

Artigo de atualização

COVID 19, uma doença sistêmica

Marina Bucar Barjud¹

¹ Médico Internista. Doutora em Medicina. Coordenadora do Núcleo de Iniciação Científica da FAESF.
(Contato: incientifica@faesfpi.com.br)

Resumo

A COVID 19 é uma doença complexa, multissistêmica e que evolui em fases cujos sintomas e prognóstico depende da fase em que o paciente se encontra. Embora a característica clínica fundamental da doença por COVID-19 seja respiratória, também existem complicações neurológicas, renais, digestivas, cardíacas e em outros órgãos, sendo relacionado com a presença de receptores para ACE2 em tais órgãos.

Ainda existem dúvidas se todos os sintomas da COVID 19 são secundários à inflamação ou se pode existir um componente de invasão viral nos órgãos com expressão de ACE2.

Ante esse cenário de incerteza clínica e conseqüentemente terapêutica em estados graves, é importante o diagnóstico precoce em estágios iniciais e tentar evitar a progressão da doença com tratamento adequado.

Introdução

Em apenas dois meses passamos de conhecer a COVID 19 como uma doença viral que pode causar pneumonia viral e em alguns casos evoluir à síndrome de desconforto respiratório a uma doença multissistêmica ocasionada em grande parte pela resposta imune do indivíduo e com envolvimento predominantemente endotelial.

Siddiqi et¹ al foi um dos primeiros em descrever as diversas fases da doença e que podem ser resumidas da seguinte maneira:

- Fase I ou de replicação viral onde os sintomas são leves e geralmente inespecíficos, como mal-estar, febre e tosse seca, podendo ser totalmente assintomático. Até o momento, a teoria mais importante é de que o SARS-CoV-2 entra na célula, usando a enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2)². Esses receptores estão abundantemente presentes no epitélio pulmonar, intestino delgado humano, endotélio vascular, pele, miocárdio e provavelmente no bulbo olfativo, tronco cerebral e córtex cerebral. Nos pacientes que conseguem manter o vírus ilimitado neste estágio do COVID-19, o prognóstico e a recuperação são excelentes.
- Fase II ou inflamatória onde a estão presentes multiplicação viral e inflamação localizada no pulmão, os pacientes desenvolvem uma pneumonia viral, com tosse, febre. Inicialmente, na fase IIA os pacientes não apresentam hipóxia, apesar da inflamação pulmonar, passando a apresentá-la se evoluem à fase IIB.

- Fase III ou de hiperinflamação sistêmica. Uma minoria de pacientes com COVID-19 fará a transição para o terceiro e mais grave estágio da doença e se manifesta como uma síndrome sistêmica extrapulmonar da hiperinflamação.

Posteriormente observou-se que embora a característica clínica fundamental da doença por COVID-19 seja respiratória, também existem complicações neurológicas, renais, digestivas, cardíacas e em outros órgãos, sendo relacionado com a presença de receptores para ACE2 em tais órgãos³.

Envolvimento pulmonar

Inicialmente apenas estava descrito tosse e dispnéia progressiva, podendo evoluir a Síndrome do distrés respiratório.

As necrópsias realizadas foram importantes para caracterizar melhor essa súbita deterioração em alguns pacientes e a explicar algumas observações clínicas. Como por exemplo os comentários de alguns médicos de que a ventilação mecânica invasiva não é suficiente porque existem danos às pequenas arteríolas que impedem a oxigenação correta.

Fox et al⁴ encontram em quatro autópsias de pacientes com dados COVID-19 altamente compatíveis com essa teoria: o processo dominante em todos os casos foi consistente com dano alveolar difuso, com uma resposta mononuclear moderada e moderada consistindo em agregados notáveis de CD4 + em torno dos vasos. Tromboses pequenas e sangramento associado significativo, isto é, microangiopatia trombótica (MAT). Esse processo pode envolver a ativação de megacariócitos, possivelmente nativos do pulmão, com agregação plaquetária e trombo, além da deposição de fibrina.

