



MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA COVID-19

Uma jornada além dos pulmões

Carla Viviane Freitas de Jesus
Ana Caroline Gusmão de Matos
Manuelli Antunes da Silva
Mellyne Henriques Guerra
Déborah Esteves Carvalho
Tatiana Martins Araújo Ribeiro
José Bento dos Santos
Carlos Alberto Góis Barreto
Cristóvão Almeida Barros



EDITORA
INOVAR

**MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA COVID-19: UMA
JORNADA ALÉM DOS PULMÕES**



MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA COVID-19: UMA JORNADA ALÉM DOS PULMÕES

1ª edição



Copyright © das autoras e dos autores.

Todos os direitos garantidos. Este é um livro publicado em acesso aberto, que permite uso, distribuição e reprodução em qualquer meio, sem restrições desde que sem fins comerciais e que o trabalho original seja corretamente citado. Este trabalho está licenciado com uma Licença Creative Commons Internacional (CC BY- NC 4.0).



Carla Viviane Freitas de Jesus, Ana Caroline Gusmão de Matos, Manuelli Antunes da Silva, Mellyne Henriques Guerra, Déborah Esteves Carvalho, Tatiana Martins Araújo Ribeiro, José Bento dos Santos, Cristóvão Almeida Barros, Carlos Alberto Góis Barreto (Autores).

Manifestações clínicas da COVID-19: uma jornada além dos pulmões. Campo Grande: Editora Inovar, 2021. 142p.

ISBN: 978-65-86212-86-0

DOI: 10.36926/editorainovar-978-65-86212-86-0

1. Saúde. 2. Medicina. 3. Covid-19. 4. Pesquisa científica. I. Carla Viviane Freitas de Jesus, Ana Caroline Gusmão de Matos, Manuelli Antunes da Silva, Mellyne Henriques Guerra, Déborah Esteves Carvalho, Tatiana Martins Araújo Ribeiro, José Bento dos Santos, Cristóvão Almeida Barros, Carlos Alberto Góis Barreto (Autores).

CDD – 610

As ideias veiculadas e opiniões emitidas nos capítulos, bem como a revisão dos mesmos, são de inteira responsabilidade de seus autores.

Conselho Científico da Editora Inovar:

Franchys Marizethe Nascimento Santana (UFMS/Brasil); Jucimara Silva Rojas (UFMS/Brasil); Maria Cristina Neves de Azevedo (UFOP/Brasil); Ordália Alves de Almeida (UFMS/Brasil); Otília Maria Alves da Nóbrega Alberto Dantas (UnB/Brasil), Guilherme Antônio Lopes de Oliveira (CHRISFAPI - Cristo Faculdade do Piauí).

Editora Inovar
www.editorainovar.com.br
79002-401 – Campo Grande – MS
2021

SUMÁRIO

AGRADECIMENTOS.....	6
APRESENTAÇÃO	7
PREFÁCIO	8
PERFIL CLÍNICO DOS PACIENTES DE DIFERENTES FAIXAS ETÁRIAS COM COVID-19	9
<i>Ana Caroline Gusmão de Matos</i>	
<i>Manuelli Antunes da Silva</i>	
<i>José Bento dos Santos</i>	
<i>Cristóvão Almeida Barros</i>	
<i>Carlos Alberto Góis Barreto</i>	
<i>Mellyne Henriques Guerra</i>	
<i>Déborah Esteves Carvalho</i>	
<i>Tatiana Martins Araújo Ribeiro</i>	
<i>Carla Viviane Freitas de Jesus</i>	
PRINCIPAIS MANIFESTAÇÕES RESPIRATÓRIAS NA COVID-19.....	25
<i>Cristóvão Almeida Barros</i>	
<i>Déborah Esteves Carvalho</i>	
<i>Mellyne Henriques Guerra</i>	
<i>Manuelli Antunes da Silva</i>	
<i>Ana Caroline Gusmão de Matos</i>	
<i>Tatiana Martins Araújo Ribeiro</i>	
<i>José Bento dos Santos</i>	
<i>Carlos Alberto Góis Barreto</i>	
<i>Carla Viviane Freitas de Jesus</i>	
COMPLICAÇÕES CARDIOVASCULARES EM PACIENTES INFECTADOS COM A COVID-19	35
<i>Carlos Alberto Góis Barreto</i>	
<i>José Bento dos Santos</i>	
<i>Ana Caroline Gusmão de Matos</i>	
<i>Mellyne Henriques Guerra</i>	
<i>Déborah Esteves Carvalho</i>	
<i>Tatiana Martins Araújo Ribeiro</i>	
<i>Manuelli Antunes da Silva</i>	
<i>Cristóvão Almeida Barros</i>	
<i>Carla Viviane Freitas de Jesus</i>	
COVID-19 E SUAS REPERCUSSÕES NO SISTEMA HEMATOLÓGICO.....	49
<i>José Bento dos Santos</i>	
<i>Carlos Alberto Góis Barreto</i>	
<i>Cristóvão Almeida Barros</i>	
<i>Tatiana Martins Araújo Ribeiro</i>	
<i>Mellyne Henriques Guerra</i>	
<i>Manuelli Antunes da Silva</i>	
<i>Déborah Esteves Carvalho</i>	
<i>Ana Caroline Gusmão de Matos</i>	
<i>Carla Viviane Freitas de Jesus</i>	
INFECÇÃO E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DO SISTEMA NEUROLÓGICO NA COVID-19	59

Mellyne Henriques Guerra
Tatiana Martins Araújo Ribeiro
Manuelli Antunes da Silva
Carlos Alberto Góis Barreto
Déborah Esteves Carvalho
Ana Caroline Gusmão de Matos
Cristóvão Almeida Barros
José Bento dos Santos
Carla Viviane Freitas de Jesus

MANIFESTAÇÕES GASTROINTESTINAIS E HEPÁTICAS DA COVID-1982

Manuelli Antunes da Silva
Ana Caroline Gusmão de Matos
Déborah Esteves Carvalho
Mellyne Henriques Guerra
Tatiana Martins Araújo Ribeiro
José Bento dos Santos
Carlos Alberto Góis Barreto
Cristóvão Almeida Barros
Carla Viviane Freitas de Jesus

COMPLICAÇÕES GENITURINÁRIAS NA COVID-19: O QUE SABEMOS ATÉ AGORA?95

Ana Caroline Gusmão de Matos
Tatiana Martins Araújo Ribeiro
Manuelli Antunes da Silva
Déborah Esteves Carvalho
Cristóvão Almeida Barros
José Bento dos Santos
Carlos Alberto Góis Barreto
Mellyne Henriques Guerra
Carla Viviane Freitas de Jesus

MANIFESTAÇÕES DERMATOLÓGICAS ASSOCIADAS À COVID-19116

Tatiana Martins Araújo Ribeiro
Mellyne Henriques Guerra
Carlos Alberto Góis Barreto
Ana Caroline Gusmão de Matos
José Bento dos Santos
Cristóvão Almeida Barros
Manuelli Antunes da Silva
Déborah Esteves Carvalho
Carla Viviane Freitas de Jesus

DOENÇAS REUMATOLÓGICAS: O QUE ESPERAR DO PÓS-COVID-19?.....129

Déborah Esteves Carvalho
Cristóvão Almeida Barros
Tatiana Martins Araújo Ribeiro
José Bento dos Santos
Manuelli Antunes da Silva
Carlos Alberto Góis Barreto
Mellyne Henriques Guerra
Ana Caroline Gusmão de Matos
Carla Viviane Freitas de Jesus

ÍNDICE REMISSIVO140

AGRADECIMENTOS

Vivemos momentos difíceis. Enfrentamos o que não conhecemos e estamos sobrevivendo ao atípico que tanto gerou medo, aflição e dor. Com isso, agradecemos primariamente a Deus pela oportunidade e sabedoria para realização deste livro com vida e saúde.

Agradecemos a Mellyne Henriques, Tatiana Martins, Cristóvão Barros, José Bento, Carlos Barreto e Deborah Esteves, diretores da Liga Acadêmica de Clínica Médica de Sergipe (LACM), da gestão 2020-2021, que abraçaram o projeto e o fizeram real. Graças a vocês, hoje contribuimos para literatura científica com um tema tão importante que muito servirá para agregar conhecimento a todos que lerão. Além disso, devido esforço de cada um, marcamos a história das ligas acadêmicas de Sergipe com a publicação de um livro.

Às famílias de todos os envolvidos que são o alicerce para realização de sonhos como esse, nossa gratidão.

À Carla Viviane que, com maestria, muito nos ensinou e inspirou a produção científica. Graças a você, sua experiência e eficiência, nosso projeto floresceu. Obrigada por tudo e por tanto.

Com amor e gratidão,

Manuelli Antunes e Ana Caroline Gusmão
(Organizadoras)

APRESENTAÇÃO

Transmissão comunitária, isolamento social, etiqueta respiratória, pandemia. A partir da detecção do SARS-CoV-2 em dezembro de 2019 não só novos termos e expressões entraram em evidência, como também um novo estilo de vida surgiu. A vida em sociedade precisou se reinventar. A Saúde entrou em emergência, mesmo nos países mais poderosos do mundo. Os profissionais da área experienciaram as incertezas, as angústias e o esgotamento fruto desses tempos. A fragilidade humana estava exposta. O mundo parou.

Diante desse cenário, pesquisadores se dedicam a compreender as manifestações da COVID-19 nos diversos sistemas do corpo humano. Compreender os efeitos e interações dessa patologia em órgãos e sistemas é fundamental para a mensuração de riscos, definição de grupos prioritários, instalação de manejo apropriado, adequação de medidas preventivas e, finalmente, estruturação de protocolos de saúde.

Sendo assim, com muita satisfação apresentamos aqui o livro **“MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA COVID-19: UMA JORNADA ALÉM DOS PULMÕES”**. Uma coletânea de capítulos que abordam as manifestações da COVID-19 nos diferentes sistemas orgânicos. Com essa obra reunimos informações científicas respaldadas na literatura mundial, a fim de fornecer dados seguros para embasamento de estudos futuros e políticas de enfrentamento da pandemia.

Desejamos a todos uma ótima leitura e ao mundo dias melhores.

Ana Caroline Gusmão e Manuelli Antunes
(Organizadoras)

PREFÁCIO

O vírus SARS-CoV-2, causador na doença coronavírus 2019 (COVID-19) disseminou rapidamente em todo o mundo. O que trouxe diversas repercussões na economia, na educação, na política e na saúde. Devido aos impactos causados pela pandemia da COVID-19, dados são compartilhados a cada minuto, no entanto, dúvidas ainda permanecem sem resposta.

É necessário que a comunidade científica reúna esforços para que a população tenha, cada vez mais, acesso a informação atual e segura, fato que irá beneficiar gestores na tomada de decisões. Medidas governamentais para o enfrentamento da COVID-19 têm sofrido alterações à medida que as necessidades mudam, em busca de viabilizar a redução de danos a sociedade.

Diante do excesso de informações diárias, publicação de dezenas de artigos científicos, misturados com notícias de estudos e até notícias falsas (*fake news*), faz-se importante a divulgação de dados fidedignos. Contudo, em frente de toda a situação atual, o meio acadêmico tem se esforçado para trazer a população informações recentes de como o vírus SARS-CoV-2 se comporta, portanto, o presente livro propõe disseminar resultados a respeito das repercussões da COVID-19 no organismo humano. Construído através de um conjunto de capítulos, que foram baseados na ciência mundial.

Carla Viviane Freitas de Jesus

Enfermeira, Especialista em Gestão Hospitalar e Administração da saúde

Doutoranda em Saúde e Ambiente, Universidade Tiradentes

**PERFIL CLÍNICO DOS PACIENTES DE DIFERENTES FAIXAS ETÁRIAS
COM COVID-19**

**CLINICAL PROFILE OF PATIENTS FROM DIFFERENT AGE GROUPS
WITH COVID-19**

Ana Caroline Gusmão de Matos¹

Manuelli Antunes da Silva²

José Bento dos Santos³

Cristóvão Almeida Barros⁴

Carlos Alberto Góis Barreto⁵

Mellyne Henriques Guerra⁶

Déborah Esteves Carvalho⁷

Tatiana Martins Araújo Ribeiro⁸

Carla Viviane Freitas de Jesus⁹

RESUMO

Objetivo: Identificar o perfil clínico dos pacientes de diferentes faixas etárias infectados pelo SARS-CoV-2. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, com abordagem descritiva. A busca foi realizada nas bases de dados PubMed, *Cochrane Library*, SciELO e LILACS, utilizando os descritores (MeSH) “COVID-19”, “Physiopathology” e “Signs and Symptoms”, com operador booleano AND. **Resultados:** Foram incluídos 5 artigos. A maioria dos pacientes infectados foram do sexo masculino (59,3%) e a idade variou de 0-90 anos. Os sintomas mais relatados foram febre, tosse e dispneia. Os principais achados laboratoriais foram linfopenia e elevação dos níveis de proteína C e lactato desidrogenase. Achados imaginológicos como opacificações e vidro fosco foram frequentes, mas menos prevalentes em crianças. De 41,5-50,9% dos pacientes com COVID-19 possuíam comorbidades, em especial hipertensão e diabetes, implicando em 2-3 vezes a chance de internação em UTI que em pacientes sem comorbidades. A letalidade variou de 6% a 33,3%. Internação e óbito foram maiores nos idosos, enquanto nos estudos que avaliaram apenas crianças, 100% dos pacientes receberam alta. **Considerações finais:** Comorbidades elevam a chance de infecção com apresentação severa, entretanto, em sua maioria, os quadros clínicos de COVID-19 são sintomáticos moderados ou leves. Crianças raramente apresentam quadros críticos ou evolução para óbito. Idosos apresentam maior chance de deterioração, internação em UTI e óbito.

Palavras-chave: Grupos Etários; Infecções por Coronavírus; Sinais e Sintomas.

¹ Graduanda de Medicina, Universidade Tiradentes, Aracaju, SE 49032-490, Brasil

* E-mail de correspondência: anagusmao@gmail.com

² Graduanda de Medicina, Universidade Tiradentes, Aracaju, SE 49032-490, Brasil

³ Graduando de Medicina, Universidade Federal de Sergipe, Lagarto, SE 49400-000, Brasil

⁴ Graduando de Medicina, Universidade Tiradentes, Aracaju, SE 49032-490, Brasil

⁵ Graduando de Medicina, Universidade Federal de Sergipe, São Cristóvão, SE 49100-000, Brasil

⁶ Graduanda de Medicina, Universidade Tiradentes, Aracaju, SE 49032-490, Brasil

⁷ Graduando de Medicina, Universidade Tiradentes, Aracaju, SE 49032-490, Brasil

⁸ Graduanda de Medicina, Universidade Tiradentes, Aracaju, SE 49032-490, Brasil

⁹ Enfermeira, Especialista em Gestão Hospitalar e Administração da Saúde, Doutoranda em Saúde e Ambiente, Universidade Tiradentes, Aracaju, SE 49032-490, Brasil

ABSTRACT

Objective: To identify the clinical profile of patients of different age groups infected by SARS-CoV-2. **Methodology:** This is an integrative literature review, with a descriptive approach. The search was carried out in the PubMed, Cochrane Library, SciELO and LILACS databases, using the descriptors (MeSH) "COVID-19", "Physiopathology" and "Signs and Symptoms", with Boolean operator AND. **Results:** 5 articles were included. Most of the infected patients were male (59.3%) and the age ranged from 0-90 years. The most reported symptoms were fever, cough and dyspnoea. The main laboratory findings were lymphopenia and increased levels of protein C and lactate dehydrogenase. Imaging findings such as opacifications and ground glass were frequent, but less prevalent in children. 41.5-50.9% of patients with COVID-19 had comorbidities, especially hypertension and diabetes, implying 2-3 times the chance of admission to the ICU than in patients without comorbidities. Lethality ranged from 6% to 33.3%. Hospitalization and death were higher in the elderly, while in studies that evaluated only children, 100% of patients were discharged. **Final considerations:** Comorbidities increase the chance of infection with severe presentation, however, most clinical pictures of COVID-19 are mild or mild symptomatic. Children rarely present critical conditions or progress to death. Elderly people are more likely to deteriorate, stay in the ICU and die.

