (RANZANI *et al.*, 2021).

Gráfico 4.2. Pacientes que passaram por internação na UTI



A maioria dos pacientes internados com desfecho de óbito estava na faixa dos 60 a 81 anos de idade, ao passo que a maioria dos pacientes recuperados estava com idade entre 40 e 55 anos (**Gráfico 4.3**). Entre os pacientes que evoluíram a óbito, o paciente mais jovem observado tinha 22 anos, com histórico de doença cardíaca, especificamente hipertensão arterial, que foi a comorbidade predominante entre os pacientes que evoluíram para óbito (**Gráfico 4.4**).

Gráfico 4.3. Idade dos pacientes internados e o desfecho

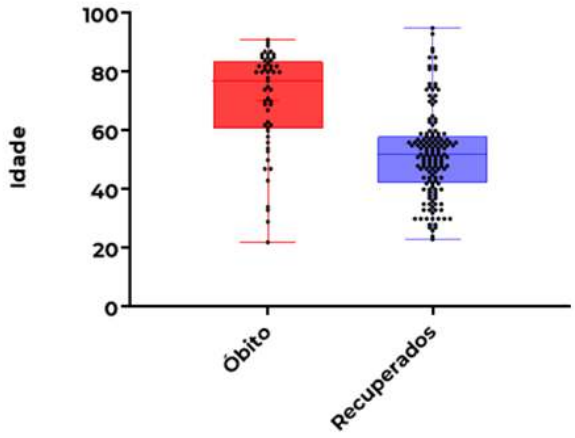
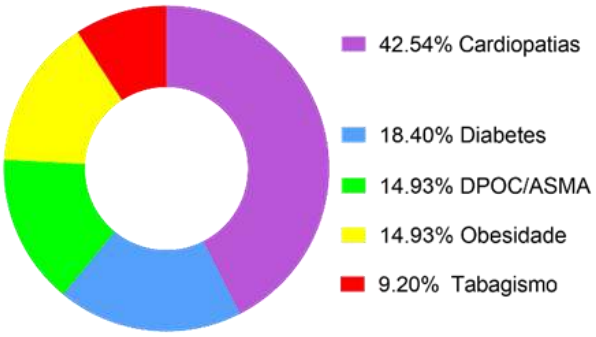


Gráfico 4.4. Principais comorbidades de pacientes que evoluíram a óbito

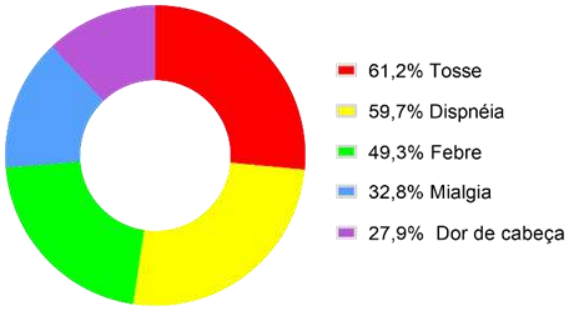


Neste contexto, o presente estudo permitiu a verificação das principais comorbidades dos internados. Dentre os óbitos notificados, oito pacientes eram tabagistas (destes um era diabético e dois obesos); 13 eram portadores de obesidade (sendo que quatro portavam diabetes); 13 eram portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) ou asma (dentre eles, um obeso e cinco diabéticos). Notou-se que as comorbidades mais frequentes foram diabetes, com 16 casos, sendo quatro também obesos; e doenças cardíacas, com 37 ocorrências (entre estas quatro eram diabéticos e oito obesos), como observado no **Gráfico 4.4**.

Sintomatologia frequente

Da mesma maneira, 20 sintomas diferentes foram identificados nos pacientes positivos para Covid-19 estudados nesta pesquisa, sendo esses sintomas relatados pelo paciente ou pela família na admissão hospitalar, com duração e gravidade diferentes em cada caso observado. Os sintomas manifestados com frequência foram mialgia, relatado por 66 pacientes (32,8%); febre, mencionado por 99 pacientes (49,3%); dispneia, exposto em 120 casos (59,7%); e tosse, apresentado em 123 quadros clínicos (61,2%), conforme exposto no **Gráfico 4.5**.

Gráfico 4.5. Sintomatologia observada em pacientes internados com Covid-19

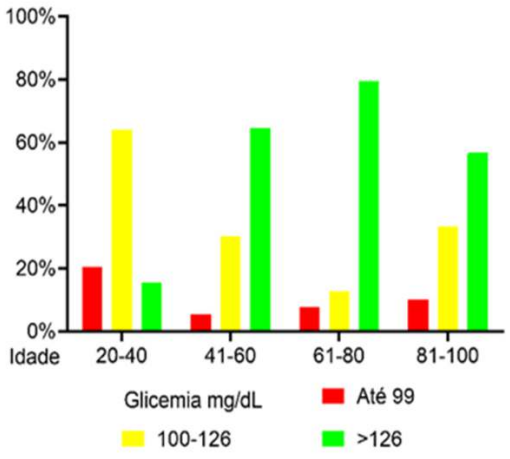


Um estudo realizado com profissionais da saúde na Suécia apontou que as pessoas que se recuperaram da Covid-19 referiram sinais e sintomas que persistiram durante meses após a infecção inicial. Os resultados revelaram que 84% dos pacientes tiveram pelo menos um sinal ou sintoma moderado ou grave que perdurou por mais de oito meses. Os sintomas mais frequentes relatados foram fadiga, dispneia, anosmia e ageusia (SADEGUIPOUR *et al.*, 2021).

Perfil glicêmico

Sabe-se que a hiperglicemia está associada a infecções e estresse metabólico, principalmente em pacientes internados, incluindo pós-traumático ou por infecções bacterianas, fúngicas e muitas vezes até infecções virais (TIMERMAN, 2017). Analisando o perfil glicêmico (**Gráfico 4.6**), de acordo com a faixa etária dos pacientes incluídos nesta pesquisa, observou-se que a glicemia se manteve controlada em pacientes mais jovens, com idade entre 20 e 30 anos: em apenas um dos casos foi constatado uma glicemia acima de 126 mg/dL. Em contrapartida, a maioria dos pacientes com idade acima de 60 anos apresentaram hiperglicemia (glicemia > 126 mg/dL), frequentemente em pacientes com idade entre 71 e 80 anos, seguido onde ocorreu a maior frequência do descontrole glicêmico, representando 85,7% da população nesta faixa de idade. Deve-se levar em consideração que menos da metade desta população nesta faixa etária é diabética (44,4%).

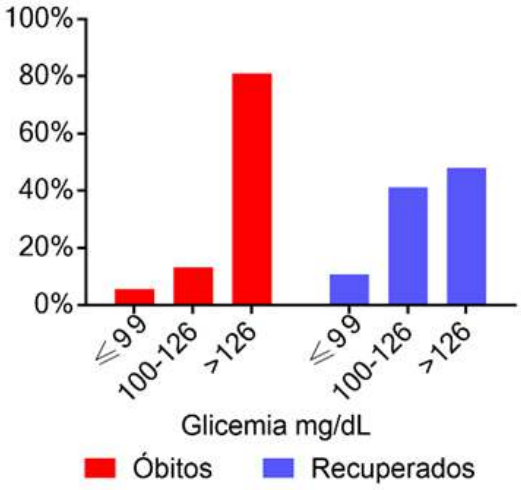
Gráfico 4.6. Glicemia de pacientes internados com Covid-19 de acordo com a faixa etária



Em relação a glicemia, foi observado que 86,9% dos pacientes diabéticos que evoluíram a óbito mantiveram a glicemia acima de 126 mg/dL. Pacientes sem histórico de diabetes também apresentaram valores acima de 126 mg/dL, sendo que nesta população somente 40% dos pacientes mantiveram a glicemia em níveis normais, ou seja, a glicemia não aparenta estar relacionada diretamente com a diabetes em casos de pessoas com Covid-19.

Deste modo, a partir deste trabalho, foi possível identificar a elevação da glicemia em pacientes no período de internação, independente da presença da comorbidade. Contudo, a utilização de soro glicosado durante a internação poderia ocasionar este descontrole glicêmico (**Gráfico 4.7**).

Gráfico 4.7. Glicemia de pacientes Covid-19 positivos durante a internação

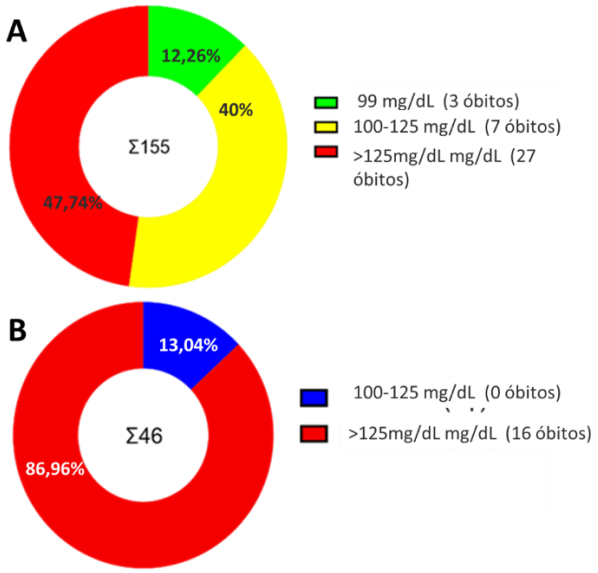


Como visto anteriormente, indivíduos diabéticos possuem um comprometimento do sistema imunológico com a infecção por Covid-19, porém, o valor da glicemia não pode ser considerado relevante somente para quem possui comorbidade, mas também é de extrema importância a observação de níveis elevados de glicose em pacientes internados que não possuem diabetes (TIMERMAN, 2017). Segundo um estudo realizado no hospital SANY, nos Estados Unidos, os médicos perceberam que o risco de morte aumentou também em pacientes que não tinham diabetes, mas cujo valores de glicose ultrapassavam 140 mg/dL. Estes indivíduos tinham uma chance 3,5 vezes maior de admissão na UTI e um risco 2,3

vezes maior de intubação (SKWIERSKY *et al.*, 2021).

Foram verificados 155 pacientes não diabéticos e 46 não diabéticos na amostra deste estudo. Entre os pacientes não diabéticos, conforme **Gráfico 4.8a**, 19 (12%) mantiveram glicemia de jejum abaixo de 99 mg/dL e três óbitos foram relatados. Foi relatada glicemia entre 100 e 125 mg/dL em 62 indivíduos com sete óbitos constatados. Constatou-se que 74 pacientes tiveram a glicemia acima de 126 mg/dL e deste grupo 27 evoluíram a óbito. Já entre os pacientes diabéticos, conforme **Gráfico 4.8b**, nenhum dos pacientes manteve a glicemia abaixo de 99 mg/dL, seis apresentaram valores entre 100 e 125 e nenhum dos pacientes evoluiu a óbito durante o internamento. Já em relação àqueles que apresentaram hiperglicemia (valores glicêmicos acima de 126 mg/dL), foram relatados 16 óbitos (**Gráfico 4.8**).

Gráfico 4.8. Glicemia durante a internação de pacientes (A) não-diabéticos e diabéticos (B) positivos para Covid-19



Vale destacar que no presente estudo foi observado um paciente com valor de 688 mg/dL sem histórico de diabetes. Portanto, se a glicose está elevada, mesmo que o paciente não tenha diagnóstico prévio de diabetes, é necessário que a equipe de saúde tenha cuidado redobrado e atenção neste parâmetro a fim de evitar complicações (SKWIERSKY *et al.*, 2021).

Proteína C-reativa (PCR)

Um dos parâmetros utilizados para avaliar a gravidade da evolução da infecção pelo SARS-CoV-2 é mensuração da proteína C-reativa (PCR). A PCR é um tipo de proteína produzida no fígado que serve como um marcador prévio de inflamação e infecção. Altos níveis desta proteína podem ser observados também em ataques cardíacos, infecção generalizada e no pós-cirúrgico (MARNELL *et al.*, 2005).

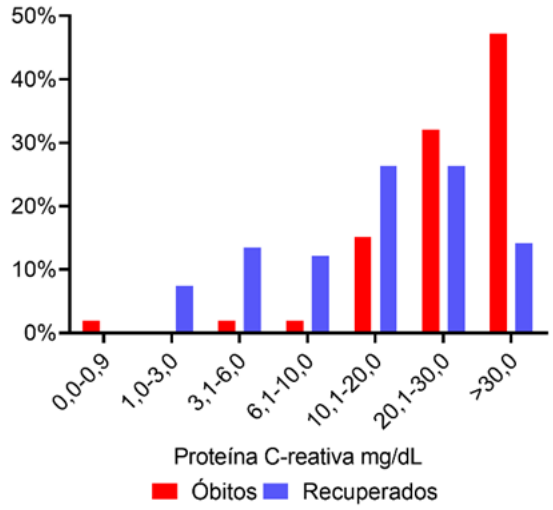
Em uma meta-análise publicada em 2020, pacientes positivos para Covid-19 hospitalizados foram avaliados quanto aos níveis de PCR. Fica evidente a existência de uma correlação entre o valor deste marcador sérico com a gravidade da doença. Também foi observada que a quantificação desta proteína é significativamente mais alta entre os pacientes que evoluíram a óbito (NURSHAD, 2020).

Nesta mesma meta-análise, em três dos estudos incluídos, foi observado que níveis elevados de PCR estavam presentes em 86% dos pacientes com sintomas mais graves. Foi observado entre um destes estudos, que a concentração média desta proteína foi de 39,4 mg/L em pacientes graves, ao passo que nos pacientes com sintomas mais brandos a média foi de 18,8 mg/L (NURSHAD, 2020).

Analisando a dosagem de PCR, foi percebida uma porcentagem de óbitos praticamente exponencial quando o resultado deste marcador passou de 10 mg/L. Foram observados 15,1% dos casos com valores entre 10,1 e 20,0 mg/dL e 32,1% com valores entre 20,1 e 30,0 mg/L. Percebeu-se que na maior parte da população que evoluiu a óbito (47,2%), os valores de PCR foram superiores a 30 mg/L.

Já na população recuperada, grande parte dos indivíduos internados (53%) apresentaram valores entre 10,1 e 30,0 mg/dL, conforme **Gráfico 4.9**. As dosagens acima de 30 mg/L foram observadas em apenas 14% do contingente. Com isto, é possível sugerir que a PCR, sendo ela um marcador de inflamação, pode ser um bom parâmetro de prognóstico dos pacientes positivos para Covid-19.

Gráfico 4.9. Comparativo entre dosagem de PCR entre óbitos e recuperados



Leucograma

Os leucócitos são células geradas na medula óssea que circulam na corrente sanguínea e fazem parte do sistema imunológico do organismo, ajudando a combater infecções e outras distúrbios da homeostasia. São os monócitos, neutrófilos, eosinófilos, basófilos e linfócitos. Dependendo da condição clínica do indivíduo pode ocorrer aumento ou diminuição de uma das linhagens de leucócitos (WAHED *et al.*, 2020).

Leucocitose é o termo amplo para uma contagem elevada de leucócitos do sangue, cujos valores normais em uma pessoa saudável podem variar entre 3.600 e 11.000 cél/mm³. Condições adversas como infecções virais, reações de hipersensibilidade e leucemia podem causar leucocitose, pois são liberadas mais células de defesa a fim de combater o patógeno que pode estar causando danos ao organismo (MANK & BROWN, 2021).

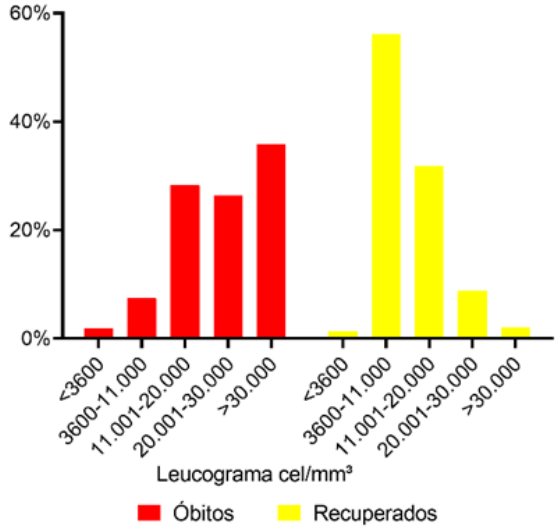
A maioria dos pacientes que se recuperaram da Covid-19 mantiveram a contagem global de leucócitos em níveis considerados normais, entre 3.600 e 11.000 e a contagem evoluiu de forma abrupta a partir de 20.000 cél/µL. 88% da população recuperada apresentou contagem entre 3.600 e 11.000 e 37% desses pacientes apresentaram leucocitose com contagem entre 11.000 e 20.000. Foi verificada leucocitose com contagem entre 20.001 e 30.000 em 9% dos indivíduos recuperados e ainda 2% desta população que se recuperou obteve leucocitose com mais de 30.000 leucóticos por microlitro (**Gráfico 4.10**).

Em contrapartida, na população que evoluiu a óbito, apenas 7,5% dos pacientes mantiveram valores de leucócitos na faixa normal de contagem (3.600-11.000 cél/µL). Com um platô com valores entre 11.001 e 30.000 cél/µL compreendendo 54,7% da população, e a grande variação em comparação com a população observada foi que 35,8% dos pacientes apresentaram valores acima de 30.000 células por microlitro. Desta forma, assim como a dosagem de PCR, observar o leucograma dos pacientes positivos para Covid-19 pode ser útil no prognóstico da doença.

Em uma meta-análise publicada por Huang *et al*. (2020), foram analisados oito artigos, que correlacionaram casos mais graves de Covid-19 com concentrações mais elevadas de leucócitos. Nestes oito artigos foram descritos 1.289 casos, dos quais 45,9% (592) foram considerados graves. Em geral, foi observado que pacientes graves têm valores mais baixos de linfócitos, ao passo que a contagem de leucócitos total é elevada. Portanto há uma visível correlação entre alta concentração de leucócitos e um prognóstico ruim. Além disso, o estudo sugere

que a neutrofilia pode estar mais associada à gravidade da doença.

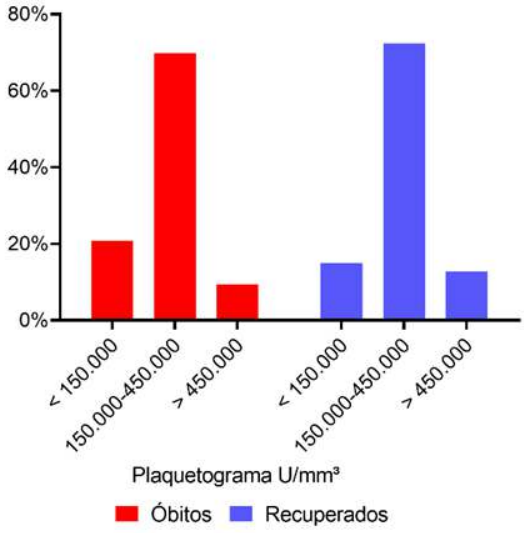
Gráfico 4.10. Leucograma de pacientes internados com Covid-19



Plaquetograma

Os resultados observados mostraram que os níveis de plaquetas foram muito similares, tanto em pacientes recuperados quanto nos que tiveram óbito constatado. Apresentaram plaquetopenia 14,9% dos recuperados e, nos óbitos o contingente foi de 20,8%. Foram observados, durante o internamento, casos de trombocitose em 12,8% dos pacientes recuperados, ao passo que nos pacientes que não sobreviveram o valor foi menor, ocorrendo trombocitose em 9,4% dos pacientes. Além disso, foi verificado que a maioria dos pacientes internados mantiveram valores de plaqueta normal: 72,3% dentre recuperados e 69,8% dos indivíduos que evoluíram a óbito. Com estes dados não fica claro se a plaquetopenia ou plaquetose seria um fator determinante na piora do prognóstico da doença (**Gráfico 4.11**).

Gráfico 4.11. Plaquetograma em pacientes internados com Covid-19

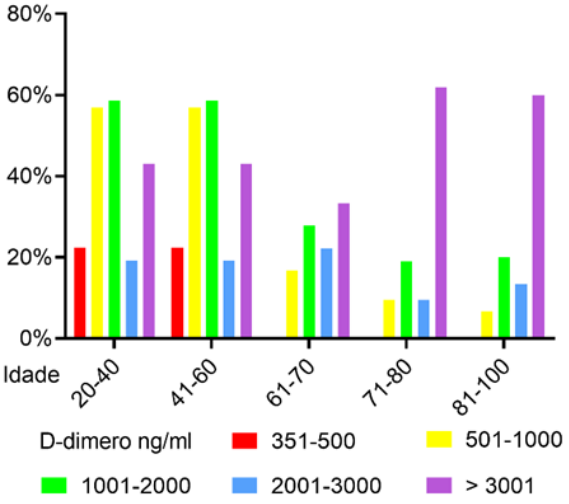


D-dímero

Foi possível observar a relação do D-dímero com a doença Covid-19 em pacientes incluídos na pesquisa. Assim, tornou-se necessário ressaltar a importância da dosagem do D-dímero, um marcador da geração de trombina e fibrinólise capaz de estabelecer um índice prognóstico relevante de mortalidade e evolução da doença (KASINATHAN & SANTHAR, 2020).

Como mostrado no **Gráfico 4.12**, a seguir, foi considerada a faixa etária dos internados com os valores obtidos de D-dímero. Pode-se verificar que a maioria dos pacientes tiveram os seus resultados entre 1001 e 3000 ng/mL, tendo potencial para chegar até 74.232 ng/mL. Além disso, foi possível constatar que pacientes com idade acima de 71 anos obtiveram resultados mais elevados.

Gráfico 4.12. Dosagem de D-dímero de acordo com a faixa etária dos internados com Covid-19



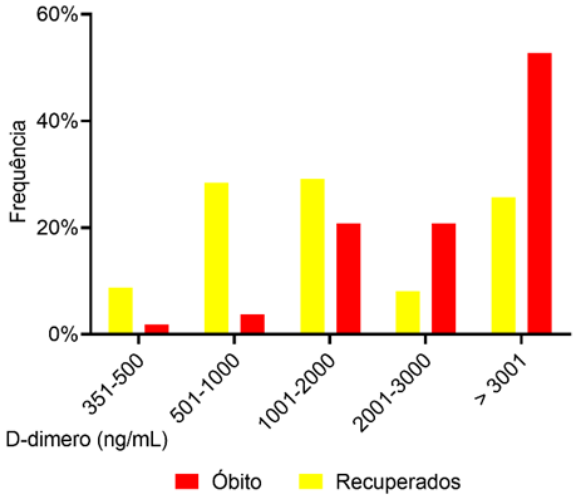
Isto posto, é importante salientar que as investigações laboratoriais e clínicas são a base dos estudos epidemiológicos, orientam as estratégias mais eficazes relacionadas com a saúde e fornecem subsídios para as decisões médicas baseadas em evidências já que, rotineiramente, busca-se sempre a qualidade de saúde no enfrentamento desta doença (KASINATHAN & SATHAR, 2020).

Um importante achado clínico em pacientes com Covid-19 é o aumento expressivo de D-dímero e uma acentuada diminuição do fibrinogênio e das plaquetas (KASINATHAN & SATHAR, 2020). Sabe-se que a Covid-19 tem influência na coagulopatia, isto é, distúrbios da coagulação sanguínea. Um estudo realizado na cidade de Wuhan, na China, detectou que o tempo de protrombina (TP) de pacientes com SARS-CoV-2 estava significativamente aumentado quando comparado com indivíduos saudáveis (81% contra 97%). O resultado mais significativo se relacionou com as concentrações dos níveis de D-dímero, onde foram encontrados valores acima de 500 ng/mL em pacientes gravemente doentes (46,4%). Além disso, 43% dos pacientes com doença leve tiveram aumento dos níveis de D-dímero, enquanto 60% de pacientes hospitalizados em UTI apresentaram elevação significativa neste parâmetro. Vários autores relataram que a maioria dos pacientes que não sobreviveram à enfermidade tiveram níveis elevados de D-dímero (HAYIROGLU *et al.*, 2020).

Diante dos estudos realizados em pacientes hospitalizados, foi possível verificar que os níveis de produtos de degradação de fibrina (FDP) e do D-dímero aumentam no decorrer do agravamento da doença. Durante a internação, os pacientes que vieram a óbito tiveram níveis de D-dímero maiores do que os pacientes que obtiveram alta hospitalar. Em apenas 5,7% dos pacientes em que o desfecho foi óbito, os valores se mantiveram abaixo de 1000 ng/mL (**Gráfico 4.13**).

Assim, a análise laboratorial tem um papel fundamental na definição do diagnóstico, na avaliação do desenvolvimento e na previsão mais precisa do prognóstico dos pacientes hospitalizados.

Gráfico 4.13. Comparativo da dosagem do D-dímero com o desfecho do paciente



CONCLUSÃO

Pôde-se constatar, por meio desta pesquisa, a necessidade de monitoramento da evolução laboratorial de pacientes positivos para o vírus SARS-CoV-2. Muitos parâmetros laboratoriais

são alterados durante o curso da infecção por Covid-19, porém alguns demonstram maior importância para o prognóstico e o monitoramento da evolução da doença. Portanto, além da presença de SARS-CoV-2, do diagnóstico clínico e da avaliação do estado imunológico em exames específicos, o monitoramento destes parâmetros é essencial.

Este estudo demonstrou que, em geral, os pacientes internados com Covid-19 apresentaram hiperglicemia sem nenhuma relação direta com a presença de diabetes, ou seja, o controle glicêmico pode ser um aliado importante na limitação da replicação viral e duração do internamento. Este fato pode ter ocorrido devido a utilização do soro glicosado, portanto, estratégias terapêuticas devem ser formuladas com base na gravidade da doença, idade do paciente e presença de complicações que podem ocasionar essas alterações.

Por se tratar de uma doença infecciosa, observou-se também o aumento significativo em marcadores inflamatórios, como a PCR, apontada como um fator prognóstico útil, assim como leucócitos e plaquetas, que demonstraram variações desde quadros mais leves até casos mais graves.

Outro fator prognóstico observado foi o D-dímero, um importante marcador que obteve destaque nesta pesquisa. Segundo dados do HUOP, os pacientes internados obtiveram dosagens elevadas frequentemente proporcional à gravidade de cada caso.

Em tempo, estes fatores não significam necessariamente que o paciente evoluirá ou não a óbito devido a infecção por SARS-CoV-2, porém, têm se tornado cada vez mais importantes para monitorar o desenvolvimento da doença.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AUN, M.V. *et al*. COVID-19, enzima conversora da angiotensina 2 e hidroxicloroquina. Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia, v. 4, 2020.

GAO, H. *et al*. From SARS to MERS: evidence and speculation. Frontiers in Medicine, v. 10, p. 377, 2016.

HAYIROGLU, M.I. *et al*. Fibrinogen and D-dimer variances and anticoagulation recommendations in COVID-19: current literature review. Revista da Associação Médica Brasileira, v. 66, p. 842, 2020.

HU, B. *et al.* Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. Nature Reviews Microbiology, v. 19, p. 141, 2020.

HUANG, G. *et al*. Prognostic value of leukocytosis and lymphopenia for coronavirus disease severity. Emerging Infectious Diseases, v. 26, p. 1839, 2020.

KASINATHAN, G. & SATHAR, J. Haematological manifestations, mechanisms of thrombosis and anti-coagulation in COVID-19 disease: a review. Annals of Medicine and Surgery, v. 56, p. 173, 2020.

LI, Q. *et al.* Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus–infected pneumonia. The New England Journal of Medicine, v. 382, p. 1199, 2020.

LUDWIG, S. & ZARBOCK, A. Coronaviruses and SARS-CoV-2: a brief overview. Anesthesia and Analgesia, v. 131, p. 93, 2020.

MALLAPATY, S. How deadly is the coronavirus? scientists are close to an answer. Nature, 16 jun. 2020.

MANK, V. & BROWN, K. Leukocytosis. Treasure Island: StatPearls, 2021.

MARNELL, L. *et al.* C-reactive protein: ligands, receptors and role in inflammation. Clinical Immunology, v. 117, p. 104, 2005.

METHA, P. *et al.* COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. The Lancet, v. 395, p. 1034, 2020.

NURSHAD, A. Elevated level of C-reactive protein may be an early marker to predict risk for severity of COVID-19. Journal of Medical Virology, v. 92, p. 2409, 2020.

RANZANI, O.T. *et al*. Characterisation of the first 250000 hospital admissions for COVID-19 in Brazil: a retrospective analysis of nationwide data. The Lancet Respiratory Medicine, v. 9, p. 407, 2021.

RENTE, A. *et al*. Coronavirus and the heart: a case report on the evolution of COVID-19 associated with cardiological evolution. Arquivo Brasileiro de Cardiologia, v. 114, 2020.

SADEGUIPOUR, P. *et al*. Effect of intermediate-dose vs standard-dose prophylactic anticoagulation on thrombotic events, extracorporeal membrane oxygenation treatment, or mortality among patients with COVID-19 admitted to the intensive care unit: the INSPIRATION randomized clinical trial. JAMA, v. 325, p. 1620, 2021.

SAYAD, B. *et al.* Leukocytosis and alteration of hemoglobin level in patients with severe COVID-19: association of leukocytosis with mortality. Health Science Reports, v. 3, 2020.

SKWIERSKY, S. *et al*. Sugar is not always sweet: exploring the relationship between hyperglycemia and COVID-19 in a predominantly african american population. Journal of the Endocrine Society, v. 5, 2021.

TIMERMAN, A. Infecções comuns no paciente com diabetes. VEJA, 27 nov. 2017.

VADUGANATHAN, M. *et al.* Renin–angiotensin–aldosterone system inhibitors in patients with Covid-19. New England Journal of Medicine, v. 382, p. 1653, 2020.

WAHED, A. *et al*. Hematology and coagulation. 2. ed. Massachusetts: Academic Press, 2020.

WERNECK, G.L. & CARVALHO, M.S. A pandemia de COVID-19 no Brasil: crônica de uma crise sanitária anunciada. Cadernos de Saúde Pública, v. 36, 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION – WHO. Summary of probable SARS cases with onset of illness from 1 November 2002 to 31 July 2003. World Health Organization, 26 sep. 2003.

WORLD HEALTH ORGANIZATION – WHO. Timeline of WHO's response to COVID-19. World Health Organization, 29 jun. 2020.

XAVIER, A.R. *et al*. COVID-19: manifestações clínicas e laboratoriais na infecção pelo novo coronavírus. Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial, v. 56, 2020.

YE, M. *et al*. Glomerular localization and expression of angiotensin-converting enzyme 2 and angiotensin-converting enzyme: implications for albuminuria in diabetes. Journal of the American Society of Nephrology, v. 17, p. 3067, 2006.

ZHU, J. *et al.* Clinical characteristics of 3062 COVID-19 patients: a meta-analysis. Journal of Medical Virology, v. 92, p. 1902, 2020a.

ZHU, L. *et al.* Association of blood glucose control and outcomes in patients with COVID-19 and pre-existing type 2 diabetes. Cell Metabolism, v. 31, p. 1068, jun. 2020b.

COVID-19:
A doença que movimentou a ciência
Edição 4

EDITORA PASTEUR

CAPÍTULO 5

ASSISTÊNCIA DE ENFERMAGEM AO PACIENTE COM COVID-19 SUBMETIDO À OXIGENAÇÃO POR MEMBRANA EXTRACORPÓREA

ALINE SOUSA FALCÃO[1]
PAULA FERNANDA GOMES PRIVADO[2]

1. *Enfermeira – Residente em Clínicas Médica e Cirúrgica no Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão (HU-UFMA).*
2. *Enfermeira – Residente em Atenção Cardiovascular no Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão (HU-UFMA).*

PALAVRAS-CHAVE
Circulação extracorpórea; Síndrome do desconforto respiratório agudo; Covid-19.

INTRODUÇÃO

A membrana de oxigenação extracorpórea (ECMO) funciona como um dispositivo de suporte cardiopulmonar para quadros de falência cardíaca e/ ou respiratória aguda e reversível, indicado principalmente para pacientes que não respondem aos tratamentos clínicos convencionais (WHO, 2020).

A ECMO não é uma modalidade de suporte nova. O primeiro registro do uso com sucesso de um dispositivo de circulação extracorpórea foi durante uma cirurgia cardíaca no ano de 1954. Em 1972, foi feito o primeiro relato do uso da ECMO no contexto de falência respiratória (SHEKAR *et al*., 2020).

Essa modalidade de assistência está indicada na presença de falência respiratória (veno-venosa) ou falência cardíaca (veno-arterial). Na primeira estratégia, dois sítios de acessos venosos são utilizados: um para drenagem do sangue venoso e outro para devolução do sangue oxigenado pela membrana de oxigenação. Já na segunda estratégia (veno-arterial), um acesso venoso é utilizado para drenagem e um acesso arterial para devolução do sangue oxigenado. Em ambos os casos, há necessidade de anticoagulação sistêmica (RAMANATHAN *et al*., 2020).

A ECMO ficou conhecida devido ao seu uso no tratamento nos casos de infecção pelo novo coronavírus (Covid-19), que se caracteriza como uma infecção do trato respiratório que, em casos mais graves da doença, causa insuficiência respiratória grave e até mesmo falência na ventilação mecânica (BONILLA-ALDANA *et al.*, 2020).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda a utilização da ECMO como terapia adicional no tratamento dos casos de hipoxemia refratária, com o objetivo de permitir a realização das manobras de ventilação protetora (BRASIL, 2020a).

O tratamento com a ECMO é de alta complexidade e alto custo, necessitando de infraestrutura material, laboratorial, tecnológica e de profissionais habilitados. O enfermeiro é um profissional essencial nesse processo de assistência ao paciente durante a terapia (WERNECK & CARVALHO, 2020).

Portanto, a equipe de enfermagem é participante ativa do processo, tendo em vista seu caráter singular de assistência ininterrupta, o que possibilita avaliação constante do paciente. Uma assistência de enfermagem sistematizada agiliza a detecção de demandas e implementação de cuidados, visando à organização e eficiência destes.

Diante do exposto, os objetivos deste estudo foram discutir a experiência vivenciada no cuidado a um paciente com Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA) submetido à oxigenação por ECMO, apresentar os diagnósticos baseados na taxonomia proposta pela *North American Nursing Diagnosis Association* (NANDA-I) e os cuidados de enfermagem implementados, discutindo-os com base na literatura nacional e internacional sobre o tema.

MÉTODO

Trata-se de um relato de experiência, descritivo, desenvolvido por enfermeiros do Programa de Residência Multiprofissional em Saúde (RMS) de um hospital de ensino. O programa foi realizado na Unidade de Tratamento Intensivo Cardiológico, a partir da assistência de enfermagem a um paciente com síndrome respiratória aguda grave (SRAG) pelo SARS-CoV-2 submetido à ECMO. Foram descritos os principais cuidados e atribuições do enfermeiro ao paciente submetido a esta modalidade de suporte cardiopulmonar a partir da descrição da realidade e da assistência

prestada ao paciente de forma integral e continuada.

A experiência consistiu em dois momentos na Unidade de Tratamento Intensivo Cardiológico, no período de abril a maio de 2021: o momento anterior ao tratamento em ECMO e o posterior ao suporte em ECMO (em junho de 2021), aplicando-se o processo de enfermagem ao paciente.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Durante a assistência ao paciente foi identificado, na avaliação de enfermagem anterior a terapia em ECMO-VV, que o paciente apresentava sintomas típicos de uma insuficiência respiratória aguda, com dispneia aos mínimos esforços, taquipneia, diminuição do nível de consciência, persistindo o quadro de dispneia e com exames radiográficos, evidenciando quadro de congestão pulmonar devido a pneumonia associada à Covid-19 com necessidade de intubação orotraqueal.

Em razão da dificuldade de manter uma ventilação satisfatória e da presença de acidose respiratória e hipoxemia, com quadro de instabilidade hemodinâmica, em uso de drogas vasoativas, e em virtude da não responsividade a terapêutica de suporte ventilatório, decidiu-se indicar a ECMO-VV. Fazem parte essencial de um circuito de ECMO: duas cânulas de drenagem e retorno do sangue (inflow/outflow), uma bomba de propulsão de sangue, um oxigenador, sensores de fluxo e pressão, sistema de controle de temperatura para resfriamento ou aquecimento do sangue e pontos de acesso arterial e venoso para coleta de sangue no circuito. Assim, foi realizada a canulação das veias femoral comum direita para drenagem de sangue venoso e jugular interna direita para retorno do sangue oxigenado.

Os enfermeiros são os responsáveis por monitorizar todos os cuidados prestados aos pacientes submetidos à ECMO. A responsabilidade profissional passa pela detecção precoce de possíveis alterações e pela antecipação de complicações relacionadas com a técnica de ECMO. É extremamente fundamental, nesse processo, a comunicação efetiva interprofissional assim como o planejamento e trabalho em equipe, que constituem indicadores de boas práticas para o sucesso da técnica.

Com o paciente em uso da ECMO foi necessária a realização de cuidados de enfermagem específicos para essa modalidade de terapia, como: inspeção diária e constante dos locais de inserção das cânulas da ECMO, na identificação precoce de possíveis hemorragias ou processos inflamatórios, coleta a cada seis horas do exame para avaliação do tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA) para identificar alterações na coagulação sanguínea e avaliar o uso terapêutico da heparina e ajustes da dose. Também foram realizadas coletas sistemáticas e o registro dos valores de gasometria arterial do paciente, pré-membrana da ECMO. O monitoramento desses valores é importante para definir se a terapêutica está alcançando os efeitos desejados e para ajustes do fluxo do sistema. Também era realizada uma checagem diária em todo o circuito do sistema com auxílio de uma lanterna para observar possíveis focos de coágulos nas cânulas e na membrana.

Destaca-se a importância da atuação de uma equipe multidisciplinar formada, treinada e com experiência na prestação de cuidados ao paciente sob ECMO, levando a uma maior qualidade e segurança dos cuidados, como no auxílio no banho de leito, na mobilização do paciente de forma a garantir o não tracionamento das cânulas da ECMO.

Durante o período de assistência de enfermagem foi realizado o levantamento dos diagnósticos de enfermagem com base na

taxonomia NANDA-I (HERDMAN & KAMITSURU, 2018). O diagnóstico de enfermagem representa uma importante ferramenta de conhecimento científico, fornecendo critérios mensuráveis para avaliação da assistência e do planeamento do cuidado. Destacamos os principais diagnósticos (D) e as intervenções e/ou condutas estabelecidas baseadas na taxonomia NIC (*Nursing Interventions Classification)* (BULECHEK *et al*., 2010) a partir das necessidades evidenciadas pelo quadro clínico do paciente, são eles:

D1: Risco de infecção relacionada a procedimento invasivo (ECMO). Condutas estabelecidas: higienização das mãos para diminuição do risco de infecção pela presença de solução de continuidade devido à inserção de cânulas; Realização diária de curativos.

D2: Troca de gases prejudicados relacionados a desequilíbrio na ventilação/perfusão e alterações na membrana alvéolo-capilar. Condutas estabelecidas: controle de oximetria, capnografia e oferta de O2, coleta de gasometria arterial, venosa, e do circuito de ECMO (pré e pós-membrana) de 2/2 ou de 4/4 horas.

D3: Termorregulação ineficaz relacionada ao uso de circulação extracorpórea. Condutas estabelecidas: controle de temperatura de 2/2 h, controle do aquecedor da ECMO.

D4: Risco de desequilíbrio de volume de líquidos relacionado à falha de mecanismos reguladores evidenciados por uso de drogas vasoativas em doses concentradas e uso de circulação extracorpórea prolongada. Condutas estabelecidas: controle de balanço hídrico de 2/2 h – a unidade; restrição de volume de líquidos para evitar edema e congestão pulmonar; avaliação de exames laboratoriais (escórias renais, hematócrito e hemoglobina).

D5: Déficit no autocuidado para banho e higiene relacionado a sedação contínua e uso de circulação extracorpórea prolongada. Condutas estabelecidas: realização de higiene oral e íntima, e banho no leito com a participação do enfermeiro e da equipe multidisciplinar.

D6: Integridade tissular prejudicada caracterizada por dano tecidual relacionado a procedimento invasivo (ECMO). Condutas estabelecidas: avaliação diária das inserções da cânula de ECMO e da presença de sinais flogísticos, hiperemia; utilizar técnica asséptica no manejo dos cateteres.

A partir dos resultados deste estudo, observa-se que a ECMO se apresenta como uma terapia de alta complexidade e repercute com elevados custos para as instituições de saúde, visto que necessita de infraestrutura física e de profissionais habilitados para o manejo dos pacientes (BRASIL, 2020b).

A Covid-19 constitui-se como um desafio no manejo de pacientes que desenvolvem SRAG e necessitam de um suporte ventilatório mais intenso. O uso de ECMO em pacientes com Covid-19 deve ser uma decisão que precisa ser reavaliada regularmente em virtude do número de pacientes, da equipe e das restrições de recursos, assim como nas políticas governamentais, regulamentares ou hospitalares locais (SHEKAR *et al.*, 2020).

O uso da ECMO não deve comprometer todos os recursos do hospital destinados a outros pacientes e deverá ser considerada quando os recursos estiverem disponíveis. Portanto, quando o hospital considerar que a ECMO pode ser realizada de forma segura, ela deve ser oferecida a pacientes que apresentam bom prognóstico com o uso da terapia (CHAVES *et al.*, 2019).

Em relação ao manejo dessa modalidade terapêutica, destacamos que a abordagem do enfermeiro à pessoa em situação crítica submetida à ECMO é considerada como determinante fundamental na assistência, pois a este profissional compete uma presença

contínua junto à pessoa em ECMO, monitorando, vigiando e prevenindo complicações, bem como realizando a gestão e coordenação dos cuidados (PASSOS *et al.*, 2017).

Os cuidados de enfermagem têm um impacto significativo na repercussão clínica do paciente submetido à ECMO no que se refere à qualidade e segurança do paciente, ressaltando a importância dos cuidados em equipe para a prevenção dos eventos adversos associados à terapêutica de ECMO (FERNANDES *et al.*, 2018).

Wu *et al.* (2020) avaliou dados clínicos de 201 pacientes com pneumonia por Covid-19, sendo que 84 destes apresentavam SDRA. De acordo com o estudo, 72,6% fizeram uso de ventilação mecânica não invasiva, 20,2% receberam cânula nasal, 6,0% foram submetidos à ventilação mecânica invasiva (VMI) e 1,2% à VMI com ECMO. O paciente em uso de ECMO veio a óbito, no entanto, foram identificados fatores de risco que contribuíram para e evolução clínica negativa do paciente, como idade avançada, presença de neutrofilia, disfunção de órgãos e coagulação (LDH e dímero-D elevados) (FERNANDES *et al.*, 2018).

A presença de dímero-D mediano entre os pacientes que morreram e os que sobreviveram foi maior do que os pacientes com SDRA e não SDRA, o que sugere que a coagulação intravascular disseminada tem maior associação com a mortalidade desses pacientes. Dessa forma, a terapêutica por ECMO não resultou na diminuição da mortalidade devido às diversas disfunções clínicas apresentadas pelo paciente. Mesmo em uso da ECMO não cursou evolução terapêutica satisfatória (WU *et al.*, 2020).

No estudo de Yang *et al.* (2020), que comparou características clínicas e resultados em sete pacientes com Covid-19 na forma grave da doença, 83% dos seis pacientes que receberam ECMO morreram. Já no estudo de Zhou *et al.* (2020), a oxigenação por membrana extracorpórea foi utilizada em três pacientes, nenhum deles sobreviveu.

Outro estudo avaliou os preditores clínicos de mortalidade por Covid-19 com base em uma análise de dados de 150 pacientes em Wuhan, China. Dos 150 pacientes, sete fizeram uso de ECMO e nenhum deles sobreviveu (RUAN *et al.*, 2020).

No estudo de Henry e Lippi (2020), uma análise agrupada de quatro estudos com pacientes com Covid-19 tratados com ECMO, foi identificada uma taxa de mortalidade de 94,1% nos pacientes com uso da ECMO e de 70,9% nos pacientes em terapia convencional.

No entanto, os resultados dos estudos citados devem ser interpretados e utilizados com cautela, tendo em vista que nenhum deles teve como objetivo avaliar a eficácia da ECMO. Considerando que os estudos apresentaram pequenas populações de pacientes incluídas nas análises, são necessários dados mais robustos para estimar o real benefício do uso dessa modalidade terapêutica em pacientes com SDRA por Covid-19 (BRASIL, 2020c).

CONCLUSÃO

Este estudo possibilitou conhecer a abordagem do enfermeiro à pessoa em situação crítica submetida a ECMO. De acordo com os estudos analisados, a ECMO é considerada uma técnica cada vez mais presente e que ficou em evidência nos cuidados à pessoa com Covid-19 em necessidade crítica de suporte respiratório.

O enfermeiro apresenta uma responsabilidade no manejo dessa terapêutica em todo o processo assistencial, do monitoramento ao gerenciamento do desenvolvimento de complicações à pessoa em situação crítica submetida à ECMO, destacando a importância de uma

equipe multidisciplinar treinada e de uma comunicação efetiva dentro da equipe.

Verificou-se que, de acordo com os estudos disponíveis na literatura sobre o uso da ECMO em pacientes com Covid-19, não há redução da mortalidade quando comparado ao uso de outras modalidades de suporte ventilatório. Pelo contrário, foi atribuída uma taxa maior de mortalidade à ECMO, ainda que análises agrupadas não mostrem diferença estatisticamente significativa na mortalidade entre pacientes tratados com ECMO e com terapia padrão. Não há evidências claras do benefício do uso do ECMO em pacientes com Covid-19 até o momento. Este fato evidencia a importância de avaliar os critérios de melhor prognóstico antes de selecionar essa modalidade de suporte terapêutico.

Portanto, este trabalho contribuiu para esclarecer sobre a assistência de enfermagem no uso da ECMO em pacientes com Covid-19 a partir de um relato de uma experiência, a fim de nortear cuidados de enfermagem aos próximos pacientes em uso dessa técnica em ascensão no Brasil.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BONILLA-ALDANA, D.K. *et al*. Revisiting the one health approach in the context of COVID-19: a look into the ecology of this emerging disease. Advances in Animal and Veterinary Sciences, v. 8, p. 234, 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolo de manejo clínico do coronavírus (Covid-19) na atenção primária à saúde. 3. ed. Brasília, 2020a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria MS/GM n. 356, de 11 de março de 2020. Dispõe sobre a regulamentação e operacionalização do disposto na Lei nº 13.979, de 6 de fevereiro de 2020, que estabelece as medidas para enfrentamento da emergência de saúde pública de importância internacional decorrente do coronavírus (COVID-19). Diário Oficial da União, n. 185, 2020b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) para tratamento de pacientes com COVID-19: nota técnica. Brasília, abr. 2020c.

BULECHEK, G.M. *et al*. Classificação das intervenções de enfermagem (NIC). Rio de Janeiro: Elsevier, 2010.

CHAVES, R.C. *et al.* Oxigenação por membrana extracorpórea: revisão da literatura. Revista Brasileira de Terapia Intensiva, v. 31, p. 410, 2019.

FERNANDES, H. *et al*. Performance of the nursing team in extracorporeal cardiopulmonary resuscitation. Revista de Enfermagem UFPE, v. 12, p. 3147, 2018.

HENRY, B.M. & LIPPI, G. Poor survival with extracorporeal membrane oxygenation in acute respiratory distress syndrome (ARDS) due to coronavirus disease 2019 (COVID-19): pooled analysis of early reports. Journal of Critical Care, v. 58, p. 27, 2020.

HERDMAN, T.H. & KAMITSURU, S. Diagnósticos de enfermagem da NANDA-I: definições e classificação 2018-2020. 11. ed. Porto Alegre: Artmed, 2018.

PASSOS, S.M. *et al.* Extracorporeal membrane oxygenation in circulatory and respiratory failure: a single-center experience. Revista Portuguesa de Cardiologia, v. 36, p. 833, 2017.

RAMANATHAN, K. *et al.* Planning and provision of ECMO services for severe ARDS during the COVID-19 pandemic and other outbreaks of emerging infectious diseases. Lancet Respiratory Medicine, v. 8, p. 518, 2020.

RUAN, Q. *et al*. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. Intensive Care Medicine, v. 46, p. 846, 2020.

SHEKAR, K. *et al*. Extracorporeal life support organization. COVID-19. Interim Guidelines A consensus document from an international group of interdisciplinary ECMO providers. ASAIO Journal, v. 66, p. 707, 2020.

WERNECK, G.L. & CARVALHO, M.S. A pandemia de COVID-19 no Brasil: crônica de uma crise sanitária anunciada. Cadernos de Saúde Pública, v. 36, e00068820, 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected. Interim guidance 1.2v 2020. Disponível em: https://www.who.int/publications/i/item/clinical-management-of-covid-19. Acesso em: 21 jan. 2022.

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, p. 934, 2020.

YANG, X. *et al*. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. The Lancet Respiratory Medicine, v. 8, p. 475, 2020.

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

COVID-19:
A doença que movimentou a ciência
Edição 4

EDITORA PASTEUR

CAPÍTULO 6

DISTÚRBIOS NEUROLÓGICOS ASSOCIADOS À COVID-19

MATEUS CLERES ZACCHÉ PENITENTI[1]
REBECA SOARES RIBEIRO[1]
THIAGO BALDON TON[1]
WALTER BALARINI MAESTRI[1]
LUCIANO AZEVEDO DUARTE[2]

1. *Discente – Medicina do Centro Universitário do Espírito Santo.*
2. *Docente – Mestre em Ciências da Saúde.*

PALAVRAS-CHAVE
Neurologia; Covid-19; Neuroinflamação.

INTRODUÇÃO

A doença gerada pelo novo SARS-Cov-2, conhecida como Covid-19, teve seus primeiros casos na cidade de Wuhan, na China, em dezembro de 2019, e espalhou-se rapidamente por diversos países. Ao alastrar-se pelos continentes, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou, em 20 de janeiro de 2020, uma nova pandemia global (YESUDHAS *et al.*, 2020). Até 19 de julho de 2021, aproximadamente 190 milhões de casos de Covid-19 foram confirmados, resultando em 4.093.145 óbitos em todo o mundo (WHO, 2021).

O SARS-CoV-2 é um coronavírus humano: um vírus de RNA com sentido positivo, caracterizado por sua morfologia semelhante a uma coroa (YE *et al.*, 2020). O agente etiológico da Covid-19 causa infecções do trato respiratório superior e inferior, desencadeando condições leves a graves. A sintomatologia é ampla, incluindo febre, calafrios, tosse, dispneia, fadiga, dores no corpo, cefaleia, anosmia, ageusia, dor de garganta, náuseas e vômitos. O período de incubação viral relatado varia de 2 a 14 dias, sendo importante observar que algumas pessoas infectadas evoluem de forma assintomática.

Em um primeiro momento, acreditava-se que o novo coronavírus seria restrito ao sistema respiratório, porém foi evidenciado o envolvimento de diversos órgãos e sistemas, incluindo os sistemas nervosos central e periférico. Nesse sentido, os relatos de manifestações do sistema nervoso central (SNC) estão aumentando rapidamente (DIVANI *et al.*, 2020). Tal fato pode culminar em uma variedade de mecanismos, "incluindo estados hiperinflamatórios e hipercoaguláveis induzidos por vírus, infecção viral direta do SNC e processos imunomediados pós infeciosos" (KORALINK & TYLER, 2020).

Em um estudo realizado com um espaço amostral de 259 pacientes, no qual após a aplicação dos critérios de exclusão restaram 222 pacientes, 189 obtiveram manifestações do SNC. Dentre as manifestações 28,4% eram de afecção vascular encefálica; 38,3% de encefalopatia; 9,5% encefalite; 1,4% meningites e 7,7% foram outras manifestações como mioclonia generalizada e ataxia cerebelar. Ademais, 29 pacientes apresentaram manifestações do sistema nervoso periférico (SNP): 6,8% síndrome de Guillain-Barré; 1,4% neuropatia craniana isolada e 0,5% paralisia do nervo fibular comum bilateral. Por fim, 15 pacientes tiveram manifestações mistas e indeterminadas como cefaleia e anosmia (MEPPIEL *et al.*, 2021).

Frente ao exposto, o trabalho proposto tem como finalidade expor e analisar os estudos que associam manifestações neurológicas com a infecção pelo SARS-CoV-2 tendo em vista sua crescente importância.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão realizada entre os anos 2020 e 2021, por meio de buscas nas bases de dados PubMed, Scielo e ELSEVIER. Foram utilizados os descritores: "*Covid-19"*; *"SARS-CoV-2 infection"*; *"stroke"*; *"neurological manifestations"*; e *"pandemic"*. Desta busca foram encontrados 40 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos em inglês, publicados no período de 2020 a 2021, que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, revisões bibliográficas, estudos retrospectivos e relatos de caso 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 a aplicação dos critérios de seleção restaram 28 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos em tópicos (neurotropismo do SARS-CoV-2, afecção vascular encefálica, encefalite, encefalopatia, meningoencefalite, síndrome de Guillain-Barré, impactos neuropsiquiátricos da Covid-19 e sintomas sensoriais).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

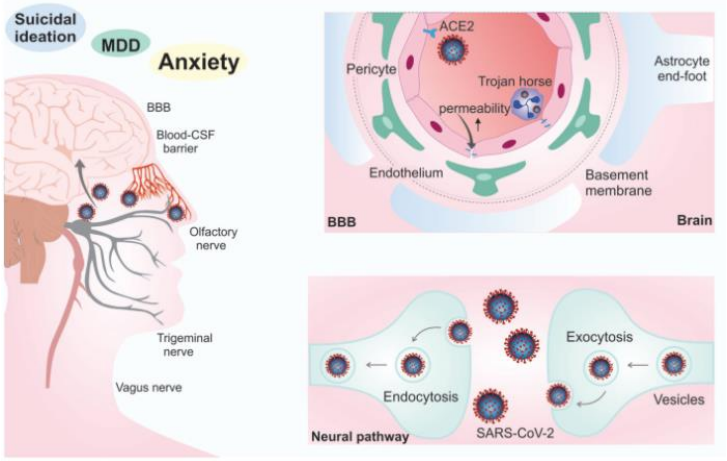
Neurotropismo do SARS-CoV-2

O novo coronavírus, conhecido como SARS-CoV-2, é um vírus envelopado de RNA de fita simples não segmentado com sentido positivo com 5′-cap e 3′ cauda poli-A. Além disso, ele possui características de pleomorfismo e quatro proteínas estruturais, sendo elas: proteína *spike* (S), proteína da matriz (M), proteína do nucleocapsídeo (N) e proteína do envelope (E) (MACHHI *et al.*, 2020).

A glicoproteína de pico (S) é uma proteína fortemente glicosilada, composta por 1273 aminoácidos que se agrupa em trímeros na superfície viral dando a conformação de coroa. Suas subunidades S1 e S2 são responsáveis pela ligação ao receptor da célula hospedeira permitindo o processo de fusão. Ademais, mesmo que as subunidades S1 do SARS-CoV e do SARS-CoV-2 possam se ligar a enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2), estudos apontaram que o novo coronavírus possui uma afinidade pelo receptor do hospedeiro de 10 a 20 vezes mais forte em comparação com SARS-CoV, o que contribui, portanto, para uma maior propagação do SARS-CoV-2. Outrossim, a proteína S é ativada pela serina protease transmembrana 2 (TMPRSS2), que possibilita a ligação do vírion à ECA2. Desse modo, essa ativação mediada por enzimas é de suma importância para o tropismo viral, uma vez que a ECA2 está presente em vários órgãos e nas células do músculo liso arterial e células endoteliais (DIVANI *et al.*, 2020). Vale ressaltar que, além das estruturas supracitadas, a ECA2 pode ser encontrada em diversas partes do SNC e nas células que o compõem, como neurônios, micróglia e astrócitos. Frente ao exposto, estudos demonstraram o neurotropismo do SARS-CoV-2 para estruturas como os ventrículos, bulbo olfatório, núcleos da base, substância negra, giro do cíngulo, lobos frontal e occipital, corpo caloso e entre outras regiões.

É importante salientar que a infecção do SNC pelo vírus causador da Covid-19, pode ocorrer tanto pela disseminação hematogênica, quanto por uma via direta do sistema nervoso. O acesso do SNC por meio do sangue pode ocorrer pela expressão da ECA2 em células endoteliais dos vasos sanguíneos (**Figura 6.1**), por intermédio de um transporte paracelular, transcelular ou por leucócitos infectados capazes de cruzar a barreira hematoencefálica, mecanismo conhecido como Cavalo de Tróia (GENEROSO *et al.,* 2021). Nesse contexto, autópsias de pacientes vítimas da Covid-19 demonstraram que o tecido cerebral estava edematoso, hiperêmico e que era possível detectar partículas virais. Nessa mesma esfera, vale ressaltar que devido ao estado de hipercoagulação dentro da microvasculatura cerebral a disseminação do coronavírus por via hematogênica é facilitada, visto que a hemodinâmica está alterada e lenta (MACHHI *et al.*, 2020). Por outro lado, a infecção que ocorre com o acesso direto ao SNC é feita por meio de conexões sinápticas e disseminação neuronal retrógrada, como ocorre no caso em que o SARS-CoV-2 consegue infectar os nervos sensoriais e olfatório. Dentre os possíveis mecanismos de entrada do vírus no cérebro humano está o transporte axonal via lâmina cribriforme (DIVANI *et al.*, 2020).

Figura 6.1. Mecanismo de acesso ao SNC



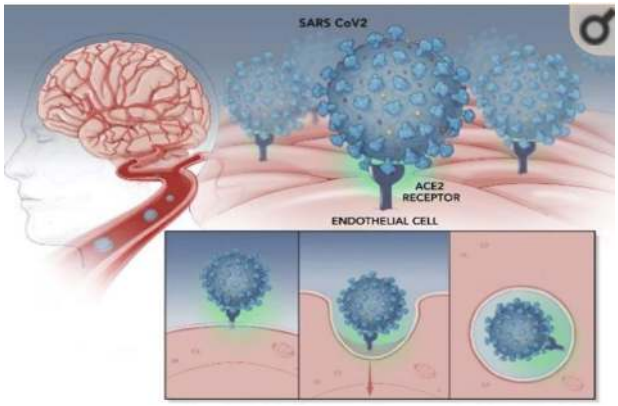
Fonte: Generoso *et al*., 2021.

Afecção vascular encefálica

A afecção vascular encefálica (AVE), é uma das mais comuns e mais severas manifestações neurológicas da Covid-19. A AVE se manifesta, em média, em 1,2% dos casos diagnosticados de Covid-19, representando 28,4% dos acometimentos neurológicos (MEPPIEL *et al.*, 2021). A taxa de mortalidade apresenta-se alta chegando a 38% dos casos de AVE associada ao novo coronavírus, sendo que a maioria dos óbitos estão relacionados a comorbidades, como diabetes, hipertensão, dislipidemia, fibrilação atrial, dentre outros. Outro fator a ser levado em consideração é a severidade da AVE, que é maior em pacientes infectados pelo SARS-CoV-2, sendo no mínimo moderada (TAN *et al.*, 2020).

A relação entre a infecção pelo novo coronavírus e a formação de trombos é bem esclarecida quando falamos da presença do estado pró-trombótico (STANCU *et al.*, 2021). Proteínas pró-coagulantes como o dímero-D, fibrinogênio, o fator VIII e o fator de Von Willebrand, geralmente, apresentam-se em altas concentrações nos exames complementares. O dímero-D é apontado como um possível indicador de prognóstico, por acusar um início precoce na maioria dos casos e maiores concentrações em pacientes graves. Também foram encontrados anticorpos antifosfolipídeos, outro fator que coopera para a trombogênese (TAN *et al.*, 2020). O estresse oxidativo, vasodilatação, neuroinflamação e tempestade de citocinas provocados pela resposta inflamatória, também são determinantes no AVE. Outros fatores imprescindíveis podem ser a hipóxia, provocada pela baixa saturação no decorrer da infecção, e AVE não diagnosticada em pacientes inconscientes, por não expressarem sintomas perceptíveis. Por fim, o manejo clínico dos pacientes ocorre da mesma maneira dos não infectados pelo novo coronavírus, utilizando os recursos disponíveis da instituição, levando em conta que em caso de AVE, até então idiopático, deve ser explorada a possibilidade de uma infecção por SARS-Cov-2 (STANCU *et al.*, 2021). A **Figura 6.2** ilustra a provável via de invasão relacionada ao distúrbio vascular.

Figura 6.2. Invasão endotelial mediante a ligação do SARS-CoV-2 com o receptor ACE2



Fonte: Hess *et al.*, 2020.

Encefalite

A encefalite, de forma ampla, refere-se a uma inflamação no cérebro e caracteriza-se por alterações como febre aguda, déficits neurológicos, convulsões, achados no eletroencefalograma, pleocitose do líquido cerebrospinal e achados de imagem. A síndrome tem diversas causas e a mais comum delas são os vírus neurotrópicos. Mais especificamente, a encefalite pode ser classificada conforme sua etiologia em: (1) encefalite primária, que ocorre quando um vírus ou outro agente infeccioso afeta diretamente o cérebro, (2) encefalite secundária, que ocorre um período após a infecção inicial, ou seja, está relacionada à resposta imune contra a infecção e (3) encefalite autoimune ou paraneoplásica que não tem relação com a infecção (ACHAR & GHOSH, 2020).

O mecanismo por trás da encefalite associada ao Covid-19 permanece obscuro, entretanto estudos sugerem que ele seja consequência da resposta imunológica contra a infecção. Análises do líquido cerebrospinal de pacientes com encefalite relacionada ao Covid-19 revelou, na maior parte das vezes, a ausência de SARS-CoV-2, o que prova que a infecção viral direta do SNC é improvável (NEUMANN *et al.*, 2020). É importante ressaltar que a encefalite associada ao Covid-19 deve ser incluída nos diagnósticos diferenciais e, mesmo nos casos de ausência de pleocitose do líquido cerebrospinal, a suspeita de encefalite ainda deve ser considerada. O diagnóstico precoce e um bom manejo terapêutico são as chaves para evitar complicações indesejáveis (KAMAL *et al.*, 2020).

Encefalopatia

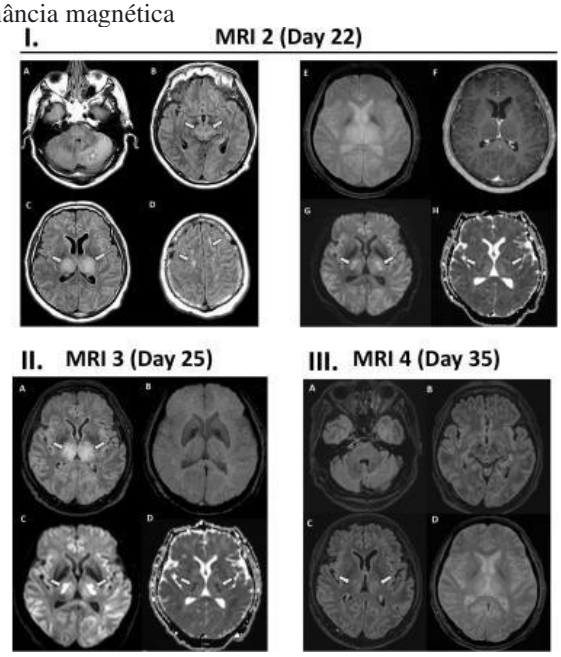
A encefalopatia é definida por um estado mental alterado com duração maior que 24 horas, podendo estar associada a convulsões e/ou sinais neurológicos focais na ausência de critérios para encefalite (MEPPIEL *et al.*, 2021). A encefalopatia necrosante aguda (ANE) é uma complicação neurológica rara causada por tempestade de citocinas e danos à barreira hematoencefálica. As áreas mais afetadas são álamo, tronco encefálico, cerebelo e substância branca cerebral. Embora esse quadro seja mais comumente associado à infecção por influenza ou Zika, o SARS-CoV-2 também foi associado a essa condição (BRIDWELL *et al.*, 2020).

Um relato de caso recente descreveu as características radiológicas de uma suspeita de encefalopatia hemorrágica necrosante por Covid-19. Nesse sentido, o caso se refere a um homem de 51 anos, sem história pessoal ou familiar de doenças neurológicas, hospitalizado após 10 dias de febre e tosse. O diagnóstico de

Covid-19 foi confirmado por teste PCR em *swab* nasal.

No 21º dia de hospitalização, o paciente tornou-se sem resposta e evoluiu rapidamente para o coma (Escala de Coma de Glasgow 6). Foi realizada ressonância magnética (RM) cerebral de urgência, que revelou apenas hiperintensidades sutis em tálamos bilaterais na sequência FLAIR. Amostras de sangue e líquido cerebrospinal revelaram alteração da barreira hematoencefálica. Uma segunda RM com contraste cerebral no 22º dia revelou lesões progressivas hiperintensas difusas no tálamo, cerebelo, tronco encefálico, substância cinzenta e branca supratentorial em imagens FLAIR (**Figura 6.3**). Logo após o resultado do exame, foram iniciadas metilprednisolona em alta dose e imunoglobulinas polivalentes intravenosas. Foram feitas novas ressonâncias magnéticas nos dias 25 e 35, evidenciando estabilidade e melhora das lesões, respectivamente (**Figura 6.3**). O paciente apresentou melhora significativa (DELAMARRE *et al.*, 2020).

Figura 6.3. Resultado da ressonância magnética



Fonte: Delamarre *et al*., 2020.

Meningoencefalite

A meningoencefalite é caracterizada por um processo inflamatório que envolve o encéfalo e as meninges, normalmente causada por vírus, bactérias, fungos ou outros microrganismos. Nesse sentido, a infecção pelo SARS-CoV-2 pode atingir o SNC e provocar vários sintomas neurológicos. Estudos recentes demonstraram que os pacientes com diagnóstico de meningite/encefalite associada a Covid-19 apresentaram diversas manifestações neurológicas, incluindo distúrbio de consciência, ataques epiléticos, síndrome psicótica e sinais de irritação meníngea. Os testes de líquido cerebrospinal revelaram proteínas, linfócitos e citocinas elevados (LV *et al.*, 2021). Os achados de neuroimagem incluíram alterações de hiperintensidade no cérebro, sendo o lobo temporal o local mais comum de envolvimento no exame de ressonância magnética. Além disso, achados semelhantes a afecção vascular encefálica manifestados por hipodensidade na tomografia computadorizada e restrição à

difusão na ressonância magnética também foram observados (MONDAL *et al.*, 2020).

A análise dos dados epidemiológicos revela que a idade média dos pacientes com meningoencefalite relacionada a Covid-19 foi 50,8 anos, sendo os homens mais comumente afetados (70%). Desse modo, embora incomum, a possível ocorrência de meningoencefalite deve ser sempre mantida em mente pelos médicos envolvidos no tratamento de pacientes com Covid-19, a fim de reconhecer precocemente o envolvimento cerebral e fornecer melhor prognóstico (AL-OLAMA *et al.*, 2020).

Síndrome de Guillain-Barré

No decorrer da pandemia da Covid-19, observou-se uma relação entre a infecção por SARS-CoV-2 e o desenvolvimento da síndrome de Guillain-Barré (SGB), uma doença autoimune que afeta o sistema nervoso causando fraqueza ou paralisia muscular. Um dos primeiros relatos da associação entre essas duas patologias foi em 23 de janeiro de 2020, em Wuhan. A SGB costuma se desenvolver em paciente sintomáticos, apresentando seus sintomas após os da Covid-19 e se manifestando principalmente por fraqueza aguda motora ascendente, aparecendo de 2 a 33 dias após os sintomas do novo coronavírus (DALAKAS, 2020).

Acredita-se que o processo pró-inflamatório induzido pelo SARS-CoV-2 no sistema nervoso, com liberação de citocinas, estimulação de células inflamatórias e processos imunomediados possam levar a desordem autoimune e ter como consequência a SGB (SEDAGHAT & KARIMI, 2020). As manifestações são, em grande parte, sensoriais sendo 65,2% paraparesia ou tetraparesia. A patologia segue um padrão ascendente progressivo, logo, se não for tratada ela evolui afetando mais regiões do corpo. Ao exame de eletroneuromiografia, 77,4% dos casos apresentaram um padrão de polirradiculo-neuropatia desmielinizante e, na análise de líquido cerebrospinal, 71,2% apresentou dissociação albumino-citológica. O tratamento de grande parte dos pacientes se baseou em imunoglobulina intravenosa e 72,1% de-monstrou um prognóstico favorável (ABU-RUMEILEH *et al.*, 2020).

Impactos neuropsiquiátricos da Covid-19

Diversos estudos têm demonstrado a relação da Covid-19 e impactos neuropsiquiátricos. Uma pesquisa desenvolvida na China demonstrou taxas crescentes de insônia (34%), ansiedade (44,4%), depressão (50,4%) e angústia (71,5%) dentre os profissionais de saúde na cidade de Wuhan e aqueles que estavam na linha de frente da prestação de cuidados aos pacientes com suspeita ou confirmação de Covid-19 (LAI *et al.*, 2020).

Outros estudiosos obtiveram achados similares, como em um estudo desenvolvido no Canadá no qual foi registrado que 47% dos profissionais de saúde necessitavam de apoio psicológico (ROY *et al.*, 2020). Frente ao exposto, é notório que atuantes na área da saúde são um dos principais focos de atenção para agravos psicológicos, porquanto muitos profissionais médicos estavam em constante contato com pacientes em estado grave decorrente da infecção por SARS-CoV-2 e não dispunham de equipamento técnico e de biossegurança suficientes para se protegerem, o que gera um sentimento de medo e angústia frente ao novo vírus.

Outras variáveis influenciam nesse fator agravante aos médicos, como a sobrecarga gerada pelo período de pandemia e a inexistência de tratamento eficaz dando uma sensação de impotência nos cuidadores (MACHHI *et al.*, 2020). Entretanto, os trabalhadores da linha de frente não são os únicos enquadrados no grupo

de risco para as doenças neuropsiquiátricas ocasionadas pela Covid-19. O grupo de risco inclui crianças confinadas em casa, pacientes infectados que contraíram a doença e seus familiares, idosos e mulheres, principalmente enfermeiras (TORALES *et al.*, 2020).

No contexto pandêmico vivenciado hodiernamente, é desanimador e preocupante observar crianças e adolescentes passando por quadros neuropsicológicos. Ao contrário dos adultos, as crianças que contraíram a Covid-19, em sua grande maioria, não chegaram a desenvolver casos graves da doença tendo um ótimo prognóstico "com casos raros de infecção em neonatos sem documentação definitiva de transmissão vertical". Contudo, mesmo sendo pertencentes aos grupos de baixo risco, os jovens são importantes meios de transmissão do patógeno. Assim, foi decretado em diversos países um estado de quarentena, limitando o contato social dos jovens entre si e com o mundo externo, o que facilita o desenvolvimento de transtornos e quadros de doenças psicológicas pela drástica mudança de estilo de vida, como redução de atividades físicas, aumento do contato com conteúdos inapropriados nas redes sociais e aumento dos casos de subnotificação de abusos como violência física e sexual doméstica. Ademais, alguns jovens foram separados dos pais, como é o caso de crianças que estão em quarentena em instituições, e tal fato pode gerar consequências para o resto da vida do infantil (GHOSH *et al.*, 2020).

Foram relatadas altas taxas de problemas de adaptação e luto entre crianças isoladas ou em quarentena, assim como foi observada alta incidência de transtornos de estresse agudo. Outrossim, a perda dos pais durante a infância pode "contribuir muito para o desenvolvimento de transtornos de humor, psicose e aumento das taxas de suicídio no futuro".

Desse modo, percebe-se que o novo coronavírus influencia o estado de higidez mental de diversas formas. Além da carga emocional, o vírus é capaz de alterar o organismo do hospedeiro por meio do avançar da doença ou pela própria resposta imune evocada (ROY *et al.*, 2020). Dessa maneira, tendo em mente a capacidade de o micro-rganismo em questão possuir neurotropismo e de gerar tempestades de citocinas que geram danos ao SNC, pacientes contaminados pelo SARS-CoV-2 têm grandes chances de desenvolver distúrbios neurológicos e afecções da saúde mental (MACHHI *et al.*, 2020).

Sintomas sensoriais

A sensação olfativa se inicia com a ligação de moléculas odoríferas a receptores de odor expressos nos neurônios sensitivos olfatórios, que transmitem essa informação através do bulbo olfatório para os centros cerebrais superiores, completando a percepção de odor (SANGARE *et al.*, 2020). Embora ainda não se saiba de fato a relação entre a perda de olfato e o coronavírus, há um consenso emergente de que a anosmia ocorre quando o SARS-CoV-2 infecta as células que sustentam os neurônios do nariz, denominadas células sustentaculares (MARSHALL, 2021).

As células sustentaculares possuem receptores de enzima conversora de ECA2 e TMPRSS2 o que permite a ligação e entrada do SARS-CoV-2. O efeito da infecção viral nas células sustentaculares sobre o funcionamento dos neurônios sensitivos olfatórios permanece desconhecido. Entretanto, níveis elevados de citocinas inflamatórias e possíveis desequi-líbrios iônicos nas células sustentaculares podem afetar a velocidade de disparo dos neurônios sensitivos olfatórios levando a déficits olfativos de gravidade variável (SANGARE *et al.*, 2020).

A deficiência de olfato é um sintoma comum em pacientes com quadro leve da doença. Para a maioria das pessoas, os sentidos voltam em algumas semanas, outros pacientes permanecem totalmente anosmáticos por meses, e não está claro o porquê. Ademais, durante o processo de recuperação do olfato, os odores muitas vezes são registrados como desagradáveis e diferentes, um fenômeno denominado parosmia (MARSHALL, 2021).

Embora febre e tosse sejam sintomas comuns de diversas infecções virais, a especificidade da perda sensorial para Covid-19 pode torná-la valiosa na triagem e no diagnóstico, portanto, deve ser valorizada (NIAZKAR *et al.*, 2021).

CONCLUSÃO

Apesar de o SARS-CoV-2 ter como foco o acometimento do trato respiratório, as afecções neurológicas não devem ser descartadas, sobretudo em pacientes com curso grave da doença. Embora o mecanismo patológico da Covid-19 permaneça em aberto, estudos indicam a possibilidade de que a neuroinvasão e a neuroinflamação sejam as responsáveis por ocasionar as afecções do sistema nervoso.

Mediante o exposto, percebe-se a escassez de informações conclusivas a respeito do acometimento neurológico na infecção pelo novo coronavírus. É notória a necessidade de mais estudos para elucidar, de uma vez por todas, a forma pela qual o SARS-CoV-2 invade o sistema nervoso e quais são as possíveis consequências dessa invasão.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABU-RUMEILEH, S. *et al*. Guillain–Barré syndrome spectrum associated with COVID-19: an up-to-date systematic review of 73 cases. Journal of Neurology, v. 268, p. 1133, 2020.

ACHAR, A. & GHOSH, C. COVID-19-associated neurological disorders: the potential route of CNS invasion and blood-brain barrier relevance. Cells, v. 9, p. 2360, 2020.

AL-OLAMA, M. *et al*. COVID-19-associated meningoencephalitis complicated with intracranial hemorrhage: a case report. Acta Neurochirurgica, v. 162, p. 1495, 2020.

