

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "VICTOR BABEȘ"**  
**FACULTATEA DE MEDICINĂ**  
**DEPARTAMENTUL DE CHIRURGIE PLASTICĂ**

**HAZZAA AABED**



# **TEZA DE DOCTORAT**

**"EFECTELE PANDEMIEI COVID-19 ASUPRA PACIENȚILOR  
ONCOLOGICI ȘI POTENȚIALELE SOLUȚII VIITOARE"**

Lider științific  
**PROF. UNIV. DR. TIBERIU BRATU**

**Timișoara**  
**2022**

# CONȚINUT

LISTA ARTICOLELOR DE CERCETARE PUBLICATE.....	Error! Bookmark not defined.V
.....	Error! Bookmark not defined.II
LISTA ABREVIERILOR ȘI SIMBOLURILOR .....	Error! Bookmark not defined.V
.....	Error! Bookmark not defined.III
LISTA FIGURILOR .....	X
LISTA TABELELOR .....	Error! Bookmark not defined.XI
.....	Error! Bookmark not defined.
MULȚUMIRI.....	Error! Bookmark not defined.XII
.....	Error! Bookmark not defined.
INTRODUCERE.....	Error! Bookmark not defined.1
.....	Error! Bookmark not defined.
PARTEA I: FUNDAMENTELE STUDIULUI.....	Error! Bookmark not defined.2
.....	Error! Bookmark not defined.
CAPITOLUL 1. SARS-COV-2 .....	Error! Bookmark not defined.2
.....	Error! Bookmark not defined.
1.1 DEFINIREA CONCEPTULUI, A DIAGNOSTICULUI ȘI A TERMINOLOGIEI ACTUALE	
.....	Error! Bookmark not defined.2
.....	Error! Bookmark not defined.
1.2 EPIDEMIOLOGIE ȘI RELEVANȚĂ CLINICĂ.....	3
1.3 IMUNOPATOGENEZA INFECȚIEI.....	10
CAPITOLUL 2. ONCOLOGIA ÎN TIMPUL PANDEMIEI COVID-19 .....	Error! Bookmark not defined.12
.....	Error! Bookmark not defined.
2.1 CONTEXTUL ACTUAL.....	Error! Bookmark not defined.12
.....	Error! Bookmark not defined.
2.2 TRATAMENTUL PALIATIV .....	15
.....	
2.3 EFECTELE PANDEMIEI ÎN ONCOLOGIE .....	17
2.3.1 PACIENȚII CU CANCER DE PIELE .....	19
2.3.2 PACIENȚII CU CANCER DE COL UTERIN.....	Error! Bookmark not defined.22
.....	Error! Bookmark not defined.
2.3.3 PACIENTII CU ALTE FORME DE CANCER.....	Error! Bookmark not defined.24
.....	Error! Bookmark not defined.
CAPITOLUL 3. COVID-19 IMPLICAȚII ȘI SOLUȚII IN SĂNĂTATEA PUBLICĂ.....	Error! Bookmark not defined.28
.....	Error! Bookmark not defined.
3.1 IMPACTUL ASUPRA SISTEMELOR SANITARE .....	Error! Bookmark not defined.28
.....	Error! Bookmark not defined.
3.2 IMPACTUL COVID-19 ASUPRA PACIENTILOR CRITICI .....	31
.....	
3.3 SOLUȚII EMERGENTE ȘI STUDII DE PROGNOZĂ .....	34
.....	
3.3.1 TEHNOLOGIA DIGITALĂ .....	34
.....	

3.3.2 ALTE SOLUȚII INOVATOARE .....	38
.....	
PARTEA A II-A: CERCETARE.....	41
.....	
CAPITOLUL 1. IMPACTUL PANDEMIEI SARS-COV-2 ASUPRA PACIENȚILOR CU MELANOM MALIGN: O ANALIZĂ RETROSPECTIVĂ A ULTIMILOR PATRU ANI.....	41
.....	
1.1 CONTEXT ȘI OBIECTIVE .....	41
.....	
1.2 MATERIALE ȘI METODE .....	43
.....	
1.2.1 PROIECTAREA ȘI ETICA STUDIULUI .....	43
.....	
1.2.2 CRITERII DE INCLUDERE ȘI VARIABLE STUDIAȚE.....	44
.....	
1.2.3 ANALIZA STATISTICĂ .....	47
.....	
1.3 REZULTATE .....	47
.....	
1.3.1 CONSTATĂRI EPIDEMIOLOGICE .....	47
.....	
1.3.2 COMPARAREA CARACTERISTICILOR DE REFERINȚĂ .....	49
.....	
1.3.3 COMPARAREA CARACTERISTICILOR CLINICE ȘI ONCOLOGICE .....	51
.....	
1.3.4 COMPARAREA REZULTATELOR ȘI A INTERVENȚIILOR .....	53
.....	
1.3.5 FACTORI DE PROGNOSTIC.....	56
.....	
1.4 DISCUȚII.....	57
.....	
1.4.1 CONSTATĂRI DIN LITERATURA DE SPECIALITATE .....	57
.....	
1.4.2 LIMITĂRILE STUDIULUI.....	65
.....	
1.5 CONCLUZIILE STUDIULUI .....	66
.....	
1.6 SPRIJIN FINANCIAR .....	66
.....	
CAPITOLUL 2. IMPACTUL PANDEMIEI SARS-COV-2 ASUPRA PACIENTELOR SUPUSE RADIOTERAPIEI PENTRU CANCER DE COL UTERIN AVANSAT: O ANALIZĂ RETROSPECTIVĂ A ULTIMILOR PATRU ANI .....	67
.....	
2.1 CONTEXT ȘI OBIECTIVE .....	67
.....	

