

CENTRO UNIVERSITÁRIO BRASILEIRO - UNIBRA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA

BRUNO HENRIQUE SANTANA DE SOUZA
GIOVANNA PATRÍCIA SOARES DE OLIVEIRA

**A UTILIZAÇÃO DA PERFUSÃO EXTRACORPÓREA
EM PACIENTES COM COVID-19**

RECIFE/2022

**BRUNO HENRIQUE SANTANA DE SOUZA
GIOVANNA PATRÍCIA SOARES DE OLIVEIRA**

**A UTILIZAÇÃO DA PERFUSÃO EXTRACORPÓREA EM PACIENTES COM
COVID-19**

Trabalho de conclusão de curso apresentado à
Disciplina TCC II do Curso de Biomedicina do Centro
Universitário Brasileiro - UNIBRA, como parte dos
requisitos para conclusão do curso.

Orientador(a): Prof. Dr. Luiz da Silva Maia Neto

Ficha catalográfica elaborada pela
bibliotecária: Dayane Apolinário, CRB4- 1745.

S729u Souza, Bruno Henrique Santana de
A utilização da perfusão extracorpórea em pacientes com Covid-19 /
Bruno Henrique Santana de Souza, Giovanna Patrícia Soares de Oliveira.
Recife: O Autor, 2022.

32 p.

Orientador(a): Dr. Luiz da Silva Maia Neto.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Centro Universitário
Brasileiro – UNIBRA. Bacharelado em Biomedicina, 2022.

Inclui Referências.

1. Perfusão extracorpórea. 2. OMEC. 3. Covid-19. 4. Desconforto
respiratório. I. Oliveira, Giovanna Patrícia Soares de. II. Centro
Universitário Brasileiro - UNIBRA. III. Título.

CDU: 616.071

FICHA CATALOGRÁFICA

Dedicamos esta monografia a todas as pessoas que apoiaram, ajudaram e deram forças para caminhar em um processo tão importante de uma graduação.

AGRADECIMENTOS

À nossas famílias, por nos apoiarem incondicionalmente em situações tão difíceis, nos dando a força necessária para concluir esta jornada.

Ao nosso orientador Msc. Luiz da Silva Maia Neto, por sua dedicação, calma e disponibilidade, bem como por nos repassar seu conhecimento e nos aconselhar em nosso projeto.

Aos nossos colegas de curso, cujo apoio emocional tornou-se indispensável, cuja companhia tornou possível a conclusão de nosso percurso na universidade.

Por último, mas não menos importante, a nós mesmos, pois mesmo com obstáculos que pareciam ser insuperáveis, nunca desistimos, perseveramos e alcançamos nossa meta.

“A perfusão é a técnica de manter o paciente vivo, estável, enquanto ele não possui condições momentâneas para isto. Algo vale mais que manter a vida?”

(Élio Barreto de Carvalho Filho)

RESUMO

O Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave 2 (SARS-CoV-2) é um betacoronavírus, conhecido por ser o causador da COVID-19. O primeiro caso relatado aconteceu na cidade de Wuhan, na China, mas logo atingiu uma escala pandêmica global. Seu contágio ocorre através de gotículas de saliva, espirro, tosse, e entre outras, pela pessoa contaminada, quando entram em contato com as mucosas. Nos casos mais brandos da infecção, os sintomas aparecem logo após o período de incubação, podendo ser de 5 a 12 dias em média. Entre os sintomas mais comuns, podemos destacar: febre, dores de cabeça, coriza, dores de garganta e tosse; em casos mais graves, o indivíduo infectado apresenta a Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA), assim como também pode haver pessoas que não apresentam sintomas, chamadas de assintomáticas. Diante disso, houve uma técnica que obteve destaque durante a pandemia, servindo de suporte e tratamento para aqueles que manifestaram a forma mais grave da COVID-19. Esse suporte, chamado de Oxigenação por Membrana Extracorpórea (OMEC), irá substituir temporariamente o sistema cardiorrespiratório durante a recuperação dos pulmões. Sendo assim, o objetivo desta monografia é evidenciar a eficácia da OMEC no combate aos casos mais graves de SDRA causada pela COVID-19. Os métodos utilizados nesta pesquisa foram baseados em livros online, obras, artigos publicados em sites e revistas como: Scientific Electronic Library Online (SciELO), Instituto Butantan, Conselho Regional de Biomedicina (CRBM), Journal of Cardiac Surgery, Taylor and Francis Online e Google Acadêmico, entre os anos de 2006 a 2022. De acordo com estudos, os pacientes que receberam auxílio da OMEC tiveram um maior índice de sobrevivência (68,8%). Ainda que não seja um tratamento definitivo para a doença, a OMEC ajudou a salvar pacientes em estados graves nos quais a ventilação mecânica foi ineficiente.

Palavras-chave: Perfusão Extracorpórea; OMEC; COVID-19; desconforto respiratório;

ABSTRACT

Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) is a betacoronavirus, known to cause COVID-19. The first reported case happened in the city of Wuhan, China, but it soon reached a global pandemic scale. Its contagion occurs through droplets of saliva, sneezing, coughing, and among others, by the contaminated person, when they come in contact with the mucous membranes. In milder cases of infection, the symptoms appear soon after the incubation period, which can be from 5 to 12 days on average. Among the most common symptoms, we can highlight: fever, headache, runny nose, sore throat, and cough; in more severe cases, the infected individual presents Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS), as well as there may also be people who do not present symptoms, called asymptomatic. In light of this, there was a technique that stood out during the pandemic, serving as support and treatment for those who manifested the most severe form of COVID-19. This support, called Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO), will temporarily replace the cardiorespiratory system during lung recovery. Thus, the objective of this monograph is to highlight the effectiveness of ECMO in combating the most severe cases of ARDS caused by COVID-19. The methods used in this research were based on online books, works, articles published in websites and journals such as: Scientific Electronic Library Online (SciELO), Butantan Institute, Regional Council of Biomedicine (RCB), Journal of Cardiac Surgery, Taylor and Francis Online, and Google Scholar, between the years 2006 and 2022. According to studies, patients who received assistance from ECMO had a higher survival rate (68.8%). Although not a definitive treatment for the disease, ECMO has helped save patients in severe states in which mechanical ventilation was inefficient.

Keywords: Extracorporeal Perfusion; ECMO; COVID-19; respiratory distress;

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Representação da estrutura do SARS-CoV-2	09
Figura 2 - Principais formas de contágio pelo SARS-CoV-2	10
Figura 3 - Equipamento do teste rápido para COVID-19.....	13
Figura 4 - Esquema ilustrativo do exame de ELISA Direto.....	13
Figura 5 - Radiografia de tórax de paciente com COVID-19	14
Figura 6 - Tomografia Computadorizada de paciente com COVID-19	14
Figura 7 - Primeira cirurgia cardíaca com Circulação Extracorpórea	15
Figura 8 - Esquema ilustrativo do funcionamento da OMEC Venó-Venosa	17
Figura 8.1 - Esquema ilustrativo do funcionamento da OMEC Venó-Venosa	17
Figura 9 - Oxigenação do sangue	18

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CEC – Circulação Extracorpórea;

COVID-19 – Doença do Coronavírus de 2019;

CO² – Gás Carbônico;

CIA – Comunicação Interatrial;

cDNA – DNA Complementar;

ECA2 – Enzima Conversora de Angiotensina 2;

