

Kauany dos Santos Assunção¹ | Victoria Maria Novais Nogueira² | Katia de Miranda Avena³ |
Gilmara Vasconcelos de Sousa⁴

MECANISMOS TROMBÓTICOS ASSOCIADOS AO COVID-19: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

THROMBOTIC MECHANISMS ASSOCIATED WITH COVID-19: A SYSTEMATIC REVIEW

MECANISMOS TROMBÓTICOS ASOCIADOS AL COVID-19: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA

RESUMO

O rápido avanço do estado pandêmico provocado pela COVID-19 alcançou proporções alarmantes em todo o mundo, apresentando uma ampla variedade de manifestações clínicas. Essa disseminação e a diversidade de quadros clínicos estão associadas a diversos fatores, incluindo a alta mutabilidade do vírus e sua elevada infectividade, bem como os elementos relacionados ao hospedeiro, que contribuem para uma taxa de mortalidade significativamente elevada em pacientes com fatores de risco. Ademais, estudos têm evidenciado que existe uma correlação significativa entre a COVID-19 e os mecanismos inflamatórios sistêmicos. Esses processos desencadeiam um estado de hipercoagulabilidade, resultando em uma exacerbada propensão a eventos trombóticos. Diante disso, o presente estudo tem como objetivo descrever os efeitos trombóticos associados ao COVID-19 e os mecanismos fisiopatológicos envolvidos nesses processos, estabelecendo os mecanismos celulares/imunológicos mediados pelo SARS-CoV-2, responsáveis pela hipercoagulabilidade em pacientes adultos com a doença. Foi realizada uma revisão sistemática através das bases de dados Pubmed e Scielo, utilizando os descritores 'COVID-19'; 'Thrombosis'; 'Thrombotic events'; 'Hypercoagulability'; e seus correlatos em português e espanhol. Considerou-se como desfechos de interesse as alterações de hipercoagulabilidade causadas pela infecção da COVID-19, assim como suas repercussões e seus mecanismos fisiopatológicos. Foram identificados 149 artigos, dos quais apenas cinco atenderam aos critérios de elegibilidade estabelecidos. Esses estudos revelaram que o SARS-CoV-2 desencadeia uma resposta imunológica exacerbada em pacientes gravemente afetados, enquanto simultaneamente exerce um impacto direto no endotélio dos vasos sanguíneos. Essa conjunção de eventos resulta em uma tempestade de citocinas inflamatórias, que, por sua vez, promovem uma disfunção endotelial e ativam o sistema de coagulação, aumentando o risco de trombose microvascular e, em estágios posteriores, trombose de grandes vasos.

Palavras-chaves: COVID-19. Trombose. Hipercoagulabilidade.

ABSTRACT

The rapid advancement of the pandemic caused by COVID-19 has reached alarming proportions around the world, presenting a wide variety of clinical manifestations. This spread and the diversity of clinical conditions are associated with several factors, including the high mutability of the virus and its high infectivity, as well as host-related elements, which contribute to a significantly high mortality rate in patients with risk factors. Furthermore, studies have shown that there is a significant correlation between COVID-19 and systemic inflammatory mechanisms. These processes trigger a state of hypercoagulability, resulting in an exacerbated propensity for thrombotic events. Therefore, the present study aims to describe the thrombotic effects associated with COVID-19 and the pathophysiological mechanisms involved in these processes, establishing the cellular/immunological mechanisms mediated by SARS-CoV-2, responsible for hypercoagulability in adult patients with the disease. A systematic review was carried out through the Pubmed and Scielo databases, using the descriptors COVID-19, Thrombosis, Thrombotic events, Hypercoagulability and its counterparts in Portuguese and Spanish. The outcomes of interest were considered to be hypercoagulability changes caused by COVID-19 infection, as well as its repercussions and pathophysiological mechanisms. 149 articles were identified, of which only five met the established eligibility criteria. These studies revealed that SARS-CoV-2 triggers an exacerbated immune response in severely affected patients, while simultaneously exerting a direct impact on the endothelium of blood vessels. This conjunction of events results in a storm of inflammatory cytokines, which, in turn, promote endothelial dysfunction and activate the coagulation system, increasing the risk of microvascular thrombosis and, in later stages, thrombosis of large vessels.