2.2 MATERIALE ȘI METODE .....	69
2.2.1 PROIECTAREA ȘI ETICA STUDIULUI .....	69
2.2.2 CRITERII DE INCLUDERE, CARACTERISTICILE PACIENTELOR ȘI VARIABLELE STUDIULUI .....	69
2.2.3 ANALIZĂ STATISTICĂ .....	71
2.3 REZULTATE .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b> 72
2.3.1 COMPARAREA CARACTERISTICILOR DE REFERINȚĂ .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b> 72
2.3.2 COMPARAREA CARACTERISTICILOR CANCERULUI DE COL UTERIN ...	73
2.3.3 COMPARAREA CARACTERISTICILOR RADIOTERAPIEI .....	75
2.3.4 MODELUL DE REGRESIE .....	77
2.4 DISCUȚII .....	78
2.4.1 REVIZUIREA LITERATURII .....	78
2.4.2 LIMITĂRILE STUDIULUI .....	81
2.5 CONCLUZIILE STUDIULUI .....	81
2.6 SPRIJIN FINANCIAR .....	81
CAPITOLUL 3. "INAMICUL INVIZIBIL" SARS-COV-2: OPTIUNILE TERAPEUTICE PENTRU PACIENTII CRITICI .....	82
3.1 CONTEXTUL PANDEMIEI DE COVID-19 .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b> 82
3.2 TRANSMITEREA CORONAVIRUSULUI .....	85
3.3 SIMPTOME CLINICE .....	89
3.4 COMPLICAȚII .....	91
3.5 TRATAMENTUL COVID-19 .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b> 92
3.5.1 MEDICAȚIE ANTIVIRALĂ .....	93
3.5.2 MEDICAMENTE ANTIMALARICE .....	101

3.5.3 CORTICOSTEROIZI .....	104
3.5.4 MEDICAMENTE IMUNOMODULATOARE .....	106
3.5.5 ANTICORPI .....	106
3.6 CONCLUZIILE STUDIULUI .....	114
3.7 SPRIJIN FINANCIAR .....	115
CONCLUZII ȘI CONTRIBUȚII PERSONALE.....	116
CERCETARE VIITOARE.....	116
BIBLIOGRAFIE .....	119

## **CAPITOLUL 1. IMPACTUL PANDEMIEI SARS-COV-2 ASUPRA PACIENȚILOR CU MELANOM MALIGN: O ANALIZĂ RETROSPECTIVĂ A ULTIMILOR PATRU ANI**

Efectul pandemiei COVID-19 asupra epidemiologiei melanomului și a altor tipuri de cancer de piele poate fi evaluat folosind baze de date centralizate, ceea ce face posibilă, de asemenea, realizarea de predicții cu privire la vindecarea și supraviețuirea pacienților pe baza unor factori de risc. Ca urmare, obiectivul acestui studiu este de a prezenta caracteristicile pacienților și de a folosi metode statistice de analiză și estimare bazate pe evenimente reale care implică pacienții din România diagnosticați cu melanom malign în timpul pandemiei COVID-19. Obiectivul principal este de a examina perioada pre-pandemică cu perioada pandemiei, rezumând caracteristicile clinice ale pacienților, progresia bolii și opțiunile de tratament. Analiza evoluției pacienților tratați în clinica noastră pentru a identifica factorii de risc pentru progresia bolii și supraviețuirea reprezintă obiectivul secundar al acestui studiu. Pacienții adulți în vârstă de peste 18 ani care s-au prezentat pentru tratamentul cancerului de piele în urma unui diagnostic confirmat de melanom malign sau într-un cadru ambulatoriu pentru investigațiile și monitorizarea melanomului au fost incluși în cercetare în perioada ianuarie 2018 - ianuarie 2022.

De la începutul pandemiei SARS-CoV-2 în România, în martie 2020, și implementarea ulterioară a măsurilor de izolare pentru prevenirea răspândirii COVID-19, numărul pacienților cu diagnostic de melanom malign sau cei cu suspiciune de melanom care s-au adresat asistenței medicale de specialitate a scăzut semnificativ. Acest lucru, probabil ca nu se datorează unei scăderi reale a numărului pacienților. Această scădere a fost o abatere considerabilă de la tiparul care s-a observat în ultimii doi ani, chiar dacă nu a existat niciun motiv pentru a anticipa o schimbare rapidă a condițiilor epidemiologice. Ca urmare, numărul de cazuri noi de melanom malign nu a scăzut în mod natural sau nu a rămas echivalent cu anul anterior debutului pandemiei de COVID-19. Se pare că în perioada pandemiei, mai puține dintre aceste cazuri noi au fost identificate sau observate în ambulatoriu, după cum se arată în figura 1.

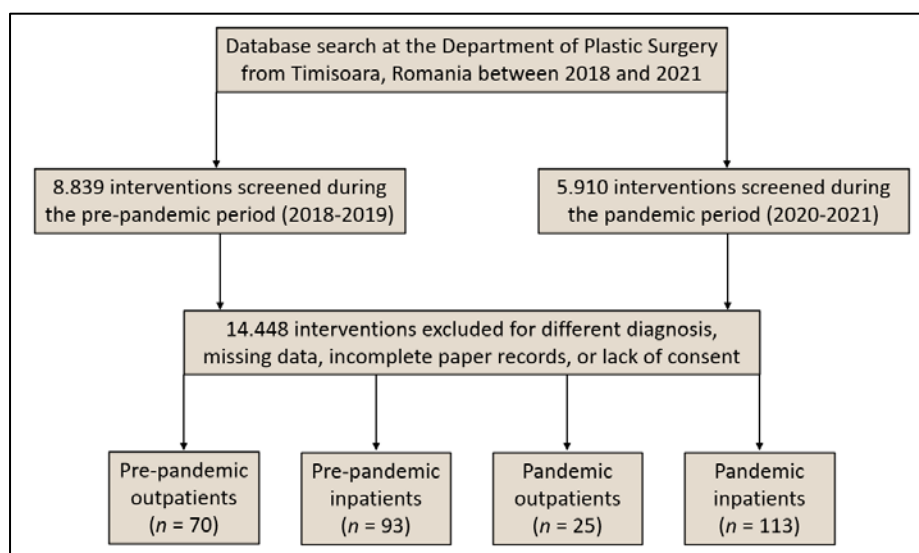


Figura 1. Pacientii cu melanom malign în timpul perioadei de studiu de 4 ani.

