

## Fibrose pulmonar pós-COVID-19: uma revisão narrativa

Post COVID-19 pulmonary fibrosis: a narrative review

Fibrosis pulmonar post COVID-19: una revisión narrativa

Fernanda Caroline Correa Freitas<sup>1\*</sup>, Ana Luiza Scussulim Florindo Alcure Dias<sup>1</sup>, Antônio Marcos dos Reis Júnior<sup>1</sup>, Daniele Milagres Batista<sup>1</sup>, Jyennyffer Barral Rodrigues<sup>1</sup>, João Gabriel Leite<sup>1</sup>, Juliana Cesconetto<sup>1</sup>, Julia Hamacek Lopes da Costa<sup>1</sup>, Luiza Giordani Mileo<sup>1</sup>, Henrique de Castro Mendes<sup>1</sup>.

### RESUMO

**Objetivo:** Abordar e revisar os pontos importantes sobre a ocorrência da fibrose pulmonar em pacientes pós-COVID-19. **Revisão bibliográfica:** Recentemente, na pandemia atual de SARS-CoV-2, observou-se que pacientes acometidos pela COVID-19 podem desenvolver fibrose pulmonar, após a fase aguda da doença, com fatores de risco que incluem idade avançada, sexo masculino, tabagismo e doenças crônicas. A Fibrose Pulmonar consiste em uma proliferação fibroblástica, que gera acentuada deposição de matriz extracelular no interstício do pulmão, obliterando os espaços aéreos, podendo ocasionar alterações persistentes e perda progressiva da função pulmonar. Alguns medicamentos, incluindo corticosteroides e antifibróticos utilizados para a fibrose pulmonar idiopática, mostram-se com potencial terapêutico para a prevenção e tratamento desta complicação; o prognóstico é variável, tendo sido realizado transplante de pulmão em alguns casos. **Considerações finais:** Torna-se evidente, portanto, a necessidade de reconhecer precocemente, monitorar e tratar pacientes mais susceptíveis à fibrose pulmonar pós-COVID-19. Por se tratar da complicação recente, há a necessidade de novos estudos e terapias que visam diminuir o impacto causado pela doença.

**Palavras-chave:** Fibrose pulmonar, COVID-19, Inflamação.

### ABSTRACT

**Objective:** Research pulmonary fibrosis that affects post-COVID-19 patients, addressing important points about the disease. **Bibliographic review:** Recently, in the current SARS-CoV-2 pandemic, it was observed that patients affected by COVID-19 may develop pulmonary fibrosis after the acute phase of the disease, with risk factors including advanced age, male gender, smoking and chronic diseases. Pulmonary fibrosis consists of fibroblastic proliferation, which generates an accentuated deposition of extracellular matrix in the interstitium of the lung, obliterating the alveoli, which can cause persistent changes and progressive loss of lung function. Some drugs, including corticosteroids and antifibrotics used for idiopathic pulmonary fibrosis, show potential for the prevention and treatment of this complication; the prognosis is variable, and lung transplantation has been performed in some cases. **Final considerations:** Therefore, the need for early recognition, monitoring and treatment of patients more susceptible to post-COVID-19 pulmonary fibrosis becomes evident. Because it is a recent complication, there is a need for new studies and therapies that aim to reduce the impact caused by the disease.

**Keywords:** Pulmonary fibrosis, COVID-19, Inflammation.

### RESUMEN

**Objetivo:** Investigación sobre la fibrosis pulmonar que afecta a pacientes post-COVID-19, abordando puntos importantes sobre la enfermedad. **Revisión bibliográfica:** Recientemente, en la actual pandemia

<sup>1</sup> Instituto Metropolitano de Ensino Superior (IMES), Ipatinga - MG. \*E-mail: [fernandacarol29@hotmail.com](mailto:fernandacarol29@hotmail.com)

por SARS-CoV-2, se observó que los pacientes afectados por COVID-19 pueden desarrollar fibrosis pulmonar, luego de la fase aguda de la enfermedad, con factores de riesgo que incluyen edad avanzada, género masculino, tabaquismo y enfermedades crónicas. La fibrosis pulmonar consiste en una proliferación fibroblástica, que genera un acentuado depósito de matriz extracelular en el intersticio del pulmón, obliterando los espacios aéreos, lo que puede provocar cambios persistentes y pérdida progresiva de la función pulmonar. Algunos fármacos, incluidos los corticosteroides y antifibróticos utilizados para la fibrosis pulmonar idiopática, muestran potencial terapéutico para la prevención y tratamiento de esta complicación; el pronóstico es variable y en algunos casos se ha realizado trasplante de pulmón. **Consideraciones finales:** Por lo tanto, se hace evidente la necesidad de reconocer, monitorear y tratar tempranamente a los pacientes más susceptibles a la fibrosis pulmonar post-COVID-19. Debido a que es una complicación reciente, existe la necesidad de nuevos estudios y terapias que apuntan a reducir el impacto causado por la enfermedad.