BRIDWELL, R. *et al*. Neurologic complications of COVID-19. American Journal of Emergency Medicine, v. 38, 1549.e3, 2020.

DALAKAS, M.C. Guillain-Barré syndrome: The first documented COVID-19 triggered autoimmune neurologic disease. Neurology Neuroimmunology & Neuroinflammation, v. 7, p. 781, 2020.

DELAMARRE, L. *et al*. COVID-19–associated acute necrotising encephalopathy successfully treated with steroids and polyvalent immunoglobulin with unusual IgG targeting the cerebral fibre network. Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry, v. 91, p. 1004, 2020.

DIVANI, A.A. *et al*. Central nervous system manifestations associated with COVID-19. Current Neurology and Neuroscience Reports, v. 20, p. 60, 2020.

GENEROSO, J.S. *et al*. Neurobiology of COVID-19: how can the virus affect the brain? Brazilian Journal of Psychiatry, v. 43, 2021.

GHOSH, R. *et al*. Impact of COVID-19 on children: special focus on the psychosocial aspect. Minerva Pediatrica, v. 72, p. 226, 2020.

HESS, D.C. *et al*. COVID-19-related stroke. Translational Stroke Research, v. 11, p. 322, 2020.

KAMAL, Y.M. *et al*. Cerebrospinal fluid confirmed COVID-19-associated encephalitis treated successfully. BMJ Case Reports, v. 13, e237378, 2020.

KORALINK, I.J. & TYLER, K.L. COVID-19: a global threat to the nervous system. Annals of Neurology, v. 88, p. 1, 2020.

LAI, J. *et al*. Factors associated with mental health outcomes among health care workers exposed to coronavirus disease 2019. JAMA Network Open, v. 3, e203976, 2020.

LV, P. *et al*. COVID-19-associated meningoencephalitis: A care report and literature review. Experimental and Therapeutic Medicine, v. 21, p. 362, 2021.

MACHHI, J. *et al*. The natural history, pathobiology, and clinical manifestations of SARS-CoV-2 infections. Journal of Neuroimmune Pharmacology, v. 15, p. 359, 2020.

MARSHALL, M. COVID'S toll on smell and taste: what scientists know. Nature, v. 589, p. 342, 2021.

MEPPIEL, E. *et al*. Neurologic manifestations associated with COVID-19: a multicentre registry. Clinical Microbiology and Infection, v. 27, p. 458, 2021.

MONDAL, R. *et al*. Meningoencephalitis associated with COVID-19: a systematic review. Journal of NeuroVirology, v. 27, p. 12, 2020.

NEUMANN, B. *et al*. Cerebrospinal fluid findings in COVID-19 patients with neurological symptoms. Journal of the Neurological Sciences, v. 418, 2020.

NIAZKAR, H.R. *et al.* The neurological manifestations of COVID-19: a review article. Neurological Sciences, v. 41, p. 1667, 2021.

ROY, D. *et al*. Neurological and neuropsychiatric Impacts of COVID-19 pandemic. Canadian Journal of Neurological Sciences, v. 48, p. 9, 2020.

SANGARE, A. *et al*. Neuroprognostication of consciousness recovery in a patient with COVID-19 related encephalitis: preliminary findings from a multimodal approach. Brain Sciences, v. 10, p. 845, 2020.

SEDAGHAT, Z. & KARIMI, N. Guillain Barre syndrome associated with COVID-19 infection: a case report. Journal of Clinical Neuroscience, v. 76, p. 233, 2020.

STANCU, P. *et al*. COVID-19 associated stroke and cerebral endotheliitis. The Neuroradiology Journal, v. 48, p. 291, 2021.

TAN, Y.K. *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.

TORALES, J. *et al*. The outbreak of COVID-19 coronavirus and its impact on global mental health. Interernational Journal of Social Psychiatry, v. 66, p. 317, 2020.

WORLD HEALTH ASSOCIATION – WHO. Disponível em: https://www.who.int. Acesso em: 02 jul. 2021.

YE, Z.W. *et al*. Zoonotic origins of human coronaviruses. International Journal of Biological Sciences, v. 16, p. 1686, 2020.

YESUDHAS, D. *et al*. COVID-19 outbreak: history, mechanism, transmission, structural studies and therapeutics. Infection, v. 49, p. 199, 2020.

COVID-19:
A doença que movimentou a ciência
Edição 4

EDITORA PASTEUR

CAPÍTULO 7

O MÉDICO COMO CENTRO DE DECISÃO DE VIDAS NAS UTIs: UM DILEMA ÉTICO ENFRENTADO NA PANDEMIA DE COVID-19

MARCELO FONTES DA SILVA[1]
JOSÉ AMARILDO AVANCI JÚNIOR[2]
JÉSSICA CAROLINA GARCIA AVANCI MORETTI[3]
REGIANE SANTANA DA CONCEIÇÃO FERREIRA CABANHA[4]
PAULO ROBERTO HAIDAMUS DE OLIVEIRA BASTOS[5]
DANIELLE BOGO[5]

1. *Discente – Mestrando em Saúde e Desenvolvimento da Região Centro-Oeste - UFMS.*
2. *Discente – Doutorando em Saúde e Desenvolvimento da Região Centro-Oeste - UFMS.*
3. *Discente – Mestranda em Doenças Infecciosas e Parasitárias - UFMS.*
4. *Discente – Graduanda em Medicina – Anhanguera UNIDERP.*
5. *Docente – Programa de Pós-Graduação em Saúde e Desenvolvimento da Região Centro-Oeste – UFMS.*

PALAVRAS-CHAVE
Bioética; Covid-19; Unidade de terapia intensiva.

INTRODUÇÃO

No decorrer da história mundial, buscando fatos ocorridos na saúde pública, é possível destacar alguns períodos marcados por enfermidades que vitimaram milhares de pessoas em seu ciclo de vida. Entretanto, nenhum é tão vívido quanto os ocasionados pelo coronavírus (SARS-CoV-2), pois, além de ser uma realidade marcada por muitos impactos como a dor de famílias que não puderam enterrar seus entes ou vê-los pela última vez, nos remete a numerosas reflexões acerca do quão importante é o desenvolvimento da ciência e o quanto ela deve ser valorizada (SOUZA, 2020).

Dificilmente se encontra, na contemporaneidade, um capítulo em que o conhecimento acumulado por centenas de estudos estava ao lado daqueles que governam, dirigem e cuidam das pessoas como nos dias que preencheram os anos de 2020 e 2021. O mais curioso dessa sequência de fatos é o do incógnito, uma vez que o novo sempre causou amedrontamento. Porém, quando uma nova realidade devasta vidas ela é mais emocional do que racional e mesmo com toda a bagagem de entendimento, esse "novo" pode trazer à luz algumas coisas totalmente obscuras: o que fazer, como fazer e de que maneira pode-se salvar o maior número de vidas.

Viver em prol do bem-estar do outro sempre foi um determinante na escolha para se estudar Medicina, porém algumas consequências caminham junto com este profissional como, por exemplo, estar cercado de escolhas diárias que podem mudar a realidade de muitas pessoas. O código de ética médica apresenta princípios fundamentais que colocam a Medicina como uma profissão à serviço da saúde do ser humano e da sociedade e que deve ser exercida sem discriminação de nenhuma natureza. Assim, o papel desse médico é zelar pela vida e por uma vida vivida em plenitude (CFM, 2019).

O juramento de Hipócrates, realizado pelos médicos em sua formatura como um ato solene ao declararem um compromisso para com a sociedade, aponta seus princípios devem ser seguidos pelo profissional com fidelidade, onde ele deva gozar felizmente da vida e de sua profissão, honrando para sempre entre os homens; e se caso dele ser afastado ou infringido, o contrário aconteça. Entretanto, quando decisões importantes devem ser tomadas e escolhas entre quem deve viver e morrer são deparadas, fatores além dos racionais vem à tona, por exemplo, como os familiares entenderiam tal decisão.

O objetivo deste estudo foi abordar e identificar as dificuldades enfrentradas pelos médicos frente à difícil escolha entre a vida e a morte daqueles que necessitam de leitos de unidade de tratamento intensivo (UTI) em ambientes hospitalares sobrecarregados de casos de Covid-19 e sem vagas para as internações, levantando a questão do dilema ético que o profissional se deparou.

MÉTODO

Trata-se de um estudo de natureza aplicada, seletiva, objetivo exploratório, abordagem quantitativa e de procedimento bibliográfico, com pesquisa em diferentes bibliotecas digitais e sítios eletrônicos de livre acesso: SciELO, MEDLINE/BIREME/OPAS, PUBMED, MINISTÉRIO DA SAÚDE, CONASS e CONASEMS. O capítulo tem a finalidade de identificar aspectos bioéticos e dilemas éticos que envolvem a escolha do profissional médico sobre quem deveria viver ou não diante dos níveis de gravidade da Covid-19 e frente à incapacidade momentânea do sistema de saúde brasileiro durante a pandemia.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Bioética e a pandemia

A bioética é um ramo da filosofia que diz respeito à conduta em relação à vida e, mediante isso, envolve respeito, valor, significação e comportamento (BARCHIFONTAINE & TRINDADE, 2019). Destaca-se que os estudos bioéticos se dão a partir de uma fundamentação que visa o estabelecimento de práticas e normas adequadas e que essas sejam benéficas a toda população e aponta para o caminho correto que deve ser tomado pelos profissionais em suas práticas de atendimento em busca do bem-estar de toda a sociedade nos seus diferentes contextos (MONTE, 2002).

Em relação ao contexto médico, todo tipo de vínculo deve ser estabelecido por meio de contextos que sejam eficazes, de acordo com Monte (2002) "na prática médica, a ética pode ser analisada sob três aspectos: a relação médico-paciente, o relacionamento dos médicos entre si e com a sociedade", desta forma, a primeira é a relação mais estreita na qualificação e significação do vínculo ético estabelecido na relação médico-paciente.

Relação essa que deve ser estabelecida nos moldes dos princípios da Bioética que é o de valorização e cuidado com a vida. Escolher a melhor decisão tendo em vista a moral diante de uma situação complexa envolve de forma direta e contínua a prática médica, sendo que a morte para que seja estabelecida é que cada caso tem suas particularidades e a moral de cada indivíduo vem de encontro com a definição da valorização da vida (MOTTA *et al*., 2016).

É possível apontar quatro princípios bioéticos que abordam conflitos morais e dilemas éticos na saúde. São esses de grande relevância para embasar diferentes tipos de discussões e decisões que relacionem ao cuidado da vida humana "os princípios da beneficência, não-maleficência, autonomia e justiça devem ser utilizados como recurso para análise e compreensão de situações de conflito presentes cotidianamente nos serviços de saúde" (KOERICH *et al.*, 2005).

Quando relacionado a uma pandemia, a bioética baseada em seus princípios, depende de total compreensão e engajamento em desenvolvê-la a fim de que os atores envolvidos devem sempre buscar o melhor para aquele que é atendido. A autonomia do médico não pode ajudar um e esquecer de outro, de forma que nenhum destes possam ser prejudicados ou no mínimo que tenham as mesmas chances de vida e que toda essa relação seja baseada em um vínculo forte de atenção, amplo, de sensibilização e plano de cuidado voltado a garantir a vida (SANCHES *et al.*, 2020).

Dilemas éticos

Todas as decisões e preceitos médicos, devem ser baseados em abordagens que envolvam a técnica, moral e principalmente a ética, levando também em consideração as evidências cientificamente comprovadas, onde não cabe mais o comportamento que o médico é o detentor de toda e qualquer autoridade e muito menos que sejam atribuídos totais privilégios na hora de decidir quais as abordagens que devem ser tomadas ao escolher o destino de seu paciente (GORINI, 2016).

A prática médica evolui com a humanidade e em diferentes períodos se modificou levando a figura do médico em diferentes paradigmas a diferentes olhares, haja vista que a evolução do saber se adapta a realidade e necessidade social.

No que concerne à Ética para se referir aos dilemas ou escolhas, o desenvolvimento ético existe porque há uma possibilidade de mais de uma decisão, se for devidamente fundamentada. Por isso, em todas estas considerações devemos construir alguns pressupostos básicos

doutrinários, como admitir algumas semelhanças e diferenças entre as disciplinas filosóficas e "natural", "exato" ou "mensuráveis" (ANTONIO & FONTES, 2011).

Para Torres *et al.* (2020) os médicos apresentam o dever de cuidar daquele que sofre e dessa forma alivia o que afeta. Cabe, dessa forma, aos Conselhos de Medicina presente em todos os estados da nação e o Distrito Federal o dever de fazer cumprir tudo o que o código de ética médica concede de direito bem como dever do profissional médico em exercício de suas funções, sendo este um importante documento norteador nas condutas utilizadas. O médico tem como obrigação diminuir a dor e o sofrimento daquele que o procura, conforme prevê o artigo 32 do código que proíbe o ato de "Deixar de usar todos os meios disponíveis de promoção de saúde e de prevenção, diagnóstico e tratamento de doenças, cientificamente reconhecidos e a seu alcance, em favor do paciente" (CFM, 2019).

O processo de tomada de decisão envolve vários fatores neurológico. Sabe-se que as bases neurobiológicas humanas para tomada de decisão envolvem complexos processos neurais e eventos bioquímicos, os quais vêm sendo contemporaneamente investigados com o intuito de identificar áreas e circuitos corticais responsáveis por todas as atividades envolvidas no processo decisório (MOTTA *et al.,* 2016).

Quando é vista a situação como um todo, levando em consideração todos os aspectos do ser, o processo de decisão e de beneficiar se torna claro e de veras mais objetivo, tudo que é realizado de forma clara, justa, humana e que fundamente as decisões se torna imprescindível. O médico é preparado para desempenhar a função de que lhe é atribuída, adquirindo conhecimento técnico-científico, além de compreender que outra pessoa possui muitos bens, não no sentido material. Quando tratada de forma justa o campo bioético tende a guiar suas decisões e assim seja possível ajudar a quem precisa (SANCHES *et al.*, 2020).

Ao deparar com o problema moral, os profissionais tendem a reconhecer as questões bioéticas existentes e dessa forma buscam as melhores decisões a fim do benefício do indivíduo, caracterizando assim que possa lidar com diferentes situações e falta de opções tanto nos diferentes níveis de complexidade como no de capacidade de atendimento (MOTTA *et al*., 2016). Perante a todos a doutrina hipocrática *primum non nocere* (primeiro não prejudicar), nos remete a responsabilidade médica de diminuir os riscos e os efeitos que contrapõe o estado de homeostase do ser, sendo o médico responsável, primeiramente, em aliviar a dor. Ao procurar o serviço de saúde o paciente busca encontrar em seu semelhante uma resposta que por meio do seu conhecimento irá ajudá-lo e causar o bem (SILVA FILHO, 2017).

É na busca real da universalidade que o paciente deseja ser atendido, pois ali busca encontrar alguém que lhe atenda de forma empática e consiga aliviar o que lhe traz dor. Em relação a melhoria do processo de formação médica que nos últimos anos vem em uma grande mudança e transformação, saindo daquele foco voltado ao ensino tradicional, pelo qual a formação médica deixa de ser centrada na doença e seu enfoque passa a ser o indivíduo como um todo, correlacionando todos os seus fatores biopsicossociais, capacitando assim o estudante a desenvolver competências, atitudes e habilidades a fim de tratar o paciente da melhor forma possível e desenvolvendo assim seu papel bioético na relação à melhoria da doença (FERREIRA, 2015).

Um fruto deste debate no Brasil foi a publicação em 2001 das Diretrizes Curriculares Nacionais para o curso de Medicina (BRASIL, 2001), atualizada em 2014 (BRASIL, 2014), a

qual traz aspectos relacionados às competências éticas, atitudes humanistas e comunicacionais e habilidades de integração de conteúdos básico-clínico com o foco na formação de profissionais generalistas e críticos. Além da responsabilização atribuída aos profissionais de saúde para combater o vírus e assim como as demais pessoas, esses profissionais apresentam diversos tipos de dificuldades, bem como, riscos e medos.

De acordo com Schmidt *et al.* (2020), essas pessoas apresentam risco aumentado de ser infectado, adoecer e morrer; possibilidade de inadvertidamente infectar outras pessoas; sobrecarga e fadiga; exposição a mortes em larga escala; frustração por não conseguir salvar vidas, apesar dos esforços; ameaças e agressões propriamente ditas, perpetradas por pessoas que buscam atendimento e não podem ser acolhidas pela limitação de recursos; e afastamento da família e amigos.

Fatores estes que atrelados a dificuldade da superlotação e falta de vagas, fazem com que esses profissionais, em especial os médicos, tende a realizar escolhas sobre quem deve receber vagas nos leitos e quem precisa esperar.

Capacidade do sistema de saúde brasileiro

A superlotação dos serviços públicos de saúde é um fator vivenciado por milhares de pessoas dia após dia, ano após ano, mas que no geral envolve atendimentos básicos e que são negligenciados, ocasionando assim em uma série de fatores decorrentes de uma atenção básica que em sua totalidade deveria ser resolutiva e falta de recursos ecoa em um período pandêmico onde falta elementos essenciais, como exemplo, profissionais de saúde (CAMPOS *et al*., 2014).

O Sistema Único de Saúde (SUS) neste contexto pandêmico tem se mostrado essencial e um componente primordial no processo de enfrentamento, mas que nesse momento mais do que nunca se observa as fragilidades das percas que o sistema vem tendo ao longo do tempo em relação a investimentos e corte de recursos que impactam em grande escala os estabelecimentos de saúde que precisam suportar uma grande procura nunca antes vista, além de jornadas de trabalho de profissionais que necessitam cobrir esquipes para que o atendimento não falte para quem precise. Desta forma revisões urgentes no sistema necessitam ser realizadas para que sejam recursos realocados de maneiras precisas e que venham a beneficiar a todos os brasileiros garantindo assim seus princípios de equidade, integralidade e universalidade (GLERIANO *et al.*, 2020).

Vale destacar também a relevância que o déficit de financiamento se dá em outras áreas como a ciência e educação, em especial as universidades, que são também bases nesse processo de crescimento evolutivo para que pessoas possam ser curadas e que todos possam ser atendidos adequadamente (HELIOTÉRIO *et al.*, 2020), desta forma revela diversas situações que percorre o tempo de negligência de políticas públicas, onde os impactos da pandemia crescem a cada momento e refletem aos sistemas de saúde tanto público quanto privado e essa dificuldade em controlar a disseminação do vírus se faz pertinente onde todos os estabelecimentos de saúde tiveram de se adequar a novas rotinas (RODRIGUES & SILVA, 2020).

Mesmo com o estado pandêmico os serviços prestados não pararam e além de toda a sobrecarga de trabalho rotineiro, os profissionais de deparam com novas rotinas, novos protocolos e um cuidado muito grande frente ao vírus e sobre a possibilidade de contaminação, onde as visitas domiciliares continuaram a existir, atendimento de urgência

e emergência não pararam, promoção e prevenção de outras doenças continuam a acontecer e tudo juntamente com a nova realidade (ARAÚJO *et al.*, 2020).

A falta de insumos, bem como manutenção dos estabelecimentos de saúde espalhados pelo país revela a clara escassez de bens e serviços e que isso leva a morte, e na maioria desses casos, serão os diversos efeitos combinados de um número grande de variedades de escassez que irão resultar em um número grande de mortes. Agora, quando se trata de uma maior complexidade como a ventilação mecânica, o problema é diferente. Os níveis de respiração dos pacientes se deterioram a ponto de precisar de um ventilador, ficando suas vidas a cargo de um equipamento apresentando assim apenas uma janela limitada durante a qual eles podem ser salvos (HANNAT, 2020).

Quando o viés se dá pela rápida dispersão e em grande escala do novo coronavírus em todo o território brasileiro, a relevância em um maior grau do contínuo monitoramento epidemiológico para conter a epidemia é necessário, além necessário, além de um grau ainda maior de necessidade de planejamento do atendimento à saúde da população e as peculiaridades sociais de cada local, mas que apresenta uma maior complexidade frente a falta de recursos humanos (MARINELLI *et al.*, 2020) só aponta ainda maiores problemas já existentes, mas que ficam em maior evidência nos dias atuais.

Há duas abordagens que caminham em direções opostas, mas que vem ao encontro com o caos associado a emergência de manter as pessoas vivas conforme apontam Nohama *et al.* (2020): a primeira abordagem visa reduzir a velocidade de disseminação do vírus pelo chamado ‘achatamento da curva epidêmica’, objetivando impedir que a demanda por leitos de UTI ultrapasse a capacidade instalada em cada região. A segunda permite e até estimula a ampla disseminação e contágio do vírus, com a finalidade de atingir rapidamente altas taxas de autoimunização populacional, visando alterar a cadeia de transmissão do agente.

Uma doença até então desconhecida, se apresentou causando grandes impactos na sociedade, nos sistemas de saúde, nas famílias e sobretudo nos acometidos, sua ágil e ligeira disseminação mostrou-se uma potência de difícil combate, onde pessoas utilizam por tempo maior leitos de UTIs e outras aguardam a desocupação destes e isso se faz muito evidente quando se falta recursos. Como já visto na história, epidemias e nesse caso uma pandemia sobrecarrega a capacidade de atendimentos, visto que a complexidade extrapola o tempo de atendimento em relação a outras doenças (FIOCRUZ, 2020).

Com a disseminação do vírus mundo afora, a tomada de decisão dos médicos frente a diminuição do número de leitos e um completo colapso no sistema de saúde se tornou pertinente, pois nesse momento suas escolhas teriam que determinar o futuro de muitas pessoas, onde muitas ficariam de fora e dessa forma não poderiam se quer ter a chance de lutar pela vida (SOUZA, 2020). A pandemia apresenta além de todas suas diferentes complexidades uma nova forma de trabalho dentro das UTIs e que até então não faziam parte da rotina dos médicos.

O grande número de infecções colapsou o sistema de saúde em nível mundial, dessa forma a contenção deveria ser de forma linear baixa para que esse mesmo sistema fosse capaz de cuidar dos infectados sem que muitos tivessem que ser escolhidos por algum tipo de critério. Com isso, a despreparação dos gestores frente a quantidade suficiente de insumo se fez presente, onde falta muito dos componentes básicos para a manutenção da vida, e do número de

profissionais suficientes para realizar esses tratamentos e o grande aumento de casos e principalmente os graves, assusta e dificulta a resolutividade desse caos, além da incerteza das complexidades apresentadas diferentemente em cada pessoa (AGUIAR & SILVA, 2020).

A escassez tanto de insumos considerados básicos à leitos suficientes são ecos de problemas passados que a cada dia dificultou o trabalho na história da saúde, mas que se faz totalmente presente no contexto atual pandêmico. Os contextos políticos afetam a vários anos setores como o da saúde e que nesses momentos acabam tendo um reflexo mais acentuado e todo esse problema causa uma desmoralidade a profissionais que nesse momento é obrigado a realizar escolhas que em suma, nunca deveriam existir (MARTINS, 2020).

A difícil escolha

O risco da morte iminente nunca foi tão preocupante, em diferentes maneiras e diferentes formas tanto para a população brasileira, quanto para os sistemas público e privado. Onde a complexidade deste período pandêmico desnuda o importante e desafiador momento, que vai muito além dos casos positivos da doença, mas envolve outros setores além da saúde, apresentando uma completa crise mundial e que demonstra a falta que faz recursos para combater esse vírus, bem como os casos mais graves da doença que fazem com que o tempo médio de internação seja muito grande e faz acumular uma lista de espera cada vez maior (CAMPOS & CANABRAVA, 2020).

O atual cenário de guerra é ainda mais agravado quando se tem em mãos o fato de ter que escolher entre vidas, quais devem ser reestabelecidas, frente a possibilidade da não recuperação, no entanto, o sistema de saúde não apresenta capacidade que consiga comportar a expressiva demanda de tratamento e reabilitação dos acometidos e nem suporte a casos um pouco menos grave para que não venham a agravar (SÁ *et al.*, 2020). Cada paciente que chega aos estabelecimentos de saúde procurando socorro, revela uma diferente característica frente ao vírus que possui relevâncias adversas a cada um que o contrai e mediante a isso cada um que necessita deste atendimento é apresentado características novas e dessa forma insumos, medicamentos, equipamentos, profissional específico, além de protocolos diferentes e que muitas vezes se diferem de um para o outro (CAMPOS & CANABRAVA, 2020).

Médicos e profissionais de saúde foram preparados na graduação a aliviar a dor, cuidar e salvar vidas e este período trouxe um novo fator que é a falta de recursos disponíveis onde encontram-se incapazes de conseguir atender toda a demanda que surge e lota as filas de espera desse período, além de que os poucos recursos são direcionados a pessoas que apresentam mais chance de sobreviver além disso que viverão por mais tempo após passar por esse período hospitalizados, já que muitos nem o terão essa chance (RORATO, 2020).

Sobre a decisão de qual deverá ser o paciente que terá o direito de ter uma vaga na UTI apresentará circunstâncias e diferentes dimensões que são a ética e a técnica (SIQUEIRA-BATISTA *et al.*, 2020), sendo assim, essas escolhas são pautadas por critérios de valores racionais e de moral e por mais que não pareça isso acaba tendo um viés muito importante nessa escolha tão cautelosa e tão crucial. Ao escolher cuidar de outra vida, o profissional sabe a dimensão que isso significa e este novo contexto revela um novo dilema e acarreta incertezas bem como uma crueldade em estar com as mãos atadas sobre essa realidade.

Quando se trata da gestão em períodos epidêmicos, em especial durante a pandemia do coronavírus, a saúde física das pessoas que combatem o agente patológico é vista como o foco principal daquelas que são responsáveis pela gestão do enfrentamento, porém muitos fatores como a saúde mental acabam ficando em segundo plano. Se fatores psicológicos são deixados de lado, tendem a causar danos e complicações que afetam muito mais que a própria infecção causada pelo vírus, tanto aos profissionais quanto à população em geral (ORNELL *et al*., 2020).

Cuidados imediatos devem ser usados em todos os níveis a fim de reduzir resultados negativos na saúde mental da população. Cabe investimento adequado na saúde e na ciência em geral para que profissionais de saúde estejam qualificados para os desafios do cuidado (FARO *et al*., 2020).

Dentre os temas que causam muitas incertezas e que são por muitos temidos a morte se destaca e, por mais que faça parte do cotidiano dos profissionais de saúde, nunca será algo fácil de lidar, principalmente quando acontece em grande escala como em uma pandemia (VICENSI, 2016).

Critérios de decisão

Em sua Resolução nº 2.156/2016, o Conselho Federal de Medicina aponta critérios para admissão em UTIs, que devem ser baseadas em: Diagnóstico e necessidade do paciente; Serviços médicos disponíveis na instituição; Priorização de acordo com a condição do paciente; Disponibilidade de leitos e Potencial benefício para o paciente com as intervenções terapêuticas e prognóstico (CFM, 2016).

Em relação aos critérios de enfrentamento a pandemia o que se encontra nos hospitais são decisões complexas de escolha onde poucos leitos existentes para uma demanda muito maior de pessoas que necessita de estabilização frente ao coronavírus, sem intervenções necessárias para todos. Assim, muitos acabam perdendo seu direito pela garantia de vida.

Como direito à vida, cabe ao Estado garantir suporte e meios para que o caso de o indivíduo necessitar de estabilização para se recuperar, seja amparado e receba atendimento adequado que possibilite sua recuperação. A Constituição brasileira (BRASIL, 1988) garante esse direito de recuperação. O Estado deve ter uma postura ativa, atentando-se para igualdade e equidade no cuidado, bem como para um investimento em saúde justo e digno, tanto para quem necessita do cuidado quanto para quem o presta (MENDONÇA, 2018).

Quando se trata de critérios de escolha, nenhuma pessoa independente de seu sexo, idade, comorbidade, religião, orientação sexual ou qualquer outro tipo de classificação pode ser excluída do direito de reabilitação em unidades intensivas. São necessários critérios muito mais amplos como moldes para determinação de escolha de quem irá receber o tratamento adequado. Todos devem ser incluídos, mesmo que tenha menos chance de sobrevivência e dessa forma ninguém deve ficar fora dessa seleção (LIMA & MOROZOWSKI, 2020). E nenhum desses critérios podem ser utilizados para determinar a quantidade e a qualidade de recursos que serão distribuídos para os diferentes locais, mas não existe algum critério definido que estabeleça uma alocação de recursos de forma adequada quando se trata de escassez (PEREIRA *et al.*, 2021).

Em relação a idade, ao ser escolhido um jovem invés de um idoso será utilizado um critério, onde é estabelecido que o jovem é mais "útil" para a sociedade pelo que ela pode contribuir do que o idoso, utilizando dessa maneira um critério econômico, deixando assim

de ver o ser como uma história, sobre o que já contribuiu para sociedade, sua família e outros fatores que envolvam a vida da pessoa, sem contar o valor de igualdade de sua vida em relação a outras.

Ao visualizar dessa maneira, há preferências que envolvam a escolha, fugindo assim dos critérios de igualdade, para critérios racionais. Por outro lado, é possível encontrar critérios emocionais e humanitários onde fatores emotivos poderiam ser evidenciados, além é claro de afetivos, o certo é que mediante a uma escolha tão delicada a decisão permearia entre um alto ganho e diminuir as perdas (HANNAT, 2020).

Esses fatores complexos fazem com que os dilemas morais surjam de forma mais clara e realista nos métodos de decisão, o que deixa o processo de tomada de decisão moral, entre quem se beneficiaria, ainda mais complicado. Contudo, toda essa abordagem para o fechamento desse processo poderia influenciar em medidas de caráter governamental a fim de contribuir para melhorar a vida de milhares de pessoas e aumentar o investimento para que esse processo dificultoso fosse minimizado que seria de grande relevância (RIBEIRO, 2021).

Dentre vários problemas que estão presentes nos serviços de saúde fatores que envolvam a forma como será realizado o gerenciamento de recursos e todas as demandas de caráter sanitárias se fazem cada vez mais presentes, e que esses fatores implicam na forma como será realizado os atendimentos, bem como, a falta deles levando assim a implicações bioéticas. Com base nisso duas vertentes se estabelecem e acabam caminhando em caminhos sinuosos onde os direitos humanos além dos interesses de toda população são colocados em prova frente ao que estabelece a bioética sobre como deve ser tratado todas as vidas além da moral que se encontra presente nesse momento pandêmico (GIUSTINA *et al.*, 2020).

Pela complexidade da doença, o tempo de permanência do paciente internado acaba se estendendo e dessa forma lota as filas de espera por leitos e a busca por salvar o maior número de pessoas no menor tempo possível acaba se tornando algo complexo frente a dificuldade de atendimento a todos. Mas quando se trata desse critério de seleção igualitária pode-se ser entendida quase como se fosse um processo de loteria onde quem acaba tendo mais sorte fica com a vaga ou até mesmo por ordem de chegada e sobre um critério de solução ampliada, nesse caso se faz pensar se quem cuida de outras pessoas, como os profissionais de saúde, teriam um direito primário por vagas (EMANUEL *et al.*, 2020). Em relação a escassez gerada tanto por insumos quanto profissionais capacitados, tem gerado muitas dificuldades nos estabelecimentos de saúde de como distribuir de forma eficaz a fim de que possam ser atendidos de forma eficaz todos que deles precisem.

Em relação ao sorteio, por mais que aparentemente seja justo em caso da dificuldade em relação da escolha Gonçalves e Dias (2020) aponta que o sorteio é uma forma de retirar das costas a responsabilidade moral de ser estabelecido algum critério de escolha razoável para a decisão. Por esse motivo, escolhas são realizadas a todo momento, mesmo quando parece não ser e essas fugas de escolhas acabam sendo escolha da mesma forma e o erro pode de o mesmo jeito estar existindo, por isso realizar um processo de escuta ativa de todas as possibilidades existentes têm que ser consideradas.

A Sociedade Brasileira de Bioética (2020) recomenda os aspectos éticos frente a Covid-19, sobre os possíveis riscos éticos nas fases do atendimento na pandemia de Covid-19:

1. Anterior ao acesso ao sistema de saúde:

- Vulnerabilidade social;
- Vulnerabilidade biológica;
- Discriminação e/ou estigmatização;
- Desrespeito à diversidade cultural e/ou sexual/pluralismo.

2. Na triagem - acesso ao diagnóstico clínico e etiológico:

- Ausência de vaga para atendimento primário adequado;
- Estigmatização, desrespeito à diversidade cultural e/ou sexual/pluralismo;
- Falta de acesso tempestivo;
- Falta de teste para diagnóstico (se necessário);
- Ausência de informação sobre vagas para atendimento hospitalar (inclusive UTI) na cidade e na região.

3. No atendimento hospitalar, ausência de:

- Comunicação adequada em caso de paciente vulnerável social;
- Consentimento esclarecido para condutas invasivas não emergenciais;
- Autorização de representante legal em caso de pacientes sem a capacidade para consentir;

4. No acesso à Unidade de Terapia Intensiva (suporte tecnológico), ausência de:

- Comissão de Bioética Hospitalar em funcionamento;
- Algoritmo que considere condições locais e culturais amplamente discutido e divulgado, contendo: critérios técnicos cientificamente validados e éticos, bem como absoluto respeito à dignidade e aos direitos humanos, sem discriminação de qualquer natureza social;
- Fluxograma que considere condições locais, regionais e culturais e que se aplica aos pacientes com Covid-19 ou outras patologias, nas situações de efetiva insuficiência de leitos e tecnologias.

Partindo desse pressuposto como critério de escolha médica, onde a ética e a moral necessitam ser soberanas, deve-se basear nos critérios justos e que prevaleça a igualdade nessa difícil escolha, onde a "escolha de Sofia" não caberia nesse caso, visto que todos tem direito de sobreviver tendo como suporte hospitalar adequado, técnicas baseadas em evidências científicas e que não exista distinção na forma de atendimento (SOUZA, 2020). E toda essa complexidade e falta de recursos traz um embate que foge a racionalidade frente a extremidade, pois o número escasso de meios de suporte para recuperação de vidas fica preso nas gargantas de toda população que não entende esse dinamismo (LEITÃO JÚNIOR & MOUSINHO, 2020).

Ainda que com base em critérios estabelecidos como protocolos, todas as decisões trarão receios ao profissional. Tais protocolos apontam para valores morais de cada pessoa, pois na decisão entre um e outro paciente, um sempre terá prejuízo. Para aquele que cuida, o sentimento de injustiça pode ser uma sensação complicada frente a todo período desgastante que vivemos. Esta dura escolha trará consequências para a sociedade como um todo. Somente com base em critérios bioéticos haverá segurança para essas escolhas (GIUSTINA & NUNES, 2020).

Em relação ao que tange o ordenamento jurídico neste período pandêmico, vale destacar

que em relação as escolhas dos indivíduos para ocuparem os poucos leitos que sobram, essas escolhas necessitariam ser amparadas por lei para que pudesse existir um enquadramento com critérios estabelecidos, a fim de garantir o respeito, dignidade e igualdade a todas pessoas que necessitem de uma vaga hospitalar e que essa decisão fosse realizada por critérios técnicos e justos a todos que dele precisassem, sem nenhum tipo de discriminação (TORRES *et al.*, 2020).

Médicos não são seres sem sentimentos e que não absorvem o que acontece em sua volta, são seres humanos como outro qualquer, mas que nesse momento utiliza seu conhecimento para reduzir os danos e fazendo o máximo para salvar o maior número de vidas possíveis. Porém quando a super responsabilidade é colocada como um peso a ser carregado, tende a ser prejudicial, pois ao escolher por um sempre haverá o detrimento do outro, quando debatido amplamente a escolha tende a ser mais leve (GONÇALVES & DIAS, 2020).

Frente a todas as implicações, fica o profissional médico em situações complicadas de ter que colocar a responsabilidade em si, além de todos os riscos que um enfrentamento a uma pandemia pode causar, como contaminação própria e o adoecimento, conforme aponta Isailă e Hostiuc (2020) onde o médico apesar de ter a responsabilidade de cuidar dos acometidos pela doença, mesmo tendo a possibilidade de contrair a doença, necessita da obrigação de estar protegido de forma adequada para que dessa forma possa vir a ajudar a cuidar de toda população.

Tendo como parte importante do sistema de saúde a importância de ajudar na proteção dos profissionais, pois um profissional doente pode vir a infectar sua equipe, outras pessoas e pode vir a ter que se afastar do trabalho, desfalcando assim equipes já desfalcadas. E mesmo em situações adversas fica o profissional médico responsável caso haja omissão de socorro, conforme destacam Torres *et al*. (2020), ao deparar com situações de normalidade pode sim o médico responder criminalmente.

Ainda de acordo com as autoras anteriores, o ato de ter que realizar escolhas, há existência de algumas equipes de técnicos específicos que venham a realizar essa tarefa, bem como alguns protocolos que especificam a tomada de decisão, tirando a responsabilidade única do médico de ter que escolher entre uma pessoa ou outra, isentando-o assim da culpa, mesmo assim não há nenhum tipo de alteração no que diz respeito a responsabilização de cuidar do profissional médico frente ao contexto pandêmico (TORRES *et al.*, 2020).

Mediante essas implicações, há possibilidade de se realizar uma opção, que para muitos seria errado, que é o fato de se escolher entre uma pessoa que apresente maiores chances de ir a óbito, por demonstrar as características que condizem com isso, o que leva a ocupação de vagas e que limita conseguir disponibilizar esses recursos a outra pessoa que teria mais chance de cura, ou escolher uma pessoa que apresente condições certas de cura. Para Leitão Júnior e Mousinho (2020) "seria legal optar pelo tratamento do paciente que tenha maior chance de recuperação em detrimento daquele com maior probabilidade de óbito?"

Desta forma, a Associação de Medicina Intensiva Brasileira (2020) por meio do "Protocolo AMIB de alocação de recursos em esgotamento durante a pandemia por Covid-19" recomenda realizar uma triagem a fim de que seja realizada a melhor escolha e que essa responsabilização seja tomada sobre um aspecto mais amplo e justo para todos:

"1.1 Condições absolutamente essenciais para o início da adoção de protocolos de triagem

Para que a adoção deste protocolo seja eticamente justificada são condições absolutamente essenciais para o início de sua aplicação:

1.1.1 - Reconhecimento da compatibilidade do protocolo ao arcabouço bioético e legal brasileiro;

1.1.2 - Declaração de estado de emergência em saúde pública;

1.1.3 - Reconhecimento de que tenha havido esforços razoáveis em aumentar a oferta dos recursos em esgotamento;

1.1.4 - Envolvimento da direção técnica de cada hospital com o objetivo de nomear os membros da comissão de triagem e garantir que o protocolo esteja alinhado com o sistema de regulação de leitos local/regional que permita encaminhamento de pacientes para outras unidades hospitalares;

1.1.5 - Monitoração contínua por parte da direção técnica e de gestores públicos de saúde locais/regionais da condição de esgotamento de recursos e de esforços apropriados de ampliação de serviços que permita a identificação da necessidade de início da vigência da triagem assim como a possibilidade de seu fim. Tanto o início quanto o fim da vigência da triagem devem ser publicamente anunciados" (AMIB, 2020).

CONCLUSÃO

Várias mudanças ocorreram em todos os campos da vida humana, deixando incertas as perspectivas sobre o futuro devido à abrangência e complexidade que a pandemia ocasionada pelo novo coronavírus desencadeou na sociedade. Dentre essas mudanças, as rotinas dos estabelecimentos de saúde se fazem pertinente, bem como as complicações que envolvem o processo de decisão principalmente quando há escassez de recursos e suporte adequado, onde muitos sofrem em detrimento do não preparo de um sistema que deveria ser mais bem financiado e que existisse um olhar digno daqueles que governam.

Essa escassez em diferentes pontos de vista nesse período pandêmico traz à tona a necessidade de investimentos mais adequados na saúde, bem como da valorização de profissionais da saúde que nesse momento se fazem heróis frente a toda dificuldade encontrada todos os dias e que nesse momento ao realizar milagres. Trabalhar com mínimo faz com que processos de escolha entre quem merece uma vaga de um leito para lutar com o suporte adequado com um vírus que não distingue raça, gênero, cor, idade, orientação sexual e nenhuma forma de distinção, torna o trabalho muito mais dificultoso e causa sérios danos à saúde desses que na linha de frente se expõem a dificuldades.

O processo de decisão nesse caso se faz muito mais complexo e deveras desumano aos olhos bioéticos e morais e com base em princípios que valorizam a vida o tratamento em igualdade para todos. O profissional médico nesse contexto apresenta uma grande responsabilidade frente às decisões que devem ser tomadas em relação ao tratamento, indicação, prescrição, relacionamento com a família e, além de toda essa responsabilidade, em um momento em que a escassez o faz tomar decisões por ele nunca imaginadas.

Decidir quem receberá uma oportunidade de suporte avançado e ter que deixar outros sem esse apoio é de uma dificuldade que causa grande impacto na vida do profissional. Desta forma, faz-se necessário o estabelecimento de protocolos que garantam uma escolha justa, digna, equânime e que elimina a responsabilidade subjetiva adotados por todos da mesma forma, Além disso, é urgente o reajuste das políticas públicas em saúde ao

torná-las eficazes e que essas sejam financiadas corretamente, garantindo a efetividade do sistema e possibilitando que o maior número de vidas sejam poupadas e preservadas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGUIAR, M. & SILVA, C.M.A. O princípio da beneficência como fundamento à prescrição de medicamentos off label no tratamento da covid-19. Revista Jurídica**,** v. 5, p. 76, 2020.

ANTONIO, E.M.R. & FONTES, T.M.P. A ética médica sob o viés da bioética: o exercício moral da cirurgia. Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões, v. 38, p. 355, 2011.

ARAÚJO, J. L. *et al*. In defense of the Unified Health System in the context of SARS-CoV-2 pandemic. Revista Brasileira de Enfermagem, v. 73, 2020.

ASSOCIAÇÃO DE MEDICINA INTENSIVA BRASILEIRA – AMIB. Protocolo AMIB de alocação de recursos em esgotamento durante a pandemia por COVID-19. AMIB, 2020. Disponível em: https://www.amib.org.br/fileadmin/user_upload/amib/2020/abril/24/Protocolo_AMIB_de_alocacao_de_recursos_em_esgotamento_durante_a_pandemia_por_COVID-19.pdf. Acesso em: 25 abr. 2022.

BARCHIFONTAINE, C.P. & TRINDADE, M.A. Bioética, saúde e realidade brasileira. Revista Bioética, v. 27, p. 439, 2019.

BRASIL. Constituição da República Federativa do Brasil. Brasília: Centro Gráfico, 1988.

BRASIL. Ministério da Educação. Resolução CNE/CES nº 4 de 7 de novembro de 2001. Institui diretrizes curriculares nacionais do curso de graduação em Medicina. Diário Oficial da União, 9 nov. 2001.

BRASIL. Ministério da Educação. Resolução nº 3 de 20 de junho de 2014. Institui diretrizes curriculares nacionais do curso de graduação em Medicina e dá outras providências. Diário Oficial da União, 23 jun. 2014.

CAMPOS, F.C.C. & CANABRAVA, C. M. O Brasil na UTI: atenção hospitalar em tempos de pandemia. Saúde em Debate, preprint, 2020.

CAMPOS, R.T.O. *et al*. Avaliação da qualidade do acesso na atenção primária de uma grande cidade brasileira na perspectiva dos usuários. Saúde em Debate, v. 38, p. 252, 2014.

CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA – CFM. Resolução nº 2.156/2016. Estabelece os critérios de admissão e alta em unidade de terapia intensiva. Diário Oficial da União, 17 nov. 2016.

CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA – CFM. Código de Ética Médica. Resolução CFM nº 2217. Brasília: CFM, 2019. Disponível em: https://portal.cfm.org.br/images/PDF/cem2019.pdf. Acesso em: 25 mar. 2022.

EMANUEL, J.E. *et al*. Fair allocation of scarce medical resources in the time of Covid-19. New England Journal of Medicine, v. 382, p. 2049, 2020.

FARO, A. *et al*. COVID-19 e saúde mental: a emergência do cuidado. Estudos de Psicologia, v. 37, 2020.

FERREIRA, D.C. Do conhecimento ao cuidado: a bioética na tomada de decisão em prevenção quaternária na Medicina de Família e Comunidade, 2015 [tese]. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz, 2015.

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ – FIOCRUZ. Adaptação da capacidade hospitalar em resposta à pandemia por COVID-19. Rio de Janeiro: Fiocruz; PUC-Rio, 2020.

GIUSTINA, T.B.A.D. *et al*. Bioética: ponte para um futuro pós-pandemia. Revista Bioética, v. 28, p. 583, 2020.

GIUSTINA, T.B.A.D. & NUNES, R. Bioética: bússola para guiar nosso caminho. Revista Bioética, v. 28, p. 407, 2020.

GLERIANO, J.S. *et al*. Reflexões sobre a gestão do Sistema Único de Saúde para a coordenação no enfrentamento da COVID-19. Escola Anna Nery, v. 24, 2020.

GONÇALVES, L. & DIAS, M. C. Escolha sobre quem deve viver: bioética e COVID-19 no contexto brasileiro. Brasil de Fato, 28 abr. 2020. Disponível em: https://www.brasildefato.com.br/2020/04/28/artigo-escolha-sobre-quem-deve-viver-bioetica-e-covid-19-no-contexto-brasileiro. Acesso em: 25 mar. 2021.

GORINI, C.C. Formação médica e tomada de decisão em questões de fim de vida: um estudo de caso [trabalho de conclusão de curso. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz, 2016.

HANNAT, E. Bioética em tempos de pandemia: algumas considerações. Revista Bioética, v. 2, 2020.

HELIOTÉRIO, M.C. *et al*. Covid-19: Por que a proteção de trabalhadores e trabalhadoras da saúde é prioritária no combate à pandemia? Trabalho, Educação e Saúde, v. 18. 2020.

ISAILĂ, O.M. & HOSTIUC, S. The duty to treat in the context of the Covid-19 pandemic. Revista Bioética, v. 28, p. 426, 2020.

KOERICH, M.S. *et al*. Ética e bioética: para dar início à reflexão. Texto & Contexto - Enfermagem, v. 14, p. 106, 2005.

LEITÃO JÚNIOR, J. & MOUSINHO, P.R.C. O coronavírus, o Direito Penal e a "Escolha de Sofia": medicina de catástrofe. Jusbrasil, 2020.

LIMA, G.M. & MOROZOWSKI, A.C. Que vidas salvar? Critérios para alocação de leitos em situação de escassez. Consultor Jurídico, 16 jun. 2020. Disponível em: https://www.conjur.com.br/2020-jun-16/criterios-alocacao-leitos-situacao-escassez. Acesso em: 25 mar. 2022.

MARINELLI, N.P. *et al*. Evolução de indicadores e capacidade de atendimento no início da epidemia de COVID-19 no Nordeste do Brasil. Epidemiologia e Serviços de Saúde, v. 29, 2020.

MARTINS, P. Faz sentido instituir Comissão de Bioética Hospitalar (CBH) nas unidades de saúde durante a pandemia da Covid-19? Abrasco GT Bioética, 10 ago. 2020. Disponível em: https://www.abrasco.org.br/site/gtbioetica/2020/08/10/faz-sentido-instituir-comissao-de-bioetica-hospitalar-cbh-nas-unidades-de-saude-durante-a-pandemia-da-covid-19-artigo. Acesso em: 25 mar. 2022.

MENDONÇA, J.R.A. A universalidade do direito à saúde e a escassez de recursos. Conteúdo Jurídico, 21 ago. 2018. Disponível em: https://conteudojuridico.com.br/consulta/Artigos/52154/a-universalidade-do-direito-a-saude-e-a-escassez-de-recursos. Acesso em: 25 mar. 2022.

MONTE, F.Q. A ética na prática médica. Revista Bioética, v. 10, 2002.

MOTTA, L.C.S. *et al*. Tomada de decisão em (bio)ética clínica: abordagens contemporâneas. Revista Bioética, v. 24, p. 304, 2016.

NOHAMA, N. *et al*. Desafios e conflitos bioéticos da covid-19: contexto da saúde global. Revista Bioética, v. 28, p. 585, 2020.

ORNELL, F. *et al*. "Pandemic fear" and COVID-19: mental health burden and strategies. Brazilian Journal of Psychiatry, v. 42, p. 232, 2020.

PEREIRA, F.P. *et al*. Internação em terapia intensiva: aspectos éticos da tomada de decisão. Revista Bioética, v. 29, 2021.

RIBEIRO, L.R. Bioética, pandemia e saúde pública: a relação entre interesses coletivos e interesses individuais. Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação, v. 7, 2021.

RODRIGUES, N.H. & SILVA, L.G.A. Gestão da pandemia Coronavírus em um hospital: relato de experiência profissional. Journal of Nursing and Health, v. 10, 2020.

RORATO, E. Uma reflexão sobre a expressão "Escolha de Sofia" inserido no contexto da Saúde no País em tempos de pandemia. MEDJUR, 28 abr. 2020. Disponível em: https://medjur.duopana.com/blog/uma-reflexao-sobre-a-expressao-escolha-de-sofia-inserido-no-contexto-da-saude-no-pais-em-tempos-de-pandemia. Acesso em: 25 mar. 2022.

SÁ, M.F.F. *et al*. A bioética da responsabilidade e a responsabilidade civil dos profissionais de saúde em tempos de pandemia. Revista Jurídica, v. 5, p. 113, 2020.

SANCHES, M.A. *et al*. Perspectivas bioéticas sobre tomada de decisão em tempos de pandemia. Revista Bioética, v. 28, p. 410, 2020.

SCHMIDT, B. *et al*. Saúde mental e intervenções psicológicas diante da pandemia do novo coronavírus (COVID-19). Estudos de Psicologia, v. 37, 2020.

SILVA FILHO, C.S.M. Os princípios bioéticos. Residência Pediátrica, v. 7, p. 39, 2017.

SIQUEIRA-BATISTA, R. *et al*. COVID-19 e o fim da vida: quem será admitido na Unidade de Terapia Intensiva? Observatório Covid-19 Fiocruz, 2020.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE BIOÉTICA – SBB. Recomendação nº 01/2020: aspectos éticos no enfrentamento da COVID-19. SBB, 2020. Disponível em: https://www.sbbioetica.org.br/Noticia/754/RECOMENDACAO-SBB-N-012020-aspectos-eticos-no-enfrentamento-da-COVID-19. Acesso em: 25 abr. 2022.

SOUZA, E.A.L. A constituição federal de 1988 e a vedação a "escolha da sofia" na covid-19. The 1988 federal constitution and the "choice of sofia" sealing in covid-19. Brazilian Journal of Health Review, v. 3, p. 10600, 2020.

TORRES, A. *et al*. Escuelas de Sofia y la pandemia de COVID-19 en Brasil: reflexiones bioéticas. Revista Bioética y Derecho, v. 50, p. 333, 2020.

VICENSI, M.C. Reflexão sobre a morte e o morrer na UTI: a perspectiva do profissional. Revista Bioética, v. 24, p. 64, 2016.

COVID-19:
A doença que movimentou a ciência
Edição 4

EDITORA PASTEUR

CAPÍTULO 8

SÍNDROMES PÓS-COVID

RENAN RODRIGUES FERREIRA LIMA[1]
JOÃO ALEXANDRE DA SILVA NETO[2]
CÁSSIA DOS SANTOS SILVA[3]
IOCKARY MOREIRA COELHO RODRIGUES[4]
LAWANNA DUCARMO FEITOSA DE BARROS[1]

1. *Enfermeira(o) – Centro Universitário Facid Wyden.*
2. *Enfermeiro – Centro Universitário Santo Agostinho.*
3. *Discente – Centro Universitário UniNovafapi.*
4. *Enfermeira – Centro Universitário UniNovafapi.*

PALAVRAS-CHAVE
Covid-19; Cuidados semi-intensivos; Cuidados pós-agudos.

INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019, um novo vírus pertencente à família dos coronavírus surgiu como patógeno na região chinesa de Wuhan, na China, causando uma síndrome respiratória aguda grave (SARS) altamente letal. Diante da alta taxa de transmissão e propagação da doença ocorrida nas semanas seguintes à sua primeira descrição por vários países do mundo. A Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou a doença causada pelo SARS-CoV-2 como uma pandemia global em 11 de março de 2020 (CASTRO *et al*., 2020).

Menos foco tem sido dado ao papel do próprio vírus, assim como às síndromes respiratórias agudas causadas pelo SARS-CoV-2, respostas imunológicas geradas pelo hospedeiro e sua infecção no sistema nervoso central humano (SNC) e aos resultados neuropsiquiátricos relacionados a doença. Estudos de pandemias virais respiratórias anteriores apontam que diversos tipos de sintomas neuropsiquiátricos podem surgir do contexto de infecção viral aguda ou após períodos variáveis de tempo pós-infecção (TROYER *et al.*, 2020).

Fillis *et al*. (2021) consideraram que a Covid pós-aguda é definida como a persistência de sintomas ou o desenvolvimento de sequelas após as quatro semanas iniciais dos sintomas da doença.

Nalbandian *et al.* (2021), em uma recente revisão, consideraram a Covid pós-aguda como a persistência de sintomas ou o desenvolvimento de sequelas após quatro semanas de início dos sintomas da doença. Os autores dividiram a Covid pós-aguda em duas categorias: Covid-19 sub-aguda ou persistente com sintomas presentes entre 4 e 12 semanas e Covid-19 crônica ou pós-Covid-19 quando os sintomas se estendem além de 12 semanas (NALBANDIAN *et al.*, 2021).

As sequelas de longo prazo da Covid-19 são desconhecidas (assim como muitos aspectos da doença aguda). Consequências de longo prazo têm sido observadas em sobreviventes da SARS, mas não se sabe se as lições da SARS são aplicáveis ao Covid-19 (GHERLONE *et al*., 2021). Essas consequências fundamentam a importância de pesquisas que examinem fatores de risco e mecanismos no desenvolvimento de Covid longa, bem como as medidas para prevenir e tratar adequadamente tal complicação (AL-JAHDHAMI *et al*., 2021).

A pandemia do Covid-19 impactou significativamente a vida individual das pessoas, principalmente psicologicamente, e, também, todas as áreas coletivas, principalmente social e econômica mundial, gerando uma ansiedade e um estresse pela incerteza do amanhã (TROYER *et al.*, 2020).

O presente estudo teve como objetivo principal buscar na literatura as principais síndromes desencadeadas pela Covid-19.

MÉTODO

O presente estudo trata-se de uma revisão de literatura, com abordagem qualitativa. Para realização da pesquisa, o estudo teve como questão norteadora: “Quais as síndromes desencadeadas pela Covid-19?”. A partir da elaboração do problema de pesquisa, foi realizada uma busca no período de dezembro de 2021 nas seguintes bases de dados: Publisher Medline (PubMed), Science Direct e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), e também no Google Acadêmico. Os descritores utilizados (nas línguas portuguesa/inglesa) foram: “Covid-19”, “Cuidados Semi-Intensivos”, “Cuidados Pós-Agudos”, “Coronavirus Infections”; e “Subacute Care”.

Foram levantados para esta revisão artigos publicados entre os anos 2020 e 2021. A partir

de uma busca inicial foram recuperados 31 artigos relacionados com o tema proposto e, após análise e leitura minuciosa destes, foram excluídos 25 artigos por não se encaixarem nos critérios de inclusão e utilizados os seis restantes. Dentre os artigos utilizados foram classificados pela base de dados: dois na PUBMED, dois no Google Acadêmico e dois no Science Direct. Foram incluídos artigos que se enquadravam na temática e que contemplavam a temática e o objetivo proposto.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

A Covid longa é uma condição multissistêmica envolvendo diversos sintomas como: fadiga, falta de ar, tosse, dor no peito, palpitações cardíacas, febre, dor de cabeça, dores musculares, problemas gastrointestinais e perda do paladar e do olfato. Tal condição pode envolver ainda problemas psicológicos e sintomas cognitivos, como depressão, ansiedade e transtornos de estresse pós-traumático (SIVAN & TAYLOR, 2020).

É importante atentar-se parar a necessidade de monitoramento longitudinal dos sintomas neuropsiquiátricos e do estado neuroimune em indivíduos expostos ao SARS-CoV-2 em diferentes momentos ao longo da vida, inclusive no útero, ao longo do desenvolvimento infantil, na idade adulta e em estágios avançados. É importante desenvolver estudos de longo prazo para analisar os impactos deletérios de longo prazo do Covid-19 no cérebro e no comportamento (TROYER *et al.*, 2020).

Na Covid longa ou pós-covid, com base nos estudos sobre o que gera ou provoca essas alterações no organismo, são causadas sequelas e lesões em órgãos alvos pela sua toxicidade viral e hiper-inflamação, provocando assim hiper-coagulação, infecção secundária, microvasculação e gerando uma descompensação do quadro clínico em pacientes internados, tornando a internação hospitalar muitas vezes prolongada, com comorbidades clínicas e efeitos adversos (NALBANDIAN *et al.,* 2021).

No estudo de Sykes *et al.* (2021), foi constatado que os sintomas mais persistentes após a alta da internação por Covid-19 foram: falta de ar, com cerca de 60% dos participantes, mialgia, com cerca de 51,5%, e ansiedade, que também chama atenção com um percentual de 47% dos entrevistados. Há ainda o humor deprimido, fadiga e o distúrbio do sono. Sendo assim, tais sintomas se manifestam com maior incidência em mulheres.

A síndrome pós-aguda da Covid-19 foi diagnóstico em metade das pessoas que tiveram a infecção. Essas alterações radiológicas e pulmonares foram leves nesses pacientes, e identificadas em menos de 25% dos pacientes (MORENO-PÉREZ *et al.*, 2021).

O prolongamento dos sintomas da Covid-19 nos pacientes que adquiriram a infecção foi predominante a cefaleia, seguida da dispneia, assim com eflúvio telógeno e fadiga. Além disso, evidenciou o aumento desses sintomas e queixas quando verificado o tempo de positividade para Covid-19, com uma duração de aproximadamente três a seis meses (FIGUEIREDO *et al.,* 2021).

Os resultados identificados nos estudos selecionados mostraram que as síndromes pós-Covid ou Covid longa resultam em sintomas prolongado de cefaleia, mialgia, dispneia, perda do olfato e paladar, eflúvio telógeno, fadiga e distúrbios psicológicos, como ansiedade, depressão e distúrbios no sono.

As manifestações cardiovasculares em jovens acometidos pela Covid-19 são raras, porém, exigem um cuidado apurado de toda a equipe multidisciplinar, essencial para a redução do risco de morte do paciente. O mecanismo de lesão cardíaca parece ser indireto e resulta na hiperinflamação. Os resultados mostram que,

quando resolvida essa situação, os marcadores de lesão cardíaca são atenuados e há o reestabelecimento progressivo da função. Entretanto, estudos futuros são necessários para a observação de possíveis sequelas em longo prazo (SILVA, 2021).

A amplitude da atual pandemia de SARS-CoV-2 provavelmente exigirá um exame mais detalhado dos mecanismos subjacentes e das intervenções para sequelas neuropsiquiátricas pós-virais, Prevê-se que o Covid-19 afeta uma proporção notavelmente alta da população global, o que é sem precedentes para um vírus com altas taxas de letalidade e infecção na medicina moderna (TROYER *et al.*, 2020).

As sequelas da Covid-19 podem impactar na qualidade da vida gerando ameaças à vida da pessoa infectada com a Covid-19, apresentando sintomas como a fadiga, dispneia, cefaleia, dores musculares, a perda de cabelo, perda de paladar e olfato, dor no peito, palpitações, derrame e distúrbios psíquicos como perda do raciocínio, perda de memória, depressão e ansiedade (FIGUEIREDO *et al*., 2021).

Sendo assim, é de suma importância uma avaliação da clínica pela equipe multiprofissional e o planejamento dessa assistência e do processo de recuperação do corpo e monitoramento dos órgãos-alvos a fim de minimizar as chances de eventos cardiovasculares e trombolíticos, além de sequelas pulmonares. Deste modo, evita-se o aumento da mortalidade e má qualidade de vida (FIGUEIREDO *et al*., 2021).

CONCLUSÃO

É válido enfatizar que é muito peculiar tirar conclusões sobre a doença, mas é relevante buscar uma direção certa, para prevenir e compreender de forma sólida as síndromes pós-Covid-19, seus fatores de riscos e mecanismos de tratamento.

Assim, faz-se necessário avaliar os sintomas das síndromes pós-Covid para rastreamento de quaisquer alterações do bem-estar do paciente e afecções neurológicas do indivíduo, visando sempre a promoção e assistência do cliente.

Para pessoas com diagnóstico positivo para Covid-19, a fadiga é um dos sintomas mais comuns, acarretando uma enfermidade que não precisa de hospitalização. Entende-se que, uma vez que a maioria dos pacientes não atingiu o período de seis meses de cura clínica/

laboratorial, mais pesquisas são necessárias. É importante desenvolver mais estudos a respeito desta temática, para necessidades de cuidados e reabilitação claras para atender esses pacientes.

Os números dos relatos dos pacientes infectados que sofreram com as alterações no corpo e no sistema imunológico por dias prolongados gerados semanas após o diagnóstico da infecção crescem rapidamente. Ainda são pouco e recentes os estudos sobre a Covid longa, mas suas possíveis sequelas já são evidenciadas, mesmo naqueles que tiveram a forma leve da infecção, ocasionando uma persistência dos sintomas em muitas pessoas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AL-JAHDHAMI, I. *et al*. The post-acute COVID-19 syndrome (long COVID). Oman Medical Journal, v. 36, e220, 2021.

CASTRO, B.L.G. *et al*. COVID-19 e organizações: estratégias de enfrentamento para redução de impactos. Revista Psicologia Organizações e Trabalho, v. 20, p. 1059, 2020.

FIGUEIREDO, B.Q. *et al*. Mapeamento da "Covid longa" em pacientes assistidos pela USF Itamarati e previamente infectados por SARS-CoV-2. Research, Society and Development, v. 10, e512101523536, 2021.

FILLIS, M.M.A. *et al*. Prevalência de sintomas persistentes em indivíduos infectados pelo novo coronavírus após 30 dias de diagnóstico. Revista de Saúde Pública do Paraná, v. 4, p. 44, 2021.

GHERLONE, E.F. *et al*. Frequent and persistent salivary gland ectasia and oral disease after COVID-19. Journal of Dental Research, v. 100, p. 464, 2021.

MORENO-PÉREZ, O. *et al*. Post-acute COVID-19 syndrome. Incidence and risk factors: a mediterranean cohort study. Journal of Infection, v. 82, p. 378, 2021.

NALBANDIAN, A. *et al*. Post-acute COVID-19 syndrome. Nature Medicine, v. 27, p. 601, 2021.

SILVA, A.C.R. Repercussões da Covid-19 no sistema cardiovascular de indivíduos jovens saudáveis [trabalho de conclusão de curso]. Botucatu: Universidade Estadual Paulista, 2021.

SIVAN, M. & TAYLOR, S. NICE guideline on long covid. BMJ, v. 371, 2020.

SYKES, D.L. *et al.* Carga de sintomas pós-COVID-19: O que é Long-COVID e como devemos gerenciá-lo? Pulmão, v. 199, p. 113, 2021.

TROYER, E.A. *et al*. Are we facing a crashing wave of neuropsychiatric sequelae of COVID-19? Neuropsychiatric symptoms and potential immunologic mechanisms. Brain, Behavior, and Immunity, v. 87, p. 34, 2020.

WU, M. Síndrome pós-Covid-19: revisão de Literatura. Revista Biociências, v. 27, 2021.

COVID-19:
A doença que movimentou a ciência
Edição 4

EDITORA PASTEUR

CAPÍTULO 9

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO E HEMATOLÓGICO DE PACIENTES COM COVID-19 INTERNADOS EM HOSPITAL DE PERNAMBUCO

MARIA CLARA TELES BARROS[1]
JOSENILDO SEVERINO DE VASCONCELOS[2]
JOSÉ HUMBERTO PESSOA DE SALES FILHO[1]
EDJANE SANTOS PEREIRA[3]
ANA CECÍLIA CAVALCANTI DE ALBUQUERQUE[4]

1. *Bacharel em Biomedicina pelo Centro Universitário Tabosa de Almeida (ASCES-UNITA).*
2. *Bacharel em Biomedicina e Residente Multiprofissional em Atenção Básica e Saúde da Família no Centro Universitário Tabosa de Almeida (ASCES-UNITA).*
3. *Bacharel em Biomedicina, coordenadora e Responsável Técnica do Laboratório Milton Chaves do Hospital Santa Efigênia em Caruaru (PE).*
4. *Biomédica Doutora em Medicina Tropical, especialista em Virologia e docente do Curso de Biomedicina na Associação Caruaruense de Ensino Superior (ASCES-UNITA).*

PALAVRAS-CHAVE
Coronavírus; Perfil epidemiológico; Hematologia.

INTRODUÇÃO

O SARS-CoV-2, agente etiológico da Covid-19, foi detectado pela primeira vez em Wuhan, na China (ADAMI *et al.*, 2020). Em função de sua alta propagação e transmissibilidade, o SARS-CoV-2 atualmente é responsável pela maior pandemia do século XXI, acometendo mais de 200 países causando milhões de infecções e óbitos pelo mundo. No Brasil, até a 39ª semana epidemiológica de 2021 foram registrados 21.468.121 casos da doença e 597.948 mortes até o dia 3 de outubro do mesmo ano (BRASIL, 2021).

A Covid-19 pode se apresentar de forma assintomática ou sintomática, comumente na forma leve que se assemelha a sintomas gripais, todavia algumas pessoas evoluem para a forma grave da doença (XAVIER *et al.*, 2020). A gravidade da doença e a presença de sintomatologia severa está relacionada à idade e à doença crônica prévia (GROTO *et al.,* 2021). Pacientes que apresentam comorbidades, como diabetes, cardiopatias, obesidade e asma se tornam mais suscetíveis a apresentar a forma grave da Covid-19 e alguns parâmetros hematológicos estão envolvidos nos achados laboratoriais desses pacientes (XAVIER *et al.*, 2020).

As alterações hematológicas mais comumente observadas em pacientes com a Covid-19 são: linfocitopenia, que significa número anormalmente baixo de linfócitos; aumento na velocidade de sedimentação dos eritrócitos; plaquetopenia, isto é, número reduzido de plaquetas no sangue periférico; e leucocitose, um aumento no número de leucócitos que ultrapassa o valor de referência (LIPPI & MATTIUZZI, 2020; DONG *et al.,* 2020). Portanto, é possível observar e avaliar a progressão da doença para casos mais graves por meio dos parâmetros hematológicos, como: surgimento de leucocitose e neutrofilia; agravamento da linfocitopenia e surgimento de trombocitopenia, o que, segundo a Sociedade Brasileira de Análises Clínicas (2020), ocorre em cerca de 36,2% dos casos. Diante da importância de avaliar aspectos biológicos, laboratoriais e evolução da doença em pessoas internadas com Covid-19 para posterior associação à gravidade da doença, o objetivo do trabalho foi determinar o perfil epidemiológico e hematológico de pacientes internados com Covid-19 em hospital privado no Agreste Pernambucano.

MÉTODO

Foi realizado um estudo do tipo quantitativo transversal descritivo, onde foram avaliados todos os prontuários dos pacientes que foram internados em Unidades de Terapia Intensiva (UTI) ou Clínica Médica com Covid-19, após confirmação diagnóstica com o exame da RT/PCR, no período de abril de 2020 até junho de 2021, em um hospital privado do município de Caruaru-PE.

Foram avaliadas informações relacionadas a: sexo; idade; procedência; tempo de internação; evolução (cura/óbito). Além dessas variáveis, foram observados os resultados dos exames do primeiro hemograma realizado pelo hospital, no que se refere à série eritrocitária, leucocitária e plaquetária. Dessa forma, foi verificado no prontuário o número de hemácias, hemoglobina, hematócrito, leucócitos e plaquetas. Os resultados em relação à hemoglobina, hematócrito e a contagem das células foram interpretados como normal, diminuído e elevado, de acordo com os valores de referências para cada exame e diante da técnica utilizada pelo hospital.

Os dados dos 257 prontuários analisados foram transcritos para um instrumento de coleta de dados por meio do *Google Forms.* Posteriormente os dados foram organizados e

analisados no *Microsoft Office Excel 2016*, para observação das frequências relacionadas a cada variável avaliada. As análises foram feitas a partir de construção de tabelas, separando os dados de acordo com cada variável e calculando as porcentagens a partir dos números obtidos para cada fator estudado.

Esta pesquisa atendeu aos critérios de pesquisa envolvendo seres humanos estabelecidos na Resolução 466/2012 do CNS, tendo aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa sob o parecer nº 4.645.024.

A pesquisa foi trabalhada dentro da Lei Geral de Proteção de Dados Pessoais (LGPD), de nº 13.709, que entrou em vigência em agosto de 2020.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram avaliados 257 prontuários de pacientes que estiveram internados com Covid-19 em um hospital privado no Agreste Pernambucano no período de abril de 2020 a junho de 2021 que tiveram o resultado da RT/PCR positivo. A média de idade foi de 59,8 anos, sendo 16 anos a idade mínima e 90 anos a idade máxima. A **Tabela 9.1** mostra uma caracterização da amostra quanto às variáveis sociodemográficas.

Tabela 9.1. Distribuição dos prontuários de pacientes internados com Covid-19 em hospital privado no Agreste Pernambucano em relação às variáveis sociodemográficas (abril de 2020 a junho de 2021)

Características	**Nº de prontuários**	**%**
Sexo		
Masculino	151	58,75
Feminino	106	41,25
Faixa etária		
13 - 18	2	0,78
19 - 30	18	7
31 - 50	84	32,7
51 - 70	101	39,3
>70	52	20,22
Origem		
Agreste	233	90,67
Zona da mata	15	5,84
Região metropolitana do Recife	4	1,57
Sertão	1	0,39
Outros estados	4	1,57
TOTAL	**257**	100

A **Tabela 9.2** mostra a frequência de prontuários em relação ao tempo de internamento e à evolução do paciente em relação à doença. A média de tempo de internamento foi de 13,4 dias, variando de 4 horas a 132 dias. Dos 29 óbitos observados, 68,97% eram do sexo masculino e 31,03% do sexo feminino. Os óbitos tiveram uma frequência maior entre os hospitalizados de 61 e 70 anos (27,59%).

Quanto às variáveis relacionadas às alterações hematológicas, dos 257 prontuários avaliados, 62 (24,12%), 204 (79,38%) e 44 (17,12%) tinham pelo menos uma alteração no parâmetro eritrocitário, leucocitário e plaquetário, respectivamente.

Tabela 9.2. Distribuição dos prontuários de pacientes internados com Covid-19 em hospital privado no Agreste Pernambucano em relação à evolução e tempo de internamento (abril de 2020 a junho de 2021)

Características	Nº de prontuários	%
Tempo de internação		
1-10 dias	176	68,48
11-30 dias	64	24,9
>30 dias	15	5,84
<1 dia	2	0,78
Evolução		
Cura	228	88,7
Óbito	29	11,3
TOTAL DE PRONTUÁRIOS	**257**	100

No que se refere aos parâmetros eritrocitários e leucocitários, verificou-se que a diminuição na hemoglobina e nos números de linfócitos foram os mais frequentes. Quanto aos parâmetros plaquetários, a trombocitopenia foi observada na maioria das alterações observadas (**Tabela 9.3**).

Tabela 9.3. Distribuição dos prontuários de pacientes internados com Covid-19 em hospital privado no Agreste Pernambucano em relação às alterações eritrocitárias, leucocitárias e plaquetárias (abril de 2020 a junho de 2021)

Características	Nº de prontuários	%
Alterações Eritrocitárias	62	24.12
Diminuição da RBC (Contagem de eritrócitos)	15	24,19
Diminuição da HGB (Hemoglobina)	60	96,77
Diminuição do HCT (Hematócrito)	42	67,74
Diminuição do VCM (Volume Corpuscular Médio)	7	11,29
Alterações Leucocitárias	204	79,38
Leucocitose	28	13,73
Leucopenia	41	20,1
Neutropenia relativa	3	1,47
Neutrofilia relativa	113	55,39
Linfocitose relativa	4	1,96
Linfopenia relativa	178	87,25
Monocitose	19	9,31
Alterações Plaquetárias	44	17,12
Trombocitose	9	20,45
Trombocitopenia	35	79,54

Estudos realizados acerca do referido tema vêm ajudando profissionais da saúde, sociedade científica e a população em geral a entender aspectos relevantes da Covid-19. Dentre estes aspectos estão as informações epidemiológicas dos pacientes e as características laboratoriais dos infectados, como alterações quantitativas, qualitativas e morfológicas (BIKDELI *et al.,* 2020; BOOTH *et al.,* 2003; BRANDÃO *et al.,* 2020).

A presente pesquisa observou que o sexo masculino foi maioria entre os prontuários avaliados corroborando os estudos de Huang *et al.* (2020), que verificaram 73,17% de homens

entre os 56 pacientes infectados e por Grasselli *et al.* (2020), que conduziram uma pesquisa com 1.591 pacientes, dos quais 1.304 era do sexo masculino. A taxa de óbitos aponta uma realidade bem mais desproporcional: 68,97% das mortes foram do sexo masculino e 31,03% foram do sexo feminino, mostrando uma semelhança com a pesquisa de Jin *et al.* (2020), publicada na *Frontiers in Public Health* durante a epidemia da Síndrome Respiratória Aguda Grave ocorrida entre os anos de 2002 e 2003, onde 53,2% dos homens que contraíram a infecção evoluíram para óbito.

Scully *et al.* (2020) pontuam que as evidências sobre as diferenças entre os sexos na gravidade da Covid-19 surgiram na China, onde as admissões hospitalares e a mortalidade foram maiores entre homens do que entre mulheres. Na Coreia do Sul, onde os testes na comunidade foram amplamente difundidos, as mulheres representaram 60% dos testes positivos para SARS-CoV-2, sugerindo que as mulheres adquirem infecção, apesar de terem uma taxa de letalidade menor (SCULLY *et al.,* 2020).

Nos Estados Unidos, onde o teste foi priorizado para pessoas com doença sintomática, as taxas de diagnóstico foram semelhantes em homens e mulheres, mas os homens tiveram mortalidade 1,5 vez maior (SCULLY *et al.,* 2020). Uma das possibilidades que poderia explicar esse fenômeno é o tabagismo, visto que o número de homens fumantes em relação ao de mulheres é maior na população brasileira, segundo a Pesquisa Especial sobre Tabagismo (PETAB) de 2019 (INCA, 2021).

A faixa etária mais atingida com base nos prontuários analisados foi a de pacientes entre 51 e 70 anos, sendo os óbitos mais comuns entre os hospitalizados de 61 e 70 anos (27,59%). Indivíduos em qualquer faixa etária estão sujeitos a adquirir a infecção pelo SARS-CoV-2. No entanto, a população idosa, majoritariamente, é a mais acometida e possui maior chance de agravamento, com a possibilidade de hospitalização ou óbito, tornando-se assim um dos principais grupos de risco. Deve-se isso à preexistência de uma imunidade já deprimida e por apresentar algumas vezes comorbidades como: diabetes mellitus, hipertensão, doenças cardiovasculares, obesidade, doença pulmonar ou renal crônica, e câncer (MACIEL *et al*., 2020).