Figura 2 prezintă un profil cuprinzător al pacienților care s-au prezentat clinicii de chirurgie plastica în ambulatoriu sau în regim de spitalizare pentru evaluarea și tratamentul melanomului malign înainte și în timpul pandemiei SARS-CoV-2. În primele perioade de lockdown din martie până în mai 2020 și din octombrie până în decembrie 2020, s-a observat că un număr considerabil mai mic de pacienți cu melanom malign au ajuns pentru tratament medical de specialitate. După lockdown-ul inițial, s-a înregistrat o creștere semnificativă a numărului de cazuri între iunie și septembrie 2020. Această creștere a numărului de cazuri este probabil să fie atribuită pacienților care nu au solicitat asistență medicală în timpul lockdown-ului și au decis să aștepte până când va exista o relaxare a restricțiilor. Pandemia provocată de COVID-19 a intrat în al doilea an cu o trend general de normalizare.

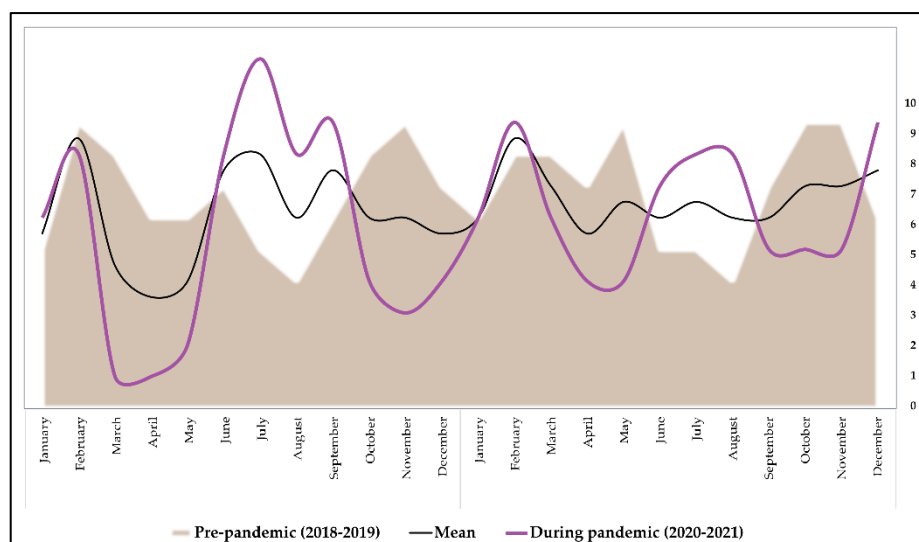


Figura 2. Evoluția adresabilității pacientului cu melanom malign înainte și în timpul pandemiei COVID-19.

În cei doi ani în care a durat pandemia de COVID-19, s-a văzut că indicele Breslow al cazurilor de melanom malign a fost deosebit de diferit în proporții de adâncime. Aceasta a fost una dintre observațiile care au fost făcute. Între anii 2018 și 2019, s-a constatat că un total de 30,1 la sută dintre

pacienți aveau un indice Breslow cuprins între 1 și 2 mm. Acest număr a scăzut la 20,3 la sută în anii 2020 și, respectiv, 2021. În plus, adâncimea medie Breslow a fost de 1,1 milimetri înainte de pandemie, dar a crescut semnificativ la 1,8 milimetri în timpul pandemiei. Pacienții care diagnosticati în stadiul 3 au fost cei mai frecvenți în ambele perioade cercetate; cu toate acestea, a existat o diferență semnificativă din punct de vedere statistic în timpul pandemiei, numărul pacienților crescând de la 90 (55,2 la sută) la 94 (68,1 la sută) (valoarea  $p = 0,001$ ). Nu în ultimul rând, cazurile de ulceratie tumorală au fost observate la 17,2% dintre pacienți înainte de pandemie, comparativ cu la 24,6% în timpul pandemiei (valoare  $p = 0,110$ ).

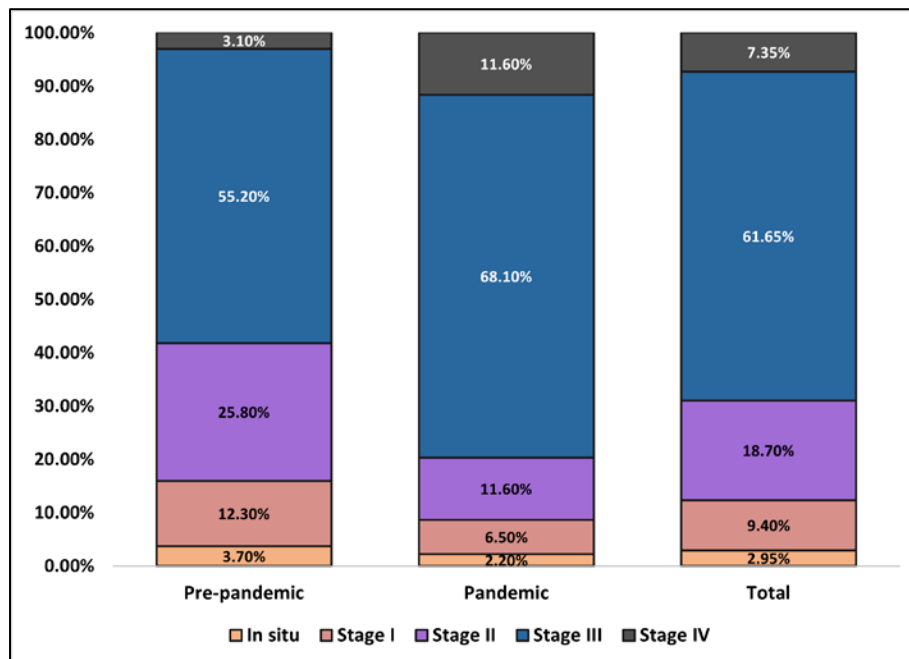


Figura 3. Comparatie în stadializarea melanomului malign AJCC înainte și în timpul pandemiei COVID-19.

