

COVID-19: agravos em casos de baixa perfusão e de insuficiência pulmonar

COVID-19: grievances in cases of low perfusion and pulmonary insufficiency

DOI:10.34117/bjdv8n8-079

Recebimento dos originais: 21/06/2022

Aceitação para publicação: 29/07/2022

Lucas Rodrigues Gobbi

Graduando em Medicina

Instituição: Centro de Ensino Unificado de Brasília (CEUB)

Endereço: Asa Norte, Brasília – DF, CEP: 70790-075

E-mail: lucas.rodrigues.g@sempreceub.com

Maria Clara Cardoso Pereira

Graduando em Medicina

Instituição: Centro de Ensino Unificado de Brasília (CEUB)

Endereço: Asa Norte, Brasília – DF, CEP: 70790-075

E-mail: maria.cp@sempreceub.com

Isadora Bontorin

Graduado em Medicina

Instituição: Centro de Ensino Unificado de Brasília (CEUB)

Endereço: Asa Norte, Brasília – DF, CEP: 70790-075

E-mail: isabontorin@sempreceub.com

Marcio Rabelo Mota

Pós-Doutorado em Educação Física e Biologia

Instituição: Centro de Ensino Unificado de Brasília (CEUB)

Endereço: Asa Norte, Brasília – DF, CEP: 70790-075

E-mail: marciormota@gmail.com

RESUMO

Introdução e Objetivo: Considera-se uma prévia relação entre a perfusão pulmonar e os sintomas ocasionados por COVID-19, uma vez que a patologia está intimamente relacionada com a inflamação e com a interferência cardiopulmonar. **Objetivo:** Realizar uma revisão da literatura sobre a influência da perfusão sanguínea e do volume de oxigênio nos índices de agravo em pacientes acometidos pelo vírus da covid-19. **Métodos:** Foi realizado levantamento bibliográfico do período de 2014 a 2021 nas bases de dados MedLine, PubMed, Scielo e OPAS. Foram utilizadas as palavras-chave “covid-19” e “perfusão”, “letalidade” e “oxigênio” com suas correspondências em inglês. Foram selecionados 28 artigos e, após leitura dos resumos, foram excluídos os que se referiam a outras doenças cardiopulmonares. Os artigos selecionados foram agrupados em 5 categorias: a) Influência na perfusão no bom funcionamento metabólico; b) Histórico da doença em nível mundial; c) Agravos em quadros de covid-19 propiciados por perfusão insuficiente; d) Fisiopatologia da doença; e) Pacientes com históricos de doenças cardiopulmonares. **Resultados:** Observou-se a relação entre a perfusão sanguínea e o

desempenho metabólico, do ponto de vista da oxigenação dos tecidos e estabelecimento de funções cardiopulmonares adequadas. Conclusão: Concluiu-se que a perfusão sanguínea é fundamental para o desempenho metabólico, porém, não é possível afirmar a influência direta da perfusão em quadros de piora e índices de letalidade, sendo os estudos pouco conclusivos no momento. Pacientes hipoxêmicos de COVID-19 apresentam, no geral, baixa compatibilidade entre ventilação e perfusão pulmonar, desencadeando casos moderados a graves de COVID-19, não sendo possível, portanto, afirmar que a má perfusão é responsável por casos de agravo uma vez que é, também, observada em casos moderados.

Palavras-chave: COVID-19, perfusão, letalidade, oxigênio.

ABSTRACT

Introduction and Objective: A previous relationship between pulmonary perfusion and obstacles by COVID-19 is considered, since the pathology is closely related to inflammation and cardiopulmonary interference. **Objective:** this study aimed to review the literature on the influence of blood perfusion and oxygen volume on disease rates in patients affected by the covid-19 virus. **Methods:** a bibliographic survey was carried out from 2014 to 2021 in the MedLine, PubMed, Scielo and OPAS databases. The keywords “covid-19” and “perfusion”, “lethality” and “oxygen” were used with their correspondences in English. Twenty-eight articles were selected and, after reading the abstracts, those referring to other cardiopulmonary diseases were excluded. The selected articles were grouped into 5 categories: a) Influence of perfusion on good metabolic functioning; b) History of the disease worldwide; c) Diseases in cases of covid-19 caused by insufficient perfusion; d) Pathophysiology of the disease; e) Patients with a history of cardiopulmonary diseases. **Results:** The relationship between blood perfusion and metabolic performance was observed, from the point of view of tissue oxygenation and establishment of adequate cardiopulmonary functions. **Conclusion:** It was concluded that blood perfusion is essential for metabolic performance, however, it is not possible to affirm the direct influence of perfusion in worsening conditions and lethality rates, and the studies are inconclusive at the moment. Hypoxemic patients with COVID-19, in general, have low compatibility between ventilation and pulmonary perfusion, triggering moderate to severe cases of COVID-19., also observed in moderate cases.

Keywords: COVID-19, perfusion, lethality, oxygen.