**Palabras clave:** Fibrosis pulmonar, COVID-19, Inflamación.

## INTRODUÇÃO

Os primeiros relatos de uma pneumonia viral atípica, que viria a receber o nome *coronavirus disease 2019* (COVID-19), foram confirmados oficialmente em 31 de dezembro de 2019. Em 9 de janeiro de 2020, o patógeno responsável foi identificado como o Coronavírus 2 da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV-2), e três meses depois houve a declaração do estado de pandemia pela Organização Mundial da Saúde (OMS). Os sintomas manifestados pelos pacientes incluem febre, tosse, dispneia, mialgia ou artralgia, odinofagia, fadiga, diarreia e cefaléia (ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE (OPAS), 2020; ZHU N, et al., 2020; OMS, 2021; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021).

O diagnóstico da COVID-19 se dá por meio da correlação dos dados clínicos do paciente com os resultados de exames laboratoriais. Nesse sentido, a testagem pelo *Reverse Transcription–Polymerase Chain Reaction* (RT-PCR) em Tempo Real (RT-PCR) é considerada o “padrão-ouro” por apresentar alta sensibilidade e especificidade. Ademais, o comprometimento pulmonar pode ser confirmado por exames de imagem, como a Tomografia Computadorizada (TC) de tórax, que apresenta opacidades em vidro fosco, com ou sem consolidação e/ou linhas intralobulares visíveis (“pavimentação em mosaico”) e achados de pneumonia em organização, como o sinal do halo reverso (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS (UFMG), 2020; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021).

Atualmente, o tratamento dos pacientes com COVID-19 consiste em repouso, hidratação e manejo sintomático para os casos leves, monitorização para os moderados e hospitalização para os mais graves, com alguns pacientes necessitando tratamento na unidade de terapia intensiva. Nos pacientes graves e no contexto de cuidados críticos, podem ser utilizados medicamentos em caráter de adjuvância, como a corticoterapia, o remdesivir e, autorizados para uso em caráter emergencial, os anticorpos monoclonais bamlanivimab+etesevimab, casirivimab+imdevimab e sotrovimab, para manejo dos sintomas e eliminação viral (NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH (NIH), 2021).

No que se refere aos pacientes graves de COVID-19, observam-se complicações, como fenômenos tromboembólicos, miocardite com arritmias cardíacas e redução da função sistólica, comprometimento cognitivo (“*brain fog*”), encefalopatia aguda, fadiga, ansiedade, hiperglicemia e alterações nos níveis de enzimas hepáticas. Posteriormente, há a possibilidade de o indivíduo apresentar complicações pulmonares, em que se destaca a doença intersticial pós-COVID, com Fibrose Pulmonar (FP) em alguns casos (OPAS, 2020; LECHOWICZ K, et al., 2020; MONTANI D, et al. 2021; KOROMPOKI E, et al., 2021; BAZDYREV E, et al., 2021).

Outrossim, a FP pós-COVID-19 se apresenta com proliferação fibroblástica, obliteração de espaços aéreos e alterações fibróticas à TC de tórax, incluindo o padrão de faveolamento, achados similares aos da Fibrose Pulmonar Idiopática (FPI). Nessa perspectiva, o percentual de recuperação dos danos pulmonares após a infecção é de 50% nos primeiros 6 meses após a hospitalização e de 75% no período de 9 meses.

Estima-se que, após este tempo, cerca de 30% dos pacientes ainda manifestam algumas sequelas, e aproximadamente um terço deste grupo apresenta dano pulmonar fibrótico importante (GEORGE PM, et al., 2020; OJO OS, et al., 2020; MEYER NJ, et al., 2021; ZAKI MM, et al., 2021; BAZDYREV E, et al., 2021).

O presente artigo teve como objetivo abordar estudos na literatura científica e revisar os pontos importantes a respeito da Fibrose Pulmonar que se desenvolve em pacientes pós-COVID-19. Entre os aspectos abordados, foi dada ênfase aos fatores de risco, à fisiopatologia e manifestações clínicas, sendo revisados aspectos também relacionados ao diagnóstico, tratamento e prognóstico.

## REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### Fibrose pulmonar

A COVID-19 é causada pelo SARS-CoV-2 e trata-se de uma infecção multissistêmica que pode cursar com diversas repercussões clínicas nos pacientes acometidos. Entre as consequências geradas desse vírus, encontra-se o acometimento do sistema respiratório, no qual os pacientes podem apresentar diversas formas de comprometimento intersticial pulmonar, alterações da função pulmonar; a lesão pulmonar em forma de fibrose é abordada pela presente revisão (WILLI S, et al., 2021).

Entende-se a fibrose pulmonar como uma deposição maciça de matriz extracelular (ECM) no interstício dos pulmões associada à destruição do parênquima pulmonar, ocasionando perda de função pulmonar (JOHN AE, et al., 2021). A fibrose pulmonar pós-COVID, para alguns autores, foi definida como qualquer condição semelhante à fibrose, visto que a caracterização de irreversibilidade do quadro ainda não está bem esclarecida. Ademais, alterações compatíveis com fibrose estiveram presentes em 56% dos pacientes que apresentaram quadro sintomatológico moderado de COVID-19 e em 71% dos pacientes com manifestações graves, 3 meses após a reabilitação da doença (BAZDYREV E, et al., 2021).

Ressalta-se que durante a fase aguda da COVID-19, as lesões pulmonares podem ocasionar alterações nas trocas gasosas e na mecânica ventilatória. Dessa maneira, a suplementação com oxigênio é realizada, até que o paciente consiga se restabelecer do desequilíbrio causado pela resposta imune ao vírus SARS-CoV-2. Por outro lado, durante a fase crônica da doença, a redução da complacência pulmonar associada a um aumento da inflamação são os mecanismos relacionados ao desenvolvimento de fibrose (TANNI SE, et al., 2021). É válido salientar, ainda, que os mecanismos moleculares relacionados à fibrose pulmonar seguem pouco conhecidos (WANG Y, et al., 2021).

Sendo assim, ainda são necessários estudos prospectivos para verificar o grau de morbidade populacional e as consequências das manifestações clínicas induzidas pela COVID-19, incluindo a fibrose pulmonar (JOHN AE, et al., 2021). Além de tudo, há um grande número de pacientes pós-COVID-19 sendo acompanhados, com o intuito de identificar possíveis complicações do sistema respiratório e outros órgãos. Dessa maneira, é essencial a formulação de protocolos de acordo com a realidade de cada país, contendo as informações sobre a monitorização dos pacientes (FONSECA A, et al., 2021).

### Fatores de risco

Desde a emergência da pandemia de COVID-19, os estudos clínicos realizados demonstraram os fatores de risco para doença mais grave e para a mortalidade. No tocante ao desenvolvimento de FP, também foram avaliados os possíveis fatores de risco para o seu desenvolvimento. De acordo com estudos divulgados em diversos países, há dados de que pacientes mais velhos, do sexo masculino, tabagistas e que apresentam comorbidades (como por exemplo diabetes, obesidade, doenças cardiovasculares e vasculares) estejam mais propensos à maior gravidade e ao desenvolvimento de fibrose pulmonar (TANNI SE, et al., 2021). Salienta-se, ainda, que a história prévia de doenças respiratórias crônicas, doenças hepáticas, patologias que cursam com redução da função renal, doenças neurológicas e neoplasias hematológicas também foram documentadas na indução de quadros complicados e aumento da mortalidade por COVID-19 (JOHN AE, et al., 2021).

Compreende-se que é mister a identificação de marcadores e biomarcadores capazes de prever o desenvolvimento de fibrose pulmonar pós-COVID-19. Nesse viés, estudos retrospectivos chineses

observaram que níveis mais elevados de marcadores inflamatórios, como a Proteína C Reativa (PCR), interleucina-6 (IL-6), Desidrogenase Láctica (LDH) sérica e dímero D seriam sinais preditores de fibrose pulmonar no seguimento por tomografias. Além disso, a linfopenia também apresenta-se como marcador laboratorial de alta prevalência no grupo fibrótico e que níveis mais reduzidos no plasma de interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) estariam relacionados a um maior risco de fibrose pulmonar pós-COVID-19 em outro estudo (TANNI SE, et al., 2021).