O tempo médio de internamento foi de 13,4 dias, o que condiz parcialmente com o resultado do Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do Sistema Único de Saúde (PROADI-SUS) que, ao realizar uma pesquisa com mais de 3.000 (três mil) pacientes internados em hospitais do SUS até março de 2021, verificou uma duração média de internamento hospitalar de 22 dias e média de permanência na UTI de 11,6 dias (MEDICINA S/A, 2021). Todavia, no presente estudo não houve distinção entre internamento em enfermaria e UTI, sendo a média apresentada (13,4 dias) como média total.

Ao verificar os aspectos hematológicos encontrados no referido trabalho, observou-se que houve redução nos níveis de hemoglobina em praticamente todos que tiveram alteração no parâmetro eritrocitário, ou seja, nos pacientes que apresentaram anemia. Alguns pacientes, além de apresentar uma diminuição na hemoglobina, tiveram também alterações nos níveis de hematócrito, comprometendo ainda mais o quadro da anemia. De acordo com García de Lorenzo e Quintana Díaz (2004), estas alterações hematológicas não são totalmente compreendidas, mas podem ser parcialmente explicadas pelo efeito de supressão causado pelas citocinas inflamatórias na produção de eritropoetina renal, hormônio glicoprotéico

responsável por regular a produção de eritrócitos.

Um estudo sucedido por Fan *et al*. (2020) com pacientes diagnosticados com Covid-19 atendidos no NCDI (em tradução livre, Centro Nacional para Doenças Infecciosas) mostrou uma análise detalhada dos parâmetros hematológicos, apontando que houve diminuição nos níveis de hemoglobina em pacientes internados, sendo que aqueles internados em UTI foram os que apresentaram maior alteração nesse parâmetro.

A leucopenia, assim como a leucocitose, está presente em uma minoria de pacientes deste estudo, sendo a primeira mais frequente que a segunda. Acredita-se que a presença de uma diminuição no número de leucócitos seja uma resposta imune defeituosa contra o vírus. A leucopenia também esteve presente no estudo conduzido por Fan *et al*. (2020), onde 19 pacientes apresentaram a alteração citada. Uma das leucopenias encontradas no referido estudo foi a linfopenia. A presença de uma linfopenia é comum entre pacientes com Covid-19 e é possível que esta alteração apareça em decorrência das mutações genômicas virais, podendo alterar a forma como se manifestam as respostas imunológicas ao vírus (FAJARDO *et al.*, 2020). Outro fator que pode influenciar na presença ou no grau de linfopenia é o momento em que é colhida a amostra (FAJARDO *et al.*, 2020). Os achados sobre linfopenia neste estudo se assemelham aos achados do estudo de Booth *et al*. (2003), no qual foi verificada uma porcentagem de 54% de pacientes com linfopenia moderada.

Um percentual de 55,39% dos pacientes apresentou um quadro de neutrofilia no presente estudo, corroborando o estudo de Fan *et al*. (2020), no qual 67 (96,9%) dos pacientes apresentaram algum grau de neutrofilia. A literatura é enfática e unânime ao informar que existe influência do processo de armadilhas extracelulares de neutrófilos (NETs) sobre a ação de hiperinflamação observada na Covid-19 (VIEIRA *et al.,* 2021). Em geral, o processo começa com a ativação de neutrófilos por receptores de reconhecimento de padrões. Porém, o próprio SARS-CoV-2 estimula diretamente os neutrófilos a liberar as NETs, que são redes extracelulares de filamentos de cromatina, cobertas de peptídeos e enzimas, como catepsina G, elastase e mieloperoxidase. A presença dos neutrófilos na reação de hiperinflamação pode ser uma justificativa para a elevação destas células no sangue periférico (VIEIRA *et al.,* 2021).

Sobre os achados plaquetários, a trombocitopenia prevaleceu sobre a trombocitose. Os achados referentes à plaquetopenia foram semelhantes ao que Jiang *et al*. (2020) publicaram em uma metanálise que avaliou o impacto prognóstico dos parâmetros plaquetários na Covid-19. De acordo com a metanálise, a maioria dos estudos evidenciou plaquetopenia em algum momento, tanto em pacientes graves quanto em não graves. De acordo com o estudo, a trombocitopenia pode ser um fator de risco para maior gravidade da doença.

Segundo Frater *et al*. (2020), a trombocitopenia é um achado comum em pacientes com Covid-19, estando diretamente relacionada com o risco de infecção grave. Neste mesmo estudo, foi constatado que a trombocitose está presente em aproximadamente 4% dos casos, valor concordante com o resultado encontrado na presente pesquisa.

Os resultados dos parâmetros hematológicos encontrados no referido estudo corroboraram os achados de Pereira *et al*. (2021), que observaram que as alterações hematológicas mais frequentes foram: linfopenia; leucopenia; neutrofilia

associada à leucocitose; eosinopenia; redução de hemoglobina; trombocitopenia e agregação plaquetária, além das alterações morfológicas. A anemia não foi observada de forma notável, mas a redução da hemoglobina foi evidente quando comparada em pacientes saudáveis.

CONCLUSÃO

A pesquisa evidenciou uma prevalência de casos e óbitos por Covid-19 em pacientes do sexo masculino, bem como em pessoas com uma idade mais avançada. Quanto aos aspectos laboratoriais, a diminuição da hemoglobina, neutrofilia, linfopenia e trombocitopenia foram as alterações hematológicas mais presentes no primeiro hemograma dos pacientes avaliados. Observou-se também que houve uma evidente diminuição no número de casos após o início da vacinação no município.

Os achados deste estudo podem levantar novas hipóteses na investigação da correlação de parâmetros hematológicos com a gravidade da Covid-19, a fim de obter subsídios e desenvolver estratégias para evitar a evolução da infecção para o óbito, visto que se trata da doença responsável pela maior pandemia do século XXI.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADAMI, E.R. *et al*. Covid-19: revisão, relato de caso e perspectivas. Revista UNIANDRADE, v. 21, p. 36, 2020.

BIKDELI, B. *et al*. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up. Journal of the American College of Cardiology, v. 75, p. 2950, 2020.

BOOTH, C.M. *et al*. Clinical features and short-term outcomes of 144 patients with SARS in the Greater Toronto Area. JAMA, v. 289, p. 2801, 2003.

BRANDÃO, S.C.S. *et al*. Obesidade e risco de Covid-19 grave. Recife: [s.n.], 2020.

BRASIL. Painel Coronavírus. Coronavírus Brasil, 2021. Disponível em: https://covid.saude.gov.br/. Acesso em: 04 out. 2021.

DONG, X. *et al*. Eleven faces of coronavirus disease 2019. European Journal of Allergy and Clinical Immunology, v. 75, p. 1699, 2020.

FAJARDO, I.G. *et al*. Cambios en variables hematológicas y velocidad de sedimentación globular de pacientes no críticos con la COVID-19. Revista de Ciencias Médicas de Pinar del Río, v. 24, e4515, 2020.

FAN, B.E. *et al.* Hematologic parameters inpatients with COVID-19 infection. American Journal of Hematology, v. 95, e131, 2020.

FRATER, J.L. *et al*. COVID-19 and the clinical hematology laboratory. International Journal Of Laboratory Hematology, v. 42, p. 11, 2020.

GARCÍA DE LORENZO, M.A. & QUINTANA DÍAZ, M. Aspectos hematológicos en la sepsis grave. REMI, v. 4, 2004.

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, p. 1574, 2020.

GROTO, A.D. *et al.* Evaluation of laboratory exams and symptoms of patients with molecular diagnosis (RT-qPCR) of COVID-19 admitted to an intensive care unit in a Western Parana city. Research, Society and Development, v. 10, 2021.

HUANG, C. *et al*. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. The Lancet, 395, p. 497, 2020.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER – INCA. Dados e números da prevalência do tabagismo. INCA, 22 set. 2021. Disponível em: https://www.inca.gov.br/observatorio-da-politica-nacional-de-controle-do-tabaco/dados-e-numeros-prevalencia-tabagismo. Acesso em: 25 mar. 2022.

JIANG, S. *et al*. The association between severe COVID-19 and low platelet count: evidence from 31 observational studies involving 7613 participants. British Journal of Haematology, v. 190, e29, 2020.

JIN, J.M. *et al*. Gender differences in patients with COVID-19: focus on severity and mortality. Frontiers in Public Health, v. 8, p. 152, 2020.

LIPPI, G. & MATTIUZZI, C. Hemoglobin value may be decreased in patients with severe coronavirus disease 2019. Hematology, Transfusion and Cell Therapy v. 42, p. 116, 2020.

MACIEL, E.L. *et al*. Fatores associados ao óbito hospitalar por COVID-19 no Espírito Santo, 2020. Epidemiologia e Serviços de Saúde, v. 29, 2020.

MEDICINA S/A. PROADI-SUS traça perfil de paciente internado com Covid-19 em UTIs do SUS. Medicina S/A, 11 mar. 2021. Disponível em: https://medicinasa.com.br/proadi-sus-covid/. Acesso em: 25 mar. 2022.

PEREIRA, A.F. *et al*. Hematological alterations and hemostasis in COVID-19: a literature review. Research, Society and Development, v. 10, e171101119409, 2021.

SCULLY, E.P. *et al.* Considering how biological sex impacts immune responses and COVID-19 outcomes. Nature Reviews Immunology, v. 20, p. 442, 2020.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE ANÁLISES CLÍNICAS – SBAC. Alterações laboratoriais em pacientes com covid19. SBAC, 26 mar. 2020. Disponível em: https://bityli.com/rdBZN. Acesso em: 25 mar. 2022.

VIEIRA, A.S.R. *et al.* Relação entre as armadilhas extracelulares de neutrófilos (nets) e a hiperinflamação induzida pelo sars-cov-2: uma revisão de literatura. Revista Multidisciplinar Em Saúde, v. 2, 2021.

XAVIER, A.R. *et al*. COVID-19: manifestações clínicas e laboratoriais na infecção pelo novo coronavírus. Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial, v. 56, 2020.

COVID-19:
A doença que movimentou a ciência
Edição 4

EDITORA PASTEUR

CAPÍTULO 10

MARCADORES BIOQUÍMICOS NA COVID-19: UMA REVISÃO DE LITERATURA

RENATA DE LIMA[1]
MÁRCIA VIVIANE MARCON[2]
VICTOR CAMERA PIMENTEL[2]

1. *Discente – Farmacêutica Residente – Hospital Universitário Regional dos Campos Gerais (HU-UEPG).*
2. *Docente – Farmacêutica(o) – Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas da Universidade Estadual de Ponta Grossa (UEPG).*

PALAVRAS-CHAVE
SARS-CoV-2; Marcadores bioquímicos; Covid-19.

INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019, adultos em Wuhan, capital da província de Hubei na China, começaram a se apresentar em hospitais locais com pneumonia grave de causa desconhecida. A doença se espalhou rapidamente e um novo agente viral da família *coronaviridae* foi identificado como o causador da doença classificada como Coronavirus Disease 2019 (Covid-19). Esse novo coronavírus foi denominado Coronavírus 2 da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV-2) devido à sua alta homologia (~ 80%) com o SARS-CoV, que causou a síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), que apresentou alta mortalidade no período de 2002 a 2003 (YUKI *et al.*, 2020; LI *et al*, 2020b). Rapidamente a infecção pelo SARS-CoV-2 se tornou uma ameaça à saúde pública global. Em 30 de janeiro de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou o surto de Covid-19 como emergência de saúde pública de interesse internacional (OLIVEIRA JÚNIOR & LOURENÇO, 2020).

Inicialmente, o surto de pneumonia viral causada pelo SARS-CoV-2 foi considerado de origem zoonótica, associada ao mercado atacadista de frutos do mar em Wuhan. Posteriormente, novos casos de infecção em pacientes que não tiveram exposição ao mercado de animais vivos começaram a surgir, o que confirmou a transmissão interpessoal. Esta forma de transmissão desempenhou um papel importante no surto subsequente (ZHENG, 2020).

A Covid-19 é transmitida através de gotículas de saliva ou secreções respiratórias geradas durante a tosse e espirro por pacientes sintomáticos, mas também pode ocorrer em pessoas assintomáticas e antes do início dos sintomas. Essas gotículas contendo o SARS-CoV-2 podem se espalhar por 1–2 metros e se depositar nas superfícies onde o vírus pode permanecer viável, representando, em condições favoráveis, um risco prolongado de infeccção. Essa característica é um dos achados que também explica a rápida disseminação do SARS-CoV-2 (KAMPF *et al.*, 2020).

Desta forma, a alta eficiência de transmissão do SARS-CoV-2 associada a grande quantidade de viagens internacionais possibilitaram a sua rápida disseminação por todo o mundo. Em 11 de março de 2020, a OMS caracterizou oficialmente o surto global da Covid-19 como uma pandemia (OLIVEIRA JÚNIOR & LOURENÇO, 2020).

Pessoas de todas as idades são suscetíveis à infecção por SARS-CoV-2. As manifestações clínicas da infecção geralmente aparecem após um período de incubação de aproximadamente 2-5 dias e diferem com a idade. Na maioria dos casos a infecção por Covid-19 é assintomática ou leve, assemelhando-se ao resfriado comum. No entanto, em casos mais graves, pode se manifestar clinicamente como pneumonia, febre, tosse, dispneia e infiltrados bilaterais nas imagens de tórax (HUANG *et al.*, 2020). Em geral, pessoas com idade > 60 anos e com comorbidades (hipertensão, doença hepática, doença do sistema nervoso, doença pulmonar crônica, doença renal crônica, doença cardiovascular, câncer, tabagismo, diabetes e outras doenças endócrinas) são mais propensos a desenvolver doenças respiratórias graves que requerem hospitalização (STOKES *et al.*, 2020). Isso pode progredir para SDRA, falência de múltiplos órgãos e morte, provavelmente como consequência de uma ativação excessiva do sistema imunológico, que leva a uma hiperinflamação sistêmica, denominada “tempestade de citocinas” (YE *et al.*, 2020). Por outro lado, a maioria dos jovens e crianças desenvolvem sintomas leves da doença ou são assintomáticos (WU & MCGOOGAN, 2020).

O laboratório de análises clínicas tem desempenhado um papel importante durante a pandemia da Covid-19, fornecendo suporte para o manejo clínico apropriado para os pacientes, desde a triagem até o diagnóstico, prognóstico e monitoramento. Diversos estudos têm demonstrado a importância do acompanhamento de marcadores sanguíneos em pacientes com Covid-19 pois os mesmos muitas vezes podem estar relacionados com o grau de gravidade e mortalidade desses pacientes. Além disso, a identificação de marcadores laboratoriais eficazes para classificar os pacientes com base em seus riscos tem sido imprescindível para garantir o tratamento eficaz e imediato já nos estágios iniciais da infecção. Com base no que foi exposto, a presente revisão tem como objetivo descrever os principais marcadores bioquímicos relacionados à Covid-19.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão sistemática realizada entre agosto e dezembro de 2021, por meio de pesquisas nas bases de dados: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs), Medical Literature Analysis and Retrieval System (Medline), National Library of Medicine (Pubmed), Scientific Electronic Library Online (Scielo), Scopus e Google Scholar.

Durante o levantamento, foram utilizados os seguintes descritores: parâmetros bioquímicos, Covid-19, marcadores inflamatórios, marcadores hepáticos, marcadores renais, marcadores cardíacos e SARS-CoV-2. Os critérios de inclusão para a seleção dos trabalhos que fizeram parte desta revisão foram: artigos publicados em português, inglês ou espanhol, publicados e indexados nas referidas bases de dados desde a primeira publicação sobre o tema até a data de finalização da coleta de dados. Todos os termos foram pesquisados como termos gerais para obter o máximo de resultados da pesquisa. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Biomarcadores inflamatórios

Uma das características centrais da forma grave da Covid-19 é a resposta hiperinflamatória do hospedeiro devido à “tempestade de citocinas”, definida como uma resposta inflamatória sistêmica e não controlada, decorrente da liberação de grandes quantidades de citocinas pró-inflamatórias (hipercitocinemia). Associado à resposta hiperinflamatória, níveis aumentados de vários biomarcadores, incluindo a proteína C-reativa (PCR) e a lactato desidrogenase (LDH), também têm sido relatados em pacientes com a Covid-19.

A PCR é uma proteína produzida pelo fígado que atua como um marcador precoce de infecção e inflamação. Nos hepatócitos, a indução da PCR é regulada principalmente pela interleucina 6 (IL-6). No sangue, a concentração normal da PCR é inferior a 1 mg/dL; no entanto, aumenta rapidamente em 6 a 8 horas e atinge o pico mais alto em 48 horas a partir do início da doença. Sua meia-vida é de cerca de 19 horas e sua concentração diminui quando os estágios inflamatórios cessam. A PCR liga-se preferencialmente à fosfocolina expressa fortemente na superfície das células danificadas. Essa ligação torna ativa a via clássica do complemento do sistema imunológico e modula a atividade fagocítica para eliminar microrganismos e células danificadas do organismo. Quando a inflamação ou dano tecidual é resolvido a concentração de PCR cai,

tornando-se um marcador útil para monitorar a gravidade da doença (ALI, 2020).

A PCR tem sido descrita como o biomarcador que se correlaciona mais fortemente com a progressão da Covid-19. Nos pacientes com Covid-19 os níveis de PCR aumentam significativamente na fase inicial da infecção, tornando-a um marcador importante no acompanhamento da evolução da doença, principalmente em casos graves. Nesse sentido, Tan *et al.* (2020) têm demonstrado uma associação significativa entre as concentrações de PCR e o agravamento de pacientes não graves com Covid-19, propondo a PCR como um marcador adequado para antecipar a probabilidade de agravamento de pacientes com Covid-19. Os autores também observaram que o risco de desenvolver eventos graves aumenta em 5% para cada aumento de uma unidade na concentração de PCR em pacientes com Covid-19 (TAN *et al.*, 2020).

Além da PCR, outro biomarcador inflamatório que tem sido relacionado com a Covid-19 e utilizado no monitoramento de pacientes hospitalizados é a lactato desidrogenase (LDH).

A LDH é uma enzima intracelular ubíqua que catalisa a última etapa da glicólise anaeróbica, a conversão do piruvato em lactato. A LDH é liberada na circulação após a morte celular e o aumento dos seus níveis tem sido relatado em uma variedade de doenças, incluindo SARS (HUI *et al.*, 2003) diabetes (HUANG *et al.*, 2006) e cânceres (DING *et al.*, 2017). Martha *et al.* (2021), através de uma metanálise, têm demonstrado a associação dos níveis elevados de LDH a um mau prognóstico em pacientes com Covid-19. Segundo o mesmo estudo, pacientes com LDH elevado apresentam 44% de probabilidade de evoluir para um mau prognóstico, enquanto pacientes com LDH normal têm apenas 11%.

A LDH demonstrou ser um potencial biomarcador prognóstico em pacientes com Covid-19. Quando elevada indica hipoperfusão tecidual e consequentemente uma extensão do dano tecidual e da evolução da doença, sendo associada a um desfecho fatal em pacientes graves com Covid-19 (LI *et al*, 2020a). Nesse sentido, a utlilização de marcadores como a PCR e a LDH sérica parece ter um papel importante para predizer o desfecho clínico de pacientes graves com Covid-19.

Marcadores de lesão hepática

A lesão hepática associada à Covid-19 pode ser definida como qualquer lesão que ocorre durante o curso e tratamento da Covid-19, com ou sem doença hepática preexistente. A nível celular, a lesão hepática nesses pacientes ocorre por duas vias: a primeira é causada por lesão hepatocelular, caracterizada principalmente por esteatose moderada, inflamação lobular e portal e zonas de apoptose/necrose, que causam elevação da alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST) plasmáticas; a segunda ocorre devido ao dano colangiocelular que afeta os ductos biliares e resulta em um aumento da gama-glutamil transferase (GGT), fosfatase alcalina (FAL) e bilirubina total (BILT), principalmente (NARDO *et al.*, 2021).

Estudos recentes têm demonstrado que a incidência de lesão hepática em pacientes com Covid-19 varia de 14,8 a 53%, sendo indicada principalmente por níveis alterados de ALT/AST acompanhados por níveis de bilirrubina ligeiramente elevados (XU *et al.*, 2020). A hipoalbuminemia também tem sido relatada em 55% dos pacientes hospitalizados com Covid-19 estando associada, junto às transaminases, a um pior prognóstico (ZHANG *et al.*, 2020; AZIZ *et al.*, 2020). Desta forma, o monitoramento dos níveis de AST, ALT, GGT, FAL, bilirrubinas e albumina tem desem-

penhado um papel importante na avaliação e monitoramento da função hepática em pacientes com Covid-19.

De acordo com Cai *et al.* (2020), a lesão hepática associada à Covid-19 deve ser definida como ALT ou AST excedendo três vezes o limite superior normal (LSN), e FAL, GGT ou BILT excedendo duas vezes o LSN. Para melhor descrever a lesão hepática, ela também pode ser classificada como hepatocelular, colestática e mista. Os pacientes com ALT e/ou AST elevados mais de três vezes o LSN são classificados como tipo hepatocelular. Os pacientes com FAL ou GGT elevado duas vezes o LSN são classificados como do tipo colestático, e os pacientes do tipo misto (hepatocelular e colestático) apresentam ambos (**Quadro 10.1**) (CAI *et al.*, 2020).

Quadro 10.1. Definição do tipo de lesão hepática em pacientes com Covid-19 de acordo com os testes de função hepática

Classificação	Definição
Lesão hepática	ALT e/ou AST acima de 3 × LSN e FAL, GGT, e/ou BILT acima de 2 × LSN
Hepatocelular	ALT e/ou AST acima de 3 x LSN
Colestática	FAL ou GGT acima de 2 x LSN
Mista	ALT e/ou AST acima de 3 × LSN, e FAL ou GGT acima de 2 x LSN

Legenda: ALT: alanina aminotransferase; AST: aspartato aminotransferase; FAL: fosfatase alcalina; GGT: gama-glutamil transferase; BILT: bilirrubina total; LSN: limite superior normal. **Fonte:** Adaptado de YU *et al.*, 2021.

No contexto da Covid-19, pacientes com ou sem doença hepática preexistente têm apresentado níveis elevados de AST e ALT. Essa elevação geralmente é leve, abaixo de 5 vezes o LSN, no entanto, níveis mais elevados também têm sido relatados (MALIK *et al.*, 2021). O padrão de elevação frequentemente é de AST maior do que ALT, estando este associado à gravidade da doença. Estudos têm demonstrado que a incidência de AST e ALT elevadas em pacientes com Covid-19 varia de 2,5 a 76,3%. Em uma metanálise recente, os níveis de AST e ALT fora do intervalo de referência foram de 20-22,5% e 14,6-20,1%, respectivamente. Essas anormalidades podem ser acompanhadas por níveis de BILT ligeiramente aumentados em até 35% dos casos, principalmente em pacientes com idade média de 60 anos e com comorbidades (KULKARNI *et al.*, 2020; LUGLIO *et al.*, 2020; KUMAR-M *et al.*, 2020). Embora as elevações das enzimas hepáticas colestáticas (FAL e GGT) fossem inicialmente consideradas bastante raras, revisões recentes destacam elevações de FAL e GGT em 6,1 e 21,1% dos pacientes com Covid-19, respectivamente (KULKARNI *et al.*, 2020; PALIOGIANNIS & ZINELLU, 2020).

Uma metanálise de 18 estudos, com um tamanho amostral de 6.383 pacientes, mostrou que pacientes que apresentavam níveis elevados de AST (> 40 U/L) possuiam cerca de três vezes mais chances de evoluir para quadros graves da Covid-19. Similarmente, em uma metanálise de 13 estudos com resultados de ALT elevada (> 40 U/L), incluindo 6.019 pacientes, observou-se que os pacientes apresentavam duas vezes mais chances de apresentar um pior desfecho (MALIK *et al.*, 2021).

Embora marcadores hepáticos elevados sejam comumente observados em pacientes hospitalizados com Covid-19, não se deve presumir que esses achados sejam uma

manifestação exclusiva da doença. Alguns estudos têm mostrado que a Covid-19 pode aumentar transitoriamente os níveis de AST e ALT e que os mecanismos pelo qual ocorre a disfunção hepática muitas vezes são secundários à infecção pelo SARS-CoV-2 ou são decorrentes de doenças hepáticas preexistentes. De acordo com estudos de casos e com os dados do The Fifth Medical Center of PLA General Hospital, em Pequim, na China, 2–11% dos pacientes com Covid-19 já apresentavam comorbidades hepáticas e 14–53% dos casos relataram níveis anormais de AST e ALT durante a progressão da doença (PARASA *et al.*, 2020). Em outro estudo realizado por Cai *et al*. (2020), com 417 pacientes com Covid-19, 21,5% dos pacientes desenvolveram lesão hepática durante a hospitalização.

Desta forma, sabendo que o fígado pode ser altamente influenciado por outros sistemas orgânicos e medicamentos, um amplo espectro de potenciais mecanismos patológicos de lesão hepática secundários a ação direta do SARS-CoV-2 sobre os hepatócitos e colangiócitos têm sido descritos em pacientes com Covid-19. Condições relacionadas com a hipóxia/choque séptico, disfunção endotelial, formação de microtrombos e toxicidade causada por medicamentos (antivirais, antibióticos, corti-costeroides) têm sido consideradas como possíveis contribuintes na exacerbação da lesão hepática observada nesses pacientes (**Quadro 10.2**). Entre esses, destaca-se o uso de medicamentos, principalmente lopinavir e ritonavir, que representam o fator de risco mais importante para lesão hepática em pacientes com Covid-19 após a internação. Assim, se torna importante monitorar de perto os pacientes que usaram essas terapias específicas, especialmente aqueles que apresentaram resultados anormais de testes hepáticos na admissão devido a doenças hepáticas preexistentes (CAI *et al.*, 2020).

Quadro 10.2. Alterações nos testes de função hepática (potencialmente) relacionadas ao dano hepático na Covid-19

Mecanismo proposto	ALT/AST	GGT	Bilirrubinas	FAL	Albumina
Resposta inflamatória	Elevada	Variável	Elevada	Variável	Diminuida
Lesão hepática induzida por medicamentos	Elevada	Variável	Variável	Variável	Variável
Infecção viral direta aos colangiócitos	Variável	Elevada	Elevada	Elevada	Variável
Hipóxia-isquemia/ microtrombose	Elevada	Variável	Elevada	Variável	Diminuida

Legenda: ALT: alanina aminotransferase; AST: aspartato aminotransferase; FAL: fosfatase alcalina; GGT: gama-glutamil transferase. **Fonte:** Adaptado de MORGAN *et al*, 2020.

Cabe ressaltar que muitos estudos têm considerado os testes de função hepática anormais em pacientes com Covid-19 como resultado de lesão hepática (HUANG *et al.*, 2020; STOKES *et al.*, 2020; YE *et al.*, 2020; SIDDIQI & MEHRA, 2020), mas deve-se ter cautela na interpretação destes marcadores pois pequenas elevações nos níveis das aminotransferases também podem ocorrer em pacientes com Covid-19 com dano miocárdico e/ou lesão muscular (ZHANG *et al.*, 2020). Nesse sentido, apesar das alterações dos macadores hepáticos na Covid-19 serem geralmente leves, torna-se importante na prática clínica a interpretação dessas alterações a fim de garantir uma melhor evolução desses pacientes, principalmente nos quadros mais graves.

Marcadores renais

Os rins apresentam um importante papel nas funções de excreção e regulação endócrina, que se inter-relacionam com grande complexidade. Alterações renais podem levar ao comprometimento multissistêmico, podendo acarretar distúrbios em diversos órgãos. Dessa forma, a avaliação da função renal é de extrema importância na prática clínica, tanto para o diagnóstico quanto para o prognóstico e monitoramento das doenças renais. Entre os parâmetros laboratoriais utilizados para esta finalidade, os principais são a creatinina e a ureia séricas (DUSSE *et al.*, 2016).

A ureia constitui o principal metabólito nitrogenado derivado da degradação de proteínas pelo organismo, sendo que 90% desta molécula é excretado pelos rins e o restante eliminado pelo trato gastrintestinal e pela pele. Apesar de ser filtrada livremente pelos glomérulos e não ser reabsorvida nem secretada ativamente, a ureia se torna um preditor fraco da taxa de filtração glomerular (TFG), pois 40%-70% retornam para o plasma por um processo de difusão passiva tubular, que é dependente do fluxo urinário (SODRÉ *et al.*, 2007). Desta forma, o principal uso clínico da ureia reside na determinação em conjunto com a creatinina.

A creatinina é um produto residual proveniente da degradação da fosfocreatina resultante do metabolismo muscular. Cerca de 98% da creatina permanece no músculo e de 1,6 a 1,7% desta se transforma espontaneamente em creatinina, que é filtrada pelos rins e excretada na urina. A liberação e produção de creatina pelo músculo são basicamente constantes. Essa taxa de geração de creatinina é diretamente proporcional à massa muscular, variando de acordo com sexo, etnia, e idade e é afetada por circunstâncias que causam perda muscular (DUSSE *et al.*, 2016).

Embora o mecanismo de lesão renal pela Covid-19 ainda não tenha sido totalmente elucidado, sabe-se que o SARS-CoV-2 pode atacar diretamente as células epiteliais tubulares renais que expressam o receptor enzima conversora da angiotensina 2 (ECA2) em sua superfície e que mediadores circulantes (citocinas, componentes do complemento, células imunes) podem interagir com células residentes renais, resultando em disfunção endotelial, desarranjo microcirculatório e lesão tubular. Além disso, fatores inespecíficos comuns em pacientes críticos, como ventilação mecânica, hipóxia, hipotensão, baixo débito cardíaco e agentes nefrotóxicos, também podem contribuir para o desenvolvimento de lesão renal e/ou declínio funcional nos pacientes mais graves. Nesse contexto, o rim tem sido descrito como o segundo orgão mais afetado na Covid-19, ficando atrás apenas dos pulmões e seguido por coração e fígado (LI *et al*, 2020c).

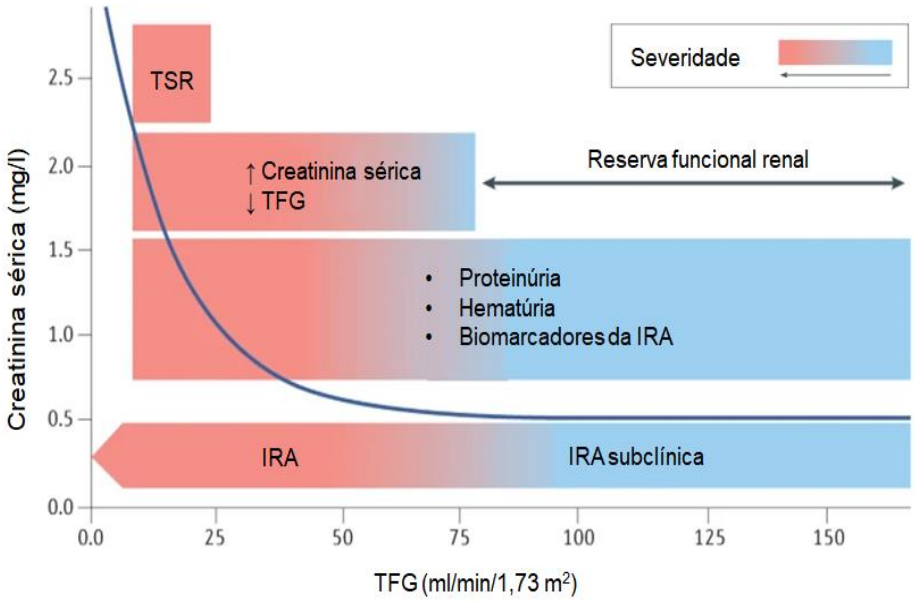
As complicações renais podem ocorrer a qualquer momento durante o curso da doença, no entanto têm sido descritas com mais frequência em estágios mais tardios. Entre as complicações renais mais descritas em pacientes com Covid-19, está a insuficiência renal aguda (IRA). Estudos têm demonstrado que os pacientes com Covid-19 desenvolvem IRA, a qual tem sido associada ao aumento do risco de mortalidade. Em pacientes com infecção grave, internados em unidade de terapia intensiva (UTI), essas taxas aumentam significativamente.

Estudos têm associado os níveis elevados de creatinina e ureia séricas como fatores de risco para o desenvolvimento de IRA em pacientes com Covid-19 e com a progressão da doença para quadros mais graves (CHENG *et al.*, 2020, YANG *et al.*, 2020, YAN *et al.*, 2021).

A proteinúria e/ou hematúria também têm sido descritas como indicativos de lesão renal,

mesmo na ausência de aumento no nível de creatinina sérica ou queda na taxa de filtração glomerular (TFG) (**Figura 10.1**). A proteinúria detectada em pacientes com Covid-19 que apresentam IRA é a de baixo peso molecular, ou seja, de origem tubular. Assim, proteinúria e hematúria têm sido descritas como importantes indicadores de IRA em estágio inicial em pacientes com Covid-19 (WERION *et al.*, 2020).

Figura 10.1. Diferentes estágios de lesão renal aguda associada a Covid-19



Legenda: IRA: insuficiência renal aguda; TFG: Taxa de filtração glomerular; TSR: Terapia de substituição renal.
Fonte: Adaptado de LEGRAND *et al*, 2021.

A cistatina C como biomarcador endógeno da função renal tem se mostrado superior a creatinina sérica na definição de disfunção renal. Pode ser usado como um marcador precoce por ser sensível a alterações leves e iniciais de lesão renal, principalmente quando comparado com a creatinina sérica (DHARNIDHARKA *et al.*, 2002). Segundo estudo realizado por Yildirim *et al.* (2021) com 348 pacientes com Covid-19, os quais apresentavam valores normais de creatinina sérica na admissão hospitalar, a IRA pode ser prevista com o uso de níveis séricos de cistatina C com valor de corte de 1 mg/L no período inicial.

Portanto, parâmetros bioquímicos como a dosagem de ureia, creatinina e cistatina C séricas refletem diretamente a função renal e têm sido utilizados no monitoramento da função renal em pacientes com Covid-19.

Marcadores cardíacos

Apesar da Covid-19 afetar principalmente o sistema respiratório, evidências emergentes destacam o impacto dessa infecção viral em outros sistemas orgânicos. A distribuição ubíqua do principal receptor de entrada viral ECA2 pode explicar como o SARS-CoV-2 é capaz de causar uma doença generalizada, caracterizada pelo envolvimento de órgãos sistêmicos, incluindo o coração (CASCELLA *et al.*, 2022). Em uma análise com 44.672 pacientes com Covid-19 em Wuhan, diversas complicações cardiovasculares decorrentes da Covid-19 foram descritas, tais como injúria miocárdica (20% dos casos), arritmias (16%), miocardite (10%), além

de insuficiência cardíaca (IC) e choque (até 5% dos casos) (COSTA *et al.*, 2020).

O dano ao sistema cardiovascular na Covid-19 é provavelmente multifatorial e pode resultar tanto de um desequilíbrio entre alta demanda metabólica e baixa reserva cardíaca quanto de inflamação sistêmica e trombogênese, podendo ainda ocorrer por lesão direta ao tecido cardíaco causada pelo SARS-CoV-2. Esse dano ocorre principalmente em pacientes que apresentam fatores de risco cardiovascular (idade avançada, hipertensão e diabetes) ou com doença cardiovascular prévia. Além da hipótese de que pacientes cardíacos são mais suscetíveis à infecção por Covid-19 por desregulação dos receptores ECA2, estudos têm demonstrado que pacientes com doença cardiovascular prévia podem apresentar maiores riscos de desfechos adversos. Além disso, pacientes que apresentam qualquer marcador clínico ou biológico de envolvimento cardíaco agudo durante a infecção por Covid-19 têm maior probabilidade de evoluir para o óbito.

Nesse sentido, alguns marcadores têm sido utilizados para auxiliar no diagnóstico, avaliação e monitoramento de lesão cardíaca em pacientes com Covid-19, são eles: as troponinas T (cTnT) e I (cTnI) (marcadores padrão ouro para avaliação de lesões no miocárdio), a creatina quinase-banda miocárdica (CK-MB) e o peptídeo natriurético cerebral (BNP) (KHAN *et al.*, 2021). Diversos estudos têm demonstrado a associação desses marcadores com a Covid-19. Guo *et al.* (2020), em um estudo de coorte com 187 pacientes hospitalizados na cidade de Wuhan, observaram que 27,8% dos pacientes apresentaram maior elevação da cTnT e presença de complicações como a necessidade de ventilação mecânica. Os níveis de cTnT tiveram correlação linear positiva significativa com os níveis de BNP (GUO *et al.*, 2020).

Em uma metanálise, incluindo 341 pacientes, níveis de cTnI também foram significativamente maiores em pacientes com a forma grave da Covid-19. Neste estudo, houve forte correlação entre os níveis altos de cTnI e o aumento nos níveis de PCR. Pacientes com níveis aumentados de troponina tiveram maior incidência de arritmias ventriculares e maior necessidade de ventilação mecânica. Complicações cardiovasculares, como insuficiência cardíaca, miocardite, infarto agudo do miocárdico, choque e arritmias, também têm sido frequentemente descritas em pacientes com Covid-19. Além disso, pacientes com as formas graves da doença podem evoluir rapidamente para choque e falência múltipla de órgãos (ABOUGHDIR *et al.*, 2020).

Ao analisar níveis de CK-MB e troponina em pacientes com Covid-19, Shi *et al.* (2020) identificaram que 82 de 416 (19,7%) pacientes apresentaram lesão miocárdica, diagnosticada por níveis séricos de cTnI significativamente elevados. A taxa de mortalidade nesses pacientes também se mostrou significativamente maior (51,2%) quando comparada com pacientes com níveis normais de cTnI e sem a presença de lesão miocárdica, (4,5%) (SHI *et al.*, 2020).

Em outro estudo realizado por Wang *et al.* (2020), com 138 pacientes com Covid-19, 36 (26,1%) estavam na UTI com sintomas graves da infecção e apresentavam níveis séricos de cTnI e CK-MB elevados em comparação com pacientes fora da UTI.

Quanto ao BNP, alguns estudos também sugerem ser um marcador prognóstico importante. Em pesquisa realizada por Liu *et al.* (2020), foi demonstrado que níveis de BNP > 100 pg/ml também estão associados a um risco maior de complicações em pacientes com Covid-19. Os possíveis mecanismos para elevação do BNP na infecção por SARS-CoV-2 vão desde a elevação secundária a agressão

inflamatória do miocárdio (tempestade de citocinas), que resulta em disfunção cardíaca e aumento das pressões de enchimento ventricular, até mesmo a agressão direta pelo SARS-CoV-2 e pela hipoxemia miocárdica induzida pela injúria pulmonar aguda (LIU *et al.*, 2020).

Assim, uma característica comum dos pacientes com Covid-19 é a lesão cardíaca que pode ocorrer devido a ação direta do SARS-CoV-2 ou devido a mecanismos secundários à infecção. Desta forma, a utilização de biomarcadores de dano cardíaco na admissão hospitalar e o monitoramento longitudinal durante a internação pode representar uma ferramenta importante para a detecção precoce de lesão cardíaca, permitindo uma intervenção imediata a fim de melhorar o desfecho clínico dos pacientes com Covid-19.

CONCLUSÃO

A presente revisão literária sugere que marcadores laboratoriais alterados, incluindo PCR, LDH, transaminases, GGT, FAL, bilirrubinas, albumina, cistatina C, creatinina, CK-MB, troponina e BNP, podem estar relacionados ao grau de gravidade e mortalidade de pacientes com Covid-19. Além disso, lesões no fígado, coração e rins podem se desenvolver durante a infecção pelo SARS-CoV-2, evidenciando a importância do monitoramento dos biomarcadores abordados em pacientes com Covid-19. Desta forma, esses marcadores podem ajudar no tratamento precoce de pacientes com alto risco e, potencialmente, melhorar o prognóstico e as taxas de mortalidade.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABOUGHDIR, M. *et al*. Prognostic value of cardiovascular biomarkers in COVID-19: a review. Viruses, v. 12, p. 527, 2020.

ALI, N. Is SARS-CoV-2 associated with liver dysfunction in COVID-19 patients? Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology, v. 44, e84, 2020.

AZIZ, M. *et al*. The association of low serum albumin level with severe COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Critical Care, v. 24, 2020.

CAI, Q. *et al*. COVID-19: abnormal liver function tests. Journal of Hepatology, v. 73, p. 566, 2020.

CASCELLA, M. *et al*. Features, evaluation, and treatment of coronavirus (COVID-19). StatPearls, 5 fev. 2022. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books /NBK554776/. Acesso em: 10 fev. 2022.

CHENG, Y. *et al*. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. Kidney International, v. 97, p. 829, 2020.

COSTA, I.B.S.D.S. *et al*. O coração e a COVID-19: o que o cardiologista precisa saber. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 114, p. 805, 2020.

DHARNIDHARKA, V.R. *et al*. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. American Journal of Kidney Diseases, v. 40, p. 221, 2002.

DING, J. *et al*. Elevated lactate dehydrogenase (LDH) can be a marker of immune suppression in cancer: Interplay between hematologic and solid neoplastic clones and their microenvironments. Cancer Biomarkers, v. 19, p. 353, 2017.

DUSSE, L.M.S. *et al*. Biomarcadores da função renal: do que dispomos atualmente. Revista Brasileira de Análises Clínicas, v. 49, p. 41, 2016.

GUO, T. *et al*. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). JAMA Cardiology, v. 5, p. 811, 2020.

HUANG, C. *et al*. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. The Lancet, v. 395, p. 497, 2020.

HUANG, E.J. *et al*. Homocysteine and other biochemical parameters in type 2 diabetes mellitus with different diabetic duration or diabetic retinopathy. Clinica Chimica Acta, v. 366, p. 293, 2006.

HUI, D.S.C. *et al*. SARS: clinical features and diagnosis. Respirology, v. 8, p. S20, 2003.

KAMPF, G. *et al*. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. Journal of Hospital Infection, v. 104, p. 246, 2020.

KHAN, S. *et al*. Role of cardiac biomarkers in COVID-19: what recent investigations tell us? *Current* Problems in *Cardiology, v.* 46, 100842, 2021.

KULKARNI, A.V. *et al*. Systematic review with meta-analysis: liver manifestations and outcomes in COVID-19. Alimentary Pharmacology & Therapeutics, v. 52, p. 584, 2020.

KUMAR-M, P. *et al*. Coronavirus disease (COVID-19) and the liver: a comprehensive systematic review and meta-analysis. Hepatology International, v. 14, p. 711, 2020.

LEGRAND, M. *et al*. Pathophysiology of COVID-19-associated acute kidney injury. Nature Reviews Nephrology, v. 17, p. 751, 2021.

LI, L.Q. *et al*. COVID-19 patients' clinical characteristics, discharge rate, and fatality rate of meta-analysis. Journal of Medical Virology, v. 92, p. 577, 2020a.

LI, Q. *et al*. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus–infected pneumonia. New England Journal of Medicine, v. 382, p. 1199, 2020b.

LI, Y. *et al*. Retrospective analysis of laboratory testing in 54 patients with severe-or critical-type 2019 novel coronavirus pneumonia. Laboratory Investigation, v. 100, p. 794, 2020c.

LIU, Y. *et al*. Clinical features and outcomes of 2019 novel coronavirus-infected patients with high plasma BNP levels. medRxiv, 2020. Disponível em: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.31.20047142v1.full-text. Acesso em: 12 jan. 2022.

LUGLIO, M. *et al*. COVID-19 and liver damage: narrative review and proposed clinical protocol for critically ill pediatric patients. Clinics, v. 75, e2250, 2020.

MALIK, P. *et al*. Biomarkers and outcomes of COVID-19 hospitalisations: systematic review and meta-analysis. *British Medical Journal*, v. 26, p. 107, 2021.

MARTHA, J.W. *et al*. Prognostic value of elevated lactate dehydrogenase in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Postgraduate Medical Journal, 2021. Disponível em: https://pmj.bmj.com/content/early/2021/10/19/postgradmedj-2020-139542. Acesso em: 15 jan. 2022.

MORGAN, K. *et al*. SARS-CoV-2 infection and the liver. Pathogens, v. 9, p. 430, 2020.

NARDO, A.D. *et al.* Pathophysiological mechanisms of liver injury in COVID-19. Liver International, v. 41, p. 20, 2021.

OLIVEIRA JÚNIOR, R.B. & LOURENÇO, P.M. Alterações laboratoriais e a COVID-19. Revista Brasileira de Análises Clínicas, v. 52, p. 198, 2020.

PALIOGIANNIS, P. & ZINELLU, A. Bilirubin levels in patients with mild and severe Covid-19: a pooled analysis. Liver International, v. 40, p. 1787, 2020.

PARASA, S. *et al*. Prevalence of gastrointestinal symptoms and fecal viral shedding in patients with

coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. JAMA Network Open, v. 3, e2011335, 2020.

SHI, S. *et al*. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. JAMA Cardiology, v. 5, p. 802, 2020.

SIDDIQI, H.K. & MEHRA, M.R. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: a clinical–therapeutic staging proposal. The Journal of Heart and Lung Transplantation, v. 39, p. 405, 2020.

SODRÉ, F.L. *et al*. Avaliação da função e da lesão renal: um desafio laboratorial. Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial, v. 43, p. 329, 2007.

STOKES, E.K. *et al*. Coronavirus disease 2019 case surveillance—United States, January 22–may 30, 2020. Morbidity and Mortality Weekly Report, v. 69, p. 759, 2020.

TAN, C. *et al*. C-reactive protein correlates with computed tomographic findings and predicts severe COVID-19 early. Journal of Medical Virology, v. 92, p. 856, 2020.

XU, L. *et al*. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections. Liver International, v. 40, p. 998, 2020.

YAN, Q. *et al*. Acute kidney injury is associated with in-hospital mortality in older patients with COVID-19. The Journals of Gerontology: Series A, v. 76, p. 456, 2021.

YANG, X. *et al*. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. The Lancet Respiratory Medicine, v. 8, p. 475, 2020.

YE, Q. *et al*. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. Journal of Infection, v. 80, p. 607, 2020.

YILDIRIM, C. *et al*. Early predictors of acute kidney injury in COVID-19 patients. Nephrology, v. 26, p. 513, 2021.

YU, D. *et al*. Liver injury in COVID-19: clinical features and treatment management. Virology Journal, v. 18, 2021.

YUKI, K. *et al.* COVID-19 pathophysiology: a review. Clinical Immunology, v. 215, p. 108427, 2020.

WANG, D. *et al*. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus–infected pneumonia in Wuhan, China. Jama, v. 323, p. 1061, 2020.

WERION, A. *et al*. SARS-CoV-2 causes a specific dysfunction of the kidney proximal tubule. Kidney International, v. 98, p. 1296, 2020.

WU, Z. & MCGOOGAN, J.M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. Jama, v. 323, p. 1239, 2020.

ZHANG, Y. *et al*. Liver impairment in COVID-19 patients: A retrospective analysis of 115 cases from a single centre in Wuhan city, China. Liver International, v. 40, p. 2095, 2020.

ZHENG, J. SARS-CoV-2: an emerging coronavirus that causes a global threat. International Journal of Biological Sciences, v. 16, p. 1678, 2020.

COVID-19:
A doença que movimentou a ciência
Edição 4

EDITORA PASTEUR

CAPÍTULO 11

IMUNOPATOGÊNESE DAS FORMAS GRAVES DA COVID-19

ANNA LUISA SANTOS BERRIEL[1]
EDSON FILIPE HOFFMAN DE BARROS[1]
PAULA GOMES LOPES TELLES[1]
GABRIELA PENAFORTE DE SOUZA[1]
INGRID SAKIMOTO GARCIA[1]
JOÃO HENRIQUE DOS SANTOS RANGEL[1]
BRUNO AMORIM DE SOUZA[1]
MOZART BELLAS RODRIGUES[2]
BRUNO BORDALLO CORRÊA[3]

1. *Discente – Faculdade de Medicina, Universidade Federal Fluminense.*
2. *Docente – Departamento de Clínica Médica, Hospital Universitário Antônio Pedro, Universidade Federal Fluminense.*
3. *Docente – Departamento de Clínica Médica/Emergência, Hospital Universitário Antônio Pedro, Universidade Federal Fluminense.*

PALAVRAS-CHAVE
SARS-CoV-2; Imunologia; Covid-19.

INTRODUÇÃO

O novo coronavírus, denominado SARS-CoV-2, foi identificado em dezembro de 2019, na província de Wuhan, na China, sendo causador da Covid-19 (do inglês, *Coronavirus Disease 2019*) (ZHU *et al.*, 2020). O crescente número de casos da doença no mundo levou a Organização Mundial da Saúde (OMS) a declarar, em março de 2020, a pandemia de Covid-19. O Brasil é um dos países mais atingidos, com mais de 28 milhões de casos confirmados e 640 mil óbitos até fevereiro de 2022 (BRASIL, 2022).

O SARS-CoV-2 é um β-coronavírus encapsulado, de fita simples de RNA de sentido positivo. É o sétimo coronavírus descrito a infectar seres humanos e o terceiro a causar uma epidemia, após o SARS-CoV e o Mers-CoV, causadores, respectivamente, da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS), em 2002, e da Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS), em 2012 (ZHU *et al.*, 2020).

A transmissão do SARS-CoV-2 ocorre principalmente pela inalação de gotículas e aerossóis de hospedeiros infectados. A partir disso, a infecção pelo vírus pode causar sintomas gripais, como febre, fadiga, tosse seca, mialgia e, ainda, evoluir para pneumonia viral. Em casos mais graves, pode levar à hipoxemia, falência respiratória por síndrome do desconforto respiratório agudo, choque séptico e disfunção múltipla de órgãos (WANG *et al.*, 2020a).

Apesar da maioria dos casos cursar com sintomas leves, as formas graves da doença podem atingir 14% dos infectados, sendo a evolução do quadro determinada pelas interações entre o sistema imune do hospedeiro e o vírus. Nota-se que determinados grupos são mais propensos a desenvolver a forma grave da doença, tais como homens, idosos e portadores de comorbidades, como diabetes mellitus e cardiopatas (WU & MCGOOGAN, 2020).

Diante disso, o objetivo deste estudo é identificar e descrever os aspectos relacionados à resposta imune dos hospedeiros que contribuem para o desenvolvimento das formas graves da Covid-19.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa que busca apresentar os principais aspectos da imunopatogênese das formas graves da Covid-19. A busca por artigos científicos foi feita na base de dados Pubmed, a partir dos descritores "Immunopathogenesis", "Covid-19" e "SARS-CoV-2". Foram utilizados filtros de idioma e data da publicação, e foram incluídos apenas os trabalhos nos idiomas inglês e português publicados entre 2019 e 7 de março de 2022.

A busca resultou em 188 trabalhos científicos, a partir dos quais foi realizada uma triagem por título e resumo para avaliação quanto à adequação ao tema. Uma vez identificados os aspectos mais pertinentes da imunopatogênese, foram realizadas buscas específicas para detalhamento. Dessa forma, os mecanismos mais importantes para a compreensão da imunopatogênese das formas graves da Covid-19 foram selecionados e apresentados nesta revisão.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O vírus no hospedeiro

Invasão e dano celular do SARS-CoV-2

A partir da inalação de partículas contaminadas, o SARS-CoV-2 aloja-se no trato respiratório superior do hospedeiro e, posteriormente, atinge o pulmão e a circulação. O vírus é endocitado pelas células do hospedeiro por meio da interação da glicoproteína viral *spike* com o receptor ACE2 (enzima conversora

de angiotensina 2), presente na superfície de diversas células humanas, sobretudo nos pneumócitos tipo II (HOFFMANN *et al.*, 2020).

A glicoproteína *spike*, também conhecida como proteína S, apresenta uma estrutura espiculada, semelhante a uma coroa, o que justifica a nomenclatura da família *coronaviridae*. Ela apresenta duas subunidades: S1, responsável pelo reconhecimento e ligação ao receptor ACE2 por meio do Domínio de Ligação ao Receptor (RBD, *Receptor Binding Domain*), e S2, responsável pela fusão da membrana celular. Tais subunidades são clivadas pela protease transmembrana TMPRSS2. Após a clivagem, o vírus entra na célula através da endocitose mediada pelo receptor ACE2. Posteriormente, o endossomo, contendo o receptor ACE2 e o vírus, se funde a um lisossomo, formando um endolisossomo. Dentro do comportamento lisossomal, devido ao pH ótimo, catepsinas virais como B e L são ativadas e fundem a partícula viral à membrana lisossomal. Com isso, o material genético do vírus é liberado no citoplasma, onde utilizará a maquinaria celular para a tradução do seu material genético e proliferação viral (HOFFMANN *et al.*, 2020).

A replicação viral intensa leva à apoptose e à piroptose das células infectadas, causando extravasamento capilar e liberação de citocinas pró-inflamatórias. A piroptose é um processo de morte celular pró-inflamatório induzido por um complexo multiproteico denominado inflamassoma. A ativação deste complexo é um mecanismo de dano celular relacionado à infecção viral e de outros patógenos intracelulares, podendo ser desencadeada tanto pela resposta ao estresse do retículo endoplasmático quanto pelo influxo de íons através das viroporinas virais (FARAG *et al.*, 2020).

As viroporinas são proteínas virais que, através de sua oligomerização, produzem poros na membrana, permitindo o influxo de íons para o interior da célula hospedeira. As viroporinas estão envolvidas em diversos estágios do ciclo de infecção do vírus. No caso dos coronavírus, são produzidas as viroporinas E, que levam à formação de um poro condutor de íons na membrana da célula hospedeira, e a viroporina 3a, que auxilia na modulação da liberação viral. Assim, a formação de poros permite o influxo de cátions para o citoplasma da célula hospedeira, levando a um desequilíbrio catiônico que ativa o inflamassoma NLRP3 (FARAG *et al.*, 2020).

Uma vez ativo, o inflamassoma promove a clivagem proteolítica de pró-IL-1β na forma ativa IL-1β, uma citocina pró-inflamatória, bem como a clivagem de Gasdermin-D em Gasdermin N, que forma poros na membrana, induzindo a morte celular inflamatória - piroptose. Com isso, há liberação de fragmentos celulares e virais, que constituem padrões moleculares associados a danos (DAMPs) e padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs), respectivamente. Os DAMPs e PAMPs podem, então, ser reconhecidos pelo receptor *Toll-like-receptor* (TRL) de células mieloides, levando a liberação de ainda mais citocinas inflamatórias.

Papel da ACE2

A enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) é o receptor que permite a entrada do SARS-CoV-2 na célula do hospedeiro, assim como ocorre com o SARS-CoV. Os pneumócitos tipo II são as principais células que expressam ACE2 no organismo humano, mas células de outros tecidos e órgãos, como coração, rim, intestino e endotélio, também podem expressar esse receptor. Além de proteína transmembrana, a ACE2 também pode se apresentar como uma proteína solúvel.

A ACE2 atua na clivagem da angiotensina II (Ang II) e da angiotensina I (Ang I) em

angiotensina 1-7 e angiotensina 1-9, respectivamente. A angiotensina II possui diversos efeitos deletérios que podem contribuir para a lesão pulmonar através do receptor AT1a, como vasoconstrição, proliferação celular, inflamação, aumento da permeabilidade vascular e fibrose. Por outro lado, a Ang 1-7 apresenta efeitos benéficos, através da sinalização pelo receptor Mas, como vasodilatação, atividade anti-inflamatória e antifibrótica. A endocitose viral mediada pelo receptor ACE2 leva a sua regulação negativa, o que pode contribuir para vasoconstrição, inflamação, vazamento vascular e lesão pulmonar (WANG *et al.*, 2020c).

Assim, a expressão do receptor ACE2 pode estar relacionada à propensão de determinados indivíduos a desenvolver formas graves da Covid-19. A atividade dessa enzima no sangue é inversamente proporcional ao índice de massa corporal e à pressão arterial, enquanto os estrogênios atuam em sua regulação positiva (ZHANG *et al.*, 2018). Além disso, crianças têm níveis mais elevados de ACE2 circulante. Tais achados podem justificar porque mulheres e crianças são menos propensas do que homens adultos e idosos a desenvolver as formas graves da doença, especialmente aqueles com obesidade e hipertensão (GUAN *et al.*, 2020).

Resposta imune inflamatória

O sistema imune inato atua na defesa de primeira linha em caso de dano ou invasão de patógenos, como os vírus, enquanto o sistema imune adaptativo atua na resposta antígeno-específica.

Os PAMPs virais, principalmente o RNA viral, são reconhecidos no compartimento endossomal ou citosólico por duas classes diferentes de receptores de reconhecimento de padrões (PRRs), receptores do tipo Toll (TLRs) e receptores do tipo RIG-I (RLRs). Enquanto a maioria das células hospedeiras está equipada com os RLRs citosólicos, os TLRs endossomais são expressos principalmente em células imunes inatas, como macrófagos, monócitos e células dendríticas. A ativação desses receptores desencadeia vias intracelulares que ativam fatores de transcrição e levam à expressão de citocinas pró-inflamatórias e interferons.

Fatores de risco para as formas graves da Covid-19

Idade

Estudos indicam que a idade avançada está relacionada à hospitalização e mortalidade elevadas. Pacientes mais velhos desenvolvem a forma grave da Covid-19 mais frequentemente do que os mais novos (GUAN *et al.*, 2020).

A idade avançada dificulta uma resposta imune eficiente, sendo considerado um fator de risco para diversas doenças, o que decorre principalmente de alterações relacionadas à imunossenescência. Trata-se de um fenômeno multifatorial e que afeta mais intensamente a imunidade adquirida do que a inata.

Nesse caso, há redução dos níveis de células T naive (virgens) e acúmulo de células T de memória. Além disso, as células T de memória tardias apresentam um fenótipo senescente com baixa capacidade reprodutiva, mas com capacidade elevada de produção de citocinas pró-inflamatórias. Ainda, sabe-se que os idosos apresentam liberação prejudicada de citocinas pelas células dendríticas, que são a principal fonte de interferons tipo I, fundamental na resposta antiviral precoce (AIELLO *et al.*, 2019).

Sexo

Nota-se maior número de casos graves de Covid-19 entre homens, o que pode estar relacionado a fatores hormonais. Os fatores

quimiotáticos envolvidos no recrutamento de neutrófilos e macrófagos para o parênquima pulmonar, como CXCL1 e CCL20, são positivamente regulados por um receptor androgênico. Deve-se pontuar, ainda, que o receptor de estrogênio está envolvido no aumento da produção de interferon e na resposta antiviral (FAGONE *et al.*, 2020).

Comorbidades

Diversas comorbidades, como diabetes mellitus, obesidade e cardiopatias, estão associadas ao desenvolvimento das formas graves da Covid-19. Apesar de serem fatores de risco bem descritos, o mecanismo exato pelo qual as comorbidades interferem na evolução da doença não está totalmente estabelecido.

Em uma análise de 72.314 casos do Centro Chinês de Controle e Prevenção de Doenças, a taxa de letalidade foi elevada entre os indivíduos com comorbidades preexistentes, sendo 10,5% para doenças cardiovasculares, 7,3% para diabetes, 6,3% para doenças respiratórias crônicas, 6,0% para hipertensão e 5,6% para câncer (WU & MCGOOGAN, 2020).

Sabe-se que pacientes com obesidade apresentam resposta imune prejudicada e perfil pró-inflamatório, com níveis elevados de proteína C-reativa (PCR) e IL-6, o que pode explicar o maior risco de desfechos negativos da Covid-19 em pacientes com doença metabólica. A inflamação crônica, presente na obesidade e na síndrome metabólica, leva a uma produção anormal de citocinas, com maior atividade do fator de transcrição nuclear kappa B e maior expressão de ácido ribonucleico de citocinas pró-inflamatórias, como fator de necrose tumoral-α (TNF-α), interleucina-1 (IL-1) e interleucina-6 (IL-6) (CHIAPPETTA *et al.*, 2020).

No caso da hipertensão arterial, a disfunção endotelial e alterações imunometabólicas levam a um aumento de citocinas pró-inflamatórias, como IL-1, IL-6, IL-8, IL-17, IL-23 e TNF, produção de espécies reativas de oxigênio (ROS), aumentando a permeabilidade vascular, trombogênese e fibrose (CHIAPPETTA *et al.*, 2020).

Já a diabetes é considerada fator de risco para mortalidade em pneumonias virais, como as causadas por influenza (H1N1), SARS-CoV e MERS-CoV. Ainda, sugere-se que indivíduos com diabetes apresentam perfil inflamatório desregulado e de hipercoagulabilidade, o que pode contribuir para o desenvolvimento das formas graves da Covid-19 (RANDERIA *et al.*, 2019).

Achados laboratoriais

Foram identificadas diversas anormalidades laboratoriais relacionadas às formas graves da Covid-19, como elevação de D-dímero, proteína C-reativa (PCR), lactato desidrogenase (LDH), troponina, ferritina, creatinofosfoquinase (CPK), além de linfopenia.

Em um estudo na China, os pacientes não sobreviventes apresentaram redução progressiva da contagem de linfócitos e elevação do D-dímero, enquanto os sobreviventes apresentaram certa estabilidade em tais níveis (WANG *et al.*, 2020a).

As formas graves da Covid-19 tendem a cursar com linfopenia, além da redução da contagem de células T CD4+, células T CD8+, células B e células *natural killer* (NK), prejudicando a resposta imune do indivíduo (WANG *et al.*, 2020b). Em relação ao D-dímero, trata-se de um produto de degradação da fibrina, sendo um marcador da geração de trombina e fibrinólise e sua elevação apresenta forte associação com a mortalidade por Covid-19 (KERMALI *et al.*, 2020).

Assim, fica evidente que a maioria dos achados laboratoriais encontrados nas formas

graves da Covid-19 estão relacionados à hiperinflamação, desregulação imune e hipercoagulabilidade/hiperfibrinólise.

Imunopatogênese das formas graves da Covid-19

Resposta inadequada do interferon

A resposta do interferon, principalmente dos tipos I e III, constitui a primeira linha de defesa contra os vírus. Essas citocinas imunorreguladoras promovem o estado antiviral com a capacidade de interferir em todas as etapas da replicação viral, incluindo a regulação positiva de genes estimulados por interferon (GEIs). Tais genes levam ao aumento da apresentação de MHC-I, bem como à ativação de células imunes, apoptose de células infectadas e produção de proteínas que suprimem a replicação viral (PARK & IWASAKI, 2020).

O interferon tipo I, ao se ligar ao seu receptor (IFNAR1 e INFAR2), ativa a via de sinalização JAK/STAT, através da qual as tirosina-kinase-não-receptoras JAK1 e TYK2 determinarão a fosforilação dos fatores de transcrição STAT1 e STAT2, que se deslocam para o núcleo para determinar a expressão de GEIs. O interferon tipo III (INF-λ) compartilha efeitos e vias de sinalização intracelular semelhantes ao interferon tipo I, embora use um receptor de membrana diferente, presente apenas em epitélio das mucosas. Assim, os interferons I e III são essenciais na resposta antiviral precoce.

O interferon tipo II (INF-γ), por sua vez, desempenha um papel fundamental na defesa contra microrganismos intracelulares, induzindo a ativação de macrófagos e a resposta Th1. Células mortas e apoptóticas podem ser fagocitadas por macrófagos (M0) e células dendríticas, levando à apresentação de antígenos pelo MHC-II às células TCD4+ e aumentando a resposta imune adaptativa. Além disso, antígenos virais podem ser apresentados por moléculas de MHC-I de células infectadas, ativando células TCD8+ citotóxicas e a resposta imune celular (PARK & IWASAKI, 2020).

Os coronavírus apresentam, como uma de suas características marcantes, a capacidade de inibir a ação do interferon. Ao comparar as infecções entre SARS-CoV e SARS-CoV-2, nota-se que, apesar do SARS-CoV-2 apresentar taxa de replicação cerca de 3,2 vezes maior, este induz menor produção e liberação de interferons tipo I, II e III. Desse modo, o SARS-CoV-2 pode atingir altas cargas virais no organismo antes que a resposta imune inata seja ativada (CHU *et al.*, 2020). Várias proteínas não estruturais (Nsp) dos coronavírus prejudicam a produção, sinalização e ação antiviral do interferon através de diferentes mecanismos. Entre essas proteínas encontram-se Nsp1, Nsp3, Nsp14, ORF3b, ORF6 e as proteínas estruturais M e N. Além disso, a reprodução dos coronavírus ocorre em vesículas de membrana dupla, ocultando o RNA viral de receptores citosólicos do tipo RIG, o que auxilia o vírus no escape dos mecanismos de defesa do hospedeiro (PARK & IWASAKI, 2020).

É importante ressaltar a relevância da cinética do interferon nas infecções virais. Estudos experimentais em camundongos demonstraram que a resposta tardia do interferon está associada às formas graves de pneumonia e síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), em que foi observado o acúmulo de monócitos/macrófagos com fenótipo inflamatório (IMMs) no tecido pulmonar, determinando altas concentrações de citocinas e quimiocinas, levando ao aumento da permeabilidade vascular pulmonar e à inflamação. Além disso, foi observada resposta de células T vírus específica prejudicada. Neste estudo, o IFN-beta, quando administrado no primeiro dia após a infecção, teve um efeito

protetor devido ao aumento da depuração viral. No entanto, a administração tardia do IFN-beta, não só não foi suficiente para induzir a adequada depuração viral, como também determinou aumento da resposta inflamatória pulmonar induzida por macrófagos e monócitos, resultando em tempestade de citocinas (CHANNAPPANAVAR *et al.*, 2019). Do mesmo modo, em humanos, observa-se que, em casos de Covid-19 com manifestação de sintomas leves, a resposta ao interferon acontece de forma adequada nos estágios iniciais da doença, enquanto em casos graves a resposta ao interferon é indetectável no início da infecção, sendo iniciada tardiamente (RAMASAMY & SUBBIAN, 2021).

Dessa forma, uma resposta antiviral de interferon desregulada ou tardia, seja devido aos mecanismos virais de evasão imunológica, imunossenescência ou a outros fatores do hospedeiro, pode levar ao desenvolvimento de pneumonia, SDRA e tempestade de citocinas. Uma resposta tardia de interferon, em um contexto de carga viral alta, pode resultar em influxo de neutrófilos e macrófagos no pulmão e hipercitocinemia. Portanto, a resposta desregulada do sistema imunológico apresentada na Covid-19 é caracterizada pela resposta prejudicada ao interferon, com redução da expressão de genes estimulados pelo interferon e por uma produção profunda de citocinas inflamatórias (HASAN *et al.*, 2021).

Além disso, a resposta prejudicada de interferon antiviral pode levar a uma alta carga viral no momento da formação do anticorpo. Na epidemia de SARS, a soroconversão, que ocorria em média no 8º dia de sintomas, coincidia com o agravamento da doença em 80% dos casos. Essa dinâmica sugere que o realce dependente de anticorpos pode desempenhar um papel importante na fisiopatologia das formas graves de Covid-19.

Resposta humoral e realce dependente de anticorpos

A infecção pelo SARS-CoV-2 leva à ativação da imunidade adaptativa com proliferação de células B, sua diferenciação em plasmócitos e produção de anticorpos. Após a infecção, a maioria dos pacientes apresenta anticorpos neutralizantes contra o domínio de ligação ao receptor da proteína *spike*. O anticorpo neutralizante bloqueia a interação com o receptor viral, inibindo a entrada na célula hospedeira. No entanto, sugere-se que a intensidade da resposta de anticorpos pode estar relacionada à gravidade da doença, logo, indivíduos com infecções leves podem não apresentar anticorpos neutralizantes detectáveis (LYNCH *et al.*, 2021).

Assim como em outras infecções virais, como na febre hemorrágica da dengue, parece ocorrer o fenômeno denominado realce dependente de anticorpos, no qual a resposta humoral subótima leva a uma piora do quadro. Nesse caso, os anticorpos subneutralizantes promovem a entrada de vírus nas células mieloides do hospedeiro por meio da ligação com receptores Fc, podendo levar à infecção produtiva ou apenas ativação das células mielóides, com uma maior produção de citocinas pró-inflamatórias (TIRADO & YOON, 2003). No caso do SARS-CoV-2, sugere-se que a resposta humoral insuficiente, caracterizada por baixos títulos de IgG anti-S, ou a produção de anticorpos subneutralizantes, poderia acarretar a internalização dos vírus via receptor Fc, levando à hiperativação e produção de citocinas pró-inflamatórias nas células mieloides.

Exaustão linfocitária

Diante da incapacidade do organismo de eliminar o agente agressor, seja por resposta humoral insuficiente ou carga antigênica

massiva, pode haver exaustão imunológica, com linfopenia e linfócitos com funções efetoras prejudicadas. A contagem de células NK e T CD8+ diminuiu acentuadamente em pacientes com SARS-CoV-2, além do esgotamento da função dessas células com o aumento da expressão do receptor inibitório NKG2A. Acredita-se que a exaustão funcional dos linfócitos citotóxicos pode estar relacionada à progressão da doença (ZHENG *et al.*, 2020).

A atividade das células T é fundamental para a eliminação do vírus e para o encerramento da resposta imune inata, através da eliminação das células mieloides ativadas pelas células TCD8 e NK. Com isso, seu comprometimento favorece a estimulação contínua dos macrófagos e monócitos e a hiperinflamação.

Infiltração pulmonar por monócitos inflamatórios e macrófagos

Macrófagos e monócitos são subpopulações de células imunes que possuem papel fundamental na defesa do hospedeiro contra diversos tipos de infecções. Nos pulmões, macrófagos residentes são acompanhados por diferentes subgrupos de monócitos, que fornecem resposta imune eficaz contra agentes infecciosos provenientes das vias aéreas e do sangue (MEIDANINIKJEH *et al.*, 2021).

Nos casos em que há infecção, os macrófagos são capazes de detectar sinais de perigo de patógenos microbianos e de danos teciduais por meio de receptores de reconhecimento de padrões (PRRs), e de responder com a liberação de moléculas inflamatórias que eliminam patógenos, iniciam a inflamação, recrutam células efetoras adicionais e promovem o reparo tecidual. Os monócitos, por sua vez, sob condições patológicas, são ativados e recrutados por mediadores inflamatórios, infiltrando nos tecidos afetados e realizando funções pró e anti-inflamatórias, apresentação de antígenos e remodelação tecidual. Macrófagos e monócitos, por meio de sua função desregulada, podem induzir a patogênese das formas graves da Covid-19, causando danos aos órgãos do paciente, agravamento da inflamação e liberação exacerbada de citocinas (MEIDANINIKJEH *et al.*, 2021).

Um estudo de autópsias de indivíduos diagnosticados com Covid-19 demonstrou que monócitos e macrófagos inflamatórios acumulam-se nos pulmões e são a provável fonte de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias. Além disso, monócitos e macrófagos ativados de forma atípica, em conjunto com inflamação e expansão patológica de fibroblastos, podem impedir a reparação do epitélio alveolar (MELMS *et al.*, 2021).

Interessante estudo em primatas vacinados com SARS-CoV mostrou que há maior infiltração pulmonar de macrófagos de fenótipo inflamatório (MAC387+, CD163+ e HAM56-), com maior produção de IL-6 nos primatas vacinados em relação aos não vacinados. Curiosamente, neste estudo, apesar de macrófagos ativados alternativamente (M2) terem diminuído em número, houve aumento de dez vezes na produção de IL-6, oito vezes na produção de MCP-1 e cinco vezes na produção de IL-8. Isso acabaria por aumentar a inflamação e a quimiotaxia de monócitos/neutrófilos (LIU *et al.*, 2019). Esse fato causou grande preocupação para o desenvolvimento de vacinas.

Portanto, esse quadro sugere que o acúmulo pulmonar de IMM com ativação atípica de macrófagos e maior expressão de citocinas pró-inflamatórias poderia fornecer um *feedback* que culminaria no desenvolvimento da tempestade de citocinas.

Tempestade de citocinas

Citocinas são polipeptídeos envolvidos em diversos processos essenciais para a vida, como inflamação, reparação tecidual, fibrose e coagulação. No entanto, sua produção excessiva pode levar à hiperinflamação, constituindo um fenômeno chamado tempestade de citocinas. Os níveis elevados de diversas citocinas pró-inflamatórias parecem estar relacionados à gravidade do quadro da Covid-19 (YANG *et al.*, 2020).

Há prejuízo no mecanismo imunorregulador, com uma ativação descontrolada de macrófagos, células dendríticas, células NK, células B e T, estimulando a produção persistente de citocinas pelas células mieloides. Com a infecção pelo SARS-CoV-2, células epiteliais alveolares liberam citocinas como IL-1 ß, IL-18 e IL-33. Por sua vez, a IL-1ß estimula uma grande quantidade de citocinas pró-inflamatórias, enquanto a IL-18 estimula a liberação de IFN-γ pelas células efetoras TCD8+, linfócitos Th1 e células NK. Células endoteliais e epiteliais danificadas também liberam quimiocinas como CCL2, CCL3 e CXCL10 que atraem células mononucleares mieloides, que liberam mais citocinas inflamatórias, criando um ciclo de feedback positivo.

A hipercitocinemia determina aumento da permeabilidade vascular e edema pulmonar, podendo ocasionar SDRA e choque distributivo, culminando em disfunção de múltiplos órgãos e óbito.

Armadilhas extracelulares de neutrófilos

Outra característica da imunopatogênese da Covid-19 grave é a formação descontrolada de armadilhas extracelulares de neutrófilos (NETs), geradas a partir de um processo de morte celular conhecido como netose. As NETs são estruturas semelhantes a teias, compostas por cromatina, histonas e proteínas granulares, como, por exemplo, elastase de neutrófilos, proteinase 3 e mieloperoxidase. A netose representa um importante mecanismo antimicrobiano, pois estas redes atuam prendendo e eliminando patógenos invasores ou células infectadas, minimizando os danos aos tecidos do hospedeiro (HASAN *et al.*, 2021).

No entanto, alguns estudos relacionam a formação excessiva de NETs ao dano tecidual pulmonar em pacientes com SDRA. As NETs podem induzir a secreção de IL1β por macrófagos através da estimulação de receptores Toll, aumentando ainda mais a formação de NET em um círculo vicioso. Além disso, a degranulação neutrofílica libera também enzimas e proteases tóxicas, que exacerbam o dano ao tecido pulmonar e podem causar complicações da Covid-19 (HASAN *et al.*, 2021).

Os vírus são conhecidos gatilhos da formação das NETs e pacientes com Covid-19 apresentam altos níveis séricos de biomarcadores de NET, incluindo DNA livre de células, DNA de mieloperoxidase e histona citrulinada (ZUO *et al.*, 2020).

Coagulopatia associada à COVID-19

A Covid-19 está associada à alta incidência de trombose micro e macrovascular, sugerindo uma coagulopatia específica relacionada a essa doença.

Além da elevação do D-dímero e dos produtos de degradação da fibrina, a coagulopatia induzida por Covid-19 é também caracterizada por nenhuma ou modesta alteração no tempo de tromboplastina parcial ativada e no tempo de protrombina. Vale ressaltar, ainda, que os níveis de fibrinogênio geralmente são altos como parte da resposta de fase aguda, mas a contagem de plaquetas permanece normal. Esse quadro difere da coagulação intravascular observada na sepse e na coagulação

intravascular disseminada, uma vez que estas geralmente evoluem com trombocitopenia e aumento do tempo de protrombina (HADID *et al.*, 2021).