1 INTRODUÇÃO

Segundo o Ministério da Saúde (2021), a Covid-19 é uma infecção respiratória aguda causada pelo coronavírus SARS-CoV-2, potencialmente grave, de elevada transmissibilidade e de distribuição global. O SARS-CoV-2 é um betacoronavírus descoberto em amostras de lavado broncoalveolar obtidas de pacientes com pneumonia de causa desconhecida na cidade de Wuhan, província de Hubei, China, em dezembro de 2019.

Os coronavírus são uma grande família de vírus comuns em muitas espécies diferentes de animais, incluindo o homem, camelos, gado, gatos e morcegos. Raramente os coronavírus de animais podem infectar pessoas e depois se espalhar entre seres humanos como já ocorreu com o MERS-CoV e o SARS-CoV-2. Seres humanos testemunharam três pandemias mortais até agora no século XXI, associadas a novos coronavírus: SARS, Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS) e COVID-19.

A recém-surgida doença COVID-19 é uma infecção viral altamente transmissível causada por outro novo coronavírus zoonótico chamado coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2) (KHAN, 2020). Semelhante aos outros dois coronavírus, como SARS-CoV-1 e MERS-CoV, o SARS-CoV-2 também, provavelmente, se originou de morcegos, que servem como reservatórios estabelecidos para vários coronavírus patogênicos. Embora ainda não se saiba como o SARS-CoV-2 é transmitido de morcegos para humanos, a rápida transmissão de humano para humano foi amplamente confirmada. A doença apareceu pela primeira vez em Wuhan, na China, em dezembro de 2019 e rapidamente se espalhou pelo mundo, infectou 48.539.872 pessoas e causou 1.232.791 mortes em 215 países, e a infecção ainda está se espalhando no momento da preparação do manuscrito.

A resposta imune ao vírus depende de fatores como genética, idade e estado físico, e seu principal receptor de entrada é a enzima conversora de angiotensina 2 (SILVEIRA, 2021). Portanto, é necessário compreender o histórico da doença, como explicitado, além da fisiopatologia dela, de modo a analisar de que forma ela se relaciona com a perfusão de oxigênio e com os casos de agravo de indivíduos contaminados pelo vírus. É fato que, desde o início da pandemia de COVID-19, muito se discutiu sobre seu curso clínico, marcadores inflamatórios prognósticos, complicações da doença e estratégia de ventilação mecânica.

2 METODOLOGIA

Foi realizado levantamento bibliográfico do período de 2014 a 2021 nas bases de dados MedLine, PubMed, Scielo e OPAS. Foram utilizadas as palavras-chave “COVID-19” e “perfusão”, “letalidade” e “oxigênio” com suas correspondências em inglês. Foram selecionados 28 artigos e, após leitura dos resumos, foram selecionados 20 artigos que preenchiam os critérios inicialmente propostos, isto é, apresentavam dados que correlacionavam a perfusão com infecções por covid-19, direta ou indiretamente.

3 DESENVOLVIMENTO

3.1 HISTÓRICO DA DOENÇA EM NÍVEL MUNDIAL;

Um aparente surto de pneumonia de etiologia desconhecida na cidade de Wuhan, província de Hubei, na China, surgiu em dezembro de 2019. Um novo coronavírus foi identificado (SOHRABI, 2020) como o agente causador e foi posteriormente denominado SARS-CoV-2, pela Organização Mundial da Saúde (OMS). Considerado um parente da síndrome respiratória aguda grave (SARS) e da síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS). Apesar dos rigorosos esforços globais de contenção e quarentena, a incidência de COVID-19 continua a aumentar, com 90.870 casos confirmados em laboratório e mais de 3.000 mortes em todo o mundo. Em resposta a esse surto global, resumimos o estado atual do conhecimento em torno da COVID-19.

Foram realizadas análises (SINGH, 2021) do coronavírus 2, a síndrome respiratória aguda grave e, mais recentemente, a evolução independente de várias variantes do SARS-CoV-2 geraram um interesse novo na evolução do vírus e na transmissão entre espécies. Embora se discuta que todos os coronavírus humanos conhecidos (HCoVs) tenham se originado em animais, muito pouco se sabe sobre sua história evolutiva e fatores que permitem que alguns CoVs coexistam com humanos como infecções endêmicas e de baixa patogenicidade (HCoV-229E, HCoV-NL63 , HCoV-OC43, HCoV-HKU1), enquanto outros, como SARS-CoV, MERS-CoV e SARS-CoV-2 evoluíram para causar doenças de alta complexidade. Foram destacadas as origens de todos os HCoVs conhecidos e mapeadas as mutações nas proteínas HCoV para discutir a trajetória evolutiva do SARS-CoV-2.

Levará mais tempo para que se consiga um maior repertório científico capaz de esclarecer todas as características do comportamento da COVID-19 no ser humano, haja vista que a doença teve rápida proliferação e, em menos de três meses, a COVID-19 tornou-se pandêmica, causando mortes, crise econômica e colapso em sistemas de saúde pelo mundo (MENEZES, 2020). Em 26 de fevereiro de 2020, o Brasil confirmou o primeiro caso na capital paulista, epicentro de transmissão da doença, declarada. Considera-se que os produtos de pesquisa existentes sobre a COVID-19 estão comunicados em fontes de evidência difusas e sua história natural mostra-se ainda não totalmente esclarecida.