Keywords: COVID-19. Thrombosis. Hypercoagulability.

RESUMEN

El rápido avance de la pandemia provocada por el COVID-19 ha alcanzado proporciones alarmantes en todo el mundo, presentando una amplia variedad de manifestaciones clínicas. Esta propagación y la diversidad de condiciones clínicas están asociadas con varios factores, incluida la alta mutabilidad del virus y su alta infectividad, así como elementos relacionados con el huésped, que contribuyen a una tasa de mortalidad significativamente alta en pacientes con factores de riesgo. Además, los estudios han demostrado que existe una correlación significativa entre COVID-19 y los mecanismos inflamatorios sistémicos. Estos procesos desencadenan un estado de hipercoagulabilidad, lo que resulta en una propensión exacerbada a eventos trombóticos. Por tanto, el presente estudio tiene como objetivo describir los efectos trombóticos asociados al COVID-19 y los mecanismos fisiopatológicos implicados en estos procesos, estableciendo los mecanismos celulares/inmunológicos mediados por el SARS-CoV-2, responsables de la hipercoagulabilidad en pacientes adultos con la enfermedad. Se realizó una revisión sistemática a través de las bases de datos Pubmed y Scielo, utilizando los descriptores 'COVID-19'; 'Trombosis'; 'Eventos trombóticos'; 'Hipercoagulabilidad'; y sus homólogos en portugués y español. Se consideraron desenlaces de interés los cambios de hipercoagulabilidad provocados por la infección por COVID-19, así como sus repercusiones y mecanismos fisiopatológicos. Se identificaron 149 artículos, de los cuales sólo cinco cumplieron con los criterios de elegibilidad establecidos. Estos estudios revelaron que el SARS-CoV-2 desencadena una respuesta inmune exacerbada en pacientes gravemente afectados, al mismo tiempo que ejerce un impacto directo sobre el endotelio de los vasos sanguíneos. Esta conjunción de eventos da como resultado una tormenta de citocinas inflamatorias que, a su vez, promueven la disfunción endotelial y activan el sistema de coagulación, aumentando el riesgo de trombosis microvascular y, en etapas posteriores, trombosis de grandes vasos.

Palabras clave: COVID-19. Trombosis. Hipercoagulabilidad.

INTRODUÇÃO

O vírus SARS-CoV-2 surgiu inicialmente em Wuhan, China, no final de 2019, desencadeando a pandemia da COVID-19, que foi oficialmente declarada pela Organização Mundial da Saúde em 11 de março de 2020 (RODRÍGUEZ *et al*, 2020; WIERSINGA *et al*, 2020). A rápida disseminação do vírus causou danos em escala internacional. A gravidade epidemiológica e clínica dessa pandemia baseia-se em quatro fatores principais: alta taxa de transmissão respiratória, elevada letalidade em grupos específicos, exacerbada demanda por terapia intensiva e ventilação mecânica, e a ausência de tratamentos específicos e vacinas (MESQUITA *et al*, 2020).

Estudos têm evidenciado uma forte associação entre a infecção por COVID-19 e um estado de hipercoagulabilidade (BARROS *et al*, 2020; NASCIMENTO *et al*, 2020; ORSINI *et al*, 2020). Esse estado é impulsionado pela resposta hiperinflamatória descontrolada, ativação plaquetária e disfunção endotelial desencadeados pelos mecanismos imunológicos ativados pelo SARS-CoV-2. Como consequência, eventos trombóticos exacerbados dão a esse quadro infeccioso um aumento substancial da gravidade e da mortalidade da doença (BARROS *et al*, 2020).