A necropsia pulmonar de pacientes com SARS já havia mostrado dano alveolar difuso, fibrose pulmonar, infiltrados inflamatórios, pneumócitos atípicos e formação de membranas hialinas, juntamente com a trombose de pequenos vasos (HADID *et al.*, 2021). De fato, a infecção de células endoteliais expressando ACE2 por SARS-CoV-2 causa uma endotelite e a liberação maciça de ativador de plasminogênio (LEVI *et al.*, 2020).

A coagulopatia observada na Covid-19, independentemente do seu impacto clínico, parece ser desencadeada por hipercitocinemia, que promove a coagulação e inibe as vias anticoagulantes endógenas (LEVI *et al.*, 2020). A ativação da cascata de coagulação é iniciada a partir de citocinas pró-inflamatórias como TNF-α e IL-6, que induzem a expressão do fator tecidual em monócitos. Além disso, o meio pró-inflamatório leva à regulação positiva do fator tecidual e à redução da fibrinólise pelo inibidor-1 do ativador do plasminogênio.

Outros mecanismos propostos para fenômenos trombóticos no Covid-19 envolvem as NETs. Estas, por meio de interações eletrostáticas entre histonas e fosfolipídios plaquetários, podem ativar a via de contato da coagulação e os megacariócitos pulmonares. Além disso, as NETs podem processar moléculas anticoagulantes naturais, como a antitrombina III e o inibidor da via do fator tecidual. Assim, essas estruturas podem vincular vários aspectos relacionados à infecção, inflamação e trombose na patogênese do Covid-19 (ZUO *et al.*, 2020).

Vacinação

Em 2020, o rumo da pandemia de Covid-19 foi alterado com o desenvolvimento de diversas vacinas que evitam, principalmente, as formas graves da doença.

A maioria das vacinas utilizadas induz a formação de anticorpos neutralizantes contra a proteína *spike*, que se liga ao receptor ACE2 nas células hospedeiras e induz a fusão da membrana e entrada viral. A ligação dos anticorpos ao domínio de ligação da proteína *spike* pode impedir a ligação à célula hospedeira. Assim, a replicação viral é menor e a resposta imunológica é mais eficiente.

CONCLUSÃO

Do ponto de vista imunológico, o desenvolvimento da Covid-19 grave está relacionado à resposta inadequada do interferon, resposta humoral e aprimoramento dependente de anticorpos comprometidos, exaustão linfocitária, infiltração pulmonar por monócitos inflamatórios e macrófagos, tempestade de citocinas, armadilhas extracelulares de neutrófilos e disfunções no sistema de coagulação.

Assim, pacientes pertencentes aos grupos de risco possuem maior propensão a desenvolverem uma resposta imunológica inadequada, com resposta atrasada ou ineficiente do interferon, piroptose, tempestade de citocinas, exaustão de células imunes e imunotrombose, que são características às formas graves da Covid-19. O conhecimento acerca da imunopatogênese da Covid-19 é fundamental para a elaboração de estratégias terapêuticas adequadas, as quais devem ser específicas para cada fase da doença. Portanto, fica evidente que, muitas vezes, não é apenas o vírus que deve ser combatido, mas a desregulação do sistema imune.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AIELLO, A. *et al.* Immunosenescence and its hallmarks: how to oppose aging strategically? A review of potential options for therapeutic intervention. Frontiers in Immunology, v. 10, e2247, 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Painel de casos de doença pelo coronavírus 2019 (COVID-19) no Brasil pelo Ministério da Saúde. Brasil: Ministério da Saúde, 2022.

CHANNAPPANAVAR, R. *et al.* IFN-I response timing relative to virus replication determines MERS coronavirus infection outcomes. Journal of Clinical Investigation, v. 129, p. 3625, 2019.

CHIAPPETTA, S. *et al.* COVID-19 and the role of chronic inflammation in patients with obesity. International Journal of Obesity, v. 44, p. 1790, 2020.

CHU, H. *et al.* Comparative replication and immune activation profiles of SARS-CoV-2 and SARS-CoV in human lungs: an ex vivo study with implications for the pathogenesis of COVID-19. Clinical Infectious Diseases, v. 71, p. 1400, 2020.

FAGONE, P. *et al*. Transcriptional landscape of SARS-CoV-2 infection dismantles pathogenic pathways activated by the virus, proposes unique sex-specific differences and predicts tailored therapeutic strategies. Autoimmunity Reviews, v. 19, 2020.

FARAG, N.S. *et al.* Viroporins and inflammasomes: a key to understand virus-induced inflammation. The International Journal of Biochemistry & Cell Biology, v. 122, e105738, 2020.

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

HADID, T. *et al*. Coagulation and anticoagulation in COVID-19. Blood Reviews, v. 47, e100761, 2021.

HASAN, A. *et al.* Cellular and humoral immune responses in Covid-19 and immunotherapeutic approaches. ImmunoTargets and Therapy, v. 10, p. 63, 2021.

HOFFMANN, M. *et al.* SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. Cell, v. 181, p. 271, 2020.

KERMALI, M. *et al.* The role of biomarkers in diagnosis of COVID-19: a systematic review. Life Sciences, v. 254, e117788, 2020.

LEVI, M. *et al.* Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. Lancet Haematology, v.7, e438, 2020.

LIU, L. *et al.* Anti-spike IgG causes severe acute lung injury by skewing macrophage responses during acute SARS-CoV infection. JCI Insight, v.4, e.123158, 2019.

LYNCH, K.L. *et al.* Magnitude and kinetics of anti-severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 antibody responses and their relationship to disease severity. Clinical Infectious Diseases, v. 72, p. 301, 2021.

MEIDANINIKJEH, S. *et al.* Monocytes and macrophages in COVID-19: friends and foes. Life Sciences, v. 269, e119010, 2021.

MELMS, J.C. *et al.* A molecular single-cell lung atlas of lethal COVID-19. Nature, v. 595, p. 114, 2021.

PARK, A. & IWASAKI, A. Type I and type III interferons: induction, signaling, evasion and application to combat COVID-19. Cell Host & Microbe, v. 27, p. 870, 2020.

RAMASAMY, S. & SUBBIAN, S. Critical determinants of cytokine storm and type I interferon response in COVID-19 pathogenesis. Clinical Microbiology Reviews, v. 34, e00299-20, 2021.

RANDERIA, S.N. *et al.* Inflammatory cytokines in type 2 diabetes mellitus as facilitators of hypercoagulation and abnormal clot formation. Cardiovascular Diabetology, v. 18, e72, 2019.

TIRADO, S.M. & YOON, K.J. Antibody-dependent enhancement of virus infection and disease. Viral Immunology, v. 16, p. 69, 2003.

WANG, D. *et al.* Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. JAMA, v. 323, p. 1061, 2020a.

WANG, F. *et al.* Characteristics of peripheral lymphocyte subset alteration in COVID-19 pneumonia. The Brazilian Journal of Infectious Diseases, v. 221, p. 1762, 2020b.

WANG, K. *et al.* Angiotensin converting enzyme 2: a double-edged sword. Circulation, v. 142, p. 426, 2020c.

WU, Z. & MCGOOGAN, J.M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72.314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA, v. 323, p. 1239, 2020.

YANG, L. *et al.* COVID-19: immunopathogenesis and immunotherapeutics. Signal Transduction and Targeted Therapy, v. 5, e128, 2020.

ZHANG, Q. *et al.* Association of angiotensin-converting enzyme 2 gene polymorphism and enzymatic activity with essential hypertension in different gender: a case-control study. Medicine, v. 97, e12917, 2018.

ZHENG, M. *et al.* Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. Cellular & Molecular Immunology, v.17, p. 533, 2020.

ZHU, N. *et al.* A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. New England Journal of Medicine, v. 382, p. 727, 2020.

ZUO, Y. *et al.* Neutrophil extracellular traps in COVID-19. JCI Insight, v. 5, e138999, 2020.

COVID-19:
A doença que movimentou a ciência
Edição 4

EDITORA PASTEUR

CAPÍTULO 12

FATORES PREDITORES PARA INTERNAÇÃO DE UTI DE PACIENTES COM COVID-19

MATHEUS GUILHERME FERREIRA[1]
MATHEUS LUÍS BRAGA MUNARETO[1]
KAMILLA KRISTINA FALEIROS DE SÁ GOMES DE ALMEIDA[1]
LETÍCIA COSTA TAVARES[1]
GABRIELA DE ARRUDA FURTADO[1]
KEVIN JONES BIANCHET[1]
DHARA PARREIRA LAZAROTTI OLIVEIRA[1]
AGEO MÁRIO CÂNDIDO DA SILVA[2]
LUCIANA MARQUES DA SILVA[2]

1. *Discente - Curso de Medicina da Universidade de Cuiabá – UNIC.*
2. *Docente – Curso de Medicina da Universidade de Cuiabá – UNIC.*

PALAVRAS-CHAVE
Unidade de terapia intensiva; Covid-19; Fatores de risco.

INTRODUÇÃO

No final do ano de 2019, em Wuhan, na China, uma nova cepa de coronavírus (Covid-19) foi reconhecida como responsável pelo primeiro surto da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2). Em 11 de março de 2020, três meses após o anúncio do primeiro caso, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou situação de pandemia, considerando a disseminação global da doença que tem como uma das suas principais características a síndrome do desconforto respiratório grave (SDRA). Atualmente, mutações do vírus estão sendo reportadas, como a variante E484K que reduz a eficácia de vacinas e a variante B.1.1.7 que aumenta a transmissibilidade do vírus, além de possibilitarem a reinfecção daqueles que já tiveram a doença previamente (WISE, 2021).

Em decorrência da evolução da pandemia provocada pela Covid-19, no início houve a necessidade de implantar medidas de isolamento e distanciamento social em diversos países como forma de atenuar o avanço da contaminação e as graves consequências de uma doença ainda pouco conhecida (SCHUCHMANN *et al.*, 2020).

Assim, tais medidas produziram um impacto significativo no cenário econômico e social. A intensa propagação do vírus associada ao despreparo e aos baixos investimentos no sistema de saúde fez com que, na maior parte do Brasil, os hospitais não estivessem prontos para lidar com essa nova situação (MATTA *et al.*, 2021).

Surgiram, então, problemas consequentes à sobrecarga dos hospitais, como a falta de leitos em Unidades de Terapia Intensiva (UTI), escassez de insumos e de equipamentos essenciais para o manejo dos pacientes (NORONHA *et al.*, 2020).

Nesse contexto, o estudo de preditores da Covid-19 é relevante para o conhecimento da relação dos fatores de risco e de proteção na população, colaborando também na gestão das políticas de saúde pública. O entendimento do curso clínico epidemiológico da doença tem sido aprimorado, assim como as estimativas das populações de maior risco (NUNES *et al.*, 2020).

No âmbito epidemiológico, é possível predizer a ocorrência de um agravo à saúde - em um período determinado - por meio da mensuração da magnitude da associação entre o agravo e uma condição (ou fator) de risco supostamente relacionada a ele, o que demonstraria as chances de um evento ocorrer ou ser predito (BONITA *et al.*, 2010).

Há condições consideradas preditoras, visto que a sua presença pode influenciar diretamente em variáveis relacionadas a uma doença, ampliando-as ou mitigando-as. Podemos entender como fatores de risco aqueles relacionados às características sociodemográficas, fatores pessoais e ambientais, associadas ao aumento da probabilidade de ocorrência de alguma doença, enquanto os fatores de proteção são aqueles que contribuem para sua atenuação. Quando identificados os fatores de risco, as medidas que os atenuam podem diminuir a evolução da doença (BONITA *et al.*, 2010).

Os fatores de risco preditores como o câncer e as doenças respiratórias podem desempenhar um papel significativo no agravamento da atual situação pandêmica, tomando responsabilidade pela maior parte das mortes em todo o mundo (PIRES *et al.*, 2020).

Também como fator de risco preditor pode-se considerar o tabagismo. Há evidências de que pacientes fumantes possuem uma maior chance da Covid-19 evoluir para uma condição grave ou fatal. Outro importante fator de destaque é a obesidade, sendo frequente entre pacientes admitidos em UTI que necessitam de ventilação

mecânica invasiva. Observa-se que a severidade da doença aumenta de acordo com o índice de massa corporal (IMC) (SILVA *et al.*, 2020; KASSIR, 2020).

Dentre os mecanismos patológicos do excesso de gordura corporal é possível incluir o aumento da capacidade invasora do SARS-CoV-2 nas células através da interação com enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) que possui expressão aumentada no tecido adiposo e as diversas comorbidades correlacionadas como hipertensão, diabetes, doenças osteoarticulares, dislipidemia e doenças cardiovasculares (KASSIR, 2020).

A evidência desses agravos pode permitir aos profissionais identificar e intervir precocemente em situações de risco para oferecer uma maior atenção ao paciente e antecipar a possibilidade de atendimento hospitalar especializado. Consequentemente, permite-se mobilizar recursos para disponibilização de leitos, além de orientar a tomada de decisão e o tratamento oportuno (GUIMARÃES *et al.*, 2020).

Diante desse cenário, o objetivo deste trabalho é realizar uma avaliação criteriosa dos fatores preditores de internação em pacientes com Covid-19 com intuito de estimar prioridades, uma vez que algumas situações clínicas possuem relevância superior para a internação em unidade de terapia intensiva.

MÉTODO

Trata-se de um estudo de uma coorte retrospectiva, cuja análise envolveu dados de pacientes com Covid-19 internados em UTI, obtidos de todas as unidades federativas (UFs) do Brasil.

Os dados foram obtidos na base de dados da Vigilância de Covid-19 incorporada na Vigilância da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) de casos e óbitos (DATASUS, 2020), no período de 18 de março de 2020 a 31 de dezembro de 2020.

Os casos elegíveis para o estudo foram todos os pacientes hospitalizados entre março e dezembro de 2020, testados positivos para SARS-CoV-2 por meio de RT-PCR detectável em amostra de secreção naso-orofaringe, com idade superior a um ano e classificação final SRAG por Covid-19 que necessitaram de internação em UTI.

Inicialmente, na elaboração dos resultados, foram excluídos da análise os pacientes com alguma das variáveis sem resposta ou com resposta ignorada, somando ao final uma população de 9854 pessoas. Desses, 3616 pessoas necessitaram de internação em UTI. A apuração dividiu as variáveis em quatro grupos de variáveis, sendo eles: fatores sociodemográficos, fatores clínico-hospitalares, comorbidades e sinais e sintomas.

Quanto as sociodemográficas foram estudadas as variáveis raça, sexo, faixa etária, escolaridade e zona geográfica.

As comorbidades selecionadas foram: cardiopatias, doenças hematológicas, Síndrome de Down, doenças hepáticas, asma, diabetes, doenças neurológicas, pneumopatias, imunodepressão, doenças renais e obesidade.

Sobre as variáveis clínicas, considerou-se: uso de suporte de ventilatório, resultado do raio X, PCR, se foi vacinado, se utilizou antiviral e a saturação de oxigênio.

Para a sintomatologia foram considerados presença de tosse, febre, odinofagia, dispneia, desconforto respiratório, diarreia e vômito.

Com relação à análise estatística, o banco de dados foi gerado em forma de tabela do *Excel*, a fim de possibilitar a filtragem dos dados a ser avaliados individualmente ou agrupados. Posteriormente, para análise das variáveis categóricas, foi utilizada a estatística descritiva, cujos resultados foram apresentados em tabelas

de frequência absoluta (n) e relativa (%) no software *EPI-INFO 7.2*. A análise bivariada, foi realizada por meio de tabelas 2x2 associando exposição e desfecho e para calcular a significância estatística da associação, foi utilizado o Teste qui-quadrado ($p < 0,05$), pelo método de Mantel-Haeszel (IC 95%). Portanto, foram considerados valores com p-valor menor que 0,05 como resultados estatisticamente significantes.

A realização deste trabalho dispensou a aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Res. CNS 466/2 em seu capítulo IV.8), por se tratar de análise de dados de domínio público (SIH/SUS) de acesso irrestrito, onde não são informados dados pessoais dos registros. Com base na Resolução nº 510/2016, Lei nº 12.527/2011, não foi necessária a submissão do presente projeto para a avaliação do Sistema CEP-CONEP.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados demonstram que certas variáveis representaram maior risco para internação por Covid-19. Dos fatores sociodemográficos, o sexo masculino, a faixa etária acima de 70 anos e a moradia urbana e periurbana se associaram à maior risco de internação; dos sintomas, indivíduos com dispneia e desconforto respiratório; das variáveis clínicas, indivíduos que necessitaram de suporte ventilatório, principalmente o invasivo, pacientes com a radiografia pulmonar alterada, principalmente com a presença de consolidação pulmonar e os indivíduos com saturação do oxigênio abaixo de 95%; das comorbidades, a presença de cardiopatia, doença hepática, obesidade, diabetes, pneumopatias, doenças renais e imunodepressão.

Por outro lado, pessoas com baixa escolaridade (até o fundamental completo), indivíduos com sintomas gastrointestinais (odinofagia, diarreia e vômito) e pacientes com tosse e não asmáticos tiveram menor razão de probabilidade para internação em UTI.

Supõe-se que o maior risco para o desfecho internação entre os homens quando comparados com o sexo feminino pode ser explicado pela diferente resposta imune que ambos apresentam. As mulheres possuem resposta imune de células T mais fortes, consequentemente, há menor impacto do vírus sobre o organismo feminino (TAKAHASHI *et al.*, 2020).

Semelhantemente, uma explicação parecida pode ser dada à variável faixa etária, visto que o sistema imune se fragiliza à medida que a pessoa envelhece, o que justifica o maior risco apresentado pelos idosos (NUNES *et al.*, 2020).

Ainda, há estudos que relatam a presença de células T mais fortes na população rural quando comparada à população urbana, o que explicaria o fator de proteção encontrado no presente estudo, visto que a população urbana apresentou maior taxa de internação (MBOW *et al.*, 2014).

Curiosamente, indivíduos com menor escolaridade apresentaram um risco menor que indivíduos de maior formação, enquanto os demais estudos os colocam como um grupo de risco. Porém, não foi possível estabelecer qualquer hipótese com o dado (SILVA *et al.*, 2021b).

Em relação à variável raça, por não separar as raças em diferentes categorias, sua aplicabilidade foi limitada em nossas análises.

Já em relação aos sintomas dispneia e desconforto respiratório, podemos relacioná-los a maior gravidade da infecção por Covid-19 pela sua hipóxia resultante. Pelo mesmo motivo, observou-se maior risco de internação em indivíduos que necessitaram de suporte ventilatório, com saturação de oxigênio menor que 95% e com alterações de imagem na radiografia pulmonar, pois todos apresentam

dificuldade comum em obter o oxigênio necessário para o funcionamento do organismo.

Inesperadamente, sintomas comumente associados à infecção (tosse, odinofagia, diarreia e vômitos) se apresentaram como fator de proteção no estudo em relação ao seu antagonista, o que talvez seja explicado pelo fato do indivíduo em estado grave muitas vezes não ser fisicamente capaz de manifestar tais sintomas (LECHIEN *et al.*, 2020).

Foi observado que os pacientes que haviam aplicado previamente a vacina da gripe apresentaram menor risco, fator relatado em outros estudos com a hipótese de que a vacina contra influenza aumenta a atividade do sistema imune (imunidade treinada) (CONLON *et al.*, 2021).

Não foram constatadas relações importantes entre o risco de internação e a presença ou ausência de febre com o resultado PCR. Observou-se que os pacientes em uso prévio de antivirais apresentaram maior risco para o desfecho internação, porém o dado possui aplicabilidade limitada por não especificar os medicamentos.

Foi detectada uma pré-disposição para internação ligeiramente maior entre pacientes cardiopatas. Tal fato pode ser explicado pois o quadro infeccioso e sua consequente liberação de citocinas afetam o miocárdio e as artérias coronárias através da instabilização de placas de ateroma. Além disso, a maior demanda de oxigenação gerada pela piora do quadro respiratório força o coração a trabalhar de maneira inadequada (SCHWERZMANN *et al.*, 2021).

Já as pneumopatias estão relacionadas a maior gravidade do quadro respiratório por apresentarem danos pulmonares prévios agravados pelo Covid-19 (HCOR, 2020).

Sugere-se que a maior frequência de quadros graves apresentados por pacientes hepáticos esteja relacionada com diversos fatores, a exemplo da baixa imunidade dos pacientes cirróticos, da tempestade de citocinas causada pelo quadro infeccioso, e das lesões hepáticas induzidas pelos medicamentos empregados no tratamento da Covid-19 (RIDRUEJO & SOZA, 2020).

Pacientes asmáticos apresentaram leve fator de proteção no estudo atual. Uma hipótese para esse fenômeno sugere que o uso de corticoides inalatórios diminui a expressão de ECA2 no epitélio das vias aéreas, o que dificultaria a entrada do vírus (BROADHURST *et al.*, 2020).

Diabéticos possuem maior risco de desenvolver quadro grave visto que sua elevada glicemia aumenta a reatividade do sistema imune, o que predispõe a ocorrência de danos pulmonares devido a tempestade imunológica da Covid-19 (ARAÚJO *et al.*, 2020).

Agora, a obesidade, muitas vezes associada com o diabetes, apresentou risco mais elevado que o diabetes no presente estudo, pois o tecido adiposo age como fator pró-inflamatório, aumentando ainda mais a intensidade da resposta imunológica inicial e os danos teciduais que a acompanham (KASSIR, 2020). Em contrapartida, indivíduos imunodeprimidos possuem risco elevado por seu organismo não ser capaz de combater o vírus eficientemente (STELMACH, 2020).

Foi evidenciado risco elevado para os pacientes renais, o que pode ser explicado pela alta expressão do receptor ECA2 nas células renais, a qual acredita-se ser um potencial alvo do vírus (MOITINHO *et al.*, 2020).

O presente estudo não encontrou relação significativa entre o maior risco para internação e paciente com comorbidades neurológicas. Além disso, não foi possível obter dados conclusivos para as comorbidades hematológicas e Síndrome de Down, pois a amostra analisada foi pouco expressiva.

Reflexões

A pandemia da Covid-19 tem trazido implicações importantes no manejo de diversas condições endócrinas e metabólicas no cenário dos pacientes que evoluem para internação em UTI. Nesse sentido, entender os preditores para esse desfecho se faz necessário para que medidas preventivas e curativas possam ser planejadas com o intuito de diminuir a necessidade de internação em UTI, bem como reduzir a morbimortalidade dos pacientes com Covid-19 e que possuem alguma comorbidade associada (OLIVEIRA *et al.*, 2020).

Além disso, é relevante entender até que ponto fatores sociodemográficos como sexo, idade, raça, local de moradia e nível de escolaridade interferem na gravidade do quadro clínico apresentado pelo paciente. Por último, mas também muito importante, é fundamental realizar o levantamento dos principais sintomas associados à nova doença que trouxe um cenário ainda marcado por muitas dúvidas em relação à apresentação clínica dos pacientes de acordo com a progressão da doença. Espera-se que a maioria dos infectados sejam oligossintomáticos, apresentando quadros gripais leves; porém, já é possível verificar que cerca de 20% (um quinto) desenvolvem formas graves com hospitalização, sendo 5% em ambiente de terapia intensiva (FERREIRA *et al.*, 2020).

Os estudos que descrevem as características demográficas na população geral infectada pelo SARS-CoV-2 verificaram idade mediana de 47 anos, e uma maior proporção do sexo masculino, representando 58,1% no relatório chinês e 50% no de Singapura. Considerando os resultados encontrados na população desse estudo, é possível dizer que a idade mediana encontrada foi de 64 anos, variando de 1 a 113 anos e que o sexo prevalente na UTI também foi o masculino (GUAN *et al.*, 2020).

Ademais, no que se refere aos fatores sociodemográficos, nota-se que pandemia da Covid-19 expôs a geografia das desigualdades brasileiras. Estudos comprovam uma maior prevalência entre indivíduos pretos e pardos**,** revelando o menor acesso à sistemas de saúde dessa população. Contrapondo esse fato, notou-se uma maior prevalência do grupo de brancos, pardos e amarelos, em detrimento ao do grupo de negros e indígenas, o que provavelmente está relacionado à divisão de grupos adotada (pretos e pardos em grupos diferentes) para análise dos dados (FERREIRA *et al.*, 2020).

Além disso, tendo como referência a moradia, é sabido que a população que reside em área urbana apresenta maiores taxas de infecção por Covid-19, conforme afirma o estudo. Os resultados encontrados nesse estudo reafirmam a maior prevalência da área urbana, possivelmente pela maior exposição à fatores de risco, bem como pela maior taxa de subnotificação de casos na população rural (SILVEIRA *et al.*, 2020).

Acerca das características clínicas, tornou-se claro que durante a fase inicial do surto de Covid-19, o diagnóstico da doença foi complicado pela diversidade dos sintomas e achados de imagem e pela gravidade da doença no momento da apresentação. Os resultados encontrados nesse capítulo e também no estudo de Guan *et al.* (2020) confirmam que pacientes que necessitaram de internação em UTI, apresentaram uma importante variedade de sintomas e achados clínicos, dificultando o diagnóstico de infecção pelo SARS-CoV-2.

Os principais sintomas a serem destacados incluem dispneia, desconforto respiratório, tosse, febre, odinofagia, diarreia e vômito, devendo ser enfatizado o primeiro, que apresentou maior prevalência, contrapondo o que revela a maioria dos estudos referentes às

manifestações sintomáticas pela doença causada por coronavírus (NETO *et al.*, 2021).

Além disso, com relação às características clínicas, cabe ressaltar a importância do suporte ventilatório em pacientes com Covid-19 como adjuvante no tratamento, posto que o uso de ventilador mecânico está relacionado à redução da mortalidade, da ocorrência de complicações, bem como do tempo de permanência em UTI. Entretanto, conforme preconiza o estudo chinês, o suporte ventilatório torna-se fundamental a partir da fase grave da doença, caracterizada pela angústia respiratória. Dessa forma, torna-se compreensível o achado de uma alta taxa do uso de ventilador mecânico, especialmente na UTI (BRASIL, 2020).

Similarmente, no que tange os critérios de gravidade da doença de pacientes com infecção por SARS-CoV-2, a saturação de oxigênio desponta como um parâmetro a ser considerado, com saturações mais baixas relacionando-se a quadros de maior gravidade. Sendo assim, é de fácil compreensão o fato de que a maior parcela de indivíduos submetidos à internação nessa pesquisa apresentou saturação mais baixa (< 95%) (VIEIRA *et al.*, 2020).

Dentre essas doenças, destaca-se a obesidade, que parece partilhar algumas vias metabólicas e inflamatórias com a infecção por SARS-CoV-2. Ademais, pacientes obesos são mais propensos à diminuição do fluxo das vias aéreas, fato que predispõe infecções e necessidade de suporte ventilatório. Nesse contexto, evidenciou-se nesse estudo uma importante prevalência da obesidade como fator preditor de internação, sendo essa a comorbidade mais significativa. Além da obseidade, encontram-se outras comorbidades relevantes como a diabetes, as cardiopatias, a imunossupressão, as pneumopatias e as alterações neurológicas (SILVA *et al.*, 2021a).

Tabela 12.1. Pacientes que necessitaram de internação em UTI de acordo com os fatores sociodemográficos

Variáveis	UTI (%)	Risco relativo	Intervalo de confiança (95%)	Valor p*
Raça				
Brancos, pardos e amarelos	3370 (37,10)	1,16	1,04 – 1,29	0,004
Negros e indígenas	246 (31,95)	1,00		
Sexo				
Masculino	2048 (38,52)	1,11	1,05 – 1,17	< 0,001
Feminino	1568 (34,56)	1,00		
Faixa etária				
> 70 anos	1427 (39,50)			
60 a 69 anos	924 (38,12)	1,03	0,97 – 1,10	0,281
40 a 59 anos	985 (33,55)	1,17	1,10 – 1,25	< 0,001
20 a 39 anos	250 (31,77)	1,24	1,11 – 1,38	< 0,001
10 a 19 anos	18 (36,73)	1,07	0,74 – 1,55	0,694
1 a 9 anos	12 (26,67)	1,48	0,91 – 2,40	0,079
Escolaridade				
> Fundamental	2091 (37,96)	1,08	1,02 – 1,13	0,003
Até o fundamental completo	1525 (35,10)	1,00		

Zona				
Urbana e periurbana	3474 (36,84)	1,10	0,96 – 1,26	0,151
Rural	142 (33,41)	1,00		

Fonte: SRAG 2020 – Banco de Dados de Síndrome Respiratória Aguda Grave (Open DATASUS).

Tabela 12.2. Pacientes que necessitaram de internação em UTI de acordo com a sintomatologia apresentada

Variáveis	UTI (%)	Risco relativo	Intervalo de confiança (95%)	Valor p*
Tosse				
Sim	2801 (35,74)	0,88	0,83 – 0,93	< 0,001
Não	815 (40,43)	1,00		
Febre				
Sim	2415 (36,95)	1,02	0,96 – 1,07	0,453
Não	1201 (36,19)	1,00		
Odinofagia				
Sim	785 (34,18)	0,91	0,85 – 0,87	0,004
Não	2831 (37,46)	1,00		
Dispneia				
Sim	3068 (39,48)	1,50	1,38 – 1,62	< 0,001
Não	548 (26,31)	1,00		
Desconforto respiratório				
Sim	2857 (39,08)	1,30	1,22 – 1,39	< 0,001
Não	759 (29,85)	1,00		
Diarreia				
Sim	607 (33,30)	0,88	0,82 – 0,95	< 0,001
Não	3009 (37,47)	1,00		
Vômito				
Sim	372 (31,99)	0,85	0,78 – 0,93	< 0,001
Não	3244 (37,33)	1,00		

Fonte: SRAG 2020 – Banco de Dados de Síndrome Respiratória Aguda Grave (Open DATASUS).

Tabela 12.3. Pacientes que necessitaram de internação em UTI de acordo com as variáveis clínicas

Variáveis	UTI (%)	Risco relativo	Intervalo de confiança (95%)	Valor p*
Suporte ventilatório				
Não utilizado	263 (13,34)	1,00		
Sim, invasivo	1911 (86,12)	6,45	5,76 – 7,23	< 0,001
Sim, não invasivo	1442 (25,46)	1,90	1,69 – 2,15	< 0,001
Raio X				
Normal	234 (26,80)	1,00		
Infiltrado Intersticial	2449 (34,94)	1,30	1,16 – 1,46	< 0,001

Consolidação	491 (48,09)	1,74	1,58 – 2,03	< 0,001
Misto	442 (46,53)	1,73	1,52 – 1,97	< 0,001
Resultado PCR				
Positivo	3420 (36,67)	1,00		
Negativo	196 (37,19)	1,01	0,90 – 1,13	0,808
Vacina				
Sim	1559 (34,74)	1,00		
Não	2057 (38,33)	1,10	1,04 – 1,16	< 0,001
Antiviral				
Sim	1161 (38,99)	1,00		
Não	2455 (35,70)	0,91	0,86 – 0,96	< 0,001
Saturação				
O_2 < 95%	2938 (39,86)	1,00		
O_2 > 95%	678 (27,29)	0,68	0,63 – 0,73	< 0,001

Fonte: SRAG 2020 – Banco de Dados de Síndrome Respiratória Aguda Grave (Open DATASUS).

Tabela 12.4. Pacientes que necessitaram de internação em UTI de acordo com as comorbidades associadas

Variáveis	UTI (%)	Risco relativo	Intervalo de confiança (95%)	Valor p*
Cardiopatia				
Sim	2084 (38,49)	1,11	1,05 – 1,17	< 0,001
Não	1532 (34,51)	1,00		
Hematológicas				
Sim	49 (37,98)	1,03	0,82 – 1,29	0,759
Não	3567 (36,68)	1,00		
Síndrome de Down				
Sim	13 (24,53)	0,67	0,41 – 1,07	0,065
Não	3603 (36,76)	1,00		
Hepática				
Sim	66 (46,15)	1,27	1,05 – 1,51	0,018
Não	3550 (36,56)	1,00		
Asma				
Sim	187 (33,27)	0,90	0,79 – 1,01	0,083
Não	3429 (36,90)	1,00		
Diabetes				
Sim	1535 (38,03)	1,06	1,00 – 1,12	0,021
Não	2081 (35,77)	1,00		
Neurológicas				
Sim	225 (37,25)	1,02	0,91 – 1,13	0,769
Não	3391 (36,66)	1,00		

Pneumopatias				
Sim	314 (41,31)	1,26	1,15 – 1,37	< 0,001
Não	3302 (36,04)	1,00		
Imunodepressão				
Sim	202 (40,00)	1,09	0,98 – 1,22	0,113
Não	3414 (36,52)	1,00		
Renais				
Sim	282 (46,84)	1,30	1,18 – 1,42	< 0,001
Não	3334 (36,04)	1,00		
Obesidade				
Sim	603 (47,59)	1,36	1,27 – 1,44	< 0,001
Não	3013 (35,09)	1,00		

Fonte: SRAG 2020 – Banco de Dados de Síndrome Respiratória Aguda Grave (Open DATASUS).

CONCLUSÃO

Com base no que foi apresentado neste estudo, considera-se de extrema importância o levantamento de novas informações estatísticas no cenário da pandemia do Covid-19. A investigação dos fatores preditores para internação em UTI é necessária para delinear estratégias que tenham como objetivo a prevenção desse agravo, assim como para preparar os profissionais de saúde para lidarem com as principais complicações dessa nova doença.

Através dos dados coletados, foi possível analisar o leque de comorbidades, sintomatologias e características sociodemográficas que mais se relacionaram ao agravamento do quadro clínico da maioria dos pacientes. Entretanto, os resultados apontam apenas para possíveis fatores de risco, não sendo muito significativos na tomada de decisões, entendimento da patogenia da doença, bem como para indicar possíveis caminhos para novos tratamentos.

Ressalta-se ainda as dificuldades encontradas no decorrer do trabalho, principalmente no que tange à quantidade de pacientes avaliados, à escassez de estudos como base de comparações e para busca de novas informações, além do tempo e entendimento de uma doença pouco conhecida.

Nesse sentido, acredita-se na relevância do tema no cenário atual e que são fundamentais o desenvolvimento de pesquisas e o investimento em estratégias que busquem associações mais significativas de cada um dos fatores apresentados com o desenvolvimento de quadros clínicos graves e, consequentemente, um desfecho de internação em UTI dos pacientes infectados pelo SARS-CoV-2.

Como resultado de novos estudos e investimentos na área, o esperado é que em breve seja possível identificar de fato quais são os critérios mais relevantes para desenvolvimento da forma grave da doença, qual é o seu curso natural, de que forma cada organismo responde à infecção e quais medicamentos serão mais úteis para controle e redução das suas complicações.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ARAÚJO, L.S. *et al.* Por que os diabéticos fazem parte do grupo de risco da Covid-19? Secretaria do Estado de Saúde de Minas Gerais, 28 jul. 2020. Disponível em: https://coronavirus.saude.mg.gov.br/blog/93-covid-19-em-pacientes-diabeticos. Acesso em: 04 dez. 2021.

BONITA, R. *et al.* Epidemiologia básica. 2. ed. São Paulo: Santos, 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Diretrizes para diagnóstico e tratamento da Covid-19. Brasília: Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, 2020. Disponível em: https://sbim.org.br/images/files/notas-tecnicas/ddt-covid-19-200407.pdf. Acesso em: 04 dez. 2021.

BROADHURST, R. *et al.* Asthma in COVID-19 hospitalizations: an overestimated risk factor? Annals of the American Thoracic Society, v. 17, p. 1645, 2020.

CONLON, A. *et al.* Impact of the influenza vaccine on COVID-19 infection rates and severity. American Journal of Infection Control, v. 48, p. 694, 2021.

FERREIRA, A.D.S. *et al.* Perfil sociodemográfico dos pacientes confirmados para Covid-19 residentes no Espírito Santo, Brasil. A to Z, v. 9, p. 216, 2020.

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

GUIMARÃES, R.M. *et al.* Estratificação de risco para predição de disseminação e gravidade da Covid-19 no Brasil. Revista Brasileira de Estudos de População, v. 37, 2020.

HCOR. Atendimento ao paciente com suspeita ou confirmação de COVID-19: versão 1.4. São Paulo: HCOR Associação Beneficente Síria,13 nov. 2020.

KASSIR, R. Risk of COVID-19 for patients with obesity. Obesity Reviews, v. 21, 2020.

LECHIEN, J.R. *et al.* Loss of smell and taste in 2013 european patients with mild to moderate COVID-19. Annals of Internal Medicine, v. 173, p. 672, 2020.

MATTA, G.C. *et al.* Os impactos sociais da Covid-19 no Brasil: populações vulnerabilizadas e respostas à pandemia. Observatório Covid 19, v. 5, 2021.

MBOW, M. *et al.* Changes in immunological profile as a function of urbanization and lifestyle. PubMed Immunology, v. 143, p. 569, 2014.

MOITINHO, M.S. *et al.* Acute Kidney injury by SARS-CoV-2 virus in patients with COVID-19: an integrative review. Revista Brasileira de Enfermagem, v. 73, 2020.

NETO, A. *et al.* Manifestações sintomáticas da doença causada por coronavírus (COVID-19) em adultos: revisão sistemática. Revista Gaúcha de Enfermagem, v. 42, 2021.

NORONHA, K.V.M.S. *et al.* Pandemia por COVID-19 no Brasil: análise da demanda e da oferta de leitos hospitalares e equipamentos de ventilação assistida segundo diferentes cenários. Cadernos de Saúde Pública, v. 3, 2020.

NUNES, B.P. *et al.* Multimorbidade e população em risco para COVID-19 grave no estudo longitudinal da saúde dos idosos brasileiros. Cadernos de Saúde Pública, v. 36, 2020.

OLIVEIRA, W.K. *et al.* Como o Brasil pode deter a COVID-19. Epidemiologia e Serviços de Saúde, v. 9, 2020.

PIRES, L.N. *et al.* COVID-19 e desigualdade: a distribuição dos fatores de risco no Brasil. Centro Brasileiro de Estudos da Saúde, v. 4, 2020.

RIDRUEJO, E. & SOZA, A. The liver in times of COVID-19: what hepatologists should know. Annals of Hepatology Elsevier, v. 19, p. 353, 2020.

SCHUCHMANN, A.Z. *et al.* Isolamento social vertical X Isolamento social horizontal: os dilemas sanitários e sociais no enfrentamento da pandemia de COVID-19. Brazilian Journal of Health Review, v. 3, p. 3556, 2020.

SCHWERZMANN, M. *et al.* Clinical outcome of COVID-19 in patients with adult congenital heart disease. BMJ Journals, v. 107, p. 1226, 2021.

SILVA, A.L.O. *et al.* COVID 19 e tabagismo: uma relação de risco. Cadernos de Saúde Pública, v. 36, 2020.

SILVA, G.M. *et al.* Obesidade como fator agravante da COVID-19 em adultos hospitalizados: revisão integrativa. Acta Paulista de Enfermagem, v. 34, 2021a.

SILVA, V.V.A. A Covid-19 enquanto questão social: classe, escolaridade e cor da pandemia no Pará. HOLOS, v. 37, 2021b.

SILVEIRA, M.R. *et al.* Novo corona-vírus (Sars-CoV-2): difusão espacial e outro patamar para a socialização dos investimentos no Brasil. Revista Brasileira de Estudos Urbanos e Regionais, v. 22, 2020.

STELMACH, R. Imunossupressão e COVID-19. Crônicos do Dia a Dia, 9 abr. 2020. Disponível em: https://cdd.org.br/noticia/saude-publica/imunossupressao-e-covid-19/. Acesso em: 04 dez. 2021.

TAKAHASHI, T. *et al.* Sex differences in immune responses that underlie COVID-19 disease outcomes. Nature Medicine, v. 588, p. 315, 2020.

VIEIRA, L.M.F. *et al.* COVID-19: diagnóstico laboratorial para clínicos. Scielo Health Science, v. 512, 2020.

WISE, J. Covid-19: the E484K mutation and the risks it poses. PubMed, v. 372, 2021.

COVID-19:
A doença que movimentou a ciência
Edição 4

EDITORA PASTEUR

CAPÍTULO 13

AFETAÇÕES GERADAS DIANTE DO CUIDADO À SAÚDE DE GESTANTES EM TEMPOS DE PANDEMIA

LIA ANDRÉA COSTA DA FONSÊCA[1]
TAMARA MARIA CRUZ MEDEIROS [1]
ADEMIR ARAGÃO MOURA[1]
FÁBIO SOLON TAJRA[2]

1. *Discente – Mestrado Profissional em Saúde da Família / Universidade Federal do Delta do Parnaíba – UFDPAR - FIOCRUZ.*
2. *Docente – Departamento de Medicina Comunitária da Universidade Federal do Piauí – UFPI / Mestrado Profissional em Saúde da Família / Universidade Federal do Delta do Parnaíba – UFDPAR - FIOCRUZ / Supervisor da Plataforma Multidisciplinar de Políticas de Saúde do Centro de Inteligência em Agravos Tropicais Emergentes e Negligenciados - CIATEN.*

PALAVRAS-CHAVE
Cuidado pré-natal; Infecções por coronavírus; Atenção básica.

INTRODUÇÃO

Atualmente, tem sido bastante discutido o cuidado em saúde em tempos de pandemia de Covid-19. Um dos grandes desafios é garantir o seguimento do plano de cuidados em coerência com as medidas de enfrentamento propostas para a prevenção e controle da Covid-19 que indicaram a quarentena, o isolamento e o distanciamento social (SEIXAS *et al*., 2021; AQUINO *et al*., 2020).

Isso parece mais complexo, quando tratamos das mulheres no ciclo gravídico-puerperal. Apesar de não existir consenso acerca da associação de gravidade da doença a esse período da vida, vivenciar a pandemia da Covid-19 e estar gestante envolve sentimentos, emoções e reações diversas. É nesse contexto que os profissionais necessitam repensar sua atuação de modo a proporcionar o bem-estar e amenizar ou impedir os efeitos da doença para o binômio mãe-filho (ESTRELA *et al*., 2020).

Durante a pandemia, foram percebidas dificuldades diante da reestruturação dos serviços de saúde. Muitas unidades básicas de saúde (UBS) passaram a funcionar como Unidades Sentinela para Covid-19 e isso pode ter afetado questões importantes referentes à Atenção Primária à Saúde (APS) (TEIXEIRA *et al.,* 2020). Se tratando das ações e serviços destinados às mulheres no ciclo gravídico-puerperal, há dúvidas quanto ao seguimento do cuidado, acesso e adesão ao pré-natal, possíveis barreiras construídas, bem como os efeitos no vínculo. Isso pode ter afetado a equipe de saúde, tendo em vista a possibilidade de rompimento de estratégias de saúde elaboradas e desenvolvidas há anos. Com base nisso, elaborou-se a seguinte pergunta disparadora: que afetações foram geradas diante do cuidado à saúde de gestantes em tempos de pandemia?

Esse estudo se justifica pela necessidade de compreender as necessidades e demandas percebidas pelo profissional de saúde para o seguimento do cuidado em saúde dessas mulheres no período gravídico-puerperal. A partir disso, é possível refletir sobre os aspectos a serem enfatizados e as atividades mais oportunas. Pretende-se que essa produção apoie a atuação de gestores e profissionais de saúde e contribua para a organização e funcionamento dos serviços de saúde no país.

Assim, o objetivo do presente artigo foi compreender as afetações geradas ao profissional da APS diante do cuidado à saúde de gestantes em tempos de pandemia.

MÉTODO

Trata-se de um estudo descritivo, do tipo relato de experiência (MINAYO, 2004), gerado a partir da experiência de cuidado à saúde de gestantes na APS. A produção desse relato se deu diante das reflexões da primeira autora (pesquisadora principal) sobre suas práticas enquanto médica da Estratégia Saúde da Família (ESF) do município de Teresina, Piauí.

O município de Teresina, capital do Piauí, conta com uma população de 814.230 habitantes e uma cobertura de 100% para a ESF alocadas em 90 UBS. De acordo com o Painel Epidemiológico Covid-19 do Piauí, em 21 de junho de 2021 o número de casos confirmados de Covid-19 já ultrapassava a marca de 290.302 com 6.397 óbitos. Em Teresina, foram confirmados 98.854 casos e 2.366 mortes considerando o mesmo período. Com a pandemia de Covid-19, o município reestruturou os serviços de saúde a partir do desenho de Unidades Sentinela (TERESINA, 2021). A UBS relacionada à pesquisadora principal não passou a ser Unidade Sentinela. Contudo, esteve como referência para outros territórios e teve seu planejamento comprometido diante da nova demanda.

No contexto de identificação das técnicas e métodos para a produção de dados, foi utilizado o diário de campo (DC), que contou com o registro descritivo das ações com notas, impressões, observações, primeiras teorizações, bem como as afetações da autora diante da experiência, os significados atribuídos e o resgate teórico fundamentado em autores (OLIVEIRA *et al*., 2013). As afetações aqui registradas constituem produto da estesia e da tomada de consciência da pesquisadora. E seu exercício de empatia com manifestação de sua perspectiva crítico-reflexiva. É importante dizer que os DC foram produzidos no primeiro semestre de 2021 em cenário e contexto específico.

Vale comentar, ainda, que este estudo foi construído a partir da proposta hermenêutica de Hans-Georg Gadamer (2015) que forneceu os pressupostos para aproximação mais adequada da natureza interpretativa da produção empírica.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A partir da análise dos DC produzidos, foram identificadas três unidades de significado, que serão apresentadas nas subseções a seguir:

Um olhar sobre o movimento das mulheres no ciclo gravídico em tempos de pandemia

Em se tratando das ações e serviços da APS no contexto e cenário de convivência da pandemia de Covid-19, foi percebido, logo no início, um rompimento com a organização e funcionamento de saúde existentes. Isso se justificou pela orientação inicial de buscar as UBS somente em casos suspeitos de síndrome gripal: “no início da pandemia, a UBS não tinha priorizado as gestantes e nenhum outro grupo. Passaram a frequentar a UBS somente pacientes com sintomas gripais” (DC6).

De fato, em março de 2020, foi implantado o Plano Municipal de Contingência para o Enfrentamento da Infecção Humana ao Coronavírus (Covid-19) em Teresina e reestruturado o trabalho em dez UBS que, naquela ocasião, passariam a atender casos suspeitos para síndrome gripal, utilizando o protocolo *fast track* (BRASIL, 2020). Poucos meses depois, o atendimento exclusivo para esse agravo passaria a ocorrer em 21 UBS do município (TERESINA, 2021). O seguimento do cuidado de pessoas com outras necessidades e demandas passou a ser realizado em UBS sem, necessariamente, atenção aos quesitos de territorialização e vínculo.

Essa medida provocou efeito importante na atenção à saúde de gestantes: “toda a logística de organização que existia para marcação de consultas e retorno pré-natal passou a não mais existir com o surgimento da pandemia” (DC2). Isso comprometeu, sobremaneira, o seguimento do cuidado em saúde. O desafio na APS passou a ser manter o acompanhamento pré-natal e garantir a qualidade do cuidado à saúde das gestantes. Tornava-se necessário pensar em novas formas de monitoramento dos casos e controle do risco de infecção, entendendo que os fluxos e protocolos precisavam ser seguidos (SILVA *et al*., 2021).

Diante das inúmeras orientações produzidas, o movimento das gestantes no acesso aos serviços foi interrompido: “nos primeiros meses de pandemia, as gestantes sumiram da UBS” (DC4). É possível que isso possa ter sido afetado pelo desencontro das informações produzidas e veiculadas sobre a necessidade de isolamento e distanciamento social, assim como de busca ao serviço de saúde somente a partir da identificação de sinais e sintomas relacionados à Covid-19.

Hailemariam *et al.* (2021) mencionaram possíveis causas para o distanciamento das gestantes dos centros de pré-natal. Dentre elas, é possível citar: fatores relacionados às unidades,

adoção de medidas de minimização de risco pelas gestantes, percepção da qualidade do cuidado, ansiedade, medidas restritivas de prevenção e controle adotadas pelo governo.

É preciso compartilhar a adoção das medidas de enfrentamento comprovadas cientificamente e perceber a necessidade de adoção e adequação de estratégias para seguimento do cuidado das gestantes. De fato, as gestantes devem ser priorizadas, uma vez que estão suscetíveis a possíveis alterações fisiológicas e emocionais, além do risco elevado de morbimortalidade (ALMEIDA *et al*., 2020).

A gestação, por si só, caracteriza-se como um período em que a mulher está mais disposta a receber informações e modificar seu comportamento, por se tratar de um momento especial no qual a sensação da maternidade confunde-se com incertezas, medos e inseguranças. Essas emoções, sentimentos e reações associadas e potencializadas no contexto da pandemia, somadas à responsabilidade pela saúde e segurança do bebê diante da possibilidade de contaminação, exigem a adoção de estratégias de gestão da atenção e do cuidado (PRUDÊNCIO & MAMEDE, 2018).

Uma série de emoções, sentimentos e reações das mulheres diante da pandemia foram observadas nesse contexto: "inicialmente, o medo do desconhecido prevalecia" (DC1); "as usuárias se restringiam a realizar somente as consultas e não realizavam os exames por medo de contaminação por idas frequentes aos serviços de saúde" (DC2). De fato, isso constituiu uma importante barreira de acesso, que dificultou o seguimento do pré-natal das gestantes e que pode provocar desfechos maternos e neonatais ruins (ROBERTON *et al*., 2020). Aqui, é necessário atentar para a socialização da informação aliada à organização e ao funcionamento dos serviços em redes para superar dificuldades.

Na medida em que surgiam novas orientações sobre a organização do serviço de pré-natal, as mulheres reagiam com muitas dúvidas: "desconhecem qualquer informação de transmissão ao feto, aleitamento e vacinação" (DC4). Essas dúvidas se estenderam para o período do parto: "muitas dúvidas e medo do parto, principalmente em mulheres que foram acometidas pelo vírus durante a gravidez" (DC5); "são muitos os questionamentos sobre o que pode vir a acontecer com o feto" (DC6); "compreendem que é uma doença grave e que a contaminação na gestação pode ser um fator complicador" (DC8).

Vale comentar que as decisões sobre a interrupção da gravidez e o parto são desafiadoras e baseadas em muitos fatores: idade gestacional, condição materna e estabilidade fetal. A infecção por Covid-19 em si não é uma indicação para o parto, a menos que haja uma necessidade de melhorar a oxigenação materna. Mulheres em boas condições gerais, sem restrição respiratória e sem comprometimento dos níveis de saturação de oxigênio podem se beneficiar do parto vaginal, assim como o feto (OSANAN *et al*., 2020). Aqui, questiona-se a apropriação e a disseminação desse conhecimento junto aos profissionais de saúde e comunidade. A dificuldade de acesso a esse tipo de conhecimento pode ter interferido, sobremaneira, nas experiências de cuidado em saúde de gestantes.

Isso tudo, aliado à situação de adoecimento por Covid-19, possibilitou alguns efeitos psicológicos: "as mulheres acometidas pelo Covid-19 e que estão grávidas possuem o componente psicológico mais afetado. Insegurança, medo, ansiedade e angústia estão presentes de forma exacerbada" (DC5). Isso parece exacerbado pela orientação de isolamento social. Contudo, as gestantes compreendem que "é um momento de incertezas e que

devem se proteger ao máximo visando a sua saúde e do feto" (DC3).

Alguns autores comentam sobre os efeitos da pandemia na saúde mental das gestantes (LÉLIS *et al*., 2020). Situações de ansiedade, uso abusivo de psicotrópicos, enfado, solidão, ira e depressão gestacional foram alguns desses efeitos. É importante mencionar possíveis condicionantes e determinantes oportunizados pela pandemia e que contribuem com esse desfecho, a saber: confinamento doméstico, ausência física de familiares e amigos, propagação de informações errôneas, violência doméstica, dificuldade de manutenção do acompanhamento médico, instabilidade econômica, dentre outros.

Um olhar sobre o serviço de saúde disponível e as estratégias adotadas para o cuidado à saúde das mulheres no ciclo gravídico em tempos de pandemia

No início da pandemia, houve desorganização dos atendimentos e do acolhimento às gestantes: "o serviço pré-natal teve perdas importantes na qualidade [...] na constância nas consultas [...] a dificuldade da assistência dos serviços secundários" (DC8). Quase que diariamente, foram publicadas portarias com orientações diversas: "tudo mudava rapidamente em termos de orientações e nesse contexto as gestantes passaram a não mais frequentar a UBS" (DC7).

De fato, muitas informações foram produzidas e disseminadas em uma velocidade assustadora. Contudo, foram acompanhadas por uma série de mensagens falsas disseminadas nas redes sociais formais e informais que afetaram o movimento das gestantes em busca do cuidado. Ao longo do tempo, foram sugeridos elementos para aferir a credibilidade das informações disseminadas na web. Ainda assim, tais informações estavam restritas ao meio acadêmico e encontravam dificuldades para sua socialização (FACHIN *et al.*, 2020).

A organização para acolhimento das gestantes ao longo da pandemia ocorreu de forma lenta. Foi necessário realizar um rearranjo da rede para o direcionamento dos casos de síndrome gripal e para seguimento da atenção à população: "somente após ser definida a UBS para seguimentos de condições essenciais e atendimento de síndrome gripal é que se retomou o acolhimento e pré-natal" (DC8).

Para restabelecer a atenção à saúde dessas mulheres, a equipe de Saúde da Família (eSF) recrutou estratégias diversas: "a equipe teve que fazer busca ativa das gestantes e encorajá-las a retornar às consultas pré-natais" (DC3). Devido às restrições de contato interpessoal, alguns autores identificaram a adequação das estratégias a serem vivenciadas. Muitas unidades de saúde lançaram mão da busca ativa telefônica como recurso mais oportuno e seguro durante a convivência com a pandemia. Contudo, perceberam outras dificuldades expondo um nó antigo na APS: a falta de atualização de dados do prontuário eletrônico (MARANDUBA *et al*., 2021). De fato, a atualização do cadastro individual, familiar e domiciliar é estratégica para a organização e o funcionamento dos serviços. É preciso investir nessa atualização para justificar as ações e serviços de forma coerente e apropriada.

Havia uma preocupação de que outros agravos de saúde viessem a emergir por falta de assistência: "a adesão foi restabelecida à medida em que a pandemia se prolongou e se viu a necessidade de garantir assistência pré-natal para que outros agravos de saúde não viessem a emergir por falta de assistência a essas mulheres" (DC3). A Organização Mundial da Saúde (OMS) observou uma redução de 75% nos serviços relacionados a controle de hipertensão e diabetes no mundo. Esta redução

foi ainda mais profunda em países subdesenvolvidos. O atraso no acompanhamento e monitoramento desses pacientes traz preocupação. Especificamente quanto ao pré-natal e ao tratamento para diabetes, tal adiamento da assistência pode acarretar aumento nas taxas de mortalidade geral e mortalidade infantil (CHISINI *et al*., 2021).

Ao longo do tempo, percebemos melhorias no contato com os serviços: "a adesão ao pré-natal só foi retomada de forma discreta [...] somente em 2021, percebo uma melhoria na adesão das gestantes ao pré-natal" (DC8). Isso possibilitou o resgate ao vínculo: "aos poucos, o vínculo com as mulheres foi retomado" (DC3).

Diante da retomada do pré-natal, outros problemas emergiram. A ausência de exames complementares realizados extra UBS comprometeu o seguimento da atenção à saúde das gestantes. A necessidade de deslocamento para outros estabelecimentos de saúde contribuiu para isso: "os suportes secundários e os exames necessários que são realizados em locais extra UBS estão com intensa demora o que prejudica o cuidado à saúde dessas mulheres" (DC1). Aliado a isso, houve dificuldade na realização de exames complementares e referenciamento entre pontos de atenção à saúde. Foi observada "a dificuldade de realizar exames como urocultura e ultrassom por serem feitos em serviços secundários [...] houve dificuldade de agendamento dos exames, além da baixa adesão por medo de exposição" (DC2).

Em vista disso, estratégias têm sido pensadas em outras partes do mundo para tentar contornar o problema, como a criação de drive-thrus gestacionais. Ao oferecer consultas por drive-thru, alguns elementos-chave que não podem ser oferecidos por consulta on-line são passíveis de viabilização, tais como: aferição de pressão arterial para rastreio de doença hipertensiva da gestação, avaliação de frequência cardíaca fetal e interação frente a frente com examinador, o que pode reduzir níveis de ansiedade. Quando necessário, um aparelho de ultrassom portátil também pode ser usado para avaliar o feto, os níveis de líquido amniótico e a posição fetal (TURRENTINE *et al*., 2020).

Um olhar sobre o cuidador

Diante de todo esse contexto, foram observados muitos sentimentos, emoções e reações junto ao cuidador: "inicialmente, tive medo de me contaminar e medo das possíveis consequências diante de uma contaminação das gestantes" (DC1).

Profissionais da saúde também vivenciam estressores em contexto de pandemia, como: risco aumentado de ser infectado, adoecer e morrer; possibilidade de inadvertidamente infectar outras pessoas; sobrecarga e fadiga; exposição a mortes em larga escala; frustração por não conseguir salvar vidas, apesar dos esforços; ameaças e agressões propriamente ditas perpetradas por pessoas que buscam atendimento e não podem ser acolhidas devido à limitação de recursos; e afastamento da família e amigos (SCHMIDT *et al*., 2020).

Isso se justificava, em parte, pela falta de informações sobre o agravo e provocava insegurança na conduta profissional: "uma patologia desconhecida com alto poder de contaminação gerou insegurança, pois não se tinha resposta para a maioria das dúvidas das mulheres" (DC1). Essa insegurança se estendia aos cuidados em relação ao recém-nascido: "atender gestante que teve contaminação pelo coronavírus é desafiador. Mesmo os exames todos normais e paciente evoluindo bem, a ansiedade em relação ao recém-nascido e até a longo prazo tomam conta" (DC7). Hailemariam *et al.* (2021) descrevem que as barreiras encontradas pelos prestadores do cuidado nas UBS estão relacionadas à logística ruim, ao

redirecionamento de equipes e à carência de pacotes de incentivo à assistência pré-natal. No mesmo estudo, a percepção de má qualidade do atendimento pelas gestantes foi explicada como sendo a principal causa da não procura aos centros de pré-natal.

De fato, o trabalho do profissional de saúde parecia desafiador: "a dificuldade de realizar o pré-natal das mulheres em sua completude, oferecendo todo o suporte necessário a elas nesse momento de grandes desafios, desanima e entristece a mim como profissional de saúde" (DC6). Essa situação provocava sentimentos diversos: "ao mesmo tempo que trabalhar diariamente em serviço de saúde também me gera sentimento de medo de também me contaminar" (DC6); "é um mix de ansiedade e medo" (DC5); "as incertezas sobre contaminação e como cada um irá reagir e acompanhar mulheres grávidas em meio a esse contexto me afetou com sentimentos de medo, insegurança e ansiedade" (DC7).

Os desafios e incertezas experimentados pelos profissionais da saúde devido a Covid-19 podem ser um gatilho para o desenvolvimento ou a intensificação de sintomas como ansiedade, depressão e estresse, especialmente, quando se trata daqueles que trabalham em contato direto com pessoas que foram contaminadas. Em geral, esses profissionais vêm sendo desencorajados a interagir de maneira próxima com outras pessoas, inclusive com a própria família, o que tende a aumentar o sentimento de isolamento. Além disso, têm lidado com mudanças frequentes nos protocolos de atendimento, em decorrência de novas descobertas sobre a Covid-19 e, ainda, costumam despender um tempo significativo do seu dia para colocar e remover os equipamentos de proteção individual, o que aumenta a exaustão relacionada ao trabalho (LI *et al*., 2020).

Em meio a esse cenário, uma outra preocupação assolava a profissional: "mesmo em meio à pandemia [...] mesmo com o medo de uma infecção e complicação, o número de gestantes na equipe permaneceu alto nesse período de pandemia e isso me chama muito a atenção" (DC8). Isso acontecia em meio a uma série de questões sociais: "a situação social delicada do desemprego relatadas pelas gestantes nos sensibiliza ainda mais [...] condições difíceis dificultam mais ainda a realização do pré-natal" (DC3).

Vale mencionar que a organização e o funcionamento dos serviços afetava o cotidiano do trabalho em saúde: "a realização do pré-natal sem abranger toda sua plenitude de cuidados gera insegurança e insatisfação por saber que, por exemplo, a ausência de alguns exames pré-natais podem ter consequências que venham a interferir para sempre na vida de mãe e filho" (DC4); "as dificuldades de realização de exames complementares e de suporte psicológico, por exemplo, para mim, como profissional, e para as gestantes, gera um sentimento de impotência diante da situação e insatisfação por não estar gerando cuidado em saúde para esse grupo de mulheres" (DC2).

Nesse contexto, a empatia esteve em exercício permanente: "o contexto da pandemia gera desânimo e ao mesmo tempo nos sensibiliza a ter cada vez mais cuidado e empatia ao próximo diante de tantas dificuldades" (DC3).

Após um ano inteiro de produção e disseminação do conhecimento, algumas situações quanto à atenção à mulheres do ciclo gravídico no contexto da pandemia causam preocupação: "é preocupante ver que a pandemia está se prolongando e, mesmo com orientações de possíveis complicações em mulheres grávidas, o cuidado à saúde da mulher gestante ainda tem enfrentado limitações ao

longo da pandemia" (DC8). Contudo, atualmente, percebe-se maior investimento e segurança na vacinação das mulheres nessa condição.

CONCLUSÃO

Foram percebidas falhas na adesão, no seguimento do pré-natal e na articulação e integração dos serviços em rede nesse momento de convivência com a pandemia. Foram reconhecidas emoções, sentimentos e reações diversos que produziram efeitos no cuidado à saúde das gestantes. Nesse sentido, este capítulo enfatiza a definição de estratégias para a superação desses problemas e a elaboração de um plano de cuidados coerente com as reais necessidades e demandas dessas mulheres.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALMEIDA, M. *et al*. Gestantes e COVID-19: isolamento como fator de impacto físico e psíquico. Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil, v. 20, p. 599, 2020.

AQUINO, E.M.L. *et al*. Medidas de distanciamento social no controle da pandemia de COVID-19: potenciais impactos e desafios no Brasil. Ciência & Saúde Coletiva, v. 25, p. 2423, 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Memo Circular nº 17 de 30 de abril de 2020, sobre a manutenção dos serviços e atendimentos às populações pelas equipes de Estratégia Saúde da Família nas Unidades Básicas de Saúde, reforçando que o atendimento da população geral deve ocorrer, independentemente da área de cobertura, em todas as UBS que não realizarão atendimento exclusivo aos pacientes com síndrome gripal (UBS Fast Track). Brasília, abr. 2020. Disponível em: https://www.unasus.gov.br/especial/covid19/pdf/37. Acesso em: 18 mar. 2022.

CHISINI, L.A. *et al*. Impact of the COVID-19 pandemic on prenatal, diabetes and medical appointments in the Brazilian National Health System. Revista Brasileira de Epidemiologia, v. 24, 2021.

ESTRELA, F.M. *et al.* Gestantes no contexto da pandemia da Covid-19: reflexões e desafios. Physis, v. 30, 2020.

FACHIN, J. *et al*. Credibilidade de informações em tempos de COVID-19. Revista Interamericana de Bibliotecología, v. 43, eRf3/1, 2020.

GADAMER, H.G. Verdade e método. 15. ed. Petrópolis: Vozes, 2015.

HAILEMARIAM, S. *et al*. Exploring COVID-19 related factors influencing antenatal care services uptake: a qualitative study among women in a rural community in Southwest Ethiopia. Journal of Primary Care and Community Health, v. 12, 2021.

LÉLIS, B.D.B. *et al*. O sofrimento mental das gestantes em meio a pandemia do novo coronavírus no Brasil. Id Online - Revista Multidisciplinar e de Psicologia, v. 14, p. 442, 2020.

LI, Z. *et al*. Vicarious traumatization in the general public, members, and non-members of medical teams aiding in COVID-19 control. Brain, Behavior, and Immunity, v. 88, p. 916, 2020.

MARANDUBA, G.C.P. *et al.* Garantia de assistência segura para gestantes e puérperas na atenção primária: desafio frente à pandemia da COVID-19. Brazilian Journal of Health Review, v. 4, p. 11038, 2021.

MINAYO, M.C.S. O desafio do conhecimento: pesquisa qualitativa em saúde. 8. ed. São Paulo: Hucitec, 2004.

OLIVEIRA, F.G.V.C. *et al*. A experiência dos diários reflexivos no processo formativo de uma residência multiprofissional em saúde da família. Interface, v. 17, p. 201, 2013.

OSANAN, G.C. *et al*. Coronavirus na gravidez: considerações e recomendações SOGIMIG. Belo Horizonte: SOGIMIG, 2020.

ROBERTON, T. *et al*. Early estimates of the indirect effects of the COVID-19 pandemic on maternal and child mortality in low-income and middle-income countries: a modelling study. Lancet Glob Health, v. 8, e901, 2020.

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

SILVA, H.C.D.A. *et al.* Desafios para gestão do cuidado no pré-natal durante a pandemia da COVID-19: um relato de experiência. Global Academic Nursing Journal, v. 2, 2021.

SEIXAS, C.T. *et al.* A crise como potência: os cuidados de proximidade e a epidemia pela Covid-19. Interface, v. 25, 2021.

TEIXEIRA, M.G. *et al*. Reorganização da atenção primária à saúde para vigilância universal e contenção da COVID-19. Epidemiologia e Serviços de Saúde, v. 29, 2020.

TERESINA. Fundação Municipal de Saúde. Unidades Básicas de Saúde exclusivas para atender casos suspeitos COVID-19. Fundação Municipal de Saúde de Teresina, 26 mar. 2021. Disponível em: https://fms.pmt.pi.gov.br/noticia/3532/unidades-basicas-de-saude-exclusivas-para-atender-casos-suspeitos-covid-19. Acesso em: 16 jun. 2021.

TURRENTINE, M. *et al.* Rapid deployment of a drive-through prenatal care model in response to the coronavirus disease 2019 (COVID-19) Pandemic. Obstetrics and Gynecology, v. 136, p. 29, 2020.

COVID-19:
A doença que movimentou a ciência
Edição 4

EDITORA PASTEUR

CAPÍTULO 14

ALTERAÇÕES RENAIS CAUSADAS POR SARS-COV-2

MARIA EDUARDA SMANIOTTO MADEIRA[1]
GIOVANNA DA SILVA BOTTEZINI[1]
GUILHERME DOS SANTOS[1]
LARYSSA APARECIDA RUEDIGER[1]
LETÍCIA MARCON[1]
NATHALIA WISNIEWSKI SETTER[1]
PAULA HARDT[1]
MARY ANNE PASTA DE AMORIM[2]

1. *Discente – Medicina da Universidade Regional de Blumenau.*
2. *Docente – Departamento de Medicina da Universidade Regional de Blumenau.*

PALAVRAS-CHAVE
Covid-19; Alterações renais; Sequelas.

INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019 foi constatado o surgimento de uma série de casos de pneumonia em Wuhan, província de Hubei, na China (COSTA *et al.,* 2021). Rapidamente, o vírus se disseminou para as demais regiões do território chinês, assim como para múltiplos países, de maneira a afetar o sistema de saúde mundial (PONTES *et al.*, 2022). A enfermidade, provocada por um vírus denominado coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave 2 (SARS-CoV-2), foi declarada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) uma pandemia (DHEIR *et al.,* 2020; COSTA *et al.,* 2021).

A Covid-19 apresenta comumente uma manifestação clínica que varia desde casos assintomáticos a condições clínicas sintomáticas leves, nas quais demonstram sintomas gripais e manifestações pulmonares leves, como tosse e dispneia (SUASSUNA *et al.,* 2020; DHEIR *et al.,* 2020). No entanto, a expressão da forma grave da doença engloba Síndrome Respiratória Aguda (SRA), Síndrome de Hiperinflamação Sistêmica, Lesão Renal Aguda (LRA) e Síndrome de Hipercoagulabilidade, de modo a comprometer diversos órgãos e sistemas corpóreos (SUASSUNA *et al.,* 2020; COSTA *et al.,* 2021).

Nesse contexto, cabe ressaltar a relevância do sistema renal nos estudos científicos envolvendo o novo coronavírus, já que a disfunção renal desenvolvida por pacientes com coronavírus revela mau prognóstico da doença e aumento da morbidade (COSTA *et al.,* 2021; PECLY *et al.*, 2021). Evidências de um estudo de caso retrospectivo na China inferem a ocorrência de LRA em cerca de 13,1% dos pacientes hospitalizados com Covid-19 (PECLY *et al.*, 2021). Ademais, em um estudo de autópsia acerca da lesão renal induzida pelo coronavírus foi evidenciado dano endotelial e acometimento dos túbulos proximais (DHEIR *et al.,* 2020). Contudo, as informações existentes até o momento acerca da associação entre disfunção renal e SARS-CoV-2 ainda são escassas e variáveis de acordo com a população estudada, sendo múltiplos os fatores etiológicos implicados (COSTA *et al.*, 2021; SUASSUNA *et al.,* 2020).

Consoante a esse cenário divergente e ao levar em consideração a grandeza da temática e a presença de estudos incipientes a respeito dela através de uma revisão, o presente artigo procurou investigar na literatura científica disponível a associação entre alterações renais em pacientes infectados pelo vírus SARS-CoV-2.

MÉTODO

Trata-se de uma pesquisa bibliográfica realizada através de revisão integrativa focada em registros de possíveis alterações renais em pacientes infectados por SARS-CoV-2 na América Latina. Dessa forma, o levantamento bibliográfico para este estudo ocorreu em 11 de janeiro de 2021 nas seguintes bases de dados: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e *Scientific Electronic Library Online* (*SciELO)*. Os descritores foram definidos com base nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) disponibilizados na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e foram pesquisados em língua portuguesa e inglesa: “SARS-CoV-2”, “Injúria Renal Aguda”, “Insuficiência Renal”, “Covid-19” e “Nefropatias”.

A respeito dos critérios de inclusão, foi definida a seleção de artigos em português, inglês e em espanhol que foram publicados entre os anos 2019 e 2022, textos completos, indexados nas bases SciELO e LILACS, que se

referem à temática de saúde e, por fim, escritos e publicados na América Latina.

Já como critérios de exclusão, foram removidos artigos duplicados, publicações que não fossem originais, cartas para o editor, relatos de caso, recomendações que não estivessem disponíveis nas bases de dados e artigos pagos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A busca inicial de dados recuperou 177 artigos. Em seguida, procedeu-se à seleção dos artigos com base em uma leitura e análise de cada trabalho, a fim de aplicar os filtros de inclusão e exclusão. Descartou-se 146 artigos, visto que 31 eram artigos não originais, sete não possuíam o tema proposto, 107 eram pesquisas duplicadas e um não foi publicado na América Latina. Restaram 31 referências após a aplicação dos filtros, que foram lidas integralmente e analisadas. Dessa análise, 16 artigos foram recuperados na base de dados Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e os 15 restantes do portal The Scientific Electronic Library Online (SciELO).

Em relação à classificação dos estudos, 14 eram recomendações, seis estudos de caso, quatro observacionais, dois eram estudos transversais, dois estudos retrospectivos, um prospectivo com corte observacional, um multicêntrico descritivo e um carta ao editor.

Foi observada uma alta prevalência de estudos sobre sequelas renais em pacientes com Covid-19. Oito dos artigos analisados citam o desenvolvimento de LRA como consequência do coronavírus, com frequência da LRA variando entre 16,9-78% dos casos estudados. Costa *et al.* (2021) apontaram uma mortalidade de 33,3% dos pacientes com LRA decorrente do SARS-CoV-2, enquanto Bernardo *et al.* (2021) apontam que a maior taxa de mortalidade está presente em pacientes no estágio 3 da LRA. A respeito do desenvolvimento de IRA, esta foi citada em cinco artigos registraram frequências entre 0,4% e 13,33% dos casos estudados.

As principais causas apontadas para o desenvolvimento de sequelas renais como consequência da infecção por SARS-CoV-2 são: uso de medicamentos nefrotóxicos para tratamento da Covid-19, como o remdesivir; necrose tubular grave decorrente da hiperinflamação que segue a intubação orotraqueal; elevada expressão do receptor enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) no epitélio tubular; envolvimento túbulo intersticial e complicações de choque séptico não induzido pelo vírus. A LRA foi citada em dois artigos como uma sequela secundária à rabdomiólise associada ao coronavírus, provavelmente devido a vasoconstrição renal, toxicidade tubular direta, dano tubular e obstrução tubular distal. Em um desses estudos, a LRA por rabdomiólise está presente em 7-10% dos casos.

Dos trabalhos analisados, dez indicam que pacientes com comorbidades prévias, principalmente se tratando de doenças renais, possuem maior risco de desenvolver quadro grave de Covid-19 e, consequentemente, sequelas renais.

A partir dos resultados, é possível observar que boa parte dos artigos incluídos nesta revisão trazem a LRA como uma das complicações renais mais prevalentes decorrente da Covid-19. Em um estudo realizado em hospital privado do Rio de Janeiro, com 102 pacientes infectados por SARS-CoV-2, 55,9% desenvolveram LRA (COSTA *et al.,* 2021). Muitos autores atribuem o mecanismo responsável pela LRA a uma hiperinflamação provocada pela infecção viral, acontecendo por meio de uma desregulação imunológica que desencadeia uma tempestade de citocinas e gera disfunção endotelial sistêmica e um estado de hipercoagulabilidade que, associado à uma microangiopatia, pode ser seguida de hipoperfusão e levar a isquemia,

ocorrendo assim posterior lesão renal ou necrose tubular aguda (NTA). Além disso, também acredita-se numa possível lesão direta às células renais causada pela Covid-19, porque na SARS-CoV-2 há uma proteína S (Spike) que se liga ao receptor da ACE2, presente em células tubulares renais proximais e nos podócitos, e invade a célula hospedeira causando danos através do seu efeito citopático (PECLY *et al.*, 2021; GUEDIN *et al.*, 2021). Alguns aparelhos de ventilação utilizados no tratamento para Covid-19 também podem causar LRA devido a possível diminuição do débito urinário, taxa de filtração glomerular e fluxo sanguíneo renal (PIMENTA *et al.*, 2021).

A lesão renal aguda está muitas vezes relacionada às taxas de mortalidade decorrentes da Covid-19. Para exemplificar isso, foi realizado um estudo que constatou que um uma amostra de 23 pacientes que vieram a óbito 19 deles apresentavam LRA (COSTA *et al.,* 2021). Essa relação provavelmente acontece devido a maioria dos pacientes que desenvolvem LRA serem aqueles que apresentam uma infecção mais grave por coronavírus (PECLY *et al.*, 2021). Isso ainda pode estar ligado à maior necessidade de recursos e ao período de internação mais prolongado, o que acaba afetando o funcionamento de vários órgãos e dificulta sua recuperação (PIMENTA *et al.*, 2021).

Não só a própria Covid-19, mas medicamentos utilizados em seu tratamento mostraram comprometer a função renal. Um estudo que analisou registros do *FDA Adverse Event Reporting System* (FAERS) identificou 2.922 notificações sobre o remdesivir para coronavírus, sendo 493 destes relacionados a efeitos adversos renais e urinários, dentre eles a LRA e a insuficiência renal (SILVA *et al.*, 2021). Estudos feitos em animais verificaram aumento de ureia e creatinina média e atrofia tubular renal, o que indica alterações na função renal, não sendo recomendado o uso deste medicamento em pacientes que apresentem a taxa de filtração glomerular (TGF) < 30 mL/min (NUNES & LIMA, 2021).