3.2 FISIOPATOLOGIA DA DOENÇA

De forma a compreender a doença, toma-se que houve mais de sete milhões de casos e quase 413.372 mortes em todo o mundo devido à doença associada ao novo coronavírus (2019-nCoV) COVID-19, até dia 11 de junho de 2020, e a análise filogenética (SINGH, 2021) sugere que existe uma fonte comum para essas infecções. As similaridades de sequência entre a proteína spike de 2019-nCoV e a de SARS-CoV são conhecidas por cerca de 76% a 78% e 73% a 76% para toda a proteína e domínio de ligação ao receptor (RBD), respectivamente. Assim, eles têm potencial para servir como droga e/ou vacina candidata. No entanto, a resposta individual contra 2019-nCoV tem mudanças devido a variações genéticas entre os seres humanos. Entender as variações na enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) e no antígeno leucocitário humano (HLA) que podem afetar a gravidade da infecção por 2019-nCoV pode ajudar a identificar indivíduos com maior risco de COVID-19. Foram analisadas em pesquisas, (YESUDHAS, 2020) a história e o mecanismo dos coronavírus, e as características estruturais da proteína spike e seus principais resíduos responsáveis pelas transmissões humanas. Com base na interpretação de uma revisão sistemática para resumir a origem, transmissão e etiologia do coronavírus, observou-se que a análise estrutural da proteína spike e de seus resíduos mal ordenados explica o mecanismo de transmissão do vírus.

Nesse sentido, os coronavírus podem atravessar a barreira das espécies e infectar humanos e a taxa de transmissão da infecção por SARS-CoV-2 é maior em comparação com as infecções por SARS-CoV amplamente relacionadas. Na infecção por SARS-CoV-2, regiões muito desordenadas são observadas na interface da proteína spike e do receptor ACE2, gerando uma complementaridade de forma ao complexo. Os resíduos-chave da proteína spike têm afinidade de ligação mais forte com ACE2. Essas podem ser as razões prováveis para a maior taxa de transmissão do SARS-CoV-2. O histórico geral e o mecanismo de entrada do SARS-CoV-2, juntamente com o estudo estrutural do complexo spike-ACE2, culminam em informações que permitem, portanto, o entendimento da patogênese da doença.

Clinicamente, três estágios foram identificados avaliando a infecção viral, envolvimento pulmonar com inflamação e fibrose. Além disso, fenótipos de baixa e de alta elastância podem ser distinguidos em pacientes mecanicamente ventilados, com base na mecânica pulmonar e na relação ventilação-perfusão, esses dois fenótipos têm diferenças presumidas em sua fisiopatologia subjacente. Embora essencial para a orientação terapêutica, a fisiopatologia da COVID-19 é pouco compreendida. Assim,

foram revisados, sistematicamente (POLAK, 2020), relatos de casos publicados e séries de casos para aumentar a compreensão da fisiopatologia do COVID-19, construindo uma linha do tempo e correlacionando os achados histopatológicos com os estágios clínicos do COVID-19. Usando as diretrizes PRISMA-IPD, 42 artigos relatando 198 casos individuais foram incluídos na análise do autor anteriormente referido. Nas amostras pulmonares (n = 131 casos), foram identificados três padrões histológicos principais: epitelial (n = 110,85%), com alterações epiteliais reativas; vascular (n = 76,59%) com lesão microvascular, (micro)trombos e pneumonia aguda fibrinosa e em organização; e fibrótico (n = 28,22%) com fibrose intersticial. Os padrões epiteliais e vasculares podem se apresentar em todos os estágios de COVID-19 sintomático, enquanto o padrão fibrótico se apresenta a partir de aproximadamente 3 semanas. Além disso, os pacientes podem apresentar mais de um padrão, simultaneamente ou consecutivamente.

Essas descobertas são compatíveis com o conhecimento sobre os padrões clínicos de infecção viral, desenvolvimento de hiperinflamação e hipercoagulabilidade e fibrose. É necessária, entretanto, uma estreita colaboração entre a equipe médica para traduzir esse conhecimento e classificar os mecanismos fisiopatológicos em estágios clínicos da doença em pacientes, de forma individual.

3.3 INFLUÊNCIA NA PERFUSÃO NO FUNCIONAMENTO METABÓLICO

A hipóxia tecidual (BONNITCHA, 2018) é uma das principais influências de muitos quadros de morbidade e mortalidade. Em patologias, como acidente vascular cerebral, doença vascular periférica e doença isquêmica do coração, a hipóxia é em grande parte uma consequência da isquemia induzida por baixo fluxo sanguíneo, portanto, a imagem de perfusão é frequentemente usada como substituto da hipóxia para orientar o diagnóstico clínico e o tratamento. É importante ressaltar que isquemia e hipóxia não são condições sinônimas, pois não é universalmente verdade que tecidos bem perfundidos sejam normóxicos ou que tecidos mal perfundidos sejam hipóxicos. Além disso, a progressão de muitas doenças está intrinsecamente relacionada a respostas mal-adaptativas e à própria hipóxia. De modo a compreender e avaliar clinicamente a hipóxia, foi observado o comportamento metabólico dos seres humanos e, assim, pôde-se observar que a regulação metabólica do fluxo sanguíneo é fundamental para garantir um suprimento adequado de sangue aos tecidos (REGLIN, 2014) e a estabilidade da rede microvascular. É discutido, nesse sentido, que as reações vasculares à oxigenação local

correspondam ao suprimento de sangue e à demanda tecidual por meio da regulação de feedback negativo.