ELISA – Ensaio de Imunoabsorção Enzimática;

IFN- γ – Interferons Gama;

IgM – Imunoglobulina M;

IgG – Imunoglobulina G;

LRA – Lesão Renal Aguda;

O² – Oxigênio;

OMS – Organização Mundial da Saúde;

OMEC – Oxigenação por Membrana Extracorpórea;

OMEC-VV – Oxigenação por Membrana Extracorpórea - Veno-Venosa;

OMEC-VA – Oxigenação por Membrana Extracorpórea - Veno-Arterial;

RNA – Ácido Ribonucleico;

RT-PCR – Reação de Transcriptase Reversa por Reação de Cadeia de Polimerase;

SRAG – Síndrome Respiratória Aguda Grave;

SDRA – Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo;

TC – Tomografia Computadorizada;

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	07
2 OBJETIVOS	08
2.1 Objetivo geral	08
2.2 Objetivos específicos	08
3 REFERENCIAL TEÓRICO	08
3.1 A COVID-19	08
3.1.1 Epidemiologia da COVID-19	09
3.2 SARS-CoV-2	09
3.3 Diagnóstico.....	11
3.3.1 Exame Molecular.....	11
3.3.2 Exames Sorológicos.....	12
3.3.3 Exame Imagiológico	13
3.4 Tratamento	15
3.4.1 Perfusão Extracorpórea – OMEC.....	15
4 DELINEAMENTO METODOLÓGICO	18
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	19
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS	23
7 REFERÊNCIAS	25

1 INTRODUÇÃO

A Perfusão ou Circulação Extracorpórea (CEC) é um procedimento que substitui provisoriamente o coração, o pulmão e os rins fora do nosso organismo, enquanto é realizada alguma operação no enfermo. Esse processo é constituído por um aparelho que recolhe o sangue dos vasos sanguíneos através de cânulas ou tubos e o levam de volta até o circuito extracorpóreo, onde irá passar por vários processos que simulam a função do sistema circulatório, respiratório e renal (CLARO et al. 2016).

Embora o circuito extracorpóreo seja muito útil, alguns enfermos não estão sujeitos a utilizarem este dispositivo, por existirem algumas desvantagens, por ocorrer hemorragias, infecções, alterações neurológicas, entre outras. Tendo isso em vista, ainda sim, a CEC é uma técnica que pode ser de grande utilidade e suporte para os pacientes em condições ideais, podendo auxiliar em métodos como: cirurgias cardiovasculares e pulmonares, transplantes, em casos de retirada de tumores, e insuficiência respiratória, neste caso, como ocorre na Síndrome Respiratória Aguda Grave 2 (SARS), causada pelo vírus SARS-CoV-2 (CRBM-5, 2020; RODRIGUES, ARAÚJO, 2018).

Igualmente chamado de Coronavírus Disease (COVID-19), esta síndrome é uma infecção respiratória causada por um vírus, no qual, não obstante, há várias especulações sobre a origem do mesmo, desde uma infecção proveniente de algum animal, como o morcego, por apresentar um coronavírus SARS semelhante ao SARS-CoV-2, até manipulações laboratoriais. Contudo, o fato é que até a presente data, não existem provas concretas que indiquem a origem exata do vírus (INSTITUTO BUTANTAN, 2021; CIOTTI, CICCOZZI et al. 2020).

O primeiro caso da COVID-19 ocorreu na cidade de Wuhan, na China, em dezembro de 2019, mas sua facilidade de disseminação fez com que ele rapidamente se espalhasse para o resto do mundo, tomando uma escala pandêmica global nos primeiros meses do ano de 2020 (ALVES, FERREIRA, 2020).

Apesar de grande parte da população serem pacientes assintomáticos, ou seja, contraírem o vírus, mas não apresentarem sintomas, as manifestações podem divergir de pessoa para pessoa, sendo as mais comuns: tosse, febre, cansaço, desconforto respiratório e alterações no paladar e olfato; idosos e pacientes que têm falha no seu sistema imune podem ter uma piora mais rápida da infecção e ser levado à óbito (CIOTTI, CICCOZZI et al. 2020; ISER, SLIVA et al. 2020).

Devido ao coronavírus, muitos pacientes apresentam sintomas mais graves da doença, nessas condições foi muito utilizado um método da CEC denominado de Oxigenação por Membrana Extracorpórea (ECMO). Nessa revisão de literatura abordamos mais profundamente sobre o mecanismo de ação do vírus SARS-CoV-2, os objetivos da utilização da Perfusão Extracorpórea, como se sucede o método da ECMO, como o mesmo age no organismo do paciente e seus efeitos (MATOS et al. 2021).

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL:

Compreender o funcionamento da técnica da Perfusão Extracorpórea e suas atribuições.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Discutir sobre o que seria a ECMO e seu surgimento.
- Explicitar a forma como esta técnica pode ajudar pacientes com insuficiência respiratória grave.
- Abordar sobre a importância que este método trouxe para o tratamento da COVID-19.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 A COVID-19

Em dezembro de 2019, em Wuhan, província de Hubei, na China, foram documentados diversos casos de uma pneumonia até então desconhecida, sendo os casos epidemiologicamente ligados ao Mercado Atacadista do Mar de Huanan. A inoculação de amostras respiratórias em células epiteliais das vias aéreas humanas levou à descoberta de um novo vírus. A posterior análise do genoma desse vírus mostrou que o mesmo se tratava de um novo coronavírus relacionado ao SARS, recebendo, portanto, o nome de Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 ou Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave 2 (SARS-CoV-2). A forma como o novo coronavírus se espalhou globalmente levou a Organização Mundial da

Saúde a declarar uma pandemia em 12 de março de 2020, e até o momento, essa pandemia teve um preço altíssimo em termos de vidas perdidas, além do impacto econômico em todo o mundo (CIOTTI et al. 2020).

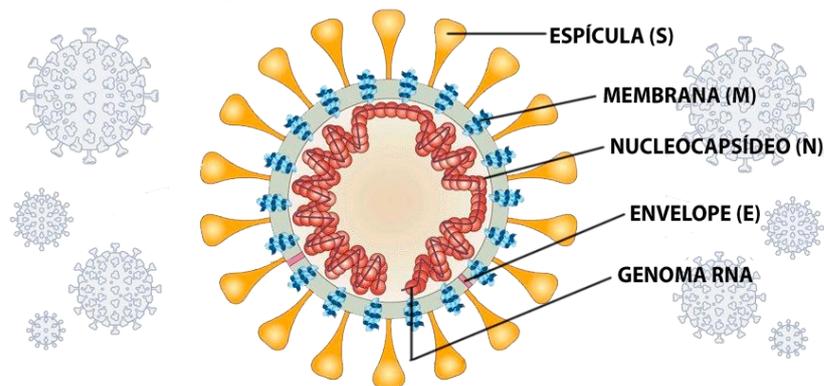
3.1.1 Epidemiologia da COVID-19

De acordo com dados das Secretarias Estaduais de Saúde do Brasil, reunidos no site Coronavírus Brasil, até o presente momento em outubro de 2022, tivemos um total de 34.828.749 de casos de COVID-19 no país, sendo que dessa quantia, 688.157 foram a óbito. Já ao redor do mundo, tivemos um total de 627.104.342 casos confirmados e um total lamentável de 6.567.552 mortos pela doença até outubro de 2022, de acordo com dados da Organização Mundial da Saúde (OMS). Ainda com dados fornecidos pela OMS, podemos constatar que foram administradas, até o presente momento, um total de 12.830.378.906 doses de vacinas contra COVID-19, reduzindo consideravelmente o número e as chances de reincidências de novos casos graves (WHO, 2022; Coronavírus Brasil, 2022).