Keywords: Age Groups; Coronavirus Infections; Signs and Symptoms.

1 INTRODUÇÃO

A infecção pelo SARS-CoV-2 (coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave) emergiu em dezembro de 2019 na China e foi declarada uma emergência de saúde pública internacional pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em 30 de janeiro de 2020 (ZHANG et al., 2020). A doença ocasionada pelo novo vírus foi denominada COVID-19 e, desde então, pesquisadores de todo o mundo voltaram as atenções à compreensão do espectro clínico, incluindo características epidemiológicas, manifestações clínicas e desfechos, e do manejo dessa patologia.

A fisiopatologia da COVID-19 ainda não está esclarecida. Em comum com outros coronavírus, o SARS-CoV-2 usa sua proteína spike (S) para se ligar às células humanas (ZAYET et al., 2020; KADIANE-OUSSOU et al., 2020; BMJ, 2020). A enzima conversora de angiotensina-2 (ECA2) funciona como receptor de entrada da célula SARS-CoV-2 enquanto TMPRSS2, uma serina protease transmembrana celular, é empregada pelo vírus para o *priming* da proteína S (HOFFMANN et al., 2020). Após a entrada viral, as proteínas de pico de ambos SARS-CoV e SARS-CoV-2 causam a internalização e degradação da ECA2 que contribui criticamente para o dano pulmonar (IMAI; PENNINGER, 2020; SCHOUTEN et al., 2020).

Além das células alveolares do tipo II, a ECA2 é expressa em miocárdio, rim, urotélio, íleo, cólon, esôfago e células da mucosa oral (XU et al., 2020), o que ocasiona

múltiplas apresentações sistêmicas da COVID-19. Evidências recentes sugerem que, embora indivíduos mais jovens possam ser mais propensos a se infectar, os níveis mais baixos de ECA2 em pacientes mais velhos podem levar à maior gravidade de COVID-19, uma vez que a diminuição da atividade da ECA2 agrava a severidade das lesões pulmonares e doenças inflamatórias pulmonares (SCHOUTEN et al., 2020). Diante disso, o presente estudo tem como objetivo identificar o perfil clínico dos pacientes de diferentes faixas etárias infectados pelo SARS-CoV-2.

2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, com abordagem descritiva, realizada em seis fases, conforme Souza, Silva e Carvalho (2010), quais sejam: 1- Elaboração da pergunta norteadora; 2- Busca ou amostragem na literatura; 3- Coleta de dados; 4- Análise crítica dos estudos incluídos; 5- Discussão dos resultados; 6- Apresentação da revisão integrativa.

A pergunta norteadora do estudo foi “Qual o perfil clínico dos pacientes com COVID-19?”. Para respondê-la, realizou-se busca de artigos nas bases de dados *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), PubMed, *Cochrane Library* e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), a partir dos descritores (MeSH) “COVID-19”, “*Physiopathology*” e “*Signs and Symptoms*”, Coperador booleano AND.

Foram critérios de inclusão: artigo original, disponível na íntegra para livre acesso, publicado em 2020, nos idiomas português, inglês e/ou espanhol. Foram excluídos os artigos com enfoque na interação da COVID-19 com uma patologia específica, os que não abordaram os parâmetros clínicos avaliados, resumos isolados, capítulos de livros, editoriais, artigos de revisão, fichas técnicas, dissertações, teses e demais trabalhos de conclusão de curso.

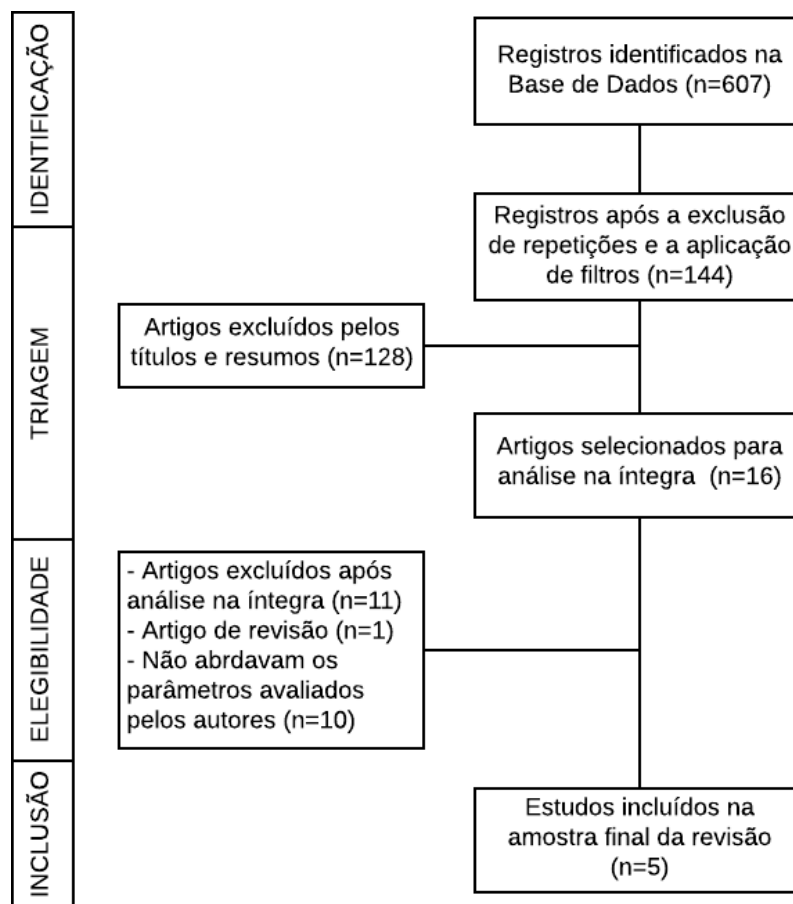
Em seguida, os títulos e resumos foram avaliados e nos casos em que a leitura do resumo não foi suficiente para determinar os trabalhos de interesse para a revisão, foram considerados os demais critérios de inclusão e exclusão. Por fim, os artigos foram lidos na íntegra para definir sua elegibilidade.

Os dados referentes à metodologia (desenho de estudo, objetivo, local e ano de realização) empregada nos artigos incluídos na amostra final estão representados sistematicamente no Quadro 1.

3 RESULTADOS

Inicialmente, a busca a partir dos descritores retornou 607 artigos nas bases de dados PubMed (n=599) e LILACS (n=8). As bases de dados SciELO e *Cochrane Library* não encontraram resultados. Foram selecionados 16 artigos para a leitura na íntegra, dos quais apenas 5 contemplaram os critérios de elegibilidade da revisão (Figura 1).

Figura 1: Fluxograma do processo de seleção de estudos



Fonte: autoria própria.

Todos os artigos foram unicêntricos, realizados na Itália (n=2), China (n=2) ou Índia (n=1). Optou-se pelo recorte temporal de um ano, haja vista as constantes atualizações a respeito do SARS-CoV-2, identificado apenas no final de 2019. Os estudos selecionados, em sua totalidade, foram publicados em língua inglesa. Os autores definiram sua pesquisa enquanto estudo observacional (n=6), retrospectivo (n=4) ou de coorte (n=1).

Quadro 1: Sistematização dos estudos segundo autor, título, desenho, objetivo, país da realização e ano da publicação.

Autor/Ano	Título	Desenho do estudo	Objetivo	País
COVINO et al., 2020	Clinical characteristics and prognostic factors in COVID-19 patients aged ≥ 80 years.	Estudo observacional, retrospectivo.	Descrever a apresentação clínica de pacientes com idade ≥ 80 anos com COVID-19 e fornecer informações sobre os fatores prognósticos e a estratificação de risco nesta população distinta.	Itália
GUPTA et al., 2020	Evaluation of the clinical profile, laboratory parameters and outcome of two hundred COVID-19 patients from a tertiary centre in India.	Estudo observacional, retrospectivo.	Avaliar o perfil demográfico, clínico, laboratorial e os desfechos dos pacientes diagnosticados com COVID-19 admitidos em um centro de cuidado terciário em Nova Délhi, Índia.	Índia
QIU et al., 2020	Clinical and epidemiological features of 36 children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Zhejiang, China: an observational cohort study.	Estudo observacional de coorte.	Descrever as características epidemiológicas e clínicas desses pacientes pediátricos, informações que são urgentemente necessárias para a prevenção e tratamento de COVID-19 em crianças.	China
XIONG et al., 2020	Clinical characteristics of 116 hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study.	Estudo observacional, retrospectivo.	Fornecer uma descrição atualizada das características clínicas e do estado cardiovascular de pacientes com COVID-19.	China
ZHANG et al., 2020	Clinical and epidemiological characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infections in China: A multicenter case series.	Estudo observacional, retrospectivo.	Contribuir para a compreensão das características da COVID-19.	Itália

Os principais resultados encontrados estão sintetizados no Quadro 2. O presente estudo avaliou um total de 455 pacientes, dos quais 59,3% (270) eram homens. A faixa etária foi de 0 a 90 anos. Qiu et al. (2020) e Zhang et al. (2020) avaliaram apenas crianças, enquanto Covino et al. (2020), incluiu em sua amostra exclusivamente pacientes com oitenta anos ou mais.

As comorbidades mais comuns entre os pacientes com COVID-19 foram, em termos de frequência nos artigos, hipertensão (60%) e diabetes (60%). No que tange aos sinais e sintomas, febre e tosse foram referidas em todos os estudos avaliados. Dispneia também foi referida em quatro dos cinco trabalhos incluídos.

Dentre os achados laboratoriais, destacam-se elevação dos níveis de proteína C reativa (PCR) e lactato desidrogenase (LDH), além de linfopenia. Em menor proporção, os estudos também revelaram aumento de D-dímero, procalcitonina e creatinina sérica. A reação da transcriptase reversa seguida pela reação em cadeia da polimerase (RT-PCR) foi o exame utilizado para diagnosticar a infecção por SARS-CoV-2 em todos os estudos avaliados. As opacificações foram o achado imaginológico principal na totalidade das pesquisas que coletaram dados de exames de imagem. O desfecho de 49 (10,8%) dos pacientes foi o óbito e 268 (58,9%) receberam alta.

Quadro 2: Principais resultados obtidos conforme perfil demográfico, comorbidades, sinais e sintomas, exames laboratoriais e de imagem e desfecho.

Autores	COVINO, M. et al. 2020	GUPTA, N. et al. 2020	QIU, H. et al. 2020	ZHANG, C. et al. 2020	XIONG, S. et al. 2020
Número de pacientes com COVID-19	69 pacientes	200 pacientes	36 pacientes	34 pacientes	116 pacientes
Sexo	Masculino – 53,6% (37) Feminino – 46,4% (32)	Masculino – 58% (116) Feminino – 42% (84)	Masculino – 64% (23) Feminino – 36% (13)	Masculino – 41% (14) Feminino – 59% (20)	Masculino – 69% (80) Feminino – 31% (36)
Idade	Entre 82 e 89 anos (Média 84).	Entre 0 e 90 anos (Média 40).	Entre 1 e 16 anos (Média 8,3).	Entre 1 e 144 meses (Média 33).	Entre 47 e 69 anos (Média 58,5).
Comorbidades	Hipertensão (59,4%), ICC/DAC (30,4%), doença cerebrovascular (29%), diabetes (13%), demência severa (11,6%), DPOC (10,1%).	Hipertensão (23%), diabetes (16%), tuberculose ativa (5,5%), DAC (4,5%). 41,5% (83) tinham comorbidades.	Sem comorbidades (100%), exceto pneumonia e bronquite.	Mononucleose infecciosa (6%), nefroblastoma (3%), defeito do septo atrial (3%), convulsão febril (3%), asma (3%).	Hipertensão (38,8%), diabetes (16,4%), DAC (14,7%), doença cerebrovascular (6,9%). 50,9% (59) tinham comorbidades.
Sinais e sintomas	Febre (81,2%), dispneia (46,4%), tosse (42%), fadiga (11,6%).	Febre (54,5%), tosse (47%), odinofagia (33%), mialgia (27%), dispneia (17,5%), cefaleia (11%). 73,5% (147) dos pacientes eram sintomáticos.	Febre (36%), tosse seca (19%), odinofagia (6%), congestão faríngea (3%), dispneia ou taquipneia (3%), diarreia ou vômitos (6%).	Febre (76%), tosse (62%), expectoração (21%), taquipneia (9%), vômito (12%), diarreia (12%).	Febre (85,3%), tosse seca (52,6%), fadiga (51,7%), anorexia (43,1%), dispneia (44,8%), desconforto torácico (43,1%), tontura (6%), obstrução nasal (5,2%), dor abdominal (2,6%), hemoptise (0,9%).
Exames laboratoriais	Elevação de LDH, fibtinogênio, D-dímero, PCR e ferritina.	Elevação de creatinina sérica (2,5%), ALT (6,5%) e AST (10,5%); linfopenia (4,5%), contagem total de leucócitos = 7286,41/mm ³ (588-19500).	Elevação de CK-MB (31%) e procalcitonina (17%); linfopenia (31%), leucopenia (19%),	Elevação de amiloide A sérica, PCR, LDH e α -HBDH; queda de prealbumina; linfocitose (50%). CK e CK-MB normais.	Linfopenia; queda de células T (CD4 e CD8); elevação de neutrófilos, procalcitonina, PCR, IL-6, D-dímero, creatinina, ureia sérica, LDH, mioglobina, troponina cardíaca T e fragmento N-terminal do peptídeo natriurético tipo B.
Exames de imagem	RX ou TC de tórax pneumonia (opacificações em vidro fosco ou envolvimento intersticial) unilateral (42%) ou bilateral (46,4%).	Não realizado.	Opacificações múltiplas e irregulares. TC de tórax em 53% com opacificações em vidro fosco sugestivas de pneumonia.	TC de tórax com sombras irregulares de alta densidade (82%), opacificações em vidro fosco associadas a sombras irregulares (3%). As eram unilaterais (41%) ou bilaterais (41%).	TC de tórax com sombras irregulares (69,9%).
Desfecho	Óbito - 33,3% (23) Admissão na UTI – 15,9% (11)	Óbito – 9,5% (19) Permaneceram internados e em tratamento – 46% (92) Alta – 44,5% (89)	Alta - 100%	Alta - 100%	Óbito – 6% (7) Alta – 94% (109)

ICC: insuficiência cardíaca congestiva, DAC: doença arterial coronariana, DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica, LDH: desidrogenase láctica, PCR: proteína C reativa, ALT: alanina aminotransferase, AST: aspartato aminotransferase, CK-MB: creatinoquinase MB, RX: raio X, TC: tomografia computadorizada.

4 DISCUSSÃO

4.1 Perfil clínico da população geral com COVID-19

O SARS-CoV-2 é um patógeno contagioso emergente com alta prevalência de pneumonia nos indivíduos infectados. Desta forma, compreender a apresentação clínica da infecção causada por esse vírus é fundamental para diagnóstico e tratamento efetivos da patologia, principalmente em países emergentes, nos quais endemias prévias à COVID-19, como dengue, chikungunya, Zika, hantavírus e febres hemorrágicas, bem como infecções respiratórias regulares já sobrecarregavam os sistemas de saúde e dificultavam diagnósticos diferenciais (ESCALERA-ANTEZANA et al., 2020).