Além do mais, tem-se a estadia prolongada na UTI e a duração estendida na ventilação mecânica invasiva também como fatores de risco para o desenvolvimento de fibrose pulmonar (RAI DK, et al., 2020). Nesse sentido, estes pacientes podem desenvolver uma fraqueza muscular adquirida pelo tempo prolongado na UTI, evoluindo com limitações funcionais, além da necessidade de reabilitação pulmonar ainda no leito e com tratamento continuado após alta (SANTANA AV, et al., 2021).

Portanto, na primeira avaliação do paciente com COVID-19 já se deve identificar comorbidades como hipertensão, diabetes, calcular o IMC, entre outros fatores de risco cruciais no processo de identificação dos pacientes que possam necessitar de internação e suporte respiratório; este acompanhamento já pode ser iniciado na atenção primária, com monitoramento de sintomas e verificação de glicemia, entre outros parâmetros (SUDRE CH, et al., 2021).

### **Fisiopatologia**

O vírus SARS-CoV-2 pertence ao gênero beta coronavírus e é considerado uma das formas mais virulentas da família Coronaviridae, sendo capaz de causar a Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG). O agente etiológico da COVID-19 apresenta em seu material genético RNA de fita simples circundado por uma cápsula lipoproteica, que facilmente se liga à Enzima Conversora de Angiotensina tipo 2 (ECA2), expressa na superfície de diversas células do corpo como no epitélio do sistema respiratório, facilitando a entrada do patógeno no organismo humano (NOGUEIRA TL, et al., 2021).

Primeiramente, a entrada viral do SARS-CoV-2 no organismo humano é mediada pela ECA2, altamente expressa no epitélio nasal, e por outras diversas proteínas, como Catepsina L1, CD147 e GRP78. O Domínio de Ligação ao Receptor (RBD) do SARS-CoV-2 é encontrado dentro da subunidade S1 da proteína S (spike). Após a ligação do RBD à ECA2, a proteína S1 é ativada por clivagem proteolítica mediada pela Serinoprotease Transmembrana II Humana (TMPRSS2), o que facilita a fusão das membranas virais e celulares, permitindo a entrada viral. Além disso, o vírus pode infectar as células humanas por meio de endossomos (PAULA CBV, et al., 2022).

Após a invasão viral, diversas microinjúrias ocorrem no epitélio alveolar, incluindo lesões nas Células Epiteliais Alveolares Tipo II (ATII), também conhecidas como Pneumócitos tipo II. Essas células são responsáveis pela produção e secreção de surfactante, que é crucial para a normalidade da função alveolar. Em resposta à lesão, o epitélio alveolar libera uma variedade de mediadores solúveis, citocinas inflamatórias e fatores de pró-remodelação (JOHN AE, et al., 2021).

A patogênese do desenvolvimento da fibrose pós-COVID-19 ainda é incompletamente entendida. Como fatores de risco para o desenvolvimento da fibrose pulmonar, alguns autores encontraram a presença de níveis plasmáticos maiores de Interleucina 1 Alfa (IL1- $\alpha$ ) e de Fator de Crescimento Transformador Beta (TGF- $\beta$ ), e níveis mais baixos de Interferon Beta (IFN- $\beta$ ). A TGF- $\beta$  já foi proposta há longo tempo como uma molécula chave no desenvolvimento de fibrose pulmonar (COLARUSSO C, et al., 2021).

Estudos demonstraram a presença de dois fenótipos de fibrose pulmonar pós-COVID-19. O primeiro refere-se à SRAG relacionada ao COVID-19, e é caracterizado pelo padrão histopatológico clássico do Dano Alveolar Difuso (DAD) fibrótico. Nesse fenótipo, a primeira fase da DAD é exsudativa, com formação de membranas hialinas, e com intensa inflamação alveolar. A segunda fase, proliferativa, é caracterizada pela proliferação fibroblástica e miofibroblástica e pela deposição de matriz extracelular, resultando em fibrose com a contribuição adicional da metaplasia escamosa. Já o segundo fenótipo é o de fibrose pós-COVID-19, em que as alterações intersticiais pulmonares evoluem para fibrose na ausência de SRAG/DAD prévia, podendo ocorrer em variados graus de gravidade da doença inicial, e com possibilidade de evolução para fibrose progressiva (KOSTOPANAGIOTOU K, et al., 2022).

Em suma, acredita-se que a infecção viral pode terminar por estimular vias pró-fibróticas por meio da alteração do equilíbrio do sistema renina-angiotensina e pela ativação de fatores de crescimento, entre eles o TGF- $\beta$ . Após a proliferação fibroblástica e miofibroblástica, potencializada pela injúria direta das células e ativação inflamatória, ocorre a evolução para a fase fibrótica, tanto na apresentação aguda, quando há DAD fibrótico no contexto de SRAG, quanto no desenvolvimento de fibrose progressiva após a fase inicial da doença (KING CS, et al., 2022).

