



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA**  
**“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”**  
**FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**  
**Curso de Graduação de Farmácia**

**ALICE CRISPIM DE OLIVEIRA**

**O PAPEL DO GERENCIAMENTO CLÍNICO E AS PERSPECTIVAS DE  
VACINAÇÃO PARA PACIENTES COM DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL  
DURANTE PANDEMIA DE COVID-19**

**Araraquara, SP**

**2021**

**ALICE CRISPIM DE OLIVEIRA**

**O PAPEL DO GERENCIAMENTO CLÍNICO E AS PERSPECTIVAS DE  
VACINAÇÃO PARA PACIENTES COM DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL  
DURANTE PANDEMIA DE COVID-19**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Farmácia da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Araraquara, da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, para obtenção do grau de Farmacêutica.

Orientadora: Profa. Dra. Maria Palmira Daflon Gremião

**Araraquara, SP**

**2021**

**O491o** Oliveira, Alice Crispim de.  
O papel do gerenciamento clínico e as perspectivas de vacinação para pacientes com doença inflamatória intestinal durante pandemia de COVID-19 / Alice Crispim de Oliveira. – Araraquara, 2019.  
43 f. : il.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação – Farmácia-Bioquímica) – Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”. Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Araraquara.

Orientadora: Maria Palmira Daflon Gremião.

1. Doença inflamatória intestinal. 2. COVID-19. 3. Gerenciamento. 4. Vacinação. I. Gremião, Maria Palmira Daflon, orient. II. Título.

## DEDICATÓRIA

Este trabalho é dedicado a tempos melhores.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço aos meus pais e amigos, que não viam a hora deste trabalho ser finalizado, e que não me aguentavam mais reclamando. Agradeço também aos amigos que sofreram comigo.

Sou muito grata aos professores Aristeu e Mara, que foram tutores maravilhosos e são pessoas inspiradoras. Obrigada por todo incentivo sempre, e por todos os conselhos e cafés da tarde.

Às entidades estudantis, em especial o PET, o PAFE e a Fúria Capilar, só tenho gratidão e carinho. Pelas pessoas que encontrei, pelas amizades e por quem sou hoje.

Obrigada à FCFAr, pela formação como Farmacêutica e por ter sido um lar por tantos anos.

Esse trabalho só existe pelo apoio da minha orientadora, professora Palmira. Muito obrigada por tudo, desde o meu primeiro ano!

## **RESUMO**

A doença de Crohn e retocolite ulcerativa são as principais doenças inflamatórias intestinais (DII) e seu gerenciamento clínico é realizado com atuação de equipe multidisciplinar, sendo que as terapias para DII visam modular a resposta imunológica ou efeitos anti-inflamatórios locais. Pensando na pandemia causada pelo vírus SARS-Cov-2, seria a população com DII vulnerável a infecção, com potencial piora devido ao tratamento imunossupressor utilizado usualmente? Dessa forma, este trabalho analisa o papel do gerenciamento clínico dessa população durante a pandemia. Como metodologia, foram analisados artigos publicados no período entre julho de 2020 e setembro de 2021. O gerenciamento clínico dos indivíduos com DII durante a pandemia foi evoluindo e novas diretrizes foram publicadas para auxiliar os profissionais de saúde atuantes no manejo de DII, visando à minimização de risco e a melhor tomada de decisão para cada caso. Embora muito ainda seja necessário para compreender as consequências da associação entre DII e COVID-19, um consenso existe, pacientes com DII devem ser vacinados, embora ainda sejam necessários novos estudos e monitoramentos para avaliar quanto à resposta imunológica desses indivíduos e a frequência em que a vacina deverá ser reforçada. Por outro lado, as medidas de distanciamento social, o uso de máscara e higienização devem permanecer para todos, visto que a pandemia ainda permanece ativa.

**Palavras-chave:** Doença inflamatória intestinal; covid-19; gerenciamento; vacinação.

## **ABSTRACT**

Crohn's Disease and Ulcerative colitis are the main inflammatory bowel diseases and their clinical management is performed by a multidisciplinary team, with the therapies for IBD aim to improve the immune response or present local anti-inflammatory effects. Thinking about the pandemic scenario of COVID-19 and the hypothesis of the infection mechanism associated, which acts in different digestive cells, this review is a reflection on the role of clinical management of patients with inflammatory bowel disease, thinking about potential risks to COVID-19, and about the vaccination perspectives for this population. As methodology, some articles published between July 2020 and September 2021 was analyzed. The clinical management of individuals with IBD during the pandemic was evolving and new guidelines were published to assist healthcare professionals acting in the management of IBD, aiming at risk minimization and the best decision making for each case. Much remains to be done to understand the inflammatory potential of IBD and its association, especially in the long term, with COVID-19. IBD patients should be vaccinated, although further studies and monitoring are still needed to assess how well the immune response of these individuals and the frequency at which the vaccine will be applied. Thus, social distancing measures, mask wearing and sanitizing should remain for all, as the pandemic still remains ongoing.

**Keywords:** Inflammatory bowel disease; covid-19; clinical management; vaccination.

## **LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

Coronavírus Humano – HCoV

Doença de Crohn – DC

Doença Inflamatória Intestinal – DII

Enzima Conversora de Angiotensina 2 – ECA2

Fator de Necrose Tumoral – TNF

Grupo de Estudos da Doença Inflamatória Intestinal do Brasil – GEDIIB

Organização Mundial da Saúde – OMS

Organização Pan-Americana de Saúde – OPAS

Retocolite Ulcerativa – RCU

Variantes de Interesse – VOIs

Variantes de Preocupação – VOCs



## SUMÁRIO

<a href="#">1. INTRODUÇÃO</a>	13
<a href="#">2. METODOLOGIA</a>	15
<a href="#">3. DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL</a>	16
<a href="#">4. PANDEMIA DE COVID-19</a>	19
<a href="#">5. PATOGÊNESE DA DII ASSOCIADA A COVID-19</a>	24
<a href="#">6. O GERENCIAMENTO CLÍNICO DA DII</a>	27
<a href="#">7. PERSPECTIVAS DE VACINAÇÃO</a>	36
<a href="#">8. DISCUSSÃO</a>	38
<a href="#">9. CONCLUSÃO</a>	42
<a href="#">10. REFERÊNCIAS</a>	44

## 1. INTRODUÇÃO

A doença de Crohn (DC) e retocolite ulcerativa (RCU) são as principais doenças inflamatórias intestinais (DII) de etiologia multifatorial, envolvendo fatores genéticos, alterações da microbiota intestinal e imunorregulação da mucosa intestinal, porém, seu mecanismo e sua origem ainda não estão completamente elucidados (DAMIÃO et al, 2019).

O diagnóstico e o tratamento individualizado são formas do gerenciamento clínico, tido como a aplicação sistêmica e contínua de políticas, procedimentos, condutas e recursos na avaliação de riscos e eventos adversos, garantindo a correta tomada de decisão e ações que visem à segurança do paciente (SBRAFH, 2010). Assim, o gerenciamento clínico da DII é realizado com atuação de equipe multidisciplinar, de forma a definir a classificação da atividade da doença, conhecimento do histórico médico pessoal e familiar do indivíduo, visando a individualização do tratamento e o início na “janela de oportunidade” – momento inicial da doença, quando ainda não ocorreram lesões estruturais. Esse gerenciamento permite o controle da doença e atua para o seu correto manejo, na busca de fornecer qualidade de vida aos pacientes (SAAD-HOSSNE et al, 2019).

As opções de tratamento para as DII continuam a se expandir e as terapias para DII visam melhorar a resposta imunológica ou atuar com efeitos anti- inflamatórios locais (SAAD-HOSSNE et al, 2019).

Desde dezembro de 2019 o mundo enfrenta a pandemia da doença infecciosa COVID-19, provocada pelo vírus SARS-CoV-2. Seus efeitos são extremamente variáveis, transitando entre indivíduos que se apresentam assintomáticos e indivíduos que evoluem para severas síndromes respiratórias e inflamatórias, sendo algumas das manifestações clínicas mais graves a “tempestade de citocinas”, caracterizada pelo aumento expressivo de medidores inflamatórios e citocinas, e a linfopenia grave, tida como a contagem absoluta de linfócitos abaixo da referência – algo que poderia indicar prejuízos do sistema imunológico (OMS, 2021).

A infecção pelo novo coronavírus pode resultar sintomas gastrointestinais, como náuseas, diarreias, vômitos, esofagite e dores abdominais. Entretanto, tais sintomas são considerados raros ou menos comuns em comparação aos sintomas

do sistema respiratório. A hipótese para isso é que o vírus SARS-CoV-2 pode se ligar a Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ECA2), pois a expressão de seu receptor ocorre em diferentes células digestivas, sendo um potencial fator de preocupação para os pacientes com doenças do trato gastrointestinal, em particular, pacientes com doença inflamatória intestinal. (DVORNIKOVA et al, 2021).

Desde o início da pandemia, todos os centros de saúde adequaram seus protocolos em busca de detecção imediata de indivíduos com infecção de SARSCoV-2, para que as medidas necessárias fossem adotadas, a fim de minimizar o espalhamento do vírus e garantir o tratamento adequado dos pacientes, principalmente para aqueles pacientes comprometidos ou com comorbidade.

Fatores externos, como lockdowns e outras medidas de isolamento social, o adoecimento de profissionais da saúde e/ou o de pacientes, demonstram que a pandemia teve grande influência na falta de controle de esquemas de tratamentos crônicos, além de desencadear estresse emocional, o que pode favorecer o agravamento do quadro da DII.

Atualmente, a vacinação para COVID-19 continua avançando como principal procedimento para debelar a pandemia. Adicionalmente, existe a preocupação relacionada às populações que historicamente apresentam prejuízo na resposta imunológica produzidas pelas vacinas, como indivíduos com DII. Assim, é necessário entender as perspectivas para esse público.