Dessa forma, os baixos níveis de oxigênio (O₂) levam à vasodilatação e, portanto, a um aumento do fluxo sanguíneo e do suprimento de oxigênio, variando a liberação de substâncias vasodilatadoras (ou vasoconstritoras) metabólicas com diminuição da pressão parcial de O₂. De modo a analisar os princípios do controle vascular metabólico com foco nos regulamentos de feedback, foram propostas as seguintes hipóteses em relação à adaptação do diâmetro do vaso:

(1) Além da sinalização dependente de O₂, a regulação vascular metabólica pode ser também efetuada por substâncias sinalizadoras produzidas independentemente da oxigenação local (refletindo a presença de células) devido ao efeito de diluição. (2) O controle do tônus do vaso em repouso e, portanto, da reserva de perfusão, pode ser explicado por uma memória de atividade vascular/hipóxia. (3) A sinalização vasodilatadora, mas não vasoconstritora, pode impedir a perfusão do shunt via condução de sinal a montante das arteríolas de alimentação. (4) Para certas alterações ou heterogeneidade de baixa perfusão no estado de equilíbrio, a sinalização metabólica da parede do vaso ou de uma manga de tecido perivascular é ideal. (5) Para o aumento adequado e suficiente da perfusão durante aumentos transitórios da demanda tecidual, os vasodilatadores derivados de hemácias ou vasoconstritores diluídos no fluxo sanguíneo podem ser relevantes. Desse modo, há uma relação direta entre o funcionamento adequado do ser humano e as taxas de perfusão, que, conforme observado, podem variar de acordo com diversos fatores, patogênicos ou não patogênicos.

Foram analisados (PIPER, 2000) os papéis do fluxo sanguíneo (perfusão) e do fornecimento de O₂ ao músculo em exercício podem ser estimados usando um modelo simples que consiste em um bloco de tecido consumidor de oxigênio ao entrarem contato com o sangue (perfusão Q, inclinação da curva de equilíbrio de O₂ beta) por meio de uma resistência à difusão de O₂ (capacidade de difusão de O₂ D). A variável decisiva é o 'índice de equilíbrio' $Y=D/(Q\beta)$.

Com base nos dados da literatura em humanos com captação máxima de O₂, o fornecimento de O₂ ao músculo é sempre limitado pela perfusão e pela difusão. Na normóxia, a limitação da perfusão é ainda observada, mas na hipóxia a limitação da difusão torna-se predominante. Em numerosos estudos em músculos isolados e *in situ*, foi encontrada uma pronunciada heterogeneidade do fluxo sanguíneo, também durante o exercício e na captação máxima de oxigênio. Mostra-se que, com distribuição desigual

do fluxo sanguíneo e/ou capacidade de difusão de O₂, a eficiência da transferência de O₂ é reduzida em relação ao modelo homogêneo.

3.4 SEQUELAS GERADAS POR COMPROMETIMENTO RESPIRATÓRIO PÓS INFECÇÃO POR COVID-19

Em primeira análise, (SZEKELY, 2021) são observados como os sintomas mais comuns da patologia: a fadiga (34%), a fraqueza ou dor muscular (27%) e a dispneia (22%). O Vo₂ foi menor entre os pacientes pós-COVID-19 em comparação com os controles (P = 0,03, interação grupo por tempo P = 0,007). A redução no pico de Vo₂ foi devido a uma combinação de incompetência cronotrópica (75% dos pacientes pós-COVID-19 vs 8% dos controles, (P < 0,0001) e um aumento insuficiente no volume sistólico durante o exercício (P = 0,0007, grupo interação -por tempo P = 0,03). A limitação do volume sistólico foi explicada principalmente pelo aumento diminuído no volume diastólico final do ventrículo esquerdo (P = 0,10, interação grupo por tempo P = 0,03) e aumento insuficiente na fração de ejeção (P = 0,01, grupo por tempo interação P = 0,01). Os pacientes pós-COVID-19 tiveram maior extração periférica de oxigênio (P = 0,004) e não apresentaram parâmetros respiratórios e de troca gasosa significativamente diferentes em comparação com os controles.

Logo, indivíduos em recuperação de COVID-19 apresentam sintomas associados à redução objetiva no pico de Vo₂. O mecanismo dessa redução é complexo e envolve principalmente uma combinação de frequência cardíaca atenuada e reserva de volume sistólico, influenciados indiretamente pelo comprometimento respiratório causado pela doença.