S-a observat că excizia locală extinsă a fost cea mai frecventă tehnică efectuată pe aproximativ 90 la sută din toți pacienții. În timpul pandemiei, au existat 12 pacienți cu tumori irezecabile, ceea ce reprezintă un număr semnificativ mai mare decât aceleași cazuri identificate înainte de pandemie, care a fost doar patru pacienți (2,5 la sută) (valoare  $p = 0,038$ ). Au existat variații semnificative din punct de vedere statistic între cele două perioade de studiu (29,9% biopsii de tip ganglion sentinela în perioada pre-pandemică, față de 16,0% după pandemie, valoare  $p = 0,038$ ). Numarul de cazuri trimise spre paliatie s-au dovedit a fi semnificative din punct de vedere statistic, deoarece un procent mai mare de pacienți au un prognostic slab în timpul pandemiei (43,6% față de 36,8%,  $p = 0,027$ ). În plus, durata petrecută în spital a fost substanțial mai lungă în timpul pandemiei (7,0 zile față de 5,9 zile înainte de pandemie, valoarea  $p = 0,011$ ).

În timpul pandemiei COVID-19, s-a observat, de asemenea, că o proporție semnificativ mai mare de pacienți au așteptat mai mult înainte de a solicita prima opinie medicală, crescând de la o medie de 6 săptămâni la o medie de 9 săptămâni (valoarea  $p = 0,001$ ), precum și amânarea mai frecventă a tratamentelor (18,8% față de 8,0%,  $p = 0,005$ ) și intarzierea mai multor programări (20,3 la sută față de 11,7 la sută,  $p = 0,039$ ). Nu în ultimul rând, rata de progresie a bolii la trei luni a fost statistic substanțial mai mare în timpul pandemiei, (de la 23% la 34%).

Stadiul avansat al AJCC a fost cel mai semnificativ factor de risc, pacienții având o șansă de progresie a bolii de 3,48 ori mai mare, urmată de un indice Breslow ridicat ( $HR = 3,19$ ) ca al doilea cel mai semnificativ factor de risc. Alți factori de risc semnificativi pentru progresia bolii au inclus amanarea tratamentului ( $HR = 2,46$ ), programările ratate ( $HR = 2,31$ ), anemia la prezentare ( $HR = 1,60$ ) și nu în ultimul rând, vârsta pacientului ( $HR = 1,57$ ).

Tabelul 1. Factorii de risc pentru progresia melanomului după vizita inițială la spital.

Factori de risc	HR	IÎ	valoarea p
Etapa AJCC	3.48	2.13–4.30	<0.001
Indicele Breslow	3.19	2.36–4.08	<0.001
Tratamentul amânat	2.46	1.72–3.41	<0.001
Programări ratate	2.31	1.80–3.26	<0.001
Timp de la primele semne până la solicitarea primei opinii medicale	2.18	1.13–3.15	0.001
Anemia la prezentare	1.60	1.09–2.49	0.018
Vârsta	1.57	1.04–1.94	0.030

\* AJCC American Joint Committee on Cancer; Raportul de pericol hr; Interval de încredere CI.

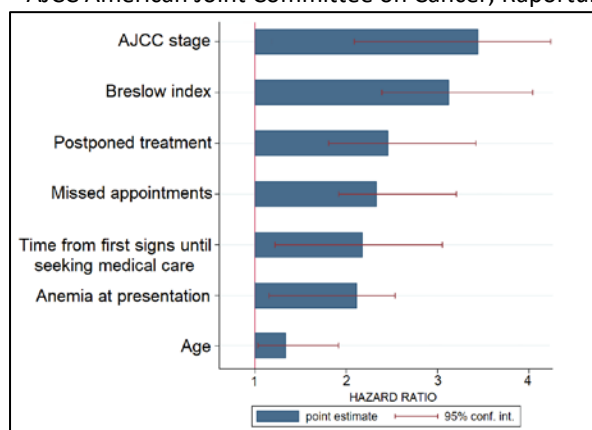


Figura 4. Analiza factorului de risc pentru progresia bolii la pacienții cu melanom malign.

## CONCLUZII

- Este probabil ca mulți pacienți să rămână nediagnosticați în timpul pandemiei COVID-19, în ciuda faptului că melanomul malign nu este unul dintre cele mai frecvente tipuri de cancer.
- Imposibilitatea de a face acest lucru va avea efecte de lungă durată în cazul în care aceste cazuri nu sunt descoperite și gestionate în mod eficient.
- Deși anumite consultații pot fi amânate fără consecințe majore, altele, în special cele legate de tumorile maligne, nu trebuie întârziate. În ceea ce privește obținerea unui diagnostic precis și inițierea tratamentului, se recomandă efectuarea lor cât mai curând posibil.
- De îndată ce restricțiile impuse de pandemie sunt ridicate, se recomandă o campanie cuprinzătoare de screening pentru cancerul de piele.

## CAPITOLUL 2. IMPACTUL PANDEMIEI DE SARS-COV-2 ASUPRA PACIENȚILOR SUPUȘI RADIOTERAPIEI PENTRU CANCERUL DE COL UTERIN AVANSAT: O ANALIZĂ RETROSPECTIVĂ PE PATRU ANI

Pe măsură ce pandemia COVID-19 a continuat, spitalele au fost nevoite să aducă modificări în procesele lor organizaționale pentru a acomoda mai bine pacienții. Aceste adaptări au inclus reducerea numărului de membri ai personalului și reutilizarea paturilor de spital. Ca urmare a acestui fapt, nivelurile de personal și capacitățile de pat ale tuturor departamentelor non-COVID au fost reduse, ceea ce a produs efecte asupra furnizării îngrijirii medicale pentru pacienții cu cancer tratați prin chimioterapie, brahiterapie sau radioterapie. Paciente incluse în studiu au fost femei adulte cu vârsta de peste 18 ani care au avut un diagnostic confirmat de cancer de col uterin în perioada ianuarie



2018 până în ianuarie 2022. Pacientele ale căror rezultate ale testelor și diagnosticelor nu au putut fi verificate în mod independent, cele care nu aveau informațiile necesare sau cele care nu și-au oferit consimțământul de a participa la prezenta investigație, nu au fost luate în considerare pentru includere.