Dessa forma, este trabalho de conclusão de curso é uma revisão bibliográfica e uma reflexão sobre o papel do gerenciamento clínico de pacientes com doença inflamatória intestinal e sobre perspectivas de vacinação para essa população, elencando pesquisas publicadas no período entre julho de 2020 e setembro de 2021.

## 2. METODOLOGIA

O trabalho de conclusão de curso está estruturado como revisão bibliográfica, utilizando descritores aplicados na base de dados PubMed. O PubMed Central (PMC) é um repositório digital de acesso aberto desenvolvido e mantido pelo National Center for Biotechnology Information (NCBI) e pela National Library of Medicine (NLM), reunindo artigos científicos da área de biomedicina e ciências da vida publicados em inglês. Para pesquisa científica, são utilizados descritores que, nas palavras de Nobre e Bernardo, são “termos ou palavras-chave utilizadas na base de dados para indexar o artigo”, assim, conferindo maior especificidade à busca realizada. São termos que permitem o encontro mais preciso do objetivo de busca nas bases de dados (POMPEI, 2010).

Os principais descritores utilizados neste trabalho são “inflammatory bowel disease, covid”, sendo que estes foram associados aos termos “corticosteroid”; “treatment”; “vaccination”, em forma de pesquisas individualizadas, resultando em 753, 4955, 1041 resultados principais, respectivamente. O uso do descritor corticosteroide foi utilizado com base na hipótese de que seu uso poderia estar relacionado a quadros mais graves de COVID-19.

Como forma de aprimoramento da pesquisa, foram aplicados filtros para “data de publicação”, correspondendo a três períodos distintos: de março de 2020 à dezembro de 2020; de janeiro de 2021 à julho de 2021 e de julho de 2021 à dezembro de 2021 (momento atual).

Foi realizada a leitura e seleção dos artigos e publicações que se enquadrassem dentro escopo da proposta do trabalho. Os documentos selecionados foram publicados entre julho de 2020 e setembro de 2021.

### 3. DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL

As DII são doenças crônicas causam inflamação dos intestinos em intensidades variadas em pacientes geneticamente predispostos. As mais comuns são a Doença de Crohn (DC) e a retocolite ulcerativa (RCU). Acometem, em sua maioria, jovens em fases produtivas, entre os trinta e quarenta anos de idade, podendo apresentar os mais diversos sintomas envolvendo o trato gastrointestinal. Diarreia crônica, urgência ao evacuar, cólica abdominal e distúrbios nutricionais são alguns sintomas relacionados e, atualmente, afetam cerca de cinco milhões de pessoas no mundo, embora sejam pouco conhecidas pela população geral. (DAMIÃO et al, 2019). A RCU é uma colite crônica de origem desconhecida e seu processo inflamatório geralmente se inicia no reto, com extensão colônica variável. Os sintomas mais comuns são diarreia, hematoquezia, tenesmo e dor abdominal, podendo variar desde uma doença leve até quadros clínicos severos, com sintomas debilitantes associados a distúrbios psicológicos e emocionais (SAAD-HOSSNE et al, 2019).

O quadro clínico da RCU depende da extensão da doença e da sua gravidade. A extensão, em geral, é avaliada pela colonoscopia, e a gravidade ou atividade, por meio de avaliação clínica e laboratorial como no caso da classificação de Truelove & Witts (SAAD-HOSSNE et al, 2019).

O Grupo de Estudos da Doença Inflamatória Intestinal do Brasil (GEDIIB), sendo uma entidade médica sem fins lucrativos, classifica que a RCU grave é considerada quando se tem seis ou mais evacuações diárias com sangue somadas a, pelo menos, uma das seguintes alterações:

- a) febre ( $>37,5$  °C);
- b) taquicardia ( $>100$  bpm);
- c) anemia (hemoglobina  $30$  mm, 1ª hora);
- d) albumina sérica  $<3,5$  g/dL.

A forma fulminante da RCU, por sua vez, é caracterizada por >10 evacuações diárias com sangue, febre, taquicardia, necessidade de transfusão de sangue, provas de atividade inflamatória bastante alterada – com ou sem mega cólon tóxico ou perfuração intestinal (SAAD-HOSSNE et al, 2019).

A DC é uma doença inflamatória crônica multifatorial que pode afetar qualquer parte do trato gastrointestinal e atinge, principalmente, o íleo, cólon e região perianal, podendo também apresentar manifestações extraintestinais, como reações cutâneas, articulares, oculares ou outras manifestações sistêmicas. Os sintomas mais comuns são a fraqueza, a diarreia crônica, a dor abdominal e a perda ponderal significativa, tida como um maior gasto calórico do que sua obtenção ou absorção (DAMIÃO et al, 2019). As complicações mais frequentes da doença são as estenoses, fístulas, abscessos, doença perianal fistulizante, obstrução e perfuração intestinal. Nas regiões do intestino delgado, podem ocorrer obstruções de forma aguda, pela condição de inflamação ativa – mas que podem ser solucionadas com tratamento clínico –, e a suboclusão crônica, sendo resultado de lesão fibroestenótica fixa e que necessitam de intervenção cirúrgica (DAMIÃO et al, 2019).

Cerca de 80% dos indivíduos com DC vão realizar algum procedimento cirúrgico para controle da doença, variando entre drenagem de abscessos anais a ressecções segmentais do complexo intestinal (DAMIÃO et al, 2019). A avaliação da atividade de doença pode ser realizada utilizando-se o Índice denominado Crohn's Disease Activity Index (CDAI), sendo que a soma total dos valores obtidos para cada parâmetro classificará a doença em: remissão (até 150 pontos); atividade leve (151-219 pontos); atividade moderada (220-450 pontos) e atividade grave (>450 pontos) (DAMIÃO et al, 2019). As DII podem sofrer um retardo no seu diagnóstico, sendo inúmeros os motivos que correspondem aos intervalos, por vezes longos, entre o início das queixas e o seu reconhecimento definitivo. O correto diagnóstico é importante para a adequada diferenciação entre doenças infecciosas e pela possibilidade de mudança da história natural das DII, ao instituir precocemente uma terapêutica. Muito embora a diferenciação se faça crucial para individualização do protocolo, em cerca de 10% dos casos não é possível essa caracterização entre RCU e DC. (DAMIÃO et al, 2019).

O diagnóstico utiliza do conjunto de dados laboratoriais e informações do histórico médico familiar e o histórico médico pessoal do paciente, tal como o histórico familiar. A ileocolonoscopia com biópsias é um dos exames indicados para detecção inicial de indivíduos com suspeita de DII – exceto na colite aguda grave, em que a retossigmoidoscopia apresenta menor risco. (DAMIÃO et al, 2019).

É essencial a monitorização frequente dos pacientes para determinar a atividade inflamatória, eficácia do tratamento, gravidade da doença, riscos de complicações, eventual associação com outras doenças etc. (DAMIÃO et al, 2019).

O número de opções de tratamento para as DII continua a se expandir devido a as novas descobertas sobre a fisiopatologia subjacente da RCU e da DC. A grande maioria das terapias visa a melhoria e controle da resposta imunológica disfuncional e a redução do processo inflamatório, para a remissão dos sintomas (SAAD-HOSSNE et al, 2019).

As mais eficazes dessas terapias são os medicamentos biológicos e a terapia anti- TNF (fator de necrose tumoral), o qual revolucionou o tratamento das DII moderadas a graves. Todavia, a maioria dos pacientes apresenta a forma leve ou moderada da doença, não sendo necessária a utilização dessas classes para o controle da inflamação, levando em conta o agravamento de reações adversas, por exemplo. Então, as alternativas iniciais são os corticosteroides e terapias imunossupressoras (SAAD-HOSSNE et al, 2019).

Corticosteroides por via intravenosa são a primeira opção de tratamento, com taxa de resposta de aproximadamente 60%. A não resposta ao tratamento com corticosteroide, após quatro a sete dias, e não existindo indicação cirúrgica, implica na terapia de resgate com ciclosporina, tacrolimus ou infliximabe. A ciclosporina leva a uma resposta favorável inicial em aproximadamente 80% dos casos (SAAD-HOSSNE et al, 2019).

Apesar do progresso terapêutico, as opções de tratamento da RCU ativa moderada a grave permanecem limitadas, devido ao controle parcial obtido com a terapia convencional (sulfassalazina, aminossalicilatos, glucocorticoides e imunossupressores) em parte considerável dos pacientes, e também devido à existência de eventos adversos (SAAD-HOSSNE et al, 2019).

O periódico oficial GEDIIB, publicado em abril de 2018, também auxilia as equipes de cuidado com propostas de diretrizes de tratamento das DII, sendo que esse tratamento também é baseado na fase de atividade, na localização da doença, em seu fenótipo, nos medicamentos utilizados anteriormente e nos efeitos adversos provocados pela terapia adotada.

#### **4. PANDEMIA DE COVID-19**

A propagação da doença infecciosa conhecida atualmente como COVID-19, causada por um vírus da família do coronavírus, teve início oficial em dezembro de 2019, na cidade de Wuhan, na República Popular da China. O vírus causador da COVID-19 foi identificado, em janeiro de 2020, como uma nova cepa ainda não descrita (OPAS, 2021).

Sete coronavírus humanos (HCoVs) já foram identificados: HCoV-229E, HCoVOC43, HCoV-NL63, HCoV-HKU1, SARS-COV (síndrome respiratória aguda grave), MERS-COV (síndrome respiratória do Oriente Médio) e o mais recente, denominado de novo coronavírus, responsável pela COVID-19. Foi temporariamente nomeado 2019-nCoV e, em 11 de fevereiro de 2020, recebeu o nome de SARS-CoV-2 (OPAS, 2021).