3.2 SARS-CoV-2

O SARS-CoV-2 é um vírus de RNA que apresenta a glicoproteína S em seu invólucro viral, sendo ela de vital importância para a sobrevivência do microrganismo em um hospedeiro, pois ela é responsável por direcionar onde e como o vírus entrará e permanecerá nas células humanas (Figura 1) (SOUSA, BARROS et al. 2020).

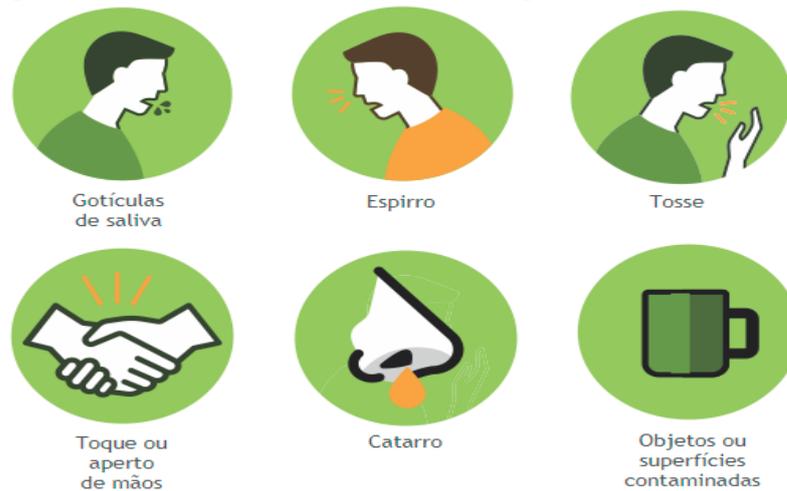
Figura 1 – Representação da estrutura do SARS-CoV-2



Fonte: Li G et al. (2020)

O vírus se espalha por contato direto com uma pessoa ou superfície infectada, ou a curtas distâncias pelo ar, através de aerossóis que pessoas infectadas com o vírus liberam ao tossir, espirrar ou até mesmo falar (Figura 2) (ALDERETE, TOZZI et al. 2020).

Figura 2 – Principais formas de contágio pelo SARS-CoV-2



Fonte: Secretaria de Saúde de Macaé (2020)

Depois de inalado, o vírus entra nas células respiratórias do hospedeiro através de uma interação com seu receptor de entrada, Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ECA2) além de outro receptor ativador, sendo uma protease como a catepsina, por exemplo. Passados seu tempo de incubação, em cerca de 5 dias, a replicação viral começa, induzindo a atividade de células do sistema imune, liberando quimiocinas e citocinas em abundância. Estas quimiocinas e citocinas por sua vez, recrutam uma grande quantidade de células de defesa ao local da infecção, que geralmente é nos alvéolos pulmonares, causando uma série de reações inflamatórias que prejudicam a atividade dos pulmões em casos mais graves (ALDERETE, TOZZI et al. 2020; SOUSA, BARROS et al. 2020; TRYPSTEEN, CLEEMPUT et al. 2020).

Nos casos mais leves de COVID-19, os sintomas aparecem logo após o período de incubação, podendo ser febre, dores de cabeça, coriza, dor de garganta e tosse. Alguns casos podem até mesmo ser assintomáticos, no qual, ainda que o indivíduo assintomático possa transmitir o vírus, o mesmo não apresentará sintoma algum. Estes casos mais leves costumam ser em pessoas mais jovens e saudáveis (ALDERETE, TOZZI et al. 2020).

Enquanto aos casos mais graves da doença, suspeita-se que esteja relacionado a uma alteração nos interferons gama (IFN- γ), principalmente tratando-se de pacientes afetados com infecções parasitárias. Os IFN- γ são citocinas responsáveis pela resposta do sistema imune a infecções virais. De acordo com um estudo publicado no GutPathogens, foi detectado um nível mais alto do IFN- γ em pacientes com a forma mais branda da doença, cerca de 50.13 pg/ml em média, enquanto que em casos mais severos, os pacientes apresentavam níveis extremamente baixos, cerca de 0.7385 pg/ml em média (ABDEL-HAMED, IBRAHIM et al. 2021).

Em casos mais graves da COVID-19, ocorre a já citada cascata de reações inflamatórias. Nestes casos, a replicação viral leva o organismo a recrutar uma quantidade excessiva de células de defesa para os alvéolos pulmonares, que são responsáveis pela hematose do corpo humano. Ao provocar uma reação inflamatória grave nos alvéolos pulmonares, os mesmos se enchem de fluidos derivados da inflamação, prejudicando sua capacidade tanto de oxigenar o sangue quanto de eliminar o CO₂ presente nele. Toda essa série de acontecimentos leva a uma grave insuficiência respiratória, ademais, a inflamação também fragiliza os pulmões, facilitando a entrada de bactérias como, por exemplo, a *Streptococcus pneumoniae*, uma das principais bactérias causadoras da pneumonia (ALDERETE, TOZZI et al. 2020; TRYPSTEEN, CLEEMPUT et al. 2020).

3.3 *Diagnóstico*

3.3.1 *Exame Molecular*

A Reação de Transcriptase Reversa por Reação de Cadeia de Polimerase (RT-PCR) é uma técnica da biologia molecular que foi recomendada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como padrão ouro para diagnóstico do vírus da COVID-19 em pacientes infectados, isso porque esse exame irá detectar em tempo real o material genético do vírus, nesse caso, o RNA do SARS-CoV-2, que é convertido em DNA complementar (cDNA) através da atividade da enzima transcriptase reversa, e o cDNA será utilizado para amplificar o RNA do vírus (DIAS, CARNEIRO et al. 2020; VIEIRA, EMERY, ANDRIOLO, 2020).

De acordo com estudos, a especificidade do exame é de 100%, mas sua sensibilidade vai depender do tipo de amostra que foi coletada, que pode ser da região

nasofaríngea do enfermo, sendo o lavado broncoalveolar o que possui porcentagem mais elevada para uso da técnica, no qual consiste na introdução de uma sonda através da traquéia do paciente até chegar aos pulmões e alvéolos aspirando a secreção ali presente (DIAS, CARNEIRO et al. 2020).