În urma corelării criteriilor de includere și a corelării cazurilor în funcție de vârstă, un total de 208 paciente au fost selectate pentru cercetare pe întreaga perioadă de 48 de luni. Acest lucru a dus la formarea a două grupuri: un grup format din 104 femei care au fost diagnosticate cu cancer de col uterin în cele 24 de luni anterioare începerii pandemiei COVID-19 și un alt grup format din alte 104 paciente care au fost diagnosticate în primele 24 de luni ale pandemiei. Ambele grupuri au fost supuse aceluiași tip de tratament pentru cancerul de col uterin. Nu a existat o modificare semnificativă din punct de vedere statistic a proporțiilor indicelui de masă corporală, a istoricului fumatului, a numărului de părți, a locului de origine, a locului de muncă, a nivelului veniturilor sau a stării civile în cursul studiului. Vârsta medie a fost de 54 de ani. Mai mult de treizeci la sută din cohorta totală de paciente erau fumatoare. În plus, potrivit datelor, proporția femeilor care au trecut de menopauză este de aproximativ 50%.

Numărul comorbidităților care au fost detectate în grupurile care au fost evaluate atât înainte, cât și în timpul pandemiei nu s-a schimbat semnificativ, hipertensiunea arterială fiind afecțiunea care a fost observată la majoritatea persoanelor. Carcinomul scuamos a fost identificat în 168 (80,7%) din cazuri și nu au existat diferențe semnificative în grupurile care au fost analizate (valoarea  $p = 0,724$ ). În plus, a existat o diferență în mărimea tumorilor identificate înainte și în timpul pandemiei, care a fost semnificativă statistic. Valoarea  $p$  pentru această comparație este de 0,037, ceea ce indică faptul că șaiszeci și patru la sută din tumorile care au fost găsite în cohortă în timpul pandemiei au fost mai mari de trei centimetri. Înainte de pandemie, cincizeci și șapte la sută din tumorile descoperite aveau dimensiuni mai mici de trei centimetri.

Inviaza tumorală a vaginului a fost semnificativ avansată la pacientele care s-au prezentat pentru radioterapie în timpul pandemiei COVID-19, 24% din cazuri extinzându-se la treimea inferioară a vaginului, comparativ cu 12% din cazuri înainte de pandemie (valoarea  $p = 0,046$ ). Nu a existat nici o diferență perceptibilă în ceea ce privește invazia parametrială sau gradul tumorii între grupurile de cercetare. În timpul pandemiei, s-a constatat că pacientele prezintă stadii mai avansate de cancer (14,4% vs. 4,8% IVA-IVB; valoare  $p = 0,032$ ), precum și mai multe cazuri de recidivă. Acești factori au contribuit la creșterea numărului de paciente tratate paliativ.

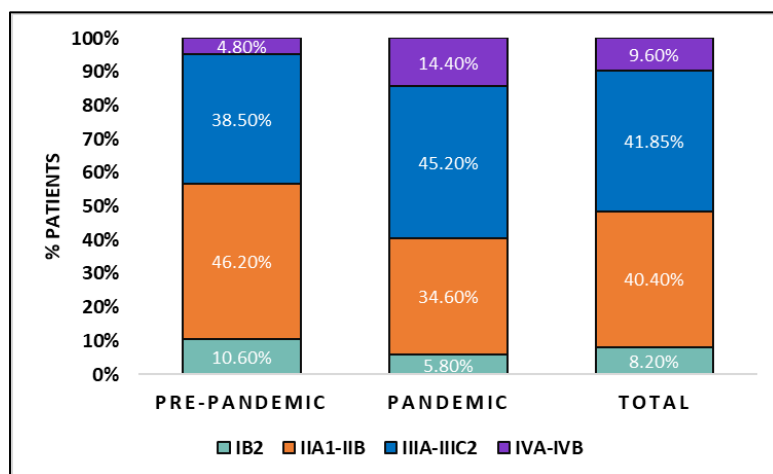


Figura 5. Comparație grafică a pacienților cu cancer de col uterin care necesită radioterapie (IB2-IVB) înainte și în timpul pandemiei de COVID-19. Stadializarea cancerului de col uterin este raportată la ghidurile FIGO.

Pacientele tratate pentru cancerul de col uterin prin radioterapie au prezentat ca și principala comorbiditate anemia (63,4% din cohorta totală), urmată de pacientele cu leucopenie (61%) și de pacientele care au suferit reacții cutanate în urma radioterapiei (51,4%). Cel mai frecvent tip de

toxicitate tardivă a radioterapiei, care a afectat un total de 60 de persoane și a reprezentat 28,8 la sută din toate cazurile, a fost de natura digestivă.

În timpul pandemiei de COVID-19, s-a descoperit că progresia bolii a fost identificată în 22,1 la sută dintre paciente după terminarea regimului de radioterapie. Acest număr este considerabil mai mare decât 11,5 la sută înainte de începerea pandemiei (valoarea  $p = 0,045$ ). Au existat, de asemenea, schimbări substanțiale ale tratamentului oncologic, 25,0% dintre paciente având modificări ale regimurilor lor de tratament în timpul pandemiei, comparativ cu doar 13,5% înainte de pandemie (valoarea  $p = 0,034$ ). Un total de 22 de paciente, adică 21,2% au suferit amânări ale tratamentului oncologic în timpul pandemiei, iar 23,1 la sută au ratat programările din mai multe motive; aceasta în comparație cu 9,6 la sută și, respectiv, 12,5 la sută înainte de pandemie.