No início do ano de 2020, havia a dúvida sobre o status na qual se caracterizava a COVID-19 – se era classificada como epidemia, devido ao seu aumento progressivo em diversas regiões próximas da China, ou como pandemia, pela sua alta capacidade de transmissão e por já ter sido registrada em diversos países do mundo. Em 30 de janeiro de 2020 a OMS se pronunciou que o surto de COVID-19 se constituía como a sexta Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional (ESPII), descrita como “um evento extraordinário que pode constituir um risco de saúde pública para outros países devido à disseminação internacional de doenças; e



potencialmente requer uma resposta internacional coordenada e imediata”. Entretanto, em 11 de março de 2020, a OMS declarou que uma nova pandemia havia se instalado no planeta (OPAS, 2021) e isso se mantém durante a realização do trabalho.

Até o dia 15 de outubro de 2021, de acordo com o report global da OMS, foram 239.437.517 de casos confirmados e 4.879.235 de mortes relacionadas a COVID-19 no mundo. Além disso, um total de 6.495.672.032 doses de vacinas foram aplicadas (OMS, 2021).

As Américas apresentam a maior concentração de casos confirmados, 91.875.767, e também o maior número de mortes registradas, 2.254.048, com o registro de 25 de janeiro de 2021 apresentando a maior taxa de mortes, equivalente a 2,36% de todos os registros até 20 de agosto de 2021 (OMS, 2021).

No mundo, os países com os maiores números são os Estados Unidos, com 44.408.612 casos registrados e 715.719 mortes, a Índia, com 34.037.592 casos e 451.814 mortes, e o Brasil com 21.597.949 casos e 601.574 mortes. (OMS, 2021). Esses países apresentam 328.2 milhões, 1,366 bilhão e 213 milhões de habitantes, respectivamente – sendo que os dados dos EUA e Índia são do Banco Mundial, de 2019, e do Brasil do IBGE, de 2021. Com esses dados, o Brasil atinge 2.677 óbitos por milhão de habitantes atualmente.

As principais manifestações clínicas da infecção por SARS-CoV-2 são caracterizadas por sintomas como febre, cansaço e tosse seca. Alguns pacientes relatam dores, congestão nasal, dor de cabeça, conjuntivite, dor de garganta, diarreia, perda de paladar ou olfato, erupção cutânea na pele ou descoloração dos dedos das mãos ou dos pés. Esses sintomas geralmente são leves e começam gradualmente. Algumas pessoas são infectadas, mas apresentam apenas sintomas muito leves ou são assintomáticas (OMS, 2021).

A OMS, parceiros, autoridades nacionais e internacionais realizam o monitoramento da evolução do SARS-CoV-2, desde janeiro de 2020. No final de 2020, foram descritas as primeiras variantes do novo coronavírus e as principais modificações relacionadas com sua transmissão e fisiopatologia da doença. A existência de variantes é uma situação de alto risco para a saúde pública global, sendo elas classificadas entre Variantes de Interesse (VOIs) e Variantes de

Preocupação (VOCs). A OMS também atribuiu nomenclaturas simples, fáceis de pronunciar e lembrar para as principais variantes do SARS-CoV-2, o vírus causador da COVID-19, utilizando letras do alfabeto grego (OMS, 2021).

As VOCs são caracterizadas pelo aumento da transmissibilidade, alteração prejudicial na epidemiologia da COVID-19, aumento da virulência, mudança na apresentação clínica da doença, diminuição da eficácia das medidas sociais e de saúde pública ou diagnósticos, vacinas e terapias disponíveis – podendo essas características se apresentarem de forma isolado ou em conjunto (OMS, 2021).

A Tabela 1 apresenta as VOCs descritas até o momento. A tabela apresenta dados de linhagens utilizando o sistema panglo, uma rede internacional de especialistas para supervisionar a identificação e nomeação de diferentes linhagens do vírus SARS-CoV-2, e a GISAID; dados de Nextstrain, que é um projeto de código aberto para aproveitar o potencial científico e de saúde pública dos dados do genoma de patógenos, e as datas das primeiras amostras identificadas e datas do sequenciamento de cada uma das VOCs (OMS, 2021).

**TABELA 1 – Variantes de Preocupação do SARS-CoV-2**

Nomenclatura	Linhagem (sistema panglo)	Linhagem (GISAID)	Nextstrain	Primeiras amostras registradas	Datas do sequenciamento
Alpha	B.1.1.7	GH/501Y.V1	20I/S:501Y.V1	Reino Unido, 09/2021	18/12/2020
Beta	B.1.351	GH/501Y.V2	20H/S.501Y.V2	África do Sul, 03/2020	18/12/2020
Gamma	P.1	GR/501Y.V3	20J/S:501Y.V3	Brasil, 11/2020	11/01/2021
Delta	B.167.2	G/452R.V3	21A/S:478K	Índia, 10/2020	11/03/2021

Tabela 1: Variantes de Preocupação do novo coronavírus. Fonte: OMS, 2021.

Uma VOI é classificada se, em comparação com a variante original, seu genoma contiver mutações que mudem o fenótipo do vírus e se apresentar uma das condições:

Tiver sido identificada como causadora de transmissão comunitária, de múltiplos casos ou de clusters (agrupamentos de casos) de COVID-19 ou tiver sido detectada em vários países;

Ser de outra forma avaliada como uma VOI pela OMS em consulta com o Grupo de Trabalho de Evolução do Vírus SARS-CoV-2. Os dados atuais sobre as VOIs do novo coronavírus são apresentados na Tabela 2 (OMS, 2021).

**TABELA 2 – Variantes de Interesse do SARS-CoV-2**

<b>Nomenclatura</b>	<b>Linhagem (sistema pangó)</b>	<b>Linhagem (GISAID)</b>	<b>Nextstrain</b>	<b>Primeiras amostras registradas</b>	<b>Datas do sequenciamento</b>
Epsilon	B.1.427/B.1.429	GH/452R.V1	20C/S.452R	EUA, 03/2020	05/03/2021
Zeta	P.2	GR	20B/S.484K	Brasil, 04/2020	17/03/2021
Eta	B.1.525	G/484K.V3	20A/S484K	Vários países 12/2020	17/03/2021
Theta	P.3	GR	20B/S:265C	Filipinas, 01/2021	24/03/2021
Iota	B.1.526	GH	20C/S:484K	EUA, 11/2020	24/03/2021
Kappa	B.1.617.1	GH/452R.V3	21A/S:154K	Índia, 10/2020	04/04/2021

Tabela 2: Variantes de Interesse do novo coronavírus. Fonte: OMS, 2021.

A redução da transmissão por meio de medidas de controle de doenças comprovadas e estabelecidas, como o isolamento social, é parte crucial da estratégia global para mitigar a ocorrência de mutações que possam ter implicações negativas para a saúde pública, como também para minimizar o impacto causado pela infecção COVID-19 e as possíveis consequências futuras que novas variantes podem oferecer – sendo que a preocupação atual está sobre a eficácia das vacinas disponíveis contra as variantes descritas e/ou futuras (OMS, 2021).

A variante Delta, uma VOC, é atualmente a mutação de maior preocupação mundial, visto que possui a maior taxa de transmissão entre as variantes identificadas até o momento – com exceção, talvez, da variante Lambda, mas esse fato ainda permanece como hipótese. Ela foi a causadora dos surtos decorrentes da segunda onda de infecções na Índia e se tornou a variante dominante no Reino Unido. Outro aspecto que se apresenta como ameaça, são os sintomas associados, que se assemelham a sintomas gripais, como dor de cabeça, dor de garganta e coriza; os sintomas mais característicos das demais cepas do novo coronavírus, como perda de olfato e paladar, tosse persistente e febre, não estão presentes na maior parte dos pacientes infectados com a variante Delta. (OMS, 2021). Um estudo recente apontou que pessoas vacinadas e que foram infectadas com a variante Delta possuem menor taxa de transmissibilidade, comparada àqueles que não receberam vacina, embora esse efeito “protetor” possa diminuir com o tempo (NATURE, 2021).

As formas graves de COVID-19 podem apresentar sequelas clínicas caracterizadas pelo desenvolvimento de danos musculoesqueléticos, neuropsiquiátricos, alteração cardíaca e pulmonar. Alguns pacientes com COVID-19 continuam a apresentar sintomas relacionados a infecção, mesmo após a fase aguda da doença, condição que vem sendo chamada de “síndrome pós-COVID”.

Relacionado ao processo de infecção de COVID-19, podem existir duas vias moleculares intracelulares de infecção por SARS-CoV-2: a endossomal e pela membrana citoplasmática. Ambas levam à ativação da resposta imunológica inata e adaptativa, à resposta inflamatória excessiva e, nos casos severos, o aumento na expressão de citocinas pró-inflamatórias – evento chamado de “cascata inflamatória” ou “tempestade de citocinas” (DVORNIKOVA et al, 2021).

Um esquema apresentado por DVORNIKOVA et al 2021 de como seria o processo de infecção pelas vias endossomal e pela membrana citoplasmática é mostrado na Figura 1 (DVORNIKOVA et al, 2021).