Carsana et al⁵ publicaram a maior série até o momento, de 38 pacientes, observando características das fases exsudativa e proliferativa da Doença Alveolar Difusa (DAD): congestão capilar, necrose de pneumócitos, membrana hialina, edema intersticial, hiperplasia de pneumócitos e atipia reativa, trombos de plaquetas e fibrina. O infiltrado inflamatório estava composto por macrófagos intra alveolares e linfócitos principalmente no interstício. A microscopia eletrônica revelou partículas virais no citoplasma de pneumócitos. Ambas as fases (exudativa e proliferativa) se sobrepuseram frequentemente nas diferentes áreas dos pulmões, com padrão plurifocal de distribuição. Esse fato é fácil de compreender visto que a doença é um continuum inflamatório onde as zonas que se inflamaram antes estarão em uma fase anatomopatológica e radiológica diferente das que se inflamaram depois.

Ackerman et al⁶ realizou um estudo comparativo em autópsias de pulmões de pacientes que faleceram por insuficiência respiratória associada a infecção por influenzae e por COVID 19. Em ambos o padrão histológico foi o dano alveolar difuso com infiltração perivascular de células T. Entretanto, os pulmões dos pacientes com Covid-19 apresentaram características vasculares diferentes, lesões endoteliais graves associadas à presença de vírus intracelular e membranas celulares alteradas. A análise histológica dos vasos pulmonares em pacientes com

Covid-19 mostrou trombose generalizada com microangiopatia. Os microtrombos capilares alveolares foram 9 vezes mais prevalentes em pacientes com Covid-19 do que em pacientes com influenza ($P < 0,001$). Nos pulmões de pacientes com Covid-19, houve um crescimento significativo da angiogênese através de um mecanismo de angiogênese intussusceptiva.

Envolvimento cardiovascular

Em um estudo observacional de Wuhan, China⁷, foi observada miocardite em 19,7% dos pacientes com doença COVID-19 e foi um preditor independente de mortalidade hospitalar (51,2% versus 4,5% naqueles sem lesão cardíaca $p < 0,001$). A lesão cardíaca se apresenta com aumento de troponina.

Em pacientes hospitalizados, existem dados de insuficiência cardíaca em 50% dos pacientes falecidos e em 5-10% dos recuperados⁸.

Em pacientes em um estudo do início de fevereiro⁹ e em tratamento apenas com terapia antiviral (oseltamivir), terapia antibacteriana (moxifloxacina, ceftriaxona, azitromicina) e terapia com glicocorticóides naqueles que evoluíam pior, observou-se que a taxa de arritmia foi de 11,6% dos pacientes internados (16/138).

Mesmo sendo uma série pequena, este estudo é importante porque descreve a taxa de arritmias em pacientes que não estavam utilizando fármacos considerados pro arritmogênicos em COVID 19, o que deveria ser um ponto de reflexão de que a probabilidade de arritmias em pacientes graves por COVID 19 pode ser multifatorial mas existe um grande impacto pela própria doença, 11,6% de acordo com este estudo.

Por outro lado, de acordo com Risch¹⁰, nos 5 estudos em andamento, incluindo dois ensaios clínicos randomizados, a probabilidade de arritmia atribuível a Hidroxicloroquina é de 47/100000 pacientes, ou seja, 0,05%, bastante inferior que a taxa anterior.

Tromboembolismo venoso

Lorant e et al relatam que de 106 angiografias pulmonares realizadas em pacientes com COVID-19 durante um período de um mês em um centro de atendimento terciário na França, 32 pacientes (30%) apresentavam embolia pulmonar aguda. Essa taxa de embolia pulmonar é muito maior do que geralmente é encontrada em pacientes críticos sem infecção por COVID-19 (1,3%) ou em pacientes de emergência (3 a 10%)¹¹. Em 23% dos pacientes com COVID-19 que apresentam embolia pulmonar, esta é diagnosticada aos 12 dias após o início dos sintomas¹².