Os sobreviventes da pneumonia por COVID-19 podem apresentar envolvimento multissistêmico persistente (pulmão, vasos pulmonares, coração, músculo, glóbulos vermelhos) que podem afetar negativamente a capacidade de exercício (BARATTO, 2021). Procurou-se determinar a extensão e os determinantes da limitação ao exercício em pacientes com COVID-19 no momento da alta hospitalar. Dezoito pacientes consecutivos com COVID-19 e controles 1:1 pareados por idade, sexo e índice de massa corporal foram submetidos a: espirometria, ecocardiografia, teste de esforço cardiopulmonar e ecocardiograma de esforço para o estudo da circulação pulmonar. O sangue arterial foi coletado em repouso e durante o exercício em pacientes com COVID-19. Os pacientes com COVID-19 se encontram aproximadamente nos mesmos isóletos de consumo de oxigênio que os controles, tanto em repouso quanto durante o exercício

submáximo, graças ao débito cardíaco supernormal ($P < 0,05$). O consumo de oxigênio no pico do exercício foi reduzido em 30% no COVID-19 ($P < 0,001$), devido a um limite de extração periférica. Além disso, em pacientes com COVID-19, o conteúdo de hemoglobina foi associado ao pico de consumo de oxigênio ($R^2 = 0,46$, $P = 0,002$). A reserva respiratória não foi esgotada (mediana [IRQ], 0,59 [0,15]) apesar da redução moderada da capacidade vital forçada ($79 \pm 40\%$).

O aumento da pressão da artéria pulmonar durante o exercício não foi diferente entre pacientes e controles. Os equivalentes ventilatórios para dióxido de carbono foram maiores em pacientes com COVID-19 do que em controles (39,5 [8,5] vs. 29,5 [8,8], $P < 0,001$), e esse aumento foi explicado principalmente pelo aumento da quimiossensibilidade. Ao se recuperar do COVID-19, os pacientes demonstram capacidade de exercício reduzida e hiperventilação ao exercício aumentada. Fatores periféricos, incluindo anemia e extração reduzida de oxigênio pelos músculos periféricos, foram os principais determinantes da fisiologia do exercício desordenada.

A função vascular pulmonar parecia inalterada, apesar das alterações pulmonares restritivas. No momento da alta hospitalar, os pacientes com COVID-19 apresentam capacidade funcional reduzida e hiperventilação ao exercício. Fatores periféricos, ou seja, redução da extração de oxigênio (miopatia) e anemia, que não são totalmente compensados por uma resposta do débito cardíaco supernormal, são responsáveis pela limitação do exercício antes da exaustão da reserva respiratória. A sensibilidade quimiorreflexa aumentada, espaço morto bastante aumentado, é responsável principalmente pela hiperventilação ao exercício. A resposta vascular pulmonar ao exercício da circulação de pacientes sobreviventes com COVID-19 não apresenta grandes alterações.

Um número crescente de relatos de casos, séries de casos e pequenos estudos observacionais relataram complicações de longo prazo da doença de coronavírus 2019 (COVID-19) em pacientes que se recuperaram de infecção aguda com síndrome respiratória aguda grave coronavírus 2 (SARS-CoV-2) (PARUMS, 2020). O *Long COVID* tem uma prevalência entre 10-30% em pacientes com história recente de infecção por SARS-CoV-2. Envolvimento pulmonar, hematológico, cardiovascular, neuropsiquiátrico, renal, endócrino, gastrointestinal e hepatobiliar, dermatológico e síndrome inflamatória crônica multissistêmica em crianças (MIS-C) destacam a necessidade de uma abordagem multidisciplinar no manejo de pacientes em situação de *Long COVID*.

3.5 RELAÇÃO ENTRE QUADROS OCASIONADOS POR ALTERAÇÕES NO VOZ MÁXIMO COM AGRAVO E LETALIDADE DA DOENÇA

É sabido que o vírus da COVID-19 dificulta o transporte de oxigênio para os tecidos consumidores por pelo menos dois mecanismos: no pulmão lesado, a saturação da hemoglobina é comprometida e, nos tecidos, uma anemia associada reduz o volume de oxigênio fornecido (BÖNING, 2021). Para o primeiro problema, o aumento da afinidade da hemoglobina pelo oxigênio [deslocamento à esquerda da curva de dissociação do oxigênio (ODC)] é vantajoso, para o segundo, porém, ocorre o contrário. De fato, um desvio para a direita da ODC foi encontrado em estudos anteriores para anemia causada por produção celular reduzida ou hemólise.. A causa mais plausível para esse achado é a formação de metemoglobina (MetHb), que aumenta a afinidade pelo oxigênio e, assim, aparentemente compensa o efeito do 2,3-BPG. No entanto, esse "efeito útil" é cancelado pela redução concomitante da hemoglobina funcional.