### Manifestações clínicas

A FP se apresenta com os seguintes sintomas: tosse seca, dispneia e fadiga, e em alguns casos pode acontecer perda de peso e a condição física se deteriorar. A longo prazo, a capacidade de difusão reduzida do monóxido de carbono e um padrão restritivo na espirometria são as anormalidades funcionais mais comuns que podem ser encontradas. Nessa conjuntura, um estudo retrospectivo realizado no Hospital Zhongnan da Universidade de Wuhan, na China, dividiu os pacientes com SARS-COV-2 em dois grupos, de acordo com as evidências de FP em sua última TC, e o acompanhamento mostrou que clinicamente os pacientes do grupo com essa doença apresentaram dispneia e frequência respiratória mais alta em comparação ao grupo sem alterações tomográficas. Logo, foi possível observar que os pacientes com evidência de fibrose após a alta apresentaram pior função pulmonar no momento do início da doença (GEORGE PM, et al., 2020).

O estudo de Rai DK et al. (2020) avaliou 143 pacientes, para identificar os sintomas persistentes após a recuperação de COVID-19 e alta hospitalar. Esse grupo foi avaliado aproximadamente 60,3 dias após o início dos sintomas e no momento da avaliação apenas 12,6% dos pacientes estavam completamente livres de qualquer sintoma relacionado ao SARS-COV-2, enquanto 32% tinham 1 ou 2 sintomas e 55% tinham 3 ou mais. Aliás, observou-se que nenhum dos pacientes apresentou febre ou quaisquer sinais de doença aguda, 44,1% obtiveram piora na qualidade de vida e descobriram que o sintoma mais comum persistente após a alta hospitalar foi fadiga (53,1%), dispneia (43,4%), dor nas articulações (27,3%) e dor torácica (21,7%).

De acordo com Bazdyrev E, et al. (2021), apesar da probabilidade de desenvolver FP pós-COVID-19 ser maior em pacientes da Terapia Intensiva (TI), há casos relatados em indivíduos que não necessitaram de ventilação mecânica. Nesse cenário, um estudo com 5 pessoas acometidas, foi constatado que elas tiveram sintomas brandos ou eram assintomáticas, e os sintomas de tosse intermitente, dispneia e fadiga persistente 4 a 8 semanas após o diagnóstico de COVID-19 eram consistentes com os padrões de doença pulmonar observados em TC do tórax.

### Diagnóstico

Em vários estudos publicados até o momento, os achados tomográficos da pneumonia por COVID-19 foram semelhantes, como opacidades em vidro fosco (aumento da densidade do parênquima pulmonar com a preservação das marcas broncopulmonares) subpleurais, consolidações focais, opacidades mistas e sinal do halo reverso, com um acometimento bilateral e multifocal, de distribuição periférica com predomínio nos campos pulmonares médios, inferiores e posteriores. Dessa maneira, essas alterações podem ser observadas em mais de 70% dos indivíduos hospitalizados (ARAÚJO-FILHO JAB, et al., 2020; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021; ZAKI MM, et al., 2021).

Sabe-se que nos pacientes em fases avançadas da doença foi possível observar o espessamento septal e alterações reticulares sobrepostas às alterações alveolares, o que reflete um acometimento intersticial pulmonar. Nesse cenário, um estudo realizado em Wuhan, na China, demonstrou que a presença de um padrão reticular associado a bronquiectasias de tração e espessamento interlobular ou septal irregular por volta da terceira semana de doença é muito sugestivo de desenvolvimento de fibrose pulmonar nos sobreviventes. Dessa forma, é evidente que mesmo após a recuperação, essas alterações radiológicas, em alguns casos, podem não sofrer resolução completa e evoluir para uma forma pulmonar residual, o que deixa sequelas potencialmente graves, como exemplo a Fibrose Pulmonar (ARAÚJO-FILHO JAB, et al., 2020; GEORGE PM, et al., 2020; LAFOND E, et al., 2021; RAI DK, et al., 2020).



Como mencionado por George PM, et al. (2020), pacientes que tiveram pneumonia grave por COVID-19, se dentro de 4 a 6 semanas após a alta hospitalar apresentarem sintomas respiratórios persistentes, novos ou progressivos, devem realizar radiografia de tórax, teste completo de função pulmonar, teste de caminhada com avaliação da saturação de oxigênio, ecocardiograma, e colher amostra de expectoração para análise microbiológica. Além do mais, nos pacientes que apresentem alterações radiológicas significativas ou qualquer déficit funcional nos demais exames, será necessário prosseguir a investigação com uma tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) e uma angiografia pulmonar por TC. Então, os pacientes com evidências de DPI, como a FP, deverão ser encaminhados aos serviços regionais especializados.