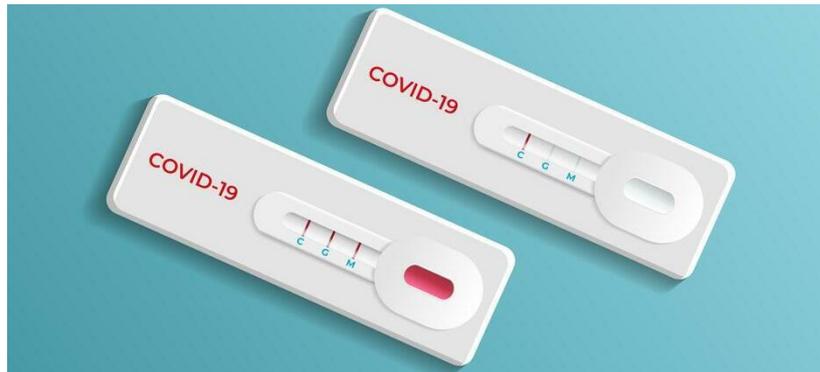
A sensibilidade também depende de quanto tempo o paciente está com o vírus incubado, que varia de 63 a 92%, sendo recomendado que a coleta da amostra seja realizada entre o terceiro e o quinto dia assim que surgem os sintomas, ou no décimo dia. Mesmo com outros genes, o Ministério da Saúde recomendou que o alvo fosse o gene E do vírus, por ser mais sensível. A coleta da amostra deve ser efetuada com cuidado e o transporte da amostra feita adequadamente para não ter contato com a temperatura ambiente (DIAS, CARNEIRO et al. 2020; VIEIRA, EMERY, ANDRIOLO, 2020; NOGUEIRA, SILVA, 2020).

3.3.2 Exames Sorológicos

Esses tipos de exames servem para identificar a presença do vírus através dos anticorpos do paciente, sendo um ótimo complemento para o teste de RT-PCR, visto que esta já citada apresenta alto custo e precisa-se de uma estrutura laboratorial bem elaborada. Os testes sorológicos são mais rápidos e mais fáceis de serem realizados, apesar de poderem apresentar reação cruzada com alguma outra doença (LIMA, GOMES et al. 2020).

Os exames sorológicos englobam os testes rápidos (Figura 3), na qual se utilizam da imunocromatografia para a pesquisa dos anticorpos IgM e IgG no sangue, soro, plasma do paciente, ou antígeno viral, com coleta de amostras biológicas da região nasal ou oral. Vale ressaltar que mesmo que o indivíduo esteja acometido com o vírus, o exame pode dar resultado negativo, o que não exclui a possibilidade de infecção, porque o organismo pode estar ainda produzindo os anticorpos para o antígeno do vírus. Então, alguns autores citam que é preciso realizar o teste num período de 07 ou 10 dias após a infecção (NOGUEIRA, SILVA, 2020; BORGES, PAIVA, 2021).

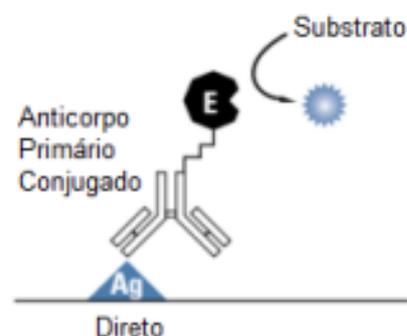
Figura 3 – Equipamento do teste rápido para COVID-19



Fonte: Secretaria Municipal da Saúde (2021)

Outra análise diagnóstica sorológica é o método de Ensaio de Imunoabsorção Enzimática (ELISA), onde irá ocorrer uma reação antígeno-anticorpo como é possível observar também com outros testes. Este método é realizado em uma placa com poços, onde o antígeno do vírus estará imobilizado no fundo do pocinho, então é adicionado o soro presente no sangue do paciente. Logo após, é incorporada uma solução enzimática que irá interagir com o substrato, então, se houver a reação antígeno-anticorpo, vai apresentar uma reação de cor, e isso indicará que o paciente está com o vírus em seu organismo ou se já foi infectado antes (Figura 4) (FRANCO, MARQUES et al. 2021; INSTITUTO BUTANTAN, 2020).

Figura 4 – Esquema ilustrativo do exame de ELISA Direto



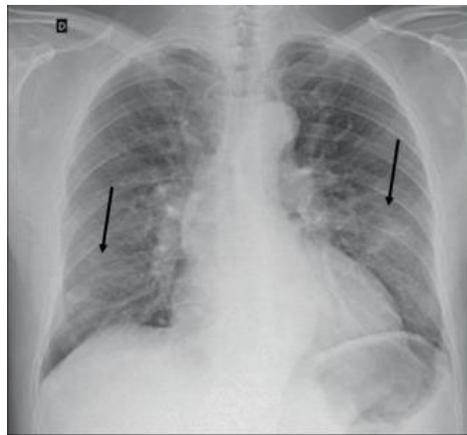
Fonte: CARDOSO, (2016, p. 09)

3.3.3 Exame Imagiológico

Nos exames de imagem para diagnóstico da COVID-19 temos a radiografia e a Tomografia Computadorizada (TC), que isoladamente, não podem ser utilizadas

para diagnóstico da doença, mas que servem como apoio para análise do acometimento da doença no enfermo, quando relacionadas aos dados clínicos que o mesmo apresenta ou se o paciente testou positivo em algum outro exame, como, por exemplo, o RT-PCR; e possivelmente observar as alterações que o vírus pode estar causando nos pulmões. No resultado do exame radiográfico observam-se algumas regiões mais esbranquiçadas na base dos dois lobos dos pulmões (Figura 5), assim como também aparece na TC partes opacas na periferia, nas regiões bilaterais (Figura 6) (DIAS, CARNEIRO et al. 2020; LIMA, GOMES et al. 2020; MEIRELLES, 2020).

Figura 5 – Radiografia de tórax de paciente com COVID-19



Fonte: MEIRELLES, (2020, p. 3)

Figura 6 – Tomografia Computadorizada de paciente com COVID-19



Fonte: MEIRELLES, (2020, p. 3)

3.4 Tratamento

Apesar de existirem medidas profiláticas para tratar da COVID-19, dando ênfase aos casos mais severos, uma alternativa que se mostrou efetiva é um dos procedimentos dentro das técnicas de Circulação Extracorpórea (CEC), denominada Oxigenação por Membrana Extracorpórea (OMECE).

3.4.1 Perfusão Extracorpórea – OMECE

Historicamente, o início da utilização da Perfusão Extracorpórea é considerado recente, onde apesar deste método ter tido a colaboração de vários pesquisadores, um deles é de importante destaque e tido como um marco, quando em 06 de maio de 1953 ocorreu a primeira cirurgia cardíaca com êxito numa paciente de 18 anos que tinha uma comunicação interatrial (CIA) (Figura 7), onde os dois átrios do coração se comunicavam, e esta cirurgia foi realizada por John Gibbon, que junto com sua esposa Mary Gibbon, criaram um complexo artificial coração-pulmão que substituiu temporariamente a função desses órgãos (SOUZA, ELIAS, 2006).

Figura 7- Primeira cirurgia cardíaca com Circulação Extracorpórea



Fonte: SOUZA, ELIAS (2006, p. 18)

Incorporado ao procedimento da CEC, temos a Oxigenação por Membrana Extracorpórea (OMECE), que consiste em um suporte pulmonar quando a ventilação

mecânica operado em pacientes com insuficiência respiratória, que permite a entrada e saída de ar dos pulmões, não funciona, dando tempo e apoio para a recuperação pulmonar. O primeiro uso da OMEC com sucesso se deu em um paciente com deficiência respiratória grave, por Theodor Kolobow, no qual ele estava elaborando uma membrana de pulmão artificial que eliminasse o gás carbônico e que fosse aplicável em enfermos que tivessem uma obstrução pulmonar crônica (SAVARIMUTHU, BINSAEID, HARKY, 2020).