Durante a pandemia, muitos estudos investigaram biomarcadores laboratoriais no manejo e prognóstico de pacientes com COVID-19, no entanto, até o momento, poucos investigaram os padrões de gasometria arterial. De modo a avaliar os padrões de gasometria arterial e sua associação com os desfechos de pacientes com COVID-19 internados em uma unidade de terapia intensiva, foi realizado um estudo observacional retrospectivo (BEZUIDENHOUT, 2021) de centro único em uma unidade de terapia intensiva dedicada à COVID-19 na Cidade do Cabo, África do Sul, em pacientes com COVID-19 admitidos entre 26 de março e 2 de junho de 2020 sendo feitas análises e estabelecidos comparativos entre os sobreviventes e os não sobreviventes.

Um total de 56 pacientes da unidade de terapia intensiva teve a gasometria arterial de admissão realizada no momento da admissão na unidade de terapia intensiva. Foi observada uma parcial de oxigênio no sangue arterial (mediana 7,9 kPa [intervalo interquartil: 7,3-9,6] versus 6,5 kPa [intervalo interquartil: 5,2-7,3], $P = <0,001$), que foram significativamente associados à sobrevida. Os sobreviventes também tendiam a ter uma pressão arterial sistólica mais alta (mediana: 144 mmHg [intervalo interquartil: 134-152] versus 139 mmHg [intervalo interquartil: 125-142], $P = 0,078$) e HCO_3 arterial mais alto (mediana: 28,0 mmol/L [intervalo interquartil: 25,7-28,8] versus 26,3 mmol/L [intervalo interquartil: 24,3-27,9], $P = 0,059$). Portanto, a maioria da população do estudo admitida em unidade de terapia intensiva apresentou uma pressão parcial de oxigênio mais baixa no sangue arterial na gasometria arterial.

Com base em uma análise (OLIYNYK, 2021) retrospectiva para comparar os prontuários de pacientes com COVID-19 grave (53 pacientes falecidos e 50 sobreviventes). Os sobreviventes foram selecionados a partir de 222 registros usando um gerador de números aleatórios. Além disso, 28 indivíduos que se consideravam saudáveis e que não tinham histórico de doenças graves foram incluídos no estudo para comparação. Saturação de oxigênio no sangue arterial, saturação de oxigênio no sangue venoso central (ScvO₂), pressão parcial arterial de oxigênio (PaO₂), índice respiratório (PaO₂/fração inspirada de oxigênio), oferta de oxigênio, consumo de oxigênio (VO₂) e extração de oxigênio (O₂ER) foram comparados em todos os participantes. O ponto de corte ótimo para cada marcador do metabolismo do oxigênio na predição da mortalidade foi determinado com base no valor máximo do Índice de Youden na análise da curva característica de operação do receptor.

Diferenças significativas em todos os marcadores do metabolismo do oxigênio estudados foram encontradas entre os sobreviventes em comparação com os pacientes falecidos ($p < 0,001$). ScvO₂, VO₂ e O₂ER [área sob a curva (AUC) 1,0] foram os preditores mais fortes de mortalidade, e PaO₂ foi o preditor mais fraco de mortalidade (AUC 0,81). ScvO₂ <29%, VO₂ >124,6 ml/min e O₂ER >30,2% foram identificados como preditores de mortalidade em pacientes com COVID-19. Conclusão: ScvO₂, VO₂ e O₂ER são bons preditores de mortalidade em pacientes críticos com COVID-19

Os testes de dessaturação por esforço, realizados por meio de uma revisão sistemática (KALIN, 2021), não foram validados em pacientes com (ou suspeitos de ter) Covid-19, estudo necessário para avaliar a relação da infecção pelo vírus com a baixa saturação e perfusão. Existe uma base de evidências mais forte para a precisão diagnóstica do 1MSTST na doença pulmonar crônica de longo prazo; a intensidade relativa deste teste pode levantar preocupações de segurança em consultas remotas ou pacientes instáveis.

Pacientes hipoxêmicos de COVID-19, apresentam-se de maneira bastante diferente entre si (TIPRE, 2022) e respondem de forma diferente aos medicamentos prescritos e às posições de cama em decúbito ventral. Uma baixa compatibilidade entre ventilação e perfusão pulmonar geralmente desencadeia casos moderados a graves de COVID-19. Exames de imagem podem ajudar o médico a avaliar a gravidade da doença, mas embora úteis, o raio-X e o ultrassom são incapazes de fornecer informações sobre a vasculatura pulmonar e a redistribuição do fluxo sanguíneo que é consequência da hipoxemia no COVID-19. Modalidades como tomografia computadorizada, tomografia por emissão de fóton único e tomografia por impedância elétrica, usam um algoritmo

nítido que visualiza a incompatibilidade ventilação-perfusão pulmonar no parênquima anormal e aparentemente normal.

Foi realizado um estudo prospectivo (APARASI, 2021), em um único centro (NCT 04689490) de pacientes com COVID-19 previamente hospitalizados com e sem dispneia durante o acompanhamento de médio prazo. Um grupo ambulatorial também foi avaliado. Eles foram submetidos a testes seriados com teste de exercício cardiopulmonar (TECP), ecocardiograma transtorácico, teste pulmonar pulmonar, teste de caminhada de seis minutos, análise de biomarcadores séricos e questionários de qualidade de vida.