### **Tratamento**

A FP relacionada à COVID-19 foi caracterizada por proliferação de fibroblastos e obliteração do espaço aéreo. Desse modo, este padrão pode ser semelhante ao da FPI (ZAKI MM, et al., 2021). Conforme George PM, et al. (2020), muitos dos medicamentos antifibróticos atuais e emergentes podem ter potencial terapêutico para tratar o quadro grave da doença e prevenir as consequências fibróticas a longo prazo.

Destaca-se que a FPI provoca um declínio da função pulmonar, levando à insuficiência respiratória e eventualmente à morte. Assim, uma grande proporção de pacientes com esta doença é tratada com um dos dois antifibróticos disponíveis, pirfenidona e nintedanibe, que se mostraram eficazes para reduzir a taxa de declínio da função pulmonar em cerca de 50%. Dessa forma, essas terapias são amplamente consideradas para melhorar a expectativa de vida, sendo que a pirfenidona é uma piridona com um mecanismo de ação pouco conhecido e o nintedanibe é um inibidor da tirosina quinase (GEORGE PM, et al., 2020).

Não se deve ter pressa para o uso de antifibróticos quando se trata da doença intersticial pós-COVID-19, tendo em vista que principalmente nos primeiros 3 meses há uma possibilidade de regressão. O uso de nintedanib ou pirfenidona deve ser considerado na evidência de evolução para fibrose, com o uso de monitorização funcional e radiológica objetiva. Aguardam-se resultados de estudos em andamento destes medicamentos, assim como estudos que avaliam o uso concomitante de antifibróticos e corticosteroides (ESENDAĞLI D, et al., 2021).

Ademais, a eficácia dos corticosteroides foi comprovada na fase aguda da doença pulmonar hipoxêmica pelo SARS-Cov-2; a corticoterapia também é o tratamento de primeira linha da pneumonia em organização criptogênica ou secundária, e, portanto, tem potencial de eficácia também na fase subaguda e crônica da doença pulmonar intersticial na fibrose pós-COVID-19. No entanto, as evidências nesta área ainda são insuficientes e estão em andamento. Aliás, alguns estudos sugeriram o uso de prednisolona 20 a 30 mg/dia na presença de opacidades em vidro fosco para a prevenção de fibrose pulmonar, mantido até a melhora radiológica (ESENDAĞLI D, et al., 2021).

Como descrito por Yim J, et al. (2021), os medicamentos para doenças pulmonares testados em ensaios clínicos para COVID-19, além dos corticoides, consistem em: Inibidores de CD147, Heparina de baixo peso molecular, Montelukaste, Inibidores da fosfodiesterase, Remdesivir, Cloroquina, Hidroxicloroquina e Inibidores duplos de BTK/ITK, alguns deles já comprovadamente ineficazes. Além disso, abordagens não farmacológicas também têm sido investigadas, como oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO), a qual pode melhorar a troca gasosa e aliviar o uso de ventilação na síndrome do desconforto respiratório agudo, e o uso de terapia com células tronco, já que a sua capacidade imunomoduladora poderia reduzir a tempestade de citocinas e prevenir o desequilíbrio de células T causado pela infecção pelo novo coronavírus.

Como explorado por Bazdyrev E, et al. (2021), há estudos experimentais em andamento do uso de Treamid, que, de acordo com dados pré-clínicos, poderia suprimir a eficiência da inflamação e restaurar a capacidade de difusão dos pulmões. Outrossim, o uso de colágeno intramuscular está em avaliação pois poderia reduzir a tempestade de citocinas e estimular a supressão da fibrose.

Todavia, para Bharat A, et al. (2020), alguns pacientes com COVID-19 grave desenvolvem uma doença pulmonar fibrótica irreversível, para a qual o transplante é provavelmente a sua única opção de sobrevivência. O

transplante nestes casos deverá ser bilateral e só deve ser considerado quando haver decorrido tempo suficiente para excluir uma possível recuperação pulmonar espontânea, ou seja, normalmente após 4 a 6 semanas de ventilação mecânica, na ausência de complicações graves que necessitem de transplante precoce, e os pacientes devem ser envolvidos na decisão sempre que possível.