A análise aprofundada dos elementos que sustentam o estado de hipercoagulação induzido pelos mecanismos de virulência do SARS-CoV-2 desempenha um papel fundamental para a compreensão da associação da doença com um quadro clínico mais crítico e com maior risco de complicações trombóticas e hemorrágicas (AL-SAMKARI *et al*, 2020). Nesse sentido, o objetivo deste estudo é descrever os efeitos trombóticos associados ao COVID-19 e os mecanismos fisiopatológicos envolvidos nesses processos, estabelecendo os mecanismos celulares/imunológicos mediados pelo SARS-CoV-2, responsáveis pela hipercoagulabilidade em pacientes adultos com a doença.

MATERIAIS E MÉTODOS

Este artigo constitui uma revisão sistemática de literatura, que seguiu as orientações propostas no checklist *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* – PRISMA (MOHER *et al*, 2015).

O levantamento dos artigos científicos foi realizado na Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos (PubMed) e na *Scientific Electronic Library Online* (SciELO). Com base nos descritores em Saúde (DECs e MeSH), foram estabelecidas como palavras-chave: 'COVID-19'; 'Thrombosis'; 'Thrombotic events'; 'Hypercoagulability'; e seus correlatos na língua portuguesa e espanhola.

O cruzamento entre os descritores foi realizado da seguinte forma na PubMed: 'COVID-19" AND 'Thrombosis"; 'COVID-19" AND 'Thrombotic events"; e 'COVID-19" AND 'Hypercoagulability". Essa estratégia de busca foi adaptada para a SciELO. A última atualização ocorreu em 30 de setembro de 2022.

Foram incluídos no estudo relatos de casos, estudos observacionais, livros e documentos publicados nos anos de 2020-2021. Os critérios de exclusão englobaram textos que abordassem gestantes, indivíduos que receberam pelo menos uma dose da vacina contra a COVID-19 e pacientes com coagulopatias conhecidas ou em uso de medicações antiplaquetárias.

As variáveis de interesse deste estudo abrangeram: alterações trombóticas, endoteliais, imunológicas, celulares e de hipercoagulação causadas pela infecção do SARS-CoV-2; repercussões e os mecanismos fisiopatológicos envolvidos em cada processo da infecção pela COVID-19.

Após a identificação dos estudos, procedeu-se à avaliação crítica dos mesmos. Este processo englobou a análise dos títulos e resumos dos estudos identificados, conduzida de forma independente por dois revisores. Nessa fase inicial, foram excluídos aqueles estudos que não se alinhavam com os objetivos desta revisão. Subsequentemente, os estudos foram examinados na íntegra, o que resultou na exclusão de alguns deles devido a questões metodológicas. Por fim, os estudos selecionados foram organizados em uma tabela, com o propósito de apresentar suas informações mais relevantes, o que