Os resultados dos estudos atestaram que indivíduos com dispneia ($n = 41, 58,6\%$), em comparação com pacientes assintomáticos ($n = 29, 41,4\%$), apresentaram maior proporção de mulheres (73,2 vs. 51,7%; $p = 0,065$) com idade e prevalência comparáveis de fatores de risco cardiovascular. Não houve diferenças significativas no ecocardiograma transtorácico e teste de função pulmonar. Os pacientes que se queixaram de dispneia persistente tiveram um declínio significativo no consumo de VO_2 pico previsto (77,8 (64-92,5) vs. 99 (88-105); $p < 0,00$; $p < 0,001$), distância total no teste de caminhada de seis minutos (535 (467-600) vs. 611 (550-650) metros; $p = 0,001$), e qualidade de vida (KCCQ-23 $60,1 \pm 18,6$ vs. $82,8 \pm 11,3$; $p < 0,001$).

Além disso, anormalidades no TCPE foram sugestivas de eficiência ventilatória prejudicada (inclinação VE/VCO_2 32 (28,1-37,4) vs. 29,4 (26,9-31,4); $p = 0,022$) e $PETCO_2$ alto (34,5 (32-39) vs. 38 (36-40); $p = 0,025$). Neste estudo, mais de 50% dos sobreviventes de COVID-19 apresentam um comprometimento funcional sintomático, independentemente da idade ou hospitalização anterior. Os achados sugerem uma potencial incompatibilidade ventilação/perfusão ou síndrome de hiperventilação.

4 CONCLUSÃO

Observou-se a perfusão sanguínea como fundamental para o desempenho metabólico, do ponto de vista da oxigenação dos tecidos e estabelecimento funções cardiopulmonares adequadas, porém, não é possível afirmar a influência direta da perfusão em quadros de piora e índices de letalidade, sendo os estudos pouco conclusivos no momento. Pacientes hipoxêmicos de COVID-19, apresentam-se de maneira bastante diferente entre si e respondem de forma diferente aos medicamentos prescritos e, no geral, uma baixa compatibilidade entre ventilação e perfusão pulmonar geralmente desencadeia casos moderados a graves de COVID-19, não sendo possível, portanto, responsabilizar a má perfusão por casos de agravo. Além disso, mais pesquisas, incluindo

estudos histopatológicos, são necessárias para desenvolver biomarcadores confiáveis e clinicamente relevantes, correlacionando essas descobertas patológicas com resultados laboratoriais e achados radiológicos, aumentando a compreensão do COVID-19. Portanto, são necessários mais estudos sobre a influência da perfusão de oxigênio em agravos de pacientes acometidos pelo vírus da COVID-19, assim como o impacto de infecções cardiopulmonares pregressas em casos de piora, a fim de dissolver questões mal esclarecidas, incluindo as diferenças observadas da evolução da doença entre pacientes hipoxêmicos e normoxêmicos.

REFERÊNCIAS

APARISI, Álvaro; YBARRA-FALCÓN, Cristina; GARCÍA-GÓMEZ, Mario; TOBAR, Javier; IGLESIAS-ECHEVERRÍA, Carolina; JAURRIETA-LARGO, Sofía; LADRÓN, Raquel; URIBARRI, Aitor; CATALÁ, Pablo; HINOJOSA, Williams. Exercise Ventilatory Inefficiency in Post-COVID-19 Syndrome: insights from a prospective evaluation. **Journal Of Clinical Medicine**, [S.L.], v. 10, n. 12, p. 2591, 11 jun. 2021. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/jcm10122591>.

BARATTO, C., CARAVITA, S., FAINI, A., PEREGO, G. B., SENNI, M., BADANO, L. P., & PARATI, G. (2021). Impact of COVID-19 on exercise pathophysiology: a combined cardiopulmonary and echocardiographic exercise study. **Journal of applied physiology** (Bethesda, Md. : 1985), 130(5), 1470–1478. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00710.2020>

BÖNING, D., KUEBLER, W. M., & BLOCH, W. (2021). The oxygen dissociation curve of blood in COVID-19. **American journal of physiology**. Lung cellular and molecular physiology, 321(2), L349–L357. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00079.2021>

BEZUIDENHOUT, M. C., WIESE, O. J., MOODLEY, D., MAASDORP, E., DAVIDS, M. R., KOEGELENBERG, C. F., LALLA, U., KHINE-WAMONO, A. A., ZEMLIM, A. E., & ALLWOOD, B. W. (2021). Correlating arterial blood gas, acid-base and blood pressure abnormalities with outcomes in COVID-19 intensive care patients. **Annals of clinical biochemistry**, 58(2), 95–101. <https://doi.org/10.1177/0004563220972539>

BONNITCHA, P., GRIEVE, S., & FIGTREE, G. (2018). Clinical imaging of hypoxia: Current status and future directions. **Free radical biology & medicine**, 126, 296–312. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.08.019>

KALIN, A., JAVID, B., KNIGHT, M., INADA-KIM, M., & GREENHALGH, T. (2021). **Direct and indirect evidence of efficacy and safety of rapid exercise tests for exertional desaturation in Covid-19: a rapid systematic review**. Systematic reviews, 10(1), 77. <https://doi.org/10.1186/s13643-021-01620-w>

KHAN, Mujeeb; ADIL, Syed F.; ALKHATHLAN, Hamad Z.; TAHIR, Muhammad N.; SAIF, Sadia; KHAN, Merajuddin; KHAN, Shams T.. COVID-19: a global challenge with old history, epidemiology and progress so far. **Molecules**, [S.L.], v. 26, n. 1, p. 39, 23 dez. 2020. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/molecules26010039>.