Trombose arterial

Foram descritos em pacientes com COVID 19 casos de acidente vascular cerebral isquêmico agudo devido à obstrução arterial de grandes vasos com incidência maior do que o habitual¹³.

Também foram relatados casos de pacientes jovens com COVID 19 e sem comorbilidades diagnosticadas que apresentaram isquemia aguda das extremidades sem aterosclerose, fibrilação atrial ou distúrbios preexistentes da coagulação sanguínea¹⁴.

Foram observados infartos renais, esplênicos e intestinais¹⁵.

A trombose microvascular também é muito freqüente e já foi comentada na “afetação pulmonar”

Envolvimento renal

A ACE2 humana pode ser encontrada nos túbulos renais, em vez de glomérulos, sugerindo lesão tubular como a principal consequência renal da infecção por COVID-19¹⁶.

Em um estudo com 710 pacientes hospitalizados¹⁷, a prevalência de aumento de creatinina e uréia sérica foram de 15,5% e 14,1% respectivamente e dados de insuficiência renal aguda em 3,2%. Em um estudo menor¹⁸, a prevalência de aumento de creatinina e uréia sérica foram de 22% (43/193) e 31% (59/193), respectivamente, mas um dado interessante deste estudo é que 106 de 110 pacientes COVID apresentaram alterações do parênquima renal na tomografia computadorizada. Os autores explicam que utilizaram os dados da tomografia de tórax que em 110 pacientes foi possível avaliar o parênquima renal.

Esse dado aponta à teoria de que existe um dano renal subclínico nos pacientes COVID em fase inflamatória que pode contribuir para a progressão do quadro.

Ainda não é possível definir se o dano renal está causado pelo efeito citopático do próprio vírus ou pela resposta inflamatória sistêmica.

Em um estudo de necropsia de 26 pacientes falecidos por COVID 19¹⁹ observou-se necrose tubular, mas o mais interessante é que não havia evidência de vasculite, nefrite intersticial, hemorragia nem plaquetas ou material fibrinoide. À microscopia eletrônica observou-se partículas de coronavírus no epitélio tubular e podócitos. Além disso encontrou-se aumento do receptor ACE2. Após imunotinção com o anticorpo de nucleoproteína de SARS concluem que existe invasão viral no tecido renal.

Envolvimento neurológico

Acredita-se que o vírus possa penetrar no cérebro através dos nervos olfativos e se espalhar para algumas áreas do cérebro, incluindo tálamo e tronco cerebral, o que pode explicar a anosmia²⁰.

Foram descritos casos de doenças cerebrovasculares

Mao et al²¹ estudaram 214 pacientes hospitalizados com diagnóstico confirmado laboratorialmente de COVID-19. Destes 36,4% tinham manifestações neurológicas, sendo que os pacientes mais graves apresentaram sintomas neurológicos com mais frequência do que os menos graves. As principais foram doenças cerebrovasculares agudas (5,7% vs. 0,8%) e alteração do nível de consciência (14,8% vs. 2,4%).

Também foram descritos casos de encefalites e de síndrome de Guillain-Barré²⁰

Anosmia e ageusia

A prevalência de hiposmia ou anosmia foi de 85,6% e de ageusia de 88% em um estudo²² com 417 pacientes com COVID-19 de gravidade leve a moderada realizado em 12 hospitais europeus. A alteração olfativa apareceu mais cedo do que os outros sintomas em 11,8% dos casos. As mulheres foram significativamente mais afetadas por disfunções olfativas e gustativas do que os homens ($p = 0,001$).

Em alguns casos a anosmia é o único sintoma de COVID 19 e a Sociedade de otorrinolaringologia francesa considera que anosmia sem obstrução nasal deveria ser considerada COVID 19 sem necessidade de exame de PCR²⁰.