Quanto a ocorrência de insuficiência renal aguda (IRA), um estudo que avaliou 86 pacientes adultos com Covid-19 internados em hospital público no Sul do país verificou como principais complicações da doença hipóxia, insuficiência renal e infecção secundária, tendo 11,6% da população total apresentado a insuficiência renal (PONTES *et al.*, 2022). O mecanismo da Covid-19 que pode gerar a IRA é muito parecido com o que acontece na LRA, podendo ocorrer através de uma resposta hiperinflamatória, com envolvimento de várias citocinas, ou por efeitos citopáticos causados pelo vírus ao invadir as células renais. Há trabalhos que colocam a IRA como consequência de eventos iatrogênicos e algumas terapias de suporte nas unidades de terapia intensiva (UTIs) e outras pesquisas que trazem as complicações advindas do tratamento da SARS-CoV-2 como desencadeantes, como lesão tubular aguda, azotemia pré-renal, glomerulopatia colapsante e microangiopatia trombótica (SARAIVA & VIEIRA, 2021).

Seguindo as análises, foi observado que a realização da intubação orotraqueal gera hiperinflamação em pacientes graves com Covid-19 (SUASSUNA *et al.*, 2020). Isso possivelmente ocorre por conta de danos na laringe devido a utilização prolongada da ventilação mecânica que pode provocar lesões à mucosa, resultando em inflamação (ANDRADE *et al.,* 2021). Essa reação do sistema imunológico ocorre em razão da alta concentração de substâncias – por exemplo, citocinas – que geram uma resposta inflamatória sem controle no organismo. Assim, a hipercitocinemia sistêmica pode causar mais

danos que a própria SARS-CoV-2, uma vez que atinge níveis sistêmicos, os quais atacam outros órgãos, como os rins (ZIEGLER, 2021). Por sua vez, a função renal é prejudicada pela inflamação sistêmica que provoca lesão tecidual e disfunção nos rins acarretando a NTA. Essa injúria, que é a morte de células dos túbulos renais, regularmente é assintomática e, se não tratada com urgência, se desenvolve em IRA (MELO, 2015).

A enzima ACE2, analisada em um dos artigos estudados, é uma proteína transmembrana que está inserida na superfície de diversas células do corpo (LI *et al.,* 2020). Achados demonstram uma presença mais marcante da enzima em células epiteliais alveolares e enterócitos do intestino delgado, como também em células endoteliais arteriais, venosas e musculares lisas nos demais órgãos (HAMMING *et al*., 2004). Outrossim, a ACE2 colabora para a regulação da pressão arterial no sistema renina-angiotensina, interferindo na vasodilatação.

Durante a pandemia do Covid-19, estudos comprovaram que a enzima é um meio de entrada que o vírus utiliza para a contaminação persistente e produtiva das células (PACCIARINI *et al.,* 2008). Assim, após a infecção do sistema respiratório, o vírus segue pela corrente sanguínea para os demais órgãos (SU *et al.,* 2020). Por consequência, a distribuição do ACE2 pelos tecidos do corpo determina a rota de contaminação do vírus (XU *et al.,* 2020). O SARS-CoV-2 se liga ao ACE2, o que promove um acúmulo de angiotensina 2 e a consequente redução da degradação em angiotensina 1. Assim, as altas taxas de angiotensina 1 circulante causam um desequilíbrio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS), uma cascata de peptídeos vasoativos, que induz à inflamação, trombose e vasoconstrição (GABARRE *et al.,* 2020).

Para tanto, a afecção das células libera uma tempestade de citocinas que causa uma série de reações inflamatórias que modificam os leucócitos periféricos e células do sistema imune (POLONI *et al.,* 2020). Desta forma, os resultados de pesquisa indicam que citocinas pró-inflamatórias (PICS), as quais são reguladas pela ACE2, causam danos imunomediados aos tecidos e podem gerar falência múltipla de órgãos (LI *et al.,* 2020; DING *et al*., 2006). Os níveis elevados de PICS no corpo geram um ataque às células hospedeiras, infectadas e não infectadas pelo SARS-CoV-2. Contudo, a alta taxa de citocinas também pode causar a angústia respiratória aguda, o que gera uma hipo-oxigenação do sangue e uma coagulação intravascular disseminada. Logo, há um comprometimento das células endoteliais dos microvasos, que pode levar a uma disfunção múltipla de órgãos (DING *et al*., 2006). Certamente, a disfunção renal causada pela lesão de células epiteliais tubulares acelera a inflamação pulmonar. Da mesma forma, as reações inflamatórias após o prejuízo do pulmão danificam os rins. Ou seja, há um *crosstalk* entre a contaminação do tecido renal e pulmonar (LI *et al.,* 2020).

Além disso, a tempestade de citocinas combinada com a alta de dímero-D, por consequência da Covid-19, contribui para a formação de trombos sanguíneos que podem ocasionar IRA (PARKER *et al*., 2021). Ademais, a IRA pode ser gerada por uma disfunção endotelial e tubular causada, por exemplo, pela citocina tnf-alfa que se liga a receptores das células tubulares e ativa a via receptora de morte celular por apoptose (GABARRE *et al.,* 2020). Nos rins, pesquisas por coloração indicam que a maior área que contém ACE2 são os podócitos e epitélio dos túbulos proximais, mais abundante na série de microvilosidades denominada “borda de

escova" (LI *et al.,* 2020; HAMMING *et al*., 2004; PACCIARINI *et al.,* 2008; SU *et al.,* 2020). Contudo, células epiteliais proximais e ductos coletores apresentaram fraca incidência da proteína (HAMMING *et al*., 2004), ou seja, os túbulos são a parte mais prejudicada dos rins pelo coronavírus. Ainda assim, a contaminação de outras células renais também pode ser possível caso haja mutações celulares causadas por medicações ou estágios avançados de doença (SU *et al.,* 2020). Uma pesquisa analisou a histopatologia renal de seis pessoas que contraíram Covid-19 e identificou graus variados de necrose tubular, de borda de escova, degeneração do vacúolo e infiltração de leucócitos no perímetro renal (DIAO *et al.,* 2021).

Em um dos estudos transversais foi relatada a presença de hematúria microscópica e proteinúria nefrítica na urina de pacientes internados com Covid-19 sugerindo Síndrome Nefrítica (SN) (DHEIR *et al.,* 2020). Essa doença é resultado de uma inflamação nos glomérulos que provoca, além de hematúria, proteinúria, edemas e redução aguda da função renal, como oligúria (SBN, 2005). Seguindo esse raciocínio, Dheir *et al.* (2020) citam a possibilidade de envolvimento da síndrome com o SARS-CoV-2 por conta da presença de lesões nos túbulos intersticiais que o vírus provavelmente provocou. Esses danos já haviam sido identificados por outro estudo, o qual realizou autópsias em pacientes que foram infectados pela doença e evidenciou a relação entre a infecção viral e a lesão nas áreas intersticiais dos túbulos renais devido a presença de partes semelhantes ao SARS-CoV-2 no epitélio tubular proximal e nos podócitos (SU *et al.,* 2020). Contudo, ainda há dúvidas em relação a síndrome, uma vez que foi constatado que mais de 70% dos pacientes que possuíam hematúria e proteinúria tiveram seus casos revertidos questionando os autores sobre o tratamento de Nefrite Tubulointersticial (NTIA) – diminuição da função renal que provoca hematúria e proteinúria –, também resultada pela infecção pelo vírus da Covid-19 (OLIVEIRA *et al*., 2020). Dessa forma, há coerência ao interligar a SN e/ou a NTIA uma vez que já foi registrado que o coronavírus tem como principal alvo a invasão dos túbulos e glomérulos renais (SU *et al.,* 2020).

Em um dos trabalhos analisados, observou-se LRA associada à rabdomiólise – lise muscular esquelética que permite extravasamento do conteúdo muscular para a matriz extracelular – com Covid-19 e isso se deu pela disfunção endotelial causando o dano do tecido e disfunção orgânica (JAHNKE *et al.,* 2021). Muito se sabe sobre as causas virais da rabdomiólise, que podem invadir diretamente o músculo – causando uma inflamação local – ou condicionando uma tempestade de toxinas circulantes – que induzem altos níveis de marcadores inflamatórios, como CK (creatina quinase). Hodiernamente, também foram relatados casos de rabdomiólise por SARS-CoV-2 ao observar altos níveis de CK. Nesse sentido, a lesão renal parte do pressuposto que, após a liberação no fluido extracelular do músculo esquelético, a mioglobina é filtrada pelos glomérulos e então reabsorvida nos túbulos proximais. Assim, o catabolismo da mioglobina libera ferro livre nas células tubulares, possibilitando a geração de radicais livres e danos oxidativos, atingindo a lesão e resultando na morte das células envolvidas. Portanto, a rabdomiólise associada a infecção por Covid-19 pode também levar à LRA. Quando há suspeitas de lesão, deve-se testar os níveis de CK e mioglobina e, para avaliar a gravidade, medir níveis de K+. Ca+2, creatinina, ureia e ácido úrico; assim esses resultados predizem o tipo de terapia renal necessária. Sem

embargo, há alguns fatores que predispõe o desdobramento da rabdomiólise em LRA, como a presença de desidratação, acidose metabólica com acidúria, oligúria, dano muscular maciço, além da síndrome inflamatória sistêmica. A fim de evitar esse desfecho, o tratamento para a rabdomiólise merece ser mais estudado já que não há tantas pesquisas sobre essa causa. Atualmente o tratamento é baseado em cuidar das causas adjuntas. Entretanto, os autores indicam a possibilidade de terapia extracorpórea para remover o agente causal da lesão (JAHNKE *et al*., 2021).

Ainda nesse contexto, sabe-se que a resposta inflamatória ao vírus é mediada por citocinas e que a infecção por SARS-CoV-2 causa uma tempestade delas, o que justifica a maioria dos óbitos por Covid-19. Entretanto, existem outros fatores que também promovem a liberação de citocinas, como a ventilação mecânica utilizada na terapia de muitos pacientes contra a Covid-19. Isto explica essa conduta aumentar a carga de trabalho das células do parênquima pulmonar, gerando uma hiperplasia e, portanto, um remodelamento pulmonar, estirando alvéolos e, consequentemente, implicando na transcrição gênica de citocinas. À vista disso, acontece uma hiperativação do sistema imunológico, o que proporciona aumento de substâncias tóxicas aos néfrons, vasodilatação e baixo fluxo sanguíneo, ou seja, diminui a perfusão renal, transformando os rins em insuficientes (ROCCO *et al*., 2002).

Nesse sentido, quando há uma "disfunção orgânica que ameaça a vida, causada por respostas desreguladas à infecção" temos a definição de sepse, segundo Singer *et al*. *(*2016). De acordo com Larosa e Opal (2007), "segundo um dos princípios básicos em que estas definições são baseadas, a própria resposta inflamatória (e não o agente infeccioso) está por trás da fisiopatologia do processo séptico". Desse modo, se a inflamação excessiva não for controlada, o endotélio pode ser lesado e ter um choque séptico, um tipo de sepse grave com sinais de hipotensão. Neste cenário, um dos piores prognósticos é a Síndrome da Angústia Respiratória Aguda (SARA), que resulta em edema pulmonar manifestado por dispneia e tosse e é responsável pela mortalidade em pacientes com choque séptico (LAROSA & OPAL, 2007). Assim, no presente estudo, observou-se que as patologias renais pós-Covid pode ter relação direta ou indireta com a virulência do SARS-CoV-2. No primeiro modo, pela resposta imune do organismo ao vírus, e no segundo modo, pela terapêutica adotada a fim de resolver outros sinais ou sintomas que a infecção pelo Covid-19 causa, como por exemplo, a utilização de ventilação mecânica.

CONCLUSÃO

Portanto, nota-se que a infecção por Covid-19 se trata de uma condição clínica emergencial, visto que a doença pode se desenvolver de forma grave e comprometer órgãos e sistemas corpóreos. Dando enfoque ao sistema renal, estudos envolvendo o vírus revelaram maior prevalência de LRA em pacientes infectados por SARS-CoV-2 e com mau prognóstico com alta prevalência de sequelas renais e aumento da mortalidade. Tal acometimento é potencializado quando há comorbidades prévias, principalmente doenças que afetam os rins, uma vez que aumenta o risco do desenvolvimento de um quadro mais grave de coronavírus.

No entanto, o desenvolvimento de IRA foi trazido como resultado de eventos iatrogênicos e terapias de suportes em UTI, e também como complicação proveniente do tratamento da SARS-CoV-2, o que indica a necessidade de mais estudos voltados a consequências renais. Essas consequências são encontradas em pacientes infectados com Covid-19, portanto

merecem mais esclarecimentos e testes nessa circunstância.

Sendo assim, nota-se que a ocorrência de LRA e IRA em pacientes associados ao coronavírus demonstra uma importante complicação clínica e a necessita da formulação de novas pesquisas que possam fornecer atenção aos pacientes com complicações renais. Por fim, sugere-se novas pesquisas que descrevam qual variante mais infecta as vítimas que apresentaram alguma alteração renal, já que pode haver divergências em relação ao tipo do vírus e a manifestação das doenças.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANDRADE, P. *et al.* Estenose traqueal pós-ventilação mecânica em pacientes acometidos pela Covid-19: evento isolado ou complicação direta? Revista Eletrônica Acervo Científico, v. 31, 2021.

COSTA, R. L. *et al.* Lesão renal aguda em pacientes com Covid-19 de uma UTI no Brasil: incidência, preditores e mortalidade hospitalar. Brazilian Journal of Nephrology, v. 43, p. 349, 2021.

DHEIR, H. *et al.* Is the COVID-19 disease associated with de novo nephritic syndrome? Revista da Associação Médica Brasileira, v. 66, p. 1258, 2020.

DIAO, B. *et al*. Human kidney is a target for novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. Nature Communications, v. 12, n. 2506, 2021.

DING, L.H.Y. *et al*. Expression of elevated levels of pro-inflammatory cytokines in SARS-CoV-infected ACE2+ cells in SARS patients: relation to the acute lung injury and pathogenesis of SARS. The Journal of Pathology, v. 210, p. 288, 2006.

GABARRE, P. *et al*. Acute kidney injury in critically ill patients with COVID-19. Springer Nature, v. 46, 2020.

GUEDIN, A.M. *et al.* Ocorrência e manejo da lesão renal aguda em pacientes com COVID-19 em cuidados intensivos. Brazilian Journal of Health Review, v. 4, p. 27058, 2021.

HAMMING, I. *et al*. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. The Journal of Pathology, v. 203, p. 631, 2004.

JAHNKE, V. S. *et al*. Acute kidney injury associated with rhabdomyolysis in a patient with COVID-19. Brazilian Journal of Nephrology, 5 mar. 2021.

LAROSA, S. & OPAL, S. Sepsis. ACP Medicine, 2007.

LI, Z. *et al*. Caution on kidney dysfunctions of COVID-19 Patients. MedRxiv, abr. 2020.

MELO, C.V.B. Marcadores de necrose tubular aguda e lesão inflamatória glomerular no sedimento urinário de pacientes com síndrome nefrótica [dissertação]. Salvador: Fundação Oswaldo Cruz, 2015.

NUNES, L.L.A. & LIMA, T.M. Medicamentos utilizados no tratamento da covid-19 em pacientes com perda da capacidade funcional renal: uma revisão rápida da literatura. Brazilian Journal of Nephrology, v. 43, p. 254, 2021.

OLIVEIRA, M. *et al*. Atualização em insuficiência renal aguda: Nefrite túbulo-intersticial aguda. Jornal Brasileiro de Nefrologia, v. 22, p. 260, 2020.

PACCIARINI, F. *et al.* Persistent replication of severe acute respiratory syndrome coronavirus in human tubular kidney cells selects for adaptive mutations in the membrane protein. Journal of Virology, v. 82, p. 5137, 2008.

PARKER, K. *et al*. Chronic anticoagulation is not associated with a reduced risk of acute kidney injury in hospitalised Covid-19 patients. BMC Nephrology, v. 22, p. 224, 2021.

PECLY, I.M.D. *et al.* Uma revisão da Covid-19 e lesão renal aguda: da fisiopatologia aos resultados clínicos. Brazilian Journal of Nephrology, v. 43, p. 551, 2021.

PIMENTA, M.C. *et al.* Covid-19 e lesão renal aguda: associações e desfechos [trabalho de conclusão de curso. Goiânia: Pontifícia Universidade Católica de Goiás, 2021.

POLONI, J.A.T. *et al*. Insuficiência renal aguda em pacientes com COVID-19. Revista Brasileira de Análises Clínicas, v. 52, p. 160, 2020.

PONTES, L. *et al.* Perfil clínico e fatores associados ao óbito de pacientes COVID-19 nos primeiros meses da pandemia. Escola Anna Nery, v. 26, 2022.

ROCCO, P.R.M. *et al*. Fisiopatologia da lesão pulmonar induzida pela ventilação mecânica. Pulmão, v. 11, 2002.

SARAIVA, B.S. & VIEIRA, T.S. Relato de experiência: nefropatia por Covid-19 na residência de clínica médica. Brazilian Journal of Development, v. 7, p. 103279, 2021.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA - SBN. Recomendações. Jornal Brasileiro de Nefrologia, v. 26, 2005. Disponível em: https://arquivos.sbn.org.br/uploads/recomendacoes1.pdf. Acesso em: 2 fev. 2022.

SILVA, N.A.O. *et al.* Potencial kidney damage associated with the use of remdesivir for COVID-19: analysis of a pharmacovigilance database. Cadernos de Saúde Pública, v. 37, 2021.

SINGER, M. *et al*. As definições do trceiro consenso internacional para sepse e choque séptico (Sepse-3). JAMA, v. 315, p. 801, 2016.

SU, H. *et al.* Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. Kidney International, v. 98, p. 219, 2020.

SUASSUNA, J. H. R. *et al.* Nota técnica e orientações clínicas sobre a Injúria Renal Aguda (IRA) em pacientes com Covid-19: Sociedade Brasileira de Nefrologia e Associação de Medicina Intensiva Brasileira. Brazilian Journal of Nephrology, v. 42, p. 22, 2020.

XU, H. *et al*. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. International Journal of Oral Science, v. 12, 2020.

ZIEGLER, M.F. Novas moléculas associadas à hiperinflamação na COVID-19 são identificadas. Agência FAPESP, 20 jan. 2021. Disponível em: https://agencia.fapesp.br/novas-moleculas-associadas-a-hiperinflamacao-na-covid-19-sao-identificadas/35025/. Acesso em: 8 fev. 2022.

COVID-19:
A doença que movimentou a ciência
Edição 4

EDITORA PASTEUR

CAPÍTULO 15

COVID-19: AS CONSEQUÊNCIAS ALÉM DO SISTEMA RESPIRATÓRIO

ARIANE FURBRINGER[1]
EDUARDA MAIOCHI[1]
ISABELLE BELLINI GUEDES[1]
ISADORA ANTONINI AGNE[1]
JULIA MASSOTTI PINTO[1]
LETICIA WOINAROVICZ[1]
WELLINGTON SANCHEZ ABDOU[2]

1. *Discente – Medicina em Universidade do Vale do Itajaí.*
2. *Docente – Medicina em Universidade do Vale do Itajaí. Discente do Programa de Mestrado Profissional em Saúde e Gestão do Trabalho em Universidade do Vale do Itajaí.*

PALAVRAS-CHAVE
Covid-19; Complicações; Multissistêmico.

INTRODUÇÃO

No ano de 2019, o mundo foi assolado por uma pandemia desencadeada pelo patógeno SARS-CoV-2, uma variante já conhecida da família *Coronaviridae*, popularmente denominado como “o novo coronavírus". A doença, por si só, ficou conhecida como Covid-19, agregado das iniciais em inglês de “Corona Virus Disease”, enquanto o número 19 possui relação com o ano em que os primeiros casos foram relatados dentro da comunidade científica. O SARS-CoV-2 apresenta maior infectividade e eficiência dentre os demais de sua linhagem, variando de uma doença leve do trato respiratório superior à uma pneumonia grave e síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) (PETROSILLO *et al.*, 2020).

Além da alta taxa de transmissibilidade e da sobrecarga geral dos sistemas de saúde, para o entendimento da gravidade da situação faz-se necessário ressaltar que, ainda que inicialmente a doença tenha sido classificada como exclusivamente respiratória, atualmente é descrita como multissistêmica, mesmo possuindo uma predileção pelo sistema respiratório que possui grande densidade de capilares sanguíneos (ZARRILLI *et al.*, 2021; GOMES *et al.,* 2021).

De acordo com a literatura, a disseminação do vírus ocorre de forma efêmera, por meio da inalação de gotículas infectadas, ou de forma indireta, pelo contato com superfícies contaminadas. Desse modo, o tempo de incubação e a evolução dos sintomas são variados, desde pacientes assintomáticos até casos graves com falência múltipla de órgãos. A sintomatologia, por sua vez, permeia desde as manifestações mais comuns como febre, tosse, dor de cabeça, fadiga, dor de garganta, dispneia e mialgia, até pneumonia, insuficiência respiratória e outros sinais de gravidade fatais. Nos quadros graves, pode ser identificada uma relação da severidade com hipercitocinemia e um desequilíbrio na atividade imunológica demonstrada por variações em subconjuntos celulares, como um aumento nos números de linfócitos e neutrófilos (SORDI *et al.*, 2020). Além disso, pouco se sabe sobre os efeitos da infecção a longo prazo, todavia é importante destacar o elevado índice de mortalidade e as complicações agudas e crônicas observadas nos estudos epidemiológicos na população geral (YAZDANPANAH *et al*, 2021).

Até o momento acredita-se que o SARS-CoV-2 adentre nas células hospedeiras por meio da ligação de sua glicoproteína *spike* (S) à enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) do receptor de superfície da célula humana, de forma semelhante ao SARS-CoV-1 (HIGGINS *et al*, 2021). Dessa forma, estruturas ricas em receptores ECA2 são os principais locais de entrada para o vírus, destacando-se as disponíveis nos pneumócitos tipo II, células caliciformes e células ciliadas encontrados nas vias aéreas humanas. Outros tecidos, como do epitélio intestinal, endotélio vascular e das células cardíacas, parecem apresentar um tropismo sistêmico para o vírus, sugerindo uma explicação para as manifestações multissistêmicas da Covid-19 (SORDI *et al.*, 2020).

Assim, os danos extrapulmonares parecem ocorrer devido à disseminação e replicação generalizada do SARS-CoV-2 em função da toxicidade viral ou às consequências imunopatológicas da infecção, incluindo danos às células endoteliais, inflamação associada à trombose e desregulação da resposta imune através da tempestade de citocinas. Esses potenciais eventos adversos envolvem o sistema nervoso central, manifestações psicossociais, cardiovasculares, pulmonares, hematológicas, renais e gastrointestinais, bem como a síndrome pós-tratamento intensivo (HIGGINS *et al.,* 2021).

METODOLOGIA

Para a elaboração do presente trabalho, foi realizada uma revisão bibliográfica utilizando os descritores "Covid-19", "Impactos mundiais", "Tempestade de citocinas", "*Cytokine storm*", "Sistema cardiovascular", "*Cardiovascular system*", "Alterações renais", "*Kidney changes*", "Sistema nervoso", "*Nervous system*", "Sistema digestório" e "*Digestive system*" nas bass de dados SciELO, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e PubMed e também no motor de busca Google Acadêmico. Após o levantamento, foram selecionados 57 artigos nos idiomas inglês, espanhol e português. Destes, foram utilizados 28 artigos que mais condiziam com a temática. Desta forma, o capítulo apresentará uma revisão de literatura, com o objetivo de elucidar questões acerca das condições não respiratórias da Covid-19, apresentando uma breve explicação a respeito das consequências do desequilíbrio da resposta imunológica pós-infeccioso nos diversos sistemas e abordando as decorrências generalizadas e específicas de cada sistema do organismo.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Tempestades de citocinas

Após a infecção viral, o sistema imune inato é considerado a primeira fase de defesa e apresenta um papel essencial no controle da doença. Assim, o reconhecimento do vírus ocorre através de padrões moleculares associados à patógenos (PAMPs), os quais desencadeiam a liberação de citocinas, principalmente de interferon do tipo 1 e pró-inflamatórias, as quais originam as respostas antivirais e a ativação da imunidade adaptativa. Esta resposta do organismo é essencial para eliminação do vírus, contudo é necessário um equilíbrio para que se obtenha efetividade contra o invasor sem lesar órgãos e tecidos do hospedeiro de forma excessiva. Dessa forma, as exacerbações destas respostas estão relacionadas a quadros mais graves e são levantadas como indicadores de pior prognóstico (SORDI *et al.*, 2020).

Outro mecanismo relacionado à gravidade da Covid-19 é a tempestade de citocinas, representada por concentrações elevadas de IL1-β, IL-2, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-17, IFN-γ, MCP1, G-CSF e TNF-α. Este termo, por sua vez, refere-se à resposta explosiva, hiperativada e descontrolada do sistema imune decorrente de uma doença infecciosa ou não, provocando manifestações severas no corpo do paciente (ANTÔNIO, 2020).

Dentre as diversas funções da tempestade de citocinas, destaca-se a capacidade de induzir a expressão de moléculas quimioatraentes para neutrófilos e monócitos, favorecendo uma infiltração excessiva e consequente lesão. Em seguida, o acréscimo de citocinas, principalmente IFN-γ, atua na indução de apoptose de células endoteliais e epiteliais do pulmão, danificando as barreiras microvasculares e alveolares, levando ao extravasamento vascular e edema alveolar e, consequentemente, a um quadro de hipóxia (SORDI *et al.*, 2020).

Além disso, a indução de macrófagos a secretar IL1-β aumenta a formação de novas *neutrophil extracellular traps* (NET) associadas ao aumento da resposta inflamatória e a produção da IL-6, que estão relacionadas com a evolução dos sintomas. Assim, a elevação na produção de NET, IL-6 e IL1-β pode acarretar mais rapidamente descompensação respiratória, formação de microtrombos e um estado pró-inflamatório. Todos esses fatores levarão a uma inflamação progressiva e incontrolável (SORDI *et al.*, 2020).

De acordo com dados laboratoriais, o aumento dessas células inflamatórias é observado em pacientes com casos mais severos

que necessitam de internação em unidade de terapia intensiva (UTI); as maiores alterações se apresentam nos altos níveis de CXCL10, CCL2 e TNF-α. Além disso, é identificado um aumento de citocinas orientadas por imunidade à Th2 por secreção, com IL-4 e IL-10 (interleucinas anti-inflamatórias). Portanto, as células efetoras imunológicas inflamatórias e quimiocinas precipitam e sustentam uma resposta de processo inflamatório agressivo e aberrante, causando a síndrome da angústia respiratória grave (SARG) e, em casos fatais, pode levar à falência múltipla dos órgãos (ANTÔNIO, 2020).

Ainda, a ineficiência do sistema imunológico em controlar a resposta imunológica das citocinas acarretou desfechos fatais para muitos pacientes com Covid-19. Em razão disso, muitos pesquisadores voltaram a sua atenção para desenvolver protocolos que minimizem a disseminação do SARS-CoV-2 e fornecer tratamento com agentes anti-inflamatórios, tendo como alvo de ação a IL-1, IL-6, IL-18 e IFN-γ. Por isso, o Tocilizumabe e o Emapalumabe têm sido usados em infectados (NAPOLEÃO *et al.*, 2021).

De forma geral, a combinação de hiperinflamação, coagulopatia e baixa contagem de plaquetas coloca esses pacientes em um risco elevado de hemorragia espontânea; uma vez que na infecção pelo coronavírus pode ocorrer uma quebra da hemostasia, gerando um estado pró-trombótico em razão da inflamação sistêmica exacerbada (sepse). Estes fatores levam a um estado pró-trombótico, justificando a ocorrência da coagulação intravascular disseminada (CIVD) observada no quadro grave. Como consequência, ocorre aumento do D-dímero, o qual também tem sido utilizado como indicador de pior prognóstico (NAPOLEÃO *et al*., 2021).

Impacto renal

A infecção da Covid-19 afeta principalmente o trato respiratório inferior, mas também pode apresentar-se com envolvimento de vários órgãos cujas células possuam receptores ECA2. Nesse sentido, no sistema urogenital afetam-se os rins, principalmente as células dos túbulos proximais e células uroepiteliais da bexiga, que se tornam os órgãos-alvo da Covid-19 (ULU *et al*., 2020; CUI *et al*., 2020).

No que tange ao sistema renal, a lesão aguda foi descrita em pacientes com Covid-19 e é considerada um marcador de gravidade da doença e um fator prognóstico negativo para a sobrevivência. Entretanto, ainda se desconhece quais fatores predizem a mortalidade em pacientes com Covid-19 com lesão renal aguda (LRA) (BERNARDO *et al*., 2021).

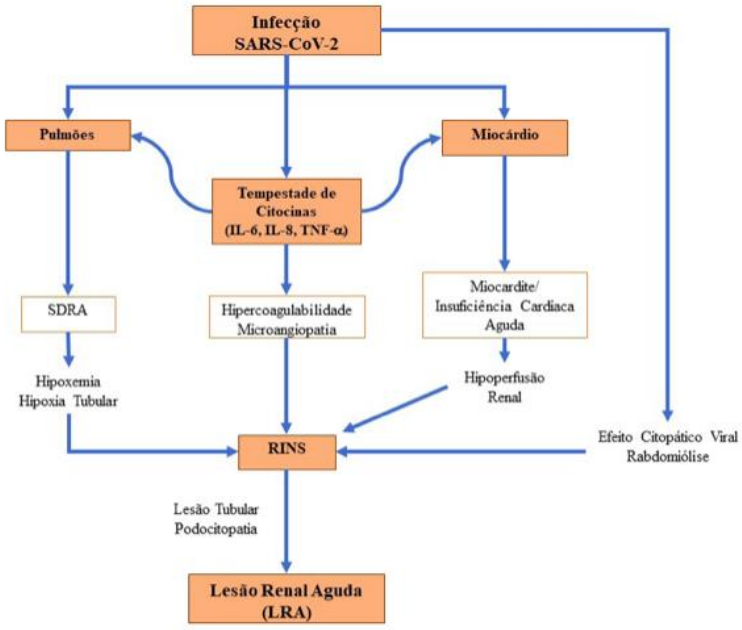
Assim, a LRA na infecção por Covid-19 se deve à combinação de respostas inflamatórias sistêmicas induzidas por citocinas, efeito citotrópico direto induzido por vírus e necrose tubular aguda, devido à falha de múltiplos órgãos e choque. Outros fatores como depleção de volume, toxicidade do medicamento, exposição ao contraste e hipotensão também podem resultar em insuficiência renal aguda (IRA) (CHENNA *et al*., 2020).

Dessa forma, a etiologia da LRA em pacientes com Covid-19 parece ser multifatorial. Tal fato pode estar relacionado a distúrbios do equilíbrio hídrico secundários a sintomas gastrointestinais, como náuseas, vômitos e diarreia, e congestão venosa renal secundária à miocardiopatia ou miocardite viral aguda, dano tubular tóxico decorrente de síndrome de liberação de citocinas ou rabdomiólise, efeito citopático direto de SARS-CoV-2, endotelite, eventos trombóticos e coagulação intravascular, neurotoxicidade de drogas como lopinavir/ritonavir, análogos de nucleosídeos, remdesivir, tenofovir, fosfato de cloroquina e sulfato de

hidroxicloroquina, e interação entre os receptores de SARS-CoV-2 e angiotensina II; pois, aparentemente, os pacientes com baixo polimorfismo do alelo D têm alta mortalidade (BERNARDO *et al*., 2021).

Além da síndrome da tempestade de citocinas induzida por sepse, pode ocorrer lesão celular direta nos rins por infecção por coronavírus (CUI *et al.*, 2020; NAICKER *et al*., 2020). Assim, Su *et al.* (2020) mostraram que as células epiteliais viscerais tubulares e glomerulares são as células alvo primárias da SARS-CoV-2, o que, por sua vez, aumenta a propensão aos efeitos citopáticos do vírus em caso de viremia (ULU *et al*., 2020).

Figura 15.1. Fisiopatologia da lesão renal aguda na infecção por SARS-CoV-2: breve esquematização e resumo dos principais aspectos relativos à fisiopatologia da LRA em pacientes com Covid-19



Legenda: Principais aspectos relativos à fisiopatologia da lesão renal aguda em pacientes com Covid-19. **Fonte:** PECLY *et al.,* 2021.

Ademais, no mesmo estudo feito por Cui *et al*. (2020), os pacientes com LRA durante a infecção por Covid-19 apresentaram uma taxa de mortalidade significativamente mais alta. Segundo os pesquisadores, pacientes com LRA tardio (início 72 horas após a admissão) apresentaram uma taxa de mortalidade mais alta e tempo de internação significativamente maior do que pacientes com LRA precoce. Cui *et al.* (2020) postulam que esse resultado pode ser devido ao fato de a LRA precoce provavelmente ser determinada, até certo ponto, por efeitos citopáticos diretos do vírus, mecanismos efetores imunológicos específicos induzidos por vírus, citocinas induzidas por vírus ou efeitos mediadores e hipoperfusão de órgãos hipovolêmicos, enquanto a LRA tardia geralmente aparecia em combinação com sepse, falência de múltiplos órgãos e uso de agentes nefrotóxicos.

Em continuidade, o SARS-CoV-2 invade o sistema geniturinário com relativa facilidade, em especial em pacientes com comorbidades, e causa danos diretos ou por meio da desregulação de mecanismos imunológicos, o que ocasiona um quadro clínico que mescla sintomas de falência renal e quadro infeccioso (MATOS *et al.*, 2021). Assim, demonstra-se que a LRA foi frequente em pacientes hospitalizados com

Covid-19 e que a LRA persistente estava independentemente associada à mortalidade hospitalar. Além disso, idade mais avançada e níveis mais elevados de lactato também foram preditores de mortalidade nesta coorte (BERNARDO *et al.*, 2021).

Para concluir, considerando a frequente evolução da Covid-19 para LRA e os impactos dessa associação nos sistemas de saúde, é imprescindível a coesão entre equipe de multiprofissional e gestão em saúde para o tratamento de patologias renais envolvidas com a doença (MATOS *et al.*, 2021).

Impacto neurológico

Além do sistema respiratório e renal, a Covid-19 pode, ainda, promover complicações neurológicas e psiquiátricas. Quanto ao sistema nervoso central, o coronavírus pode cursar com neuroinvasão, promovendo desregulação da rede de citocinas, transmigração de células imunológicas periféricas, resposta autoimune pós-infecciosa e microangiopatias (AMORIM *et al.*, 2021).

A proliferação do vírus e a subsequente disfunção alveolar levam à hipóxia no sistema nervoso central, resultando em danos ao tecido nervoso, aumento do metabolismo anaeróbico, vasodilatação cerebral, obstrução do suprimento sanguíneo cerebral e cefaleia devido à isquemia e congestão (YAVARPOUR-BALI *et al*., 2020). Nesse cenário, os pacientes pós-Covid-19 podem apresentar impactos neurológicos, como acidente vascular cerebral isquêmico, hemorragia intracerebral, encefalopatia, convulsões, alterações de personalidade, síndrome de Guillain-Barré, dentre outros, evidenciando o caráter neuroinvasivo e neurotóxico do vírus (AMORIM *et al.*, 2021).

Outra possível fisiopatologia é a infecção iniciar através da invasão do nervo olfatório, espalhando-se para o tronco encefálico e líquido cefalorraquidiano, justificando um dos primeiros sintomas neurológicos: a hiposmia, bem como, potencialmente, a dificuldade respiratória nos casos mais graves por conta da irradiação para o tronco encefálico (AMORIM *et al.*, 2021). Portanto, especula-se que o mecanismo pelo qual o coronavírus atinge o sistema nervoso seja por via hematogênica, causando a desregulação do sistema imunológico, ou por via transsináptica, por meio da invasão da lâmina crivosa e do nervo olfatório (CARMONA *et al.*, 2021).

Ademais, em relação a sintomatologia na fase aguda, apresentam-se cefaleias, náuseas, vômitos, confusão, hiposmia, hipogeusia e sintomas musculoesqueléticos. Além de síndromes neuropsiquiátricas, principalmente *delirium*, especialmente nos pacientes com demência e que requerem cuidados intensivos em decorrência da hipóxia respiratória, idade avançada e comorbidades (AMORIM *et al.*, 2021; CARMONA *et al.,* 2021). Assim, os pacientes com patologias neurológicas, em sua maioria, possuem doenças complexas, múltiplas comorbidades, fatores de risco vascular, idade avançada, insuficiência respiratória de causa neuromuscular ou estão em tratamento imunossupressor (VILLANUEVA *et al.,* 2020).

Além disso, as alterações psiquiátricas mais frequentes são transtornos de ansiedade e depressão, distúrbios do sono e estresse pós-traumático (CABALLERO-ALVARADO *et al.*, 2021). Potencialmente, essa psicose ligada ao Covid-19 pode ser decorrente de uma resposta do cérebro à hipercitocinemia e resposta imune. No entanto, em outro viés, tais sintomas podem ser subsequentes aos impactos na saúde mental originados pela pandemia, como medo, tristeza e ansiedade, uma vez que as medidas de isolamento podem agravar ou ser um gatilho para os distúrbios psiquiátricos e incapacitar o paciente. Desse modo, os pacientes de Covid-19

necessitam de acompanhamento médico e realização de exames complementares, além de cuidados da saúde mental, como a realização de atividades físicas para manter um equilíbrio mental e físico para diminuir o estresse e a exacerbação dos sintomas (AMORIM *et al.,* 2021).

Por conseguinte, as diferentes manifestações e sequelas neurológicas são diretamente dependentes de fatores virais, fatores associados ao homem, como idade avançada, comorbidades, imunossupressão, e da interação entre vírus e hospedeiro, os quais são capazes de explicar as múltiplas e diferentes gravidades dos casos, evolução da sintomatologia, neuroinvasão do sistema nervoso central e neurovirulência do SARS-CoV-2 (YAVARPOUR-BALI *et al.,* 2020).

Impacto cardíaco

Em relação aos impactos no sistema cardíaco, notadamente, a presença de doença cardiovascular (DCV) é responsável pelo aumento da letalidade e mortalidade da Covid-19, sendo uma das principais influências de gravidade e internação em UTI com complicações e procedimentos invasivos. No entanto, mesmo sem histórico de DCV prévia, o paciente pode apresentar problemas relacionados ao sistema cardiovascular, como consequência da Covid-19. As principais complicações são lesão miocárdica aguda, arritmias e disfunção do ventrículo esquerdo, que, combinados com a infecção, podem agravar a hipoxia e diminuir a sobrevida. Nesse contexto, diversos mecanismos foram propostos para explicar os danos cardiovasculares, baseados em estudos anteriores das epidemias de SARS e MERS e em novas pesquisas da Covid-19 (MARTINS *et al.,* 2020; BASU-RAY *et al.*, 2022).

Um dos fatores da lesão do sistema cardiovascular é o desequilíbrio do sistema renina-angiotensina secundária ao vírus e relacionada à ECA2. Assim, a lesão ao sistema cardiovascular pode ser atribuível à diminuição da atividade da ECA2 devido ao SARS-CoV-2. Além disso, com a diminuição da atividade de ECA2 no coração, ocorre aumento da angiotensina II (Ang II), a qual não é mais convertida em Ang 1-7 e pode induzir forte vasoconstrição, efeitos pró-inflamatórios e pró-fibróticos. Observações clínicas mostraram que os níveis plasmáticos de Ang II aumentaram significativamente em pacientes com Covid-19, sugerindo, ainda, que a ligação do Covid-19 ao ECA2 leva à liberação excessiva de Ang II através do sistema angiotensina-renina, que, por sua vez, sobrecarrega o coração e o sistema vascular, ocasionando hipertrofia dos cardiomiócitos e alta pressão arterial (JAIN, 2020; BASU-RAY *et al.*, 2022).

Outro fator da lesão do sistema cardiovascular é a "tempestade inflamatória", que causa inflamação pulmonar e a invasão dos cardiomiócitos, promovendo edema, degeneração e necrose destes, como exemplificado, além de estimular a superativação da resposta imune do corpo, aumentando o dano e a apoptose das células do miocárdio e diminuindo a estabilidade das placas ateroscleróticas coronárias. Assim, a lesão cardíaca isquêmica pode ocorrer em pacientes com doença arterial coronariana (DAC) estabelecida, naqueles com DAC latente e naqueles sem DAC. A causa primária dos dois primeiros é a ruptura da placa e a trombose. O último é devido à oferta inadequada de oxigênio e mimetiza um infarto do miocárdio (IM) (JAIN, 2020; BASU-RAY *et al.*, 2022).

Embora alguns relatos demonstrem a infecção direta do vírus no miocárdio, causando miocardite viral, a maior parte dos casos parece

ter relação com o aumento da demanda cardiometabólica pela infecção sistêmica e hipóxia contínua por pneumonia grave e SDRA (MARTINS *et al.*, 2020).

A hipóxia também é um fator de lesão do sistema cardiovascular. A lesão pulmonar causada pelo SARS-CoV-2 leva à hipoxemia, em que a pressão parcial de oxigênio circulante e a saturação de oxigênio diminuem continuamente, levando ao acúmulo de radicais livres de oxigênio, ácido lático e outros metabólitos que, circulando pelo corpo inteiro, tornam inevitáveis as lesões celulares do miocárdio. Assim, a lesão cardiovascular poderá ocorrer também devido à descompensação entre a demanda exigida pela infecção e a capacidade de oferta de nutrientes e oxigênio pelo coração em que o bombeamento sanguíneo é intensificado, ocasionando disfunção e insuficiência cardíaca, resultando em IM tipo 2. Além do mais, a hipoxemia é, também, um dos fatores indutores da resposta inflamatória, o que pode promover a formação da tempestade inflamatória (BASU-RAY *et al.*, 2022).

Por fim, complicações cardiovasculares podem ocorrer muito tempo após a eliminação e recuperação viral. A inflamação pode persistir e evoluir silenciosamente. Como exemplo, dislipidemia, fibrose pulmonar e necrose avascular evoluíram a longo prazo em muitos sobreviventes da síndrome respiratória aguda grave (SARS), que está intimamente relacionada ao Covid-19 (JAIN, 2020).

Impacto digestório

Como já referido, entende-se que células que possuem grande quantidade do receptor ECA2 detém maior probabilidade de infecção pelo vírus (RIBEIRO-JUNIOR *et al*., 2021). Nesse sentido, em relação ao sistema digestório, os enterócitos no intestino delgado, as células epiteliais biliares e hepáticas, além de células do pâncreas, são alvos de possíveis lesões, principalmente nos casos mais graves de Covid-19 (SOUZA *et al.,* 2021). Outro ponto de suma importância diz respeito ao fato de a ECA2 possuir papel fundamental na resposta inflamatória (RIBEIRO-JUNIOR *et al.,* 2021).

Dentre os sintomas extrapulmonares, manifestações gastrointestinais como vômitos, diarreia e dor abdominal são as mais comuns, porém, muitas vezes, são subdiagnosticadas. Sendo assim, a correlação dessas ocorrências com um possível diagnóstico de Covid-19 é dificilmente realizada. Além disso, estudos revelaram que a presença desses sintomas é maior em pacientes com a forma grave da doença (OGASSAWARA *et al.,* 2021).

A literatura descreve que, em relação ao pâncreas, é comum o aumento assintomático de amilase e lipase, bem como episódios de pancreatite aguda. Acredita-se que isso ocorra devido a resposta inflamatória sistêmica. Já em relação às ocorrências hepáticas, têm-se a elevação das transaminases e hepatite aguda, como fenômenos que tendem a ser autolimitados e sem a necessidade de tratamento específico; além disso, há a presença de colestase com o aumento de gama-GT e fosfatase alcalina em nível normal, associada à hiperbilirrubinemia com redução de albumina e protrombina. A resposta para a ocorrência destas manifestações é correlacionada, igualmente, à resposta inflamatória ou à citotoxicidade resultante da replicação viral nas células hepáticas. Ademais, o uso de drogas utilizadas no manejo da doença pode provocar aumento de aminotransferases (SOUZA *et al.,* 2021).

CONCLUSÃO

A Covid-19 é uma doença multissistêmica causada pelo SARS-CoV-2 que atinge predominantemente o pulmão, causando

complicações que estão relacionadas com a diminuição das trocas gasosas. Apesar disso, o vírus pode promover complicações renais, neurológicas, cardiovasculares e digestivas (AMORIM *et al.*, 2021).

Isto posto, um pior prognóstico está associado ao desequilíbrio da atividade imunológica e à tempestade de citocinas, uma vez que a liberação de grandes quantidades destas durante a exacerbação desencadeada pelo Covid-19, promove a severidade da doença (ANTÔNIO, 2020; SORDI *et al.*, 2020). Além disso, outro mecanismo fisiopatológico de invasão é através dos receptores ECA2, presentes em todo o corpo, que atuam como principais locais de entrada para o vírus (SORDI *et al.*, 2020).

Dessa forma, apesar de os comprometimentos pulmonares serem os mais prevalentes, as manifestações extrapulmonares da Covid-19 são abundantes, como inflamação, endotelite, vasoconstrição, hipercoagulabilidade e edema (HIGGINS *et al.*, 2021; JAIN, 2020). Quanto ao sistema neurológico, são observados: meningite, encefalite, encefalopatia, acidente vascular cerebral, convulsão e delírio, além de problemas psicológicos. Da mesma forma, trombose venosa profunda, tromboembolismo venoso, embolia pulmonar, infarto do miocárdio, trombose e embolia arterial sistêmica e pulmonar são comprometimentos relatados, bem como síndrome coronariana aguda, insuficiência cardíaca congestiva, miocardite e arritmias. Além disso, foram descritos sintomas gastrointestinais, anosmia e avarias no paladar (JAIN, 2020).

Portanto, a multiplicidade de efeitos adversos para a saúde induzidos pela infecção da Covid-19 implica na importância de uma caracterização mais sistêmica das consequências a longo prazo nos diversos sistemas atingidos (HIGGINS *et al.*, 2021).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMORIM, T.M. *et al*. Alterações no sistema nervoso central e suas manifestações neuropsiquiátricas em pacientes pós COVID-19. Revista Eletrônica Acervo Científico, v. 30, 2021.

ANTÔNIO, M.V.N. Tempestade de citocinas na COVID-19. ULAKES Jornal de Medicina, v. 1, p. 31 2020.

BASU-RAY, I. *et al.* Cardiac manifestations of coronavirus (COVID-19). StatPearls, 15 jan. 2022. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556152/. Acesso em: 13 fev. 2022.

BERNARDO, J. *et al*. O impacto da lesão renal aguda transitória e persistente na mortalidade hospitalar em pacientes com COVID-19. Brazilian Journal of Nephrology, 2021.

CABALLERO-ALVARADO, J. *et al.* Efecto a largo plazo de la infección por SARS-CoV-2: síndrome neurológico post-covid-19. Revista del Cuerpo Médico Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo, v. 14, p. 404, 2021.

CARMONA, C. *et al*. COVID-19 neurological manifestations. Lusíadas Scientific Journal, v. 2, p. 23, 2021.

CHENNA, A. *et al.* Acute kidney injury in a case series of patients with confirmed COVID-19 (Coronavirus Disease 2019): role of angiotensin-converting enzyme 2 and renin-angiotensin system blockade. Case Reports in Nephrology, 8811931, 2020.

CUI, X. *et al*. Acute kidney injury in patients with the coronavirus visease 2019: a multicenter study. Kidney And Blood Pressure Research, v. 45, p. 612, 2020.

GOMES, I. *et al*. SARS-CoV-2 infection of the central nervous system in a 14-month-old child: a case report of a complete autopsy. The Lancet Regional Health Americas, v. 2, p. 100046, 2021.

HIGGINS, V. *et al*. COVID-19: from an acute to chronic disease? Potential long-term health consequences. Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences, v. 58, p. 297, 2021.

JAIN, U. Effect of COVID-19 on the organs. Cureus, v. 12, e9540, 2020.

MARTINS, J.D.N. *et al*. As implicações da COVID-19 no sistema cardiovascular: prognóstico e intercorrências. Journal of Health & Biological Sciences, v. 8, 2020.

MATOS, A.C.G. *et al*. Lesão renal aguda na COVID-19 e abordagem multiprofissional. Research, Society and Development journal, v. 10, 2021.

.

NAICKER, S. *et al.* The novel coronavirus 2019 epidemic and kidneys. Kidney International, v. 97, p. 824, 2020.

NAPOLEÃO, R.N.M. *et al*. COVID-19: compreendendo a "tempestade de citocinas". Research, Society and Development, v. 10, e43710515150, 2021.

OGASSAWARA, M.Y. *et al*. Sintomas gastrointestinais em pacientes com COVID-19: relação com a gravidade e complicações da doença. Revista Eletrônica Acervo Científico, v. 27, 2021.

PECLY, I.M.D. *et al*. Uma revisão da Covid-19 e lesão renal aguda: da fisiopatologia aos resultados clínicos. Brazilian Journal of Nephrology, v. 43, p. 551, 2021.

PETROSILLO, N. *et al*. COVID-19, SARS and MERS: are they closely related? Clinical Microbiology And Infection, v. 26, p. 729, 2020.

RIBEIRO-JUNIOR, M.A.F. *et al.* Gastrointestinal complications of coronavirus disease (COVID-19). Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva, v. 34, 2021.

SORDI, L.H.S. *et al*. O papel da imunidade inata na COVID-19. Revista Ciências em Saúde, v. 10, p. 5, 2020.

SOUZA, B.C. *et al*. Manifestações hepatobiliopancreáticas da Covid-19: a propósito de um caso. Anais da Academia Nacional de Medicina, v. 192, p. 196, 2021.

SU, H. *et al*. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. Kidney International, v. 98, p. 219, 2020.

ULU, S. *et al*. COVID-19: a novel menace for the practice of nephrology and how to manage it with minor devastation? Renal Failure, v. 42, p. 710, 2020.

VILLANUEVA, T. *et al*. Reflexões sobre o fator de impacto. Acta Médica Portuguesa, v. 33, p. 633, 2020.

YAZDANPANAH, F. *et al*. Literature review of COVID-19, pulmonary and extrapulmonary disease. The American Journal of the Medical Sciences, v. 361, p. 567, 2021.

YAVARPOUR-BALI, H. *et al*. Update on neurological manifestations of COVID-19. Life Sciences, v. 257, p. 118063, 2020.

ZARRILLI, G. *et al*. The immunopathological and histological landscape of COVID-19-mediated lung injury. International Journal of Molecular Sciences, v. 22, p. 974, 2021.

COVID-19:
A doença que movimentou a ciência
Edição 4

EDITORA PASTEUR

CAPÍTULO 16

MANIFESTAÇÕES GASTROINTESTINAIS EM PACIENTES PORTADORES DA COVID-19: REVISÃO DA LITERATURA

MARIA BEATRIZ ALVES DE AMORIM[1]
SOFIA GOMES CORREIA[1]
VINÍCIUS TAVARES MORAIS[1]
MARCUS VINICIUS SANTIAGO BARRETO SANTOS[1]
PEDRO HENRIQUE COSTA PINHEIRO[1]
PEDRO HENRIQUE ARAÚJO MARQUES[1]
MELISSA MACEDO PEIXOTO NASCIMENTO[1]
LUCAS ARRUDA MENDES[1]
GABRIELE CRUZ MONTEIRO[1]
JÚLIA MARTINS MARQUES ROCHA[1]

1. *Discente – Medicina na Universidade de Fortaleza (UNIFOR).*

PALAVRAS-CHAVE
Covid-19; Dor abdominal; Diarreia.

INTRODUÇÃO

Em 2020, foi declarada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) a pandemia global da Covid-19, doença que tem como agente etiológico o vírus SARS-COV-2. A enfermidade gerou impactos inestimáveis que afetaram direta e/ou indiretamente a saúde e economia da população mundial.

A *priori*, a doença acomete o sistema respiratório, contudo também pode afetar outros sistemas. As manifestações clínicas são diversas e variam de acordo com os indivíduos, sendo as mais prevalentes a associação de sintomas respiratórios brandos com sintomas constitucionais. Além disso, a partir do advento de novos estudos, tem sido evidenciado que cerca de um terço dos pacientes infectados com Covid-19 apresentam envolvimento gastrointestinal, manifestando náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal e hiporexia, que podem, inclusive, preceder os sintomas respiratórios (PAN *et al*., 2020).

As alterações digestivas associadas à Covid-19 possuem uma fisiopatologia pouco esclarecida. Contudo, sabe-se que ela está relacionada à capacidade de entrada do vírus na célula por meio do receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2). Com isso, o SARS-CoV-2 é capaz de infectar diferentes sistemas que possuem a proteína expressa em grande quantidade, como o sistema gastroentérico. Além disso, estudos sugerem a relação de maior gravidade dos sintomas nos pacientes com manifestações gastrointestinais (MGI), podendo levar inclusive a lesões hepáticas.

Há estudos que detectaram o SARS-CoV-2 nas amostras de fezes dos pacientes infectados. Logo, tal evidência, associada à capacidade de invasão viral nas células do trato gastrointestinal (TGI), corrobora uma possível rota de transmissão oral-fecal.

Dessa forma, é importante o estudo sobre os sintomas digestivos nos pacientes com Covid-19 para que essas queixas não passem despercebidas. Este estudo pretende descrever as MGI associadas à infecção por Covid-19 descritas na literatura, avaliando possíveis sequelas.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão bibliográfica sistemática. Para a presente pesquisa foram analisados artigos originais e de revisão nas línguas inglesa e portuguesa, publicados nos anos 2020 e 2021. O levantamento foi realizado nas bases de dados Scielo e PubMed e no mecanismo de pesquisa do Google Acadêmico em fevereiro de 2022. Os descritores utilizados na busca foram em português: “sintomas”, “gastrointestinais”, “dor abdominal”, “diarreia”, “vômitos” e “Covid-19”.

Estudos que não mencionaram os sintomas gastrointestinais ou que não incluíram informações relevantes, bem como aqueles que deram ênfase a casos assintomáticos e pacientes pediátricos, foram excluídos. Sendo assim, 11 artigos foram selecionados para construção deste estudo.

Extraímos os seguintes dados das pesquisas recuperadas: autor, ano de publicação, porcentagem dos sintomas nos pacientes de cada estudo, status confirmado para Covid-19, gravidade da infecção pelo vírus e sua influência no quadro clínico gastrointestinal (diarreia, náuseas, vômitos, dor abdominal, anorexia, entre outros). As informações extraídas dos artigos selecionados fornecem pistas para o estabelecimento da relação dos sintomas gastrointestinais com a Covid-19.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Neste estudo observou-se a prevalência de sintomas gastrointestinais em pacientes com Covid-19, bem como sua associação com o estado de gravidade da doença e a presença de RNA viral nas amostras de fezes, como ilustrado no **Quadro 16.1**.

Quadro 16.1. Síntese dos estudos por nome do artigo, base de dados, abordagem e principais resultados

Título	Autor e ano	Tipo de estudo	Resultados
COVID-19 e o trato gastrintestinal: o que já sabemos?	Almeida *et al*. (2020)	Revisão sistemática	Diarreia (8,14%) foi o sintoma gastrointestinal mais comum nos infectados com Covid-19. Prevalência de manifestações gastrointestinais em mulheres (62,8%) que em homens (32,7%). Dentre os pacientes com doença hepática crônica, 10,81% tinham manifestações digestivas. O RNA vírus nas fezes foi detectado em apenas três de nove pacientes com sintomas gastrointestinais, não sendo possível avaliar as implicações da transmissão oral-fecal. Ademais, foi analisado que SARS-CoV-2 nas fezes não está relacionada com a gravidade dos sintomas.
Sintomas abdominais como manifestação inicial da COVID-19: uma série de casos	Ogassawara *et al.* (2020)	Série de casos	Foi identificado um caso de diverticulite aguda precedendo a Covid-19 e sinais de enterocolite durante o curso da enfermidade. Ademais, tem sido detectado vírus nas fezes de pacientes infectados, corroborando para uma possível via de transmissão oral-fecal.
Novelty in the gut: a systematic review and meta-analysis of the gastrointestinal manifestations of COVID-19	Suresh *et al.* (2020)	Revisão sistemática metanálise	Na análise, a maioria dos pacientes relataram diarreia seguida de náuseas/vômitos e dor abdominal. Ao analisar dor abdominal, os pacientes gravemente afetados tinham mais de 7,17 vezes a probabilidade de apresentar dor abdominal quando comparados a pacientes não graves.
Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis	MAO *et al.* (2020)	Revisão sistemática metanálise	Os pacientes com MGI tinham maior duração e gravidade da doença, tendo risco aumentado de síndrome do desconforto respiratório e lesão hepática. A prevalência combinada de lesão hepática foi de 19%. Foi detectado RNA viral nas amostras fecais, podendo persistir após início dos sintomas. Segundo o estudo, há prevalência de hiporexia (21%), seguido de diarreia (9%), náusea ou vômito (6%) e dor abdominal (3%).
Manifestações gastrointestinais em pacientes com Covid-19	Lisboa *et al.* (2021)	Revisão integrativa	Manifestações do sistema digestivo são mais comuns em casos mais severos, sendo a diarreia o sintoma mais frequente. Na ausência de sintomas respiratórios, a diarreia, em 22% dos casos, pode ser o primeiro sintoma antes do diagnóstico da Covid-19. Os sintomas gastrointestinais mais prevalentes foram diarreia (71,62%) e náusea/vômito (28,37%).
Clinical Characteristics of COVID-19 Patients with Digestive Symptoms in Hubei, China: A Descriptive, Cross-Sectional, Multicenter Study	Pan *et al.* (2020)	Estudo descritivo, transversal e multicên-trico	94,17% dos pacientes desenvolveram sintomas respiratórios e digestivos, enquanto 5,82% apresentaram apenas sintomas digestivos. A MGI mais prevalente foi hiporexia (78,64%), seguida de diarreia (34%), vômitos (3,9%) e dor abdominal (1,9%).
Gastrointestinal Manifestations in COVID-19 Infection and Its Practical Applications	Mandal *et al.* (2020)	Revisão sistemática	Observou-se lesão hepática leve a moderada em pacientes infectados com Covid-19, com prevalência de 60% de insuficiência hepática.

Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients:implication of multiple shedding routes	Zhang *et al.* (2020)	Estudo descritivo, transversal e unicêntrico	Em pacientes infectados com Covid-19 após tratamento médico, 53,3% foram positivos para SWABs orais, 26,7% foram positivos para SWABs anais, e 40% positivos para exame de sangue.
Gastrointestinal symptoms associated with COVID-19: impact on the gut microbiome	Villapol (2020)	Artigo de revisão	Invasão viral na célula leva a estímulos inflamatórios, podendo causar disbiose microbiana, levando a um aumento da inflamação sistêmica do Covid-19.
The mechanism and treatment of gastrointestinal symptoms in patients with COVID-19	Ye *et al.* (2020)	Revisão sistemática	Foi observado que a proteína *spike* (S) do SARS-CoV-2 facilita a invasão viral pelo receptor ECA2, proteína amplamente expressa em células epiteliais do TGI. Esse estudo indica que o vírus pode causar danos primários a órgãos-alvo do trato digestivo por essa via.

De acordo com os estudos de Suresh Kumar *et al.* (2020), os principais sintomas gastrointestinais encontrados foram náuseas e/ou vômitos, diarreia, anorexia e dor abdominal, esta, por sua vez, apresentou sete vezes mais chances de aparecer em pacientes em estados mais graves da doença quando comparados com os pacientes com sintomas mais leves. Também foi revelada a sobreposição desses sintomas. Em termos comparativos, os demais artigos e seus respectivos estudos também citam o quadro clínico anterior, além de hiporexia e sintomas associados como febre, fadiga, dispneia e cefaleia. Não comumente, foi relatado um caso de diverticulite aguda precedendo a Covid-19 e sinais de enterocolite durante o curso da enfermidade (AMARAL *et al.,* 2020).

Segundo o estudo de Almeida *et al.* (2020), percebeu-se que há muita variação nos resultados em vários aspectos. De forma geral, foi observado que as MGI foram predominantes em mulheres infectadas com a Covid-19 quando comparadas aos homens. Também foi constatado que a necessidade de admissão em unidade de terapia intensiva (UTI) variou entre 2,08% e 31,0% e que casos que evoluíram a óbito variaram entre 0% e 17,65%. Este dado enfatiza a importância da investigação das MGI desde o início da doença, visando evitar ou diminuir esses quadros que necessitam de admissão na UTI, uma vez que esta relaciona-se com desnutrição, mobilidade reduzida e alterações metabólicas.

Importantes indicativos de gravidade da doença são a dor abdominal e a lesão hepática. Mao *et al.* (2020) verificaram que pacientes em estados graves apresentaram função hepática anormal, com elevação das enzimas ALT e AST, leve aumento da bilirrubina e diminuição da albumina. Os achados indicam que um em cada cinco pacientes desenvolverão anormalidades hepáticas, por isso deve-se ter cautela ao tratar pacientes internados com Covid-19. Foi observado ainda que, à medida que a gravidade da doença aumentava, os sintomas digestivos também se tornavam mais numerosos. Fatores de risco como doenças inflamatórias crônicas, como comorbidades e uso de glicocorticoides, mostraram-se associados ao desenvolvimento de tais gravidades.

Ainda de acordo com Mao *et al.* (2020), dados sugerem a presença prolongada de RNA viral do SARS-CoV-2 nas amostras de fezes ou *swab* retal, mesmo com resultados negativos em amostras respiratórias. Este fato implica na

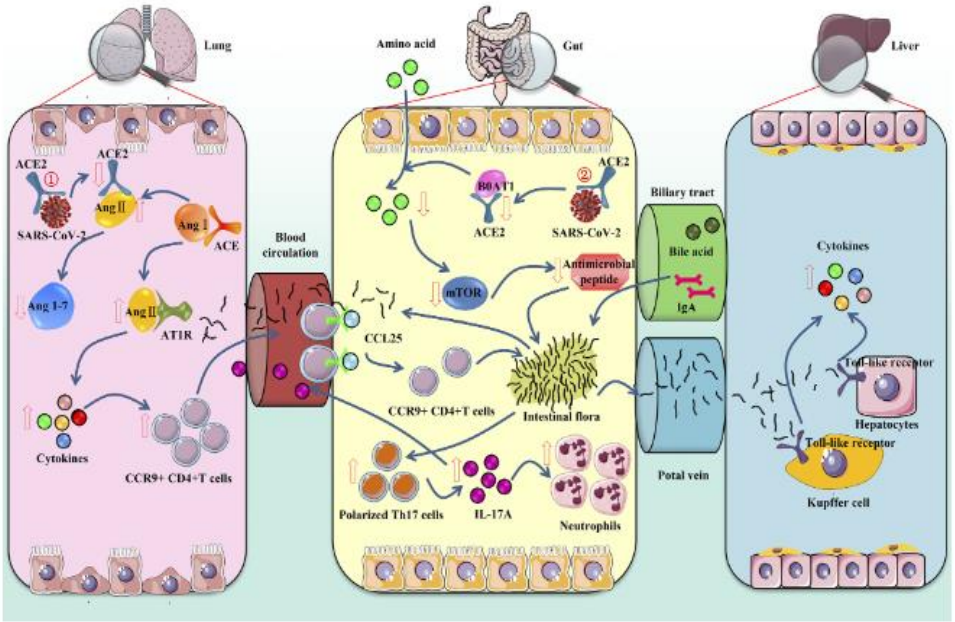
possibilidade de transmissão fecal-oral da doença. A positividade viral pode persistir por até 47 dias após o início dos sintomas. No entanto, manifestações clínicas acerca dessa presença prolongada do vírus nas fezes ainda não são bem esclarecidas.

No que concerne ao prognóstico desses pacientes, ainda é desconhecido. Contudo, as complicações e a necessidade de internação hospitalar, principalmente prolongada, contribuem para maiores taxas de mortalidade.

Com relação ao mecanismo dos sintomas gastrointestinais e sua associação com a Covid-19 (**Figura 16.1**), foi constatado que a proteína *spike* (S) do SARS-CoV-2 tem alta afinidade pela ECA2, permitindo a entrada do vírus na célula através deste receptor. A ECA2 é amplamente encontrada nas células epiteliais do intestino delgado humano e mais fortemente expressa nas células epiteliais do tipo II (YE *et al*., 2020). Além disso, a ECA2 desempenha um papel importante na regulação da inflamação intestinal e diarreia, além de regular diretamente a homeostase dos aminoácidos intestinais, a expressão de peptídeos antimicrobianos e a ecologia da microbiota intestinal.

Nesse contexto, a partir da invasão viral, há estímulos inflamatórios primários, com liberação de produtos microbianos e citocinas, que podem causar disbiose microbiana. Com isso, há liberação de mais citocinas, acarretando o aumento da inflamação sistêmica da Covid-19. Em conjunto, esses eventos podem iniciar uma reação imunológica que pode causar mais danos do que o próprio vírus (VILLAPOL, 2020).

Figura 16.1. Mecanismo de sintomas gastrointestinais em pacientes com Covid-19



Fonte: YE *et al*., 2020.

CONCLUSÃO

Dessa forma, a infecção pelo SARS-CoV-2 pode manifestar variados sintomas gastrointestinais, como náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal e hiporexia. Nesse contexto, foram identificadas MGI em mais de 30% dos pacientes com Covid-19 e verificou-se, com base nos estudos revisados, prevalência de

hiporexia seguida de diarreia nos pacientes infectados. Ademais, nota-se a associação dessas manifestações à gravidade do quadro, como nos quadros de dor abdominal e de lesão hepática.

Diante disso, foi evidenciado que as MGI mais comuns são a diarreia e a hiporexia, e que as MGI têm maior prevalência em mulheres. Ainda, é de suma importância ressaltar que os pacientes que manifestaram sintomas do trato gastrointestinal estão relacionados ao aumento da necessidade de internamentos em UTI. Portanto, faz-se necessária a observação de sintomas digestivos desde o surgimento da infecção, com o fito de minimizar a evolução desfavorável desses pacientes, evitando complicações e internações decorrentes da Covid-19.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALMEIDA, J.F.M. & CHEHTER, E.Z. COVID-19 and the gastrointestinal tract: what do we already know? Einstein, v. 18, eRW5909, 2020.

AMARAL, L.T.W. *et al*. Sintomas abdominais como manifestação inicial da COVID-19: uma série de casos. Einstein, v. 18, eRC5831, 2020.

LISBOA, C.S. *et al*. Manifestações gastrointestinais em pacientes com Covid-19. Brazilian Journal of Health Review, v. 4, p. 10620, 2021.

MANDAL, A. *et al.* Gastrointestinal manifestations in COVID-19 infection and its practical applications. Cureus, v. 12, 2020.

MAO, R. *et al*. Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. The Lancet Gastroenterology and Hepatology, v. 5, p. 667, 2020.

PAN, L. *et al*. Clinical characteristics of COVID-19 patients with digestive symptoms in Hubei, China: a descriptive, cross-sectional, multicenter study. American Journal of Gastroenterology, v. 115, p. 766, 2020

SURESH KUMAR, V.C. *et al.* Novelty in the gut: a systematic review and meta-analysis of the gastrointestinal manifestations of COVID-19. BMJ Open Gastroenterology, v. 7, 2020.

VILLAPOL, S. Gastrointestinal symptoms associated with COVID-19: impact on the gut microbiome. Translational Research, v. 226, p. 57, 2020.

YE, Q. *et al*. The mechanism and treatment of gastrointestinal symptoms in patients with COVID-19. American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology, v. 319, p. G245, 2020.

ZHANG, W. *et al.* Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. Emerging Microbes and Infections, v. 9, p. 386, 2020.

COVID-19:
A doença que movimentou a ciência
Edição 4

EDITORA PASTEUR

CAPÍTULO 17

LESÕES HEPÁTICAS E A COVID-19

PEDRO HENRIQUE ARAÚJO MARQUES[1]
MELISSA MACEDO PEIXOTO NASCIMENTO[1]
LUCAS ARRUDA MENDES[1]
GABRIELE CRUZ MONTEIRO[1]
JÚLIA MARTINS MARQUES ROCHA[1]
MARIA BEATRIZ ALVES DE AMORIM[1]
SOFIA GOMES CORREIA[1]
VINÍCIUS TAVARES MORAIS[1]
MARCUS VINICIUS SANTIAGO BARRETO SANTOS[1]
PEDRO HENRIQUE COSTA PINHEIRO[1]

1. *Discente – Medicina na Universidade de Fortaleza (UNIFOR).*

PALAVRAS-CHAVE
Covid-19; SARS-CoV-2; Fígado.

INTRODUÇÃO

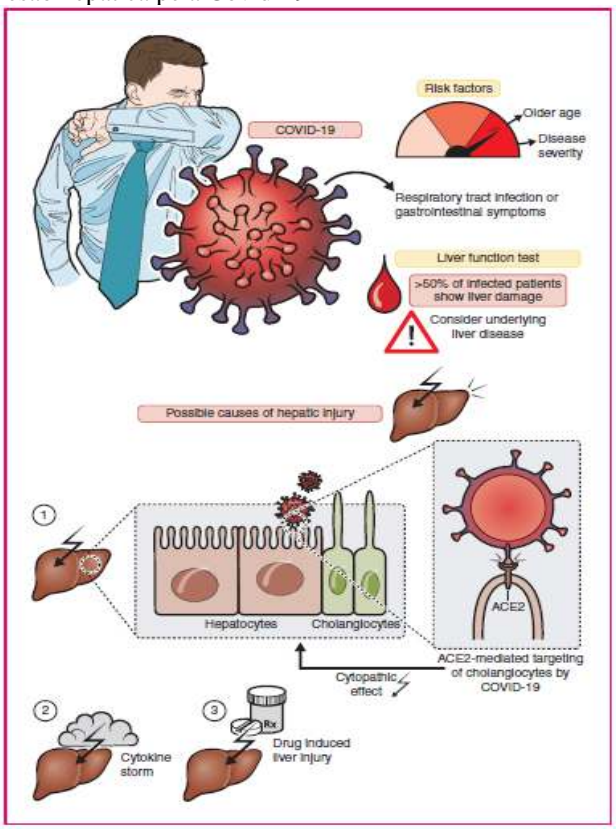
A pandemia do novo coronavírus (SARS-CoV-2) provocou diversos danos no contexto mundial, tornando-se uma questão de saúde pública responsável pelos óbitos de milhares de indivíduos nos mais diversos países. A Covid-19 ocasiona principalmente sintomas respiratórios, desde os mais leves, como tosse, dor torácica e anosmia, sendo capaz de levar à insuficiência respiratória aguda. Também é comum a presença de apenas sintomas inespecíficos, como febre, fadiga e adinamia, o que pode reduzir a procura por serviços de saúde (SAVIANO *et al*., 2021).

O coronavírus é um vírus RNA positivo responsável pela nova síndrome respiratória aguda grave devido à interação com a enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2), necessária para entrar na célula de destino, na qual o vírus se reproduz e causa a infecção de outras células do trato respiratório superior e do parênquima pulmonar, causando os mais diversos sinais e sintomas da doença. Em dezembro de 2019, os primeiros casos de Covid-19 foram comprovados na cidade de Wuhan, na China, sendo rapidamente disseminada para outros países do mundo, somando em abril de 2020, 2.251.633 casos confirmados e 154.329 mortes no mundo todo (ZHANG *et al*., 2020; WU & YANG, 2020).

Além dessa sintomatologia, tal patologia também foi responsável pelo agravamento de várias comorbidades e pelo desenvolvimento de lesões de órgãos-alvo, sendo mais comuns lesões renais, cardíacas, neurológicas e hepáticas. Acerca disso, o fígado é um órgão intimamente implicado nas funções metabólicas do organismo, cuja avaliação clínica é importante para o acompanhamento do quadro e otimização do tratamento, assim como análise da presença de danos hepáticos (SAVIANO *et al*., 2021; ZHANG *et al*., 2020).

A ECA2 apresenta-se como o receptor suscetível ao SARS-CoV-2, sendo expressa em 80% das células alveolares do pulmão, porém há uma grande expressão desses receptores ECA2 nos colangiócitos, permitindo que o fígado seja um alvo na infecção pelo coronavírus, logo, pode ser inferido que a lesão hepática pode ser induzida por danos às células do ducto biliar. Com isso, a lesão hepática em pacientes que contraíram a Covid-19 pode ocorrer tanto por infecção viral nas células do ducto biliar, bem como por injúria promovida por drogas, inflamação sistêmica atribuída à tempestade de citocinas ou por hipóxia associada a quadros de pneumonia (**Figura 17.1**) (JOTHIMANI *et al*., 2020; ALQAHTANI & SCHATTENBERG, 2020).

Figura 17.1. Características clínicas e fisiopatologia da lesão hepática pela Covid-19



Fonte: ALQAHTANI & SCHATTENBERG, 2020.

Testes anormais de função e de lesão hepática são comuns dentre os pacientes

hospitalizados com Covid-19, sendo hipoalbuminemia, elevação de gama-glutamiltransferase, discreto aumento das aminotransferases e hiperbilirrubinemia as alterações mais frequentemente observadas. Dados apontam que 2-11% dos pacientes que contraíram Covid-19 tinham comorbidades hepáticas prévias e que 14-53% dos casos evidenciaram níveis anormais de alanina aminotransferase (ALT) e de aspartato aminotransferase (AST) durante a evolução do quadro infeccioso, de modo que a prevalência de elevação nos valores de AST foram significativamente maiores entre os pacientes com quadros graves de Covid-19 (45,5%) quando comparados com aqueles com a forma branda da doença (15%). Logo, a injúria hepática parece ser mais prevalente nos quadros severos de Covid-19 do que nas formas mais moderadas da enfermidade (SAVIANO *et al.*, 2021; ZHANG *et al*., 2020; LEE *et al*., 2020).

Assim, o objetivo do presente estudo é esclarecer como o fígado é afetado pelo SARS-CoV-2, em lesões causadas pelo próprio vírus ou em patologias hepáticas pré-existentes.

MÉTODO

Para a elaboração do presente trabalho, classificado como revisão de literatura, foram levantados artigos originalmente na língua inglesa na base Pubmed a partir dos seguintes Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): ‘’Liver’’, ‘Covid-19’’ e “SARS-CoV-2”. Foi realizada uma análise de dados por meio de uma leitura exploratória e seletiva de estudos recuperados. Foram selecionados artigos que avaliaram as lesões hepáticas causadas pela infecção por Covid-19 ou a comparação de resposta à infecção pelo SARS-CoV-2 entre indivíduos com lesões hepáticas pré-existentes e pessoas sem lesões estruturais do fígado.

Estudos que não mencionaram a relação entre a infecção pelo coronavírus e lesões hepáticas ou que não demonstraram informações relevantes para a escrita deste trabalho foram excluídos.