Am fost folosit un model de regresie Cox pentru a investiga factorii de risc care ar putea duce la avansarea bolii. Constatările sunt prezentate mai jos în ordinea descrescătoare a raporturilor de risc pe care le indică. Pacientele cu un stadiu FIGO avansat al cancerului de col uterin au avut o probabilitate mai mare de progresie a bolii de 3,39 ori după radioterapie (CI [2,06-4,21], valoarea  $p = 0,001$ ), urmată de dimensiunea tumorii cu un HR de 3,12 (CI [2,24-4,00], valoarea  $p = 0,001$ ). Atât întârzierea tratamentului pentru cancer, cât și nerespectarea programărilor au fost asociate pandemiei și s-au dovedit a fi factori de risc substanțiali pentru progresia bolii (rate de risc de 2,51 și, respectiv, 2,24). Invazia vaginului, vârsta pacientei și răspunsul pacientului la tratament după trei luni s-au numărat printre factorii care au avut o influență semnificativă în progresia bolii.

Tabelul 2. Factorii de risc pentru progresia cancerului după terminarea regimului de radioterapie.

Factori de risc	HR	CI	valoarea p
Etapă FIGO	3.39	2.06–4.21	<0.001
Dimensiunea tumorii	3.12	2.24–4.00	<0.001
Invasia vaginului	2.58	1.82–3.73	<0.001
Tratamentul amânat	2.51	1.90–3.46	0.001
Programări ratate	2.24	1.18–3.53	0.001
Răspunsul la tratament la 3 luni	1.66	1.09–2.52	0.014
Vârstă	1.35	1.01–1.84	0.033

\* FIGO – Federația Internațională de Ginecologie și Obstetrică; HR – Raportul de risc; CI – Interval de încredere.

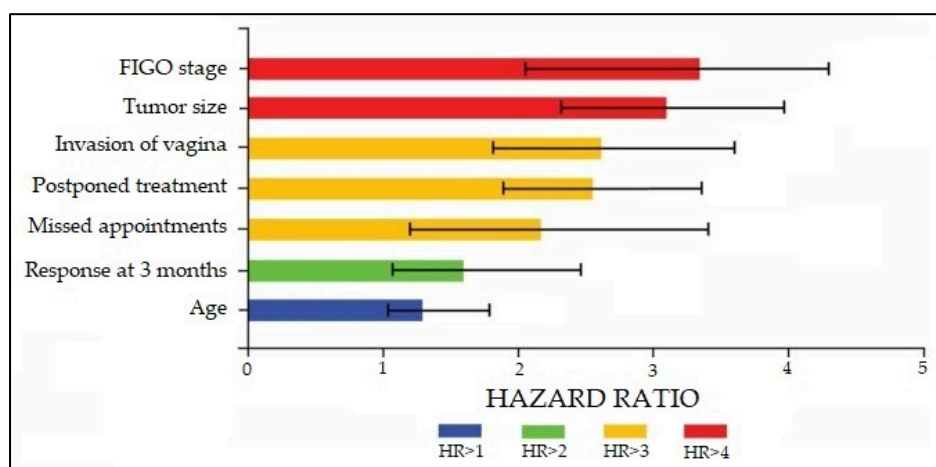


Figura 6. Reprezentarea grafică a factorilor de risc pentru progresia cancerului de col uterin la pacientele supuse radioterapiei. Probabilitatea de progresie a bolii este raportată ca raportul de risc (HR) și interval de încredere.

În studiul actual, s-a demonstrat că pandemia de COVID-19 din România a avut un efect negativ asupra depistării și tratamentului cancerului de col uterin la femeile care se aflau deja într-un stadiu avansat sau incurabil al bolii. Acest lucru a fost realizat prin analizarea retrospectivă la evenimentele anterioare. Aceste constatări oferă dovezi că majoritatea ipotezelor și previziunilor care

sugerează că un număr semnificativ de cazuri de cancer au fost ratate pe parcursul pandemiei în curs. Este posibil ca un număr semnificativ de pacienți să fi ratat programările, să fi întârziat intenționat tratamentul sau să fi refuzat intenționat tratamentul după ce au primit un diagnostic de cancer de col uterin în stadii precoce, pentru a se feri de infecția SARS-CoV-2 care era o mare necunoscută la începutul pandemiei. Acest tip de cancer, în ciuda faptului că este curabil în stadiile incipiente, a progresat într-un stadiu inoperabil și a necesitat tratament cu chimioterapie, radioterapie sau combinație. Am descoperit că șansa pacienților cu cancer de col uterin care vin radioterapie într-un stadiu mai avansat decât înainte de pandemie a crescut cu aproximativ 20 la sută în timpul pandemiei.

## **CONCLUZII**

Cu toate că cancerul de col uterin nu este una dintre cele mai răspândite forme de cancer, este plauzibil ca un număr considerabil de cazuri să rămână nediagnosticate în timpul epidemiei COVID-19. Aceasta este o posibilitate în ciuda faptului că cancerul de col uterin nu este unul dintre cele mai frecvente tipuri de cancer. În cazul în care aceste paciente nu sunt identificate și tratate cât mai urgent, consecințele vor fi de anvergură. După relaxarea restricțiilor impuse de pandemie, ar fi oportun să se desfășoare o campanie amănunțită de screening pentru cancerul de col uterin, pe lângă screeningul pentru alte tipuri de tumori maligne frecvente ce pot fi detectate folosind tehnici de screening. Drept perspective de cercetare viitoare, ar trebui să se depună eforturi pentru realizarea unui studiu prospectiv și urmărirea pacienților actuali care au fost identificați în timpul epidemiei de COVID-19 cu cancer de col uterin. Acest lucru va contribui la validarea rezultatelor preconizate și va oferi o evaluare mai precisă a consecințelor pe care pandemia le va avea asupra pacienților care suferă de cancer de col.