Envolvimento digestivo

As manifestações do sistema digestivo incluem perda de apetite (39,9% a 50,2%), diarreia (2,0% a 49,5%), náuseas (1,0% a 29,4%), vômitos (3,6% a 15,9%), dor abdominal (2,2% a 6,0%) e hemorragia digestiva (4,0%) que pode ocorrer em casos graves. Na admissão, 39,1% dos pacientes apresentam alteração das enzimas hepáticas em graus variados e 39,9% apresentaram desidrogenase de lactato elevada. Embora a literatura e os dados publicados de vários centros sejam diferentes, os sintomas e manifestações gastrointestinais são um componente clínico do COVID-19²³

Como em outros sistemas, a patogênese dos danos relacionados ao COVID-19 no sistema digestivo ainda é desconhecida. Existem vários fatores que podem influenciar como a hipóxia causada pela pneumonia, a inflamação sistêmica, as reações adversas a medicamentos e a ligação viral direta através da ACE2, que se expressa no esôfago, intestino delgado e cólon²⁴. Autópsias relatam danos no esôfago, estômago, intestino e fígado²⁵.

Lesão hepática

A incidência de lesão hepática no COVID-19 pode chegar a 43,4%, sendo que a proporção de pacientes com função hepática anormal foi significativamente maior nos casos críticos do que nos não críticos (67,4% vs. 34,1%)^{26,27}.

A lesão hepática do COVID-19 pode ser devido a dano transitório dos hepatócitos. Não está claro se o SARS-CoV-2 prejudica as células do fígado e do ducto biliar que expressam ACE2. Os fármacos utilizados em COVID 19 como lopinavir, ritonavir, ribavirina, antipiréticos e analgésicos combinados com antibióticos usados para infecções bacterianas como quinolonas e cefalosporinas também podem causar lesão hepática induzida por drogas. A maioria das lesões hepáticas relacionadas ao COVID-19 são de grau leve (não mais que duas vezes acima do valor normal) e precisam apenas de vigilância sem intervenção²⁸.

Considerações finais

Ainda existem dúvidas se todos os sintomas da COVID 19 são secundários à inflamação ou se pode existir um componente de invasão viral nos órgãos com expressão de ACE2. Além disso,

provavelmente os danos sejam multifatoriais, incluindo a iatrogenia que é freqüente em pacientes com sintomas multissistêmicos que necessitam muitas condutas, algumas invasivas. Ante esse cenário de incerteza clínica e conseqüentemente terapêutica em estados graves, é importante o diagnóstico precoce em estágios iniciais e tentar evitar a progressão da doença com tratamento adequado.

BIBLIOGRAFIA

1. Siddiqi et al. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical–therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant.* 2020;39(5):405-407. doi:10.1016/j.healun.2020.03.012
2. Y Wan, J Shang, R Graham, RS Baric, F Li. Receptor recognition by the novel coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS coronavirus. *Journal of virology*, 2020 - Am Soc Microbiol
3. Rodell CB. An ACE therapy for COVID-19. *Science Translational Medicine* 29 Apr 2020: Vol. 12, Issue 541, eabb5676. DOI: 10.1126/scitranslmed.abb5676
4. Fox et al. Patologia pulmonar e cardíaca em Covid-19: a primeira série de autópsias da New Orleans medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.06.20050575>
5. Carsana et al. Pulmonary post-mortem findings in a large series of COVID-19 cases from Northern Italy. medRxiv 2020.04.19.20054262;
6. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19 [published online ahead of print, 2020 May 21]. *N Engl J Med.* 2020;10.1056/NEJMoa2015432. doi:10.1056/NEJMoa2015432
7. Shi S, Qin M, Shen B, et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* Published online March 25, 2020. doi:10.1001/jamacardio.2020.0950
8. Shi S, Qin M, Shen B, et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* Published online March 25, 2020. doi:10.1001/jamacardio.2020.0950
9. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China Dawei Wang et al. 2020;323(11):1061-1069. doi:10.1001/jama.2020.1585. Published online February 7, 2020. Corrected on February 20, 2020
10. Risch HA, Early Outpatient Treatment of Symptomatic, High-Risk Covid-19 Patients that Should be Ramped-Up Immediately as Key to the Pandemic Crisis, *American Journal of Epidemiology.* <https://doi.org/10.1093/aje/kwaa093>
11. Leonard-Lorant i et al. *Acute Pulmonary Embolism in COVID-19 Patients on CT Angiography and Relationship to DDimer Levels Radiology (in Press)* <https://pubs.rsna.org/doi/pdf/10.1148/radiol.2020201561>]
12. Grillet F et al Acute Pulmonary Embolism Associated with COVID-19 Pneumonia Detected by Pulmonary CT Angiography *Radiology.* 2020 Apr 23:201544. doi: 10.1148/radiol.2020201544].