Nos estudos incluídos, excetuando-se Zhang et al. (2020), identificou-se que os pacientes infectados são, em sua maioria, homens (59,3%), o que está em conformidade com a literatura (TEICH et al., 2020; ZAYET et al., 2020; KADIANE-OUSSOU et al., 2020; GUPTA et al., 2020). Uma das hipóteses para a maior prevalência no sexo masculino é maior exposição à doença no ambiente de trabalho que em mulheres (GUPTA et al., 2020).

De acordo com a idade, foram avaliados pacientes de 0-90 anos. No Brasil, a média de idade dos pacientes infectados por COVID-19 é de 39,9 anos (TEICH et al. 2020). A correlação entre idade avançada e severidade da COVID-19 isolada já foi bem descrita na literatura, incluindo aumento dos óbitos intra-hospitalares pela doença em indivíduos mais idosos (YANG; LU, 2020).

Quanto às condições patológicas prévias, Gupta et al. (2020) ressalta que a presença de comorbidades aumenta entre 2-3 vezes a chance de internação do paciente com COVID-19 em UTI. Em seu estudo, 41,5% dos pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 possuíam comorbidades (GUPTA et al., 2020), enquanto para Xiong et al. (2020) a taxa foi de 50,9%. Esses pacientes, mesmo que apresentem sintomas leves, têm um alto risco de deterioração (BMJ, 2020). Halvatsiotis et al. (2020) destacam que complicações como síndrome respiratória aguda grave são mais frequentemente observadas em pacientes com hipertensão, doenças cardiovasculares (DCV), diabetes tipo 2, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e malignidades.

Dentre essas patologias, o diabetes mellitus (DM) apresenta-se como uma das mais comuns nos pacientes com COVID-19 (HALVATSIOTIS et al., 2020). Gupta et al. (2020) alertam que a diabetes foi a comorbidade mais prevalente em pacientes admitidos na UTI com essa infecção. Esses pacientes têm mais necessidade de admissão

em UTI quando comparados a pacientes não diabéticos (GUPTA et al., 2020). Além disso, DCV e DM estão, em muitos casos, associadas à obesidade, a qual provou ter relação com aumento de mortalidade (HALVATSIOTIS et al., 2020).

A infecção pelo novo coronavírus pode cursar de forma assintomática (LIMA, 2020; TERCEIRO et al., 2020). Entretanto, Gupta et al. (2020) identificou que a maioria (73,5%) dos pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 são sintomáticos. Nesse caso, o espectro clínico é amplo e pode variar de sintomas gripais à pneumonia severa (LIMA, 2020; TERCEIRO et al., 2020). Os sintomas mais recorrentes nos estudos (febre, tosse e dispneia) estão em consonância com a literatura e se confundem com outras enfermidades respiratórias, o que dificulta sua distinção de maneira confiável, ainda que a aparição de dispneia nos primeiros dias seja bem sugestiva de COVID-19 (TERCEIRO et al., 2020).

As pessoas infectadas desenvolvem sinais e sintomas em média de 5 a 6 dias após a infecção (período médio de incubação de 5 a 6 dias, intervalo de 1 a 14 dias) (CLEMENCY et al., 2020). Para triagem clínica, Clemency et al. (2020) elencou entre os sinais e sintomas relevantes febre, tosse seca, anorexia, mialgia, dispneia, expectoração, odinofagia, diarreia, anosmia e disgeusia.

A febre foi o sintoma mais frequente nos estudos, ocorrendo em 36-85,3% dos pacientes (QIU et al., 2020; XIONG et al., 2020). Entretanto, esta é uma resposta sistêmica à infecção que pode não estar presente em casos leves (CLEMENCY et al., 2020), bem como em pacientes jovens, idosos e imunossuprimidos (LIMA, 2020). No que diz respeito a diagnóstico diferencial, na COVID-19 a febre é geralmente mais precoce (ZAYET et al., 2020) e persistente (LIMA, 2020) que na Influenza (gripe comum).

Zayet et al. (2020) identificaram dois sintomas otorrinolaringológicos (anosmia e disgeusia) presentes em metade dos pacientes avaliados. Esse pode ser um ponto importante para suspeita e diagnóstico (ZAYET et al., 2020). Entretanto, outras infecções do trato respiratório também podem cursar com dano direto aos neurônios do epitélio olfatório, correspondendo a 18-45% dos casos de anosmia (CAVAZZANA et al., 2020).

Pacientes com mais sintomas tendem a demandar atendimento em unidade de terapia intensiva (UTI). Exemplo disso é que aqueles com dispneia têm 48 vezes mais chance de admissão em UTI que os pacientes livres desse sintoma (GUPTA et al., 2020). Pacientes com pneumonia também estão mais susceptíveis a apresentar quadros

críticos. Kadiane-Oussou et al. (2020) identificaram que 21,8% dos pacientes com pneumonia foram admitidos ou transferidos para a UTI, enquanto nenhum dos pacientes sem pneumonia demandaram internação na UTI.

No presente estudo, os achados laboratoriais mais significativos foram linfopenia (GUPTA et al., 2020; QIU et al., 2020; XIONG et al., 2020); elevação de proteína C reativa (COVINO et al., 2020; ZHANG et al., 2020; XIONG et al., 2020) e aumento de lactato desidrogenase (COVINO et al., 2020; ZHANG et al., 2020; XIONG et al., 2020), em conformidade com estudos anteriores (TERCEIRO et al., 2020). Também se destacaram elevação de D-dímero (COVINO et al., 2020; XIONG et al., 2020), procalcitonina (QIU et al., 2020; XIONG et al., 2020) e creatinina sérica (GUPTA et al., 2020; XIONG et al., 2020).

Conforme as Diretrizes para Diagnóstico e Tratamento da COVID-19 no Brasil, leucopenia, linfopenia, leucocitose, transaminases hepáticas elevadas, neutrofilia, trombocitopenia e elevação de creatinina sérica são anormalidades laboratoriais comuns em casos graves da doença. De acordo com Gupta et al. (2020), leucocitose, queda de hemoglobina, elevação de ureia, creatinina e enzimas hepáticas são bons preditores de internação em UTI. Além disso, achados laboratoriais presentes nos estudos, como elevação de ALT, LDH, CK, D-dímero, ferritina, IL-6, creatinina e procalcitonina predizem de letalidade (BRASIL, 2020b; COVINO et al., 2020; XIONG et al., 2020).

No que diz respeito aos achados imaginológicos, destacaram-se, na maioria dos estudos, opacificações irregulares unilaterais ou bilaterais. O padrão de vidro fosco foi evidenciado em três estudos (COVINO et al., 2020; ZHANG et al. 2020; QIU et al., 2020). Esses achados corroboram com outros autores, uma vez que apesar de não terem sido determinados achados patognomônicos da COVID-19, é comum encontrar lesões em vidro fosco, acompanhadas ou não de consolidação (LIMA, 2020; TERCEIRO et al., 2020). Conforme TERCEIRO et al. (2020), a pneumonia costuma ser bilateral, com lesões periféricas e comprometimento de lobos inferiores. As linfadenopatias e comprometimento pleural são infrequentes (TERCEIRO et al., 2020). Zhang et al. (2020) destacam que a progressão dos achados radiológicos é rápida, com pico aproximadamente 2 semanas após o início dos sintomas nos adultos.

No presente estudo, a letalidade variou de 6% a 33,3%. Nesse sentido, dados da Organização Mundial da Saúde até 11 de junho de 2020 estimam que a taxa global de letalidade seja de 5,7%, com variação considerável entre os países (BMJ, 2020). A respeito disso, Souza et al. (2020) explica que diferenças espaçotemporais na letalidade

por COVID-19 podem refletir desigualdades sociais, econômicas, culturais e estruturais. Ademais, Escobar e Monteiro (2020) observaram relação entre a letalidade e a faixa etária, o gênero e a cor da população avaliada.

4.2 Perfil clínico dos pacientes pediátricos

Dentre os casos de infecção pelo SARS-CoV-2 confirmados, até 5% são crianças, variando com a localização geográfica (BMJ, 2020). Zhang et al. (2020) identificaram que a morbidade em crianças na China, Itália e Estados Unidos foi de 0,9%, 1,2% e 5%, respectivamente.

O curso clínico da COVID-19 também é menos severo ou mesmo assintomático em até 95% das crianças (BANERJEE et al. 2020; BMJ, 2020). Febre e sintomas respiratórios são os mais comuns, apesar de muitas apresentarem sintomas gastrintestinais (MEENA et al., 2020; QIU et al., 2020).

Nos estudos incluídos, o quadro clínico de pacientes pediátricos foi leve em 18% (ZHANG et al., 2020) a 47% (QIU et al., 2020) dos casos e moderado em 53% (QIU et al., 2020) a 82% dos casos (ZHANG et al., 2020). Em Qiu et al. (2020) e Zhang et al. (2020) nenhum caso grave foi registrado. Em outros estudos, apenas uma proporção muito pequena de indivíduos menores de 19 anos desenvolveu doença grave (2,5%) ou crítica (0,2%) (BRASIL, 2020b).

Uma hipótese para a menor severidade do quadro se baseia na menor resposta inflamatória infantil, diante do seu sistema imune ainda pouco desenvolvido. Entretanto, Guan et al. (2020), detectou um aumento substancial de PCR em 59% das crianças infectadas avaliados, valor similar ao observado em adultos (61%). Esses achados sugerem que a resposta imunológica das crianças foi similar a dos adultos (ZHANG et al., 2020).

A outra teoria levantada é o fortalecimento do sistema imune das crianças devido a numerosas infecções virais que adquirem. No entanto, segundo Zhang et al. (2020), na idade em que ocorrem mais infecções combinadas (dos 12 aos 72 meses) 92% dos casos de COVID-19 são moderados, em vez de leves.

Apesar dos sintomas serem leves em crianças, a prevalência de pneumonia (53%) foi maior que na H1N1 Influenza (11%). É importante destacar que a pneumonia é a principal causa infecciosa de morte em crianças menores que 5 anos. Além disso, a COVID-19 pode afetar órgãos vitais (pulmões e coração), como evidenciado pelo aumento de enzimas miocárdicas, apesar do estado leve ou moderado (QIU et al., 2020).

Outro fator que interfere na menor predisposição a quadros críticos é que paciente pediátricos raramente possuem comorbidades como hipertensão, DCV e DM (QIU et al., 2020), fatores agravantes do estado clínico. Apenas 18% dos pacientes pediátricos apresentam comorbidades, número similar ao observado em adultos com sintomas leves (21%) (GUAN et al., 2020).

Quando há comorbidades as crianças estão mais propensas à hospitalização, 61% das crianças internadas apresentam comorbidades (BANERJEE et al., 2020), dentre as quais se destacam coinfeções, asma, transtornos neurológicos, doença cardiovascular, diabetes, obesidade e doenças malignas/hematológicas (ZHANG et al., 2020; BMJ, 2020).

Na análise laboratorial de Qiu et al. (2020) a prevalência de leucopenia, linfopenia e enzimas miocárdicas elevadas foi similar aos adultos, em discordância com outros estudos que demonstraram ser mais incomum linfopenia, anormalidades leucocitárias e outros marcadores de inflamação sistêmica em crianças (HENRY et al., 2020; WU et al. 2020; LIGUORO et al., 2020).

Quanto aos achados dos exames de imagem, as crianças tendem a ter opacidade em vidro fosco mais localizada, menor atenuação da opacidade em vidro fosco e espessamento septal interlobular relativamente raro (DUAN et al., 2020; ZHANG et al., 2020). Entretanto, pacientes pediátricos apresentaram rápida e severa progressão dos achados imaginológicos e padrões infecciosos tardios (alterações de imagem até 7 dias após início dos sintomas, similar a adultos) (ZHANG et al., 2020).

Socialmente, as crianças podem desempenhar um papel na disseminação comunitária, pois não só o tempo para negatificação do RT-PCR é considerável, indicando atraso no clearance de RNA viral e consequente risco potencial para transmissão (QIU et al., 2020), como também possuem alta prevalência de casos assintomáticos e leves (ZHANG et al., 2020), não diagnosticados.

4.3 Perfil clínico dos pacientes idosos

Os pacientes mais idosos têm maior risco de deterioração (WHO, 2020). Seu quadro clínico geralmente é marcado por febre, fadiga e perda de apetite (LECHIEN et al., 2020). Covino et al. (2020) enfatizam que os pacientes com demência, o novo ambiente hospitalar pode levar a elevação de stress e distúrbios comportamentais que se somam à hipóxia, uma das marcas da COVID-19, complicando a apresentação de demência e induzindo delirium.

A maioria dos estudos demonstrou que a mortalidade é significativamente mais baixa em pacientes jovens (HALVATSIOTIS et al., 2020; COVINO et al., 2020), provavelmente porque distúrbios cardiovasculares e metabólicos são mais comuns em pacientes mais idosos, além da maior prevalência de pneumonia nessa faixa etária (KADIANE-OUSSOU et al., 2020; HALVATSIOTIS et al., 2020).

Além disso, múltiplas aberrações da imunidade inata foram relatadas em idosos: redução do número e função das células dendríticas, diminuição da indução de TLR, regulação positiva de citocinas pró-inflamatórias, diminuição da função de macrófagos e neutrófilos, redução da atividade de células NK, diminuição da proliferação e número de células T $\gamma\delta$, o que leva a uma resposta pró-inflamatória excessiva às infecções; bem como atraso ou falta de mudança de uma resposta imune inata para uma resposta imune adaptativa (MEYER, 2020; LOWERY et al., 2020; DHOCHAK et al., 2020).

Para pacientes com 80 anos ou mais, história de demência, baixa pO₂ na admissão, PCR alto e LDH > 464 U/L são fatores de risco para letalidade. Nos exames de imagem, o envolvimento de múltiplos lobos é mais comum no grupo de idosos do que no grupo de jovens e de meia-idade (RINALDI, F. et al., 2020).

Não obstante, pacientes admitidos na UTI são, em geral, mais velhos que os que não demandam internação na UTI (média de 51 e 37,9 anos, respectivamente) (GUPTA et al., 2020).

Diante disso, no Brasil, 69,3% dos óbitos por COVID-19 ocorreram em pessoas com mais de 60 anos e destes, 64% apresentam ao menos um fator de risco (BRASIL, 2020a). O mesmo ocorreu com pacientes infectados pelo coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV) e pelo coronavírus da Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV) (AZHAR et al., 2020; ZHONG; WONG, 2020).

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A maioria dos pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 são homens e o quadro clínico se apresenta principalmente como febre, tosse e dispneia. Os achados laboratoriais apontam para o caráter infeccioso da doença, com presença de níveis elevados de proteína C reativa (PCR) e lactato desidrogenase (LDH), além de significativa linfopenia em todas as faixas etárias. Os exames de imagem revelam padrões em vidro fosco e pneumonia. A pneumonia é muito prevalente em idosos infectados e quando presente nas crianças demanda acompanhamento minucioso. As comorbidades, em especial a hipertensão e o diabetes, são mais comuns na população

adulta e idosa e implicam em severidade do curso clínico, maior necessidade de internação em UTI e taxas de óbito mais elevadas. Fisiologicamente, as crianças estão menos susceptíveis a quadros críticos e os idosos apresentam maiores índices de deterioração e óbito.

Conhecer o perfil clínico dos pacientes com COVID-19 é fundamental para realizar diagnóstico diferencial confiável, desenvolver tratamentos eficazes e traçar estratégias de manejo desses pacientes.