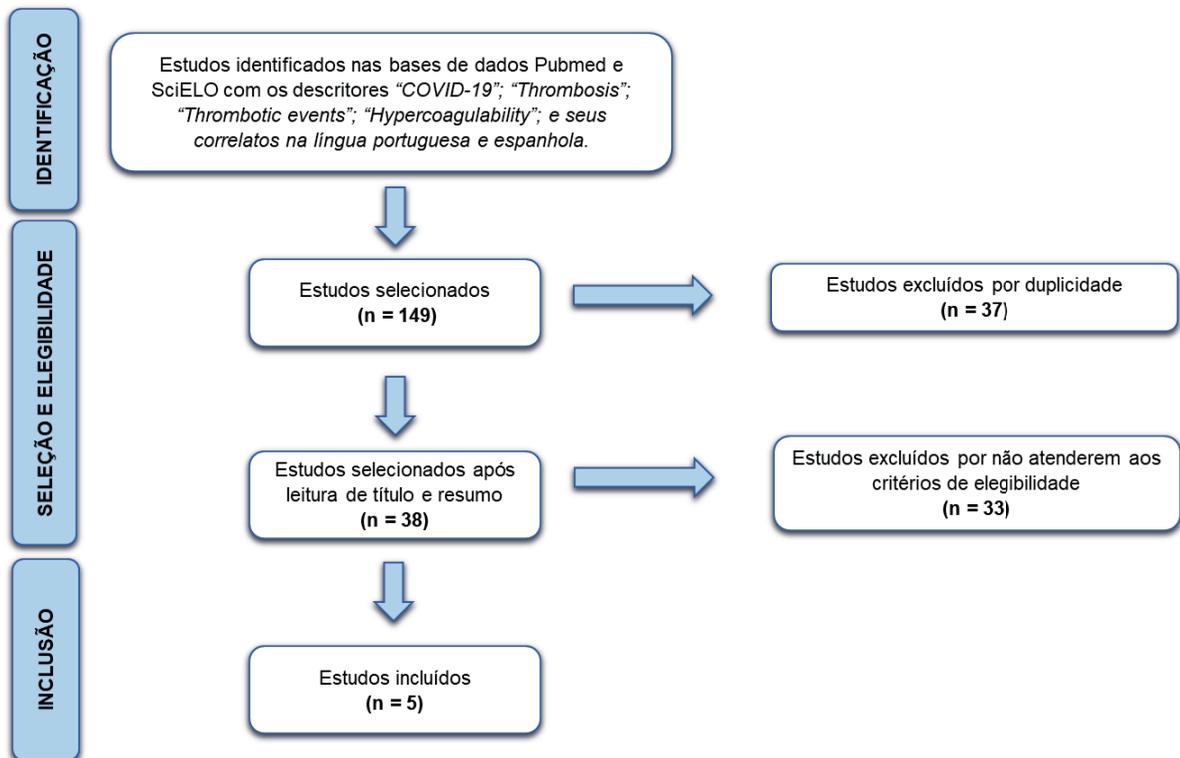
facilitou a análise descritiva e crítica dos resultados obtidos pelos autores. A avaliação dos artigos escolhidos foi realizada por dois pesquisadores independentes, e, em caso de discordâncias, um terceiro pesquisador foi consultado para decisão final.

De acordo com as normas da Resolução n° 466/12 e 510/16, como foram utilizados dados secundários provenientes da literatura, não envolvendo experimentação primária em seres humanos, foi dispensada a submissão ao comitê de ética em pesquisa.

RESULTADOS

Inicialmente, foram identificados 149 artigos, dos quais 37 foram excluídos por estarem em duplicidade e 33 por não atender aos critérios de elegibilidade. Sendo assim, cinco artigos foram selecionados para leitura integral dos textos. A figura 1 apresenta o fluxograma do número de artigos encontrados e selecionados após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão.

Figura 1. Representação esquemática dos métodos de identificação, triagem, elegibilidade e inclusão dos artigos na revisão.



Após a leitura dos artigos incluídos, as características básicas dos cinco estudos elegíveis foram listadas na Tabela 1, facilitando a análise descritiva e crítica dos resultados obtidos pelos autores. Nesta, é possível observar que 60% dos artigos foram publicados no ano de 2021 e que 60% deles adotaram um delineamento observacional em suas abordagens de pesquisa.

Tabela 1. Sumário das principais características descritivas dos estudos incluídos.

AUTOR (ANO)	PAÍS	DESENHO DO ESTUDO	TAMANHO AMOSTRAL	PRINCIPAIS ACHADOS
Abdeen <i>et al</i> (2021)	Israel	Estudo Observacional Longitudinal Prospectivo	176 pacientes	A inflamação de neutrófilos nos capilares pulmonares provoca ativação da via de coagulação, fazendo com que liberem alfa-defensinas. Esses peptídeos possuem atividade antifibrinolítica e protrombótica.
Acevedo-Peña, <i>et al</i> (2020)	Colômbia	Consenso	N/A	A COVID-19 é responsável por dois processos patológicos de coagulação: na microcirculação pulmonar, decorrente de lesão vascular direta, forma trombos microvasculares; e na circulação sistêmica aumenta o risco para trombose de grandes vasos, incluindo embolia pulmonar.
Brandão <i>et al</i> (2021)	Brasil	Carta Científica	N/A	Há uma predominância de resposta T helper 1 (Th1) na COVID-19, envolvendo o interferon gama e os fatores de necrose tumoral alfa e beta, que amplificam a resposta inflamatória e possuem características pró-aterogênicas. Esse estado inflamatório exacerbado eleva as chances de episódios trombóticos venosos e arteriais.
Goshua <i>et al</i> (2020)	Estados Unidos	Estudo Observacional Transversal	68 pacientes	Lesão ou ativação de células endoteliais foi observada como uma característica central da doença, permitida pela identificação do receptor da Enzima conversora da angiotensina 2 (ECA 2) nessas células. Dessa forma evidenciou o papel da trombosmodulina solúvel como preditor do status de alta hospitalar e sobrevida.
Luo <i>et al</i> (2021)	China	Estudo Observacional Longitudinal Retrospectivo	85 pacientes	A COVID-19 grave ativa o sistema imune inato para a eliminação do vírus, causando tempestades inflamatórias/ de citocinas. Essa resposta excessiva danifica a microcirculação e ativa o sistema de coagulação sanguínea, levando a coagulação intravascular disseminada (CIVD). O estudo constatou que os níveis de protrombina e D-dímero são preditores significativos dos níveis de mortalidade.