Foram extraídos os seguintes dados dos estudos selecionados: autor, ano de publicação, região, alterações laboratoriais em pacientes com Covid-19, porcentagem de pacientes com alterações nos exames de enzimas hepáticas, relação de mortalidade entre pacientes hepatopatas crônicos e saudáveis e relação da gravidade da infecção pelo coronavírus com alterações de enzimas hepáticas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A partir da análise dos artigos, destaca-se dentre os principais resultados, a fonte da estimativa de 60% de pacientes cursando com alguma insuficiência hepática durante um caso de síndrome respiratória aguda grave (WU *et al*., 2021). É importante ressaltar a existência de maiores complicações hepáticas nos casos mais graves de Covid-19 por meio da sugestão de infecção viral por SARS-CoV-2 nas células hepáticas. Outros fatores também estão incluídos na possibilidade de complicações hepáticas, como injúrias hepáticas anteriores, imunossupressão e complicações de pneumonia.

Ademais, foi observada uma elevação anormal das aminotransferases em 14-53% dos casos, principalmente durante a fase sintomática da doença (ZHANG *et al*., 2020). Concluiu-se que a maior anormalidade dos níveis séricos das ASTs culminou em casos mais graves de Covid-19 e disfunções hepáticas visto que foi relatada uma prevalência de 45,5% de elevação das ASTs em pacientes com um curso mais grave da doença contra 15% em casos moderados (SAVIANO *et al.*, 2021).

Um estudo de Wuhan comparou as características laboratoriais de pacientes falecidos e não falecidos e demonstrou que os níveis de AST, ALT, Gama GT (GGT), fosfatase alcalina e bilirrubina foram maiores no grupo dos não sobreviventes, no qual 52% dos pacientes falecidos apresentaram AST elevada, enquanto apenas 16% dos sobreviventes apresentaram essa alteração (JOTHIMANI *et al.*, 2020).

Em uma grande pesquisa, incluindo mais de 17 milhões de casos, foi confirmado um aumento de risco no desfecho fatal da infecção pelo SARS-CoV-2 em pacientes com lesões hepáticas pré-existentes, demonstrando uma taxa de risco de 1,75 para o desfecho fatal relacionada à infecção pelo coronavírus (HERTA & BERG, 2021).

Um estudo demonstrou uma mortalidade consideravelmente maior em pacientes cirróticos com Covid-19 quando comparada a outro grupo de pacientes cirróticos com infecções bacterianas. Além disso, foi relatada uma mortalidade mais alta em pacientes cirróticos com Covid-19 (30%) quando comparados à mortalidade pela infecção pelo SARS-CoV-2 de um grupo controle de pacientes sem cirrose (13%). Ademais, a esteatose hepática não alcoólica foi associada a um risco aumentado de infecção mais grave pela Covid-19, demonstrado que entre pacientes com idade menor que 60 anos houve maior prevalência de doença severa (SAVIANO *et al*., 2021).

Em pacientes infectados cronicamente com o vírus da hepatite B (HBV), foi demonstrado que, durante a infecção pelo coronavírus, estes pacientes estão mais suscetíveis a desenvolver um quadro de hepatite severa devido à linfocitopenia causada pelo SARS-CoV-2, permitindo a replicação viral do HBV. No estudo de Wu *et al.* (2021), com 70 pacientes com Covid-19 e infecção pelo HBV, foram observados maior risco de lesão hepática, tendência de doença severa e anormalidades na coagulação, além do aumento na replicação viral durante a infecção pelo coronavírus (WU *et al*., 2021; SAVIANO *et al*., 2021).

A partir desses dados, foi observado que a anormalidade na função hepática está intimamente relacionada a uma maior gravidade e mortalidade em pacientes infectados pelo SARS-CoV-2. Os estudos analisados demonstraram a relação entre o aumento das aminotransferases e a gravidade da infecção pelo coronavírus, além de mortalidade elevada em pacientes com lesões hepáticas prévias, como na cirrose, na esteatose hepática não alcoólica e na hepatite B.

É importante observar o estado dos pacientes antes do acometimento pela Covid-19, principalmente pacientes com imunossupressão, com acometimento hepático e sobretudo infecções virais com vírus B. A AST mostrou-se um indicador relevante para a avaliação da função hepática na infecção por SARS-CoV-2 e seus acometimentos no fígado, uma vez que sua elevação é um prognóstico para acometimento moderado ou grave.

Pacientes cirróticos apresentaram um risco considerável em face ao acometimento pela doença, o que demanda maiores cuidados e manejo desses pacientes. Ainda, pacientes idosos com lesões hepáticas têm pior prognóstico e maior risco para cronificação ou piora da condição do paciente.

Maiores estudos ainda são necessários para avaliar métodos de proteção para pacientes com acometimento hepático, assim como seu tratamento. Níveis concretos de elevação e alteração dos exames precisam ser melhor definidos para identificação de risco.

CONCLUSÃO

Por fim, é possível inferir a relação entre a Covid-19 com o surgimento e agravamento de lesões no fígado, principal órgão responsável pelo metabolismo. A partir dos dados coletados, conclui-se que que essas alterações na função hepática possuem diversos mecanismos fisio-patológicos presentes, como o aumento anormal das aminotransferases e o aumento da expressão da enzima ECA2 nos colangiócitos, contribuindo para lesões do ducto biliar. Esses mecanismos estão intrinsecamente relacionados ao prejuízo da função hepática e ao agravamento de lesões hepáticas pré-estabelecidas relacionadas com o vírus SARS-CoV-2.

Além disso, o estudo descreveu que pacientes com lesões hepáticas pré-existentes possuem um risco elevado de pior prognóstico.

Portanto, deve ser dada uma certa importância para a avaliação da função hepática durante o seguimento do paciente infectado pelo SARS-CoV-2, pois condutas tomadas previa-mente podem evitar desfechos menos favoráveis. Novos estudos devem ser feitos para confirmar essa hipótese.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALQAHTANI, S.A. & SCHATTENBERG, J.M. Liver injury in COVID-19: the current evidence. United European Gastroenterology Journal, v. 8, p. 509, 2020.

JOTHIMANI, D. *et al.* COVID-19 and the liver. Journal of Hepatology, v. 73, p. 1231, 2020.

LEE, I-C. *et al*. Gastrointestinal and liver manifestations in patients with COVID-19. Chinese Medical Journal, v. 83, p. 521, 2020.

SAVIANO, A. *et al*. Liver Disease and coronavirus disease 2019: from pathogenesis to clinical care. Hepatology, v. 74, p. 1088, 2021.

HERTA, T. & BERG, T. COVID-19 and liver-lessons learned. Liver International - Official Journal of the International Association for the Study of the Liver, v. 41, 2021.

WU, J. *et al.* Liver diseases in COVID-19: etiology, treatment and prognosis. World Journal of Gastroenterology, v. 26, p. 2286, 2021.

WU, Z.H. & YANG, D.L. A meta-analysis of the impact of COVID-19 on liver dysfunction. European Journal of Medical Research, v. 25, p. 54, 2020.

ZHANG, C. *et al.* Liver injury in COVID-19: management and challenges. The Lancet - Gastroenterology & Hepatology, v. 5, p. 428, 2020.

COVID-19:
A doença que movimentou a ciência
Edição 4

EDITORA PASTEUR

CAPÍTULO 18

FENÔMENOS TROMBÓTICOS E SUA RELAÇÃO COM A VACINAÇÃO E A COVID-19: REVISÃO DE LITERATURA

MARIA BEATRIZ ALVES DE AMORIM[1]
MARIA LYS PINHEIRO BEZERRA[1]
CAROLINE FARIAS BARRETO DE MOURA[1]
BRUNO MARTINS MILHOMEM[1]
FRANCISCO TABAJARA E SILVA NETO[1]
GABRIEL PEIXOTO MAIA[1]
JÚLIA ALBUQUERQUE FEITOSA[1]
LUCAS DO VALE FARIAS FALCÃO[1]
MATHEUS MOREIRA CAVALCANTE[1]
VICTOR LUÍS CAVALCANTI DIAS[1]
VIVIANE DE SOUSA OLIVEIRA[1]

1. *Discente – Medicina na Universidade de Fortaleza (UNIFOR).*

PALAVRAS-CHAVE
Vacina; Trombose venosa; Covid-19.

INTRODUÇÃO

A Covid-19, doença causada pelo vírus SARS-CoV-2, é caracterizada principalmente pela síndrome respiratória aguda grave (SRAG). Foi descoberta em dezembro de 2019. em Wuhan, na China, e se disseminou rapidamente no ano de 2020 por todo o planeta, levando a milhões de mortes. Sua transmissão ocorre por gotículas maiores, frequentemente por contato próximo, compartilhamento de objetos ou contato com superfícies contaminadas, seguido de contato com a boca, nariz ou olhos, ou por aerossóis menores que ficam no ar, desencadeando uma maior taxa de transmissibilidade.

Estudos observaram complicações trombóticas em pessoas infectadas pelo vírus SARS-CoV-2. Essas complicações estão associadas a endoteliopatia e coagulopatia, tanto por mecanismos diretos quanto indiretos. A hipercoagulabilidade sanguínea foi atribuída ao desequilíbrio entre a reação inflamatória exacerbada e o aumento da atividade pró-coagulante, apoiados pela alta do fibrinogênio, D-dímero, fator VIII, fator de von Willebrand, prolongamento do tempo de protrombina e tempo de tromboplastina parcial ativada, o que contribui para a formação de trombos (ROSSI, 2020).

Fatores de risco como doenças cardiovasculares, idade avançada, hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, obesidade, história prévia de tromboembolismo venoso (TEV), doença pulmonar obstrutiva crônica, imunossupressão, trombofilias e níveis elevados de D-dímero estão relacionados a uma pior evolução clínica e ao aumento da mortalidade. Além disso, estudos relataram que desde o início do surto da Covid-19, pacientes hospitalizados com esse diagnóstico podem chegar a 85% de risco de TEV, mesmo com a profilaxia farmacológica (PORFIDIA *et al.*, 2020).

No que concerne aos sinais e sintomas, foram encontrados os achados de trombose periférica, como edema, rubor, hiperemia e dor em membros superiores ou inferiores, que podem levar a embolia pulmonar, com sintomas de dispneia, dor ou desconforto torácico, tosse com presença ou não de sangue, acidente vascular cerebral (AVC) e infarto agudo do miocárdio (IAM).

Foi evidenciado que os quadros de trombose por vacina têm semelhança clínica com a Trombocitopenia Induzida por Heparina, sendo chamada de Trombocitopenia Trombótica Induzida por Vacinação, mas que consiste em evento raro. No que diz respeito à vacina da Covid-19, pesquisas mostraram a ocorrência de poucos eventos trombóticos e, pela baixa frequência, não existem contraindicações para a vacinação. No entanto, levando em consideração que o risco após a Covid-19 é de aproximadamente oito vezes o relatado para as vacinas e cerca de 100 vezes maior em comparação com a taxa da população, os benefícios da imunização superam os riscos.

Deste modo, o objetivo do presente estudo é analisar e relatar as complicações de fenômenos trombóticos em pacientes com Covid-19, relacionando-as com os sintomas previamente descritos e fatores de risco, bem como com os efeitos adversos das vacinas.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão bibliográfica sistemática realizada no mês de fevereiro de 2022. Foram identificadas e estudadas temáticas com abordagem qualitativa e quantitativa sobre a ocorrência e o desenvolvimento de complicações trombóticas relacionadas à Covid-19 e sua vacinação, além da comparação entre tais ocorrências em vacinados e não vacinados, com base em artigos científicos.

As bases de dados utilizadas para levantamento de artigos para esta revisão foram as seguintes: *National Library of Medicine Institutes of Health* (PubMed), Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) e mecanismo de busca do Google Acadêmico. Os descritores de saúde utilizados de forma alternada ou combinada para filtrar e levantar estudos foram os seguintes: "Covid-19", "tromboembolismo", "vacinação".

Assim, foram selecionados 14 estudos nacionais e internacionais, dos quais dois foram publicados em 2020 e 12 em 2021. Destes, sete artigos avaliaram a correlação de eventos tromboembólicos com a Covid-19 e sete estudos analisaram tais eventos com a vacina contra a mesma doença.

Como critérios de inclusão foram utilizados artigos nas línguas portuguesa, espanhola e inglesa; de acesso livre; publicados a partir de 2019 (após o início da pandemia de Covid-19); e que contemplam os temas principais objetos deste estudo.

Já os critérios de exclusão foram: estudos sem metodologia definida, enviesados, duplicados, que não atendiam aos critérios de inclusão ou que não abrangiam adequadamente a temática proposta.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Covid-19 e fenômenos trombóticos

Dos 14 artigos selecionados, sete analisaram a relação entre o tromboembolismo e a Covid-19. O **Quadro 18.1** resume os principais dados de cada artigo. Foram utilizadas quatro revisões de literatura, dois estudos retrospectivos e um relato de caso nesta análise. Todos foram publicados entre 2020 e 2021 e em diferentes países do mundo.

Quadro 18.1. Estudos sobre fenômenos trombóticos x Covid-19

Artigo	Título	Autor e ano	Tipo de estudo	País do estudo
1	Infecção pelo SARS-CoV-2 e tromboembolismo pulmonar: comportamento pró-trombótico da COVID-19	Passos *et al.* (2020)	Relato de caso	Brasil
2	Tromboembolismo pulmonar durante la pandemia por SARS-CoV-2: características clínicas y radiológicas	García-Lledó *et al.* (2021)	Estudo retrospectivo	Espanha
3	Venous thromboembolism in patients with COVID-19: systematic review and meta-analysis	Porfidia *et al.* (2020)	Revisão de literatura	Itália
4	Venous thromboembolism, corticosteroids and COVID-19: a systematic review and meta-analysis	Sarfraz *et al.* (2021)	Revisão de literatura	Índia e Paquistão
5	Clinical characteristics and risk factors for symptomatic venous thromboembolism in hospitalized COVID-19 patients: a multicenter retrospective study	Li *et al.* (2021)	Estudo retrospectivo	China

6	Aspectos epidemiológicos sobre COVID-19 e a relação com trombose venosa em tempos de pandemia: uma revisão de literatura	Melo *et al*. (2021)	Revisão de literatura	Brasil
7	SARS-CoV-2 infection and pulmonary thromboembolism: importance of diagnostic imaging	Amorim *et al.* (2021)	Revisão de literatura	Brasil

Os estudos realizados para avaliar tromboembolismo em pacientes com Covid-19 demonstram uma íntima relação do desenvolvimento de processos trombóticos pela indução de inflamação e formação de trombose no local afetado.

Segundo Amorim *et al.* (2021), o vírus da Covid-19 produz uma excessiva inflamação juntamente de ativação plaquetária, disfunção endotelial e estase, causando, dessa forma, maior probabilidade de formação de doenças trombóticas. Essas doenças são mais frequentes nos pacientes com Covid-19 pela produção exacerbada de quimiocinas e substâncias inflamatórias em resposta ao processo inflamatório. Nesse estudo, os autores analisam, ainda, os exames de imagem mais solicitados para diagnosticar a doença, entre eles radiografia de tórax, tomografia e angiografia pulmonar. Entretanto, a angiografia de tórax por tomografía computarizada multidetectores (TCMD) é o principal exame solicitado para descartar o tromboembolismo pulmonar (TEP) nos pacientes com coronavírus. Utilizando-se desse exame, García-Lledó *et al.* (2021) analisaram a quantidade de angiotomografias solicitadas em um período para confirmação de tromboembolismo e obtiveram o resultado de que 5,7% dos pacientes foram diagnosticados. Assim, se observou uma maior incidência de TEP no período pandêmico juntamente ao período pandêmico, além de se perceber que a própria doença é fator de risco para eventos trombóticos.

No estudo de Melo *et al.* (2021), foi realizada uma revisão de literatura que concluiu que há fatores mais associados ao desenvolvimento de trombose nos pacientes com o vírus em questão, a exemplo de ser homem e possuir alterações laboratoriais como D-dímero e PCR elevados, leucocitose, enzimas hepáticas aumentadas, estado em ventilação mecânica prolongada, ser obeso e ter histórico de trombose. Acrescenta-se que não foram associados os aspectos sociais, raciais, econômicos e sociodemográficos a relação de trombose e Covid-19 nos indivíduos analisados.

Já na análise de Passos *et al.* (2020), é percebido que ainda são necessários mais estudos para confirmar quais os mecanismos fisiopatológicos de eventos tromboembólicos na infecção pelo SARS-CoV-2. No entanto, alguns estudos analisados constatam que a resposta inflamatória juntamente com a hipóxia causam alteração endotelial e aumento de fatores pró-coagulantes, de forma que se tenha doenças trombóticas.

Sarfraz *et al.* (2020) concluíram que o tromboembolismo venoso acontece em grande quantidade de pacientes hospitalizados pela Covid-19, sendo maior em indivíduos hospitalizados em unidades de terapia intensiva (UTI) do que em enfermaria, além de ter maior gravidade do que em pacientes com sepse ou choque séptico. Acrescenta-se que Li *et al.* (2021) também concluíram que há maior incidência em pacientes hospitalizados. Além disso, seu estudo também analisou os casos de TEP desenvolvidos em âmbito intra-hospitalar,

observando que o aumento de D-dímero nos primeiros dias de internação é um fator que indica maior probabilidade de TEV sintomático e possui maior taxa de mortalidade.

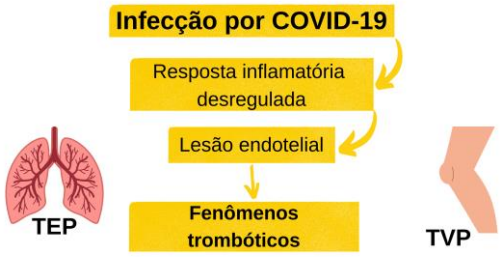
Porfidia *et al.* (2021) analisaram a relação de corticoterapia e TEV e observaram que baixas doses de corticoide eram mais benéficas que altas doses, que eram relacionadas ao aumento da mortalidade. No entanto, se teve como resultado também que a corticoterapia está relacionada a maior incidência de TEV, sendo necessário ter prudência com o uso em indivíduos com Covid-19.

Fisiopatologia dos fenômenos trombóticos na Covid-19

O SARS-CoV-2 pertence à família dos vírus *Coronaviridae* e possui quatro proteínas estruturais principais: as proteínas S, N, M e E (spike, nucleocapsídeo, membrana e envelope, respectivamente). Após a infecção viral, a proteína S realiza uma ligação com a enzima conversora de angiotensina II (ECA2), que atua como receptora na membrana da célula, permitindo a entrada do vírus. Devido à infecção, uma resposta imunológica desregulada é provocada, ocasionando dano tecidual com eventual trombose pulmonar (AMORIM *et al.*, 2021).

A infecção pelo SARS-CoV-2 relaciona-se ao desenvolvimento do tromboembolismo pulmonar devido à interação de diversos fatores, tais como: macrófagos, plaquetas, fatores de coagulação e relação com os níveis de D-dímero. As células mononucleares vão interagir com as plaquetas ativadas e com a cascata de coagulação, que, através da ligação trombina-fator tecidual com os receptores específicos, vai ativar as células inflamatórias e ocasionar a liberação de citocinas pró-inflamatórias, causando danos às vias normais da coagulação e interrompendo a fibrinólise. O vírus SARS-CoV-2 também pode causar o tromboembolismo indiretamente, seja por meio do agravo da doença ou causando hipóxia. Ambos os fatores podem levar os pacientes a eventos trombóticos (AMORIM *et al.*, 2021). A **Figura 18.1** representa um esquema simplificado da provável fisiopatologia da trombose no Covid-19.

Figura 18.1. Esquematização simplificada da fisiopatologia da trombose na Covid-19



Vacina contra Covid-19 e fenômenos trombóticos

O **Quadro 18.2** resume os sete estudos analisados sobre a vacina da Covid-19 e fenômenos trombóticos. Diferentemente dos estudos anteriores, estes foram todos publicados em 2021 e majoritariamente em diferentes lugares da Europa. Foram levantadas apenas duas revisões de literatura, sendo as demais pesquisas estudos retrospectivos.

Quadro 18.2. Estudos sobre fenômenos trombóticos x vacina da Covid-19

Artigo	Título	Autor e ano	Tipo de estudo	País do estudo
1	Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia and cerebral venous sinus thrombosis	Sharifian-Dorche *et al.* (2021)	Revisão de literatura	Estados Unidos

	post COVID-19 vaccination: a systematic review			
2	Risk of thrombocytopenia and thromboembolism after COVID-19 vaccination and SARS-CoV-2 positive testing: self-controlled case series study	Hippisley-Cox *et al.* (2021)	Série de casos	Reino Unido
3	Arterial events, venous thromboembolism, thrombocytopenia, and bleeding after vaccination with Oxford-AstraZeneca ChAdOx1-S in Denmark and Norway: population based cohort study	Pottegard *et al.* (2021)	Estudo de coorte	Dinamarca e Noruega
4	Cerebral venous sinus thrombosis in the U.S. population, after adenovirus-based SARS-CoV-2 vaccination, and after COVID-19	Bikdeli *et al.* (2021)	Estudo retrospectivo	Estados Unidos
5	Cerebral venous thrombosis after vaccination against COVID-19 in the UK: a multicentre cohort study	Perry *et al.* (2021)	Estudo de coorte	Reino Unido
6	First-dose ChAdOx1 and BNT162b2 COVID-19 vaccines and thrombocytopenic, thromboembolic and hemorrhagic events in Scotland	Simpson *et al.* (2021)	Estudo de coorte	Escócia
7	Thrombotic events and COVID-19 vaccines	Brazete *et al.* (2021)	Revisão de literatura	Portugal

Sob esse viés, observou-se que diversos estudos relataram aumento no número de casos de eventos trombóticos, com destaque para os pacientes vacinados com a ChAdOx1, produzida em parceria pela AstraZeneca e a Universidade de Oxford; a qual, segundo Pottegard *et al.* (2021), foi a utilizada em quase toda a população da Noruega e Dinamarca com idade inferior a 65 anos. Acrescenta-se que alguns estudos relataram um maior risco nos casos de contaminação anterior com o vírus da Covid-19. No entanto, é fundamental explicitar que em todas as produções foi exemplificado que os riscos de tais efeitos colaterais são bastante reduzidos, não devendo ser uma barreira para distribuição e vacinação da população.

Ademais, percebeu-se, a partir desses estudos, que os fatores de risco para essa complicação não são bem estabelecidos, pois há uma variância entre os sexos, idade e outras condições. Essa inconclusão pode ser relacionada ao número limitado de casos que alguns deles referiram.

Fisiopatologia dos fenômenos trombóticos na vacinação da Covid-19

As principais hipóteses para explicação sobre a fisiopatologia das tromboses e trombocitopenias induzidas por vacinação, envolvem o ataque por anticorpos IgG a proteínas plaquetárias, como o chamado “fator 4”, uma proteína com grande afinidade pela heparina que forma o complexo “heparina/fator-4-plaquetário”. Com a ação dos anticorpos sob essa proteína, pode ocorrer ativação plaquetária

intensa, aumentando gradativamente o risco de eventos trombóticos.

CONCLUSÃO

Levando-se em consideração esses aspectos, verifica-se que há um risco da Covid-19 cursar com um quadro pró-trombótico, sendo a TVP a principal forma de manifestação. Além disso, é de suma importância identificar que pacientes com fatores de risco para trombose, como obesidade, idade avançada, exames laboratoriais alterados, entre outros, podem se beneficiar com o uso preventivo e terapêutico de medicamentos antitrombóticos, sendo necessário o bom manejo desse paciente para uma rápida identificação da comorbidade a fim de obter maior efetividade na condução do problema. Entretanto, por se tratar de um estudo recente, os mecanismos do quadro trombótico em infectados por Covid-19 ainda não se encontram totalmente esclarecidos. Contudo, as análises avançam a cada instante, investigando toda a desregulação homeostática que esta doença ocasiona no corpo humano, para que haja a melhor conduta e o tratamento adequado para cada pessoa, com a finalidade de minimizar sequelas e óbitos diários.

No que se refere aos efeitos adversos relacionados à vacina, nota-se que uma parcela considerável de indivíduos não apresenta nenhuma reação. Entretanto, alguns efeitos colaterais podem ocorrer, principalmente sintomas leves, como febre baixa e dores musculares, em geral no local da aplicação, especialmente nos primeiros dias após a imunização. Essas reações são normais, esperadas e tendem a desaparecer espontaneamente após alguns dias.

Ademais, a vacinação tem proporcionado uma redução de casos graves, internações e óbitos pela Covid-19. Os artigos analisados na presente revisão encontraram que eventos trombóticos constituem uma complicação rara em indivíduos que receberam vacina contra a Covid-19, e, embora haja essa probabilidade mínima, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) recomenda a vacinação, pois seus benefícios superam os possíveis riscos, sendo a própria doença um fator de risco maior para a ocorrência de fenômenos trombóticos que a imunização.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMORIM, D. *et al.* SARS-CoV-2 infection and pulmonary thromboembolism: importance of diagnostic imaging. Reserch, Society and Development, v. 10, 2021.

BIKDELI, B. *et al.* Cerebral venous sinus thrombosis in the U.S. population, after adenovirus-based SARS-CoV-2 vaccination, and after COVID-19. Journal of the American College of Cardiology, v. 78, p. 408, 2021.

BRAZETE, C. *et al*. Thrombotic events and COVID-19 vaccines. The International Journal of Tuberculosis and Disease, v. 25, p. 701, 2021.

GARCÍA-LLEDÓ, A. *et al*. Tromboembolismo pulmonar durante la pandemia por SARS-CoV-2: características clínicas y radiológicas. Revista Clínica Española, jan. 2021.

HIPPISLEY-COX, J. *et al*. Risk of thrombocytopenia and thromboembolism after covid-19 vaccination and SARS-CoV-2 positive testing: self-controlled case series study. British Medical Journal, v. 374, 2021.

LI, J.-Y. *et al.* Clinical characteristics and risk factors for symptomatic venous thromboembolism in hospitalized COVID-19 patients: a multicenter retrospective study. Journal of Thrombosis and Haemostasis, v. 19, p. 1038, 2021.

MELO, A. *et al*. Aspectos epidemiológicos sobre COVID-19 e a relação com trombose venosa em tempos de pandemia: uma revisão de literatura. Revista Científica Multidisciplinar, v. 2, 2021.

PASSOS, H. *et al*. Infecção pelo SARS-CoV-2 e tromboembolismo pulmonar: comportamento pró-trombótico da COVID-19. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 115, p. 142, 2020.

PERRY, R. *et al*. Cerebral venous thrombosis after vaccination against COVID-19 in the UK: a multicentre cohort study. Lancet Journals, v. 398, p. 1147, 2021.

PORFIDIA, A. *et al*. Venous thromboembolism in patients with COVID-19: systematic review and meta-analysis. Thrombosis Research, v. 196, p. 67, 2020.

POTTEGARD, A. *et al.* Arterial events, venous thromboembolism, thrombocytopenia, and bleeding after vaccination with Oxford-AstraZeneca ChAdOx1-S in Denmark and Norway: population based cohort study. BMJ Journal, v. 373, 2021.

ROSSI, F.H. Tromboembolismo venoso em pacientes COVID-19. Jornal Vascular Brasileiro, v. 19, e20200107, 2020.

SARFRAZ, A. *et al*. Venous thromboembolism, corticosteroids and COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis, v. 27, 2021.

SHARIFIAN-DORCHE, M. *et al*. Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia and cerebral venous sinus thrombosis post COVID-19 vaccination: a systematic review. Journal of the Neurological Sciences, v. 428, p. 117607, 2021.

SIMPSON, C.R. *et al.* First-dose ChAdOx1 and BNT162b2 COVID-19 vaccines and thrombocytopenic, thromboembolic and hemorrhagic events in Scotland. Nature Medicine, v. 27, p. 1290, 2021.

COVID-19:
A doença que movimentou a ciência
Edição 4

EDITORA PASTEUR

CAPÍTULO 19

ASSOCIAÇÃO ENTRE OBESIDADE E COVID-19

DÉBORA D'AGOSTINI JORGE LISBOA[1]
GIULIA KREIN DA SILVA[2]
GILMAR ANTONIO FELARIO JÚNIOR[3]
MILENA URIARTE FAURO[4]
MARISA BASEGIO CARRETA DINIZ[5]
ANA CAROLINA BERTOLETTI DE MARCHI[6]

1. *Discente – Doutoranda do Programa de Envelhecimento Humano da Universidade de Passo Fundo, RS – Brasil, Fisioterapeuta, Coordenadora do Setor de Fisioterapia do Hospital de Clínicas de Passo Fundo, RS – Brasil, Docente do Curso de Fisioterapia da FASURGS, RS – Brasil.*
2. *Discente – Enfermagem da Universidade de Passo Fundo, RS – Brasil, estagiária do Serviço de Controle de Infecção Hospitalar do Hospital de Clínicas de Passo Fundo, RS – Brasil.*
3. *Enfermeiro Especialista MBA em Gestão e Controle de Infecção. Coordenador do Serviço de Controle de Infecção Hospitalar e Coordenador de Enfermagem do Hospital de Clínicas de Passo Fundo, RS – Brasil.*
4. *Discente – Mestranda do Programa de Envelhecimento Humano da Universidade de Passo Fundo, RS – Brasil, Nutricionista, graduada pela Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões - URI Erechim.*
5. *Enfermeira – Coordenadora do Setor de Ensino e Pesquisa do Hospital de Clínicas de Passo Fundo, RS – Brasil.*
6. *Docente – Coordenadora do Programa de Envelhecimento Humano da Universidade de Passo Fundo, RS – Brasil.*

PALAVRAS-CHAVE
Coronavírus; Obesidade; Comorbidade.

INTRODUÇÃO

O mundo está vivendo uma pandemia após a descoberta de uma nova doença causada pelo vírus SARS-CoV-2, conhecida como coronavírus ou Covid-19 (HALLAL *et al*., 2020). A transmissão ocorre por um patógeno altamente infeccioso causador de diversos distúrbios, entre eles a síndrome da angústia respiratória (SARS), que provoca maior gravidade da doença e aumento da mortalidade. A taxa de morbimortalidade é maior entre idosos ou indivíduos com outras comorbidades associadas, entre elas hipertensão, diabetes mellitus e obesidade (FAUCI *et al.*, 2020).

Esta nova doença foi constatada pela primeira vez em dezembro de 2019 na cidade de Wuhan, na China, e se disseminou rapidamente pelo mundo todo, causando uma grave crise sanitária e socioeconômica global (AQUINO *et al*., 2020; FAUCI *et al.*, 2020; HALLAL *et al.*, 2020; SOUSA *et al*., 2020; TRIGGLE *et al*., 2021). O poder de transmissão deste vírus é alto, ou seja, cada pessoa infectada pode contaminar outras duas pessoas, sendo que não está totalmente claro o poder de infectividade durante o período de sintomas mínimos ou nos indivíduos assintomáticos (AQUINO *et al*., 2020; FAUCI *et al.*, 2020; SOUSA *et al*., 2020).

Apesar da alta taxa de transmissibilidade que ocorre por meio do contato com gotículas de indivíduos infectados, a taxa de letalidade da doença é considerada baixa quando comparada com a de outros vírus (AQUINO *et al.*, 2020). Inicialmente, a forma de transmissão da doença não pôde ser bem definida, pois acreditava-se que mais de 60% dos indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2 apresentavam sintomas leves ou nenhum sintoma, porém podem transmitir a doença (AQUINO *et al*., 2020; HALLAL *et al*., 2020). Ainda que tenha sido desvendada a forma de transmissão do vírus e da resposta imune do mesmo, as preocupações com a reinfecção seguem produzindo dúvidas para a comunidade científica (TRIGGLE *et al*., 2021).

As pesquisas, até o momento, indicam que o Covid-19 é altamente heterogêneo, variando de assintomático e leve, moderado à grave (CHEN *et al*., 2021; TRIGGLE *et al*., 2021). Aproximadamente 20% dos infectados sofrem de doença grave que requer cuidados intensivos, com necessidade de suplementação de oxigênio e, às vezes, suporte ventilatório invasivo. Para os mesmos autores, existe descrição de sequelas respiratórias e neurológicas prolongadas, como comprometimento das funções pulmonares, disfunções neurológicas, perda do paladar e do olfato, neuropatias e disfunção da memória (TRIGGLE *et al*., 2021).

Alguns são os fatores determinantes da gravidade e progressão da doença, entre eles podemos destacar idade, sexo e comorbidades associadas (CHEN *et al*., 2021). Desta forma, como medida não farmacológica, com o intuito de reduzir a transmissão do vírus, frear a rápida evolução desta pandemia, garantir atendimento hospitalar aos doentes mais graves e diminuir o número de óbitos, especialmente entre a população obesa e idosa, muitos países optaram pela escolha do isolamento horizontal. Entretanto, é necessário o envolvimento de toda a sociedade (TEIXEIRA *et al*., 2020), com medidas para minimizar os riscos de transmissão como o isolamento social, higienização das mãos, adoção de etiqueta respiratória e uso de máscara facial. Essas medidas dependem de vários aspectos, principalmente, socioeconômicos, culturais, políticos e de saúde de cada cidade, estado e país, o que as torna mais ou menos eficazes (AQUINO *et al.*, 2020; TEIXEIRA *et al*., 2020).

Neste sentido, objetivou-se, com esta revisão de literatura, pesquisar a relação entre obesidade e outras comorbidades no desfecho dos

pacientes com o diagnóstico confirmado para Covid-19.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão realizada no período de março de 2020 a março de 2022 nas bases PubMed, LILACS, Medline e SciELO via Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Procedeu-se à pesquisa por meio dos descritores: *Obesidade*, *Coronavírus, Mortalidade, Comorbidade*. Desta busca foram encontrados 3.339 artigos.

Foram considerados os seguintes critérios de inclusão: artigos escritos nas línguas inglesa, portuguesa ou espanhola, publicados no período de 2019 a 2022, com adultos maiores de 19 anos. Foram excluídos artigos duplicados, escritos em outras línguas, disponibilizados na forma de resumo, fora do período descrito, que não abordavam o tema proposto e não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após a seleção foi possível avaliar na íntegra 43 artigos que abordavam o tema proposto e se enquadravam nos critérios de inclusão e exclusão.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Nos últimos dois anos muitas são as pequisas envolvendo a busca por respostas após a descoberta da Covid-19, em 2019, na cidade de Wuhan, na China. Vários são os artigos encontrados na literatura científica abordando o tema proposto.

A pandemia de Covid-19 trouxe muitos desafios para a sociedade médica. Esta doença se espalhou rapidamente por todo o mundo, principalmente em países desenvolvidos, onde a prevalência de obesidade é acentuada (DE AMICIS *et al*., 2021). A repercussão da pandemia especialmente associada a obesidade pode criar um novo desafio à saúde. A obesidade é uma doença crônica que leva a um risco aumentado de mortalidade e morbidade (HERRERA & LESMES, 2021).

A fisiopatologia da obesidade provoca aumento de angiotensinogênio (produzido pelo tecido adiposo), que eleva os níveis de angiotensina 2 (Ang 2). Por se ligar à enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2), o SARS-CoV-2 reduz o metabolismo da Ang 2, levando ao desequilíbrio do sistema. Níveis elevados de Ang 2 fazem com que ocorra vasoconstrição pulmonar e inflamação, contribuindo para lesão pulmonar aguda. A representação de ACE2 no tecido adiposo é maior do que no pulmão, que é considerado um dos órgãos mais afetados pela Covid-19. Além disso, pode tornar os adipócitos mais vulneráveis à infecção por SARS-CoV-2 e um reservatório viral, enquanto a transdiferenciação de lipofibroblastos pulmonares em miofibroblastos contribui para o desenvolvimento de fibrose pulmonar. Sendo assim, é provável que a obesidade influencie na gravidade do Covid-19 e prolongue o tempo em que o indivíduo fica com o vírus (KRUGLIKOV & SCHERER, 2020; SANCHIS-GOMAR *et al*., 2020).

Portanto, a obesidade provoca uma desregulação do sistema imunológico devido ao estado pró-inflamatório de baixo grau que compromete sua capacidade de responder à infecção respiratória por SARS-CoV-2, causando um agravamento da doença (HERRERA & LESMES, 2021).

Consequentemente, a obesidade leva ao aumento dos níveis de citocinas pró-inflamatórias de baixo grau circulantes (leptina, interleucina-6, fator de necrose tumoral, e outros), as quais podem provocar uma desregulação do sistema imunológico, afetar os brônquios e parênquima pulmonar, produzindo um agravamento da doença e contribuindo para o aumento de morbidade relacionada a infecção

por SARS-CoV-2 (HERRERA & LESMES, 2021; SANCHIS-GOMAR *et al.*, 2020).

A aplicabilidade de agonistas de PPARy (tiazolidinedionas – TZDs) e metformina como terapia adjuvante aos pacientes com Covid-19 pode reduzir o desenvolvimento de fibrose pulmonar e consequentemente amenizar a gravidade da doença. Em relação aos TZDs, a maior preocupação é em relação ao ganho de peso. Essa terapia pode ser benéfica para diabéticos tipo 2, por exemplo. Porém, é crucial que haja monitorização por profissionais devido ao aumento da sensibilidade à insulina (KRUGLIKOV & SCHERER, 2020).

A alta prevalência de doenças preexistentes como pressão alta, doenças cardiovasculares, diabetes e doenças respiratórias crônicas em pacientes com síndrome respiratória aguda grave (SRAG) por SARS-CoV-2 caracteriza maior gravidade da infecção, especialmente quando associada aos obesos graves (DE AMICIS *et al*., 2021; LEÓN-PEDROZA *et al*., 2021). Entretanto, a função biológica do tecido adiposo na manutenção da infecção por SARS-CoV-2 ainda não está totalmente desvendada, embora esta associação tenha uma relevância clínica (DE AMICIS *et al*., 2021; LANDECHO *et al*., 2021).

A SRAG causada pelo Covid-19 é uma ameaça que diminui a expectativa de vida, principalmente em indivíduos obesos (LANDECHO *et al*., 2021), devido ao risco aumentado de mortalidade (FERRANDO *et al*., 2020).

Outra doença que está intimamente associada a obesidade é a síndrome metabólica (SM) que pode aumentar o risco de doenças cardiovasculares e diabetes tipo 2, hipertensão e dislipidemia, devido a anormalidades metabólicas, inflamatórias e pró-trombóticas (LEÓN-PEDROZA *et al*., 2021).

Esses fatores estão ligados a piora do prognóstico, sendo que os riscos de morte quase dobram em comparação aos pacientes sem componentes da SM, independentemente da idade e sexo (LEÓN-PEDROZA *et al*., 2021; SATTAR *et al*., 2020). Entretanto, esta associação foi mais forte em indivíduos com menos de 70 anos quando comparados àqueles com idade superior, assim como em indivíduos não-caucasianos durante a pandemia (SATTAR *et al*., 2020). No estudo de Barbosa *et al.* (2020) os idosos brasileiros pretos e mais pobres vivenciam o processo de envelhecimento com risco aumentado da doença. Dados semelhantes foram observados na população dos Estados Unidos, onde foi detectado mais de 70% das mortes por Covid-19 na população negra.

No Brasil, foram observadas maior proporção de casos e de óbitos em idosos nos estados do Pará (22,36%) e do Rio Grande do Sul (84,44%) e menores proporções nos estados da Bahia (3,90%) e do Amazonas (37,66%). Os resultados deste estudo apontam que entre os estados brasileiros houve correlação entre a taxa de incidência e de mortalidade de idosos e a cor da pele (BARBOSA *et al*., 2020).

Neste sentido, pacientes obesos infectados pelo vírus SARS-CoV-2 apresentam um risco elevado de cuidados intensivos, ventilação mecânica invasiva e aumento da mortalidade, sendo responsáveis por até 60% da letalidade (LEÓN-PEDROZA *et al*., 2021).

Considerando que parte significativa de casos da doença evoluem de forma desfavorável, a pandemia de SARS-CoV-2 tem um grande impacto a nível mundial (SANTOS *et al*., 2021), evidenciando aspectos importantes a serem priorizados na saúde pública (LEÓN-PEDROZA *et al*., 2021). Outro ponto observado nos estudos foi que os idosos brasileiros tem maior taxa de mortalidade por Covid-19 (BARBOSA *et al*., 2020). Para os autores, isto

se justifica pela dificuldade dos idosos de manter o isolamento social sem prejuízo laboral e financeiro, o uso frequente de transporte público, o número elevado de moradores no mesmo domicílio e o acesso falho ao saneamento básico e à saúde.

Enfim, a obesidade é considerada um fator de risco para maior gravidade e pior prognóstico nos pacientes com Covid-19. A inflamação do tecido adiposo causada pela obesidade e seus efeitos no sistema imune exercem um papel fundamental na patogênese da infecção por Covid-19. Estes pacientes necessitam de monitorização cuidadosa, a fim de reduzir a morbidade e mortalidade (KRUGLIKOV & SCHERER, 2020).

CONCLUSÃO

Os artigos revisados mostram que a obesidade leva ao aumento dos níveis de citocinas pró-inflamatórias circulantes, as quais podem prejudicar a resposta imunológica, afetar os brônquios e parênquima pulmonar, contribuindo para o aumento de morbidade nos indivíduos obesos acometidos pela Covid-19. Finalmente, conclui-se que a obesidade associada a outras comorbidades é considerada um fator de risco para pior prognóstico nos pacientes infectados. Neste sentido, os pacientes que possuem obesidade associada a outras comorbidades têm maiores chances de ir para unidades de terapia intensiva (UTI) e evoluir a óbito quando comparados com aqueles indivíduos que não possuem estes fatores de risco.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AQUINO, E.M.L. *et al*. Social distancing measures to control the COVID-19 pandemic: potential impacts and challenges in Brazil. Ciencia e Saude Coletiva, v. 25, p. 2423, 2020.

BARBOSA, I.R. *et al*. Incidência e mortalidade por COVID-19 na população idosa brasileira e sua relação com indicadores contextuais: um estudo ecológico. Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia., v. 23, p. 200171, 2020.

CHEN, Y. *et al*. Aging in COVID-19: vulnerability, immunity and intervention. Ageing Research Reviews, v. 64, 2021.

DE AMICIS, R. *et al*. Patients with severe obesity during the COVID-19 pandemic: how to maintain an adequate multidisciplinary nutritional rehabilitation program? Obesity Facts, v. 14, p. 205, 2021.

FAUCI, A.S. *et al*. Covid-19 - Navigating the uncharted. New England Journal of Medicine, v. 382, p. 1268, 2020.

FERRANDO, C. *et al*. Clinical features, ventilatory management, and outcome of ARDS caused by COVID-19 are similar to other causes of ARDS. Intensive Care Medicine, v. 46, p. 2200, 2020.

HALLAL, P.C. *et al.* Evolução da prevalência de infecção por COVID-19 no Rio Grande do Sul, Brasil: inquéritos sorológicos seriados. Ciência e Saúde Coletiva, v. 25, p. 2395, 2020.

HERRERA, M.A.R. & LESMES, I.B. Obesity in the COVID era: a global health challenge. Endocrinilogía, Diabetes y Nutrición, v. 68, p. 123, 2021.

KRUGLIKOV, I.L. & SCHERER, P.E. The role of adipocytes and adipocyte-like cells in the severity of COVID-19 infections. Obesity, v. 28, p. 1187, 2020.

LANDECHO, M.F. *et al*. Obesity as an adipose tissue dysfunction disease and a risk factor for infections: Covid-19 as a case study. European Journal of Internal Medicine, v. 91, p. 3, 2021.

LEÓN-PEDROZA, J.I. *et al*. Impact of metabolic syndrome in the clinical outcome of disease by SARS-CoV-2. Archives of Medical Research, v. 52, p. 738, 2021.

SANCHIS-GOMAR, F. *et al*. Obesity and outcomes in COVID-19: when an epidemic and pandemic collide. Mayo Clinic Proceedings, v. 95, p. 1445, 2020.

SANTOS, R.S. *et al*. Obesidad y SARS-CoV-2: consideraciones sobre la cirugía bariátrica y recomendaciones para el inicio de la actividad quirúrgica. Cirugía Española, v. 99, p. 4, 2021.

SATTAR, N. *et al*. BMI and future risk for COVID-19 infection and death across sex, age and ethnicity: preliminary findings from UK biobank. Diabetes and Metabolic Syndrome - Clinical Research and Reviews, v. 14, p. 1149, 2020.

SOUSA, G.J.B. *et al*. Estimation and prediction of COVID-19 cases in Brazilian metropolises. Revista Latino-Americana de Enfermagem, v. 28, e3345, 2020.

TEIXEIRA, F.A. *et al.* A evolução da Covid-19 e incidência nos óbitos da população idosa. Revista Brasileira de Administração Científica, v. 11, 2020.

TRIGGLE, C.R. *et al*. A comprehensive review of viral characteristics, transmission, pathophysiology, immune response, and management of SARS-CoV-2 and COVID-19 as a basis for controlling the pandemic. Frontiers in Immunology, v. 12, 2021.

COVID-19:
A doença que movimentou a ciência
Edição 4

EDITORA PASTEUR

CAPÍTULO 20

COVID-19 E SUAS CONSEQUÊNCIAS PSICOLÓGICAS EM DIVERSAS FASES DA VIDA

EDUARDA CRISTINA DIEL[1]
KARINE FELIPE MARTINS[1]
ISADORA ROSA MAIA[1]
VICTOR FERREIRA BORGES DE SOUSA[1]
VICTOR PINTO COSTA[1]
IZA EDUARDA GARCIA CABRAL[1]
BIANCA GABRIELLE FERREIRA MORAIS[1]
SARAH GRACE ALVES TRAVASSO[1]
VINÍCIUS OLIVEIRA GONÇALVES[1]
YAGO PHYLIPE ARRUDA DE OLIVEIRA[1]
ALICIANE ALVES SILVA TOLEDO[2]
RICARDO SILVA TAVARES[3]

1. *Discente – Medicina do Centro Universitário de Goiatuba - UNICERRADO.*
2. *Docente – Língua estrangeira do Let's Talk.*
3. *Docente – Medicina do Centro Universitário de Goiatuba - UNICERRADO.*

PALAVRAS-CHAVE
Covid-19; Estágios do ciclo da vida; Saúde mental.

INTRODUÇÃO

A pandemia provocada pela doença do Covid-19 está marcada na história mundial por seus diversos danos psicológicos e/ou fisiológicos. Tudo iniciou no ano de 2019 com os primeiros sintomas, perpassando isolamentos sociais com cuidados mais intensos e trazendo novos hábitos e costumes (OSWALDO-CRUZ, 2020).

O isolamento social somado a inúmeras perdas traz consequências para a saúde mental da população, além das consequências que a própria doença pode causar, tais como: problemas cardíacos, respiratórios, psicológicos, entre outros. As pessoas sentem medo, insegurança, confusão, raiva, ansiedade e solidão, o que pode gerar estresse e até depressão (GAMEIRO, 2020).

Segundo Orgaz (2020), os fatores que mais estressam as pessoas em isolamento são as incertezas sobre a duração da pandemia, o medo de ser infectado e/ou perder alguém, o tédio ao ficar somente em casa e os problemas financeiros que podem gerar frustração.

Com o decorrer da pandemia, aulas foram suspensas, cargas horárias de trabalho foram reduzidas ou o comércio fechou por completo, transportes públicos foram paralisados e aglomerações proibidas. O convívio diário entre família na mesma casa aumentou, a inserção em faculdades mais concorridas fora afetada, rituais funerários foram reduzidos ou até proibidos, principalmente quando vítima de Covid-19. Consequentemente, diferentes fases da vida são afetadas de diferentes maneiras, as crianças, os adultos e os idosos experienciaram mudanças, sendo algumas gravemente preocupantes (OSWALDO-CRUZ, 2020).

Situações de extrema mudança sem uma boa adaptação pode provocar alto nível de ansiedade, quadro de depressão, abuso de substâncias, irritabilidade e estresse pós-traumático (MARI & OQUENDO, 2020; LJUNGMAN *et al*., 2020). A incerteza e o sentimento de desproteção devido a pandemia geram consequências expressas de diferentes formas, como o sofrimento e os sintomas psicopatológicos (OSWALDO-CRUZ, 2020).

Em uma visão ampliada, de acordo com Joel Birman, médico psiquiatra e psicanalista, a pandemia pelo Covid-19 é considerada e entendida em dimensões, sendo elas “o vírus, que tem uma dimensão eminentemente biológica; a pandemia propriamente dita, que tem uma dimensão sanitária, econômica, social e até mesmo política e a dimensão das singularidades, que fica em primeiro plano na questão clínica”. Dessa forma, percebe-se a grandeza de suas respostas e reflexos na sociedade por tempo indeterminado (OSWALDO-CRUZ, 2020).

Nesse estudo objetiva-se identificar as diversas consequências de cunho psicológico durante a pandemia de Covid-19.

MÉTODO

Para a elaboração do presente estudo, foi realizada uma pesquisa qualitativa exploratória de revisão integrativa da literatura, a qual utilizou-se para levantamento nas bases de dados SciELO (Scientific Electronic Library Online), LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), Google Acadêmico e MEDLINE (Medical Literature Analysis and Retrieval System online).

Os critérios de inclusão para a presente revisão foram: trabalhos publicados em português e inglês; disponíveis nas bases de dados selecionadas; publicados no período compreendido entre os anos de 2020 e 2021. Os descritores utilizados foram: Covid-19; Estágios do Ciclo de Vida; Saúde Mental. Os critérios de exclusão foram: trabalhos não disponibilizados

na íntegra. A amostra final desta revisão integrativa foi constituída por 13 artigos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A Covid-19 consiste em uma doença respiratória aguda grave cujos sintomas envolvidos são febre, tosse seca, fadiga, dor de cabeça, redução do paladar e olfato, diarreia, falta de ar intensa, dores no corpo e pneumonia grave que pode culminar em óbito. O vírus SARS-CoV-2, agente etiológico da Covid-19, disseminou-se com extrema rapidez por todos os continentes desde dezembro de 2019 e, por isso, a doença foi rapidamente considerada uma pandemia pela Organização Mundial da Saúde (OMS). Considerando que a transmissão do patógeno não ocorre apenas através de gotículas expelidas pelos infectados, mas também pelo contato com secreções respiratórias, superfícies e equipamentos contaminados, tornou-se necessário adotar o isolamento social a fim de conter a propagação viral (SANTOS *et al*., 2020).

Essa medida contribuiu de modo significativo para a redução dos efeitos do vírus na saúde física da população, visto que impediu a rápida disseminação do SARS-CoV-2 pelo mundo. Em contrapartida, os efeitos a curto e longo prazo na saúde mental dos indivíduos, tornou-se uma preocupação para a saúde pública. Afinal, conforme a Covid-19 se propaga, os períodos de isolamento são prolongados, gerando sentimentos como raiva, solidão e emoções negativas (OLIVEIRA *et al.*, 2021). Além disso, o medo de ser contaminado, o tédio, as informações insuficientes, a preocupação com a situação financeira e a frustração quanto à incerteza do fim da pandemia, somados aos sentimentos desencadeados pelo isolamento social, afetam a saúde mental de crianças, jovens, adultos e idosos (SANTOS *et al*., 2020).

A pandemia da Covid-19 repercutiu direta e indiretamente na saúde física e mental de crianças e adolescentes. As repercussões diretas incluem a própria contaminação pelo vírus, o que gera maior preocupação nos pacientes portadores de comorbidades, enquanto as repercussões indiretas relacionam-se ao próprio isolamento social, como ansiedade, estresse e sedentarismo. O aumento do uso de telas, a irritabilidade, a queda do desempenho escolar, o prejuízo na rotina de sono, a tristeza e a angústia são algumas alterações comportamentais que sinalizam esses danos na saúde das crianças e adolescentes. Essa nova maneira de agir, bem como os sentimentos negativos, resultam da modificação na rotina, devido ao fechamento de escolas e à ausência de contato físico com amigos e familiares (ROCHA *et al.*, 2021).

É importante ressaltar que o desenvolvimento humano é resultado da interação entre indivíduo e ambiente sociocultural, portanto, ao longo do processo de desenvolvimento e descobrimento de cada indivíduo é necessário o apoio de outros seres humanos. Ainda na infância, o primeiro contato com o meio social a fim de iniciar esse processo de aprendizado, ocorre através da família, a qual auxilia desde o desenvolvimento da linguagem até as condutas sociais. Em seguida, durante a idade escolar, a criança inicia as atividades escolares, que permitem a manutenção da cultura, o intercâmbio cultural, formação de cidadãos críticos, ampliação de relacionamentos interpessoais e criação de laços por meio da socialização (DUTRA *et al.*, 2020).

Diante disso, constata-se que a formação social e subjetiva de crianças e jovens depende da associação entre vivências familiares e ensinamentos escolares. Como a situação atual exige isolamento social, cabe aos pais providenciarem um ambiente educacional e de interação social aos filhos que amenize os

efeitos negativos no desenvolvimento e saúde de crianças e adolescentes (DUTRA *et al.*, 2020). Algumas estratégias que podem ser empreendidas para driblar tais efeitos envolvem aprimoramento da comunicação entre pais e filhos, expressão de sentimentos, organização da rotina diária, supervisão do uso de celulares e programação de atividades físicas e lazer (ROCHA *et al.*, 2021).

Um estudo transversal, cujos dados foram obtidos através da pesquisa "ConVid – Pesquisa de Comportamentos", revela os efeitos da pandemia Covid-19 na vida da população adulta. Segundo os resultados da pesquisa, 40% dos adultos brasileiros apresentaram sentimentos de tristeza/depressão constantemente e 50% deles alegaram sensação frequente de ansiedade e nervosismo. Ademais, dentre aqueles que não foram afetados por problemas de sono, mais de 40% desenvolveram e quase 50% dos que já foram atingidos tiveram o quadro agravado após a pandemia. Adultos jovens, mulheres e indivíduos com diagnóstico prévio de depressão tiveram maior prevalência dos sentimentos de tristeza, ansiedade e problemas do sono. Isso pode ser explicado pelo surgimento de estressores com o início da pandemia, como solidão devido ao isolamento social, medo do contágio pelo SARS-CoV-2, crise econômica e futuro incerto (BARROS *et al.*, 2020).

Nota-se que o atual cenário da Covid-19 acarreta desconforto em todas as fases da vida, mas principalmente durante a terceira idade, uma vez que tanto a saúde física, quanto a saúde mental dos idosos podem sofrer mais fortemente os efeitos da pandemia (OLIVEIRA *et al.*, 2021). Embora as medidas aplicadas para evitar a disseminação viral sejam eficazes para impedir os danos físicos, elas interferem de modo negativo na saúde mental dos idosos, visto que promovem uma readequação de comportamentos que podem gerar danos psicológicos. Dentre os fatores que têm contribuído para o surgimento dos transtornos mentais, cita-se a vulnerabilidade dos idosos ao SARS-CoV-2, o isolamento social e o excesso de informações negativas (MONTEIRO *et al.*, 2021).

O idoso apresentam maior vulnerabilidade ao vírus em comparação às demais faixas etárias, haja vista que ao longo do processo de envelhecimento ocorre não só um declínio das atividades do sistema imunológico, mas também maior suscetibilidade a doenças crônicas (MONTEIRO *et al.*, 2021). Consequentemente, a população idosa apresenta maior taxa de mortalidade, o que confirma o potencial risco da Covid-19 para terceira idade (MOREIRA & SOUSA, 2021). Diante da constatação que os indivíduos com idade superior a 60 anos pertencem ao grupo de risco, surge uma série de problemas psicológicos nos idosos em decorrência do medo de contaminação e agravamento de seu quadro de saúde (OLIVEIRA *et al.*, 2021).

Por apresentarem maior vulnerabilidade ao SARS-CoV-2, os idosos foram aconselhados a permanecerem em suas residências desde o início da pandemia, a fim de reduzir as chances de contaminação pelo vírus (MONTEIRO *et al.*, 2021). Contudo, ao passo que as taxas de transmissão viral continuam elevadas, o período de isolamento se estende e, por conseguinte, a solidão, a raiva e os sentimentos negativos abalam a saúde mental dos idosos. Isto posto, os resultados desse isolamento social e da quarentena na vida da população idosa incluem ansiedade, depressão, sentimento de solidão, alterações do sono, declínio cognitivo, perda de autonomia, fragilidade, tristeza, abuso, violência, luto antecipado, entre outros (MOREIRA & SOUSA, 2021).

Além disso, com o isolamento social, a televisão e o rádio tornaram-se não só a principal

forma de entretenimento, mas também de informação. Com isso, garantir a saúde mental dos idosos passou a ser um desafio, já que a mídia veicula notícias negativas sobre a situação da pandemia de forma constante, o que causa angústia e prejuízos ao bem-estar mental. Como a população da terceira idade é considerada mais vulnerável às alterações emocionais e comportamentais, ao se conectarem aos canais de notícias ficam sujeitos a um excesso de informações negativas que potencializa as chances de desenvolvimento de transtorno psicológico (MOREIRA & SOUSA, 2021).

CONCLUSÃO

Assim, são necessárias estratégias de promoção do bem-estar mental não apenas durante a pandemia da Covid-19, mas também após esse período, a fim de reduzir suas influências negativas na saúde mental e auxiliar a população a se adequar às mudanças e lidar com as perdas. Essas estratégias devem incluir: equipes multidisciplinares de saúde mental, atualizações claras sobre a pandemia e serviços de consultoria psicológica via telessaúde.

O conjunto das medidas citadas gera benefícios significativos à população, uma vez que minimiza os efeitos do isolamento social na saúde mental e previne transtornos mentais (PEREIRA *et al.*, 2020).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BARROS, M.B.A. *et al.* Relato de tristeza/depressão, nervosismo/ansiedade e problemas de sono na população adulta brasileira durante a pandemia de COVID-19. Epidemiologia e Serviços de Saúde, Brasília, v. 29, 2020.

DUTRA, J.L.C. *et al.* Os efeitos da pandemia de COVID-19 na saúde mental das crianças. Pedagogia em Ação, v. 13, p. 293, 2020.

GAMEIRO, N. Coronavírus e saúde mental. Fiocruz, 14 abr. 2020. Disponível em: https://www.fiocruzbrasilia.fiocruz.br/coronavirus-e-saude-mental-tire-suas-duvidas-aqui/. Acesso em: 04 ago. 2021.

LJUNGMAN, P. *et al.* O desafio do COVID-19 e do transplante de células hematopoéticas; Recomendações EBMT para o gerenciamento de receptores de transplante de células hematopoéticas, seus doadores e pacientes submetidos à terapia com células T CAR. Transplante de Medula Óssea, v. 55, p. 2071, 2020.

MARI, J.J. & OQUENDO, M.A. Consequências para a saúde mental do COVID-19: a próxima pandemia global. Tendências em Psiquiatria e Psicoterapia, v. 42, p. 219, 2020.

MONTEIRO, I.V.L. *et al.* Idosos e saúde mental: impactos da pandemia COVID-19. Brazilian Journal of Health Review, v. 4, p. 6050, 2021.

MOREIRA, E.M.F. & SOUSA, M.N.A. Olhares sobre o impacto do isolamento social à saúde mental do idoso. Journal of Medicine and Health Promotion, v. 6, p. 234, 2021.

OLIVEIRA, V.V. *et al.* Impactos do isolamento social na saúde mental de idosos durante a pandemia pela Covid-19. Brazilian Journal of Health Review, v. 4, p. 3718, 2021.

ORGAZ, C.J. Coronavírus: o efeito psicológico da quarentena forçada para tentar conter a covid-19. BBC News, 9 mar. 2020. Disponível em: https://www.bbc.com/portuguese/geral-51800944. Acesso em: 04 ago. 2021.

OSWALDO-CRUZ, E. O impacto da pandemia da covid-19 na saúde mental. Academia Brasileira de Ciências, 15 jun. 2020. Disponível em: http://www.abc.org.br/2020/06/15/o-impacto-da-pandemia-na-saude-mental/. Acesso em: 04 jul. 2021.

PEREIRA, M.D. *et al.* A pandemia de COVID-19, o isolamento social, consequências na saúde mental e estratégias de enfrentamento: uma revisão integrativa. Research, Society and Development, v. 9, 2020.

ROCHA, M.F.A. *et al.* O impacto da pandemia do covid-19 na saúde infanto-juvenil: um estudo transversal. Brazilian Journal of Health Review, v. 4, p. 3483, 2021.

SANTOS, S.S. *et al.* Isolamento social: um olhar a saúde mental de idosos durante a pandemia do COVID-19. Research, Society and Development, v. 9, 2020.

COVID-19:
A doença que movimentou a ciência
Edição 4

EDITORA PASTEUR

CAPÍTULO 21

INFECÇÃO PELO SARS-COV-2 E INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO: RELATO DE CASO DAS COMPLICAÇÕES TROMBOEMBÓLICAS ARTERIAIS

ALICE MIRANE MALTA CARRIJO[1]
MARCELA GOMES DE SOUZA[1]
JULIA SILVA MARRA[1]
VICTOR PEREIRA CHAVES[2]
JOÃO LUCAS O'CONNELL[3]

1. *Discente – Medicina da Universidade Federal de Uberlândia (UFU).*
2. *Residente de Gastroenterologia e Endoscopia – Universidade Federal de Uberlândia (UFU).*
3. *Docente de Clínica Médica – Universidade Federal de Uberlândia (UFU).*

PALAVRAS-CHAVE
Infecções por coronavírus; Trombose coronária; Infarto do miocárdio

INTRODUÇÃO

A doença do novo coronavírus 19 (Covid-19) é uma moléstia infecciosa capaz de comprometer inúmeros sistemas orgânicos, não se restringindo à clássica apresentação da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) (KERMANI-ALGHORAISHI, 2021). Há relatos na literatura evidenciando sua ação danosa sobre o sistema cardiovascular por lesões diretas como a agressão inflamatória sobre o miocárdio ou coronárias, desequilíbrio entre oferta e demanda ou trombogênese, incluindo complicações tromboembólicas venosas e arteriais (SILVEIRA *et al*., 2021; KERMANI-ALGHORAISHI, 2021; ZADOW *et al*., 2020).

Relata-se um caso de uma paciente infectada pelo coronavírus 2 da SRAG (SARS-CoV-2) com complicações cardiovasculares, mesmo na ausência de predisposições ateroscleróticas e lipídicas.

DESCRIÇÃO DO CASO

Mulher, 40 anos, negra, hipertensa (uso de losartana e espirolactona), obesa e portadora de síndrome dos ovários policísticos (SOP). No 13º dia de sintomas da Covid-19, confirmada por RT-PCR, apresentou-se ao pronto socorro com dor paraesternal em queimação irradiada para o membro superior esquerdo, iniciada após esforço leve, sem melhora ao repouso, associada a náuseas e vômitos. Na admissão, encontrava-se estável hemodinamicamente, eupneica, com boa saturação em ar ambiente e crepitações em bases pulmonares (Killip II), mantendo quadro álgico refratário às medidas instituídas.

O eletrocardiograma (ECG) admissional evidenciou ritmo sinusal, presença de zona elétrica inativa anterior extensa e supradesnivelamento do segmento ST nas derivações V2-V5 (**Figura 21.1**). Solicitado perfil de enzimas cardíacas (que se elevaram). Iniciado o protocolo de infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST (IAMCSST) e indicado cineangiocoronariografia emergencial. Verificada oclusão total e ostial de artéria descendente anterior (ADA), com alta carga trombótica associada. Identificada imagem sugestiva de trombo intracoronário associado à estenose importante em segmento proximal de artéria circunflexa (ACX) (**Figura 21.2**). A ventriculografia apresentou acinesia anterior do ventrículo esquerdo e disfunção contrátil global importante.

Figura 21.1. Eletrocardiograma admissional, ritmo sinusal, zona elétrica inativa anterior extensa, elevação do segmento ST em derivações V2-V5 e depressão em derivações DII, DIII e aVF

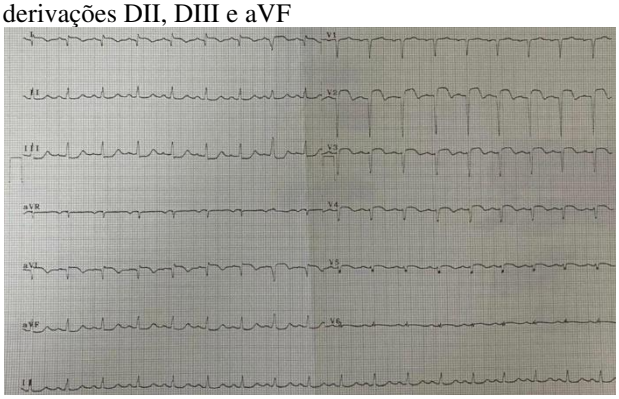


Figura 21.2. Cineangiocoronariografia, oclusão total da ADA e presença de imagem sugestiva de trombo em óstio, associado à estenose importante em ACX

Submetida à angioplastia transluminal coronária com implante de um stent farmacológico em ADA e angioplastia por balão em ACX, sem intercorrências, mantendo fluxo TIMI III após procedimento (**Figuras 21.3a** e **21.3b**). Fez uso de inibidor da glicoproteína IIb/IIIa por 48h devido à presença de alta carga trombótica em ADA e ACX ao exame. Após quatro dias internada, sem recorrência de precordialgia e estável hemodinamicamente, recebeu alta com manutenção da medicação e seguimento ambulatorial.

Figura 21.3. A. Angioplastia da ADA, restabelecimento do fluxo coronário TIMI III. **B.** Expansão da luz de ADA após o implante de stent farmacológico, melhora angiográfica importante de ACX após angioplastia por balão.

DISCUSSÃO

O SARS-CoV-2 utiliza a glicoproteína estrutural *spike* do seu envelope para infectar as células humanas, as quais possuem como receptor de entrada a enzima conversora de angiotensina-2 (ECA2) (SILVEIRA *et al*., 2021). Os principais sintomas respiratórios da Covid-19 são justificados pela maior expressão dos receptores de ECA2 nas células das vias aéreas inferiores, fato que facilita a ligação do vírus e, consequentemente, sua replicação (ZADOW *et al*., 2020). A disseminação do SARS-CoV-2 se estende às demais células que expressam a ECA2. Inclusive, a infecção viral nas células vasculares e cardíacas faz parte da cascata fisiopatológica da Covid-19 capaz de induzir uma Síndrome Coronariana Aguda (SCA) e aumentar a morbimortalidade associada à doença (SILVEIRA *et al*., 2021; KERMANI-ALGHORAISHI, 2021).

Em casos leves, a resposta imune é ativada eficientemente e contém a replicação do SARS-CoV-2 (SILVEIRA *et al*., 2021). Contudo, aqueles mais graves estão associados a um desequilíbrio na imunidade antiviral e anormalidades na coagulação, como aumento do tempo da protrombina, tromboplastina parcial ativada, dímero-D, trombocitopenia e ativação do fibrinogênio, que caracterizam um estado de hipercoagulação associados a um pior prognóstico (SILVEIRA *et al*., 2021; ZADOW *et al*., 2020).

No contexto de doença aterosclerótica crônica, uma infecção viral pode ocasionar um IAM através da vasoconstrição, dos altos níveis de citocinas pró-inflamatórias sistêmicas e do estresse biomecânico que induzem a ruptura da placa aterosclerótica (KERMANI-ALGHORAISHI, 2021; KWONG *et al.*, 2018). Ademais, as infecções criam um ambiente trombogênico devido a ativação plaquetária e disfunção endotelial (LODIGIANI *et al*., 2020), fato que também pode ser observado em casos graves da Covid-19, em que uma "tempestade de citocinas" implica em desequilíbrio no sistema hematológico (KWONG *et al*., 2018; LODIGIANI *et al*., 2020; ZADOW *et al.,* 2020). Esse cenário corrobora a ocorrência de complicações trombóticas: tromboembolismo arterial, venoso e coagulação intravascular disseminada (SILVEIRA *et al*., 2021; ZADOW *et al*., 2020).

Outra hipótese já documentada refere-se ao aumento da demanda metabólica ocasionada por uma infecção viral que, consequentemente, induz hipoxemia, hipotensão ou algum estresse no sistema vascular que leva ao desenvolvimento de um trombo oclusivo e, então, a uma SCA (KWONG *et al*., 2018). Aqui,

não seria necessária uma doença aterosclerótica prévia (KWONG *et al*., 2018) e o estado pró-inflamatório e pró-trombótico relacionado à Covid-19 atuaria como fator desencadeador da trombose coronária (KERMANI-ALGHORAISHI, 2021).

Ressalta-se que a paciente é portadora de SOP, uma condição clínica que possui relação com biomarcadores proteicos descritos em casos graves da Covid-19, como aumento da agregação plaquetária e diminuição da atividade fibrinolítica plasmática (MOIN *et al*., 2020). A obesidade, também observada, atua em sinergismo com disfunções imunológicas, maior suscetibilidade a infecções e processos inflamatórios, favorecendo ainda mais complicações cardiovasculares em pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 (SILVEIRA *et al*., 2021). O IAMCSST, descrito aqui, é uma das manifestações tromboembólicas mais dramáticas que podem acontecer no curso da Covid-19 (KERMANI-ALGHORAISHI, 2021).

A relação entre infecções respiratórias virais e trombose arterial, especialmente a SCA, já foi descrita (KWONG *et al.,* 2018) em casos de pacientes com influenza e pneumonia viral (KERMANI-ALGHORAISHI, 2021). Entretanto, a estimativa do risco de complicações tromboembólicas ainda é preliminar nos casos da Covid-19 (KERMANI-ALGHORAISHI, 2021; LODIGIANI *et al*., 2020) e depende das estratégias farmacológicas preventivas e diagnósticas de cada local (LODIGIANI *et al*., 2020). Nesse caso, a taxa de ocorrência desses eventos, arteriais e venosos foi de 8% em um hospital na Itália, mesmo com o uso de profilaxia anticoagulante (KERMANI-ALGHORAISHI, 2021). A evidência de trombose é comum em pacientes graves da Covid-19 (CANTADOR *et al*., 2020; CAPACCIONE *et al*., 2021). Ainda, outros achados demonstram uma taxa de incidência de 1% quando restringem apenas aos eventos trombóticos arteriais sistêmicos, como a SCA (CANTADOR *et al*., 2020). Sabe-se ainda, que a taxa de mortalidade de pacientes com Covid-19 que sofrem um evento arterial pode chegar a 28,6% (CANTADOR *et al*., 2020).

A profilaxia anticoagulante tem sido empregada, uma vez que a ocorrência de eventos trombóticos contribui para a gravidade da Covid-19 (CAPACCIONE *et al*., 2021; KERMANI-ALGHORAISHI, 2021; ZADOW *et al*., 2020). Utiliza-se a administração de heparina de baixo peso molecular ou não fracionada. Acredita-se que a heparina pode, inclusive, reduzir a inflamação sistêmica e pulmonar e, consequentemente, limitar a invasão viral (LODIGIANI *et al*., 2020). Diretrizes clínicas recomendam o uso de anticoagulantes em pacientes de alto risco (CAPACCIONE *et al*., 2021).

O diagnóstico da SCA no paciente com Covid-19 baseia-se em clínica sugestiva, alterações eletrocardiográficas ou elevação de marcadores cardíacos (KERMANI-ALGHORAISHI, 2021). Este último traduz lesão miocárdica aguda e associa-se a um pior prognóstico (KERMANI-ALGHORAISHI, 2021). Destaca-se a cineangiocoronariografia, recomendada como teste diagnóstico confirmatório principal após o ECG (KERMANI-ALGHORAISHI, 2021; LODIGIANI *et al*., 2020).

O principal desafio médico no manejo de paciente com Covid-19 que evoluem com SCA é a escolha do método de tratamento, que depende da disponibilidade de laboratórios de cateterismo ou de condições satisfatórias para a transferência dos pacientes (KERMANI-ALGHORAISHI, 2021). Em geral, pacientes com SCA necessitam de tratamento devido ao risco clínico envolvido, com destaque para IAMCSST, como no presente caso, em que uma

abordagem intervencionista imediata é indicada (KERMANI-ALGHORAISHI, 2021).

Conforme diretrizes europeias e americanas, a intervenção coronária percutânea primária (ICP) deve ser o método de escolha preferencial para paciente com IAMCSST e Covid-19. Ele deve ser realizado, idealmente, em menos de 120 minutos após a chegada ao hospital (KERMANI-ALGHORAISHI, 2021). A recanalização mecânica do vaso é geralmente obtida através da angioplastia por balão, com posterior implante de stent para melhor expansão da sua luz. Alto volume de trombos e risco de no-reflow após ICP indicam necessidade de trombectomia aspirativa, e/ou o uso de antiplaquetários injetáveis (inibidores de glicoproteína IIb/IIIa, durante o procedimento ou 24-48 horas após) (KERMANI-ALGHORAISHI, 2021). A terapia fibrinolítica também pode ser indicada com boa resposta terapêutica, preferível dependendo do risco de contaminação da doença e das condições locais de adequada proteção da equipe (KERMANI-ALGHORAISHI, 2021).

CONCLUSÃO

As complicações da Covid-19 não se restringem à SRAG e à falência respiratória. A infecção pode evoluir com IAM e outras complicações cardiovasculares, que também levam a desfechos desfavoráveis (MOIN *et al.*, 2020). O presente relato corrobora dados científicos acerca desta doença desafiadora, pois ilustra uma complicação cardíaca grave intimamente relacionada a infecção viral, já que a paciente não apresentava evidências prévias de aterosclerose.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

CANTADOR, E. *et al*. Incidence and consequences of systemic arterial thrombotic events in COVID-19 patients. Journal of Thrombosis and Thrombolysis, v. 50, p. 543, 2020.

CAPACCIONE, K.M. *et al*. Acute myocardial infarction secondary to COVID-19 infection: A case report and review of the literature. Clinical Imaging, v. 72, p. 178, 2021.

KERMANI-ALGHORAISHI, M. A review of coronary artery thrombosis: a new challenging finding in COVID-19 patients and ST-elevation myocardial infarction. Current Problems in Cardiology, v. 46, p. 100744, 2021.

KWONG, J.C. *et al*. Acute myocardial infarction after laboratory-confirmed influenza infection. New England Journal of Medicine, v. 378, p. 345, 2018.

LODIGIANI, C. *et al*. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. Thrombosis Research, v. 191, p. 9, 2020.

MOIN, A.S.M. *et al*. COVID-19 biomarkers for severity mapped to polycystic ovary syndrome. Journal of Translational Medicine, v. 18, 2020.

SILVEIRA, M.P. *et al*. Physical exercise as a tool to help the immune system against COVID-19: an integrative review of the current literature. Clinical and Experimental Medicine, v. 21, p. 15, 2021.

ZADOW, E.K. *et al*. Coronavirus (COVID-19), coagulation, and exercise: interactions that may influence health outcomes. In: FAVALORO, E.L., editor. Seminars in thrombosis and hemostasis. New York: Thieme Medical Publishers, 2020.

COVID-19:
A doença que movimentou a ciência
Edição 4

EDITORA PASTEUR

CAPÍTULO 22

O SUS E A PANDEMIA DE COVID-19: OS DESAFIOS DO FINANCIAMENTO DAS POLÍTICAS DE SAÚDE EM MOMENTOS DE CRISE SANITÁRIA

ADRIANA DUARTE DE SOUZA CARVALHO DA SILVA[1]
KAREN BETIN MIRANDA[2]
VICTÓRIA LOUISE ANENETE DE SOUZA QUEIROZ[2]

1. *Docente – Departamento de Medicina do Centro Universitário Claretiano.*
2. *Discente – Medicina do Centro Universitário Claretiano.*

PALAVRAS-CHAVE
Covid-19; Políticas públicas; Crise sanitária.