REFERÊNCIAS

AZHAR, Esam I. et al. The Middle East respiratory syndrome coronavirus—a continuing risk to global health security. In: **Emerging and Re-emerging Viral Infections**. Springer, Cham, 2016. p. 49-60.

BANERJEE, Sourav et al. A preliminary report of COVID-19 in children in India. **Indian pediatrics**, v. 57, n. 10, p. 963-964, 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico Especial 16. Brasília: Ministério da Saúde, 2020a. Disponível em: <https://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2020/May/21/2020-05-19---BEE16---Boletim-do-COE-13h.pdf>. Acesso em: 13 jan. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde (SAES). Protocolo de manejo clínico para o novo-coronavírus (2019-nCoV). Brasília: Ministério da Saúde, 2020b. Disponível em: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2020/fevereiro/11/protocolo-manejo-coronavirus.pdf>. Acesso em: 13 jan. 2021.

British Medical Journal (BMJ) Best Practice. **Coronavirus disease 2019 (COVID-19)** [Internet]. Acessado em 13 jan 2021. Disponível em: <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000168/history-exam>.

CAVAZZANA, Annachiara et al. Postinfectious olfactory loss: a retrospective study on 791 patients. **The Laryngoscope**, v. 128, n. 1, p. 10-15, 2018.

CLEMENCY, Brian M. et al. Symptom Criteria for COVID-19 Testing of Health Care Workers. **Academic Emergency Medicine**, v. 27, n. 6, p. 469-474, 2020.

COVINO, Marcello et al. Clinical characteristics and prognostic factors in COVID-19 patients aged ≥ 80 years. **Geriatrics & Gerontology International**, v. 20, n. 7, p. 704-708, 2020.

- DHOCHAK, Nitin et al. Pathophysiology of COVID-19: Why Children Fare Better than Adults?. **Indian journal of pediatrics**, v. 87, n. 7, p. 537-546, 2020.
- DUAN, Ya-ni et al. CT features of novel coronavirus pneumonia (COVID-19) in children. **European Radiology**, v. 30, n.8, p. 4427-4433, 2020.
- ESCALERA-ANTEZANA, Juan Pablo et al. Clinical features of cases and a cluster of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Bolivia imported from Italy and Spain. **Travel Medicine and Infectious Disease**, v. 35, p. 101653, 2020.
- ESCOBAR, Ana Lúcia; RODRIGUEZ, Tomás Daniel Menéndez; MONTEIRO, Janne Cavalcante. Letalidade e características dos óbitos por COVID-19 em Rondônia: estudo observacional. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 30, p. e2020763, 2020.
- GUAN, Wei-jie et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. **New England journal of medicine**, v. 382, n. 18, p. 1708-1720, 2020.
- GUPTA, Nitesh et al. Evaluation of the clinical profile, laboratory parameters and outcome of two hundred COVID-19 patients from a tertiary centre in India. **Monaldi Archives for Chest Disease**, v. 90, n. 4, 2020.
- HALVATSIOTIS, Panayiotis. et al. Demographic and clinical features of critically ill patients with COVID-19 in Greece: The burden of diabetes and obesity. **Diabetes research and clinical practice**, v. 166, p. 108331, 2020.
- HENRY, Brandon Michael et al. Laboratory Abnormalities in Children with Mild and Severe Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): a pooled analysis and review. **Clinical Biochemistry**, v. 81, p. 1-8, 2020.
- HOFFMANN, Markus et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. **Cell**, v. 181, n. 2, p. 271-280, 2020.
- IMAI, Yumiko; KUBA, Keiji; PENNINGER, Josef M. The discovery of angiotensin-converting enzyme 2 and its role in acute lung injury in mice. **Experimental physiology**, v. 93, n. 5, p. 543-548, 2008.
- KADIANE-OUSSOU, N'dri Juliette et al. COVID-19: comparative clinical features and outcome in 114 patients with or without pneumonia (Nord Franche-Comte Hospital, France). **Microbes and Infection**, v. 22, n. 10, p. 622-625, 2020.
- LECHIEN, Jerome R. et al. Clinical and epidemiological characteristics of 1,420 European patients with mild-to-moderate coronavirus disease 2019. **Journal of internal medicine**, v. 288, n. 3, 2020.

- LIGUORO, Ilaria et al. SARS-COV-2 infection in children and newborns: a systematic review. **European Journal of Pediatrics**, v. 179 p. 1029-1046, 2020.
- LIMA, Claudio Márcio Amaral de Oliveira. Informações sobre o novo coronavírus (COVID-19). **Radiologia Brasileira**, v. 53, n. 2, p. V-VI, 2020.
- LOWERY, Erin M. et al. The aging lung. **Clinical interventions in aging**, v. 8, p. 1489, 2013.
- MEENA, Jitendra et al. Clinical features and outcome of SARS-CoV-2 infection in children: A systematic review and meta-analysis. **Indian Pediatrics**, v. 57, n. 9, p. 820-826, 2020.
- MEYER, Keith C. The role of immunity and inflammation in lung senescence and susceptibility to infection in the elderly. In: **Seminars in respiratory and critical care medicine**. © Thieme Medical Publishers, v. 31, n. 5, p. 561-574, 2010.
- QIU, Haiyan et al. Clinical and epidemiological features of 36 children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Zhejiang, China: an observational cohort study. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 20, n. 6, p. 689-696, 2020.
- RINALDI, Luca et al. Relevance of lung ultrasound in the diagnostic algorithm of respiratory diseases in a real-life setting: A multicentre prospective study. **Respirology**, v. 25, n. 5, p. 535-542, 2020.
- SCHOUTEN, Laura RA et al. Age-dependent changes in the pulmonary renin-angiotensin system are associated with severity of lung injury in a model of acute lung injury in rats. **Critical care medicine**, v. 44, n. 12, p. e1226-e1235, 2016.
- SOUZA, Carlos Dornels Freire de et al. Evolução espaçotemporal da letalidade por COVID-19 no Brasil, 2020. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 46, n. 4, 2020.
- SOUZA, Marcela Tavares de; SILVA, MICHELLY Dias da; CARVALHO, Rachel de. Revisão integrativa: o que é e como fazer. **Einstein (São Paulo)**, v. 8, n. 1, p. 102-106, 2010.
- TEICH, Vanessa Damazio et al. Características epidemiológicas e clínicas dos pacientes com COVID-19 no Brasil. **Einstein (São Paulo)**, v. 18, 2020.
- TERCEIRO, Diego; VIETTO, Valeria. COVID-19: Presentación clínica en adultos. **Evidencia, actualizacion en la práctica ambulatoria**, v. 23, n. 2, p. e002042-e002042, 2020.
- World Health Organization. Clinical management of COVID-19: interim guidance. [S.l.]: WHO, 2020. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/clinical-management-of-covid-19>. Acesso em: 13 jan. 2021.

WU, Huan et al. Clinical and Immune Features of Hospitalized Pediatric Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. **JAMA Network Open**, v. 3, n. 6, p. e2010895-e2010895, 2020.

XIONG, Shiqiang et al. Clinical characteristics of 116 hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. **BMC Infectious Diseases**, v. 20, n. 1, p. 1-11, 2020.

XU, Hao et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. **International journal of oral science**, v. 12, n. 1, p. 1-5, 2020.

YANG, Heng; LU, Shuihua. COVID-19 and tuberculosis. **Journal of Translational Internal Medicine**, v. 8, n. 2, p. 59-65, 2020.

ZAYET, Souheil et al. Clinical features of COVID-19 and influenza: a comparative study on Nord Franche-Comte cluster. **Microbes and infection**, v. 22, n. 9, p. 481-488, 2020.

ZHANG, Che et al. Clinical and epidemiological characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infections in China: A multicenter case series. **PLoS medicine**, v. 17, n. 6, p. e1003130, 2020.

ZHONG, Nan-Shan; WONG, Gary WK. Epidemiology of severe acute respiratory syndrome (SARS): adults and children. **Paediatric respiratory reviews**, v. 5, n. 4, p. 270-274, 2004.

PRINCIPAIS MANIFESTAÇÕES RESPIRATÓRIAS NA COVID-19
MAIN RESPIRATORY EXPRESSIONS AT COVID-19

Cristóvão Almeida Barros¹

Déborah Esteves Carvalho²

Mellyne Henriques Guerra³

Manuelli Antunes da Silva⁴

Ana Caroline Gusmão de Matos⁵

Tatiana Martins Araújo Ribeiro⁶

José Bento dos Santos⁷

Carlos Alberto Góis Barreto⁸

Carla Viviane Freitas de Jesus⁹

RESUMO

Objetivo: Realizar uma revisão narrativa acerca das principais manifestações respiratórias clínicas e radiológicas em pacientes infectados pelo SARS-CoV-2.

Revisão bibliográfica: A fisiopatologia da COVID-19 é marcada por uma hiperinflamação responsiva à infecção viral, que é deflagrada pela “tempestade de citocinas”, com ênfase na IL-6. Embora a maioria dos pacientes apresente sintomas leves e bom prognóstico após a infecção, alguns pacientes evoluem com complicações graves e morrem devido ao potencial de injúria a múltiplos órgãos. A presença de comorbidades prévias e idade >60 anos são fatores de risco de pior prognóstico em pacientes com COVID-19. O diagnóstico laboratorial da COVID-19 é baseado na reação em cadeia da polimerase de transcrição reversa em tempo real (rRT-PCR) de amostras por meio do swab da nasofaringe ou da orofaringe. As principais manifestações clínicas respiratórias descritas são febre, tosse, dispneia e fadiga. Quanto às manifestações radiológicas respiratórias, as principais descritas são diferentes graus de opacidades em vidro fosco com ou sem o padrão de em mosaico e/ou consolidações.

Considerações finais: Embora o conhecimento acerca da COVID-19 ainda não esteja completo, o conhecimento sobre as diversas manifestações respiratórias é fundamental no contexto de uma identificação precoce de novos casos e na escolha de uma opção terapêutica acertiva.

Palavras chaves: Infecções por coronavírus; Sistema Respiratório; Impactos na Saúde.

¹ Graduando de Medicina, Universidade Tiradentes, Aracaju, SE 49032-490, Brasil

* E-mail de correspondência: cristovao02@hotmail.com

² Graduanda de Medicina, Universidade Tiradentes, Aracaju, SE 49032-490, Brasil

³ Graduanda de Medicina, Universidade Tiradentes, Aracaju, SE 49032-490, Brasil

⁴ Graduanda de Medicina, Universidade Tiradentes, Aracaju, SE 49032-490, Brasil

⁵ Graduanda de Medicina, Universidade Tiradentes, Aracaju, SE 49032-490, Brasil

⁶ Graduanda de Medicina, Universidade Tiradentes, Aracaju, SE 49032-490, Brasil

⁷ Graduando de Medicina, Universidade Federal de Sergipe, Lagarto, SE 49400-000, Brasil

⁸ Graduando de Medicina, Universidade Federal de Sergipe, São Cristóvão, SE 49100-000, Brasil

⁹ Enfermeira, Especialista em Gestão Hospitalar e Administração da Saúde, Doutoranda em Saúde e Ambiente, Universidade Tiradentes, Aracaju, SE 49032-490, Brasil

ABSTRACT

Objective: To carry out a narrative review about the main clinical and radiological respiratory manifestations in patients infected with SARS-CoV-2. **Bibliographic review:** The pathophysiology of COVID-19 is marked by hyperinflammation responsive to viral infection, which is triggered by the “cytokine storm”, with an emphasis on IL-6. Although most patients have mild symptoms and a good prognosis after infection, some patients progress with severe complications and die due to the potential for multiple organ damage. The presence of previous comorbidities and age > 60 years are risk factors for a worse prognosis in patients with COVID-19. The laboratory diagnosis of COVID-19 is based on the real-time reverse transcription polymerase chain reaction (rRT-PCR) of samples using the nasopharynx or oropharynx swab. The main clinical respiratory manifestations described are fever, cough, dyspnoea and fatigue. As for respiratory radiological manifestations, the main ones described are different degrees of ground-glass opacities with or without the mosaic paving pattern and/or consolidations. **Final considerations:** Although the knowledge about COVID-19 is not yet complete, knowledge about the various respiratory manifestations is essential in the context of early identification of new cases and in the choice of an effective therapeutic option.

Keywords: Coronavirus infections; Respiratory system; Health impacts.

1 INTRODUÇÃO

No final de dezembro de 2019, várias unidades de saúde chinesas relataram grupos de pacientes com pneumonia de causa desconhecida que estavam epidemiologicamente ligados a um mercado atacadista de frutos do mar e animais úmidos, em Wuhan, província de Hubei, China (GUAN et al., 2020). Diante da incerteza quanto a etiologia da pneumonia, o centro chinês para controle e prevenção de doenças enviou uma equipe de resposta rápida para acompanhar as autoridades de saúde, da província de Hubei e da cidade de Wuhan e conduzir uma investigação epidemiológica e etiológica. Dessa forma, através do sequenciamento do genoma completo em amostras desses pacientes, foi então descoberto um novo betacoronavírus (WANG et al., 2020).

Em 30 de janeiro de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou que o surto de SARS-Cov-2 constituía uma emergência de saúde pública de interesse internacional. No dia 11 de março de 2020, a OMS declarou a pandemia da doença do coronavírus 2019 (COVID-19) (BICALHO; LIMA; DAVI, 2020). Desde então, a atenção dos pesquisadores e profissionais de saúde está voltada a decifrar as principais manifestações relacionadas à doença para que possam ofertar o tratamento adequado aos pacientes.

Os coronavírus são patógenos importantes em humanos e animais que podem causar doenças que vão desde o resfriado comum até infecções respiratórias mais

graves, podendo levar ao óbito (CHEN et al., 2020). O risco de transmissão do SARS-CoV-2 está diretamente relacionado com carga viral no trato respiratório superior do indivíduo portador (ZHOU et al., 2020). Dentre as principais formas de transmissão do SARS-CoV-2 destacam-se as pequenas gotículas de saliva, tosse e espirros. O que reitera a importância do isolamento social e a adoção de medidas de higiene como principais formas de prevenção ao contágio.

Portanto, o presente estudo objetivou realizar uma revisão narrativa abordando as principais manifestações respiratórias decorrentes da COVID-19.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Fisiopatologia

Segundo o processo de infecção da COVID-19, o vírus SARS-CoV-2 atravessa a membrana das mucosas, especialmente laríngea e nasal a partir da inalação de gotículas exaladas por pacientes contaminados pelo vírus, e, a partir do trato respiratório, adentra aos pulmões (LIN et al., 2020). O vírus utiliza-se do receptor da Enzima Conversora da Angiotensina 2 (ECA-2) para ligar-se às células alvo. Esse receptor é expresso nos cardiomiócitos, pneumócitos tipo 2, epitélio renal e gastrointestinal. Células alveolares que expressam ECA-2 também estão envolvidas no processo de replicação do genoma viral (JAVANMARD; HESHMAT-GHAHDARIJANI; VASEGHI, 2020). A ligação viral à ECA-2 ocorre por meio da proteína spike S que realiza a fusão do envelope viral na membrana celular e promove a endocitose do material genético viral (GENG et al., 2020).