N/A: Não se aplica.

DISCUSSÃO

A partir dos estudos revisados foi possível evidenciar que pacientes gravemente afetados pela COVID-19 exibem diversos fatores que propiciam um estado pró-trombótico, contribuindo para a piora do prognóstico e o aumento da mortalidade associada à doença. Essas disfunções são desencadeadas pelo SARS-CoV-2 de maneira direta, ao interagir com o organismo por meio da identificação nos receptores ECA2 presentes nas células endoteliais vasculares, desencadeando, assim, um processo conhecido como endoteliopatia (GOSHUA *et al*, 2020).

Por outro lado, essas disfunções também podem ser originadas indiretamente, resultantes de uma resposta imunológica exacerbada desencadeada pelo vírus. Esta resposta é caracterizada pela ativação do sistema complemento, com o recrutamento de neutrófilos e a liberação de uma tempestade de citocinas inflamatórias (LUO *et al*, 2021). Portanto, uma vez que o endotélio vascular está intimamente ligado tanto à resposta imune quanto ao sistema de coagulação, a COVID-19 grave, caracterizada por um estado inflamatório secundário exacerbado, provoca a desregulação dos elementos homeostáticos e estimula a cascata de coagulação (LUO *et al*, 2021). Isso, por sua vez, resulta em danos à microcirculação, levando à ativação do sistema de coagulação sanguínea e aumentando o risco de trombose microvascular a nível pulmonar e, posteriormente, de trombose de grandes vasos a nível sistêmico (ACEVEDO-PEÑA *et al*, 2020).

O SARS-CoV-2, ao invadir o organismo hospedeiro, ativa o sistema imune inato para que haja a eliminação do vírus. Nesse processo, a ativação do sistema complemento resulta no recrutamento de neutrófilos, que, por sua vez, liberam peptídeos antimicrobianos, as interleucinas. É importante ressaltar que, na COVID-19, há uma predominância de resposta Th1, com o envolvimento de interleucina-6 (IL-6), interferon gama (IFN-gama), fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa) e fator de necrose tumoral beta (TNF-beta) (BRANDÃO *et al*, 2021).

No entanto, em casos graves de COVID-19, a liberação desses elementos ocorre excessivamente, desencadeando uma tempestade inflamatória de citocinas, que possui características pró-aterogênica (LUO *et al*, 2021; BRANDÃO *et al*, 2021). Essa situação provoca danos na microcirculação e ativa o sistema de coagulação sanguínea, com o potencial de levar à CIVD (LUO *et al*, 2021).

Além disso, destaca-se o expressivo papel da alfa-defensina, um peptídeo liberado por neutrófilos, que possui uma importante atividade antifibrinolítica e pró-trombótica, pois atua através da aceleração da polimerização da fibrina e incorpora-se aos coágulos de fibrina em formação, impedindo a fibrinólise (ABDEEN *et al*, 2021).