INTRODUÇÃO

Acirrados debates acerca dos desafios do financiamento de políticas públicas enfrentados pelo Sistema Único de Saúde (SUS) transcorrem desde sua criação. Mesmo que considerado diante da esfera global como um dos maiores e mais complexos sistemas de saúde pública do mundo e desde que foi promulgado na Constituição da República Federativa do Brasil, em 1988, o SUS, que tem por objetivo garantir a todo cidadão brasileiro acesso integral, universal e equânime a serviços de saúde, enfrenta obstáculos acerca de seu financiamento. Contexto este agravado pela pandemia de Covid-2019, que reforça a necessidade de entender e discutir quais são os desafios enfrentados durante uma crise sanitária.

O SUS garante o direito social e constitucional à saúde por meio da organização de serviços públicos de saúde de forma universal e sem contribuição direta por cada serviço prestado. É feito através de políticas públicas de saúde, que vão desde a atenção básica até tratamentos mais complexos, como cirurgias e quimioterapia. Todos esses serviços públicos de saúde são concretizados por meio de dinheiro público obtido por meio da arrecadação tributária.

No início de 2020, quando o novo coronavírus se disseminou pelo território brasileiro, permaneceram complexos os desafios para a consolidação da coordenação e das estruturas de comando, bem como a dificuldade de articulação entre diferentes organizações e competências gestoras no controle da Covid-19. Nesse contexto, tornou-se extremamente necessário que políticas econômicas e de saúde fossem revistas e que um orçamento fosse destinado para o enfrentamento dessa crise sanitária.

A presente pesquisa tem por objetivo discutir esses obstáculos por meio de uma revisão de literatura baseada em artigos e legislações acerca dos desafios do financiamento das políticas de saúde enfrentados pelo SUS em momentos de crise sanitária, frente à Covid-2019 e da análise de fontes primárias obtidas por meio da Lei de Acesso à Informação.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa realizada no período de agosto de 2021 e março de 2022, por meio de pesquisas nas bases de dados SciELO, PubMed e Medline e de análise de fontes primárias, obtidas por meio da Lei de Acesso à Informação, acerca dos desafios do financiamento das políticas de saúde enfrentados pelo SUS em momentos de crise sanitária frente à Covid-2019. Foram utilizados os descritores: SUS, Pandemia, Financiamento, Covid-19, Saúde, Gestão, Desafios. Desta busca foram recuperados 30 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas inglês e português; publicados no período de 2020 a 2022; que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa; estudos dos tipos revisão e meta-análises; e disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: informações duplicadas; que não abordavam diretamente a proposta estudada; e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após a aplicação dos critérios de seleção restaram 21 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, por meio de tabelas, e divididos em categorias temáticas abordando: O Sistema Único de Saúde (SUS); Pandemia de Covid-19; Atitudes tomadas pelo Estado para o enfrentamento da pandemia; Painel de Compras Covid-19.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O Sistema Único de Saúde (SUS)

Considerado o maior sistema público de saúde do mundo, o Sistema Único de Saúde (SUS) configura uma grande conquista para o povo brasileiro. Frasão (2021), através do Ministério da Saúde, afirma que o sistema é garantido pela Constituição Federal de 1988 e por meio da Lei nº 8.080/1990, sendo o único sistema de saúde pública do mundo que atende mais de 190 milhões de pessoas.

No Título VIII – Da Ordem Social, no Capítulo II – Da Seguridade Social e na Seção II – Da Saúde, encontra-se o artigo 196, que dispõe:

"[...] a saúde é um direito de todos e dever do Estado, garantido mediante políticas sociais e econômicas que visem à redução do risco de doença e de outros agravos e ao acesso universal e igualitário às ações e serviços para sua promoção, proteção e recuperação" (BRASIL, 1988).

Os direitos à saúde estavam garantidos, no entanto a verba para provê-los não. O SUS experimentou diversos mecanismos de financiamento ao longo desses 34 anos e, com isso, vivenciou dificuldades para atingir o volume de recursos necessários à melhoria dos serviços ofertados à população, convivendo com períodos de incertezas e sem fontes estáveis de financiamento em um cenário de crises políticas e econômicas.

O financiamento do SUS é proporcionado através dos impostos dos cidadãos que geram os recursos próprios das esferas governamentais e de outras fontes suplementares de financiamento, adequadamente contemplados no orçamento da seguridade social. A Emenda Constitucional nº 29, em 13 de setembro de 2000, estabeleceu valores mínimos que a União, os estados, o Distrito Federal e os municípios aplicariam, anualmente, em ações e serviços públicos de Saúde. "Estados e municípios ficaram obrigados a destinar às ações de Saúde o mínimo de 12% e 15% de suas receitas. O Distrito Federal utiliza os dois percentuais, dependendo do tipo de receita" (BRASIL & OPAS, 2013).

A definição da participação da União no financiamento do SUS foi contemplada no artigo 5º da Lei nº 141/2012, que diz:

"A União aplicará, anualmente, em ações e serviços públicos de saúde, o montante correspondente ao valor empenhado no exercício financeiro anterior, apurado nos termos desta Lei Complementar, acrescido de, no mínimo, o percentual correspondente à variação nominal do Produto Interno Bruto (PIB) ocorrida no ano anterior ao da lei orçamentária anual."

Atualmente, o setor público investe em torno de 3,6% do PIB em saúde, quando deveria investir pelo menos 6% – percentual aproximado que outros países, com sistemas semelhantes, gastam com ações de Saúde (Siops) (BRASIL & OPAS, 2013).

Fundo Nacional da Saúde (FNS)

O sistema de financiamento da saúde pública funciona por meio de blocos, na modalidade fundo a fundo, do Fundo Nacional da Saúde (FNS), para os respectivos fundos de saúde entre os estados e municípios. Anteriormente eram seis blocos, que foram sintetizados em dois: o de Custeio das ações e serviços e o de Investimento na rede de serviços públicos. Os recursos que compõem cada bloco devem ser aplicados nas despesas referentes a ele mesmo e de acordo com a portaria que originou o repasse, portanto, é vedado o remanejamento de valores entre os blocos e, diante da sobra de algum valor, devem ser mantidos em aplicação financeira de resgate

automático até a sua data de utilização (BRASIL, 2017).

Esse sistema implicou na ausência de liberdade de ação administrativa, resultando em dificuldades para a gestão dos recursos no enfrentamento da pandemia. No início, era vedado o uso de recursos recebidos no bloco de custeio para adequação da estrutura já existente e qualquer modificação deveria ser custeada com montantes do bloco de investimento. De acordo com dados do FNS (2020), o valor disponibilizado foi de R$9,5 bilhões para o custeio das ações de enfrentamento da pandemia.

Esse valor foi direcionado integralmente ao bloco de custeio, logo os gastos com as adaptações do aparelho de saúde já existentes ficaram reduzidos, além da escassez de recursos a má administração dele, principalmente no âmbito do governo federal. Além disso, a lentidão da execução orçamentária e do repasse, exigidos no cenário de urgência em saúde pública, é de responsabilidade da União.

Pandemia de Covid-19

É de conhecimento público que a pandemia gerada pela Covid-19 representa uma das maiores crises sanitárias em escala mundial enfrentada no último século com diversos fatores que contribuíram para o agravamento dessa situação, um conjunto de fatores que envolve a rápida disseminação do vírus, a falta de informações sobre ele e a incerteza dos possíveis cursos que a doença poderia levar. No Brasil, esses desafios se apresentam ainda maiores, além dos fatores citados, pois existe um cenário de extensa desigualdade social e demográfica, populações em condições precárias de habitação e saneamento, situações de aglomeração, além da alta prevalência de doenças crônicas. Enfatizando a necessidade de se estabelecer um sistema de informação unificado e ágil com ações padronizadas.

Essa necessidade foi prejudicada por tamanha crise de coordenação, principalmente no âmbito federativo. Os desafios enfrentados pelo SUS acerca do financiamento de políticas públicas desde sua criação foram consideravelmente agravados, além do evento pandêmico da Covid-19, por um cenário de instabilidade política, econômica e social vivenciados pelo país. Diante desse contexto, foi evidenciado um conjunto de fatores responsáveis por corroborar esse agravamento, dentre eles, entraves de articulação intergovernamental; indefinição e sobreposição de atribuições e funções; dificuldades de execução e integração de ações e serviços em tempo oportuno; protagonismo de alguns governos e negligência e omissão de outros; insuficiente transparência e informações contraditórias sobre a pandemia (LIMA *et al*., 2020).

Ressalta-se que o principal agravante enfrentado acerca dos desafios do financiamento de políticas públicas enfrentados pelo SUS refere a gestão ineficiente das três esferas governamentais e administração do custeio, bem como as divergências entre a coordenação e os embates entre o presidente da República, governadores e prefeitos, prejudicando a capacidade de resposta do Estado a crise. Três principais temáticas permeiam a discussão do tema, a falta de integração entre áreas da política pública e da articulação entre governos, principalmente em relação a esfera federal, as desigualdades econômicas e sociais vivenciadas o país e o cenário de intensa tensão política (SANTOS *et al.*, 2020).

A falta de integração entre áreas da política pública e da articulação entre governos para o desenvolvimento de medidas mais efetivas aos danos sociais, econômicos e sanitários gerados pela Covid-19 geram um processo decisório

complexo e assimétrico, com desigualdades, dificuldades administrativas e forte dependência política e financeira de estados e municípios em relação ao governo federal com predomínio de uma cultura política centralizadora (LIMA *et al*., 2020).

Dentro do contexto vivenciado, o poder Executivo Federal recebe destaque frente aos demais poderes de Estado por conta de sua ampla autoridade jurisdicional da União e limitações do exercício de poder de veto das unidades subnacionais nas arenas nacionais (LIMA *et al*., 2020). Dentro de uma perspectiva histórica, ao analisar a trajetória do SUS no país, as divergências entre o governo federal e os entes subnacionais sempre foram claras, já que o financiamento é assumido de forma desigual entre eles.

Desde sua criação o mandamento constitucional que delimitava os recursos mínimos foi desprezado e apenas posteriormente, por meio da Emenda Constitucional nº 29 em 2000 (EC29), foi estabelecido participação mínima entre eles. Ficou estabelecido 12% para os estados, 15% para os municípios e Distrito Federal, 12% e 15% de acordo com a natureza da receita, se de base estadual ou municipal, respectivamente. Além disso, para a União ficou definida como aplicação mínima o valor empenhado no ano anterior, acrescido da variação nominal do Produto Interno Bruto (PIB) (FERNANDES & PEREIRA, 2020).

No entanto, ao longo dos anos observou-se um expressivo aumento da participação dos municípios em relação a diminuição da participação federal. Para agravar o quadro, o Congresso aprovou a Emenda Constitucional nº 95, emenda do teto de gastos, que congela a despesa primária da União e sua aplicação mínima nas Ações e Serviços Públicos de Saúde (ASPS) até o ano de 2036, gerando uma perda de recursos estimada em cerca de R$ 22,2 bilhões entre os anos de 2018 e 2020 (SANTOS *et al*., 2020). Isto ocasionou a escassez de recursos que seriam necessários para ampliação do financiamento do SUS, principalmente no cenário de crise sanitária vivenciado.

Nesse contexto, os desafios acerca do financiamento do SUS foram consideravelmente agravados pelo evento pandêmico da Covid-19 o que revela que, apesar da disponibilidade mesmo que escassa de recursos, os maiores desafios enfrentados são em relação à gestão ineficiente e administração do custeio.

Outro ponto importante também descrito na literatura, refere-se as desigualdades socioespaciais que assolam o vasto território brasileiro com discrepâncias de norte ao sul do país que se expressam em diferentes dimensões, em termos de indicadores econômicos, sociais, acesso à infraestrutura e serviços de saúde (BARRETO *et al*., 2020).

Mesmo que o SUS esteja em constante processo de expansão, ainda persistem discrepâncias frente à concentração de serviços de saúde de maior complexidade nas regiões e cidades de maior dinamismo econômico do país em comparação às unidades de terapia intensiva do Sudeste e do Norte do país, por exemplo.

Por fim, o terceiro ponto inclui a intensificação das tensões políticas no contexto atual após as divergências de projetos políticos e conflitos partidários que se agravaram no período de 2014 a 2016. O Ministério da Saúde teve um papel importante, principalmente graças à mobilização para a organização do sistema de vigilância epidemiológica sob a coordenação da Secretaria de Vigilância Sanitária e com a participação da Fundação Oswaldo Cruz, órgão vinculado ao Ministério da Saúde. Em março de 2020, o Congresso Nacional aprovou dotações orçamentárias e vários governos estaduais e municipais adotaram estratégias de resposta relacionadas ao distanciamento social, medidas

de fortalecimento dos sistemas econômicos, sociais e de saúde (LIMA *et al*., 2020).

No entanto, a partir de abril de 2020, aumentaram as dificuldades de articulação dentro do governo federal, envolvendo duas trocas de ministros da saúde, com repercussão na composição da equipe, e as diferenças de posicionamento entre as três esferas governamentais, a comunidade científica e os demais grupos sociais sobre as medidas de enfrentamento da pandemia, o que dificultou a articulação de esforços para combatê-la.

Em qualquer emergência sanitária, estratégias e instrumentos de coordenação visam criar coerência entre políticas e ações, de modo a reduzir discrepâncias. As incompatibilidades vivenciadas durante a pandemia da Covid-19 entre atos e discursos levaram a Justiça Federal a decidir que os estados e os municípios têm autonomia para determinar medidas fundamentais frente à pandemia, como no caso das medidas de isolamento, gerando enormes desafios à coordenação de políticas públicas e do SUS.

Assim, tornou-se insuficiente o enfrentamento à pandemia sem uma articulação eficaz com o governo federal. Em um país tão extenso e marcado por forte desigualdade, a coordenação de políticas entre os governos federal, estaduais e municipais é fundamental para intensificar a resposta do Estado à emergência sanitária, preservando-se do prolongamento da pandemia e suas consequências nos âmbitos econômico, social e humanitário.

Gastos com políticas públicas

Os gastos com políticas públicas de saúde por parte do governo vêm ganhando destaque nos últimos anos, especialmente com o avanço da Covid-19. Esses gastos, de acordo com Medici (1995, p. 56) "passaram de 2% a 3% do Produto Interno Bruto (PIB) ao final dos anos 40 para aproximadamente 6% a 10% do PIB, no final dos anos 70". No caso do Brasil, o financiamento da saúde é assumido de forma desigual pelos governos e pela sociedade, tendo-se como proporção do PIB, os gastos do país em saúde foram de 8% em 2010 e 9,2% em 2017, com suaves oscilações entre os anos. Em 2011 foi de 7,8%. Em 2016 foram registradas as maiores despesas em saúde como percentual do PIB, de 9,3%, que era "menos relacionado ao aumento de gasto e mais à recessão econômica, que reduz o PIB e afeta o indicador", segundo Servo *et al.* (2021, p. 3).

No Brasil, graças à Constituição de 1988 e criação do SUS, todos os indivíduos possuem acesso gratuito aos serviços públicos de saúde, sem restrições, entretanto, olhando pelo lado financeiro, essa conquista representa um grande desafio. Segundo a Constituição, as três esferas de governo (federal, estadual e municipal) devem ser responsáveis pelo financiamento do SUS. Ademais, a participação da União no SUS seria feita através do Orçamento da Seguridade Social (OSS), que corresponde à parcela do orçamento que abrange todas as dotações referentes às nações de saúde, previdência e assistência social das entidades e órgãos da administração direta ou indireta, bem como os fundos e fundações instituídos e mantidos pelo poder público. Até que a regra de financiamento para a União fosse descrita por lei complementar, a saúde era responsável por 30% desse orçamento, mas esse repasse nunca ocorreu na prática, ainda que em vigor até 2007, e a falta de recursos para financiamento dos serviços de saúde proporcionou uma crise importante no SUS, obrigando o Ministério da Saúde a recorrer a empréstimos no Fundo de Amparo ao Trabalhador.

Para tentar sanar o problema de financiamento desse setor, o governo instituiu, em 1997, a Contribuição Provisória sobre

Movimentação Financeira (CPMF), cuja arrecadação deveria ser atribuída aos recursos de saúde, entretanto, até sua extinção, em 2007, a CPMF não havia resultado em aumento de recursos, visto que, na proporção em que o dinheiro em questão entrava, ocorria a redução da participação de outras contribuições sociais no financiamento federal, de forma que o volume de recursos destinados à saúde ficava sempre no mínimo estabelecido pela Emenda Constitucional nº 29/2000. Somado a outros acontecimentos desde que o SUS foi criado até a contemporaneidade, pode-se perceber que há um desequilíbrio considerável no que diz respeito ao financiamento à saúde, visto que há carência de recursos e, apesar do sistema de saúde brasileiro proporcionar o acesso universal e igualitário, diversos impasses relacionados à qualidade desse sistema. Fazendo-se, por exemplo, uma comparação com o Reino Unido, que possui um sistema de saúde semelhante ao brasileiro, nos períodos de 1997, 2001 e 2005, percebe-se que o Brasil destinou 26% dos seus gastos com a seguridade social (saúde, previdência, assistência social e trabalho), enquanto o Reino Unido destinou 50% para essa área (POPPE, 2010).

Atualmente, os percentuais de investimento financeiro dos municípios, estados e da União no SUS são definidos pela Lei Complementar nº 141, de 13 de janeiro de 2012, que afirma que os municípios e o Distrito Federal devem aplicar, anualmente, no mínimo 15% da arrecadação dos impostos em Ações e Serviços Públicos de Saúde (ASPS). Cabe aos estados um investimento de 12%, incluindo impostos diretamente arrecadados e as transferências constitucionais legais. Em relação à União, o montante aplicado deve corresponder ao valor empenhado no exercício financeiro anterior, acrescido do percentual relativo à variação do PIB do ano antecedente ao da lei orçamentária anual. Essa legislação permitiu a ampliação dos recursos alocados ao SUS pelas três esferas de governo, mas esse financiamento ainda foi insuficiente. Diversos movimentos reivindicaram que a União destinasse pelo menos 10% das receitas correntes brutas para a saúde pública brasileira, realizando-se o Movimento Nacional em Defesa da Saúde Pública (Saúde+10), conforme informações obtidas da Fiocruz (2022), que foi desconsiderado pelo Congresso Nacional que aprovou uma regra de aplicação de recursos pela União, através da Emenda Constitucional nº 86/2015, em que a União deveria aplicar em ASPS percentuais escalonados de sua Receita Corrente Líquida (RCL), partindo de 13,2% em 2016 para 15% em 2020. Entretanto, a queda de arrecadação pela Emenda Constitucional nº 86 trouxe prejuízos ao financiamento federal do SUS em 2016, resultando na aprovação da Emenda Constitucional nº 95/2016 do teto de gastos, que congela a despesa primária da União e sua aplicação mínima em ASPS, em termos reais, até 2036, gerando uma perda estimada em R$22,5 bilhões entre 2018 e 2020, além de influenciar nas mudanças de 2017 na forma de transferência de recursos para estados e municípios. De seis blocos de financiamento que traduziam áreas finalísticas de atuação do SUS, passou-se para dois blocos, evidenciando a priorização da categoria econômica ao invés da finalidade da aplicação dos recursos, de acordo com o proposto por Servo *et al.* (2021). Todos esses fatores foram responsáveis pela intensificação da crise sanitária decorrente da pandemia da Covid-19, que em breve se instalaria no Brasil no início de 2020, com o país ocupando o segundo lugar nas estatísticas de mortalidade mundial.

No contexto da pandemia da Covid-19, que teve início em Wuhan, na China, no final de 2019 e perdura ainda em março de 2022, o investimento em saúde por parte do Estado tem

sido um assunto de suma importância. Era previsto, conforme Lima *et al.* (2020), que os países mais desenvolvidos, como Estados Unidos e países europeus, fossem os mais preparados para enfrentar a crise sanitária que surgia, mas diversas dessas nações se saíram pior do que o esperado no que diz respeito ao enfrentamento da pandemia, devido a escolhas inadequadas. China e Nova Zelândia obtiveram bons resultados no controle da pandemia, demonstrando a necessidade de valorização da gestão pública e o tempo de resposta nos critérios de mensuração da capacidade instalada para o enfrentamento de crises sanitárias e humanitárias emergenciais, como foi o caso da disseminação do vírus da Covid-19. No caso da América Latina, o vírus encontrou um continente enfraquecido devido ao pequeno crescimento econômico, em comparação com os outros continentes, seu setor público se encontrava debilitado devido a redução dos investimentos em políticas públicas, e vínculos regionais enfraquecidos pelo alquebramento de estruturas como a União de Nações do Sul (UNASUL), o Mercado Comum do Sul (Mercosul). Somado a isso, Lima *et al.* (2020) também afirmam que alguns países já sofriam com a escassez de recursos que, aliada aos conflitos nacionais, é potencializada pelas fragilidades dos instrumentos de governança regional, que também já sofriam os efeitos da prostração dos instrumentos de governança global, incluindo a Organização Mundial da Saúde (OMS).

Dessa forma, portanto, seria extremamente necessário que as políticas econômicas fossem revistas e que fosse elaborado, rapidamente, um orçamento a ser destinado às políticas essenciais para o enfrentamento da pandemia, como as áreas de saúde, educação, proteção social, ciência etc., a fim de evitar que a população fosse dizimada. No que diz respeito à elaboração de um orçamento para as políticas sociais, os poderes Executivo e Legislativo devem ter conhecimento das prioridades para montá-lo, e essas prioridades devem refletir o interesse da nação, evitando ao máximo a sonegação de impostos. Além disso, outro fator limitante é a capacidade de arrecadação, cujo limite está diretamente relacionado à proporcionalidade da renda e varia em cada país, como propõe Medici (1995).

Atitudes tomadas pelo Estado para enfrentamento da pandemia

Como já mencionado, no início de 2020, quando o novo coronavírus se disseminou pelo território brasileiro, era extremamente necessário que políticas econômicas e de saúde fossem revistas e que um orçamento fosse destinado para o enfrentamento dessa crise sanitária. A seguir serão detalhadas algumas medidas tomadas pelo Governo Federal para encarar o surto da Covid-19. Os dados abaixo foram retirados do site do Ministério da Economia.

Com o aumento no número de casos do novo coronavírus no país, no dia 13 de março de 2020, o governo federal divulgou medidas para os órgãos públicos evitarem o avanço da doença, dentre elas foram realizadas campanhas de conscientização, avaliação da necessidade das viagens internacionais, isolamento de 14 dias para os indivíduos que chegassem de viagens internacionais apresentando sintomas relacionados à doença etc. Ademais, ao longo de todo o período de pandemia, foram criadas instruções normativas publicadas no Diário Oficial da União, acrescentando-se cada vez mais medidas que visassem mitigar o alastramento da doença.

Como a crise causada pelo novo vírus era, além de sanitária, econômica, diversas medidas foram tomadas para auxiliar a economia, como zerar, por parte do Comitê Executivo de Gestão

da Câmara e Comércio Exterior (Camex), a alíquota do Imposto de Importação para produtos médicos e hospitalares necessários ao combate da pandemia, buscando facilitar o atendimento à população e minimizar os impactos econômicos da pandemia do coronavírus no Brasil. Os produtos variam de luvas, álcool em gel e máscaras até medicamentos, equipamentos hospitalares e, a partir de 2021, vacinas. Até o dia 19 de maio de 2021 havia 628 itens contidos na lista cuja alíquota foi zerada, e o prazo para que essas tarifas permanecessem zeradas era até o final do ano de 2021. Ademais, o ministro da economia, Paulo Guedes, destinou o saldo do fundo do DPVAT para o SUS, totalizando mais de R$ 4,5 bilhões. Por fim, visando manter um fluxo rápido de abastecimento de bens destinados ao combate da pandemia, no dia 18 de março de 2020 a Receita simplificou o despacho aduaneiro de produtos médicos importados, como luvas, álcool em gel, máscaras e outros equipamentos de proteção individual (EPIs), de acordo com a Instrução Normativa RFB nº 1.927 publicada no Diário Oficial da União em 17 de março do mesmo ano.

Em termos gerais, o impacto fiscal das medidas de combate à pandemia atingiu R$ 620,5 bilhões no ano de 2020, sendo que, no dia 30 de julho de 2020, o Secretário Especial da Fazenda, Waldery Rodrigues estimou, em apresentação à Comissão Mista do Congresso, um valor de aproximadamente R$ 526 bilhões destinados ao enfrentamento da pandemia. Conforme informações obtidas do site do Ministério da Economia, do total de gastos, as maiores despesas se referem ao Auxílio Emergencial (R$ 321,8 bilhões), instituído perante projeto de Lei, que fornecia R$ 600 para trabalhadores informais, desempregados, microempreendedores individuais (MEIs) de famílias de baixa renda e trabalhadores intermitentes que estejam inativos no momento e, dessa forma, sem receber. É importante salientar que as mães que são as únicas responsáveis pelo sustento de suas famílias poderiam receber até R$ 1200. O Auxílio Emergencial complementa e reforça o apoio social prestado pelo Bolsa Família à diversas famílias, sendo que 95% do público do Bolsa Família recebeu, até a data em questão, aproximadamente, três vezes mais recursos. Além disso, desses R$ 620,5 bilhões, R$20 bilhões foram destinados ao Programa Nacional de Imunização da População Brasileira contra o Coronavírus e R$ 10 bilhões foram utilizados em transferências adicionais a estados, municípios e Distrito Federal para financiamento de ações de saúde. Segundo dados divulgados pela Secretaria Especial de Fazenda até o dia 18 de agosto de 2020, o esforço fiscal brasileiro para tentar conter a crise sanitária ocasionada pela Covid-19 já atingiu 7,3% do PIB projetado para 2020, muito acima da média de 4,1% para 17 países em desenvolvimento e acima da média de 6,3% de 30 países da Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Econômico (OCDE).

Um ponto muito interessante em todo esse período de pandemia foram as doações. Até o dia 4 de maio de 2020, o governo federal já havia recebido R$ 20,3 milhões em doações de insumos hospitalares (como máscaras, álcool em gel, termômetros e jalecos) até equipamentos mais complexos (como respiradores) e tablets e computadores para auxiliar os servidores públicos no trabalho remoto, uma quantidade significativa para o começo da pandemia. Cidadãos e empresas doaram através do e-mail doacoes@economia.gov.br ou por meio do Reuse, que inclui doações com ou sem ônus para o governo. A Central de Compras da Secretaria de Gestão doou também, no dia 25 de março de 2020, logo no início da pandemia, 25 mil máscaras. Diversas indústrias se mobilizaram a

fabricar produtos que seriam destinados à doação, como por exemplo a Dow Brasil, uma indústria química que fica em Hortolândia (SP), que trabalhava, no dia 9 de abril de 2020, para produzir 25 toneladas de álcool em gel para serem destinados à doação. Alguns outros produtos foram doados para que fossem transformados em insumos no combate à pandemia, como por exemplo a doação, por parte da Receita Federal, de bebidas e perfumes ao Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Sul de Minas para a fabricação de álcool em gel. No dia 9 de agosto de 2020 foi divulgado que as lojas francas localizadas em portos e aeroportos poderiam doar produtos perecíveis estocados, cuja validade estivesse próxima a expirar para a Receita Federal. Antes dessa decisão, a única possibilidade de destinação desses produtos sem pagamento de impostos seria a destruição sob supervisão da Receita Federal, entretanto, considerando a crise mundial que se instalava, gerando desemprego e fome, as toneladas de bens perecíveis foram úteis para ajudar diversos indivíduos. A doação de testes rápidos de Covid-19 também ocorreu e contribuiu para a testagem de grande parte da população, por exemplo no dia 31 de março de 2021, em que a Receita Federal doou 40 mil testes rápidos de Covid-19 para a Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro. Além disso, na tentativa de aumentar a oferta de oxigênio, a mobilização dos setores público e privado conseguiu viabilizar, por volta do dia 7 de abril de 2020, a doação de 5.133 concentradores de oxigênio para o Ministério da Saúde, que serão utilizados no tratamento de pacientes com Covid-19 em suas próprias localidades, inclusive em regiões de difícil acesso. No dia 5 de outubro de 2021, o Governo Federal doou um imóvel para a Fiocruz ampliar atuação no combate à pandemia. Tratava-se de um terreno, avaliado em R$ 60,3 milhões, que já possuía algumas benfeitorias e fica em Manguinhos (RJ), em frente ao campus da instituição, responsável por abrigar um novo prédio de pesquisas (BRASIL, 2021).

A busca pela manutenção de aparelhos hospitalares também foi fundamental em todo esse período, a fim de permitir um tratamento qualificado, na medida do possível, a todos os pacientes que sofreram com o novo coronavírus. No dia 16 de abril de 2020, foi divulgado que o Ministério da Economia buscava ventiladores pulmonares danificados no Brasil, pois aproximadamente 3,7 mil ventiladores pulmonares estavam parados por falta de conserto na rede pública e privada brasileira, iniciativa denominada + Manutenção de Respiradores, segundo Ministério da Economia.

É importante destacar que muitos programas foram criados para permitir o acesso aos gastos com a pandemia por parte da população. Dentre eles, pode-se citar o Portal da Transparência (2020), que exibe dados financeiros destinados a essa crise sanitária por parte do Governo Federal de forma detalhada, e o Painel de Pregões da Covid-19 (2020), que informa detalhadamente os dados dos pregões eletrônicos realizados em caráter emergencial para o combate à pandemia. O Painel de Pregões da Covid-19 está disponível na internet e, até o dia 30 de abril de 2020, o Governo já havia investido R$ 32 milhões em insumos de saúde por essa via, que visou agilizar os processos de comprar para o enfrentamento à calamidade pública que se viveu e que ainda se vive atualmente. Outra ferramenta voltada para divulgação e monitoramento das aquisições relacionadas à Covid-19 é o Painel de Dispensas de Licitação, que detalha todas as compras emergenciais realizadas durante o período de pandemia, sem licitação, de acordo com a Lei nº 13.979, de 6 de fevereiro de 2020. Ainda na pauta de gastos, no dia 7 de maio de 2020 foi promulgada a Emenda Constitucional nº

106/2020, que institui o "Orçamento de Guerra", medida responsável para simplificar os gastos do governo federal com a pandemia, agilizando compras, realizações de obras, contratação de pessoal temporário e serviços necessários para combater os efeitos da crise sanitária instalada.

Foi percebida a mobilização de diversos órgãos, tanto de setores públicos quanto privados, para garantir o abastecimento de diversos insumos utilizados durante à pandemia. No dia 15 de maio de 2020, por exemplo, foi divulgado que o Ministério da Saúde contratou cerca de 15.300 ventiladores pulmonares, equipamentos necessários nos casos graves da doença, com previsão de entrega total até julho daquele ano. Além disso, a expectativa quanto à capacidade da produção foi de 100 milhões por mês para máscaras, para uso da população em geral ou pelos profissionais da saúde, 10 milhões para aventais hospitalares e 27.500 toneladas para álcool em gel, que constitui o triplo da capacidade anterior, que era de 9 mil toneladas. No dia 25 daquele mesmo mês, foi divulgado que, em 46 dias, a Receita liberou 19 mil toneladas de produtos para combate ao coronavírus, atingindo um valor de quase R$1 bilhão e cujo desembaraço aduaneiro foi em tempo 33% menor se comparado ao período anterior à pandemia. Entre os itens e valores mais significativos, pode-se citar R$ 532 milhões para máscaras e vestuários de proteção, R$ 110 milhões para kits teste de Covid-19 de diversos tipos, R$ 37 milhões para ventiladores, respiradores médicos, peças e acessórios e R$ 146 milhões para medicamentos e suas matérias-primas.

A demanda por profissionais de saúde para atuar na linha de frente também foi extremamente importante. No dia 26 de maio de 2020, foi divulgado que haveria a contratação temporária de 5.158 profissionais, dentre médicos, enfermeiros, fisioterapeutas, técnicos em enfermagem, biomédicos, fonoaudiólogos, psicólogos etc. Tais contratações foram previstas na Portaria Interministerial nº 12.683 de 2020, e seriam custeadas com recursos orçamentários oriundos da Medida Provisória que destinava à abertura de crédito extraordinário para o enfrentamento do estado de calamidade pública no Brasil, visando atender à necessidade temporária de interesse público em meio ao estado de emergência na saúde pública que se instalara, condição prevista na Lei nº 8.745 de 1993.

No campo da ciência foram observados alguns investimentos, como no dia 1º de julho de 2020, em que foi lançado o edital para seleção de pesquisas que gerassem subsídios para entendimento e enfrentamento da pandemia pela Escola Nacional de Administração Pública (Enap), oferecendo, no total, dez bolsas de pesquisa, no valor de R$5 mil mensais cada, com ínicio em 20 de julho de 2020 e duração máxima de três meses.

Em alguns pontos, como por exemplo na saúde, a Covid-19 proporcionou uma grande perda financeira. Em contrapartida, em alguns setores a pandemia proporcionou uma redução temporária de gastos, como no caso da diminuição, por parte do Governo Federal, de R$199,6 milhões em gastos com diárias, passagens e transporte de servidores no Distrito Federal nos meses de março, abril e maio de 2020 devido às medidas de isolamento impostas naquele período.

Em alguns locais, mesmo com a situação de calamidade pública que se instalara, ainda foram descobertos casos de lavagem de dinheiro em esquema de desvio de recursos da Covid-19, caso ocorrido no Rio Grande do Norte e divulgado pelo Ministério da Economia em 30 de outubro de 2020. A operação, denominada de Operação Vale Tudo, apura práticas de crime eleitoral, sonegação fiscal, fraude à licitação,

formação de quadrilha e lavagem de dinheiro, desviando mais de R$5 milhões da área da saúde, sendo que R$3,6 milhões eram específicos para o enfrentamento da Covid-19.

Apesar do ano de 2020 ter sido extremamente difícil, com muitos casos e óbitos, no final do mesmo ano começou-se a falar sobre a vacina contra a Covid-19, que visava minimizar o impacto causado pela doença e trazer esperança de dias melhores. Quanto aos custos, no dia 17 de dezembro de 2020, por meio da Medida Provisória nº 1.015/2020, o presidente Jair Bolsonaro abriu crédito extraordinário no valor de R$20 bilhões em favor do Ministério da Saúde para vacinação da população, visando cobrir despesas com as doses da vacina, seringas, agulhas, logística, comunicação e todas as despesas necessárias. Esse valor seria financiado com o uso de superávit financeiro de exercícios anteriores. Como se tratava de um crédito extraordinário, ele não depende da aprovação da Lei Orçamentária de 2021. Entretanto, esse seria apenas o investimento inicial, pois muitos outros viram. No dia 24 de novembro de 2021, quase um ano após a abertura do crédito extraordinário, o Governo Federal ainda destinava mais 1,4 bilhão do orçamento de 2021 para a aquisição de vacinas, proporcionando a aquisição de mais 100 milhões de doses. Entre 2020 e 2021 foram atendidas solicitações de créditos adicionais para compra de vacinas, além de despesas conexas para o coronavírus, totalizando um montante de R$31 bilhões.

Em termos gerais, o impacto fiscal das medidas de enfrentamento à Covid-19 até o dia 3 de maio de 2021 foi de R$549,8 bilhões, dos quais R$319,9 bilhões (58,2%) foram destinados à população vulnerável e à saúde, R$126,4 bilhões (23%) aos empregos (empresas e trabalhadores) e R$103,5 bilhões (18,8%) aos entes subnacionais. É importante destacar os R$292,9 bilhões que foram pagos em Auxílio Emergencial e os R$91,5 bilhões pagos em medidas de crédito. Com relação ao PIB, o Ministro da Fazenda, Waldery Rodrigues, destacou que a regra do teto de gastos é fundamental para possibilitar a redução da despesa total como proporção do mesmo. No final do ano de 2020, a despesa atingiu 26,1% do PIB. Em contrapartida, no ano de 2021 as despesas orçamentárias para o combate à pandemia caíram de 25% em 2020 para 7% (até o dia 27 de agosto de 2021), isso graças ao avanço da vacinação em massa, que proporcionou que o país começasse a sair do estado de emergência. As despesas com o enfrentamento à doença caíram de R$635 bilhões em 2020 para R$128 bilhões até a data em questão em 2021, sendo as vacinas o foco principal em 2021, cujo investimento foi de R$27,1 bilhões, ocupando 22% das despesas primárias, como relatado no website do Ministério da Economia.

Painel de compras Covid-19

Os recursos federais destinados às ações e serviços públicos de saúde são organizados e transferidos na forma de Blocos de Financiamento e movimentados pelo Fundo Nacional de Saúde (FNS). Antes totalizavam seis blocos (Bloco de Atenção Básica, Bloco da Atenção de Média e Alta Complexidade Ambulatorial e Hospitalar, Bloco da Vigilância em Saúde, Bloco da Assistência Farmacêutica, Bloco de Gestão do SUS e Bloco de Investimentos na Rede de Serviços de Saúde) segundo UNA-SUS (2016), mas, a partir de 2017, passaram a ser apenas dois (Bloco de Estruturação da Rede de Serviços Públicos de Saúde, para investimento, e Bloco de Manutenção das Ações e Serviços Públicos de Saúde, para custeio), conforme o Fundo Nacional de Saúde (FNS, 2022). Em termos de

valores de financiamento no combate à pandemia da Covid-19, houve um custo de R$ 30,93 bilhões em 2020 com o Bloco de Manutenção da Rede de Serviços Públicos de Saúde, R$16,81 bilhões em 2021 e R$ 96,29 milhões em 2022 para esse mesmo bloco. Quanto ao bloco de Estruturação da Rede de Serviços Públicos de Saúde, houve um custo no valor de R$ 1,37 bilhões em 2020 e R$ 27,69 milhões em 2021 (FNS, 2022).

Especificamente para o estado de São Paulo, ainda de acordo com o FNS (2022), o custo foi de R$ 9,01 bilhões no bloco de Manutenção das Ações e Serviços Públicos de Saúde e R$168,87 milhões no bloco de Estruturação da Rede de Serviços Públicos de Saúde.

O Painel de Compras Covid-19 é uma das plataformas criadas com o intuito de informar a população acerca dos gastos do Governo Federal com insumos para o combate à pandemia. Na **Tabela 22.1**, a seguir, são descritos a quantidade de compras e o valor total destinado aos principais insumos, no período de março de 2020 (início da pandemia) a janeiro de 2022.

Tabela 22.1. Insumos e valores dos principais produtos em combate à Covid-19 homologados pelo governo federal

Insumo	Quantidade de compras	Valor total homologado
Luva para procedimento não cirúrgico	1125	R$185,6 milhões
Álcool etílico	1535	R$33,3 milhões
Reagente para diagnóstico clínico	797	R$1,1 bilhão
Máscara multiuso	850	R$27,6 milhões
Máscara	827	R$35,5 milhões
Máscara cirúrgica	766	R$218,4 milhões
Avental hospitalar	660	R$ 197,7 milhões
Protetor facial	780	R$10,4 milhões
Avental	542	R$70,1 milhões
Luva cirúrgica	256	R$6,7 milhões
Termômetro clínico	581	R$2,7 milhões

Fonte: Painel de Compras Covid-19, 2022.

CONCLUSÃO

Os gastos com políticas públicas no Brasil são, majoritariamente, voltados para o funcionamento do SUS, criado na Constituição de 1988, que visa promover o acesso igualitário a todos os cidadãos. Entretanto, esse sistema de saúde apresenta diversas falhas no quesito do financiamento e, principalmente, na destinação de dinheiro para aprimoramento do mesmo. Na situação de pandemia que se instalou em março de 2020, evidentemente o território brasileiro enfrentaria diversas dificuldades quanto à disponibilidade de tratamento de qualidade e abastecimento da população mais carente, que teria seus empregos comprometidos com as medidas de isolamento social. Entretanto, houve pontos positivos e negativos. Alguns pontos positivos foram as diversas doações de insumos supracitados, como máscaras, álcool em gel e outros produtos que seriam de fundamental necessidade para a prevenção da doença, a redução a zero das alíquotas de importação, possibilitando que o país recebesse mais facilmente os utensílios necessários para enfrentamento da crise sanitária e o esforço fiscal brasileiro que, no ano de 2020, foi acima

da média comparado aos países em desenvolvimento. Dentre os pontos negativos, vale ressaltar o estado geral do país, estando com o sistema de saúde enfraquecido, passando por diversos impasses e assumido de forma desigual pelos governos e pela sociedade. Muito dinheiro foi investido para que a pandemia causasse o mínimo de dano possível, contando com a verba destinada ao Auxílio Emergencial, que buscou amparar famílias que não podiam trabalhar devido ao isolamento para que não fossem ainda mais prejudicadas, e a insumos de saúde, como medicamentos, EPIs e, no ano de 2021, vacinas. Em comparação com outros estados, o estado de São Paulo foi o que mais investiu financeiramente no controle da pandemia, assumindo a maior parcela dos gastos supracitados.

Mesmo com toda a crise sanitária ainda vigente, o SUS é um sistema singular que possui inúmeras qualidades e que deve ser valorizado, cabendo às esferas federal, estadual e municipal do governo entrarem em unanimidade para destinar cada vez mais verba à entidade, proporcionando seu constante aprimoramento.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BARRETO, M.L. *et al*. O que é urgente e necessário para subsidiar as políticas de enfrentamento da pandemia de COVID-19 no Brasil? Revista Brasileira de Epidemiologia v. 23, 2020.

BRASIL. Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990. Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências. Planalto, 19 set. 1990.

BRASIL. Painel de Compras Covid-19. Disponível em: compras.gov.br. Acesso em: 23 jan. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde & ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE – OPAS. Financiamento público de saúde: economia da saúde para a gestão do SUS. Brasília: Ministério da Saúde; Organização Pan-Americana da Saúde, 2013.

COSTA, A.M. *et al*. Na pandemia da Covid-19, o Brasil enxerga o SUS. Saúde Debate, v. 44, 2020.

DUARTE, E. *et al*. 30 anos do Sistema Único de Saúde. Epidemiologia e Serviços de Saúde, v. 27, 2018.

FERNANDES, G.A.A.L. & PEREIRA, B.L.S. Os desafios do financiamento do enfrentamento à COVID- 19 no SUS dentro do pacto federativo. Revista de Administração Pública, v. 54, 2020.

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ – FIOCRUZ. Financiamento. Pense SUS, 2022. Disponível em: https://pensesus.fiocruz.br/financiamento. Acesso em: 20 jan. 2022.

FUNDO NACIONAL DE SAÚDE – FNS. Painel Ministério da Saúde. Disponível em: https://painelms.saude.gov.br/extensions/portal_faf/portal_faf.html. Acesso em: 23 jan. 2022.

LIMA, L.D. *et al*. Condicionantes e desafios de coordenação do Estado federativo brasileiro no contexto da COVID-19. Cadernos de Saúde Pública, v. 36, 2020.

LIMA, N.T. *et al*. A pandemia de COVID-19: uma crise sanitária e humanitária. Cadernos de Saúde Pública, v. 36, e00177020, 2020.

MEDICI, A.C. Aspectos teóricos e conceituais do financiamento das políticas de saúde. In: PIOLA, S.F. & VIANNA, S.M., organizadores. Economia da saúde: conceitos e contribuição para a gestão da saúde. Brasília: IPEA, 1995.

OLIVEIRA, W. K, de *et al*. Como o Brasil pode deter a COVID-19. Epidemiol. Serv. Saúde, Brasília, v. 29, n. 2, e2020044, 2020.

REIS, D. *et al*. Sistema Único de Saúde: histórico, diretrizes e princípios. In: REIS, D. Sistema Único de Saúde: histórico, diretrizes e princípios. Biblioteca Virtual UNASUS, 2021.

SANTOS, L.M. *et al*. Financiamento do SUS e Covid- 19: histórico, participações federativas e respostas à pandemia. Scielo Preprints, 2020.

SCHAEFER, B.M. *et al.* Ações governamentais contra o novo coronavírus: evidências dos estados brasileiros. Revista de Administração Pública, v. 54, p. 1429, 2020.

SERVO, L.M.S. *et al*. Financiamento do SUS e Covid-19: histórico, participações federativas e respostas à pandemia. Saúde em Debate, v. 44, p. 114, 2021.

UNIVERSIDADE ABERTA DO SUS – UNA-SUS. Responsabilidades gestoras no último ano de mandato. 2016.

COVID-19:
A doença que movimentou a ciência
Edição 4

EDITORA PASTEUR

CAPÍTULO 23

TRANSTORNOS PSICOLÓGICOS COMO SEQUELAS DA PANDEMIA DE COVID-19: UMA REVISÃO DE LITERATURA

AILIN CASTELO BRANCO[1]
ANTÔNIO MARCOS DA SILVA HENRIQUES[1]
ARTHUR CAVALCANTE LOPES[1]
BERNAR ANTÔNIO MACEDO ALVES[1]
BIANCA LUMI INOMATA DA SILVA[1]
BRUNO PATRICIO DOS SANTOS OLIVEIRA[1]
CAMILA OLIVER MAUÉS FERNANDES[2]
FELIPE JOSÉ SILVA E SILVA[1]
GABRIELLY CARVALHO LEÃO[1]
LETÍCIA BASTOS PONTIERI AUGUSTO[1]
LUCAS DA SILVA VINAGRE[1]
LUIZ HENRIQUE FROTA DE OLIVEIRA ZANOL[1]
LUÍSA MENDES ARAÚJO[1]
MÁRCIO YUTAKA TSUKIMATA[1]
NATÁLIA PINHEIRO ANDRÉ[1]

1. *Discente – Medicina na Universidade Federal do Pará, Campus Belém.*
2. *Discente – Medicina na Universidade Estadual do Pará, Campus Marabá.*

PALAVRAS-CHAVE
Covid-19; Transtornos mentais; Qualidade de vida.

INTRODUÇÃO

A pandemia de Covid-19 foi um dos marcos mais recentes da história da humanidade e, por mais que seja considerada uma infecção progressiva e contagiosa, seus índices de mortalidade são mais associados a pessoas com uma resposta imunológica deficiente e, por isso, tendem a desenvolver formas graves da doença (ALENCAR *et al*., 2022).

Apesar de tal informação descrita, sabe-se que muitos indivíduos foram a óbito, o que gera medo em uma parcela da população, tanto da própria morte quanto da perda de um ente querido, assim como sentimentos de angústia, tristeza e impotência (RIBEIRO *et al*., 2021). Dessa forma, a pandemia desencadeou nessas pessoas quadros de ansiedade, depressão, estresse e transtornos do estresse pós-traumático (MOREIRA *et al.*, 2020).

Ademais, considerando indivíduos com quadros preexistentes de patologias diversas, como o diabetes, sabe-se que durante o período pandêmico houve dificuldade de acesso aos serviços de saúde oriunda das condições impostas pela pandemia. Isso deixou pacientes mais vulneráveis à infecção e ao sofrimento mental, incluindo distúrbios de sono e alimentação (ALENCAR *et al*., 2022).

É importante destacar também que a sociedade como um todo foi afetada por esses transtornos, principalmente a ansiedade e a depressão, havendo uma ampla gama de quadros relacionados à saúde mental, que vão desde o estresse até a insônia. Nesse cenário pandêmico, o impacto na saúde mental é mais significativo em uma parcela específica e mais vulnerável da população, como mulheres, jovens, profissionais da saúde e pacientes psiquiátricos (FIGUEIREDO *et al*., 2020).

Com relação aos profissionais da saúde, por conta de situações inerentes ao próprio exercício do trabalho, esses indivíduos ficam expostos à riscos como a própria infecção pelo vírus, além de condições inadequadas de trabalho como ausência de insumos, isolamento social e excesso de trabalho, sendo estes apenas alguns dos problemas envolvidos. Portanto, verifica-se que a vulnerabilidade é um conceito mais amplo que discorre não somente aos riscos de exposição, mas que também agrega questões socioeconômicas e de políticas públicas (PAVANI *et al*., 2021).

Dentre os diversos aspectos associados aos danos causados pela pandemia da Covid-19, muitos deixam sequelas não apenas aos indivíduos acometidos pela doença, mas na população em geral, que se encontra em um estado de vulnerabilidade e incerteza. Desse modo, esses indivíduos foram submetidos a diversos fatores de estresse, afetando diretamente sua saúde psíquica e circundando-os ao desenvolvimento de síndrome depressiva, transtornos de ansiedade e outros males. Entre as diversas possíveis causas desses quadros extremamente problemáticos, os principais foram medo da morte, traumas advindos da perda de parentes ou amigos e isolamento social (MONTEIRO *et al*., 2021).

Apesar desses sentimentos negativos serem percebidos de forma generalizada nas populações, houve a percepção de que alguns grupos seriam ainda mais psiquicamente afetados pelo cenário pandêmico. Dentre tais indivíduos, pode-se citar pessoas que tiveram seu desempenho financeiro reduzido durante a pandemia e adultos jovens, sobretudo do sexo feminino, com episódios prévios de algum tipo de transtorno mental (DUARTE *et al*., 2020).

Nesse viés do estudo, esta revisão de literatura objetivou discutir os transtornos psicológicos e os desfechos que foram causados dentro do contexto da pandemia de Covid-19.

MÉTODO

O presente capítulo trata-se de uma revisão integrativa de literatura com intuito de abordar os transtornos psicológicos ocasionados pelos processos de mudanças do comportamento humano ao longo do período de pandemia de Covid-19, tanto para os doentes quanto para os que não se contaminaram pelo vírus. O levantamento bibliográfico foi realizado no período de setembro de 2019 a janeiro de 2022 através de pesquisas nas bases de dados SciELO, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Portal de Periódicos CAPES. Na busca foram utilizados os descritores: Covid-19, transtornos mentais e qualidade de vida. Desta busca foram recuperados 18 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas inglês, português e espanhol; publicados no período de 2019 a 2020; que abordavam as temáticas propostas na pesquisa; e artigos de recomendação publicados em 2021. 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 a aplicação dos critérios de seleção restaram oito artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados dos estudos reunidos que analisam o efeito da pandemia de Covid-19 na saúde mental da população mundial estão em consenso no quesito de que os impactos relatados foram largamente negativos. Os sintomas e transtornos mais relatados foram tédio, estresse agudo, ansiedade, insônia, depressão e estresse pós-traumático (MEDRADO *et al*., 2021). As causas mais comuns desses quadros na população em geral foram o isolamento social e o medo de perder pessoas próximas (VAL *et al*., 2021), com demais causas atribuídas de forma específica aos grupos mais atingidos, os quais foram mulheres, adultos jovens, estudantes, idosos, profissionais da saúde, crianças, imigrantes, portadores de comorbidades e indivíduos com transtornos psicológicos e psiquiátricos prévios (MEDRADO *et al*., 2021).

Os causadores extras de sintomas para cada um desses grupos são, respectivamente: violência doméstica, sobrecarga com o serviço doméstico e com os cuidados exigidos por outros membros da família para grupo das mulheres (PAVANI *et al*., 2021), medo em relação ao futuro e a capacidade de se manter profissionalmente tanto para adultos jovens quanto estudantes (RIBEIRO *et al*., 2021; PAVANI *et al*., 2021), carga de trabalho excessiva, pressão psicológica, escassez de equipamento de proteção individual e repúdio social para profissionais de saúde (FIGUEIREDO *et al*., 2020), limitação da socialização para crianças (MONTEIRO *et al*., 2021), medo pelo maior risco apresentado pela doença, sobrecarga dos sistemas de saúde atravancando o acompanhamento médico e dificuldades tanto no controle de comorbidades crônicas, como estudo feito por Alencar *et al.* (2022) com pacientes diabéticos relatando transtornos psíquicos em 93,3% dos pacientes pesquisados bem como o controle da glicemia como um dos maiores desafios, dificuldades com idioma, documentação e manter seus meios de subsistência para imigrantes (PAVANI *et al*., 2021), e, por fim, a maior sensibilidade aos efeitos do isolamento social e a descontinuidade do tratamento para indivíduos com transtornos psicológicos e psiquiátricos (PAVANI *et al*., 2021).

Historicamente, a saúde mental da população em situações de confinamento, quarentena e

isolamento social foi abordada em vários estudos. Diversos estudos recentes, relacionados ao impacto da pandemia de Covid-19 na saúde mental da população, apontam efeitos severos (ALKHAMEES *et al*., 2020).

Os principais fatores estressantes oriundos da pandemia da Covid-19 são inferidos, ao longo de sua propagação e prevalência na sociedade, devido a insegurança da exposição ao contato, manutenção do isolamento social, medo da morte ou por estigmas carregados pelos pacientes que tiveram a doença ou que mantém contato constante com pessoas detentoras do vírus, como profissionais de saúde da linha de frente. Em um panorama individual, no decorrer da instauração de medidas de isolamento social, pode ocorrer aumentos expressivos de quadros de medo, pânico, insônia, ansiedade, depressão e estresse pós-traumático, não somente pelos indivíduos afetados pela doença, mas também na população (CASAGRANDE *et al*., 2020). Nessa perspectiva, estima-se que cerca de 1/3 a 50% da população possa desenvolver repercussões psicológicas e psiquiátricas caso não apresentem cuidados adequados (LIMA, 2020). A partir desses fatores, os agravantes das condições prejudiciais à saúde mental, no contexto do isolamento social, são: renda, escolaridade, escolaridade e sexo (BEZERRA *et al*., 2020). Uma comprovação desses aspectos é um estudo realizado na França com acadêmicos universitários, que demonstrou que o isolamento social e as medidas de restrições trouxeram à tona aumento nos níveis de sofrimento psíquico, com alta prevalência de pensamentos suicidas, depressão, estresse e ansiedade (WATHELET *et al*., 2020). Como consequência dessas inferências, observa-se impactos palpáveis na saúde não somente psíquica dos indivíduos, mas também físicas-corporais como redução de atividades físicas, dietas ricas em alimentos processados e industrializados, uso excessivo de computadores e aparelhos de comunicação, além de consumo de álcool e cigarro (MALTA *et al.*, 2020).

A pandemia da Covid-19 teve um grande impacto na saúde mental de profissionais de saúde, como médicos e enfermeiros, os quais foram submetidos a diversos estressores, como jornada de trabalho exaustiva e condições insalubres de atuação. Estudos mostraram que até mesmo os profissionais que não atuaram na linha de frente do combate à pandemia apresentaram alguns sintomas relacionados à depressão, ansiedade, insônia e angústia (MOREIRA *et al*., 2020). Foram constatados sentimentos de insegurança e preocupação com a integridade profissional e pessoal, os quais colaboraram para gerar sofrimento psíquico em quem atua na área da saúde (MOREIRA *et al.*, 2020). Diante disso, é preciso buscar medidas que visem a melhoria do bem-estar de profissionais de saúde para colaborar com a melhoria da saúde mental dessa população.

A comunidade estudantil precisou se adaptar a uma nova realidade imposta durante a pandemia da Covid-19. A vivência de novos hábitos, como aulas remotas e isolamento social, e de inseguranças relacionadas à vida e ao futuro acadêmico teve influência direta na saúde mental da comunidade acadêmica. Um estudo realizado com 585 estudantes da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre demonstrou que 90,8% dos entrevistados relatou o sentimento de angústia, além disso, o sentimento de tristeza e impotência também foram referidos. Além de sentimentos relacionados à vida pessoal, o medo de perder familiares, amigos e conhecidos foi constatado em 90,1% dos acadêmicos (RIBEIRO *et al*., 2021).

As medidas restritivas por conta da Covid-19 também afetaram em potencial pessoas que sofrem de alguma doença ou transtorno, assim

como seus familiares. De acordo com Medrado *et al.* (2021), os pais e os seus filhos portadores de transtorno do espectro autista (TEA) sofreram muito com o isolamento, porque comprometeu ou impediu atividades extradomiciliares como o acompanhamento terapêutico, escolas, creches e ambientes de lazer. Além disso, um estudo americano comprovou que 75% de pais de filhos portadores de TEA apresentaram nível de estresse alto devido à interrupção dos serviços de apoio e terapias dos filhos, principalmente nas idades pré-escolar e escolar, tendo apresentado os seguintes problemas relacionados ao impacto que estão sofrendo na saúde mental e bem-estar: mudança ou perda do emprego e insegurança/ instabilidade financeira, surgimento ou aumento de sintomas de estresse e ansiedade, relações conflituosas familiares, incluindo entre pais e filhos e excesso de responsabilidades. Nesse mesmo caminho, segundo Alencar *et al.* (2022), estudos publicados no ano de 2020 e desenvolvidos em diferentes países, como Índia, Estados Unidos, Dinamarca, Brasil, Países Baixos e Arábia Saudita mostraram que durante pandemia de Covid-19 pessoas com diabetes apresentaram comprometimentos na saúde mental, prevalecendo sintomas de estresse, ansiedade e depressão. Ainda assim, foram avaliadas situações que apontam que preocupação, sofrimento psicológico, distúrbios alimentares e alterações no padrão de sono são significativos nessa amostra populacional. Dentre os fatores associados ao comprometimento psicológico, destaca-se distanciamento social, medo do contágio e dificuldades para acesso aos serviços de saúde e para controle glicêmico.

CONCLUSÃO

Diante disso, os estudos analisados por esta revisão demonstraram que a pandemia da Covid-19 gerou danos na saúde mental em um público amplo e diverso, de crianças a idosos, de modo que alguns segmentos da sociedade sofreram um impacto maior, como profissionais de saúde, imigrantes e portadores de comorbidades. Os sintomas psicológicos e transtornos mentais desenvolvidos no período da pandemia se agravaram com o isolamento social, ocasionando situações de estresse e angústia nas relações interpessoais e profissionais.

Portanto, visto que os danos do Covid-19 foram para além dos riscos à saúde física e se expandiram para a saúde mental, além de mudar radicalmente a dinâmica social antes vigente, fica claro o desafio holístico que a população mundial vem vivenciando desde o fim de 2019. Relatos de sintomas de ansiedade, depressão e angústia foram comuns entre aqueles que tiveram sua rotina afetada pela pandemia e pelo isolamento.

Além disso, o debate acerca do cuidado com a saúde mental dos profissionais da saúde também ganhou destaque, uma vez que a exaustão no trabalho somada a mudança na realidade fora do ambiente hospitalar elevou o grau de estresse ao qual estes são submetidos. Ademais, pessoas que já eram acometidas por outras doenças sentiram, de maneira diferenciada, os efeitos da pandemia ao terem de se isolar, o que atrapalhou ou interrompeu tratamentos. Um exemplo disso foi o público que vive com diabetes, que lidou com a dificuldade do tratamento e o medo do contágio, resultando em grandes abalos na saúde mental.

Em síntese, pode-se apontar que o contexto pandêmico não apenas corroborou para o alarmante aumento quantitativo de transtornos psicológicos, mas também evidenciou a importância inquestionável da saúde mental na vivência humana, assim como da relação intrínseca desta com o âmbito social, sobretudo no que diz respeito à socialização e às relações

interpessoais. O isolamento, os riscos à saúde, a perda de entes queridos, as instabilidades político econômicas e todas as inúmeras incertezas que pairam sobre a população nessa conjuntura escancaram as diversas fragilidades individuais e coletivas, bem como a necessidade de reflexões e reconstruções urgentes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALENCAR, D.C. *et al*. Saúde mental de pessoas com diabetes no período da pandemia de COVID-19: revisão integrativa. Revista Eletrônica de Enfermagem, v. 24, 2022.

ALKHAMEES, A.A. *et al*. The psychological impact of COVID-19 pandemic on the general population of Saudi Arabia. Comprehensive Psychiatry, v. 102, 2020.

BEZERRA, A.C.V. *et al.* Fatores associados ao comportamento da população durante o isolamento social na pandemia de COVID-19. Ciência & Saúde Coletiva, v. 25, 2020.

CASAGRANDE, M. *et al*. The enemy who sealed the world: effects quarantine due to the COVID-19 on sleep quality, anxiety, and psychological distress in the Italian population. Sleep Medicine, v. 75, p. 12, 2020.

DUARTE, M.Q. *et al*. COVID-19 e os impactos na saúde mental: Uma amostra do Rio Grande do Sul. Revista Ciência & Saúde Coletiva, v. 25, 2020.

FIGUEIREDO, C. *et al*. Impacto psicológico da pandemia da covid-19 na população geral. Millenium, v. 2, p. 11, 2020.

LIMA, R.C. Distanciamento e isolamento sociais pela Covid-19 no Brasil: impactos na saúde mental. Physis: Revista de Saúde Coletiva, v. 30, 2020.

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 Serviços de Saúde, v. 29, 2020.

MEDRADO, A.A *et al.* Saúde mental e qualidade de vida de pais de pessoas com TEA durante a pandemia COVID-19: uma revisão narrativa. Revista Psicologia, Diversidade e Saúde, v. 10, p. 507, 2021.

MONTEIRO, R.E.M. *et al.* Um inimigo invisível: Covid-19 e o seu impacto à saúde mental. Research, Society and Development, v. 10, e43101119436, 2021.

MOREIRA, W.C. *et al*. Mental illness in the general population and health professionals during Covid-19: a scoping review. Texto & Contexto Enfermagem, v. 29, 2020.

PAVANI, F.M. *et al*. Covid-19 and repercussions in mental health: a narrative review of literature. Revista Gaúcha de Enfermagem, v. 42, e20200188, 2021.

RIBEIRO, L.S. *et al*. Efeitos da pandemia de COVID-19 na saúde mental de uma comunidade acadêmica. Acta Paulista de Enfermagem, v. 34, 2021.

VAL, C.F.B. *et al*. Impacto do isolamento social durante a pandemia de COVID-19 na saúde mental da população: uma revisão integrativa da literatura. Revista Mosaico, v. 12, p. 30, 2021.

WATHELET, M. *et al*. Factors associated with mental health disorders among university students in France confined during the COVID-19 pandemic. JAMA Network Open, v. 3, e2025591, 2020.

COVID-19:
A doença que movimentou a ciência
Edição 4

EDITORA PASTEUR

CAPÍTULO 24

ALTERAÇÕES HISTOLÓGICAS DA BARREIRA GASTROINTESTINAL ASSOCIADAS AO COVID-19: UMA REVISÃO SISTÊMICA

MARIA DAS GRAÇAS FERNANDES SALES[1]
HELEN RODRIGUES DOS SANTOS[2]

1. *Docente – Doutora em Ciências Morfológicas. Assistente da Fundação Técnico Educacional Souza Marques (FTESM). Chefe do Departamento de Ciências Morfológicas. Profa. responsável pelo Programa de Iniciação Científica – na linha de pesquisa Matriz Extra Celular no Trato Gastrointestinal.*
2. *Discente – Curso de Medicina da FTESM. Aluna do Programa de Iniciação Científica – na linha de pesquisa Matriz Extra Celular no Trato Gastrointestinal, na FTESM, sob a orientação da Profa. Dra. Maria das Graças Fernandes Sales.*

PALAVRAS-CHAVE
Covid-19; Sintomas; Trato gastrointestinal.

INTRODUÇÃO

Em 31 de dezembro de 2019, a China relatou um grupo de casos de pneumonia de causa desconhecida. Em momento posterior, essas ocorrências foram identificadas como Síndrome Respiratória Aguda Grave Coronavírus 2 (SARS-CoV-2), uma nova cepa de coronavírus até então não identificada em seres humanos (GALANOPOULOS *et al.,* 2020).

A Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) aclara que, ao todo, sete coronavírus humanos (HCoVs) já foram identificados, a saber: HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63, HCoV-HKU1, SARS-COV, MERS-COV e SARS-CoV-2.

A OPAS ressalta que o tipo SARS-COV causa a síndrome respiratória aguda grave, enquanto a cepa MERS-COV acarreta a síndrome respiratória do Oriente Médio. Nesse contexto, pontua que o novo coronavírus SARS-CoV-2 é o responsável por causar a doença Covid-19.

Em 30 de janeiro de 2020, a Organização Mundial de Saúde (OMS) declarou que o surto do novo coronavírus constituía uma emergência de saúde pública de importância internacional – caracterizado como o mais alto nível de alerta da organização, em consonância com o Regulamento Sanitário Internacional. Nessa circunstância, em 11 de março de 2020, a OMS caracterizou a Covid-19 como uma pandemia.

Com relação as manifestações clínicas da Covid-19, estas variam de infecção assintomática ou leve a formas graves de doença com risco de vida. Os sinais mais comuns apresentados na população em geral são principalmente respiratórios e semelhantes aos de um resfriado, a saber: tosse, febre, coriza, dor de garganta, dispneia, fraqueza, evoluindo para pneumonia. Em alguns casos é caracterizada por dificuldades respiratórias (LUZ *et al.,* 2021).

Somando a isso, as perdas de olfato e paladar foram reconhecidas como sintomas, podendo coadunar-se com sintomas comuns, aclarados como episódios de conjuntivite, náuseas, dor de estômago, diarreia, dor de cabeça, lesões de pele e alteração do nível de consciência (FIOCRUZ, 2020).

Diante de um cenário global contristado, cansado e abatido, em virtude da assolação do SARS-CoV-2, as mutações desse vírus não dão trégua. Os estudos dos últimos meses trazem à luz que, dentre as cepas variantes, a B.1617.2 delta Covid-19 apresenta maior gravidade e transmissibilidade em relação as cepas anteriores.

Em agosto de 2020, o alerta epidemiológico da OPAS evidenciou que as manifestações clínicas gastrointestinais em pacientes com a Covid-19 são as mais comuns, salientando a presença de diarreia, anorexia, vômito, náusea, dor abdominal e complicações como sangramento gastrointestinal (GI) em crianças em manifestações clínicas graves (OPAS, 2020).

As pesquisas alertam para o potencial do SARS-CoV-2 no trato gastrointestinal (TGI), uma vez que existe inerente e relevante relação com o TGI, propiciando o desenvolvimento e a progressão da Covid-19 (NEURATH *et al*., 2021).

Os tratos digestivo e respiratório, embora independentes um do outro através do eixo intestino-pulmão, estão intimamente ligados. A manutenção do equilíbrio do TGI é necessária para prevenir as infecções bacterianas secundárias em pacientes com Covid-19 (HUNT *et al*., 2021).

O eixo intestino-pulmão é bidirecional e as endotoxinas e metabólitos microbianos podem impactar o pulmão através da corrente sanguínea e, quando ocorre inflamação pulmonar, afetar a microbiota intestinal (HUNT *et al*., 2021). Nesse viés, não se deve desconsiderar a função efetiva

do SARS-CoV-2 no TGI, uma vez que pacientes com Covid-19 apresentam grande reação inflamatória, ocasionada pela tempestade de citocinas, que pode ser originada ou potencializada pelo TGI (DAHIYA *et al*., 2020). O vírus parece alterar a flora intestinal, mesmo quando apenas a mucosa respiratória está envolvida, por meio da regulação do sistema imunológico da mucosa comum: "eixo intestino-pulmão" (MATTHAI *et al*., 2020).

Vários mecanismos defensivos atuam no tubo alimentar para restringir a invasão tecidual por patógenos e evitar reações nocivas que poderiam danificar o tecido intestinal. A barreira de permeabilidade intestinal, formada por junções oclusivas apicais que unem os enterócitos tem a função de impedir a entrada de patógenos no TGI sendo monitorada por células imunocompetentes localizadas na lâmina própria (OSUCHOWSKI *et al*., 2021). Dessa forma, mínima lesão a essa barreira aumenta significativamente o risco de tempestade de citocinas no TGI, desregulando a microbiota intestinal e danificando o sistema imunológico do indivíduo, especialmente nos pulmões (GIRON *et al*., 2021).

Expressão ACE2

A proteína ACE2 é alvo do SARS-CoV-2 e é considerada molécula chave para a compreensão da fisiopatologia da Covid-19 (FENG *et al*., 2021). Em virtude disso, os sintomas clínicos da Covid-19 estarão relacionados à distribuição e abundância da ACE2, sugerindo potenciais rotas de infecção e alvos de SARS-CoV-2 (ALYAMMAHI *et al*., 2021).

O papel da ACE2 no TGI está principalmente relacionado à regulação da homeostase intestinal dos aminoácidos, à modulação da microbiota intestinal e ao controle da expressão de peptídeos antimicrobianos). Essa proteína é predominantemente expressa nas células epiteliais alveolares do revestimento do trato respiratório – células alveolares tipo II (PERICO *et al*., 2021).

Adicionalmente, acredita-se que o TGI é outra possível via de transmissão, porque a proteína ACE2 está amplamente expressa em 15 tipos de tecidos humanos, especialmente em vasos, incluindo esôfago, estômago, intestino delgado, cólon, reto, glândulas exócrinas pancreáticas, ilhotas, vesícula biliar, células brônquicas ciliadas e pneumócitos do tipo II dos alvéolos pulmonares, esse último considerado a principal localização das lesões causadas pela SARS-CoV-2 (ANDRADE *et al*., 2021).

Nessa situação, essa característica poderia fazer do intestino um local secundário de tropismo do SARS-CoV-2 (NARDO *et al.*, 2021; PERICO *et al*., 2021).

A invasão viral no lúmen (GI) pode propiciar a indução de diarreia, desencadeando uma série de fatores, com: aumento da permeabilidade intestinal, comprometimento da barreira da mucosa GI, perturbação da homeostase microbiotal GI, alteração na diversidade, na composição e na função do microbioma (SEREK & OLEKSY-WAWRZYNIAK, 2021).

Adicionalmente, pontua-se que a ruptura da barreira da mucosa GI pode desencadear alterações imunológicas que promovem respostas hiperinflamatórias. Pela mesma razão, perturbações na rigidez dessa barreira ocasionam a penetração de antígenos e de toxinas prejudiciais ao sistema. Como consequência, esses episódios suscitam disfunções significativas no TGI, intolerâncias alimentares, doenças autoimunes e infecções sistêmicas (SEREK & OLEKSY-WAWRZYNIAK, 2021).

Em face do atual cenário mundial de pandemia de Covid-19, este trabalho se justifica no tocante à necessidade de investigar informações atualizadas e específicas, por

intermédio de pesquisa e revisão da literatura, a respeito do tema proposto.

O presente estudo tem como cunho principal fornecer informações abrangentes a respeito das alterações histológicas da barreira gastrointestinal associadas ao Covid-19, pontuando os seguintes objetivos específicos: descrever sintomas digestivos apresentados devido à invasão do vírus SARS-CoV-2; analisar e compreender os mecanismos de dano à mucosa GI, observados na presença do vírus SARS-CoV-2; e pontuar as implicações das lesões na mucosa GI, proveniente da infecção do vírus SARS-CoV-2.

Em consonância com o exposto, no ínterim da realização do trabalho, os autores alicerçam-se em embasamento teórico / científico para que na conclusão da investigação sejam oportunizadas à comunidade científica elucidações substanciais.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão da literatura realizada no período de maio de 2020 a janeiro de 2021, por meio de pesquisas nas bases de dados: Scielo, Catálogo de teses e dissertações da Capes, Google Acadêmico e PubMed. Foram utilizados os seguintes descritores, com diferentes combinações: Covid-19; Sintomas; Trato gastrointestinal; Mucosa gástrica; Lesões.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas português, espanhol e inglês; publicados no período de 2021 a 2022 e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, estudos do tipo revisão, meta-análise, disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados disponibilizados na forma de resumo, que não abarcavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após os critérios de seleção, restaram 84 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos em categorias temáticas, abordando: sinais e sintomas GI durante a Covid-19 e danos à mucosa GI.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A presença de sinais ou sintomas GI durante a Covid-19 é relativamente comum. Esses sintomas apresentam-se na forma de anorexia, vômito, dor abdominal, diarreia, náusea e são antecedidos, em sua maioria, por manifestações respiratórias (CHO *et al*., 2021). Essas manifestações podem ocorrer durante os estágios iniciais da doença ou se apresentarem a longo prazo, com efeitos GI adversos (ANDRADE *et al*., 2021).

Menciona-se que, a associação de SARS-CoV-2 com o intestino surgiu durante exame de endoscopia em um paciente com Covid-19.

Nesse seguimento, destaca-se que a perturbação da flora normal do intestino ocasiona a polarização das células Th17 no intestino delgado. Em seguida, ocorre a produção excessiva de IL-17A compelindo a chegada de neutrófilos, que causará danos ao sistema imunológico no trato digestivo, diarreia e outros sintomas gastrointestinais.

Em pacientes com infecção por Covid-19, o equilíbrio da microbiota no intestino é alterado, provocando uma disbiose no TGI que é caracterizada por uma diminuição dos agentes probióticos, como *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* (GIRON *et al*., 2021). Isso ocorre porque a interação de SARS-CoV-2 com ACE2 no TGI pode levar a danos na função da barreira por meio do rompimento das proteínas de barreira ZO-1, ocludina, claudinas e do aumento da produção de citocinas inflamatórias

que, por sua vez, podem levar à disbiose e à exacerbação da inflamação intestinal.

Dessa forma, pontua-se que a presença de SARS-CoV-2 na mucosa intestinal é evidência de invasão viral. A infecção viral facilita a adesão bacteriana ao interromper a integridade da barreira epitelial, o que favorecerá a transmigração paracelular de bactérias (HOQUE *et al.*, 2021). Em decorrência disso, propicia o aumento da permeabilidade intestinal a patógenos estranhos, comprometendo a função da barreira intestinal e resultando em diarreia e má absorção.

De acordo com Hunt *et al.* (2021), é esperado que ocorram lesões funcionais no TGI devido à interação viral com o epitélio escamoso e colunar mediado pela interferência do receptor ACE2.

A patologia pode surgir em qualquer uma das camadas da barreira intestinal. A alteração dessas camadas pode causar aumento da permeabilidade intestinal.

Na província chinesa Zhejiang, observou-se que entre 651 pacientes com diagnóstico confirmado de Covid-19, 11,4% apresentavam pelo menos um sintoma GI, sendo a diarreia o mais comum (8,14%).

A diarreia, com uma taxa variando de 2 a 49,5% é o sintoma mais comumente relatado, podendo persistir por 1-9 dias (MAGRO *et al.*, 2021). No entanto, essa não foi correlacionada à gravidade da doença.

Salienta-se que a presença da diarreia está relacionada ao efeito colateral comum dos antibióticos, especialmente após o uso de macrolídeos, cefalosporinas e antibióticos beta-lactâmicos (HUNT *et al*., 2021).

Outro estudo relatou que os pacientes com náusea representam de 1 a 19,3% dos casos. Além disso, desconforto estomacal, vômitos e sangramento GI também podem ser observados em pacientes com Covid-19, embora com baixa incidência. Aclara-se que o sangramento GI é um dos motivos mais frequentes para consultas de emergência (PARRA-IZQUIERDO *et al*., 2020).

Durante o surto pandêmico, a causa do sangramento GI é desconhecida, devido a impossibilidade da realização dos procedimentos endoscópicos na grande maioria dos casos. No entanto, em realização de endoscopia digestiva alta constatou-se erosões e úlceras herpéticas da mucosa gastrointestinal em pacientes com resultado positivo para o vírus SARS-CoV-2 (HUNT *et al*., 2021).

Em estudo com 95 pacientes com Covid-19 (50 mulheres e 45 homens) em Zhuhai, na China, os principais sintomas GI foram diarreia (24,2%), anorexia (17,9%) e náusea (17,9%), respectivamente. Em 58 pacientes com sintomas GI (61,1%), apenas 11 (11,6%) ocorreram na admissão, enquanto os 47 pacientes restantes desenvolveram sintomas durante a internação.