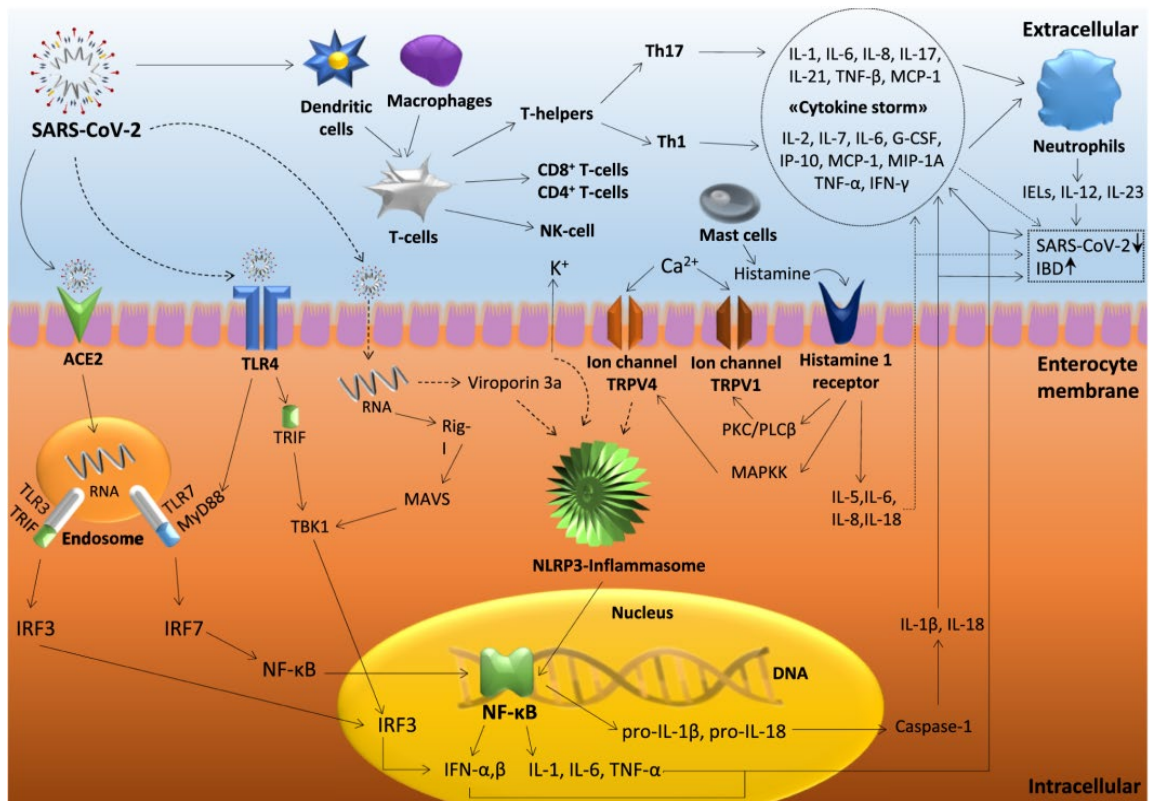


Figura 1: Vias moleculares e implicações das respostas imunes inatas e adaptativas após infecção com SARS-CoV-2 em pacientes com DII. As linhas pontilhadas indicam os caminhos sugeridos (esquema original. Fonte: Dvornikova et al, 2021).

## 5. PATOGÊNESE DA DII ASSOCIADA A COVID-19

Na revisão sistemática de Dvornikova et al 2021 foram abordados alguns aspectos relacionados a patogênese da DII no contexto de infecção por COVID-19. Os mecanismos da infecção por SARS-CoV-2, associados aos danos em órgãos do trato gastrointestinal (TGI), não são completamente conhecidos, sendo ainda indefinido se tais danos são resultados de infecção intestinal primária, secundária ou combinada (DVORNIKOVA et al, 2021).

Existem numerosas publicações que relatam a detecção de RNA viral em esfregaços retais e em fezes de pacientes com COVID-19. Sendo possível que pacientes com resultado negativo para a presença de RNA SARS-CoV-2, realizado por swab nasofaringe, possam apresentar resultado positivo para análise de vírus nas fezes (DVORNIKOVA et al, 2021).

A revisão abordou um estudo, realizado na China por Q, Liu et al 2020, no qual foram realizadas autópsias em indivíduos com COVID-19. A dissecação do intestino de um indivíduo com COVID-19 apresentou dilatação segmentar e estenose do intestino delgado, infiltração da lâmina própria e duodeno e reto com plasmócitos e linfócitos. Esse achado exemplifica os possíveis danos aos órgãos do sistema digestivo ocasionados pela infecção por SARS-CoV-2 (DVORNIKOVA et al, 2021).

Os autores sugerem que, no organismo, o triptofano é o regulador responsável pela secreção de peptídeos antimicrobianos que atuam na composição da microbiota intestinal e que, associado a nicotinamida, é a principal ferramenta na predisposição para a inflamação relacionada com a Covid-19. Há relatos, em camundongos, de que o SARS-CoV-2 no intestino pode impedir que o triptofano entre pela via de transporte AT1/ECA2, reduzindo os níveis de peptídeos antimicrobianos, resultando na inflamação da mucosa intestinal. Embora não existam comprovações dessa hipótese em humanos, estudos relacionam a ocorrência de disbiose, um desequilíbrio na flora intestinal em que existe alteração na quantidade e na distribuição de bactérias no intestino, o que pode causar inflamação no tecido intestinal em pacientes com COVID-19, com registros de diminuição na quantidade de *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, segundo estudo realizado por K, XU et al em 2020. Mecanismo que poderia influenciar e agravar a doença inflamatória intestinal, já que a disbiose é uma manifestação de sua fisiopatologia (DVORNIKOVA et al, 2021).

Evidências apontam que o SARS-CoV-2 pode entrar nas células epiteliais do intestino humano por meio de pinocitose, que é um processo de endocitose em que ocorre absorção de moléculas biológicas pelas células. Com a entrada do vírus nas células epiteliais do intestino humano, a barreira intestinal pode ter suas funções prejudicadas, ocorrendo aumento de sua permeabilidade. Além disso, ocorre a ativação da imunidade inata e adaptativa, com formação de resposta inflamatória excessiva e, nos casos severos de COVID-19, o aumento crítico na expressão de citocinas pró-inflamatórias, quimiocinas e inflamação aguda (DVORNIKOVA et al, 2021).

A permeabilidade da barreira intestinal pode ser intensificada pela deficiência na atividade secretora de células de Paneth, que são células intestinais especializadas

presentes na base das criptas intestinais no intestino delgado humano. Um estudo de Thachil, E. et al 2012 notou que essa deficiência pode levar ao desenvolvimento de DC, assim, a hipótese sugere que esse aspecto pode também se tornar um facilitador na passagem de SARS-CoV-2 através do intestino (DVORNIKOVA et al, 2021).

Na via endossômica, o SARS-CoV-2 se conecta aos receptores ECA2 expressos no intestino, sendo o vírus transportado ao endossomo, região onde inicia seu processo de liberação do RNA, que é reconhecido pelos receptores TLR3 e TLR7. A hipótese trata que a expressão de TLR3 é diminuída em pacientes com doença inflamatória intestinal, de forma com que esses indivíduos possam apresentar reconhecimento reduzido do RNA viral pelo receptor, podendo ocorrer aumento na severidade de COVID-19 (DVORNIKOVA et al, 2021).

Na via envolvendo a membrana citoplasmática, o receptor TLR4 reconhece os padrões moleculares por meio da glicoproteína S do SARS-CoV-2, assim, a TLR4 foi associada a um efeito destrutivo nos tecidos epiteliais intestinais em pacientes com retocolite ulcerativa, por conta das citocinas pró-inflamatórias que intensificam a inflamação intestinal, segundo publicação da Lu, Y. et al 2018. A inflamação provocada pela via de sinalização envolvendo TLR4 pode ter como resultantes infecções oportunistas e patogênicas da microbiota intestinal e alterações na diversidade de espécies de bactérias intestinais, podendo ocasionar no aumento de citocinas e agravamento de sintomas em pacientes com doença inflamatória intestinal (DVORNIKOVA et al, 2021).

O artigo conclui que pode haver uma relação cruzada entre as vias de sinalização envolvidas na infecção por SARS-CoV-2 e o agravamento do estado de DII, em resposta à expressão subsequente de componentes da imunidade inata e adaptativa e, em suma, qualquer vírus que infecte tecidos intestinais ou que entre por meio de receptores localizados nas células epiteliais intestinais, podem ser percussores de DII em pessoas com predisposição genética ou que possuem fatores de risco associados, devido ao processo inflamatório desencadeado (DVORNIKOVA et al, 2021).

Muitas hipóteses estudadas relatam que as DII em si não são um fator de risco para COVID-19, mas que o risco está associado, principalmente, no uso de

medicamentos para DII, incluindo corticosteroides, imunomoduladores e terapias biológicas, que podem prejudicar a resposta imunológica desses indivíduos, de forma que a hipótese no início da pandemia é sua suscetibilidade a infecção por COVID-19. Nesse cenário, é destacada a importância do gerenciamento clínico e medicamentoso desses pacientes.

## **6. O GERENCIAMENTO CLÍNICO DA DII**

O GEDIIB publica conteúdos com o objetivo de ajudar os profissionais que trabalham com a doença, sendo que seu objetivo estatutário é a divulgação de atualizações científicas para os profissionais envolvidos nos tratamentos e cuidados com os doentes portadores de DII, contribuindo, dessa forma, para o avanço nesta especialidade. Todo o aspecto da DII, desde o diagnóstico ao tratamento, é individualizado de acordo com os fatores e classificações de cada paciente. Dessa forma, pensando em um contexto como o da atual pandemia, se tornou crucial a pesquisa e troca de informações referentes as melhores ações e decisões para garantir a segurança dos pacientes com DII, estejam eles com COVID-19 ou não. Cada passo, novos dados ou descobertas estão inclusas no gerenciamento clínico dos pacientes.

O Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (USP) classifica o gerenciamento de riscos clínicos em saúde como a aplicação sistêmica e contínua de políticas, procedimentos, condutas e recursos na avaliação de riscos e eventos adversos que afetam a segurança, a saúde humana, a integridade profissional, o meio ambiente e a imagem institucional; considerando que risco é, segundo a ANVISA, “a combinação da probabilidade de ocorrência de um dano e a gravidade de tal dano”. Assim, o gerenciamento visa à minimização de potenciais eventos adversos, por meio de tomada de decisão e ações que visem à redução de riscos (SBRAFH, 2010).

Dentro desse gerenciamento, está, por exemplo, a Farmacovigilância, que trata da detecção e análise de eventos e reações adversas aos medicamentos, visando sua segurança. O Boletim de Farmacovigilância nº14 aborda, que dentro do contexto pandêmico, o volume das pesquisas clínicas para a descoberta de medicamentos efetivos para tratar ou prevenir a COVID-19 aumentaram, porém, ainda não foi identificado um tratamento eficaz contra a doença e vários



medicamentos são utilizados amplamente sem evidências de sua eficácia, desencadeando cenários de eventos adversos que precisam ser levados em consideração durante a tomada de decisão no gerenciamento clínico de algum paciente, já que podem contribuir para o aumento da morbimortalidade (ANVISA, 2021).