O método da OMEC vai auxiliar nas trocas gasosas, da entrada de oxigênio (O^2) e a saída de gás carbônico (CO^2), no qual o sangue será drenado do coração até uma bomba mecânica, e enquanto esse sangue está fora do corpo, o oxigenador da máquina vai fazer com que a hemoglobina presente no sangue seja preenchida de O^2 , e conseqüentemente realizando a retirada do CO^2 , depois retornando esse sangue para a circulação (SAVARIMUTHU, BINSAEID, HARKY, 2020; MAKDISI, WANG, 2015).

A máquina da OMEC é composta por tubos ou cânulas no qual serão inseridas no órgão do paciente para drenagem e recirculação, geralmente estão revestidas com um anticoagulante (heparina), para a prevenção de coágulos e para diminuir a ativação de uma resposta inflamatória; uma bomba propulsora, que impulsiona o sangue até o oxigenador, e essa bomba é colocada entre a canulação do paciente com a membrana de oxigenação; o oxigenador, que possui uma membrana de polimetilpenteno em seu interior que vai fazer a função dos pulmões e dar uma maior precisão para realizar a troca de gases, adicionando o oxigênio e retirando o gás carbônico do sangue; o console, apresenta os comandos do circuito; blender e fluxômetro de ar, que controla a concentração de gases e faz a fusão do ar comprimido medicinal com o oxigênio puro; e o módulo de temperatura, onde é adicionado água em seu interior para monitorar a temperatura corporal do enfermo (SAUERESSIG et al. 2021; MINISTÉRIO DA SAÚDE et al. 2021; CHAVES et al. 2019).

A OMEC apresenta dois subtipos de métodos para tratamento, a Oxigenação por Membrana Extracorpórea Veno-Venosa (OMEC-VV) (Figura 8 e 8.1), recomendado em casos de suporte respiratório conservando a função do coração, e a Oxigenação por Membrana Extracorpórea Veno-Arterial (OMEC-VA), para suporte hemodinâmico, referente à circulação sanguínea com o pulmão preservado ou não, e a escolha depende do que o enfermo possui. No caso dos pacientes que foram infectados pelo vírus da COVID-19 e desenvolveram uma insuficiência respiratória, é

recomendado o uso da OMEC-VV (DÍAZ, FARJADO, RUFES, 2017; CHAVES et al. 2019).

Figura 8 - Esquema ilustrativo do funcionamento da OMEC Venoso-Venoso

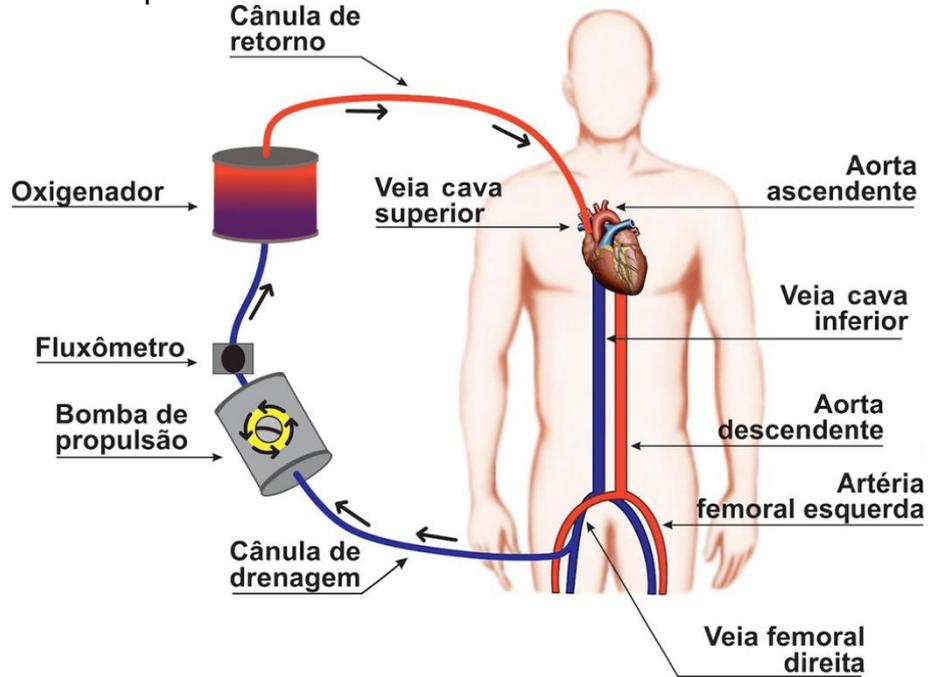
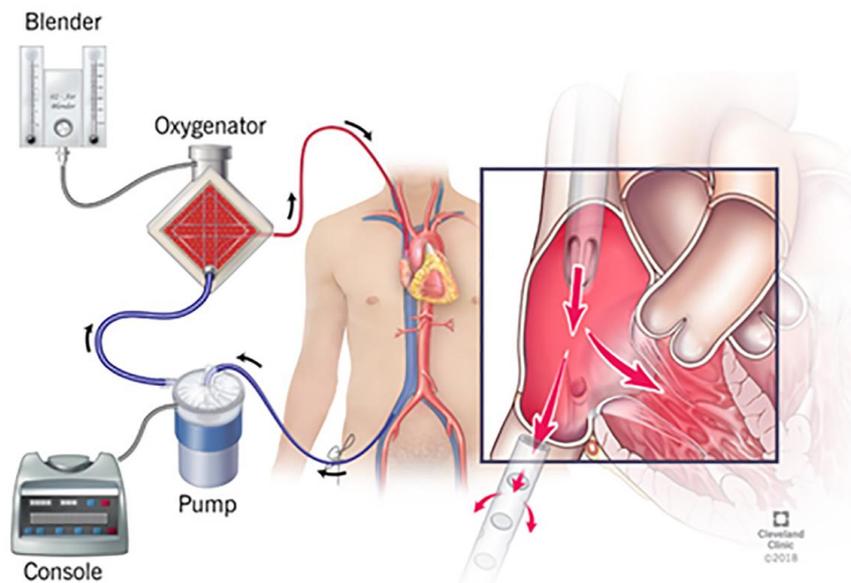
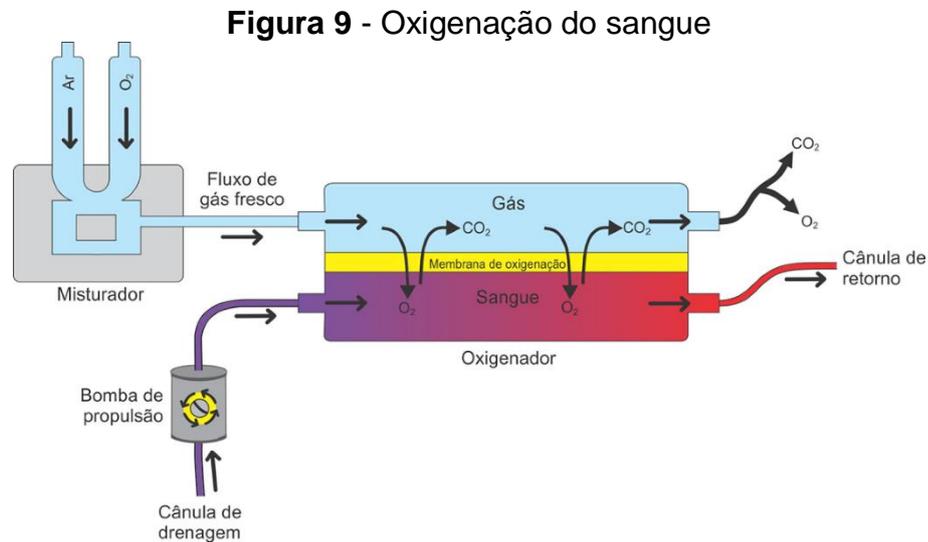


Figura 8.1 - Esquema ilustrativo do funcionamento da OMEC Venoso-Venoso



Basicamente, a realização da OMEC-VV é feita inserindo uma cânula de drenagem que dá acesso à veia cava inferior do coração na veia femoral direita, o sangue venoso rico em gás carbônico será drenado até a bomba propulsora, e assim

sendo bombeado até o oxigenador de membrana, passando pelo fluxômetro de ar, no qual vai apresentar um gás fresco e controlar a concentração desse gás em contato com o sangue (CHAVES et al. 2019).