Com o aumento da replicação do SARS-CoV-2 e aumento da carga viral do paciente, começam a aparecer danos no parênquima pulmonar. A injúria pulmonar acarretará na exacerbação da resposta imune local com o aumento da vascularização e da permeabilidade vascular e, por conseguinte, maior recrutamento de leucócitos. O mecanismo fisiopatológico envolvido na COVID-19, baseia-se na exacerbação da resposta imune com intensa produção de citocinas pró-inflamatórias, nomeada de “tempestade de citocinas” (HICKMANN et al., 2020). Um dos principais protagonistas da “tempestade de citocinas” é a interleucina 6 (IL-6), produzida e liberada por leucócitos ativados. A IL-6 promove a diferenciação e ativação dos linfócitos B e estimula a produção de proteínas de fase aguda (GENG et al., 2020).

Estudos relatam que os níveis de expressão de citocinas pró-inflamatórias [como por exemplo, interleucina-1 β (IL-1 β), interleucina 6 (IL-6), fator de necrose tumoral- α (TNF- α), interferon- γ (IFN- γ), proteína induzível de IFN γ -10 (IP-10), proteína quimioatraente de monócitos-1 (MCP-1), fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF), proteína inflamatória de macrófagos- 1 α (MIP-1 α)] aumentam significativamente em pacientes com COVID-19, associados à progressão da doença (GENG et al., 2020; LIU et al., 2020; WAN et al., 2020). Dentre tantas citocinas, destaca-se a IL-6, pois além de estimular a produção de outras citocinas pró-inflamatórias, também ocasiona vazamento vascular e edema intersticial (GENG et al., 2020). Essa “tempestade de citocinas” é fundamental no desfecho do caso, devido à forte injúria a órgãos vitais por ela promovida, podendo causar falência múltipla dos órgãos (HICKMANN et al., 2020).

2.2 Manifestações respiratórias

Diante da vasta abrangência dos sistemas orgânicos que a COVID-19 pode atingir, há a necessidade de definir as principais manifestações da doença. Os casos de COVID-19 podem ser sintomáticos ou assintomáticos. A infecção sintomática pode ser: a) leve (sem pneumonia ou presença leve); b) grave (ex.: com dispneia, hipóxia ou mais de 50% de comprometimento do pulmão em exame de imagem); ou c) crítica (ex.: com choque séptico, falha respiratória ou falência múltipla de órgãos) (SOUTO, 2020). A manifestação clínica dos pacientes sintomáticos abrange frequentemente quadros de dispneia, tosse, febre e infiltrado pulmonar bilateral (GUAN et al., 2020).

A maioria dos pacientes progride com um bom prognóstico. Entretanto, pacientes que possuam fatores de risco para COVID-19 podem progredir de forma mais agressiva, com pneumonia e síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), além de arritmia, choque, lesão renal aguda, lesão cardíaca aguda, disfunção hepática e infecção secundária (GUO et al., 2020). Dawei Wang et al. (2020) demonstraram que o tempo médio desde o início dos sintomas até a síndrome respiratória aguda grave foi de cerca de 8 dias.

São condições clínicas de risco para desenvolvimento de complicações: pessoas com 60 anos ou mais; cardiopatas graves ou descompensados (insuficiência cardíaca, infartados, revascularizados, portadores de arritmias, hipertensão arterial sistêmica descompensada); pneumopatas graves ou descompensados (dependentes

de oxigênio, portadores de asma moderada/grave, DPOC); imunodeprimidos; doentes renais crônicas em estágio avançado (graus 3, 4 e 5); diabéticos, conforme juízo clínico e gestantes de alto risco (SILVA; OLIVEIRA, 2020).

Como demonstrado no quadro 1, diversos estudos revelam que sintomas como febre, tosse, dispneia, fadiga e anosmia são os principais indicadores clínicos da infecção pela COVID-19. Sintomas adicionais como produção de expectoração, dor de gargante e angina também foram relatados. Quanto aos achados nos exames de imagem, os estudos demonstram que a presença de opacidades em vidro fosco e/ou consolidações em ambos os pulmões no exame de tomografia computadorizada são as principais manifestações radiológicas da COVID-19.

Quadro 1: Análise comparativa dos estudos que abordam manifestações respiratórias clínicas e radiológicas em pacientes com COVID-19.

Autor/Ano	População estudada	Manifestações respiratórias clínicas	Manifestações respiratórias radiológicas
GUAN et al., 2020	1.099 pacientes chineses com COVID-19	Febre (88,7%); tosse (67,8%); fadiga (38,1%); produção de expectoração (33,4 %); falta de ar (18,6%); dor de garganta (13,9%);	Opacidade em vidro fosco (56,4%); sombras irregulares bilaterais (51,8%)
CHEN et al., 2020	113 pacientes falecidos por COVID-19	Febre (92%); tosse (70%); dispneia (62%); angina (49%)	Opacidade em vidro fosco bilateral e/ou áreas subsegmentares de consolidação em 100% dos pacientes
ZHANG et al., 2020	140 pacientes infectados com SARS - CoV - 2 em Wuhan	Febre (91,7%); tosse (75%); fadiga (75%); angina ou dispneia (36,7%)	Múltiplas opacidades em vidro fosco bilaterais ou consolidação (99,3%)
KAYE et al., 2020	237 pessoas suspeitas de infecção por COVID-19	Anosmia (73%)	S/I
WANG et al., 2020	69 pacientes hospitalizados em Wuhan	Febre (87%); tosse (55%); fadiga (42%);	Aumento da densidade em vidro fosco ao longo das bandas externas de ambos os pulmões

Legenda: S/I: sem informação

Além de se atentar apenas a tríade clássica de febre, tosse e dispneia a esforços para a identificação de casos de infectados, é vital identificar previamente sintomas adicionais para promover um melhor controle de disseminação da COVID-19. Nesse

contexto, é válido ressaltar a anosmia e disgeusia como possíveis sintomas iniciais presentes no espectro clínico da doença e que podem contribuir na identificação precoce de novos casos.

Embora a fisiopatologia exata de como o SARS-CoV-2 poderia produzir disfunção olfatória não tenha sido firmemente estabelecida, a extensão direta através da mucosa nasal (via receptor da enzima conversora de angiotensina 2 na camada basal do epitélio nasal) e extensão para o bulbo olfatório são hipóteses potenciais. A disfunção olfatória pós-viral é uma causa comum de disfunção olfatória e acredita-se que seja causada por disfunção neuroepitelial (KAYE et al., 2020).

2.3 Diagnóstico na COVID-19

O diagnóstico precoce da COVID-19 é crucial para o tratamento e controle da doença. A detecção preliminar da COVID-19 pode ser realizada através da avaliação dos sintomas iniciais aliados ao histórico do paciente, de testes laboratoriais específicos e de exames de imagem (SOUTO, 2020). A confirmação de rotina de casos de COVID-19 é baseada na detecção da presença do material genético viral (RNA) por teste de ácido nucleico (NAT), como por exemplo, a reação em cadeia da polimerase de transcrição reversa em tempo real (rRT-PCR) (WHO, 2020). A coleta das amostras deve ser realizada por meio do *swab* da nasofaringe ou da orofaringe (WHO, 2020).

O diagnóstico clínico inicial em pacientes sintomáticos é o de Síndrome Gripal cuja sintomatologia inclui, geralmente, febre ($>37,8^{\circ}\text{C}$), tosse, fadiga, dispneia, sintomas do trato respiratório superior e alguns sintomas gastrointestinais (ZHANG et al., 2020).

Dando suporte ao diagnóstico clínico, imagens de radiografia e, principalmente, tomografia computadorizada (TC) do tórax dos pacientes apontam opacidades assimétricas de vidro fosco periférico bilaterais (GUAN et al., 2020).

2.4 Importância do diagnóstico de imagem na COVID-19

Baseado nos critérios diagnósticos atuais, os testes de ácido nucléico viral por meio da reação em cadeia da polimerase de transcrição reversa em tempo real (rRT-PCR) desempenham um papel primordial na identificação e isolamento de pacientes infectados (WHO, 2020). No entanto, sua falta de sensibilidade, estabilidade insuficiente e tempo de processamento relativamente longo foram prejudiciais para o controle da epidemia da doença (AI et al., 2020). Além disso, vários fatores externos

podem afetar os resultados dos testes de rRT-PCR, incluindo operações de amostragem, fonte de amostra (trato respiratório superior ou inferior), tempo de amostragem (diferentes períodos de desenvolvimento da doença) e desempenho de kits de detecção (AI et al., 2020).

Dessa maneira, é demonstrada a necessidade de indentificar padrões de imagem de pacientes com a doença para a realização da triagem de novos casos. AI et al. (2020) demonstraram em seu estudo comparativo que a TC de tórax pode ser um método mais confiável, prático e rápido para diagnosticar e avaliar COVID-19 em relação ao teste de rRT-PCR, especialmente em áreas de rápida propagação da doença.

2.5 Achados radiológicos

A nova pneumonia por COVID-19 tem uma vasta gama de apresentações (PAN et al., 2020). Diante disto, tem-se demonstrado a necessidade de traçar as principais manifestações presentes nos exames de imagem para que o diagnóstico precoce seja realizado, auxiliando no controle do surto por meio de contramedidas eficazes.

Diversos estudos revelaram que as manifestações mais comuns de pneumonia pelo SARS-CoV-2 na TC são diferentes graus de opacidades em vidro fosco com ou sem o padrão de pavimentação em mosaico, consolidações, pneumonia em organização multifocal e distorção arquitetônica em uma distribuição periférica (AI et al., 2020; GUAN et al., 2020; ZHANG et al., 2020; WANG et al., 2020). PAN et al. (2020) relatou que com a melhora do quadro dos pacientes estudados uma pequena faixa fibrosa apareceu em alguns casos e, por outro lado, com a piora do quadro, os pulmões apresentaram lesões difusas e a densidade de ambos aumentaram amplamente, apresentando uma aparência de "pulmão branco", o que afeta seriamente a função pulmonar do paciente.

A radiografia do tórax, por sua vez, apresenta uma baixa sensibilidade para identificar as manifestações mais precoces e frequentes da infecção (ESTEVÃO, 2020). Dessa forma, não é recomendada a sua utilização na exclusão do diagnóstico de COVID-19, principalmente em doentes com aparecimento recente de sintomas (ESTEVÃO, 2020). Entretanto, permite identificar o processo de pneumonia, por meio de consolidações, o que remete a um possível sinal de gravidade da doença (GARCIA; GOMES, 2020).

2.6 Padrão em vidro fosco

A opacidade em vidro fosco é um achado bastante frequente nos diversos exames de imagem, porém não específico, que resulta do aumento da atenuação do parênquima pulmonar na TC de alta resolução em inspiração profunda e com níveis de janela adequados, e que se caracteriza por não apagar as sombras vasculares. O padrão em vidro fosco se dá quando, histologicamente, existe um espessamento mínimo da parede alveolar e o interstício septal é parcialmente preenchido por líquido, macrófagos, neutrófilos ou material amorfo (REIS JÚNIOR, 1997).

Relacionando o aspecto fisiopatológico da COVID-19 com essa manifestação, GUAN et al. (2020) revelaram que, dentre as tomografias computadorizadas realizadas em pacientes infectados, os padrões mais comuns foram opacidade em vidro fosco e sombras irregulares bilaterais. Ademais, também foi revelado que 17,9% dos pacientes com doença não grave e 2,9% com doença grave não apresentaram quaisquer anormalidades radiográficas ou tomográficas.

CHEN et al. (2020) revelou que os achados típicos nas imagens das tomografias computadorizadas de pacientes falecidos por COVID-19 demonstraram opacidade em vidro fosco bilateral e áreas subsegmentares de consolidação, que então progrediram rapidamente com sombras de massa de alta densidade em ambos os pulmões. Já nos pacientes recuperados, as tomografias demonstraram opacidade e consolidação em vidro fosco na admissão com resolução do padrão após 17 dias.

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

De acordo com os inúmeros estudos, as principais manifestações clínicas respiratórias dos pacientes com COVID-19 englobam febre, tosse, dispneia, angina, fadiga aos esforços e anosmia, destacando-se a febre e a tosse que foram citadas por todos os estudos avaliados. Entretanto, por serem sintomas englobados primariamente pela síndrome gripal, apresentam uma baixa especificidade para a doença. Quanto as manifestações radiológicas da COVID-19, destacam-se as opacidades em vidro fosco, entretanto, também pode cursar com padrão de pavimentação em mosaico, consolidações, pneumonia em organização multifocal e distorção arquitetônica em uma distribuição periférica. Dentro dos pacientes sintomáticos, é válido ressaltar que pacientes idosos e/ou com alguma comorbidade prévia, tendem a apresentar um pior prognóstico da doença, necessitando de uma detecção prévia. Diante da

imprevisibilidade da doença e da rápida instalação de quadros graves em alguns pacientes, é de fundamental importância todo esse saber clínico para que a conduta adequada seja empregada o mais breve possível.

REFERÊNCIAS

- AI, Tao et al. Correlation of chest CT and RT-PCR testing for coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: a report of 1014 cases. **Radiology**, v. 296, n. 2, p. E32-E40, 2020.
- BICALHO, Pedro Paulo; LIMA, Claudia Henschel; DAVI, Jessica da Silva. Da crise à pandemia: da letalidade como política às políticas editoriais de resistência. **Arquivos Brasileiros de Psicologia**, v. 72, n. 1, p. 3-7, 2020.
- CHEN, Tao et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. **Bmj**, v. 368, 2020.
- ESTEVÃO, Amélia. COVID-19. **Acta Radiológica Portuguesa**, v. 32, n. 1, p. 5-6, 2020.
- GARCIA, Ana et al. Análise de iniciativas com técnicas de machine learning para detecção de casos de pneumonia causada pela covid-19 através de imagens de raio-x. 2020.
- GENG, Yong-Jian et al. Pathophysiological characteristics and therapeutic approaches for pulmonary injury and cardiovascular complications of coronavirus disease 2019. **Cardiovascular Pathology**, p. 107228, 2020.
- GUAN, Wei-jie et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. **New England journal of medicine**, v. 382, n. 18, p. 1708-1720, 2020.
- GUO, Yan-Rong et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak—an update on the status. **Military Medical Research**, v. 7, n. 1, p. 1-10, 2020.
- HICKMANN, Maria Fernanda Grossi et al. Fisiopatologia da COVID-19 e alvo farmacológico tromboimunológico. **VITTALLE-Revista de Ciências da Saúde**, v. 32, n. 3, p. 30-34, 2020.
- JAVANMARD, Shaghayegh Haghooy; HESHMAT-GHAHDARIJANI, Kiyan; VASEGHI, Golnaz. Inibidores da enzima de conversão da angiotensina (inibidores da ECA) e bloqueadores do receptor da angiotensina II (ARB) usados na prevenção ou tratamento de COVID-19: Um paradoxo. **Infection Control & Hospital Epidemiology**, p. 1-2, 2020.

- KAYE, Rachel et al. COVID-19 anosmia reporting tool: initial findings. **Otolaryngology–Head and Neck Surgery**, p. 0194599820922992, 2020.
- LIN, Ling et al. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection—a review of immune changes in patients with viral pneumonia. **Emerging microbes & infections**, v. 9, n. 1, p. 727-732, 2020.
- LIU, Jing et al. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. **EBioMedicine**, v. 55, p. 102763, 2020.
- PAN, Yueying et al. Achados iniciais da TC e mudanças temporais em pacientes com a nova pneumonia por coronavírus (2019-nCoV): um estudo de 63 pacientes em Wuhan, China. **Radiologia europeia**, v. 30, n. 6, pág. 3306-3309, 2020.
- REIS JÚNIOR, Cássio Gomes. Opacidade em" vidro despolido". **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 22, n. 6, p. 317, 1996.
- SILVA, Daylane Fernandes da; OLIVEIRA, Maria Liz Cunha de. Epidemiologia da COVID-19: comparação entre boletins epidemiológicos. **Comun. ciênc. saúde**, 2020.
- SOUTO, X. M. COVID-19: aspectos gerais e implicações globais. **Revista de Educação, Ciência e Tecnologia de Almenara/MG**, v. 385, 2020.
- WAN, Suxin et al. Characteristics of lymphocyte subsets and cytokines in peripheral blood of 123 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus pneumonia (NCP). **MedRxiv**, 2020.
- WANG, Zhongliang et al. Clinical features of 69 cases with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. **Clinical infectious diseases**, 2020.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION et al. **Laboratory testing for coronavirus disease (COVID-19) in suspected human cases: interim guidance, 19 March 2020**. World Health Organization, 2020.
- ZHANG, Jin-jin et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. **Allergy**, 2020.
- ZHOU, Peng et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. **nature**, v. 579, n. 7798, p. 270-273, 2020.