Inicialmente, este trabalho de conclusão de curso partiu da hipótese de que pacientes com DII e que recebem medicamentos imunossupressores, poderiam apresentar um maior risco de infecção ou agravamento por COVID-19 do que a população em geral, devido ao potencial prejuízo das atividades imunológicas, com facilitação da replicação viral no organismo. Assim, se fez necessário a análise de pesquisas que refletem sobre o manejo de pacientes com DII e as descobertas e dados compilados ao longo dos últimos dois anos.

Em julho de 2020, um artigo publicado pela Organização Europeia de Crohn e Colite (ECCO) compilou evidências sobre o impacto de COVID-19 em pacientes com DII, fornecendo orientações e cuidados durante a pandemia. O artigo apresentou “medidas gerais sobre o que deveria ser feito ou não, analisando o contexto pandêmico, com ênfase nas medidas de segurança adotadas atualmente, como evitar aglomerações, distanciamento social e higiene das mãos, citando, ainda, o uso de máscara como medida de controle ou mitigação da infecção (MAGRO, F. et al, 2020).

Foi recomendada a vacinação contra a gripe nesses indivíduos, pois pacientes com DII, em terapia imunomoduladora, por prejuízo na resposta imunológica desencadeada por esses medicamentos, têm risco aumentado de gripe e doença pneumocócica. Os autores discutiram a relação de manifestação conjunta de SARS- CoV-2 e influenza, durante períodos de surto sazonal. (MAGRO, F. et al, 2020). Um fato que pode pesar a favor desse aspecto, é a similaridade de sintomas entre as doenças, sendo imprescindível a vacinação contra a gripe, como forma de facilitar a identificação e diagnóstico de COVID-19.

Neste artigo, os autores citam que para pacientes testados negativos para COVID-19, nenhum medicamento deve ser interrompido e os corticosteroides devem ser reduzidos – sempre que possível. Já para pacientes que testaram positivo para COVID-19, as orientações foram de adiar a administração de medicamentos da

classe de biológicos, parar ou reduzir os corticosteroides, interromper o uso de azatioprina/mercaptopurina, de azatiopina em conjunto com anti-TNF, de inibidores de JAK e prednisona acima de 20mg/dia, sendo necessário não iniciar o tratamento até o resultado negativo para COVID-19 por esfregaços nasofaríngeos. Além disso, foi recomendado a testagem de todos os indivíduos com DII – principalmente para pacientes em surto de DII – visando à adequação do tratamento medicamentoso (MAGRO, F. et al, 2020).

Profissionais de saúde com DII se enquadram no grupo de risco para COVID19, de forma que foi orientado o reforço das medidas de distanciamento e o redirecionamento para áreas de menor risco (MAGRO, F. et al, 2020).

Em estudo publicado em agosto de 2020, BRENNER et al caracterizaram o curso clínico de COVID-19, este sendo a evolução e desfecho da doença entre os indivíduos infectados, entre pacientes com DII, avaliando a associação entre dados demográficos, características clínicas e tratamentos

imunossupressores nos resultados do COVID-19, utilizando a base de monitoramento de dados denominada SECURE-IBD. Foram notificados cerca de 525 casos em 33 países, sendo que 37 pacientes (7%) apresentaram o desfecho primário (UTI/ventilação/óbito) de COVID19. A maioria dos pacientes tinha DC (59,4%), e a atividade da doença de DII pela avaliação médica global foi classificada como remissão em 58,9% dos casos (BRENNER, E. et al, 2020).

Para traçar o perfil de impacto da DII na letalidade de COVID-19, foram calculadas as mortes esperadas e observadas, além das taxas de mortalidade padronizadas por idade, usando taxas de letalidade por COVID-19 estratificadas por idade compilando dados da China, Itália e Estados Unidos. Assim, o estudo avaliou que, em comparação com os antagonistas do TNF, o uso de 5ASA/sulfassalazina foi positivamente associado ao resultado de hospitalização ou morte. Nove pacientes (24%), de um total de 37 utilizando corticosteroides sistêmicos, apresentaram o desfecho primário para COVID-19 (BRENNER, E. et al, 2020).

O estudo concluiu que potenciais fatores de risco para resultados adversos de COVID-19 foram: idade avançada, número de comorbidades, uso de corticosteroides sistêmicos e de 5-ASA/sulfassalazina. Porém, este estudo apresenta como viés a

amostra de casos utilizados que podem tanto superestimar quanto subestimar os casos reais de pacientes com COVID-19 mais grave (BRENNER, E. et al, 2020).

Scribano, M. publicou em outubro de 2020, uma revisão de evidências internacionais existentes sobre casos que descrevem o risco de agravamento da infecção por SARS-CoV-2 em pacientes com DII tratados com imunomoduladores, medicamentos biológicos e inibidores de JAK, utilizando artigos publicados no Pubmed de dezembro de 2019 a junho de 2020. A maioria dos casos descritos ocorreram nos Estados Unidos e Itália (SCRIBANO, M. L., 2020).

A autora cita um estudo multicêntrico italiano que envolveu 79 pacientes com DII, sendo que o mesmo concluiu que fatores como DII ativa, idade avançada e a presença de comorbidades estavam significativamente associadas a um maior risco de pneumonia por COVID-19 e morte relacionada. Já um estudo observacional retrospectivo realizado na Califórnia, testou um total de 14.235 pessoas e 1.160 (8,2%) tiveram resultado positivo, sendo que 168 do total (1,2%) testado tinham DII – comparável a prevalência de DII na população adulta. Do total com DII, 63 pacientes foram tratados com biológicos ou imunomoduladores e apenas cinco indivíduos testaram positivo para COVID, no estudo (5% de 168). De forma que os autores concluíram que a imunoterapia pode ter atenuado a inflamação respiratória viral, levando a um quadro assintomático ou sintomas leves de COVID-19 (SCRIBANO, M. L., 2020).

Assim, a autora constatou que as evidências descritas apontam que pessoas com DII que recebem imunomoduladores, agentes biológicos ou inibidores de JAK, mesmo em condições imunossuprimidas, não apresentam aumento de infecção ou agravamento de COVID-19 (SCRIBANO, M. L., 2020).

Um estudo de coorte prospectivo, observacional, internacional e multicêntrico foi realizado e publicado em outubro de 2020, que concluiu que o risco de COVID-19 em pacientes com DII é semelhante ao da população em geral. Utilizou os dados de 12 centros da Europa, incluindo 23.789 adultos com DII dentro do período de fevereiro a junho de 2020. Foram avaliados sintomas gastrointestinais, pneumonia, hospitalização, complicações e morte e durante o período, foram detectados 97 pacientes com COVID-19, sendo que 21 apresentaram pneumonia, 23 foram

hospitalizados, e uma morte foi observada. O paciente que evoluiu ao óbito sofria de íleo-colite de Crohn e estava em remissão (ALLOCCA, M. et al, 2020).

Na análise multivariável do estudo, o tratamento com corticosteroides também foi associado a um risco aumentado de hospitalização, embora o uso de anticorpos monoclonais tenha sido associado a uma redução significativa do risco de pneumonia e hospitalização. Além disso, os autores ressaltam que os medicamentos com impacto no sistema imunológico não foram associados ao aumento do risco de infecção, exceto os esteroides, ainda que uma limitação do estudo tenha sido a ausência de grupo controle de pacientes sem DII (ALLOCCA, M. et al, 2020).

Também ao utilizar a base de monitoramento SECURE-IBD, em abril de 2021 Ungaro et al publicaram uma revisão que avalia o curso clínico de COVID-19 em pacientes com DII tratados com diferentes terapias medicamentosas. Foram analisados 1.439 casos de 47 países, sendo que 112 pacientes (7,8%) tinham COVID-

19 grave. Os autores avaliaram que, em comparação com a monoterapia com antagonista do fator de necrose tumoral (TNF), a monoterapia com tiopurina e a terapia combinada com antagonista do TNF e tiopurina, foram associadas com um risco aumentado de COVID-19 grave. O uso de mesalamina/sulfassalazina em comparação com nenhum uso de mesalamina/sulfassalazina também foi associada a um risco aumentado (UNGARO, R. et al, 2021).

Dessa forma, em um panorama mais atual e tendo em vista a evolução dos cenários, pesquisas e estudos, e comparado a revisão publicada em julho de 2020, existem novas publicações que abordam sobre as atualizações das decisões terapêuticas para DII durante a pandemia.

É o caso da publicação de Brain, O. e Satsangi, J., de abril de 2021, que comentam sobre a primeira análise formal do banco de dados SECURE e levantam discussões sobre aspectos importantes no gerenciamento da doença e manejo do paciente.

Os autores discutem que, embora tenha sido registrado um grande número de pacientes na SECURE, com infecção de COVID-19 e uso concomitante de anti-TNF, não é possível tirar conclusões pela ausência de casos-controle, mesmo com a

hipótese de aumento da suscetibilidade ao COVID-19 por seu uso (BRAIN, O., SATSANGI, J., 2021).

É proposto, ao analisar o cenário de 5-ASA, que “associação observada com 5-ASA pode ser parcialmente um marcador substituto para a atividade subjacente de DII”, associados a uma alta taxa de evolução para UTI/ventilação/óbito em pacientes com atividade moderada à grave da DII ativa. Essa informação também pode levar, como hipótese dos autores, a suposição de que esteroides podem estar associados a evoluções graves da infecção, embora a associação com DII ativa possa estar sendo apenas parcialmente representada nesses casos (BRAIN, O., SATSANGI, J., 2021).

A conclusão geral do artigo é que novos estudos e pesquisas devem ser conduzidos e o monitoramento intensivo de indivíduos com DII devem permanecer, de modo a não atrasar o gerenciamento ideal de cada caso, sejam casos suspeitos ou não de infecção de COVID-19 (BRAIN, O., SATSANGI, J., 2021). Outra avaliação atual, e necessária no contexto pandêmico, é a relação de adesão à terapia dos pacientes com DII, visto que a falta de adesão ao tratamento pode gerar piores desfechos clínicos da DII, baixa qualidade de vida, aumento da incapacidade do indivíduo e, possivelmente, possa desencadear potenciais agravamentos pela infecção de COVID-19 ou mesmo o aumento da atividade da DII – esse, associado a maior mortalidade (BARNES, A. et al, 2021).