Fonte: CHAVES et al. (2019)

A membrana interna presente no oxigenador é semipermeável (Figura 9), ou seja, controla a passagem de substâncias, e irá realizar a difusão dos gases, a adição do oxigênio e a remoção do dióxido de carbono do sangue, tornando-se sangue arterial. O sangue agora oxigenado é retornado para dentro do corpo do paciente através da veia jugular interna direita. Assim, esse sangue já oxigenado pela máquina da OMEC vai oferecer ajuda aos alvéolos pulmonares que estão comprometidos pelo vírus SARS-CoV-2 e não podem fazer a oxigenação do sangue (CHAVES et al. 2019).

Com as dadas informações, torna-se evidente que a OMEC tem uma imprescindível importância no tratamento a casos graves da COVID-19. Ademais, há diversos outros dados e estudos que comprovam este fato.

4 DELINEAMENTO METODOLÓGICO

Trata-se de uma revisão integrativa através de uma pesquisa bibliográfica descritiva qualitativa que consiste em uma revisão de dados e informações contidos em livros, obras e artigos publicados no Scientific Electronic Library Online (SciELO), Journal of Cardiac Surgery, Pubmed e Brazilian Journal of Development, entre os anos de 2006 à 2022 que deram apoio ao presente trabalho, afim de explicar mais aprofundadamente sobre um dos procedimentos que foi muito utilizado pela Perfusão

Extracorpórea em pacientes com COVID-19. A monografia foi efetuada entre o primeiro e segundo semestre do ano de 2022.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A presente monografia foi baseada em 33 artigos divergentes, contudo apenas 06 foram utilizados para a concretização dos resultados e discussões por expor melhor a temática abordada.

Tabela 1 – Artigos selecionados para os resultados e discussões

Título	Citação	Objetivos	Resultados encontrados
Suporte respiratório extracorpóreo em pacientes adultos.	ROMANO et. al 2017	Discutir a partir de evidências clínicas e estudos sobre o efeito da OMEC em pacientes adultos.	Um grupo de pacientes com Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA) foram selecionados para OMEC depois de 12h com ventilação mecânica. Apenas 68 de 90 enfermos receberam OMEC. Os outros 22 pacientes (24%) melhoraram depois de 12h em observação de ventilação mecânica.
Oxigenação por membrana extracorpórea em pacientes com insuficiência respiratória grave por COVID-19.	SHAEFI et al. 2021	Dada a escassez de dados sobre o uso da OMEC em pacientes com síndrome respiratória aguda grave causada por COVID-19, este artigo tem como objetivo fazer um levantamento de dados acerca do tema.	Dos 190 pacientes tratados, a idade mediana foi de 49 anos. 137 (72,1%) dos 190 pacientes eram homens. Após 60 dias, 63 pacientes (33,2%) morreram, 94 (49,5%) receberam alta e 33 (17,4%) permaneceram internados.

<p>OMECE em pacientes com COVID-19: uma revisão sistemática e meta-análise.</p>	<p>BERTINI et al. 2021</p>	<p>Analisar a taxa de sobrevivência de pacientes infectados com COVID-19 suportados pelo método da OMECE.</p>	<p>Na seleção de 134 estudos, no total de 58.742 pacientes, 4.0044 foram submetidos à OMECE e todos vieram à óbito. Na análise sugerida deu-se 39% da taxa de mortalidade hospitalar global, com o intervalo de confiança de 95%.</p>
<p>Oxigenação por membrana extracorpórea: revisão da literatura.</p>	<p>CHAVES et al. 2019</p>	<p>O objetivo deste artigo é apresentar conceitos teóricos e práticos sobre a utilização da oxigenação por membrana extracorpórea em situações de falência pulmonar, bem como esclarecer as possíveis complicações relacionadas ao sistema.</p>	<p>Uma análise feita com 265 adultos com síndrome do desconforto respiratório agudo, mostraram que 31% deles precisaram de pelo menos uma troca do sistema de OMECE; 45% dos que precisaram da substituição, precisaram dela com urgência. As principais falhas da OMECE estão relacionadas à membrana de oxigenação, ruptura do circuito, coagulação do sistema, hemorragia intracraniana, lesão renal aguda (LRA) e infecções.</p>

<p>Papel da oxigenação por membrana extracorpórea no COVID-19: uma revisão sistemática.</p>	<p>HADUC et al. 2020</p>	<p>O objetivo deste artigo é examinar as evidências da literatura por trás do uso de oxigenação por membrana extracorpórea em pacientes com COVID-19.</p>	<p>Após uma combinação de dados entre 25 artigos, observou-se que dentre os temas, haviam três pautas principais: (A): evidências contra/inconclusivas em relação à OMEC para COVID-19, (B): evidências que apoiam a OMEC para COVID-19 e (C): VV-OMEC e VA-OMEC.</p>
---	--------------------------	---	---

<p>OMECC no COVID-19 – terapia prolongada necessária? Uma análise retrospectiva do resultado e fatores prognósticos.</p>	<p>DREIER et al. 2021</p>	<p>Analisar a resolução clínica de pacientes que desenvolveram SDRA por causa da COVID-19 e a precisão do suporte da OMEC nesses pacientes.</p>	<p>Um estudo no qual foi realizado em um centro com pacientes utilizando OMEC Venovenosa, sucedeu que 11 de 16 pacientes (68,8%) sobreviveram; 04 pacientes usufruíram da OMEC por um período de curto prazo, enquanto 07 necessitaram de suporte a longo prazo. A distensão do pulmão foi maior nos pacientes que utilizaram suporte prolongado comparado aos que estavam em uso da OMEC em curto prazo.</p>
--	---------------------------	---	---

De acordo com Chaves et al. (2019), as complicações durante o manejo de enfermos em OMEC são extremamente comuns, tendo em vista que de 265 pacientes analisados nesse estudo, 31% precisaram de ao menos uma troca no sistema, e dos 31%, 45% precisaram da troca com extrema urgência. As complicações mais recorrentes nesses casos foram a formação progressiva e constante de coágulos na membrana do oxigenador ou na bomba de sangue, além de falha aguda no sistema

OMEC. Os estudos de Bertini et al. (2021) corroboram com as informações de Chaves et al. (2019), mostrando que de um total de 58.472 pacientes com COVID-19 relatados, 4.044 foram tratados com a OMEC, e desse quantitativo, 39% foram a óbito.