## **CAPITOLUL 3. "INAMICUL INVIZIBIL" SARS-COV-2: RĂSPÂNDIREA VIRALĂ ȘI TRATAMENTUL MEDICAMENTOS**

În prezent se efectuează cercetări ample cu scopul de a afla tratamente potențial utile în tratamentul bolii COVID-19, precum și al altor infecții cauzate de alte coronavirusuri. În continuare se va discuta despre tratamentele cu efect favorabil în infecția cu SARS-CoV-2, în special la pacienții critici și alte categorii aflate la risc, precum pacienții imunodeprimați sau cei suferind de cancer.

Remdesivir este singurul tratament care a fost aprobată de Food and Drug Administration (FDA) pentru tratamentul COVID-19. Până în prezent, nu există un tratament curativ și nici nu există alte medicamente eficiente aprobate special pentru tratamentul COVID-19. Îngrijirea acestor pacienți implică o serie de etape, inclusiv depistarea precoce, izolarea pacientului, utilizarea unei varietăți de măsuri preventive pentru a opri răspândirea bolii și furnizarea terapiei suportive.

În diferite etape ale bolii COVID-19, au fost efectuate cercetări pe o varietate de clase de medicamente. Cele care s-au dovedit a fi benefice includ medicamente antivirale (remdesivir, ribavir), anticorpi (plasmă convalescentă, imunoglobuline) și medicamente imunomodulatoare (tocilizumab, siltuximab), medicamente antiinflamatoare (dexametazonă) și medicamente antimalarice (clorochină/hidroxiclorochină).

### **MEDICAMENTE ANTIVIRALE**

Pacienților care au COVID-19 li se administrează medicamente antivirale care au fost autorizate pentru prima dată pentru tratamentul altor boli, cum ar fi gripa, Ebola sau infecțiile cauzate de virusul imunodeficienței umane (HIV). Prin urmare, obiectivul cercetărilor medicale a fost de a compara compușii farmaceutici care sunt deja disponibili și despre care se știe că sunt eficienți în tratamentul infecțiilor virale pentru a accelera procesul de dezvoltare a unui tratament eficient în lupta împotriva COVID-19.

A fost primul medicament autorizat de FDA pentru tratamentul infecției virale la adulți și copii (cu vârsta de peste 12 ani și cântărind cel puțin 14 kg) care au nevoie de spitalizare. Remdesivir a primit

aprobarea FDA în octombrie 2020 pentru tratamentul infecției cu COVID-19. Este un analog al adenozeinei, un prodrug, care are un spectru larg de activitate împotriva mai multor familii de virusuri, cum ar fi Pneumoviridae, Filoviridae și Paramyxoviridae. Remdesivir este un medicament antiviral care perturbă replicarea virală prin inhibarea polimerazei acidului ribonucleic (ARN).

Cele mai frecvente reacții adverse la remdesivir sunt greața, hipotensiunea, creșterea transaminazelor și insuficiența respiratorie. Cu toate acestea, remdesivir este un medicament terapeutic eficient, care este în general bine tolerat. După administrarea de remdesivir pacienților cu boli hepatice severe și insuficiență renală, cercetătorii au ajuns la concluzia că medicamentul nu trebuie utilizat în aceste populații de pacienți.

## **ANTIMALARICELE**

Clorochina este un medicament clasificat ca un antimalaric și are fundamentul structural al 4-aminochinolinei. Clorochina este utilizată pe scară largă în tratamentul malariei, dar are, de asemenea, un impact terapeutic în tratamentul infecției cu HIV și în tratamentul artritei reumatoide. Acest lucru se datorează faptului că clorochina are atât acțiuni antiinflamatorii, cât și imunomodulatoare. Dureri de cap, somnolență, anomalii vizuale, greață, vărsături, și hipokaliemie sunt cele mai frecvente efecte secundare pe care pacienții le acuza.

În plus față de aplicarea sa în tratamentul malariei și bolilor reumatice, hidroxiclorochina, este un metabolit al clorochinei care este asociat cu mai puține efecte adverse. Substanța se acumulează în lizozomi, precum și în organele umane, ridicând pH-ul acestor lizozomi. Acest lucru ridică pH-ul lizozomilor, care inhibă prelucrarea antigenelor, împiedică dimerizarea lanțurilor complexului major de histocompatibilitate clasa a II-a, inhibă prezentarea antigenului de către celulele imune și reduce răspunsul inflamator.

Datorită capacității recunoscute a celor doi compuși de a ridica pH-ul endozomului, activitatea lor antivirală este susținută de faptul că inhibă replicarea virală. Studiile au arătat că acești agenți terapeutici inhibă glicozilarea enzimei de conversie a angiotensinei 2, aflată la suprafața membranelor celulare ale plămânilor, rinichilor și inimii. Această enzimă este implicată în mecanismul de penetrare celulară a noului virus SARS-CoV-2. În plus, aceste studii au arătat că glicozilarea acestei enzime este inhibată de acești agenți terapeutici.

Hidroxiclorochina este un blocant al receptorilor umani de toll-like (TLR) și are capacitatea de a inhiba semnalizarea endozomală TLR3, -7, -8 și -9. Ca urmare, poate controla inflamația din cursul COVID-19 și, de asemenea, poate ameliora efectele negative ale infecției cu SARS-CoV-2. Acesta este un punct important de reținut. Ca urmare, clorochina și hidroxiclorochina au fost supuse unei mari concentrări în ceea ce privește boala COVID-19. Numeroase studii au subliniat influența pe care aceste două medicamente o au asupra infecției cu SARS-CoV-2.

## **CORTICOSTEROIZI**

Corticosteroizii sunt agenți terapeutici care aparțin familiei de produse farmaceutice cunoscute sub numele de medicamente antiinflamatoare. Acestea sunt medicamente care sunt utilizate în tratamentul unei game largi de patologii, inclusiv boli autoimune, cancer și boli respiratorii și alergice. În plus față de numeroasele lor beneficii benefice, corticosteroizii pot avea o serie de efecte secundare nedorite, inclusiv hiperglicemie, hipertensiune arterială, scăderea masei osoase, un risc crescut de infecții și dezvoltarea obezității.