Dentro do espectro de sinais e sintomas GI, esses podem afetar de 3 a 79% das crianças, adolescentes e adultos com Covid-19 e são mais comuns em casos graves. Um estudo realizado com 244 crianças na cidade chinesa de Wuhan, entre janeiro e março de 2020, pontuou que a Covid-19 é menos frequente em crianças, porém o percentual de manifestações do TGI nesse grupo de pacientes (13,9%) foi muito semelhante ao dos adultos. 51,9% dos pacientes com Covid-19 apresentaram infecção GI de SARS-CoV-2, com predomínio do sexo masculino.

Com relação a experimentos de patologia, coloração H&E do esôfago, estômago, duodeno e reto não apresentou danos significativos. Em contraste, outros estudos inferiram que o SARS-CoV-2 pode ter como alvo direto as células GI, levando a reações inflamatórias (KARIYAWASAM *et al*., 2021).

A infecção causada em virtude da presença do SARS-CoV-2 está associada ao eixo pulmão-intestino-cérebro. Isto acontece pois o vírus ativa os receptores intestinais, suscitando inflamação nos tecidos e problemas GI devido à expressiva carga viral.

Nesse caso, os pacientes com Covid-19 que apresentam manifestações GI excretam RNA viral nas fezes com maior possibilidade, apresentando correlação positiva entre a gravidade geral da doença e os sintomas GI (PARRA-IZQUIERDO *et al*., 2020).

Embora o RNA viral também tenha sido detectado no tecido da mucosa do esôfago, a ausência de coloração da proteína do nucleocapsídeo viral na mucosa do esôfago indica baixa infecção viral.

No que tange às mudanças histológicas no TGI, é demonstrado infiltração ocasional de linfócitos no esôfago e degradação epitelial parcial, necrose e descamação da mucosa do estômago. Além disso, observa-se dilatação e congestão de pequenos vasos sanguíneos e edema da lâmina própria, da submucosa do estômago e do intestino delgado (KARIYAWASAM *et al*., 2021).

Danos substanciais à mucosa do cólon marcados por lesão das células epiteliais luminais e depleção de células caliciformes foram detectados em amostras de colonoscopia em paciente com Covid-19.

Do ponto de vista histológico, o epitélio do trato digestivo apresenta a infiltração plasmocítica e linfocítica com edema intersticial, principalmente no estômago, duodeno e reto. No esôfago, a infiltração linfocítica é manifestada de forma mais irregular. Assim, Galanopoulos *et al.* (2020) inferem que o SARS-CoV-2 pode causar sintomas digestivos por invasão viral direta em células-alvo e/ou tecido imunomediado e lesão de órgão-alvo.

Em outra pesquisa, foi constatado microscopicamente infiltração massiva de neutrófilo, necrose inflamatória focal, hemorragia, descamação e erosão do epitélio da mucosa acompanhada de abscesso (OSUCHOWSKI *et al*., 2021).

O tecido gástrico pode apresentar degeneração epitelial, necrose e descamação da mucosa com a presença de pequenos vasos sanguíneos dilatados e congestionados na lâmina própria e submucosa, juntamente com infiltração de linfócitos, monócitos e células plasmáticas. Adicionalmente, há evidências de estenose do intestino delgado e dilatação segmentar, juntamente com vários graus de degeneração, necrose e descamação na mucosa GI.

A etiologia isquêmica das lesões hemorrágicas é atribuída à disfunção trombótica devido ao efeito inflamatório direto na mucosa GI (HUNT *et al*., 2021). Acredita-se que a isquemia intestinal da mucosa acelera a disseminação viral da parede intestinal, levando a uma deterioração clínica mais rápida causada pelo aumento repentino da carga viral (DELGADO-GONZALEZ *et al*., 2021).

Foram realizados 24 exames de endoscopia digestiva superior em pacientes com Covid-19, certificando-se de que 75% tiveram lesões, incluindo esofagite (20,8%), úlcera duodenal (20,8%), gastrite erosiva (16,6%) e neoplasia (8,3%) (HUNT *et al*., 2021).

Danos na mucosa (úlceras gástricas ou duodenais perfuradas) foram atribuídos ao estresse no contexto de doença grave, ao contrário de isquemia do TGI ou infecção direta. Os intestinos são comumente acometidos por alterações isquêmicas focais na mucosa intestinal (NARDO *et al.*, 2021).

Nos achados microscópicos foram observadas modificações no padrão isquêmico, com necrose parcial ou total da parede intestinal e áreas de perda de mucosa, edema, inflamação

e hemorragia. Com relação à subserosa, demonstrou necrose do tecido adiposo com congestão e vários trombos vasculares em organização (NAHAS *et al*., 2020).

Diante dos resultados obtidos, constatou-se que após o envolvimento da mucosa do TGI pelo vírus, a má absorção e a diarreia são as consequências mais frequentes no funcionamento do enterócito infectado (KESHAVARZ *et al*., 2021).

Sob condições patológicas, o epitélio intestinal pode apresentar comprometimento das junções intercelulares e, consequentemente, o aumento da permeabilidade.

CONCLUSÃO

Desse modo, com base na literatura investigada, concluiu-se que o TGI é uma rota potencial de transmissão ao ser afetado pelo SARS-CoV-2, podendo ter impacto expressivo na progressão e na gravidade da doença.

Nesta revisão, ficaram evidentes as importantes manifestações GI relativas à Covid-19 e foram apresentadas as alterações histológicas ocorridas na barreira GI. Dessa forma, depreende-se do exposto a precaução em relação aos sintomas GI, visto que são frequentes em pacientes com Covid-19.

Foi analisada uma gama de estudos que destacaram a ocorrência de lesões substanciais à mucosa do TGI, juntamente com alterações relevantes na microbiota local.

Recomenda-se a realização de pesquisas futuras com escopo e enfoque na compreensão dos efeitos, a longo prazo, das diferentes manifestações GI associadas ao Covid-19.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALYAMMAHI, S.K. *et al*. The dynamic association between COVID-19 and chronic disorders: an updated insight into prevalence, mechanisms and therapeutic modalities. ScienceDirect, v. 87, p. 104647, 2021.

ANDRADE, B.S. *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, p. 700, 2021.

CANÇADO, G.G. Qual a prevalência de sintomas gastrointestinais em pacientes com COVID-19? PEBMED, jun. 2020. Disponível em: https://pebmed.com.br/prevalencia-de-sintomas-gastroin testinais-em-pacientes-com-covid-19/. Acesso em: 15 abr. 2022.

CHO, M. *et al*. Clinical and intestinal histopathological findings in SARS-CoV-2/COVID-19 patients with hematochezia. Case Reports in Gastroenterology, v. 15, p. 408, 2021.

DAHIYA, D.S. *et al*. Gastrointestinal implications in COVID-19. Journal of Investigative Medicine, v. 68, p. 1397, 2020.

DELGADO-GONZALEZ, P. *et al*. Inflammatory effects on the gastrointestinal system associated with COVID-19. World Journal of Gastroenterology, v. 27, p. 4160, 2021.

FENG, Y. *et al*. Case report: histopathology and molecular pathology analysis on enteric tissue of a COVID-19 patient. Diagnostic Pathology, v. 16, 2021.

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ – FIOCRUZ. Quais os sintomas do coronavírus? Fiocruz, jun. 2020. Disponível em: https://portal.fiocruz.br/ pergunta/quais-os-sintomas-do-coronavirus. Acesso em: 20. nov. 2021.

GALANOPOULOS, M. *et al*. COVID-19 pandemic: pathophysiology and manifestations from the gastrointestinal tract. World Journal of Gastroenterology, v. 26, p. 4579, 2020.

GIRON, L.B. *et al*. Plasma markers of disrupted gut permeability in severe COVID-19 patients. Frontiers in Immunology, v. 12, 2021.

HOQUE, M.N. *et al.* Microbial co-infections in COVID-19: associated microbiota and underlying mechanisms of pathogenesis. Microbial Pathogenesis, v. 156, 2021.

HUNT, R.H. *et al*. COVID-19 and gastrointestinal disease: implications for the gastroenterologist. Digestive Diseases, v. 39, p. 119, 2021.

KARIYAWASAM, J.C. *et al*. Gastrointestinal manifestations in COVID-19. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, v. 115, p. 1362, 2021.

KESHAVARZ, P. *et al*. Ischemic gastrointestinal complications of Covid-19: a systematic review on imaging presentation. Clinical Imaging, v. 73, p. 86, 2021.

LUZ, B.B. *et al*. An overview of the gut side of the SARS-CoV-2 infection. Intestinal Research. Digestive disturbances and COVID-19, 2021.

MAGRO, F. *et al.* COVID-19 in gastroenterology: where are we now? Current evidence on the impact of COVID-19 in gastroenterology. United European Gastroenterology Journal, v. 9, p. 750, 2021.

MATTHAI, J. *et al*. Coronavirus disease (COVID-19) and the gastrointestinal system in children. Indian Pediatrics, v. 57, 2020.

NAHAS, S.C. *et al*. Intestinal perforation caused by COVID-19. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva, v. 33, 2020.

NARDO, A.D. *et al.* Pathophysiological mechanisms of liver injury in COVID-19. Liver International, v. 41, p. 20, 2021.

NEURATH, M.F. *et al*. Gut as viral reservoir: lessons from gut viromes, HIV and COVID-19. BMJ, v. 70, 2021.

ORGANIZAÇÃO PANAMERICANA DE SAÚDE – OPAS. Alerta epidemiológico: complicações e sequelas da COVID-19. Washington: PAHO/WHO, 2020.

OSUCHOWSKI, M.F. *et al*. The COVID-19 puzzle: deciphering pathophysiology and phenotypes of a new disease entity. The Lancet Respiratory Medicine, v. 9, p. 622, 2021.

PARRA-IZQUIERDO, V. *et al*. Síntomas gastrointestinales en la enfermedad por COVID-19 y sus implicaciones en la enfermedad inflamatoria intestinal. Revista colombiana de Gastroenterología, v. 35, 2020.

PERICO, L. *et al.* Immunity, endothelial injury and complement–induced coagulopathy in COVID-19. Nature Reviews Nephrology, v. 17, p. 46, 2021.

SEREK, P. & OLEKSY-WAWRZYNIAK, M. The effects of bacterial infections, probiotics and zonulin on intestinal barrier integrity. International Journal of Molecular Sciences, v. 22, p. 11359, 2021.

COVID-19:
A doença que movimentou a ciência
Edição 4

EDITORA PASTEUR

CAPÍTULO 25

OS EFEITOS ADVERSOS DA IMUNIZAÇÃO CONTRA A COVID-19: PÚRPURA TROMBOCITOPÊNICA IMUNE

CAMILA MELO DE FREITAS[1]
DIULIO DA SILVA PORTELA[2]
ISABELA RUTKOWSKI[3]
JÚLIA GABRIELA GUEDES PRADO[4]
JÉSSICA ALESSANDRA CRUZ DOS SANTOS[5]
MARIA CLARA VASCONCELOS CHAGAS[6]
IDELCI GOUVEA COUTO SILVA NETA[7]
ADOLFO MORAES DE SOUZA[8]
ANDRÉ ROBERTO UBARANA PIRES[7]
ANTONIO JOSÉ DE OLIVEIRA MACHADO[9]
THAIZ GEOVANA BEZERRA[10]
MARIA ANGÉLICA OTERO DE MELO DOS REIS[11]

1. *Discente – Medicina da Faculdade Pitágoras de Medicina de Eunápolis.*
2. *Discente – Medicina da Universidade Federal do Ceará.*
3. *Discente – Medicina da Universidade Estácio de Ribeirão Preto.*
4. *Discente – Medicina da Universidade de Rio Verde.*
5. *Discente – Medicina da Faculdade Metropolitana de Manaus.*
6. *Discente – Medicina do Centro Universitários Ages.*
7. *Discente – Medicina da Universidad Politécnica y Artística del Paraguay.*
8. *Discente – Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.*
9. *Discente – Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora.*
10. *Discente – Medicina da Universidade do Oeste Paulista.*
11. *Discente – Medicina da Universidad Nacional de Rosario.*

PALAVRAS-CHAVE
Púrpura trombocitopênica; Vacinação; Covid-19.

INTRODUÇÃO

Historicamente, desde a criação das vacinas no século XX, a erradicação de doenças infecciosas se tornou possível (ELALAMY *et al.*, 2021). Uma vez que a Covid-19 é uma doença recente, seus riscos e as possíveis consequências da vacinação a longo prazo ainda são pouco conhecidos, gerando desafios clínicos, socioeconômicos e de saúde pública, partindo do pressuposto que ainda não há precedentes (DONATO *et al.*, 2019). Porém, observa-se cada vez mais relatos sobre quadros patológicos após a vacinação contra o mesmo, dentre os quais destaca-se a ocorrência da púrpura trombocitopênica imune (PTI) (UZUN *et al*., 2022).

A PTI ou trombocitopenia imune é uma doença autoimune, que se caracteriza pela baixa contagem de plaquetas e complicações hemorrágicas. A mesma pode ser induzida pelos mecanismos imunes ativados por vacinas e são causadas principalmente pela ativação de anticorpos anti-fator 4, que levam ao intenso recrutamento de plaquetas e do sistema de coagulação, apresentando sintomas entre 5 e 30 dias, como: dores de cabeça, hematomas e sangramentos (ALI *et al.*, 2022). Estudos recentes procuraram identificar seus mecanismos desencadeantes quando em relação a vacinação por Covid-19, para que, assim, possam entender melhor os riscos de desenvolvimento da doença e as possíveis ações preventivas e de tratamento assertivo (ELALAMY *et al.*, 2021).

Em decorrência disso, o objetivo do referido artigo é discutir a possível relação entre a vacinação da Covid-19 e a manifestação da púrpura trombocitopênica imune através da análise de seus mecanismos fisiopatológicos e consequentes manifestações clínicas. Além disso, dados epidemiológicos, de diagnóstico e tratamento também foram tópicos considerados pertinentes para a apresentação de uma discussão e resultados mais completos.

MÉTODO

O presente trabalho trata-se de uma revisão bibliográfica narrativa realizada entre março e abril de 2022. Para o levantamento das informações na literatura, realizou-se uma busca nas seguintes bases de dados: PubMed Central (PMC) via Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), Scientific Eletronic Library Online (SciELO) e Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). Utilizou-se os seguintes Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e suas combinações nas línguas portuguesa e inglesa: “Vacinação”, “*Vaccination*”, “Vacinas contra Covid-19”, “*Covid-19 Vaccines*”, “Púrpura Trombocitopênica”, “*Thrombocytopenic Purpura*”, “Diagnóstico” e “*Diagnosis*”. Desta busca foram recuperados dezesseis artigos.

Os critérios de inclusão foram: artigos publicados nos idiomas português e inglês e pertinentes a temática proposta. Além disso, levou-se em consideração artigos na íntegra, indexados nas bases de dados supracitadas anteriormente e que atendessem aos tipos de estudos procurados, incluindo estudos de revisão sistemática e metanálise, epidemiológicos e transversais, no período de 2019 a 2022. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não contemplam diretamente a proposta estudada e que não atendessem aos demais critérios de inclusão.

Após a aplicação dos critérios de seleção restaram onze artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Por fim, os resultados foram apresentados de forma descritiva divididos em categorias temáticas discorrendo sobre: dados epidemiológicos de pacientes acometidos pela PTI após vacinação

da Covid-19; fisiopatologia da PTI; manifestações clínicas, diagnósticos e tratamentos relacionados a manifestação de PTI após a vacinação.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A pandemia de Covid-19 já contaminou mais de 490 milhões de pessoas com a síndrome respiratória aguda grave, das quais 6,18 milhões morreram em decorrência da doença (DONG *et al.,* 2020). Em 2021 foram aplicadas mais de um bilhão de doses das vacinas contra o coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2), causador da Covid-19, em mais de 100 países. A Agência Europeia de Medicamentos e o Centro de Controle e Prevenção de Doenças observaram um aumento da incidência de eventos trombóticos raros e por vezes graves em indivíduos vacinados, envolvendo vasos sanguíneos no abdômen, cérebro e pernas (REUBEN & ADOGO, 2021).

De acordo com o registro americano a incidência de eventos trombóticos em pacientes contaminados com o vírus SARS-CoV-2 é alta estando em torno de 2,6% em hospitalizados sem gravidade e 35,3% em pacientes graves (IBA & LEVY, 2022). Foram relatados também casos de eventos trombóticos em pacientes vacinados com a vacina da AstraZeneca (ChAdOx1 nCoV-19) e Johnson & Johnson (Janssen). Em pacientes vacinados a incidência dos eventos trombóticos graves parece ser baixa ficando em torno de 1/100.000. No entanto, é importante ressaltar que os dados acima destacam que pacientes infectados pelo vírus SARS-CoV-2 possuem pelo menos 100 vezes mais risco de eventos trombóticos do que pacientes vacinados, sendo que o número de casos de trombose notificados após a vacinação permanece abaixo do número esperado para a população em geral (ELALAMY *et al.*, 2021).

Aspectos fisiopatológicos e clínicos da manifestação de PTI após vacinação de Covid-19

As manifestações clínicas decorrentes dos efeitos adversos da vacinação para Covid-19, geralmente aparecem entre 5 e 28 dias após a vacinação, sendo que a maioria dos casos apresenta início dos sintomas nos primeiros 16 dias após a administração da vacina (YOMAYUSA *et al.*, 2022). No caso da PTI, que é uma doença autoimune adquirida, caracterizada pela redução no número de plaquetas e elevação do risco de sangramento, notou-se que ocorria uma diminuição plaquetária significativa (6,3%), principalmente no período de quatro semanas após a administração da segunda dose da vacina (VISSER *et al.*, 2022).

A associação entre a doença e eventos trombóticos e trombocitopênicos fisiopatologicamente ocorre de maneira multifatorial e pelo envolvimento de componentes plasmáticos e celulares responsáveis pelo sistema hemostático e de resposta imune inata ao patógeno infectante. Em decorrência desta condição, as plaquetas, além de apresentarem o estado de hipercoagulabilidade, agravam o quadro inflamatório sistêmico por meio da tempestade de citocinas, interagindo com outras células imunes por meio da liberação de mediadores inflamatórios. Estudos sugerem que a infecção por SARS-CoV-2 se associa também a um aumento de grandes plaquetas imaturas, uma vez que os megacariócitos respondem ao aumento do consumo de plaquetas. Tais anormalidades plaquetárias têm sido relacionadas com a vacinação com a presença do vetor tanto vivo como vivo e atenuado (UZUN *et al.*, 2022).

A entrada do SARS-CoV-2 na célula ocorre com mediação da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) e a protease transmembranar serina 2. Estudos comprovam que moléculas do ácido ribonucleico

mensageiro (RNAm) do SARS-CoV-2 foram encontradas em plaquetas de pacientes com Covid-19, sugerindo a infecção de plaquetas que, por estimulação direta do vírus e a proteína *spike*, aumentam a liberação de fatores de coagulação, secreção de fatores inflamatórios e formação de agregados leucocitários-plaquetários. O vírus também pode atuar na ativação plaquetária resultando em apoptose ou morte celular programada e posterior liberação de vesículas extracelulares. Tal condição é indicativa do início de uma resposta plaquetária rápida à ação viral, levando a mudanças significativas em seu estado funcional que contribuem para trombose e possíveis alterações imunes (UZUN *et al.*, 2022). Em decorrência da instauração da trombocitopenia imune, normalmente ocorrem eventos trombóticos rapidamente progressivos, e também pode-se identificar embolia pulmonar e isquemia arterial. Tais eventos acometem mais os seios venosos cerebrais e veias esplâncnicas portal e mesentérica (IBA & LEVY, 2022).

Uma outra manifestação possível de ser encontrada é a síndrome da trombocitopenia induzida por heparina (TIH) espontânea, uma variação da trombocitopenia autoimune induzida por heparina, que frequentemente ocorre após infecções virais, cirúrgicas, por consumo de algumas drogas ou processos inflamatórios. Esta patologia também apresenta trombocitopenia, porém em uma forma mais grave, além de trombose do seio venoso e anticorpos TIH detectáveis. Contudo, a maior diferença é que o mecanismo de ativação das plaquetas é um processo independente de heparina e, muitas vezes, a mesma acaba evoluindo a estados de coagulação intravascular disseminada (CIVD) e eventos trombóticos atípicos (ALAM, 2021; LEE *et al.*, 2022).

Tais manifestações trombóticas apresentam uma fisiopatologia complexa e se assemelham à chamada coagulopatia induzida por sepse. Sabe-se que os pneumócitos infectados pelo SARS-CoV-2 desencadeiam inflamação local, dano tecidual e trombose microvascular no pulmão. Consequentemente, há inflamação, coagulopatia e dano endotelial que se expandem em casos graves, evoluindo para CIVD. É válido salientar que, na lesão de Covid-19, a microvasculatura pulmonar é um local inicial de formação de trombo, mas a trombose também pode ocorrer extrapulmonar (ALAM, 2021).

Os mecanismos imunopatogênicos da lesão por Covid-19 apresentam semelhanças significativas com as doenças autoimunes. Como complicações da coagulopatia associada a doença também podem ocorrer formas semelhantes de outras doenças trombóticas autoimunes, como a síndrome antifosfolípide (APS), púrpura trombocitopênica trombótica (PTT) e lúpus eritematoso sistêmico (LES). A PTT, por exemplo, é uma afecção rara e com risco de vida, caracterizada por trombocitopenia grave, isquemia/disfunção de órgãos e anemia hemolítica microangiopática juntamente com deficiência de uma desintegrina e metaloproteinase com um motivo trombospondina tipo 1 (IBA & LEVY, 2022).

Diagnóstico de PTI após vacinação de Covid-19

O diagnóstico de PTI é de exclusão, cuja intenção é eliminar outras possíveis causas dos sintomas correspondentes que devem ser desconsideradas através de uma criteriosa avaliação clínica que inclui anamnese e exame físico associado a exames laboratoriais, e que podem ser classificadas as possibilidades de PTI de acordo com os achados, conforme descrito no **Quadro 25.1** (PAVERD *et al.*, 2021). Não há um teste padrão de referência. Atualmente, o diagnóstico se confirma, na maioria das vezes, após observação de plaquetopenia no hemo-

grama. Em relação aos achados laboratoriais típicos, encontra-se o número de plaquetas menor do que $150x10^9$/L, D-dímero maior do que 4000 ng/mL (valores maiores do que o esperado para tromboembolismo venoso), além de níveis baixos de fibrinogênio (YOMAYUSA *et al.*, 2022).

Embora as diretrizes publicadas atualmente apresentem pequenas diferenças em relação aos critérios de diagnóstico, em primeira instância todas priorizam as seguintes ações: histórico de vacinação do paciente em um período de aproximadamente 4 a 30 dias prévios a manifestação dos sintomas; solicitação de exames laboratoriais como hemograma completo com fração plaquetária e coagulograma, incluindo ensaio fibrinogênio Clauss e medição de D-dímero; esfregaço de sangue, para possível confirmação de trombocitopenia verdadeira ou identificação de possíveis diagnósticos alternativos; sorologia, que inclui método ensaio imunoenzimático (ELISA) de anticorpo anti-heparina (PF4) e ensaio confirmatório de ativação plaquetária de PF4 (VISSER *et al.*, 2022; LEE *et al.*, 2022).

Quadro 25.1. Detalhamento dos critérios de diagnóstico para a identificação de PTI manifestada após vacinação de Covid-19, e sua classificação de acordo com a pontuação após os exames laboratoriais

Critérios de definição de caso	1. Início dos sintomas entre 5 e 30 dias após a vacina Covid-19 (ou até 42 dias se TVP/PE isolada) 2. Presença de trombose 3. Trombocitopenia (contagem de plaquetas menor que $150x10^9$/L) 4. D-dímero maior que 4000 ng/mL (FEU) 5. Ensaio ELISA anti-PF4 Abs positivo
Definido	Atende a todos os cinco critérios
Provável	D-dímero maior que 4000 ng/mL (FEU), mas há critério não cumprido (tempo, trombose, trombocitopenia, anti-PF4 Abs), ou D-dímero desconhecido ou 2000-4000 ng/mL (FEU) com todos os critérios presentes.
Possível	D-dímero desconhecido ou 2000-4000 ng/mL (FEU) com outro critério não cumprido, ou Dois outros critérios não preenchidos (tempo, trombose, trombocitopenia, anti-PF4 Abs)
Improvável	Contagem de plaquetas menor que $150x10^9$/L sem trombose com D-dímero menor que 2000 ng/mL (FEU), ou Trombose com contagem de plaquetas maior que 150 x 10^9/L e D-dímero menor 2000 ng/mL (FEU), independente do resultado do anti-PF4 Ab, e/ou Diagnóstico alternativo mais provável.

Fonte: Adaptado de PAVERD *et al.*, 2021.

Tratamento da PTI e seu desfecho clínico

O tratamento de condições trombocitopênicas e trombóticas induzidas por vacinação deve ser iniciado quando há suspeita da doença. Devido às sérias complicações que podem ocorrer em consequência dos quadros fisiopatológicos instaurados pelas mesmas, é importante salientar que o tratamento deve ser iniciado o mais rápido possível, não sendo recomendado aguardar provas diagnósticas como avaliação de autoanticorpos fator

plaquetário 4 (anti-PF4) pelo método ELISA (SAUDAGAR *et al.*, 2021).

Inicialmente se sugere a utilização de imunoglobulina intravenosa (1g/kg por dois dias), com objetivo de melhorar a contagem de plaquetas do paciente, remover anticorpos anti-PF4 e prevenir ativação plaquetária (PAVERD *et al.*, 2021; ALAM, 2021). A plasmaferese é uma opção viável para o caso de a imunoglobulina não estar disponível ou como alternativa a uma segunda dose de imunoglobulina intravenosa (SAUDAGAR *et al.*, 2021; LEE *et al.*, 2022). Percebida a ausência de melhora clínica ou laboratorial após imunoglobulina intravenosa, com evidenciada progressão de trombose ou ausência de aumento das plaquetas, pode-se iniciar o uso corticosteróides. Para as condições extremas sem respostas às terapêuticas propostas, considera-se a utilização da medicação rituximabe (PAVERD *et al.*, 2021).

Outra medicação útil são os anticoagulantes, no entanto é necessário ter certos cuidados ao utilizá-los. Não é recomendado uso de tais medicamentos baseados em heparina, devido à possibilidade de reação cruzada com trombocitopenia induzida por heparina. É importante sempre avaliar o risco de sangramento e se os benefícios superam os riscos (PAVERD *et al.*, 2021). Dentre os anticoagulantes que podem ser utilizados, considera-se como opções os orais diretos com preferência por inibidores do fator Xa, inibidores diretos da trombina parenteral como argatroban ou bivalirudina e fondaparinux (YOMAYUSA *et al.*, 2022). A terapia de reposição de fibrinogênio com concentrado de fibrinogênio ou crioprecipitado pode ser realizada para manter um nível de fibrinogênio de pelo menos 1,5 g/L (PAVERD *et al.*, 2021).

Mesmo que a doença possa causar uma plaquetopenia intensa, deve-se evitar transfusão de plaquetas, pois esta pode levar a ativação adicional de plaquetas de forma imunomediada e a estados de hipercoagulação. No entanto, avaliados os riscos e benefícios, a transfusão pode ser utilizada caso o paciente apresente sangramento grave e esteja sendo considerada uma intervenção cirúrgica de forma urgente (YOMAYUSA *et al.*, 2022; SAUDAGAR *et al.*, 2021)

No que se refere às etapas de evolução das condições trombóticas e PTI induzidas por vacina de Covid-19, atualmente se reconhece que o diagnóstico recente tem a importância de aumentar a chance de remissão completa, sendo observada em aproximadamente 50% dos casos. Contudo, a condição persistente, em que a plaquetária persiste em valores maiores que 100 x 109/L, se observa em aproximadamente 30% dos casos. Por fim, em condições de evolução crônica em 12 meses de manifestação, a contagem plaquetária persistente é menor que 100 x 109/L, podendo ser observada em aproximadamente 20% dos casos (DONATO *et al.*, 2019).

CONCLUSÃO

Através desta revisão bibliográfica pretendeu-se estabelecer uma possível relação de causa e efeito entre a imunização contra a Covid-19 e a manifestação da PTI. Após análise e compreensão dos dados, foi possível elucidar não só a relação, mas também a possibilidade de manifestação de diversas outras condições trombocitopênicas e trombóticas. Assim, foi possível concluir que diversas pessoas que foram imunizadas contra a Covid-19 desenvolveram a PTI como reação adversa, confirmando assim a hipótese inicial.

Em vista disso, é necessária a conscientização dos profissionais de saúde que se encontram na linha de frente de combate à Covid-19 e posterior disseminação de conhe-

cimentos prévios que permitam não só o diagnóstico de tais condições, mas também a definição de medidas terapêuticas e de tratamento para as mesmas. Evidencia-se também a urgência de realização de pesquisas e investigações que esclareçam os mecanismos fisiopatológicos que desencadeiam e também favorecem a ocorrência de tais efeitos adversos em prol de buscar possíveis meios de evitá-los e, em seu defeito, ações de manejo nos casos de ocorrência do mesmo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALAM, W. COVID-19 vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia: a review of the potential mechanisms and proposed management. Science Progress, v. 104, p. 00368504211025927, 2021.

DONATO, H. *et al.* Trombocitopenia inmune: guía de diagnóstico y tratamiento. Archivos Argentinos de Pediatría, v. 117, 2019.

DONG, E. *et al.* An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. The Lancet Infectious Diseases, v. 20, p. 533, 2020.

ELALAMY, I. *et al*. SARS-CoV-2 vaccine and thrombosis: an expert consensus on vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. Thrombosis and Haemostasis, v. 121, p. 982, 2021.

IBA, T. & LEVY, J.H. The roles of platelets in COVID-19-associated coagulopathy and vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. Trends in Cardiovascular Medicine, v. 32, 2022.

LEE, A.Y. *et al*. Clinical care pathway for suspected vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. Blood Advances, 2022.

PAVERD, S. *et al.* Vaccine induced immune thrombocytopenia and thrombosis: summary of NICE guidance. BMJ, v. 375, 2021.

REUBEN, R.C. & ADOGO, L.Y. SARS-CoV-2 vaccines–induced thrombotic thrombocytopenia: should we consider immuno-hypersensitivity? Revista de Aaúde Pública, v. 55, p. 70, 2021.

SAUDAGAR, V. *et al.* Vigilance regarding immune thrombocytopenic purpura after COVID-19 vaccine. Irish Journal of Medical Science, v. 191, p. 919, 2021.

UZUN, G. *et al*. Immune-mediated platelet activation in COVID-19 and vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. Frontiers in Immunology, v. 13, 2022.

VISSER, C. *et al*. COVID-19 vaccination in patients with immune thrombocytopenia. Blood Advances, v. 6, p. 1637, 2022.

YOMAYUSA, N. *et al.* Recommendations for the diagnosis and management of persons with suspected vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia (VITT). Infectio, v. 26, p. 3, 2022.

COVID-19:
A doença que movimentou a ciência
Edição 4

EDITORA PASTEUR

CAPÍTULO 26

A RELAÇÃO DO NEUROTROPISMO DO VÍRUS SARS-COV-2 E SUAS CONSEQUÊNCIAS FISIOPATOLÓGICAS APÓS A INFECÇÃO

JULIANA ESTEFANY RODRIGUES DE MELO[1]
JOÃO DIEGO CABRAL LIMA[2]
GEOVANA MARIA VERÇOSA MACHADO[3]
BALTAZAR CÉSAR MIRANDA MATOS[4]
SILVIA JORDANIA BARBOZA DA SILVA[5]
MARIA CLARA OLIVEIRA DA COSTA[6]
GABRIEL JOSÉ OLLER PEREIRA[7]
NATALIA NONATO DE ALENCAR[8]
JOSÉ SEPULVEDA FLORIDO NETO[9]
MARIA ANGÉLICA OTERO DE MELO DOS REIS[4]
THAIZ GEOVANA BEZERRA[7]

1. *Discente – Medicina da Universidade de Nova Iguaçu.*
2. *Discente – Medicina da Fundação Universidade Federal do Vale do São Francisco.*
3. *Discente – Medicina do Centro Universitário UniFacid Wyden.*
4. *Discente – Medicina da Universidad Nacional de Rosario.*
5. *Discente – Medicina da Fundación Héctor Alejandro Barceló.*
6. *Discente – Medicina da Universidade Potiguar.*
7. *Discente – Medicina da Universidade do Oeste Paulista.*
8. *Discente – Medicina da Universidade Federal do Tocantins.*
9. *Discente – Medicina da Faculdade de Medicina de Campos.*

PALAVRAS-CHAVE
Tropismo viral; SARS-CoV-2; Manifestação neurológica

INTRODUÇÃO

A atual pandemia causada pelo vírus SARS-CoV-2, tem impactado profundamente o sistema de saúde e a economia mundial desde o seu primeiro caso, em dezembro de 2019, em Wuhan, na China (MEIRA *et al.*, 2020). Embora a maioria dessas ocorrências seja protagonizada pelo acometimento respiratório, o qual é responsável por grande parte das internações hospitalares, estudos recentes têm evidenciado a relação da Covid-19 ao possível comprometimento neurológico, principalmente em pacientes que desenvolvem a forma mais grave da doença (LEVEN & BOSEL, 2021).

O aparecimento das manifestações neurológicas, e suas complicações associadas revelam o potencial neurotrópico do SARS-CoV-2 e sua relevância clínica (VEGA-FERNÁNDEZ *et al.*, 2021). O potencial neurotrópico do SARS-CoV-2 leva a várias complicações significativas, tendo em vista que sua presença se relaciona à diversas afecções do sistema nervoso central (SNC), se fazendo presente, em média, a cada dezesseis diagnósticos neurológicos diferenciais em pacientes com Covid-19 (MISRA *et al*., 2021).

Em estudos patológicos *post mortem* de cérebros de pacientes que tiveram a enfermidade, partículas virais do SARS-CoV-2 foram encontradas no líquido cefalorraquidiano e no citoplasma de neurônios do neocórtex e do hipotálamo. Também foram encontrados marcada degeneração e necrose neuronal, edema, hiperplasia de células gliais e infiltrados celulares (MONROY-GÓMEZ & TORREZ-FERNÁNDEZ, 2020). Somado a isso, séries de casos publicados sobre outros vírus respiratórios corona, como MERS-CoV e SARS-CoV, em anos anteriores listam várias complicações neurológicas, incluindo alterações vasculares e processos inflamatórios severos decorrentes do processo de infecção, além do aparecimento da síndrome de Guillain-Barré (ABBOUD *et al.*, 2020; AGHAGOLI *et al*., 2021).

O presente estudo tem o objetivo de analisar os mecanismos de ação neurotrópica do SARS-CoV-2 e suas possíveis manifestações clínicas e complicações correspondentes após o processo de infecção em pacientes acometidos pelo Covid-19.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão bibliográfica narrativa realizada entre março a abril de 2022, por meio de pesquisas nas bases de dados Scientific Electronic Library Online (SciELO), PubMed via Medical Literature Analysis and Retrievel System Online (MEDLINE) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). Foi utilizada a combinação dos seguintes Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): SARS-CoV-2, Manifestações Neurológicas (*Neurologic Manifestations*), e Tropismo Viral (*Viral Tropism*).

Os critérios de inclusão foram: artigos publicados nos idiomas inglês e espanhol, entre 2020 e 2022 e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, priorizando estudos clínicos e de revisão de literatura integrativa e sistemática, disponibilizados na íntegra. Foram descartados artigos duplicados, disponibilizados somente forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta do objetivo estabelecido após criteriosa leitura de seus títulos e resumos e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Através desta análise foram selecionados 14 estudos, os quais foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de informações pertinentes para este trabalho. Os resultados foram apresentados de forma descritiva e divididos em categorias temáticas abordando: epidemiologia das manifestações neurológicas

após infecção do SARS-CoV-2 no sistema nervoso central; mecanismo fisiopatológico envolvido o neurotropismo do vírus SARS-CoV-2; o diagnóstico, as manifestações clínicas e as complicações resultantes do processo de infecção no sistema nervoso central.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O quadro restrito localmente de surto epidêmico, devido à potente condição infecciosa do vírus SARS-CoV-2, desabrochou-se em uma situação pandêmica global, com inúmeras repercussões sociais, cívicas e globais, que conduziram um comprometimento interino ao âmbito de saúde mundial (CAROD-ARTAL, 2020). Perante o seu desenvolvimento e expansão voraz, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou a epidemia como uma emergência de saúde pública mundial, perante a uma situação de infecção em massa pelo vírus como uma pandemia global que vai além dos sintomas respiratórios (CAROD-ARTAL, 2020; LEVEN & BOSEL, 2021).

Sob tal conjuntura e perante a sua elevada condição mutativa e inconstante, esta patologia encontra-se associada a danos comuns no sistema nervoso, caracterizando quadros neurológicos expressivos. O comprometimento de estruturas nervosas, decerto, associa-se à intensificação da letalidade e de sequelas crônicas, que denotam uma manifestação intensificada. O aparecimento de componentes virais mutantes, expressados pelas variantes: alfa, beta e, mais recentemente, pela ômicron, denotam um aumento intenso das infecções causadas pelo microrganismo, apresentando diversificadas repercussões sintomatológicas e, por sua vez, o desenvolvimento elevado de comprometimentos neurológicos, cognitivos e psiquiátricos (BHOLA *et al.*, 2022).

Os órgãos extra respiratórios também apresentam tropismos atrativos e frequentes à infecção e instalação viral, incluindo o comprometimento intensificado do SNC e periférico que resulta em quadros neurológicos, referenciados como: encefalopatia, cefaleia, síndrome de Guillain-Barré, hiposmia, hipogeusia, dentre outros (MEIRA *et al.*, 2020; HANSON *et al.*, 2022). A possível manifestação de alterações neurológicas tanto centrais como periféricas, na maioria dos casos, resultam em internações hospitalares por condições clínicas de gravidade, evidenciando assim a importância do manejo das mesmas, visto que na extensa maioria dos casos também estão associadas a condições de potenciais complicações da doença (LEVEN & BOSEL, 2021; MISRA *et al.*, 2021).

Devido ao crescente acometimento neurológico, a OMS reconheceu a relevância e prevalência intensificada das manifestações neurológicas (LEVEN & BOSEL, 2021; MISRA *et al.*, 2021). Perante tal situação, um estudo retrospectivo, realizado a partir de casos clínicos com 214 indivíduos na cidade de Wuhan, na China, constatou que 36,4% (78 pacientes) apresentaram complicações da doença, demonstrando sintomas de comprometimento do SNC. Os principais sintomas neurológicos descritos foram cefaleia e alterações de consciência; dos quais, seis pacientes seguiram com uma doença cerebrovascular (isquêmica ou hemorrágica), e 23 indivíduos expressaram uma condição de lesão muscular, confirmado por níveis exacerbados de creatinina fosfoquinase (CPK). Outros achados dignos de nota foram apresentados como: neuralgias, hipogeusia, hiposmia, convulsões e ataxia. Em contrapartida, 8,9% dos indivíduos expressaram um quadro de alterações do sistema nervoso periférico (SNP); ao passo que 10,7%, demarcaram alterações do sistema esquelético. Estes percentuais apresentam um nível significativo do comprometimento neurológico, em relação a contaminação viral, necessitando de um manejo

adequado para evitar consequências elevadamente letais e garantir um melhor prognóstico (MEIRA *et al.*, 2020).

Mecanismo neurotrópico

A patofisiologia do vírus SARS-CoV-2 se fundamenta no tropismo viral celular a partir de sua ligação com a enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2). Tal enzima é conhecida por ser um fator de proteção vascular cardiocerebral, cuja função é atuar na regulação da pressão arterial e mecanismos antiaterosclerose (ABBOUD *et al.*, 2020). Para o mecanismo de invasão, o SARS-CoV-2 utiliza a ECA2 como receptor de entrada à célula através da ligação de receptores da superfície celular com as proteínas *spikes* do envelope viral, havendo necessidade de ativação prévia de tais proteínas por meio da protease celular TMPRSS2 (AGHAGOLI *et al.*, 2021).

Esse mecanismo se faz presente na coexpressão de ECA2 e TMPRSS2 tanto em células caliciformes e ciliadas do epitélio nasal, como em oligodendrócitos, o que possibilitaria uma via de infiltração e proliferação viral no SNC. Além disso, a alta expressão de receptores ECA2 não apenas em neurônios e células da glia, como também em células epiteliais do aparelho digestivo e sistema respiratório caracterizam o alto potencial disseminativo viral (CAROD-ARTAL, 2020).

O processo de virulência, que envolve a entrada do vírus pela absorção olfativa e oral e consequente disseminação pelo SNC, tem a capacidade de afetar estruturas determinantes na regulação do ciclo respiratório, incluindo o complexo vagal dorsal composto pelo núcleo do trato solitário e núcleos ambíguos. Tal invasão também ocorre por meio da via absortiva pelos mecanorreceptores e quimiorreceptores presentes no sistema respiratório (GRIJALVA-OTERO, 2020). Particularidades virais do SARS-CoV-2 e do hospedeiro influenciam na capacidade neuroinvasiva. Mutações dos genes de virulência específicos, imunossupressão, idade e comorbidades do indivíduo determinam o grau de acesso e comprometimento do SNC do indivíduo (VEGA-FERNÁNDEZ *et al.*, 2021).

Via de nervos periféricos de invasão neural

De acordo com Parra *et al*. (2020), o sistema nervoso pode ser afetado através de diversos nervos, incluindo nervos olfatórios, trigêmeos, faciais, glossofaríngeos e vago. O vírus invade diretamente o neuroepitélio olfatório e ao chegar no nervo olfatório, à medida que passa pela placa cribiforme do osso etmóide, segue desde o bulbo olfatório até o prosencéfalo (JHA *et al.*, 2021). Com isso, o vírus se propaga através de estruturas conectadas à via olfativa, como o córtex piriforme e infralímbico, mesencéfalo, hipotálamo, além do tálamo e da amídala. Entretanto, regiões cerebrais não conectadas a essa via, como o complexo vago dorsal, o núcleo ambíguo e o núcleo hipoglosso sugerem infecção por outras vias, a exemplo a absorção oral (GRIJALVA-OTERO, 2020).

A infecção de nervos periféricos se dá por meio do mecanismo de transporte axonal retrógrado para chegar ao SNC, assim como o transporte transsináptico, sendo uma das principais possibilidades a via aferente do nervo vago. Estudos acerca da infecção viral de células do trato gastrointestinal evidenciam o potencial neuroinvasor do SARS-CoV-2 devido ao envolvimento do sistema nervoso entérico (VEGA-FERNÁNDEZ *et al.*, 2021).

Via hematogênica de invasão neural

Outra maneira de disseminação e contaminação do SNC ocorre pelas vias hematogênicas, também através dos receptores ECA2, expressos no endotélio capilar, à medida que

interagem com o vírus e permitem a passagem do SARS-CoV-2 através do tecido. A via hematogênica de invasão é resultante do comprometimento da barreira hematoencefálica (BHE), sendo as lesões endoteliais as precursoras da capacidade de transporte celular por vesículas endocíticas aos pericitos constituintes da BHE. Além disso, é através da BHE que ocorre a passagem de mediadores inflamatórios, transmigração de macrófagos que fagocitam o vírus perifericamente ou pela entrada direta nas células endoteliais já descrita, o que pode acarretar a ruptura secundária da BHE (GRIJALVA-OTERO, 2020).

Os danos virais também se estendem para os plexos coróides, as artérias periventriculares, que associados a inflamação sistêmica grave são contribuintes para a degeneração da BHE resultando em fissuras da mesma e, consequentemente, ampliando a possibilidade de invasão (LEVEN & BOSEL, 2021). Ainda se destaca a possibilidade de artérias e veias, que penetram no cérebro, serem rotas de transmissão pela via transetmoidal em que, mediante passagem pela placa cribiforme ao redor dos feixes nervosos, partículas virais podem disseminar-se pelos espaços de Virchow-Robin que permeiam os vasos encefálicos (GRIJALVA-OTERO, 2020).

Mecanismos de dano neuronal

Os mecanismos de dano neuronal pelo SARS-CoV podem ser sistêmicos e celulares. Dentre os meios sistêmicos, há a desregulação do receptor ECA2 que, a partir de sua ligação com o vírus, leva a um excesso da relação renina-angiotensina-aldosterona e consequente neuroinflamação, elevando as condições de estresse oxidativo e vasodilatação. O SNP pode ser afetado pela exacerbação da resposta imune sistêmica, desencadeando alta resposta inflamatória e tempestade de citocinas. A soma de ambos os fatores degenerativos corrobora a desregulação vascular cerebral, como vasoconstrição excessiva pela oposição de sinal do ECA2 e distúrbios de autorregulação cerebral (LEVEN & BOSEL, 2021).

A barreira hematoencefálica pode sofrer rupturas por ação da toxicidade imunomediada, independente da lesão direta do vírus no SNC, e também pelos efeitos neurotóxicos isolados e sinérgicos das citocinas em células neurais. Os fatores deteriorativos causados pela liberação de citocinas estão diretamente relacionados à capacidade de infecção celular, principalmente das células da glia e macrófagos. Essa ativação viral induz um estado pró-inflamatório e a tempestade de citocinas, com destaque para a ação da interleucina 6, interleucina 12, interleucina 15 e fator de necrose tumoral alfa (JHA *et al.*, 2021). Este último fator, liberado por células infectadas pelo vírus, contribui para a apoptose de células não infectadas, para a infiltração e também para a ativação de mecanismos de lesão na micróglia. Com base em outras análises, células neurais do hipocampo e corticais são afetadas pela HCOV-OC43 em cultura de tecidos, o que corrobora a hipótese de células vizinhas não contaminadas pelo SARS-CoV-2 (AGHAGOLI *et al.*, 2021).

Manifestações neurológicas

As manifestações clínicas de pacientes infectados de forma grave pelo SARS-CoV-2, especialmente aqueles de idade mais avançada, apresentam diversas alterações neurológicas, que podem ser tanto centrais como periféricas, como também musculoesqueléticas e psiquiátricas (VEGA-FERNÁNDEZ *et al.*, 2021). Dentre os sintomas centrais, destaca-se tontura, cefaleia, rebaixamento de consciência, encefalopatia, encefalite, crises epilépticas e ataxia. Pacientes infectados com Covid-19 e que apresentam manifestações neurológicas centrais

tendem a apresentar pior prognóstico clínico (BHOLA *et al.*, 2022).

Em um estudo retrospectivo realizado em Wuhan, na China, aproximadamente 10% dos pacientes admitidos com Covid-19 apresentaram manifestações clínicas relacionadas ao SNP (CAROD-ARTAL, 2020). De acordo com Carod-Artal (2020) e Abboud *et al.* (2020), a anosmia e o comprometimento do paladar podem aparecer mesmo na ausência de sintomas nasais e repentinamente. As manifestações do SNP mais comuns são anosmia, ageusia e também a cefaleia (LEVEN & BOSEL, 2021; JHA *et al*., 2021). A cefaleia é o sintoma mais comum dos pacientes infectados na China (CAROD-ARTAL, 2020).

Tais achados parecem ir de encontro com a pesquisa de Meira *et al.* (2020), que relata as manifestações do SNP comuns, a hiposmia e a hipogeusia. Os sintomas do SNP mais comuns são: comprometimento do paladar (21%), comprometimento do olfato (19%), dor de cabeça (13%) e tontura (7%) (MISRA *et al.,* 2021; MONROY-GÓMEZ & TORREZ-FERNÁNDEZ, 2020).

De acordo com Bhola *et al.* (2022), pessoas com Covid-19 severa possuem uma alta incidência de sintomas mentais. Uma das ocorrências mais comuns parece ser o transtorno do sono, que pode se dar devido ao estado psicológico de angústia causado pela doença. Outra causa pode ser a injúria neuronal secundária, causada pelo SARS-CoV-2, que leva a transtornos do sono e humor. Outro sintoma mental descrito é o *delirium*. Segundo Misra *et al*. (2021), o *delirium*/confusão aguda pode atingir até 11% dos infectados. Em idosos, esta porcentagem pode chegar a 34%. Em estudo de caso recente, 65% dos pacientes apresentaram *delirium* com frequência. O isolamento prolongado colocaria os pacientes de Covid-19 como de alto risco para desenvolver *delirium*. Outros sintomas mentais encontrados nos estudos são psicose (menos reportado) e comprometimento cognitivo, tanto em pacientes agudos como crônicos (BHOLA *et al.*, 2022).

As manifestações neuromusculares da Covid-19 mais prevalentes incluem mialgia, miopatia, fadiga, neuropatias, paralisias flácidas e déficits motores e de sensório (JHA *et al.*, 2021). A mialgia geralmente acompanha os quadros de rabdomiólise. A condição mais reportada foi o desenvolvimento da Síndrome de Guillain-Barré, principalmente em pacientes idosos e com longos períodos de internação hospitalar, sendo a síndrome inflamatória de SNP mais comum (LEVEN & BOSEL, 2021).

Complicações neurológicas

Evidências demonstram que pacientes com SARS-CoV-2 estão evoluindo para manifestações neurológicas severas, dentre elas doença cerebrovascular, alteração de consciência, hipóxia, neuralgia e encefalopatia hipóxica, que resultam em sequelas e danos na qualidade de vida dos acometidos. De forma mais grave, esses pacientes também apresentam maior incidência de acidentes vasculares cerebrais, incluindo as formas isquêmica e hemorrágica, como evidenciado no **Quadro 26.1**. Devido ao seu mecanismo patológico, que normalmente envolve a via hematopoiéticas e o sistema olfativo, a atenção às manifestações neurológicas dos pacientes com Covid-19, principalmente aqueles com infecções graves, deve ser priorizada (MONROY-GÓMEZ & TORREZ-FERNÁNDEZ, 2020).

Quadro 26.1. Tabela de complicações neurológicas em pacientes acometidos pelo Covid-19

Sistema nervoso central	Encefalite/meningite aguda Encefalomielite Mielite transversa aguda
(Possivelmente) mediado pela síndrome do sistema imunológico	Mononeurite/envolvimento dos nervos cranianos Síndrome de Guillain-Barré e variantes (Miller Fisher) Mielite transversa pós-infecciosa Encefalomielite disseminada aguda Encefalomielite necrosante cerebelite aguda Parkinsonismo pós-encefalítico Síndrome da fadiga crônica pós-Covid-19
Complicações cerebrovasculares	Ataque isquêmico transitório AVC isquêmico AVC hemorrágico
Complicações neuromusculares	Mialgia Rabdomiólise

Fonte: Adaptado de CAROD-ARTAL, 2020.

A incidência de complicações neurológicas após a infecção do Covid-19 pode se fazer permanente. Estudos de necropsia mostraram a presença de edema cerebral e degeneração neuronal em pacientes falecidos com Covid-19 (CAROD-ARTAL, 2020). Portanto, pesquisas direcionadas para estabelecer um melhor protocolo terapêutico se fazem necessárias, principalmente pelo perfil patológico instável e ainda pouco conhecido da doença. Variáveis biológicas como idade cronológica, sexo, comorbidades, condições neurológicas ou psiquiátricas existentes e história genética podem ser levadas em consideração para prever o prognóstico da Covid-19. Também é essencial caracterizar de forma abrangente o espectro de sintomas neurológicos associados à doença do novo coronavírus em busca de obter uma maior sagacidade e conhecimento da amplitude das complicações cognitivas, neurológicas e psiquiátricas da mesma (BHOLA *et al*., 2022).

As complicações podem ser generalizadas, como por exemplo na síndrome de Guillain-Barré, indicando um envolvimento do SNP através de vertigem, dor de cabeça, consciência prejudicada, convulsões ou relativamente específicas, como infartos cerebrais e hemorragias, bem como meningoencefalite, que revelam o comprometimento do SNC e potenciais sequelares (GRIJALVA-OTERO, 2020).

Dentre as complicações estão as lesões seguidas por hipóxia e isquemias, evoluindo para necrose do tecido cerebral. O acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico é provavelmente o tipo mais encontrado nessas condições, levando a consequências permanentes ao paciente. O mecanismo geral de dano cerebral causado pela Covid-19 parece assemelhar-se ao mecanismo da lesão cerebral traumática em que a perda neuronal está relacionada à resposta pró-inflamatória e lesão microvascular (MISRA *et al.*, 2021).

Contudo, ainda não se tem uma definição clara para explicar a ocorrência de tais complicações. Sabe-se que o fator idade apresenta expressividade, visto que pacientes idosos com fatores de risco vascular parecem ter um risco maior de desenvolver complicações cerebrovasculares ao desenvolver a Covid-19 quando comparados com pessoas jovens e sem comorbidades (CAROD-ARTAL, 2020). A encefalite, ou inflamação cerebral, está associada à infecção viral por SARS-CoV-2 e se

manifesta em tais pacientes levando a um comprometimento agudo ou subagudo do nível de consciência e alteração do estado mental. As evidências demonstram a presença do vírus SARS-CoV-2 em uma pequena porcentagem de casos, mais comumente entre aqueles com encefalite do que naqueles com encefalopatia ou outras síndromes inflamatórias cerebrais (DOMINGUES *et al.*, 2022).

Os pacientes com dano neurológico prévio associado a sintomas respiratórios agudos durante a infecção apresentam maior risco de encefalopatia, sendo na maioria dos casos o sintoma inicial de Covid-19 (CAROD-ARTAL, 2020). Não se sabe os reais mecanismos patogênicos da encefalopatia pela Covid-19, porém se cogitam como possíveis causas a toxicidade metabólicas, efeito de hipóxia (HANSON *et al*., 2022).

O envolvimento neuropsiquiátrico também se faz presente nas complicações, principalmente, após a infecção por SARS-CoV-2. O motivo está concentrado no mecanismo imunológico, em que as citocinas pró-inflamatórias acabam interferindo no metabolismo dos neurotransmissores, e, como resultado, surgem as condições de depressão, *delirium*, psicose e perda de memória. A psicose é uma das complicações neuropsiquiátricas mais frequentes, que tem sua origem no medo, estresse, isolamento e na insegurança, se estendendo, após a infecção, devido à abrangência de estruturas límbicas que governam o comportamento (BHOLA *et al.*, 2022). As manifestações do *delirium* podem resultar em inclinações suicidas de pacientes infectados (HANSON *et al.*, 2022).

Dentre os fatores predisponentes de complicações neurológicas pós-infecção por SARS-CoV-2 estão a Doença de Parkinson, condição neurodegenerativa que afeta o sistema motor, e a paralisia de Bell. O desenvolvimento da Síndrome de Guillain-Barré, principalmente em pacientes idosos e com longos períodos de internação hospitalar, também foi verificado em vários casos (ABBOUD *et al.*, 2020).

CONCLUSÃO

O presente estudo revela que o envolvimento do SNC e do SNP por ação do vírus SARS-CoV-2 é mais evidente em casos graves. Os principais sintomas do SNC são tontura, cefaleia, hiposmia e hipogeusia. Entre as complicações mais severas estão: comprometimento da consciência, AVC isquêmico agudo e hemorragia intracraniana, convulsões e encefalopatia. Tais complicações estão relacionadas com as condições de saúde do paciente, como idade, grau de severidade da manifestação da doença, presença de comorbidades e condições neurológicas prévias.

A análise criteriosa e crítica da literatura selecionada permite concluir que a infecção por SARS-CoV-2 pode ter uma relação direta com o aparecimento de diversas neuropatias e alterações neurológicas. Porém, não há evidências suficientes que possibilitem a compreensão real dos mecanismos fisiopatológicos, o que indica a necessidade de pesquisas futuras através de estudos clínicos a fim de obter uma maior compreensão dos efeitos a nível de sistema nervoso. Assim, é possível o desenvolvimento de ações preventivas e também de protocolos terapêuticos eficazes, favorecendo o prognóstico dos pacientes contaminados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABBOUD, H. *et al*. COVID-19 and SARS-Cov-2 infection: pathophysiology and clinical effects on the nervous system. World Neurosurgery, v. 140, p. 49, 2020.

AGHAGOLI, G. *et al*. Neurological involvement in COVID-19 and potential mechanisms: a review. Neurocritical Care, v. 34, p. 1062, 2021.

BHOLA, S. *et al*. Neurological toll of COVID-19. Neurological Sciences, v. 43, p. 2171, 2022.

CAROD-ARTAL, F.J. Complicaciones neurológicas por coronavirus y COVID-19. Revista de Neurología, v. 70, p. 311, 2020.

DOMINGUES, R.B. *et al*. Cerebrospinal fluid analysis in patients with COVID-19-associated central nervous system manifestations: a systematic review. Arquivos de Neuro-Psiquiatria, v. 1, 2022.

GRIJALVA-OTERO, I. Role of SARS-CoV-2 neurotropism and neuroinvasion in COVID-19 patients disease severity. Gaceta Médica de México, v. 156, p. 335, 2020.

HANSON, B.A. *et al*. Plasma biomarkers of neuropathogenesis in hospitalized patients with COVID-19 and those with postacute sequelae of SARS-CoV-2 infection. Neurology-Neuroimmunology Neuroinflammation, v. 9, p. 1151, 2022.

JHA, N.K. *et al*. Evidence of coronavirus (CoV) pathogenesis and emerging pathogen SARS-CoV-2 in the nervous system: a review on neurological impairments and manifestations. Journal of Molecular Neuroscience, v. 71, p. 2192, 2021.

LEVEN, Y. & BOSEL, J. Neurological manifestations of COVID-19: an approach to categories of pathology. Neurological Research and Practice, v. 3, 2021.

MEIRA, I.D.A. *et al*. Neurological implications of SARS-CoV-2 infection: review of literature. Revista Brasileira de Neurologia, v. 56, p. 10, 2020.

MISRA, S. *et al*. Frequency of neurologic manifestations in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Neurology, v. 97, e2269, 2021.

MONROY-GÓMEZ, J. & TORRES-FERNÁNDEZ, O. Efectos de los coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV) y del síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS-CoV) en el sistema nervioso: ¿Qué esperar del SARS-CoV-2? Biomédica, v. 40, p. 173, 2020.

PARRA, J.E.D. *et al*. Nervios olfatório, trigémino, facial, glossofaríngeo y vago: vínculos com SARS-CoV-2 y prospectivas neurosemiológicas. International Journal of Medical and Surgical Sciences, v. 7, p. 20, 2020.

VEGA-FERNÁNDEZ, J. *et al*. Neurological damage in SARS-CoV-2 infections. Revista de la Facultad de Medicina Humana, v. 21, p. 20, 2021.

COVID-19:
A doença que movimentou a ciência
Edição 4

EDITORA PASTEUR

CAPÍTULO 27

EFEITOS DA INFECÇÃO POR SARS-COV-2 EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

AMANDA AYMORÉ SANTOS[1]
ANA CAROLYNE MORIBE[2]
ANA LUIZA VASCONCELOS PEREIRA[1]
ANTHONY LUCAS GURGEL DO AMARAL[1]
BERNAR ANTÔNIO MACEDO ALVES[1]
BIANCA LUMI INOMATA DA SILVA[1]
BRENDO SILVA GAIA FARIAS[1]
FELIPE KIYOSHI YOSHINO[1]
GABRIELLE PEREIRA DAMASCENO[2]
JOÃO TÁSSIO BARROS FÉLIX[1]
LUANE DO AMOR DIVINO MATTOS[1]
LUCAS DA SILVA VINAGRE[1]
MICANDRIA YANKA FENDER LOBATO[1]
RONALDO BENJAMIM MARQUES[1]
THALYTA ALVES RODRIGUES[1]

1. *Discente – Medicina na Universidade Federal do Pará, Campus Belém.*
2. *Discente – Medicina na Universidade Federal do Tocantins, Campus de Araguaína.*

PALAVRAS-CHAVE
Covid-19; Insuficiência cardíaca; SARS-CoV-2.

INTRODUÇÃO

As situações de saúde variam entre os indivíduos, de modo que, na presença de condições médicas subjacentes, os riscos podem ser potencializados frente ao ataque de agentes patogênicos. Referente à infecção por SARS-CoV-2, pacientes que apresentaram alterações pregressas foram incluídos no grupo de risco, o qual demonstrou predisposição para o desenvolvimento das formas graves da doença (SILVA FILHO *et al*., 2020). Tais comorbidades incluem doenças crônicas como diabetes mellitus, obesidade, doença renal crônica, hipertensão e insuficiência cardíaca (IC) (MARTINES *et al*., 2020; SILVA FILHO *et al.,* 2020). Relativo à IC, tem-se como fator de agravamento do decurso da infecção que os pacientes frequentemente manifestam certo nível de dispneia (SILVA FILHO *et al*., 2020), corroborando o aspecto de complicação respiratória da Covid-19. Outrossim, relevante correlação entre a infecção por SARS-CoV-2 e as afecções cardiovasculares consiste em lesão cardíaca aguda (BARBERATO *et al*., 2021) proveniente de IC (TAJBAKHSH *et al*., 2021).

Isso se dá, pois, de maneira geral, as alterações cardiovasculares associadas à infecção pelo SARS-CoV-2, que podem ser chamadas de "síndrome cardiovascular aguda pela Covid-19", comportam manifestações como lesão miocárdica, miocardite, arritmias e IC (GOLDRAICH *et al*., 2020). Nesse sentido, nos casos mais graves da doença, em que houve internação de pacientes em unidades de terapia intensiva (UTI), uma parcela dos indivíduos do grupo de risco apresentou lesões cardíacas agudas após a infecção viral (CONCEIÇÃO *et al.*, 2021).

Além disso, a presença do vírus pode dificultar a aplicação de medicamentos cardiovasculares de rotina, como a terapia com inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e bloqueadores de receptores de angiotensina (BRA), piorando o prognóstico de pacientes com IC. Nesses casos, o dano miocárdico pode desencadear disfunções cardíacas de alta complexidade, elevando o risco de mortalidade hospitalar (ASKIN *et al*., 2020). Ademais, para esses pacientes, acentuadas alterações em marcadores laboratoriais foram identificadas (CHAVES *et al*., 2021).

O presente estudo teve como objetivo discutir os efeitos da infecção por SARS-CoV-2 em pacientes com IC.

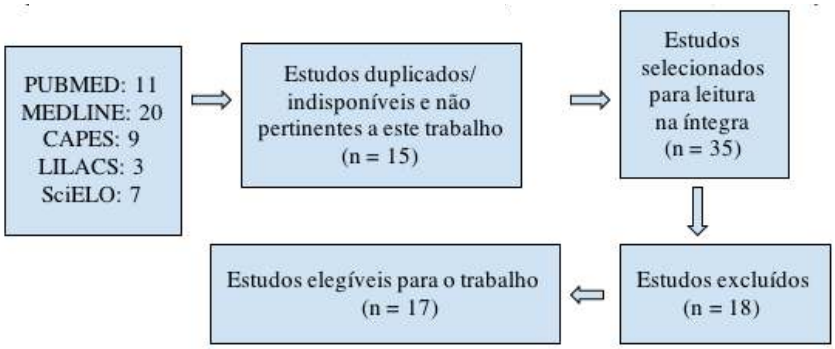
MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa de literatura, com intuito de abordar os efeitos da infecção pelo vírus da Covid-19 em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva (ICC), realizada no período de 30 de março de 2020 a 1 de dezembro de 2021, por meio de pesquisas nas bases de dados da PubMed, Scielo, Medline, Lilacs e Portal de Periódicos CAPES. Foram utilizados os descritores: Covid-19, insuficiência cardíaca e SARS-CoV-2. Desta busca foram recuperados 50 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas inglês, português e espanhol; publicados no período de 2020 a 2021; que abordavam as temáticas propostas; e artigos de recomendação publicados em 2020. 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 a aplicação dos critérios de seleção, restaram 17 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados na **Figura 27.1** de forma sistemática.

Figura 27.1. Fluxograma sobre o procedimento de seleção dos estudos, identificação e elegibilidade para análise



RESULTADOS E DISCUSSÃO

A manifestação clínica mais comum relacionada à Covid-19 é a síndrome do desconforto respiratório. Todavia, além dos sintomas respiratórios, lesões miocárdicas também foram observadas nesses pacientes, sendo uma das possíveis causas a insuficiência cardíaca. Aproximadamente 12% dos pacientes com Covid-19 sofreram lesões cardíacas agudas e a maioria desses pacientes eram mais velhos, com maior prevalência de doença cardiovascular preexistente, além de serem mais propensos a necessitar de internação em UTI (TAJBAKHSH *et al.,* 2021).

O SARS-CoV-2 adentra as células por meio da ligação da proteína *spike* do vírus com o domínio peptidase da enzima conversora da angiotensina 2 (ECA2) - no qual a ativação ocorre pela serina protease transmembranar 2. Além disso, em casos de hipertensão arterial, de ICC e de aterosclerose há uma liberação excessiva de ECA2 no coração, devido à ativação exacerbada do sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) (CONCEIÇÃO *et al.*, 2021; ASKIN *et al.*, 2020).

Ademais, os danos ocasionados diretamente nas células miocárdicas por intermédio dos receptores ECA2 podem acarretar uma tempestade inflamatória ou em um desequilíbrio no suprimento de oxigênio quando combinada a síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA). Tais fatores demonstram que uma lesão miocárdica pode ocorrer com a infecção por Covid-19 em razão da tempestade de citocinas estimulada por uma resposta desequilibrada das células Th1 e Th2, podendo levar a SDRA, dano hepático, insuficiência renal, choque, falência de órgãos e IC. Nesse sentido, é possível observar que a IC ocorreu em pacientes infectados por Covid-19, além de poder representar uma das razões para a deterioração súbita da função cardíaca nesses pacientes (TAJBAKHSH *et al.,* 2021).

Um estudo realizado nos hospitais Jin Yin-Tan e Tongji, em Wuhan, com uma amostra de 150 casos de SARS-CoV-2, verificou que os pacientes que apresentavam doença cardiovascular associada apresentaram um risco maior de morte ($P < 0,001$) (STRABELLI & UIP, 2020).

Durante o início da pandemia, um dos primeiros fármacos a ser utilizado no combate ao Covid-19, com base nos primeiros estudos realizados em busca de possíveis tratamentos, foi a cloroquina. Esse remédio apresenta muitos efeitos colaterais, de maioria cardiovasculares, porém sem o mecanismo de ação efetivo contra o vírus. Diante disso, concomitantemente com o aumento da administração do antimalárico, notou-se um acréscimo significativo no risco de angina e de IC em pacientes infectados (CONCEIÇÃO *et al.*, 2021).

Além disso, o acometimento cardíaco pode estar associado a outros fatores, como a tempestade de citocinas desencadeada por uma resposta imune descontrolada, durante a infecção por SARS-CoV-2, pelos subtipos de células T auxiliares e por um excesso de cálcio intracelular, promovendo a apoptose de cardiomiócitos hipóxicos. Isso faz com que as funções cardíacas sejam reduzidas, gerando danos ao miocárdio (ASKIN *et al.*, 2020).

No contexto da Covid-19, a IC é um fator de risco na medida em que pode aumentar a susceptibilidade a possíveis complicações cardiovasculares e estabelecer uma pior evolução infecciosa pelo SARS-CoV-2. Ou seja, pessoas com IC são tidas como mais suscetíveis a quadros graves de Covid-19, sendo que aqueles pacientes com fatores de risco cardiovascular, da mesma forma, também estão suscetíveis. As complicações cardiovasculares ocorrem tanto por uma ação direta do vírus como por complicações secundárias, ou seja, os danos ao sistema cardiovascular são, de certa forma, multifatoriais e resultam tanto de uma elevada demanda metabólica quanto da inflamação sistêmica e de fatores trombóticos (GOLDRAICH *et al*., 2020; COSTA *et al.*, 2020).

Nos danos causados em decorrência da resposta inflamatória acionada em virtude da infecção pelo SARS-CoV-2, nota-se uma relação entre as elevadas concentrações de citocinas e de marcadores de disfunção miocárdica (peptídeo natriurético tipo B – BNP, e fragmento N-terminal do BNP – NT-ProBNP) às injúrias cardiovasculares. Acredita-se que a origem das complicações secundárias esteja na ECA2, na medida em que essa enzima está presente no coração e pulmão, regula negativamente o sistema renina-angiotensina ao inativar a angiotensina-2 e é porta de entrada para o SARS-CoV-2 (COSTA *et al.*, 2020).

Essa estimulação da infecção pelo SARS-CoV-2 através da ECA2 pode contribuir para o desenvolvimento de disfunções e danos no miocárdio, bem como danos microvasculares e endoteliais. E, da mesma forma, é notório que aqueles indivíduos com maior expressão de ECA2 podem apresentar quadros e sintomas cardiovasculares e respiratórios mais graves. Ou seja, pacientes que tomam fármacos inibidores da ECA2 ou antagonistas do receptor da angiotensina-2, possuem uma elevação no número de receptores ECA2 e, assim, requerem certo monitoramento em casos de Covid-19 (TAJBAKHSH *et al.*, 2020).

Em 2021, considerando a quantidade limitada de dados a respeito de desfechos clínicos de pacientes com histórico de IC internados com Covid-19, foi realizado um estudo utilizando o Banco de Dados de Saúde Premier comparando a taxa de mortalidade hospitalar de (1) pacientes com IC internados com Covid-19 e (2) pacientes internados apenas com insuficiência cardíaca aguda no mesmo período. Observou-se que o grupo 1 apresentou um percentual de mortalidade de 24,2% (n = 2.026) enquanto o grupo 2 apresentou 2,6% (n = 617). Notou-se que os principais fatores de risco cardiometabólicos presentes foram idade, pacientes do sexo masculino, obesidade mórbida, diabetes e doença renal. Nesse sentido, reconhece-se que homens com IC apresentam piores prognósticos ao se infectar por SARS-CoV-2, pois demonstram maiores níveis de receptor ECA2 circulante, permitindo a fácil entrada do vírus nas células e a redução da resposta imune (BHATT *et al.*, 2021; SAMA *et al.*, 2020).

Todavia, não foram totalmente estabelecidos os mecanismos de relação entre os desfechos em pacientes com IC e Covid-19. A partir do estudo da gripe foi possível analisar que, em uma infecção viral aguda, a elevação de citocinas

pró-inflamatórias deprime a contração do miocárdio e corrobora a aceleração da aterogênese. Além disso, entende-se que a disfunção endotelial e a imunidade inata prejudicada aumentam a vulnerabilidade do paciente com IC ao Covid-19 e à sua ação na microvasculatura (TAJBAKHSH *et al.*, 2021).

CONCLUSÃO

A partir dos dados supracitados, o capítulo averiguou a relação entre o SARS-CoV-2 e a fisiopatologia da ICC mediante a apresentação do mecanismo de ação do vírus ao adentrar o organismo humano. Utilizando de sua ligação ao receptor de ECA2, o vírus tem sua entrada no organismo facilitada em pacientes com ICC, bem como outras doenças cardiovasculares, nas quais a liberação dessa enzima é aumentada. Consequentemente, os danos miocárdicos causados durante a infecção pelo SARS-CoV-2, além de piorarem o quadro patológico de pacientes previamente acometidos pela ICC, podem também ocasionar uma predisposição ao desenvolvimento dessa enfermidade mesmo em pacientes previamente saudáveis, sendo um dos efeitos de longo prazo relacionados à infecção.

Destaca-se a importância do presente trabalho, no sentido de contribuir para a construção de arcabouço teórico dos profissionais que almejam entender a correlação entre as patologias abordadas. Assim, a pesquisa fomenta uma melhor prática clínica e promove a identificação de lacunas nas pesquisas relacionadas ao fenômeno aqui abordado.

Estudos sobre os mecanismos da Covid-19 para verificar sua relação com a gênese ou agravamento das doenças do trato cardiovascular serão extremamente úteis na definição de protocolos terapêuticos e na identificação de demanda dos serviços de saúde, trazendo melhor entendimento acerca da correlação entre as duas doenças.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ASKIN, L. *et al.* O efeito da doença de coronavírus 2019 nas doenças cardiovasculares. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 114, p. 817, 2020.

BHATT, A.S. *et al*. Clinical outcomes in patients with heart failure hospitalized with COVID-19. JACC: Heart Failure, v. 9, p. 65, 2021.

BARBERATO, S.H. *et al.* Achados ecocardiográficos em pacientes com COVID-19 com e sem doença cardiovascular prévia. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 117, p. 1207, 2021.

CHAVES, A.P.C. *et al*. Alteração de marcadores laboratoriais em pacientes internados por COVID-19. Revista Brasileira de Doenças Infecciosas, v. 25, p. 101115, 2021.

CONCEIÇÃO, C.F.N. *et al*. O impacto da pandemia do SARS-CoV-2 nas doenças cardiovasculares. Research, Society and Development, v. 10, e53210716590, 2021.

COSTA, I.B.S.S. *et al*. O coração e a COVID-19: o que o cardiologista precisa saber. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 114, p. 805, 2020.

GOLDRAICH, L.A. *et al*. Tópicos emergentes em insuficiência cardíaca: COVID-19 e insuficiência cardíaca. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 115, p. 942, 2020.

MARTINES, R.B. *et al*. Pathology and pathogenesis of SARS-CoV-2 associated with fatal Coronavirus disease, United States. Emerging Infectious Diseases, v. 26, p. 2005, 2020.

SAMA, I.E. *et al*. Circulating plasma concentrations of angiotensin-converting enzyme 2 in men and women with heart failure and effects of renin-angiotensin-aldosterone inhibitors. European Heart Journal, v. 41, p. 1810, 2020.

SILVA FILHO, P.S.P. *et al*. Insuficiência cardíaca relacionada à infecção por COVID-19: com ênfase em idosos. Research, Society and Development, v. 9, e397997307, 2020.

STRABELLI, T.M.V. & UIP, D.E. COVID-19 e o coração. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 114, p. 598, 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, 2021.

ÍNDICE REMISSIVO

Alterações renais 122
Atenção básica 113

Bioética 51

Campanha de vacinação 15
Circulação extracorpórea 34
Comorbidade 162
Complicações 131
Coronavírus 71, 162
Covid-19 1, 15, 34, 41, 51, 66, 79, 91, 102, 122, 131, 141, 148, 154, 168, 180, 195, 202, 210, 227
Crise sanitária 180
Cuidados pós-agudos 66
Cuidado pré-natal 113
Cuidados semi-intensivos 66

D-dímero 22
Diabetes mellitus 1
Diarreia 141
Dor abdominal 141

Estágio 15
Estágios do ciclo da vida 168
Exames laboratoriais 22

Fatores de risco 102
Fígado 148

Hematologia 71
Humanização 8

Imunologia 91
Infarto do miocárdio 174
Infecções por coronavírus 113, 174
Insuficiência cardíaca 227

Manifestação neurológica 218
Marcadores bioquímicos 79
Multissistêmico 131

Neuroinflamação 41
Neurologia 41

Obesidade 162

Perfil epidemiológico 71
Políticas públicas 180
Púrpura trombocitopénica 210

Qualidade de vida 195

SARS-CoV-2 1, 22, 79, 91, 148, 218, 227
Saúde mental 168
Sequelas 122
Síndrome do desconforto respiratório agudo 34
Sintomas 202

Transtornos mentais 195
Trato gastrointestinal 202
Trombose coronária 174
Trombose venosa 154
Tropismo viral 218

Unidade de terapia intensiva 51, 102

Vacina 154
Vacinação 210
Visita hospitalar 66
Visita virtual 8