Em contrapartida, os estudos de Haiduc et al. (2020) após compilar cerca de 25 artigos científicos mostram que a taxa de mortalidade geral foi de 19,83%, contudo, os dados devem ser vistos como uma estimativa devido ao fato de que nem todos os artigos relataram a mortalidade dos pacientes estudados. Todavia, este número mostra a viabilidade do uso da Oxigenação por Membrana Extracorpórea (OMEC) em pacientes em estado crítico.

Ainda segundo Haiduc et al. (2020), foi divulgada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) medidas provisórias que sustentaram a utilização do suporte da OMEC em pacientes nos quais as terapias usuais para SDRA não foram bem sucedidas, salientando os estudos de Romano et al. (2017), segundo os quais, pacientes com insuficiência respiratória hipoxêmica grave que foram auxiliados com suporte OMEC tiveram taxas de sobrevivência inusitadamente acima do esperado (cerca de 70%).

Paralelamente, as análises de Shaefi et al. (2021) apontam que dentre 1.297 infectados pelo vírus SARS-CoV-2, 34,6% dos que foram tratados com a OMEC vieram a óbito, em comparativo com a porcentagem de 47,4% de mortos entre os que não receberam. Além disso, as observações de Dreier et al. (2021) baseadas em um acompanhamento de 6 meses com 16 pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo advinda da COVID-19, indicam que pacientes com cargas virais baixas nos primeiros dias de tratamento por OMEC tiveram piores resultados, apontando possivelmente que a terapia em questão mostra melhores resultados em pacientes em estados mais críticos.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

- A OMEC é uma técnica na qual oferece suporte aos alvéolos pulmonares comprometidos pelo vírus da COVID-19, onde vai substituir e exercer por um tempo a função dos pulmões, realizando a eliminação do dióxido de carbono que é prejudicial à saúde, e a adição do oxigênio nas células;
- Embora existam técnicas eficientes para tratar enfermos com complicações respiratórias como hipoxemia ou SDRA causadas pelo vírus SARS-CoV-2, a Oxigenação por Membrana Extracorpórea complementou e teve maior eficiência no tratamento desses enfermos;

- Ainda que tenha demonstrado grande eficácia, é preciso salientar que a OMEC é uma técnica delicada e difícil de realizar, podendo ocorrer muitas complicações durante o processo, por isso deve ser utilizada majoritariamente em pacientes em estado grave;
- Alguns estudos específicos apresentam algumas contra indicações em relação ao uso da Oxigenação por Membrana Extracorpórea, contudo, as análises em sua maioria comprovam que, se realizada da maneira correta, a OMEC pode salvar a vida de pacientes que sem ela, poderiam não ter chance de lutar;
- Existem vários tipos de coronavírus, todavia, o SARS-CoV-2 foi o que teve o maior destaque recente devido ao seu impacto como causador de uma pandemia global. Tendo isso em mente, ainda há muitos estudos a serem feitos acerca do mesmo;

REFERÊNCIAS

- ABDEL-HAMED, Enas Fakhry; IBRAHIM, Mohamed N. et al. Role of interferongamma in SARS-CoV-2-positive patients with parasitic infections. **GutPathogens**. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13099-021-00427-3>. Disponível em: <https://gutpathogens.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13099-021-00427-3#citeas>. Acesso em: 05 jun. 2022
- ALDERETE, João Rafael Assis; TOZZI, Marcela Meirelles et al. Afinal, como o coronavírus age no organismo? **CORONAVÍRUS Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais**. Disponível em: <https://coronavirus.saude.mg.gov.br/blog/102-como-o-coronavirus-age-no-organismo#:~:text=Na%20infec%C3%A7%C3%A3o%20pelo%20novo%20coronav%C3%ADrus,defesa%20adaptativa%20entra%20em%20a%C3%A7%C3%A3o>. Acesso em: 06 jun. 2022.
- ALVES, Júlio César Rabêlo; FERREIRA, Mayana Bonfim. Covid-19: reflexão da atuação do enfermeiro no combate ao desconhecido. **Enfermagem em Foco**, v. 11, n. 1. ESP, 2020. Disponível em: <http://revista.cofen.gov.br/index.php/enfermagem/article/view/3568/806>. Acesso em: 07 dez. 2022
- BERTINI, Pietro et al. ECMO in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. **Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia**, 2021. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S105307702100971X#cebibl1>. Acesso em: 24 set. 2022
- BORGES, Mackenzye Aquiar; PAIVA, M. J. M. Exames laboratoriais para diagnóstico da covid-19/Laboratory tests for covid-19 diagnosis. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 12, p. 110872-110879, 2021. Disponível em: <file:///C:/Users/Windows/Downloads/40559-101519-1-PB.pdf>. Acesso em: 28 out. 2022
- CLARO, Bianca Isabelly Lima et al. Perfusão Extracorpórea (CEC). **UNILUS Ensino e Pesquisa**, v. 13, n. 30, p. 189, 2016. Disponível em: <http://revista.unilus.edu.br/index.php/ruep/article/view/445>. Acesso em: 07 dez. 2022
- CIOTTI, Marco *et al.* The COVID-19 pandemic. **Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences**, v. 57, ed. 6, p. 365-388, 2020. DOI <https://doi.org/10.1080/10408363.2020.1783198>. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10408363.2020.1783198>. Acesso em: 14 mar. 2022.
- CHAVES, Renato Carneiro de Freitas et al. Oxigenação por membrana extracorpórea: revisão da literatura. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 31, p. 410-424, 2019. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbti/a/6gjmt6ZPFwV6SnKWKgJthTn/abstract/?lang=pt>. Acesso em: 09 jun. 2022

CORONAVÍRUS BRASIL. **Covid-19**. Disponível em: <https://covid.saude.gov.br/>. Acesso em: 04 nov. 2022

DIAS, VMCH et al. Orientação sobre diagnóstico, tratamento e isolamento de pacientes com COVID-19. **J Controle de Infecção**, v. 9. 2 P. 56-75, 2020. Disponível em: http://www.abennacional.org.br/site/wp-content/uploads/2020/05/Journal_Infection_Control.pdf. Acesso em: 27 out. 2022

DÍAZ, Rodrigo; FAJARDO, Christian; RUFES, Jorge. Historiadel ECMO (Oxigenación por membrana extracorpórea o soporte vital extracorpóreo). **Revista Médica Clínica Las Condes**, v. 28, n. 5, p. 796-802, 2017. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0716864017301165>. Acesso em: 09 jun. 2022

DREIER, Esther et al. ECMO in COVID-19—prolonged therapy needed? A retrospective analysis of out come and prognostic factors. **Perfusion**, v. 36, n. 6, p. 582-591, 2021. Disponível: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/0267659121995997>. Acesso em: 24 set. 2022

ESTADOS DO RIO GRANDE DO SUL E SANTA CATARINA (Porto Alegre). **CRBM-5. Perfusão ou Circulação Extracorpórea: suporte de vida fora do corpo**, 2020. Disponível em: <https://crbm5.gov.br/perfusao-e-circulacao-extracorporea-suporte-de-vida-fora-do-corpo/#:~:text=A%20Perfus%C3%A3o%20ou%20Circula%C3%A7%C3%A3o%20Extracorp%C3%B3rea%20%C3%A9%20um%20suporte%20artificial%20de,cora%C3%A7%C3%A3o%20C%20rim%20e%20dos%20pulm%C3%B5es>. Acesso em: 14 mar. 2022.