Uma pesquisa feita na Austrália avaliou dois centros para idosos, incluindo a não adesão atrelada à pandemia, onde foram entrevistados 262 pacientes – com contato realizado em 861 solicitações por e-mail – com idade média de 46 anos e mais da metade (58%) eram do gênero feminino, e a entrevista ocorreu entre maio e julho de 2020 (BARNES, A. et al, 2021).

O estudo relata que os centros receberam muitos questionamentos de pacientes, durante o início da pandemia, sobre anseios relacionados ao uso ou a dosagem dos medicamentos prescritos para DII ou mesmo buscando avaliar sua redução ou interrupção, devido ao medo de COVID-19 (BARNES, A. et al, 2021). O estudo observou que houve pontuações médias mais altas de atividade da DII em pessoas que relataram alterações de medicação, devido à pandemia de COVID-19, em comparação com aquelas que não alteraram seu regime de tratamento. Uma

conclusão que levanta a preocupação, haja vista que um estudo anterior, realizado na Itália por Bezzio, C. et al em 2020, relatou sobre a relação entre a DII ativa e resultados de COVID-19 piores. A conclusão geral do estudo é que a pandemia influenciou negativamente a adesão à medicação de DII em um entre 20 pacientes (BARNES, A. et al, 2021).

Tendo em perspectiva novas informações para a população com DII, um artigo foi publicado em junho de 2021, com o objetivo de avaliar o manejo da DII e da COVID-19. Os autores referenciam que Kirchgessner et al cita sobre o receptor ECA2 ser uma porta de entrada para o vírus e que está amplamente distribuído por todo o organismo, incluindo os intestinos. Entretanto, o artigo cita sobre um aspecto limitante dos estudos publicados anteriormente, sendo que estes avaliam a incidência e os desfechos em pacientes com DII sem estabelecer grupos de comparação com pacientes sem DII, extrapolando os resultados para os dados epidemiológicos de cada país (SURIA, C. et. Al, 2021).

O artigo cita sobre a relação de dados mistos que ocorreram durante as pesquisas sobre a relação de 5-ASA e COVID-19, pois, embora tenha sido associado a um desfecho clínico de COVID-19 mais grave, se comparado ao antiTNF, uma pesquisa publicada aborda que não observaram nenhuma associação entre os resultados do COVID-19 e o uso de 5-ASA, e concluíram que análises adicionais são necessárias. Assim, os autores apostam nas perspectivas futuras relacionadas a vacinação – sendo que, até o momento, não há contraindicação relacionada a indivíduos com DII (SURIA, C. et. Al, 2021).

Um estudo de NASS et al, publicado em julho de 2021, com 63 participantes de idades entre 19 e 62 anos, na Holanda – sendo 30 com doença de Crohn e 33 com retocolite –, avaliou a consequência da pandemia de COVID-19 na doença inflamatória intestinal, tendo como direcionamento o estresse emocional e o isolamento social (NASS et al, 2021).

A premissa do estudo estava de acordo com o contexto dos pacientes com DII, sendo que crises agressivas e repetitivas de doenças podem causar danos irreversíveis ao intestino, podendo agravar manifestações extraintestinais e carcinogênese, tornando a doença inflamatória incapacitante ao longo do tempo. E o estresse psicológico pode se tornar um grande influenciador da atividade da doença,

de forma a afetar seu agravamento, visto que pode alterar a função gastrointestinal motora, secretora e sensorial, promovendo a permeabilidade intestinal e reforçando as respostas inflamatórias no intestino (NASS et al, 2021). Agravamento e grau de estado ativo da DII pode ser um cenário de agravamento para COVID-19, portanto, é uma visão a ser considerada durante o gerenciamento clínico dos pacientes.

O estudo avaliou dois momentos: o contato inicial e após o fim do primeiro bloqueio, entre janeiro e 15 de março de 2020. No início do estudo, dos 63 participantes, cerca da metade possuía a DC de forma ativa e dois terços possuíam retocolite ativa. Dois dos pacientes, cada um com uma patologia, tinham depressão pré-existente, e um participante com RCU apresentava suscetibilidade a desenvolver psicose – embora nenhum deles utilizasse tratamento farmacológico (NASS et al, 2021).

O estudo elenca que os sintomas gastrointestinais funcionais, durante o bloqueio, foram positivamente associados a experiências de isolamento social e estresse também durante o bloqueio. Sendo que a gravidade dos sintomas durante o bloqueio foi significativamente relacionada ao estresse familiar e a falta de tempo e espaço, levando a análise de que os sintomas gastrointestinais foram provocadas, principalmente, por mudanças na dinâmica interrelacional (NASS et al, 2021).

Tanto o isolamento social quanto o medo da infecção ou da morte pelo COVID19 foram positivamente relacionados à atividade da DC durante o bloqueio, embora não tenham sido detectadas relações significativas entre os diferentes estressores e as pontuações do índice da RCU. Além disso, as experiências de isolamento social relacionadas ao bloqueio foram inversamente proporcionais a todas as dimensões da qualidade de vida dos pacientes durante o bloqueio (NASS et al, 2021).

Dessa forma, uma das pesquisas mais recentes, publicada em setembro de 2021, aborda que nem a DII nem os imunossupressores estão associados a riscos aumentados de COVID-19 grave em um estudo observacional com acompanhamento de um ano. Essa pesquisa é uma análise da coorte CHE-IBD, realizada na Holanda, definindo aspectos importantes a serem discutidos. O estudo contou com 1.428 pacientes em 28 de fevereiro de 2020 e 1.453 em 28 de fevereiro de 2021, sendo que a maioria tinha DC e eram mulheres (GILISSEN, L. et al., 2021).

O principal parágrafo de resultados, abordado nesse trabalho, traz o que foi descrito: “No início, 564 pacientes (39,5%) usavam pelo menos um imunossupressor, incluindo 11,2% com apenas biológico, 18,4% com imunomodulador, 6,2% usando imunoterapia dupla (agente biológico combinado com imunomodulador) e 0,1% com imunoterapia tripla (biológico, imunomodulador e corticosteróide). No desfecho, 580 (39,9%) pacientes usavam pelo menos um imunossupressor, dos quais 12,9% tinham apenas biológico, 16% imunomodulador, 7,9% imunoterapia dupla e 0,6% tripla. No geral, a medicação imunossupressora não mudou significativamente. A mesalamina foi usada por 31% dos pacientes em ambos os momentos” (GILISSEN, L. et al., 2021).

Embora não haja indicação de risco superior de infecção por COVID-19 em pacientes com DII, os autores abordam que não há como interpretar os dados de forma absoluta, pois o não aumento no risco desses indivíduos pode ser por conta da adesão ao distanciamento social e/ou devido ao adiamento ou redução das intervenções cirúrgicas ou endoscópicas no manejo da doença – sendo o adiamento um fator de risco no agravamento da própria doença pré-existente. (DVORNIKOVA et al, 2021). Ou mesmo a ausência de grupos-controles em algumas pesquisas.

Procedimentos envolvendo o manejo de doença inflamatória intestinal no cenário da pandemia de COVID-19 são delicados, visto que requerem extremo cuidado no cumprimento das medidas de proteção, tanto do paciente quanto do profissional de saúde envolvido em seu tratamento, dada a possibilidade de infecção via oral-fecal.

As categorias de pacientes apresentadas também são diversas:

Pacientes com DII leve a moderada, com infecção assintomática por SARS-CoV-2 ou sem infecção;

Pacientes com DII moderada a grave, com COVID-19 assintomático ou sem infecção; e

Pacientes com quadros graves de COVID-19, que também apresentam DII em qualquer nível.

Cada uma dessas categorias necessita de atendimentos diferentes, de acordo com o grau de severidade e as características apresentadas pelos pacientes, desde



a sintomatologia da DII aos eventos envolvendo COVID-19 (DVORNIKOVA et al, 2021).

## **7. PERSPECTIVAS DE VACINAÇÃO**

A vacinação tem se mostrado uma das estratégias de maior sucesso no combate à disseminação de diversas doenças. Todavia, pacientes com doença inflamatória intestinal podem apresentar algum grau de risco aumentado para algumas doenças evitáveis por vacina. Ademais, eficácia e segurança das vacinas podem ser alteradas se relacionadas às terapias imunossupressoras ou pela própria DII.

Um artigo de fevereiro de 2021 realizou algumas revisões sistemáticas avaliando a eficácia, efetividade e segurança das vacinas em pacientes com DII, em outras doenças inflamatórias imunomediadas e na população em geral, objetivando determinar algumas diretrizes sobre vacinas vivas. Os resultados críticos incluíram mortalidade, doenças evitáveis por vacinas e eventos adversos graves. A imunogenicidade foi considerada um desfecho substituto para a eficácia da vacina. A certeza das evidências e a força das recomendações foram classificadas de acordo com a abordagem GRADE (Classificação da Avaliação, Desenvolvimento e Avaliação) (BENCHIMOL, E. et al, 2021).

O trabalho aborda que existem quatro recomendações sobre o uso de vacinas vivas. A vacina contra sarampo, caxumba e rubéola é recomendada para pacientes adultos e pediátricos com DII que não estão em terapia imunossupressora, mas não para aqueles que usam medicamentos imunossupressores, já a vacina varicela é recomendada para pacientes pediátricos com DII que não estejam em terapia imunossupressora, mas não para aqueles que usam medicamentos imunossupressores. Para adultos, as recomendações são condicionalmente a favor da vacina contra varicela para aqueles que não estão em terapia imunossupressora e contra para aqueles em terapia (BENCHIMOL, E. et al, 2021).