Dessarte, diversos tratamentos utilizados em outras doenças estão sendo testados em ensaios clínicos, com potencial para o uso na Covid-19. Contudo, mesmo em tratamentos previamente aprovados, dosagem, segurança e eficácia para pacientes com COVID-19 devem ser claramente identificados. Dessa maneira, ensaios clínicos com populações maiores e períodos mais longos são necessários para verificar a eficácia e a segurança (YIM J, et al., 2021).

### Prognóstico

Segundo Vasarmidi E, et al. (2020), estudos demonstraram que a fibrose pulmonar progressiva pode ser uma causa de mortalidade em uma proporção substancial de pacientes com SDRA, sendo que mesmo graus relativamente pequenos de fibrose residual podem resultar em morbimortalidade consideráveis em pacientes mais velhos que sofrem de COVID-19. Em contrapartida, uma proporção considerável de sobreviventes experimentará comprometimento da função pulmonar a longo prazo e anormalidades radiográficas sugestivas de fibrose pulmonar. A extensão da reticulação na tomografia computadorizada se correlaciona com medidas de qualidade de vida e função pulmonar que indicam um padrão de restrição. Adicionalmente, indivíduos que sofrem desse transtorno podem perder sua capacidade laborativa, e ver sua qualidade de vida regredir sistematicamente.

### CONSIDERAÇÕES FINAIS

Por meio da análise bibliográfica, ficam evidentes as consequências causadas pela fibrose pulmonar pós-infecção pelo vírus SARS-CoV-2, influenciando drasticamente a morbimortalidade dos pacientes. A formação de cicatrizes no parênquima pulmonar acarreta perda funcional progressiva. Há várias alternativas terapêuticas em estudo, farmacológicas e intervencionais, como o uso de equipamentos auxiliares à oxigenação e transplante pulmonar em casos mais graves. Por se tratar de uma complicação grave da COVID-19 e comprometedora da qualidade de vida do indivíduo acometido, deve-se ainda reforçar as medidas sanitárias no combate à doença, de modo a limitar o contágio e atuar na prevenção de consequências adversas. Ademais, em se tratando de uma doença nova, assim como suas complicações, é fundamental a realização de mais estudos para avaliação de causas, fatores de risco, progressão, opções terapêuticas e prognóstico, de modo a permitir o melhor manejo desta condição.

### REFERÊNCIAS

1. ARAÚJO-FILHO JAB, et al. Pneumonia por COVID-19: qual o papel da imagem no diagnóstico?. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 2020; 46(2): e20200114.
2. BAZDYREV E, et al. Lung Fibrosis after COVID-19: Treatment Prospects. *Pharmaceuticals*, 2021; 14(8): 807.
3. BHARAT A, et al. Lung transplantation for patients with severe COVID-19. *Science Translational Medicine*, 2020; 12(574): eabe4282
4. COLARUSSO C, et al. Post-COVID-19 patients who develop lung fibrotic-like changes have lower circulating levels of IFN- $\beta$  but higher levels of IL-1 $\alpha$  and TGF- $\beta$ . *Biomedicine*, 2021; 9(1): 1931.
5. ESENDAĞLI D, et al. Post-COVID syndrome: pulmonary complications. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 2021; 51(SI-1): 3359-3371.
6. FONSECA A, et al. Avaliação da função pulmonar em pacientes pós-COVID-19-quando e como devemos realizá-la?. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 2021; 47(3): e20210065.
7. GEORGE PM, et al. Pulmonary fibrosis and COVID-19: the potential role for antifibrotic therapy. *The Lancet Respiratory Medicine*, 2020; 8(8): 807-815.
8. GEORGE PM, et al. Respiratory follow-up of patients with COVID-19 pneumonia. *Thorax*, 2020; 75(11): 1009-1016.
9. JOHN AE, et al. COVID-19 and pulmonary fibrosis: A potential role for lung epithelial cells and fibroblasts. *Immunological Reviews*, 2021; 302(1): 228-240.
10. KING CS, et al. Lung transplantation for patients with COVID-19. *Chest*, 2022; 161(1): 169-178.