MENESES, Abel Silva de. HISTÓRIA NATURAL DA COVID-19 E SUAS RELAÇÕES TERAPÊUTICAS. **Scielo Preprints**, [S.L.], p. 1-4, 9 jun. 2020. FapUNIFESP (SciELO) <http://dx.doi.org/10.1590/scielopreprints.733>.

OLIYNYK, O. V., RORAT, M., & BARG, W. (2021). Oxygen metabolism markers as predictors of mortality in severe COVID-19. **International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases**, 103, 452–456. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.12.012>

PARUMS, D. V. (2021). Editorial: Long COVID, or Post-COVID Syndrome, and the Global Impact on Health Care. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research*, 27, e933446. <https://doi.org/10.12659/MSM.933446>

PIIPER, J.. Perfusion, diffusion and their heterogeneities limiting blood-tissue O₂ transfer in muscle. *Acta Physiologica Scandinavica*, [S.L.], v. 168, n. 4, p. 603-607, abr. 2000. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-201x.2000.00711.x>.

POLAK, Samuel B.; VAN GOOL, Inge C.; COHEN, Danielle; THÜSEN, Jan H. von Der; VAN PAASSEN, Judith. A systematic review of pathological findings in COVID-19: a pathophysiological timeline and possible mechanisms of disease progression. *Modern Pathology*, [S.L.], v. 33, n. 11, p. 2128-2138, 22 jun. 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41379-020-0603-3>.

REGLIN, B., & PRIES, A. R. (2014). Metabolic control of microvascular networks: oxygen sensing and beyond. *Journal of vascular research*, 51(5), 376-392. <https://doi.org/10.1159/000369460>

SILVEIRA, Matheus Pelinski da; FAGUNDES, Kimberly Kamila da Silva; BIZUTI, Matheus Ribeiro; STARCK, Édina; ROSSI, Renata Calciolari; SILVA, Débora Tavares de Resende e. Physical exercise as a tool to help the immune system against COVID-19: an integrative review of the current literature. *Clinical And Experimental Medicine*, [S.L.], v. 21, n. 1, p. 15-28, 29 jul. 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s10238-020-00650-3>.

SINGH, Jalen; PANDIT, Pranav; MCARTHUR, Andrew G.; BANERJEE, Arinjay; MOSSMAN, Karen. Evolutionary trajectory of SARS-CoV-2 and emerging variants. *Virology Journal*, [S.L.], v. 18, n. 1, p. 1-21, 13 ago. 2021. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s12985-021-01633-w>.

SZEKELY, Y., LICHTER, Y., SADON, S., LUPU, L., TAIEB, P., BANAI, A., SAPIR, O., GRANOT, Y., HOCHSTADT, A., FRIEDMAN, S., LAUFER-PERL, M., BANAI, S., & TOPILSKY, Y. (2021). Cardiorespiratory Abnormalities in Patients Recovering from Coronavirus Disease 2019. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*, 34(12), 1273-1284.e9. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2021.08.022>

SINGH, S. P., PRITAM, M., PANDEY, B., & YADAV, T. P. (2021). Microstructure, pathophysiology, and potential therapeutics of COVID-19: A comprehensive review. *Journal of medical virology*, 93(1), 275-299. <https://doi.org/10.1002/jmv.26254>

SOHRABI, C., ALSAFI, Z., O'NEILL, N., KHAN, M., KERWAN, A., AL-JABIR, A., IOSIFILDIS, C., & AGHA, R. (2020). World Health Organization declares global emergency: A review of the 2019 novel coronavirus (COVID-19). *International journal of surgery (London, England)*, 76, 71-76. <https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2020.02.034>

TIPRE DN, CIDON M, MOATS RA. Imaging Pulmonary Blood Vessels and Ventilation-Perfusion Mismatch in COVID-19. **Mol Imaging Biol.** 2022 Jan 18:1–11. doi: 10.1007/s11307-021-01700-2. Epub ahead of print. PMID: 35041149; PMCID: PMC8764889.

YESUDHAS, Dhanusha; SRIVASTAVA, Ambuj; GROMIHA, M. Michael. COVID-19 outbreak: history, mechanism, transmission, structural studies and therapeutics. **Infection**, [S.L.], v. 49, n. 2, p. 199-213, 4 set. 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s15010-020-01516-2>.