A revisão aborda que vacinas vivas são recomendadas para pacientes que não estão em terapia imunossupressora (BENCHIMOL, E. et al, 2021).

Em julho de 2021, outra parte da revisão foi publicada, objetivando a avaliação das vacinas inativadas. As recomendações abordam as seguintes vacinas: Haemophilus influenzae tipo b, zoster recombinante, hepatite B, influenza, pneumococo, meningococo, tétano-difteria-pertussis e papilomavírus humano. Sendo que a

maioria das recomendações para pacientes com DII são condizentes com as recomendações atuais para a população geral, de acordo com instituições de controle e prevenção de doenças do Canadá (JONES, J. et al, 2021).

A revisão conclui de forma similar a anterior, visto que para manter o estado de vacinação adequado nesses pacientes é fundamental para otimizar os resultados clínicos e monitoramento do grau de atividade. Em geral, a DII não é uma contraindicação ao uso de vacinas inativadas, mas a terapia imunossupressora pode reduzir as respostas vacinais, semelhante as vacinas vivas (JONES, J. et al, 2021).

Prentice, R. et al 2021 avaliou os benefícios e preocupações potenciais da vacinação no contexto da imunossupressão em pacientes com DII, de modo fornecer aos médicos orientações sobre a vacinação contra SARS-CoV-2. Assim, os autores revisaram todos os estudos de Fases 1/2 e/ou Fases 3/4, publicados sobre as vacinas contra SARS-CoV-2, além de inclusos posicionamentos de entidades internacionais, referências em DII (PRENTICE, R. et al, 2021).

Os autores abordam que houve uma discrepância na eficácia da dose relatada nos resultados provisórios da vacina Oxford/AstraZeneca, em dois dos quatro estudos randomizados no Reino Unido e no Brasil, que incluíram 11.636 participantes com quatro meses de acompanhamento no momento da publicação. Os participantes receberam uma vacina padrão única (SD) ou de dose baixa (LD) no dia 0 seguida por uma dose padrão ou controle no dia 28. A eficácia da vacina (relatada como nenhuma infecção por COVID-19 em 14 dias após a segunda vacinação) foi de 70,4%. Posteriormente a isso, outros dados foram publicados a respeito dos intervalos de dosagem. Quando as doses da vacina Oxford/ AstraZeneca são separadas por 12, em oposição a quatro semanas, a eficácia da vacina aumenta para 81,3% vs 55%. Da mesma forma, a vacina do vírus inteiro e inativado da Sinovac, pôde aumentar os títulos de anticorpos neutralizantes quando o intervalo em que é aplicada foi estendido de duas para quatro semanas (PRENTICE, R. et al, 2021).

Dado o risco potencial de uma resposta atenuada, em particular após uma única dose de vacina, os pacientes imunossuprimidos e vacinados são aconselhados a manter precauções comportamentais para minimizar a exposição à infecção, e

também devem garantir que recebem sua segunda dose da vacina em um momento oportuno (PRENTICE, R. et al, 2021).

O artigo conclui que os médicos devem se concentrar em fornecer aos pacientes conselhos sólidos e bem fundamentados para apoiar sua decisão de vacinar. Isso é especialmente importante no contexto de uma condição médica imunossupressora, onde as preocupações com segurança e eficácia podem ser particularmente causadoras de ansiedade (PRENTICE, R. et al, 2021).

## **8. DISCUSSÃO**

Desde os primeiros casos declarados da infecção de SARS-CoV-2, em Wuhan, houve preocupação por parte dos profissionais de saúde, a relação que a doença teria em pacientes fragilizados, portadores de doenças pré-existentes. Após a oficialização do status de pandemia, as preocupações e pesquisas apenas cresceram e se intensificaram, buscando elucidar ao máximo as incertezas para que profissionais de saúde possam optar pelas melhores decisões clínicas e para fornecer meios de tranquilizar a sociedade geral e garantir o cumprimento das medidas de proteção.

A revisão de Dvornikova et al 2021 é um dos ganchos para este trabalho, visto que os mecanismos de infecção do vírus SARS-CoV-2 podem causar danos nos órgãos do TGI e, pensando na realidade de indivíduos com doença de Crohn ou retocolite ulcerativa, poderiam ocorrer uma associação de sintomas inflamatórios nos tecidos intestinais, ocasionando em potencial risco à esses pacientes. Pensando no mecanismo estruturado pelos autores e pelas evidências de que o SARS-CoV-2 no intestino pode impedir triptofano de entrar pela via de transporte AT1/ECA2, em camundongos, essa infecção aumenta a inflamação intestinal. A detecção de RNA viral em fezes de pacientes com COVID-19, mesmo após o resultado negativo de swab nasofaringe, é um fator extra de preocupação.

O potencial de ligação que o SARS-CoV-2 apresenta com os receptores de ECA2 expressos no intestino é a hipótese trabalhada sobre a possível associação entre a patogênese de DII associada a COVID-19, sendo que a expressão de TLR3 pode estar reduzida em pacientes com doença inflamatória intestinal, de forma que esses indivíduos possam ter prejuízo no reconhecimento do RNA viral pelo receptor,

podendo ocorrer aumento na severidade de COVID-19 e o agravamento do estado de DII. Esse aspecto também é discutido pensando nos medicamentos utilizados para tratamento da DII e os riscos que corticosteroides, imunomoduladores e terapias biológicas podem oferecer na relação DII-COVID-19.

Embora ainda seja analisado que alguns medicamentos podem apresentar maior risco de agravamento de COVID-19 em pacientes com DII – como o caso dos corticosteroides –, nenhuma conclusão contundente foi realizada nas pesquisas tratadas nesse trabalho, pensando na presença de viés elencados pelos próprios autores.

No início da pandemia, adotou-se um posicionamento conservador, por parte das equipes multidisciplinares, voltado à interrupção de terapias imunossupressoras, no caso de pacientes que tivessem resultado positivo para COVID-19, e redução para àqueles com resultado negativo; além da recomendação de ampliar a vacinação contra gripe de forma a prevenir uma manifestação conjunta nessa população. Também foi recomendado adiar a administração de medicamentos da classe de biológicos, para pacientes positivados, e a testagem em massa de pacientes com DII ou em surto da doença, de forma a adequar a estratégia adotada.

Fatores como idade avançada, número de comorbidades já existente, uso de corticosteroides sistêmicos e de 5-ASA/sulfassalazina foram considerados como potenciais fatores de risco por alguns autores, entretanto, em revisão realizada por Scribano, M. em outubro de 2020, é concluído que pacientes com DII que utilizam imunomoduladores, biológicos ou inibidores de JAK, mesmo em condições imunossuprimidas, não apresentam aumento de infecção ou agravamento de COVID-19.

Assim, é colocado em pauta se a imunossupressão desses indivíduos pode ser realmente um fator de risco isolado ou se o cenário analisado deve ser pensando na soma de outras influências. Ainda, a maioria das pesquisas apresentaram viés como a falta de grupos controles ou a superestimação de informações retiradas das bases de monitoramento – visto que muitas das notificações tratam mais de casos graves do que os casos leves.

A pandemia foi uma situação crítica que pode ter prejudicado a qualidade de vida de muitas pessoas. Pensando nos indivíduos com DII e outras influências além das terapias medicamentosas adotadas, é importante refletir sobre os aspectos sociais e emocionais estruturados nos últimos dois anos. O estudo de Barnes et al 2021 avaliou justamente o impacto do estresse em relação à adesão ao tratamento pelos pacientes em dois centros da Austrália. Desse estudo, 5% dos indivíduos decidiram interromper ou reduzir a terapia medicamentosa por conta própria, devido ao medo ou receio de risco à COVID-19 e foi evidenciado que atividade mais alta de DII foi percebida em pessoas que relataram alterações de medicação, em comparação com aquelas que não alteraram seu regime de tratamento. Assim, um estado de doença mais ativa pode levar a resultados piores de COVID-19, até pensando em todo o mecanismo citado por Dvornikova et al 2021, com aumento da inflamação dos tecidos intestinais.

A atividade da doença pode, por si, intensificar com estresse emocional e com o isolamento social, conforme demonstrado por Nass et al 2021, e até mesmo agravar manifestações extra intestinais e carcinogênese. Esse cenário pode causar a doença incapacitante e ser outro ponto de risco para COVID-19.

Embora, como tratado por Gilissen et al 2021, que nem a DII nem os imunossupressores estão associados a riscos aumentados de COVID-19 grave, não há como interpretar os dados de forma absoluta, visto que muitas situações diferentes podem ocorrer. Cada qual apresentando estratégias e decisões diferentes.

Em reflexão sobre cenários de pacientes com DII e positivados para COVID-19, é necessário pensar nas decisões associadas aos medicamentos utilizados para controle da infecção. Muitos fármacos, como cloroquina e hidroxicloroquina, associados a antibióticos macrolídeos como azitromicina, foram recomendados em alguns países como terapia medicamentosa contra o SARS-CoV-2 mesmo sem evidências de eficácia ou segurança no seu uso, o que pode representar risco de reações adversas ou situações imprevistas, pensando em todo o histórico, medicamentoso ou clínico, que um indivíduo com DII possa ter.

Considerando que as informações de segurança dos medicamentos para o controle da COVID-19 são limitadas e muitos aspectos da DII ainda são parcialmente desconhecidos, a continuidade de estudos sobre a população com doença inflamatória intestinal é extremamente necessária.

O gerenciamento clínico também pode se apresentar como medidas e políticas de conscientização da população geral. Atualmente transita na Comissão de Seguridade Social e Família o Projeto de Lei Federal 5.307/2019 que trata sobre uma “Política Nacional de Conscientização e Orientação sobre as Doenças Inflamatórias Intestinais – Doença de Crohn e Retocolite Ulcerativa – e assistência aos portadores”. Um passo importante no contexto nacional de propagação da informação relacionado à doença, o que pode favorecer o diagnóstico precoce, ponto importante para um melhor prognóstico.