**COMPLICAÇÕES CARDIOVASCULARES EM PACIENTES INFECTADOS
COM A COVID-19**

**CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS IN PATIENTS INFECTED WITH
COVID-19**

Carlos Alberto Góis Barreto¹

José Bento dos Santos²

Ana Caroline Gusmão de Matos³

Mellyne Henriques Guerra⁴

Déborah Esteves Carvalho⁵

Tatiana Martins Araújo Ribeiro⁶

Manuelli Antunes da Silva⁷

Cristóvão Almeida Barros⁸

Carla Viviane Freitas de Jesus⁹

RESUMO

Objetivo: Realizar uma revisão narrativa acerca das possíveis complicações cardiovasculares e suas manifestações nos pacientes infectados com a doença do coronavírus 2019 (COVID-19). **Revisão bibliográfica:** Apesar de predominar complicações respiratórias, algumas complicações cardiovasculares, como lesão do miocárdio e miocardite, infarto agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca, arritmias, choque cardiogênico e tromboembolismo venoso, vêm sendo discutidas na literatura. Tais comorbidades estão sendo relatadas como sendo fatores de gravidade e mortalidade da doença, devido a isso alguns marcadores de lesão cardíaca e de fatores de coagulação, como troponina e o D-dímero, vêm recebendo destaque como preditores de gravidade. **Considerações finais:** É de extrema importância que os médicos da emergência estejam cientes acerca das complicações cardiovasculares ao avaliar e gerenciar o paciente com COVID-19.

Palavras-chaves: Pandemia; Infecções por Coronavírus; Complicações Cardiovasculares.

ABSTRACT

Objective: To carry out a narrative review about possible cardiovascular complications and their manifestations in people infected with COVID-19. **Bibliographic review:** Despite the predominance of respiratory complications, some cardiovascular complications, such as myocardial injury and myocarditis, acute myocardial infarction,

¹ Graduando de Medicina, Universidade Federal de Sergipe, São Cristóvão, SE 49100-000, Brasil

* E-mail de correspondência: carlosagbarreto@outlook.com

² Graduando de Medicina, Universidade Federal de Sergipe, Lagarto, SE 49400-000, Brasil

³ Graduando de Medicina, Universidade Tiradentes, Aracaju, SE 49032-490, Brasil

⁴ Graduando de Medicina, Universidade Tiradentes, Aracaju, SE 49032-490, Brasil

⁵ Graduando de Medicina, Universidade Tiradentes, Aracaju, SE 49032-490, Brasil

⁶ Graduando de Medicina, Universidade Tiradentes, Aracaju, SE 49032-490, Brasil

⁷ Graduando de Medicina, Universidade Tiradentes, Aracaju, SE 49032-490, Brasil

⁸ Graduando de Medicina, Universidade Tiradentes, Aracaju, SE 49032-490, Brasil

⁹ Enfermeira, Especialista em Gestão Hospitalar e Administração da Saúde, Doutoranda em Saúde e Ambiente, Universidade Tiradentes, Aracaju, SE 49032-490, Brasil

heart failure, arrhythmias, cardiogenic shock and venous thromboembolism have been discussed in the literature. Such comorbidities are being reported as factors of disease severity and mortality, due to this, some markers of cardiac injury and coagulation factors, such as troponin and D-dimer, have been highlighted as predictors of severity. **Final considerations:** It is extremely important that emergency clinicians should be aware of cardiovascular complications when evaluating and managing patients with COVID-19.

Keywords: Pandemics; Coronavirus Infections; Cardiovascular Complications.

1 INTRODUÇÃO

A nova doença do coronavírus 2019 (COVID-19), causada pelo vírus SARS-CoV-2 apareceu pela primeira vez em Wuhan, na China. Foi oficialmente declarada uma pandemia pela Organização Mundial da Saúde em março de 2020 (WHO, 2020; CDC, 2020). Embora muito do foco tenha sido sobre as complicações pulmonares, que os médicos estejam cientes das complicações cardiovasculares, que podem ser contribuidores significativos para a mortalidade associada a esta doença (DRIGGIN et al., 2020; WU; MCGOOGAN, 2020).

A COVID-19 pode se apresentar com insuficiência respiratória por pneumonia e até síndrome respiratória aguda grave (SARS), com ou sem choque distributivo e/ou cardiogênico, e lesão cardíaca grave manifestando-se como troponina acentuadamente elevada e insuficiência cardíaca (HU et al., 2020). As principais complicações cardiovasculares associadas à COVID-19 são: lesão do miocárdio e miocardite, infarto agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca, arritmias, choque cardiogênico e tromboembolismo venoso (LONG et al., 2020).

O aumento da incidência de lesão cardíaca entre aqueles com síndromes de resposta inflamatória sistêmica grave e choque no contexto de COVID-19 também destaca uma relação importante entre a resposta imune ao vírus e o sistema cardiovascular (ZHENG et al., 2020; LIU et al., 2020). Diante desse cenário, é de fundamental importância o conhecimento a partir do profissional de saúde acerca das possíveis complicações cardiovasculares causadas pela COVID-19, à fim de prevenir tais eventos que são considerados fatores de risco para mortalidade.

Portanto, o presente estudo objetivou realizar uma revisão narrativa acerca das possíveis complicações cardiovasculares e suas manifestações nos pacientes infectados com a COVID-19.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Arritmias

As arritmias podem ocorrer no contexto de doença viral devido à hipóxia, estresse inflamatório e metabolismo anormal (DRIGGIN et al., 2020). Notavelmente, a síndrome respiratória aguda grave coronavírus, que causou uma epidemia global em 2003, é reconhecida como uma irmã da síndrome respiratória aguda grave coronavírus 2 que causa a COVID-19 (SARS-CoV-2) (WRAPP et al., 2020). Portanto, é possível que esses dois vírus tenham efeitos semelhantes no coração. Yu et al. (2020) relataram que a taquicardia esteve presente em 71,9% dos pacientes com SARS e a bradicardia ocorreu em 14,9% como evento transitório (YU et al., 2020). Portanto, é possível que a taquicardia seja uma arritmia comum em pacientes com COVID-19.

Palpitações é um sintoma manifestado em mais de 7% dos infectados pela COVID-19. (LIU et al., 2020). Além disso, um estudo revelou que arritmias estavam presentes em 17% dos hospitalizados e 44% dos pacientes de unidade de terapia intensiva (UTI) com COVID-19 (WANG et al., 2020). Uma série de arritmias foram encontradas em pacientes com infecção por COVID-19. Mais frequentemente, taquicardia sinusal é vista em tais pacientes, resultando de causas múltiplas e simultâneas (hipoperfusão, febre, hipóxia, ansiedade, etc) (DRIGGIN et al., 2020).

Em relação à hipoxemia por COVID-19, é relevante destacar que essa condição pode desencadear fibrilação atrial, que é a arritmia mais comum em idosos, e que pode tornar-se persistente antes mesmo da melhora pulmonar. Além disso, a resposta inflamatória sistêmica tornaria a terapia de anticoagulação para fibrilação atrial muito complexa (YANG; JIN, 2020)

Se as arritmias estiverem associadas a uma elevação na troponina sérica, o médico deve considerar lesão miocárdica aguda, miocardite e Síndrome coronariana aguda (SCA) no diagnóstico diferencial (DRIGGIN et al., 2020).

2.2 Tromboembolismo venoso

A inflamação sistêmica, o estado de coagulação anormal, a disfunção de múltiplos órgãos e a doença crítica são todos fatores potenciais que contribuem para o aumento do risco de tromboembolismo venoso (TEV) (HUANG et al., 2020). Um estudo de meta-análise relatou que a prevalência de tromboembolismo venoso é de aproximadamente 30% em pacientes com COVID-19, com Trombose venosa profunda

sendo relatada em 20% e com embolismo pulmonar sendo relatada em 18% dos pacientes (DI MINNO et al., 2020).

Estudos sugerem significativas anormalidades da via de coagulação em pacientes com COVID-19, incluindo elevada D-dímero. Um estudo de 25 pacientes com COVID-19 descobriu que o D-dímero elevado estava presente em todos os pacientes com mediana de 6,06 microgramas/ml, com 10 desses pacientes evoluindo para embolia pulmonar (EP) diagnosticada na angiografia pulmonar por tomografia computadorizada (CTPA). Pacientes com EP confirmado em CTPA demonstraram um nível médio de D-dímero de 11,07 microgramas/ml (CHEN et al., 2020a).

Além disso, um outro estudo revelou que 71,4% dos não sobreviventes e 0,6% dos sobreviventes à COVID-19 preencheram os critérios de coagulação intravascular disseminada, com D-dímero e produto de degradação da fibrina acentuadamente elevados, durante a internação (TANG et al., 2020a). Diante desse cenário, resultados anormais de coagulação, especialmente D-dímero e produto de degradação da fibrina acentuadamente elevados, são fatores de risco para internação e mortalidade pelo novo coronavírus.

É plausível que a gravidade da infecção por COVID-19 possa ser um determinante importante no aparecimento de TEV, uma vez que os pacientes críticos ficam acamados em UTI devido à uma doença infecciosa aguda determinando insuficiência respiratória, com um escore de predição de Pádua sempre maior que 5 (BARBAR et al., 2010).

No entanto, a relação entre a infecção pelo SARS-CoV-2 e o desequilíbrio hemostático de pacientes com COVID-19 parece ser mais complexa e não totalmente explicada pela presença de fatores de risco tradicionais de TEV. Em consonância com isso, Clayton et al. (2020) Relataram uma incidência de 4% de TEV em pacientes com pneumonia secundária a infecções do trato respiratório. Já os resultados de Di Minno et al. (2020) mostram que, em comparação com essa evidência, a taxa de TEV em pacientes com COVID-19 é 7 a 8 vezes maior em comparação com outras infecções respiratórias.

Tang et al. (2020b) sugeriram no seu estudo que a anticoagulação, principalmente com heparina de baixo peso molecular, pode estar associada à redução da mortalidade em casos graves de infecções por COVID-19 ou naqueles com dímero D maior que seis vezes o limite superior do normal. Logo, a adoção de trombopprofilaxia

adequada, em pacientes infectados e com a estratificação de alto risco para TEV, durante a hospitalização leva a uma proteção duradoura contra eventos tromboembólicos, visto que além da internação, a COVID-19 é um fator de risco para TEV e consequentemente para o EP.

2.3 Infarto Agudo do miocárdio

Devido à extensa inflamação e hipercoagulabilidade, o risco de Infarto Agudo do Miocárdio (IAM) está provavelmente presente em pacientes com COVID-19 (DRIGGIN et al., 2020). Kwong et al. (2018) demonstrou que os pacientes com infecções respiratórias agudas estão em risco elevado de desenvolvimento subsequente de IAM após a influenza e após doenças virais não influenza, incluindo outras espécies de coronavírus. Dessa forma, é importante observar a potencial sobreposição de sintomatologia entre síndromes coronárias agudas e COVID-19, visto que em inúmeros casos tais sintomas são inespecíficos para diferenciar o IAM.

Um relato de caso descreveu que um paciente na Itália com angina e alterações eletrocardiográficas indicativas de IAM. Diante da suspeita, o laboratório de cateterismo cardíaco foi ativado. O exame invasivo demonstrou que o paciente não apresentava doença obstrutiva da artéria coronária, mas que a angina e as alterações no ECG eram sintomas da COVID-19, já que o mesmo foi testado positivo para a doença (WOOD, 2020).

No seu estudo, Stefani et al. (2020) encontraram que o infarto agudo do miocárdio com supranivelamento do segmento ST (IAMCSST) pode representar a primeira manifestação clínica de COVID-19, e que em aproximadamente 40% dos pacientes com COVID-19 e com IAMCSST a lesão não é identificável por angiografia da coronária.

O tratamento do IAM é controverso em pacientes com COVID-19. Em casos com diagnóstico de IAMCSST e COVID-19, o *American College of Cardiology* (ACC) afirma que a fibrinólise pode ser considerada naqueles com "IAMCSST de baixo risco", que é definido por um IAMCSST inferior sem envolvimento ventricular direito ou lateral e sem comprometimento hemodinâmico, porém a intervenção coronária percutânea (ICP) é mais comumente realizada na maioria das instituições e continua sendo o tratamento de escolha. Se o ICP for buscado, a equipe deve usar equipamento de proteção individual (EPI) adequado, e uma descontaminação completa do laboratório de cateterização deve ser realizada após o procedimento (ACC, 2020).

Para suspeita de COVID-19 no contexto de IAMCSST, o teste diagnóstico antes do cateterismo é recomendado. A nota da ACC afirma também que em pacientes adequadamente selecionados com COVID-19 confirmado, a terapia conservadora pode ser suficiente. Além disso, pacientes que são hemodinamicamente instáveis no contexto de infarto agudo do miocárdio sem supra de ST devem ser tratados de forma semelhante àqueles com o infarto com supra de ST (ACC, 2020).

2.4 Lesão do miocárdio e miocardite

Com infecção respiratória grave e hipóxia, especialmente no cenário de infecção grave e devido à COVID-19, é provável que vários pacientes desenvolvam lesão no miocárdio. Níveis elevados de troponina sérica foram descritos em muitos pacientes infectados com COVID-19, com diferenças significativas observadas entre pacientes que morreram e aqueles que sobreviveram (HUAN et al., 2020).

Um dos primeiros relatos de lesão miocárdica associada ao SARS-CoV-2 foi um estudo de 41 pacientes com diagnóstico de COVID-19 em Wuhan, China, onde 5 destes pacientes (12%) apresentaram uma troponina I de alta sensibilidade acima do limite de 28 pg/mL. Estudos subsequentes encontraram que a lesão do miocárdio com um nível elevado de troponina pode ocorrer em 7 a 17% dos pacientes hospitalizados com COVID-19 e 22 a 31% daqueles admitidos na unidade de terapia intensiva (UTI) (WANG et al., 2020; HUANG et al., 2020).

Em uma meta-análise incluindo um total de 341 pacientes, a média padronizada da diferença dos níveis de troponina I cardíaca foram significativamente maiores naqueles com COVID-19 grave em comparação com aqueles com doença leve (LIPPI; LAVIE; SANCHIS-GOMAR, 2020). Em um outro estudo, Shi et al. (2020) avaliou uma coorte de um único centro com 416 pacientes hospitalizados devido a COVID - 19. Ele observou que a lesão cardíaca, definida por $hs - cTnI > \text{percentil } 99$ (troponina I de alta sensibilidade) na admissão, estava presente em 19,7%. Em comparação com aqueles sem lesão cardíaca, os pacientes com lesão cardíaca necessitaram de mais ventilação não invasiva (46,3% vs 3,9) e ventilação mecânica invasiva (22,0% vs 4,2%), além disso tiveram uma mortalidade maior (51,2% vs 4,5%). É notável que o grupo de troponina elevada era mais velho e significativamente mais doente, mas após ajuste para todos os possíveis fatores de confusão, ainda a lesão cardíaca foi um preditor de mortalidade.