11. KOROMPOKI E, et al. Epidemiology and organ specific sequelae of post-acute COVID19: A Narrative review. *Journal of Infection*, 2021; 83(1): 1-16.
12. KOSTOPANAGIOTOU K, et al. COVID-19-related end stage lung disease: two distinct phenotypes. *Annals of Medicine*, 2022; 54(1): 588-590.
13. LAFOND E, et al. Care of the post coronavirus disease 2019 patient. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, 2021; 27(3): 199-204.
14. LECHOWICZ K, et al. COVID-19: The Potential Treatment of Pulmonary Fibrosis Associated with SARS-CoV-2 Infection. *Journal of Clinical Medicine*, 2020; 9(6):1917.
15. MEYER NJ, et al. Acute respiratory distress syndrome. *The Lancet*, 2021; 398(10300): 622-637.
16. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Diagnóstico. 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus/diagnostico>. Acessado em: 14 de agosto de 2021.
17. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Painel Coronavírus. 2021. Disponível em: <https://covid.saude.gov.br/>. Acessado em: 26 de outubro de 2021.
18. MONTANI D, et al. Multidisciplinary approach for post-acute COVID-19 syndrome: time to break down the walls. *European Respiratory Journal*. 2021; 58(1): 2101090.
19. NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH (NIH). Coronavirus disease 2019 (COVID-19) treatment guidelines. 2021. Disponível em: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/about-the-guidelines/whats-new/>. Acessado em: 4 de agosto de 2021.
20. NOGUEIRA TL, et al. Pós covid-19: as sequelas deixadas pelo Sars-Cov-2 e o impacto na vida das pessoas acometidas. *Archives of Health*, 2021; 2(2): 457-471.
21. OJO OS, et al. Pulmonary fibrosis in COVID-19 survivors: predictive factors and risk reduction strategies. *Pulmonary Medicine*, 2020; 2020(1):1-10.
22. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). Timeline: WHO's COVID-19 response. 2021. Disponível em: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/interactive-timeline>. Acessado em: 14 de setembro de 2021.
23. ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE (OPAS). Alerta Epidemiológico – complicações e sequelas da COVID-19. 2020. Disponível em: <https://www.paho.org/bra/dmdocuments/covid-19-materiais-de-comunicacao-1/Alerta%20epidemiologico%20-%20Complicacoes%20e%20sequelas%20da%20COVID-19.pdf>. Acessado em: 14 de setembro de 2021.
24. PAULA CBV, et al. COVID-19: immunohistochemical analysis of TGF- $\beta$  signaling pathways in pulmonary fibrosis. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022; 23(1): 168.
25. RAI DK, et al. Post covid 19 pulmonary fibrosis. Is it real threat?. *Indian Journal of Tuberculosis*, 2021; 68(3): 330-333.
26. SANTANA AV, et al. Pulmonary rehabilitation after COVID-19. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 2021; 47(1): e20210034.
27. SUDRE CH, et al. Symptom clusters in COVID-19: a potential clinical prediction tool from the COVID Symptom Study app. *Science Advances*, 2021; 7(12): eabd4177.
28. TANNI SE, et al. Pulmonary fibrosis secondary to COVID-19: a narrative review. *Expert Review of Respiratory Medicine*, 2021; 15(6): 791-813.
29. UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS (UFMG). RT-PCR ou sorológico? Entenda as diferenças entre os testes para a COVID-19. 2020. Disponível em: <https://www.medicina.ufmg.br/rt-pcr-ou-sorologico-entenda-as-diferencas-entre-os-testes-para-a-covid-19/>. Acessado em: 23 de junho de 2021.
30. VASARMIDI E, et al. Pulmonary fibrosis in the aftermath of the COVID-19 era (Review). *Experimental and Therapeutic Medicine*, 2020; 20(3): 2557-2560.
31. VEHAR S, et al. Post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection: Caring for the 'long-haulers'. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 2021; 88(5): 267-272.
32. WANG Y, et al. MBD2 serves as a viable target against pulmonary fibrosis by inhibiting macrophage M2 program. *Science Advances*, 2021; 7(1): eabb6075.
33. WIGÉN J, et al. Converging pathways in pulmonary fibrosis and Covid-19 – The fibrotic link to disease severity. *Respiratory Medicine: X*, 2020; 2(1): 100023.
34. WILLI S, et al. COVID-19 sequelae in adults aged less than 50 years: a systematic review. *Travel Medicine and Infectious Diseases*, 2021; 40(1): 101995.
35. YIM J, et al. COVID-19 and pulmonary fibrosis: therapeutics in clinical trials, repurposing, and potential development. *Archives of Pharmacal Research*, 2021; 44(5): 499-513.
36. ZAKI MM. et al. Cell therapy strategies for COVID-19: current approaches and potential applications. *Science Advances*, 2021; 7(33): e5995.
37. ZHU N, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *New England Journal of Medicine*, 2020; 382(8): 727-733.