Dessa maneira, considerando os mecanismos de ativação da coagulação, é relevante investigar os níveis de D-dímero em casos graves de COVID-19, assim como a presença de produtos de degradação de fibrina/fibrinogênio. Estudos apontam que níveis acentuados desses marcadores estão associados à necessidade de cuidados intensivos ou à mortalidade, embora sua existência não implique necessariamente na presença de trombose (ACEVEDO-PEÑA *et al*, 2020). Um estudo retrospectivo revelou que tanto o D-dímero quanto o tempo de protrombina são preditores significativos de mortalidade, demonstrando que os níveis na admissão de pacientes com COVID-19 grave foram significativamente maiores nos não sobreviventes em comparação com os sobreviventes (LUO *et al*, 2021). Esses achados ressaltam a importância de monitorar esses marcadores como parte integrante da gestão clínica em casos graves de COVID-19.

Além dos mecanismos imunológicos e celulares já mencionados, há evidências de disfunção endotelial diretamente causada pelo vírus, devido à identificação dos receptores ECA2 nas células endoteliais vasculares (GOSHUA *et al*, 2020). Esse estudo transversal demonstrou a relevância da tromboomodulina solúvel em pacientes infectados pelo SARS-CoV-2, relacionando-a à alta hospitalar e à sobrevivência (GOSHUA *et al*, 2020). A tromboomodulina é uma glicoproteína endotelial transmembrana cuja liberação ocorre após a ruptura ou lesão do endotélio. Concentrações elevadas desse peptídeo

são encontradas em estados hiperinflamatórios, como na COVID-19 (GOSHUA *et al*, 2020). Portanto, embora a trombomodulina não seja um marcador encontrado apenas nos pacientes com COVID-19 grave, ela apoia a endoteliopatia como um fator significativo para um mau prognóstico e criticidade da doença (GOSHUA *et al*, 2020).

Embora tenha sido realizada uma análise metódica dos artigos selecionados para esta revisão sistemática, o número de estudos incluídos foi restrito devido à exclusão criteriosa de artigos que não atendiam aos requisitos de qualidade estabelecidos. Em suma, tanto a resposta imunológica acentuada pelo SARS-CoV-2 quanto a sua ação direta nos vasos sanguíneos são responsáveis pelo estado hipercoagulável em que os pacientes graves estão expostos. Esse estado, resultado da ativação plaquetária e estase sanguínea, aumenta significativamente a propensão à episódios de trombose venosa e arterial, como tromboembolismo venoso (BRANDÃO *et al*, 2021; ABDEEN *et al*, 2021). Portanto, o reconhecimento precoce do papel dos marcadores de coagulação é fundamental, pois sua detecção pode ser crucial para melhorar o prognóstico e a sobrevivência dos pacientes gravemente afetados por esta doença.

CONCLUSÃO

Estudos demonstram que a infecção por COVID-19 provoca níveis elevados de Ddímero circulante e produtos de degradação de fibrina/fibrinogênio, aumento da ativação plaquetária e prolongamento do tempo de protrombina, consequência de um estado pró-trombótico e hipercoagulável. Essas alterações vêm sendo amplamente associadas ao agravamento da doença e ao aumento da mortalidade e, conseqüentemente, impactando adversamente o prognóstico dos pacientes. Esses desdobramentos têm sido atribuídos à resposta imunológica exacerbada e à ação direta do vírus sobre o endotélio vascular, ambos contribuindo para a coagulopatia desencadeada pelo SARS-CoV-2. Dessa forma, a estimulação excessiva das vias imunes inatas induzida, principalmente Th1, é responsável por aumentar o recrutamento de neutrófilos e a liberação de interleucinas. Esse excesso de citocinas, por sua vez, estimula a inflamação e disfunção endotelial, aumentando assim o risco de eventos trombóticos em pacientes afetados pela doença.