13. Thomas J. Oxley TJ et al. *Large-Vessel Stroke as a Presenting Feature of COVID-19 in the Young*. N Engl J Med 2020; 382. DOI: 10.1056/NEJMc2009787
14. Perini P, Nabulsi B, Massoni CB, et al. *Acute limb ischaemia in two young, non-atherosclerotic patients with COVID-19* *The Lancet* DOI:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31051-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31051-5)
15. Besutti G, Bonacini R, Iotti V, Marini G, Riva N, Dolci G, et al. *Abdominal visceral infarction in 3 patients with COVID-19*. *Emerg Infect Dis*. 2020. <http://dx.doi.org/10.3201/eid2608.201161>
16. Zhang YM, Zhang H. *Genetic Roadmap for Kidney Involvement of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-Cov-2) Infection* *CJASN* : 2020, *CJN.04370420*; DOI: <https://doi.org/10.2215/CJN.04370420>
17. Cheng Y, Luo R, Wang K, et al. *Kidney impairment is associated with in-hospital death of COVID-19 patients*. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.18.20023242> medRxiv preprint.
18. Zhen Li,, Ming Wu,+, Jie Guo et al *Caution on Kidney Dysfunctions of 2019-nCoV Patients* medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.08.20021212>.
19. [Su et al *Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China* *Kidney International Preproof* <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.04.003>].
20. ALM de Francisco; JL Perez Canga. *Coronavirus y Riñón*. Disponível em <https://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-coronavirus>. Acesso em 30 de maio de 2020.
21. Ling Mao, Mengdie Wang, Shanghai Chen, Quanwei He, Jiang Chang, Candong Hong, Yifan Zhou, David Wang, Yanan Li, Huijuan Jin, Bo Hu. *Neurological Manifestations of Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study*. medRxiv 2020.02.22.20026500; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.22.20026500>
22. Lechien J : *Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study* *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2020 Apr 6.
23. *Consensus of Diagnosis and Treatment of digestive disorders related to COVID-19*. *Natl Med J Chin*, 2020; 40: E001. Published Online
24. Chen HY, Xuan BQ, Yan YQ, et al. *Profiling ACE2 expression in colon tissue of healthy adults and colorectal cancer patients by single-cell transcriptome analysis*. medRxiv 2020[2020-02-15].
25. Zhe X, Lei S, Yi JW, et al. *Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome*. *Lancet Respir Med*. 2020[2020-02-18]. pii: S2213-2600(20)30076-X. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X. [Epub ahead of print]
26. Wang SH, Han P, Xiao F, et al. *Manifestations of liver injury in 333 hospitalized patients with coronavirus disease 2019*. *Chin J Dig*, 2020, 40(3): DOI:10.3760/cma.j.issn. 0254-1432.2020.03.000
27. Zhang C, Shi L, Wang FS. *Liver injury in COVID-19: management and challenges*. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; published online March 4. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30057-1](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30057-1)
28. Lu Xia, Kaichun Wu. *Gastroenterology Practice in COVID-19 Pandemic*. World Gastroenterology Organisation. Disponível em <https://www.worldgastroenterology.org/publications/e-wgn/gastroenterology-practice-in-covid-19-pandemic>. Acesso em 25 de maio de 2020.