Existem várias vertentes sobre o mecanismo de lesão, incluindo lesão miocárdica direta pelo vírus através da entrada pelo receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (rECA2), lesão miocárdica induzida por hipóxia, dano microvascular e derramamento endotelial e dano mediado por citocina/inflamação (SHI et al., 2020). Além dos danos diretos causados pelo vírus, também se especula um efeito isquêmico, na forma de isquemia de demanda de patologia pulmonar, ou na toxicidade direta do vírus em nível macro/microvascular.

Smeeth et al. (2020) sugeriu que como o rECA2 expresso no endotélio pode induzir a disfunção, contribuindo para dano vascular, inflamação local e produção de fatores pró-coagulantes predisponentes à trombose, semelhante ao aumento de infartos do miocárdio observados após infecções por influenza. Além da inflamação e disfunção endotelial, um aumento da incidência de parâmetros de coagulação anormais e de coagulação intravascular disseminada foi observado em pacientes com infecção por SARS-CoV-2 (DRIGGIN et al., 2020), contribuindo para o risco de trombose e eventos isquêmicos que podem causar danos ao miocárdio.

Em uma série de casos de 150 pacientes com COVID-19, entre as 68 mortes, 7% foram atribuídos a miocardite com insuficiência circulatória e em 33% dos casos a miocardite pode ter desempenhado um papel contribuinte para a morte do paciente (RUAN et al., 2020). Os primeiros relatos de miocardite fulminante alertaram as comunidades médica e científica que a inflamação do miocárdio pode desempenhar um papel na lesão cardíaca durante a infecção viral (HU et al., 2020).

Embora não exista evidência de infiltração linfocítica direta do miocárdio, a desregulação das células T pode provavelmente contribuir para a tempestade de citocinas e danos a múltiplos órgãos no cenário de infecção por coronavírus. Um recente estudo retrospectivo multicêntrico de 150 pacientes confirmou que os marcadores inflamatórios, incluindo ferritina e IL-6 foram associados a infecção mais grave por COVID-19, sugerindo que a inflamação sistêmica pode ser um fator significativo de dano a múltiplos órgãos (RUAN et al., 2020). O mecanismo exato pelo qual as citocinas/quimiocinas danificam o miocárdio é desconhecido, mas a morte de cardiomiócitos e células endoteliais na presença de citocinas inflamatórias, como o TNF- α , foi bem documentada na literatura (CLYNE et al., 2008; JARRAH et al., 2018).

Em pacientes com miocardite e lesão miocárdica, os valores de troponina sérica serão anormais. O eletrocardiograma (ECG) pode demonstrar uma série de achados, em alguns casos mimetizando a síndrome coronariana aguda (SCA). As anormalidades de

ECG resultam de inflamação do miocárdio e incluem anormalidades não específicas da onda T e do segmento ST, inversão da onda T e segmento PR e desvios do segmento ST (depressão e elevação). Ecocardiografia e consulta com cardiologia, se disponível, é encorajada, visto que diferenciar miocardite e SCA é difícil. A avaliação ecocardiográfica tem maior probabilidade de demonstrar uma anormalidade de movimento da parede focal com SCA ativa e significativa, enquanto as formas graves de COVID-19 relacionadas com miocardite não mostrará defeitos de movimento da parede ou disfunção de movimento global da parede (DRIGGIN et al., 2020; ACC, 2020). Alterações no ECG e anormalidades ecocardiográficas no COVID-19 são marcadores de gravidade da doença e estão correlacionados com piores resultados, assim como valores elevados de troponina (SHI et al., 2020; GUO et al., 2020).

Os biomarcadores miocárdicos devem ser avaliados em todos os pacientes com COVID-19 para estratificação de risco e intervenção imediata. Mesmo após a alta hospitalar, deve-se considerar que a lesão miocárdica pode resultar em fibrose atrial ou ventricular, substrato de subseqüentes arritmias cardíacas. A extensão da cicatriz miocárdica, avaliada com ressonância magnética cardíaca, pode ser uma ferramenta poderosa para melhor estratificar o risco arritmico em pacientes recuperados de COVID-19 que apresentavam evidências de lesão miocárdica no momento da infecção (ZHENG et al., 2020).

Desta forma, fica evidente a importância a dosagem sérica de biomarcadores miocárdicos, como troponina, e exames cardiovasculares como o eletrocardiograma e ecocardiografia, além de consulta ao cardiologista para pacientes que tiveram COVID-19 e têm a suspeita de miocardite ou lesão do miocárdio. Vale destacar que a dosagem sérica de ferritina é um indicador de inflamação sistêmica e lesões teciduais pelo COVID-19, o que pode ser um preditor de uma possível miocardite.

2.5 Insuficiência Cardíaca

A insuficiência cardíaca (IC) aguda pode ser a principal manifestação de apresentação de contágio do COVID-19. Zhou et al. (2020) relataram que a insuficiência cardíaca aguda pode estar presente em 23% dos pacientes em sua apresentação inicial para COVID-19, sendo a cardiomiopatia responsável pela IC em 33% destes pacientes. Além disso, nesta coorte a insuficiência cardíaca foi mais comumente observada do que lesão renal aguda, bem como foi mais comum em pacientes que não sobreviveram à hospitalização do que naqueles que sobreviveram

(51,9% vs. 11,7%). Outro estudo descobriu que a insuficiência cardíaca estava presente em 24% dos pacientes e estava associada a um risco aumentado de mortalidade (CHEN et al., 2020b)

Atualmente, não se sabe se a insuficiência cardíaca é decorrente de uma nova cardiomiopatia, se por uma exacerbação de IC pré-existente que não havia sido diagnosticada anteriormente (BUZON et al., 2017), ou se devido a causas pulmonares. A insuficiência cardíaca pode ser causada por efeito direto do vírus ou da inflamação sistêmica no coração. A *miocardite aguda* grave pode ser uma manifestação da infecção resultando em choque cardiogênico, que pode então resultar em síndrome de disfunção de múltiplos órgãos, inclusive o coração, e morte. Além disso, o estado pró-trombótico causado pelo vírus pode resultar em embolia pulmonar e, portanto, insuficiência ventricular direita aguda (BADER et al., 2021).

Quadro semelhante ao da cardiomiopatia de estresse também pode ser visto devido à resposta inflamatória generalizada e ativação simpática, resultando em uma descompensação aguda da IC mais clássica com elevadas pressões de enchimento e edema pulmonar (SCALLY et al., 2019). É importante que o médico esteja ciente dessa possível insuficiência cardíaca ao administrar fluidos intravenosos e evitar a reposição excessivamente agressiva de fluidos, o que pode ser bastante prejudicial.

2.6 Choque Cardiogênico

Os pacientes com COVID-19 geralmente apresentam sintomas respiratórios que podem progredir para pneumonia, e os casos graves podem desenvolver síndrome da angústia respiratória aguda e choque cardiogênico (SÁNCHEZ-RECALDE, et al., 2020). Com isso, uma avaliação clínica cuidadosa dos sinais de hipervolemia ou hipoperfusão é importante em todos os pacientes com COVID-19, principalmente nos internados com casos graves. O choque cardiogênico pode se desenvolver repentinamente em pacientes com COVID-19 e pode ter diferentes causas. É fundamental o diagnóstico diferencial com vistas ao tratamento etiológico.

Sanchez-Recalde et al. (2020) relataram em sua série de casos, quatro pacientes que desenvolveram choque cardiogênico imediatamente após a chegada ao hospital, sendo que três desses 4 pacientes morreram, resultando em uma taxa de mortalidade de 75% no contexto de choque cardiogênico. Dentre as causas do choque estavam: miocardite aguda fulminante, cardiomiopatia de estresse, trombose da artéria coronária direita e tromboembolismo pulmonar.

Gomila-Grange et al. (2020), demonstraram um paciente com choque cardiogênico causado por miocardite SARS-CoV-2, com testes seriados de amplificação de ácido nucléico respiratório superior e inferior negativos, com ausência de sintomas respiratórios e com radiografia de tórax normal e tomografia computadorizada tóraco-abdominal com ausência de infiltrados pulmonares. Demonstrando que, apesar de não ser comum, é possível o choque cardiogênico, devido a complicações cardíacas causado pela COVID-19, com ausência de complicações respiratórios.

Em muitos casos, o nível sérico de peptídeo natriurético cerebral e ecocardiografia podem ajudar esclarecer o diagnóstico (FORCE, 2012; KARMPALIOTS et al., 2007). No entanto, caso esses testes não estejam claros e permaneça a preocupação com a inespecificidade das apresentações clínicas, o cateterismo da artéria pulmonar deve ser considerado, em casos selecionados, para avaliar as pressões de enchimento, débito cardíaco e para orientar a tomada de decisão clínica, dadas as diferentes abordagens de tratamento para síndrome da angústia respiratória e choque cardiogênico (MACLAREN et al., 2020).

Guan et al. (2020) em seu estudo demonstraram que suporte circulatório com oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) evita uma estimulação catecolaminérgica excessiva e prejudicial ao miocárdio, sendo assim deve ser considerada como uma ponte para a recuperação para pacientes com COVID - 19 com lesão miocárdica aguda grave e consequentemente choque cardiogênico. No entanto, é crucial determinar se um concomitante componente cardiogênico está presente ao considerar suporte respiratório e circulatório mecânico com oxigenação membranosa extracorpórea (ECMO) ou outras técnicas, pois isso pode levar a mudanças na seleção do dispositivo (por exemplo, venovenoso vs. venoarterial Canulação de ECMO). Independentemente disso, em casos mais graves de infecções com síndrome da angústia respiratória e pneumonias necrotizantes, o prognóstico do paciente pode ser ruim, mesmo com suporte de ECMO (MACLAREN et al., 2020).

Em uma série de casos, descrita por Yang et al. (2020), de 52 pacientes criticamente enfermos com COVID-19, 83,3% (5 de 6) dos pacientes que foram tratados com ECMO não sobreviveram. Diante desse cenário, mais estudos sobre a utilidade do suporte de ECMO no COVID-19 avançado, incluindo quais pacientes podem (ou não) se beneficiar e se ventilação ventricular esquerda concomitante devem ser realizados.

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A pandemia de COVID-19 tem afetado o mundo todo com milhões de pessoas infectadas e mortes. Apesar de as principais comorbidades serem relacionadas ao sistema respiratório inferior, algumas comorbidades do sistema cardiovascular estão sendo relatadas na literatura, como por exemplo: lesão do miocárdio e miocardite, infarto agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca, arritmias, choque cardiogênico e tromboembolismo venoso. Vale ressaltar que tais agravos podem estar relacionadas com maiores gravidades e mortalidades da doença, devido a isso, é de extrema importância o conhecimento pelos médicos ao avaliar e gerenciar os pacientes com a doença. Além disso, alguns marcadores podem ser úteis como preditores dessas complicações, principalmente a troponina para lesão cardíaca e D dímero para o risco de trombose, como também exames cardiovasculares. Por fim, são necessários mais estudos para poder entender melhor o tratamento de tais comorbidades cardiovasculares quando relacionadas à COVID-19.

REFERÊNCIAS

- BADER F, Manla Y, Atallah B, Starling RC. Heart failure and COVID-19. *Heart Fail Rev.* 2021 Jan;26(1):1-10.
- BARBAR, S. et al. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, v. 8, n. 11, p. 2450-2457, 2010.
- BUZON, Julie et al. Takotsubo cardiomyopathy triggered by influenza A virus. **Internal Medicine**, v. 54, n. 16, p. 2017-2019, 2015.
- CHEN, Jianpu et al. Findings of acute pulmonary embolism in COVID-19 patients. **Available at SSRN 3548771**, 2020a.
- CHEN, Tao et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. **bmj**, v. 368, 2020b.
- CLYNE, Alisa Morss et al. "Elevated fibroblast growth factor-2 increases tumor necrosis factor-alpha induced endothelial cell death in high glucose." *Journal of cellular physiology* vol. 217,1 (2008): 86-92.
- Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Centers for Disease Control and Prevention. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/cases-updates/cases-in-us.html>

DI MINNO, Alessandro et al. Maintaining Hemostasis and Preventing Thrombosis in COVID-19—Part I: COVID-19 and Venous Thromboembolism: A Meta-analysis of Literature Studies. In: **Seminars in thrombosis and hemostasis**. Thieme Medical Publishers, 2020. p. 763.

DRIGGIN, Elissa et al. Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the COVID-19 pandemic. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 75, n. 18, p. 2352-2371, 2020.

FORCE, ARDS Definition Task et al. Acute respiratory distress syndrome. **Jama**, v. 307, n. 23, p. 2526-2533, 2012.

GUO, Tao et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). **JAMA cardiology**, v. 5, n. 7, p. 811-818, 2020.

HU, Hongde et al. Coronavirus fulminant myocarditis treated with glucocorticoid and human immunoglobulin. **European heart journal**, v. 42, n. 2, p. 206-206, 2021..

HUANG, Chaolin et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. **The lancet**, v. 395, n. 10223, p. 497-506, 2020.

JARRAH, Andrew A. et al. SDF-1 induces TNF-mediated apoptosis in cardiac myocytes. **Apoptosis**, v. 23, n. 1, p. 79-91, 2018.

KARMPALIOTIS, Dimitri et al. Diagnostic and prognostic utility of brain natriuretic Peptide in subjects admitted to the ICU with hypoxic respiratory failure due to noncardiogenic and cardiogenic pulmonary edema. **Chest**, v. 131, n. 4, p. 964-971, 2007.

KWONG, Jeffrey C. et al. Acute myocardial infarction after laboratory-confirmed influenza infection. **New England Journal of Medicine**, v. 378, n. 4, p. 345-353, 2018.

LI, Jinglong et al. Clinical features and outcomes of 2019 novel coronavirus-infected patients with cardiac injury. **MedRxiv**, 2020.

LIPPI, Giuseppe; LAVIE, Carl J.; SANCHIS-GOMAR, Fabian. Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): evidence from a meta-analysis. **Progress in cardiovascular diseases**, 2020.

LIU, Kui et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. **Chinese medical journal**, 2020.

LONG, B. et al. Cardiovascular complications in COVID-19 [published online ahead of print April 18, 2020]. **Am J Emerg Med**.

MACLAREN, G.; FISHER, D.; BRODIE, D. Preparing for the most critically ill patients with COVID-19: the potential role of extracorporeal membrane oxygenation. *JAMA*. Published online February 19, 2020. 2020.

RUAN, Qirong et al. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. **Intensive care medicine**, v. 46, n. 5, p. 846-848, 2020.

SÁNCHEZ-RECALDE, Ángel et al. COVID-19 and cardiogenic shock. Different cardiovascular presentations with high mortality. **Revista Espanola De Cardiologia (English Ed.)**, 2020.

SANYAOLU, Adekunle et al. Comorbidity and its Impact on Patients with COVID-19. **SN comprehensive clinical medicine**, p. 1-8, 2020.

SCALLY, Caroline et al. Myocardial and systemic inflammation in acute stress-induced (Takotsubo) cardiomyopathy. **Circulation**, v. 139, n. 13, p. 1581-1592, 2019.

SHI, Shaobo et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. **JAMA cardiology**, v. 5, n. 7, p. 802-810, 2020.

SMEETH L, et al. Risco de enfarte do miocárdio e acidente vascular cerebral após infecção aguda ou vacinação. **N Engl J Med**. 2004; 351 (25): 2611–2618.