Pensando nas perspectivas futuras, a vacinação é a melhor e única estratégia comprovada contra a pandemia de COVID-19. Mesmo com os receios apresentados por alguns autores sobre a resposta imunológica de indivíduos com DII, a vacinação é amplamente incentivada e esses pacientes devem ser vacinados, como os demais integrantes da população. Não foram citados riscos associados as vacinadas de COVID-19 para os indivíduos com DII, apenas a preocupação referente a resposta imunológica.

Os pacientes com DII em imunossupressão foram excluídos dos ensaios clínicos, então, muitos dados serão compilados durante os próximos anos. Atualmente, se discute qual será o perfil de reforço e frequência da vacinação para COVID-19, com a terceira dose sendo aplicada em idosos e profissionais da saúde e com muitos estudos analisando a segurança da intercambialidade entre as vacinas. Além disso, a produção de anticorpos para SARS-CoV-2 da população geral será avaliada conforme o avanço da vacinação, de pesquisas e novos estudos direcionado as populações com DII. Pensando no término da pandemia e na minimização de risco quanto ao desenvolvimento de novas variantes, é essencial a vacinação completa da população.

## 9. CONCLUSÃO

A hipótese inicial do trabalho foi direcionada para avaliar o impacto que tratamentos imunomoduladores em pacientes com DII poderiam causar em sua suscetibilidade de infecção por SARS-CoV-2 ou mesmo se o prejuízo do sistema imunológico poderia gerar quadros mais severos de COVID-19 nesses indivíduos. Entretanto, muitos artigos recentes abordaram que essa relação não foi comprovada, sendo que não houve dados que relacionassem desfechos piores às terapias imunomoduladoras. Dessa forma, partindo da hipótese principal de patogênese de DII associada a COVID-19, apresentada por Dvornikova et al 2021, o trabalho avaliou o gerenciamento clínico da DII, de forma cronológica, durante a pandemia de COVID- 19.

Dvornikova et al 2021 concluiu que qualquer vírus que atue na infecção de tecidos intestinais ou que entrem por meio de receptores localizados nas células epiteliais intestinais, podem ser precursores de DII em pessoas com predisposição genética ou que possuem fatores de risco associados. Assim, é possível que como sequelas futuras de COVID-19, os indivíduos desenvolvam doença inflamatória intestinal. Porém, mais estudos são necessários nesse setor para avaliar o real impacto a longo prazo nos tecidos do TGI.

Ao longo de cada publicação analisada neste trabalho, o gerenciamento clínico dos indivíduos com DII durante a pandemia evoluiu ao utilizar pesquisas, estudos internacionais e novas bases de dados específicas para dados da DII como estrutura para definir potenciais riscos e modificações de abordagens terapêuticas. Muitos artigos forneceram insights e diretrizes como auxílio no manejo da doença durante a pandemia, todavia, as decisões dependem das estratégias previamente adotadas para cada paciente e seu histórico, sendo de responsabilidade de equipe multidisciplinar selecionar a interrupção de medicamentos ou a indicação para cirurgia, por exemplo.

As pesquisas sobre as doenças inflamatórias intestinais crescem cada vez mais e são elas que criam a base para o gerenciamento clínico, que possui como papel o de aplicar os princípios da gestão do risco ao identificar e avaliar perigos diversos. Todos os artigos e estudos citados neste trabalho auxiliaram na construção de cada vez mais evidências para tornar as tomadas de decisões mais eficientes e

direcionadas. Muito ainda é necessário para compreender o potencial inflamatório da DII e sua associação, principalmente em longo prazo, com a COVID-19.

Como estratégia amplamente incentivada, está a vacinação profilática para COVID-19, sendo que portadores de DII devem, sim, ser vacinados, embora ainda sejam necessários novos estudos e monitoramentos para avaliar a resposta imunológica dessas pessoas e a frequência de reforço da vacina para COVID-19. E, ainda que a vacinação tenha tido bons reflexos no Brasil, pensando nos números nacionais de casos e óbitos por COVID-19, as medidas de distanciamento social, o uso de máscara e higienização devem permanecer e ser reforçados, seja pela população geral ou por pessoas com DII. Pacientes imunossuprimidos e fragilizados são aconselhados a manter precauções comportamentais para minimizar a exposição à infecção, pensando que a pandemia ainda não está finalizada e que é necessário a continuidade de pesquisas para avaliação do risco e consequências reais da COVID-19 na doença inflamatória intestinal.



## 10. REFERÊNCIAS

DAMIÃO, A., et al. Diretriz sobre Retocolite Ulcerativa. **International Journal of Inflammatory Bowel Disease**. v. 5, n. 1, p. 12-16, 2019. Disponível em: DOI: <http://dx.doi.org/10.19122/2359-30832019050110-37>. Acesso em: 21 mar. 2021.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE FARMÁCIA HOSPITALAR (SBRAFH). “Cartilha de Gerenciamento de Riscos e Segurança do Paciente” do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (USP). 2010. Disponível em: <<http://www.sbrafh.org.br/site/public/temp/510f0a460507f.pdf>> Acesso em: 16/10/2021.

SAAD-HOSSNE, R., et al. Atualização em doenças inflamatórias intestinais: Conectando ciência à prática diária. GEDIIB, Fortaleza/CE, 2019. Disponível em: <[https://gediib.org.br/wp-content/uploads/2021/04/Atualizacao-emDII\\_livro\\_gediib.pdf](https://gediib.org.br/wp-content/uploads/2021/04/Atualizacao-emDII_livro_gediib.pdf)> Acesso em 21/03/2021.

PAINEL DE COVID-19 da Organização Mundial da Saúde (OMS). Disponível em: <https://covid19.who.int/>. Acesso em: 22 ago. 2021.

DVORNIKOVA, K.A., et al. “Pathogenesis of the inflammatory bowel disease in context of SARS-COV-2 infection”. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11033-021-06565-w>. Acesso em: 25 jul. 2021.

SULTAN, K., et al. “Review of inflammatory bowel disease and COVID-19”. Outubro, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7545397/pdf/WJG-26-5534.pdf> Acesso em: 27 jul. 2021.

POMPEI, Luciano de Melo. “Descritores ou palavras-chave nas bases de dados de artigos científicos”. 2010. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-546432>. Acesso em 20 abr. 2021.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE (OPAS). **Histórico da pandemia de COVID-19**. Disponível em: <<https://www.paho.org/pt/covid19/historico-da-pandemia-covid-19>> Acesso em: 22 ago. 2021.

NATURE. “COVID vaccines cut the risk of transmitting Delta — but not for long”. **Nature**, 5 October, 2021. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/d41586-021-02689-y>. Acesso em: 31 out. 2021.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). “**Boletim de Farmacovigilância nº 14**”. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/fiscalizacao-e->

[monitoramento/farmacovigilancia/boletins-de-farmacovigilancia/boletim-defarmacovigilancia-no-14.pdf](#). Acesso em: 16 out. 2021.

MAGRO, F. et al. "Inflammatory bowel disease management during the COVID-19 outbreak: The 10 do's and don'ts from the ECCO-COVID Taskforce". Jul, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7454472/>. Acesso em: 02 set. 2021.

BRENNER, E. J. et al. "Corticosteroids, But Not TNF Antagonists, Are Associated With Adverse COVID-19 Outcomes in Patients With Inflammatory Bowel Diseases: Results From an International Registry". 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7233252/>. Acesso em: 02 set. 2021.

SCRIBANO, M. L. et al. "Why Do Immunosuppressed Patients with Inflammatory Bowel Disease Not Seem to Be at a Higher Risk of COVID-19?". 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7569008/>. Acesso em: 02 set. 2021.

ALLOCCA, M. et al. "Patients with Inflammatory Bowel Disease Are Not at Increased Risk of COVID-19: A Large Multinational Cohort Study". 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7693947/>. Acesso em: 02 set. 2021.

UNGARO, R. et al. "Effect of IBD medications on COVID-19 outcomes: results from an international registry". 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8136807/>. Acesso em: 02 set. 2021.

BRAIN, O.; SATSANGI, J. "Therapeutic Decisions in Inflammatory Bowel Disease in the SARS-Cov-2 Pandemic". 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7832764/>. Acesso em: 25 set. 2021.

BARNES, A. et al. "Medication adherence and complementary therapy usage in inflammatory bowel disease patients during the coronavirus disease 2019 pandemic". Março, 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8114986/>. Acesso em: 25 set. 2021.

SURIA, C. et al. "Management of patients with Intestinal Bowel Disease and COVID- 19: A review of current evidence and future perspectives". Jun, 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8219948/>. Acesso em: 22 set. 2021.

NASS, B. et al. "Impact of the COVID-19 pandemic on inflammatory bowel disease: The role of emotional stress and social isolation". Mar. 2021.

Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/smi.3080>. Acesso em: 25 set. 2021.

GILISSEN, L. P. et al. “Neither inflammatory bowel disease nor immunosuppressants are associated with an increased risk of severe COVID-19: an observational Dutch cohort study”. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8450711/>. Acesso em: 25 set. 2021.

BENCHIMOL, E. et al. “Canadian Association of Gastroenterology Clinical Practice Guideline for Immunizations in Patients With Inflammatory Bowel Disease (IBD)—Part 1: Live Vaccines”. Agosto, 2021. Disponível em: [https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(21\)00427-3/fulltext?referrer=https%3A%2F%2Fpubmed.ncbi.nlm.nih.gov%2F](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(21)00427-3/fulltext?referrer=https%3A%2F%2Fpubmed.ncbi.nlm.nih.gov%2F). Acesso em: 25 set. 2021.

JONES, J. et al. “Canadian Association of Gastroenterology Clinical Practice Guideline for Immunizations in Patients With Inflammatory Bowel Disease (IBD)—Part 2: Inactivated Vaccines”. Agosto, 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8407486/>. Acesso em: 25 set. 2021.

PRENTICE, R. et al. “SARS-CoV-2 vaccination in patients with inflammatory bowel disease”. 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8441891/>. Acesso em: 25 set. 2021.