FRANCO, V. L. de M.; MARQUES, L. de O. C et al. A técnica de elisa e a sua importância para o diagnóstico clínico / The Elisa technique and its importance for clinical diagnosis. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 9, p. 89877–89885, 2021. DOI: 10.34117/bjdv7n9-243. Disponível em: <https://brazilianjournals.com/ojs/index.php/BRJD/article/view/35988>. Acesso em: 01 nov. 2022.

GOVERNO DO ESTADO DE SÃO PAULO (SP). Instituto Butantan. Como surgiu o novo coronavírus? Conheça as teorias mais aceitas sobre sua origem. **Butantan**, 2021. Disponível em: <https://butantan.gov.br/covid/butantan-tira-duvida/tira-duvida-noticias/como-surgiu-o-novo-coronavirus-conheca-as-teorias-mais-aceitas-sobre-sua-origem#:~:text=A%20epidemia%20come%C3%A7ou%20na%20cidade,em%20um%20laborat%C3%B3rio%20na%20China>. Acesso em: 13 mar. 2022.

GOVERNO DO ESTADO DE SÃO PAULO (SP). Instituto Butantan. Os anticorpos e os testes para detectá-los: visão de uma imunologista. **Butantan**, 2020. Disponível em: <https://coronavirus.butantan.gov.br/o-que-os-cientistas-dizem-sobre-o-virus>. Acesso em: 01 nov. 2022

H Aiduc, Ana Alina; Alom, Samiha; Melamed, Naomi; Harky, Amer. Role of extracorporeal membrane oxygenation in COVID-19: A systematic review. **Journal of Cardiac Surgery**. vol. 35 n.10, p. 2679-2687, 2020. DOI 10.1111/jocs.14879. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32717771/>. Acesso em: 08 jun. 2022

ISER, Betine Pinto Moehlecke *et al.* **Definição de um caso suspeito de COVID-19: Uma revisão narrativa dos sinais e sintomas mais frequentes entre os casos confirmados.** **SciELO**, 2020. DOI <https://doi.org/10.5123/S1679-49742020000300018>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ress/a/9ZYsW44v7MXqvkzPQm66hhD/?format=html&lang=pt>. Acesso em: 10 mar. 2022.

LIMA, F. L. O.; GOMES, L. N. L.; Diagnosis of COVID-19: importance of laboratory tests and imaging exams. **Research, Society and Development**, v. 9, n. 9, p. e259997162, 2020. DOI: 10.33448/rsd-v9i9.7162. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/7162>. Acesso em: 02 nov. 2022.

MEIRELLES, Gustavo de Souza Portes. COVID-19: uma breve atualização para radiologistas. **Radiologia Brasileira**, v. 53, p. 320-328, 2020. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rb/a/GSQ9JF3VktQm73yQZv6CcHc/?lang=pt#>. Acesso em: 02 nov. 2022

MATOS, Ligia Neres *et al.* Implementação de cuidados para uso de membrana de oxigenação extracorpórea na pandemia por COVID-19. **SciELO**, 2021. DOI <https://doi.org/10.1590/0034-7167-2020-0870>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/reben/a/ySycrRPXdh6t5jbb9ys5Kgh/?lang=pt>. Acesso em: 13 mar. 2022.

MAKDISI, George; WANG, I.-wen. ExtraCorporeal Membrane Oxygenation (ECMO) review of a lifesaving technology. **Journal of thoracic disease**, v. 7, n. 7, p. E166, 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4522501/>. Acesso em: 06 mar. 2022

NOGUEIRA, Joseli Maria da Rocha. Diagnóstico laboratorial da COVID-19 no Brasil. **A Tempestade do Coronavírus**, v. 52, nº. 2 p. 117-21, 2020. Disponível em: https://www.researchgate.net/profile/Liane-Rotta-2/publication/347283532_Insuficiencia_renal_aguda_em_pacientes_com_COVID-19/links/6100bb2b1e95fe241a919d7b/Insuficiencia-renal-aguda-em-pacientes-com-COVID-19.pdf?_sg%5B0%5D=started_experiment_milestone&origin=journalDetail#page=14. Acesso em: 27 out. 2022

RODRIGUES, Camila Cristine Torres dos Reis; ARAÚJO, Graziela. **Alterações Sistêmicas Associadas à Circulação Extracorpórea (CEC).** Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento. ano 03, ed. 05, vol. 02, p. 36-54, maio de 2018. ISSN: 2448-0959. Disponível em: <https://www.nucleodoconhecimento.com.br/saude/circulacao-extracorporea>. Acesso em: 27 mar. 2022.

ROMANO, Thiago Gomes et al. Suporte respiratório extracorpóreo em pacientes adultos. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 43, p. 60-70, 2017. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jbpneu/a/xDMfv6JJQfTchN5Hw3QS7jb/abstract/?lang=pt>. Acesso em: 08 jun. 2022

SAVARIMUTHU, Sugeevan; BINSAEID, Jalal; HARKY, Amer. The role of ECMO in COVID-19: Can it provide rescue therapy in those who are critically ill?. **Journal of Cardiac Surgery**, [S. l.], v. 35, n. 6, p. 1298 - 1301, 22 de maio de 2021. DOI <https://doi.org/10.1111/jocs.14635>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jocs.14635>. Acesso em: 7 jun. 2022

SAUERESSIG, Maurício Guidi et al. ECMO no paciente adulto com insuficiência respiratória. **Pulmão RJ**, v. 30, n. 1, p. 61-68, 2021. Disponível em: <http://www.sopterj.com.br/wp-content/uploads/2021/12/revista-pulmao-rj-vol30-n1-2021-art-10.pdf>. Acesso em: 06 jun. 2022

SOUSA, Marcos Roberto Nascimento, BARROS, Sabrina Sousa et al. Patogênese e perspectivas de tratamento da Covid-19: uma revisão. **Research, Society and Development**. 2020. DOI <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v9i7.3730>. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/3730/3182>. Acesso em: 05 jun. 2022.

SOUZA, Maria Helena; ELIAS, Decio; **Fundamentos da Circulação Extracorpórea**. Ed. 02. Rio de Janeiro: Centro Editorial Alfa Rio, 2006. Disponível em: <https://sbcec.com.br/br/images/blog/livromariahelena.pdf>. Acesso em: 03 jun. 2022

SHAEFI, Shahzad et al. Oxigenação por membrana extracorpórea em pacientes com insuficiência respiratória grave por COVID-19. *Medicina intensiva*, v. 47, n. 2, pág. 208-221, 2021. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00134-020-06331-9>. Acesso em: 08 jun. 2022

TRYPSTEEN, Wim; CLEEMPUT, Jolie Van et al. On the whereabouts of SARS-CoV-2 in the human body: A systematic review. **PlosPathogens**. 2020. DOI <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1009037>. Disponível em: <https://journals.plos.org/plospathogens/article?id=10.1371/journal.ppat.1009037>. Acesso em: 05 jun. 2022.

VIEIRA, Luisane Maria Falci et al. COVID-19-Diagnóstico Laboratorial para Clínicos. 2020. Disponível em: <https://preprints.scielo.org/index.php/scielo/preprint/view/411/513>. Acesso em: 27 out. 2022

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Pandemia da doença de coronavírus (COVID-19)**. Disponível em: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019?adgroupsurvey>. Acesso em: 04 nov. 2022