REFERÊNCIAS

- ABDEEN, S., BDEIR, K., ABU FANNE, R., *et al*. Alpha defensins: risk factor for thrombosis in COVID 19 infection. **British Journal of Haematology**, v. 194, n. 1, p. 44-52, 2021.
- ACEVEDO-PEÑA, J., YOMAYUSA-GONZÁLEZ, N., CANTOR-CRUZ, F., *et al*. Colombian consensus for the prevention, diagnosis and treatment of thrombotic conditions in adults with COVID-19: applying GRADE Evidence to Decision (EtD) Frameworks. **Revista Colombiana de Cardiología**, v. 27, n. 5, p. 446-460, 2020.
- AL-SAMKARI, H., LEAF, R. S. K., DZIK, W. H., *et al*. COVID-19 and coagulation: bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection. **Blood**, **The Journal of the American Society of Hematology**, v. 136, n. 4, p. 489-500, 2020.
- BARROS, B. C. S., MAIA, A. B., MARQUES, M. A., PRETTE-JUNIOR, P. R., FIORELLI, S. K. A., CERQUEIRA, F. D. C.. A atuação da Angiologia e da Cirurgia Vascular na pandemia de COVID-19. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, v. 47, p. e20202595, 2020.
- BRANDÃO, S. C. S., GODOI, E. T. A. M., RAMOS, J. D. O. X., *et al*. The Role of the Endothelium in Severe COVID-19. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 115, p. 1184-1189, 2021.
- GOSHUA, G., PINE, A. B., MEIZLISH, M. L., *et al*. Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: evidence from a single-centre, cross-sectional study. **The Lancet Haematology**, v. 7, n. 8, p. e575-e582, 2020.

LUO, H. C., YOU, C. Y., LU, S. W., FU, Y. Q. Characteristics of coagulation alteration in patients with COVID-19. **Annals of Hematology**, v. 100, p. 45-52, 2021.

MESQUITA, E. T., JORGE, A. J. L., VILLACORTA, H., DANZMANN, L. C., MARTINS, W. D. A. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and COVID-19: a Pernicious Relationship. **International Journal of Cardiovascular Sciences**, v. 33, p. 412-418, 2020.

MOHER D, SHAMSEER L, CLARKE M, *et al.* Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (Prisma-p) 2015 statement. **Systematic reviews**, v. 4, p. 1-9, 2015.

NASCIMENTO, J. H. P., GOMES, B. F. D. O., CARMO JÚNIOR, P. R. D., *et al.* COVID-19 e estado de hipercoagulabilidade: uma nova perspectiva terapêutica. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 114, p. 829-833, 2020.

ORSINI, M. A.; NASCIMENTO, J. S. F.; NUNES, N. S. M.; *et al.* Coagulação intravascular disseminada e covid-19: mecanismos fisiopatológicos. **Revista de Saúde**, v. 11, n. 1, p. 87-90, 2020.

RODRIGUEZ, E. A.; ROJAS, L. D. L.; NANDE, L. M. R. Consideraciones para pacientes con enfermedades cardiovasculares durante la pandemia de la COVID-19. **Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas**, v. 39, n. 3, p. e795, 2020.

WIERSINGA, W. J.; RHODES, A.; CHENG, A. C.; PEACOCK, S. J.; PRESCOTT, H. C. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): a Review. **JAMA**, v. 324, n. 8, p. 782-793, 2020.

-
1. Graduação em Medicina, Faculdade Zarns, Salvador, Bahia, Brasil. E-mail: assuncaokauany@gmail.com
 2. Graduação em Medicina, Faculdade Zarns, Salvador, Bahia, Brasil. E-mail: vimnovais2@gmail.com
 3. Doutorado em Medicina e Saúde Humana, Professora Titular da Faculdade Zarns, Curso de Medicina, Salvador, Bahia, Brasil. E-mail: katiaavena@hotmail.com, ORCID: 0000-0002-2179-3893
 4. Mestrado em Medicina e Saúde Humana, Professora Titular da Faculdade Zarns, Curso de Medicina, Salvador, Bahia, Brasil. E-mail: gilmara.sousa@ftc.edu.br, ORCID: 0000-0002-2633-8574
-

Recebido em: 20 de Outubro de 2023

Avaliado em: 6 de Dezembro de 2023

Aceito em: 15 de Abril de 2024



www.periodicos.uniftc.edu.br



Periódico licenciado com Creative Commons
Atribuição-NãoComercial 4.0 Internacional.