În infecțiile virale, cum ar fi infecția cu SARS-CoV-2, activitatea imunomodulatoare a corticosteroizilor este utilă și reduce răspunsul inflamator. Acest lucru este adevărat, chiar dacă corticosteroizii au potențialul de a provoca efecte secundare. Cu toate acestea, datorită faptului că aceste medicamente ar putea avea un impact asupra sistemului imunitar, ceea ce duce la o creștere a încărcăturii virale, trebuie acordată o atenție deosebită dozei de corticosteroizi, precum și duratei de administrare. Pacienții care se confruntă cu o formă mai severă a bolii afectate de furtuna citokinică sunt cei mai vizati pentru corticoterapie.

Pacienții diagnosticați cu COVID-19 au fost primii care au primit corticosteroizi ca terapie la scurt timp după prima izbucnire a pandemiei. S-a constatat în Wuhan, în urma unui studiu retrospectiv de cohortă pe 201 pacienți confirmați cu COVID-19 cu sindrom de detresă respiratorie acută, că pacienții care au fost tratați cu metilprednisolon au avut o rată a mortalității mai mică în comparație cu pacienții cărora nu li s-au administrat corticosteroizi. Acest lucru a fost descoperit după ce studiul a constatat că pacienții care au fost tratați cu metilprednisolon au avut sindrom de detresă respiratorie acută.

### **MEDICAMENTE IMUNOMODULATOARE**

Un antagonist al receptorilor interleukina-6, tocilizumab este un anticorp monoclonal, care este, de asemenea, cunoscut sub numele de tocilcept. Există o corelație între nivelurile de interleukină-6 și severitatea COVID-19; astfel, explorarea inhibitorilor IL-6 este foarte justificată. Cele mai frecvente efecte adverse la această substanță sunt hipercolesterolemia, creșterea transaminazelor, și reacțiile alergice.

S-a demonstrat că Tocilizumab reglează temperatura, reduce cererea de oxigen și îmbunătățește imagistica CT în cercetările multicentrice care au inclus pacienți cu forme severe ale COVID-19. Siltuximab, un alt reprezentant al inhibitorilor IL-6, a fost explorat pentru eficacitatea sa la pacienții cu COVID-19 și a fost autorizat pentru prima dată pentru tratamentul bolii Castleman, care este o boală limfoproliferativă rară. S-a demonstrat că administrarea a 900 miligrame de nămoluximab la pacienții cu COVID-19 și sindrom de detresă respiratorie acută scade nivelul seric al proteinei C reactive și îmbunătățește manifestările clinice fără a provoca o agravare a stării generale a pacienților.

### **ANTICORPI**

Plasma convalescentă este obținută de la pacienții care s-au vindecat de COVID-19. Această plasmă conține anticorpi neutralizanți împotriva virusului și este apoi administrată pacienților care sunt infectați cu SARS-CoV-2 pentru a ajuta sistemul imunitar și a crește răspunsul imun. În plus, acest tratament este eficient în prevenirea infecției, facilitând eliminarea celulelor infectate și îmbunătățind starea generală de sănătate a persoanelor grav afectate. Acest tip de terapie a arătat rezultate promițătoare în tratamentul unei varietăți de infecții virale, inclusiv Ebola și gripa H5N1. Noțiunea de tratament cu plasmă convalescentă nu este una nouă.

Efectul plasmei convalescente în această patologie a fost urmat după ce a fost efectuat un prim studiu pe 25 de pacienți care au fost confirmați cu COVID-19. Ca urmare, pentru 19 dintre pacienți, a fost observată o îmbunătățire clinică de cel puțin 1 punct pe calea ordinală a OMS, care este utilizată cu ajutorul căreia se calculează severitatea bolii. Plasma convalescentă a fost administrată unui număr de 10 pacienți cu COVID-19 într-un alt studiu, iar rezultatele au arătat că, după administrarea plasmei, a reușit să susțină sau chiar să ridice titrurile de anticorpi pe care pacienții le-au primit. În plus, îmbunătățiri au fost observate în simptome clinice, ceea ce duce la o sarcină virală mai mică. În urma acestei investigații, cercetătorii au ajuns la concluzia că pacienții nu au raportat efecte adverse severe.

### **CONCLUZII**

- Pandemia provocată de SARS-CoV-2 a evoluat într-o preocupare de top pentru cadrele medicale din întreaga lume, în ceea ce privește metodele de prevenire și tratament, în special în ceea ce privește pacienții critici sau cei cu factori de risc importanți.
- În ciuda faptului că COVID-19 pare a fi doar o boală virală simplă, este totuși capabilă să provoace moartea. De la începutul pandemiei, experți din întreaga lume au început să coopereze într-un efort de a proteja oamenii împotriva acestui "dușman invizibil".
- În ultimii ani s-au depus eforturi semnificative pentru a investiga fiziopatologia COVID-19, ceea ce a condus la progrese științifice semnificative în dezvoltarea tratamentelor anti-COVID-19.

- Deși fiziopatologia exactă a bolii COVID-19 este încă neelucidată, cercetările au arătat că aceasta implică adesea un răspuns inflamator anormal de sporit ca răspuns la infecția virală. În plus, pe lângă reacția gazdei, diferențele dintre tulpina virusului pot contribui la severitatea bolii, precum și la capacitatea bolii de a se răspândi.
- În prezent, există o lipsă de informații cu privire la infecțiozitatea celor mai frecvente tulpini virale SARS-CoV-2, precum și rezistența la anticorpi, din cauza ratei ridicate de mutații virale. Pentru a înțelege procesul și a pune capăt transmiterii mai rapide, trebuie să existe o creștere a numărului de cercetări efectuate asupra mutațiilor în tulpina Omicron.