STEFANINI, Giulio G. et al. ST-elevation myocardial infarction in patients with COVID-19: clinical and angiographic outcomes. **Circulation**, v. 141, n. 25, p. 2113-2116, 2020..

TANG, Ning et al. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. **Journal of thrombosis and haemostasis**, v. 18, n. 4, p. 844-847, 2020a.

TANG, Ning et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. **Journal of thrombosis and haemostasis**, v. 18, n. 5, p. 1094-1099, 2020b.

Tromboembolismo venoso: profilaxia em pacientes clínicos - parte I. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, São Paulo , v. 55, n. 2, p. 102-105, 2009 .

WANG, Dawei et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus–infected pneumonia in Wuhan, China. **Jama**, v. 323, n. 11, p. 1061-1069, 2020.

WELT, Frederick GP et al. Catheterization laboratory considerations during the coronavirus (COVID-19) pandemic: from the ACC’s Interventional Council and

SCAI. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 75, n. 18, p. 2372-2375, 2020.

WOOD, S. COVID-19 and the heart: insights from the front lines. tctMD. March 12, 2020.

World Health Organization. Situation report. https://www.who.int/docs/defaultsource/coronaviruse/situation-reports/20200403-sitrep-74-covid-19-mp.pdf?sfvrsn=4e043d03_4

World Health Organization. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020. Available online at <https://www.who.int/dg/speeches/detail/whodirector-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19—11-march-2020>

WRAPP D, et al. Estrutura Cryo-EM do pico 2019-nCoV na conformação de pré-fusão. **Ciência**. 2020

WU, Zunyou; MCGOOGAN, Jennifer M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. **Jama**, v. 323, n. 13, p. 1239-1242, 2020.

XU, Jiuyang et al. Use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers in context of COVID-19 outbreak: a retrospective analysis. **Frontiers of medicine**, v. 14, n. 5, p. 601-612, 2020.

YANG, Chengzhi; JIN, Zening. An acute respiratory infection runs into the most common noncommunicable epidemic—COVID-19 and cardiovascular diseases. **JAMA cardiology**, v. 5, n. 7, p. 743-744, 2020.

YU CM, et al. Complicações cardiovasculares da síndrome respiratória aguda grave. **Pós Med J**. 2006; 82 (964): 140-144

ZHENG, Ying-Ying et al. COVID-19 and the cardiovascular system. **Nature Reviews Cardiology**, v. 17, n. 5, p. 259-260, 2020.

ZHOU, Fei et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. **The lancet**, v. 395, n. 10229, p. 1054-1062, 2020.

COVID-19 E SUAS REPERCUSSÕES NO SISTEMA HEMATOLÓGICO

COVID-19 AND ITS REPERCUSSIONS IN THE HEMATOLOGICAL SYSTEM

José Bento dos Santos¹

Carlos Alberto Góis Barreto²

Cristóvão Almeida Barros³

Tatiana Martins Araújo Ribeiro⁴

Mellyne Henriques Guerra⁵

Manuelli Antunes da Silva⁶

Déborah Esteves Carvalho⁷

Ana Caroline Gusmão de Matos⁸

Carla Viviane Freitas de Jesus⁹

RESUMO

Objetivo: Realizar revisão bibliográfica sobre as alterações hematológicas causadas pelo SARS-CoV-2 em infectados, bem como os anticoagulantes utilizados em pacientes com COVID-19. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão bibliográfica qualitativa exploratória realizada com artigos disponíveis em bases de dados online PubMed e *Scientific Electronic Library Online* (SciELO). **Resultados:** A infecção pelo SARS-CoV-2 provoca lesão tecidual, injúria endotelial e resposta imune exacerbada que resultam na ativação plaquetária e da cascata de coagulação com a formação de trombos intravasculares que causam repetidos eventos isquêmicos nos órgãos afetados. Os principais achados laboratoriais em pacientes com COVID-19 são a elevação do valor sérico de D-dímero, linfopenia e plaquetopenia com aumento nos marcadores inflamatórios de fase aguda. A trombopprofilaxia tem demonstrado bons resultados na prevenção de casos graves em grupos específicos e sua indicação racional tem ganhado cada vez mais apoio. **Considerações finais:** O conhecimento dos efeitos do COVID-19 no sistema hematológico ainda é incompleto, mas já mostra resultados práticos em demonstrar os mecanismos patológicos envolvidos na evolução negativa de pacientes e em propor medicamentos eficazes no tratamento e prevenção de casos graves.

Palavras chaves: Infecções por coronavírus; Hematologia; Impactos na Saúde.

¹ Graduando de Medicina, Universidade Federal de Sergipe, Lagarto, SE 49400-000, Brasil

* E-mail de correspondência: jbento17@hotmail.com

² Graduando de Medicina, Universidade Federal de Sergipe, São Cristóvão, SE 49100-000, Brasil

³ Graduando de Medicina, Universidade Tiradentes, Aracaju, SE 49032-490, Brasil

⁴ Graduando de Medicina, Universidade Tiradentes, Aracaju, SE 49032-490, Brasil

⁵ Graduando de Medicina, Universidade Tiradentes, Aracaju, SE 49032-490, Brasil

⁶ Graduando de Medicina, Universidade Tiradentes, Aracaju, SE 49032-490, Brasil

⁷ Graduando de Medicina, Universidade Tiradentes, Aracaju, SE 49032-490, Brasil

⁸ Graduando de Medicina, Universidade Tiradentes, Aracaju, SE 49032-490, Brasil

⁹ Enfermeira, Especialista em Gestão Hospitalar e Administração da Saúde, Doutoranda em Saúde e Ambiente, Universidade Tiradentes, Aracaju, SE 49032-490, Brasil

ABSTRACT

Objective: To perform a bibliographic review on the hematological changes caused by SARS-Cov-2 in infected people, as well as the anticoagulants used in patients with COVID-19. **Methodology:** This is a qualitative exploratory bibliographic review carried out with articles available in online databases PubMed e Scientific Electronic Library Online (SciELO). **Results:** SARS-CoV-2 infection causes tissue damage, endothelial injury and exacerbated immune response that result in platelet activation and the coagulation cascade with the formation of intravascular thrombi that cause repeated ischemic events in Organs affected organs. The main laboratory findings in patients with COVID-19 are an increase in the serum D-dimer value, lymphopenia and thrombocytopenia with an increase in inflammatory markers of the acute phase. Thromboprophylaxis has shown good results in the prevention of severe cases in specific groups and its rational indication has gained more and more support. **Final considerations:** The knowledge of the effects of COVID-19 on the hematological system is still incomplete, but it has already shown practical results in demonstrating the pathological mechanisms involved in the negative evolution of patients and in proposing effective drugs in the treatment and prevention of severe cases.

Keywords: Coronavirus infections; Hematology; Health impacts.

1 INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019 um novo coronavírus (SARS-CoV-2) causador da doença do coronavírus 2019 (COVID-19), descoberto em Wuhan, na província de Hubei-China, desde então a infecção por esse novo agente tem ganhado proporções globais causando quadro de síndrome de desconforto respiratório agudo e outras complicações que ainda estão em estudo (BAO, et al., 2020). No dia 11 de março de 2020 a OMS mudou o status da infecção para pandemia levando a maioria dos países a adotarem medidas de restrição social na tentativa de conter o contágio, apesar dos esforços até janeiro de 2021 tem-se mais de 7 milhões de casos confirmados e mais de 200.000 mortes apenas no Brasil (HUANG; ZHAO, 2020; BRASIL, 2021).

Tang et al. (2020) encontraram anormalidades no coagulograma de 183 pacientes internados com pneumonia por COVID-19 o que levou a identificação das alterações hematológicas causadas pelo SARS-CoV-2 no curso da doença. No mesmo estudo, foi encontrado a redução da taxa de mortalidade em 28 dias dos pacientes que receberam heparina de baixo peso molecular de forma profilática por 7 ou mais dias, este benefício, no entanto, só ocorreu nos pacientes com SIC maior que 4 e D-dímero elevados. Outros estudos aprofundaram a fisiopatologia por trás desses achados tornando o sistema hematológico como um dos principais implicados na patogênese da doença (BECKER, 2020; COLLING; KANTHI, 2020; GÖRLINGER et al., 2020).

As alterações hematológicas são utilizadas como marcadores de pior prognóstico. Dentre os já estabelecidos tem-se a elevação do D-dímero, outros produtos da degradação da fibrina (PDF) e aumento do tempo de protrombina (PT) e o tempo de tromboplastina ativada (PTTA). Estes marcadores foram encontrados de forma elevada em pacientes que tiveram a morte como desfecho final em maior número frente aos indivíduos com quadro leve (POURBAGHERI-SIGAROODI et al., 2020).

A colaboração do alterações hematológicas para o grande número de pacientes acometidos por formas graves da doença e a escassez de conhecimentos de como tratá-los torna necessário a realização de pesquisas acerca do tema. O presente estudo objetivou realizar revisão qualitativa exploratória sobre as alterações hematológicas causadas pelo SARS-CoV-2 em infectados, bem como os anticoagulantes utilizados em pacientes com COVID-19.

2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão bibliográfica, qualitativa exploratória, com o objetivo de avaliar o impacto do COVID-19 no sistema hematológico e o uso de anticoagulantes nos pacientes infectados. Os estudos utilizados como fonte para pesquisa foram selecionados a partir de busca nas bases de dados PubMed e *Scientific Electronic Library Online* (SciELO). Foram utilizados os descritores em inglês “COVID-19” e “hematology” e seus equivalentes em português: COVID-19 e hematologia, sendo escolhidos aqueles que apresentavam ambos os descritores. A busca retornou 759 artigos pelo PubMed e 15 pelo SciELO.

Foram incluídos os artigos que apresentavam texto em inglês ou português disponível de forma integral e gratuita nas bases de dados PubMed e SciELO, publicados de janeiro a dezembro de 2020. Foram excluídos os estudos que não abordavam o tema proposto. Após o processo de seleção 18 trabalhos, sendo 15 do PubMed e 3 da SciELO, que foram lidos na íntegra e utilizados para construção desse artigo.

Para a condução do estudo foram seguidas cinco etapas: 1) Definição do tema; 2) Cruzamento das palavras chaves nas bases de dados; 3) identificação dos estudos que atendiam aos critérios de inclusão e exclusão; 4) Leitura dos resumos e identificação dos estudos que abordavam o tema proposto; 5) Seleção das informações pertinentes e construção dos elementos textuais.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Fisiopatologia da COVID-19

O SARS-CoV-2 é um vírus com material genético composto por uma fita simples de RNA, originalmente acredita-se que ele é causador de infecções animais e mais atualmente ficou conhecido por causar quadros de infecção respiratória grave em seres humanos (BECKER, 2020). A transmissão é realizada pela entrada do vírus nas vias aéreas, esta pode ocorrer através de gotículas de saliva em suspensão no ar ou por objetos contaminados, o tempo de sobrevivência do vírus em superfícies é de até 72 horas. É sabido que o agente utiliza o receptor de enzima conversora da angiotensina II (*ACE II-angiotensine conversor enzima II*) para adentrar as células, principalmente, os pneumócitos tipo I, células endoteliais e células miocárdicas (BECKER, 2020). Os principais órgãos a expressarem a ACE II e, portanto, os mais propícios a complicações decorrentes da infecção são os pulmões, coração, rins e cérebro (LIBBY; LÜSCHER, 2020).

Já dentro das células o vírus utiliza a maquinaria citoplasmática destas para a produção de seus componentes, principalmente seu RNA e três proteínas S (Spike), M (Membrana) e E (Envelope). Ao final do processo os novos vírus são montados, rompem a membrana celular e estão livres para infectar novas células (BECKER, 2020).

De forma similar a outras infecções o dano tecidual causado pela COVID-19 é decorrente do dano direto do agente as células infectadas e por uma resposta inflamatória exacerbada, com a ação de neutrófilos, linfócitos e células endoteliais. Além da liberação em grande quantidade de citocinas que levam a respostas celulares específicas e a quimiotaxia dos leucócitos até o local da lesão. A liberação das citocinas é intensa com grande importância para a doença, o que originou o termo *Cytokine storm* para defini-la (LIBBY; LÜSCHER, 2020).

A análise da biópsia do tecido lesado mostra um infiltrado composto por linfócitos T CD4+ e neutrófilos, estas células liberam IL-6, IL-17A e TNF- α , IFN somadas a outras citocinas que induzem o recrutamento e ativação de outros leucócitos. A tempestade de citocinas é responsável, então, pela formação de um *feedback* positivo pois quanto maior a lesão maior será a liberação de citocinas e vice-versa (BECKER, 2020). Estes achados levam a alterações hematológicas de diferentes modos, que somados conduzem a um estado protombótico na microcirculação que pode generalizar,

aos trombos formados em decorrência desse processo, denominado de imunotrombos (COLLING; KANTHI, 2020).

O estado inflamatório, o processo de diapedese dos leucócitos e o dano intracelular causado pelo SARS-CoV-2, juntos, levam a injúria vascular induzindo a ativação de genes protrombóticos endoteliais. As células endoteliais que antes liberavam óxido nítrico e prostraciclina coibindo a ativação das plaquetas, passam a reduzir a liberação dessas substâncias, aumenta o número dos corpúsculos de Weibel-Palade que contém fator de von Willebrand e passam a expressar P-selectinas na superfície de membrana. O resultado final é a colaboração do endotélio na agregação de plaquetas em trombos intravasculares (BECKER, 2020).

Na tempestade de citocina, há uma segunda forma de levar a ativação plaquetária trata-se das NET's (*neutrophil extracellular traps*). As NET's são formadas a partir de neutrófilos, monócitos e eosinófilos; quando ativadas dentro da corrente sanguínea; essas células liberam fitas de DNA associadas a proteínas histonas formando, estruturas semelhantes a cordas pendentes a partir da membrana plasmática. Estas verdadeiras armadilhas funcionam prendendo outros leucócitos, partículas virais, hemácias e plaquetas resultando em um trombo intravascular (IBA, 2020).

Em ambas as situações a partir das superfícies eletronegativas das plaquetas ativadas há o início da cascata de coagulação e formação de redes de fibrina que se entrelaça ao imunotrombo. Como ocorrem múltiplos coágulos em diversos vasos em todo o corpo há o alto consumo dos fatores de coagulação e após a quebra desses pela plasmina há liberação na corrente sanguínea do D-dímero e de outros produtos de degradação da fibrina aumentando suas concentrações séricas (LIBBY; LÜSCHER, 2020).

3.2 Achados laboratoriais em pacientes com COVID-19

No hemograma os principais achados relatados na literatura são a linfopenia e plaquetopenia. Segundo Lippi e Plebani (2020) cerca de 35 a 75% dos pacientes desenvolverão linfopenia ao longo da infecção sendo mais comum nos indivíduos que necessitarão de cuidados intensivos e menos em crianças. A plaquetopenia pode ser utilizada juntamente com outros achados como a hipoxemia para predizer a severidade da doença, sendo encontrada em aproximadamente 55% dos pacientes (FRATER et al., 2020). De acordo com Frater et al. (2020) a neutrofilia é um achado associado a uma

coinfecção bacteriana. Não foram estabelecidos, até o presente momento, achados específicos na série vermelha ou na contagem de outros leucócitos.

A elevação do D-dímero é um achado de grande relevância no quadro da COVID-19 tanto para definir a presença de trombose de veias profundas (TVP) e tromboembolismo pulmonar (TEP), bem como por servir como preditor de prognóstico. Em estudo realizado em hospitais chineses com 1099 pacientes encontrou-se valores de D-dímero acima de 500ng/dl em 46.4% dos pacientes, já no grupo que precisou de cuidados intensivos a prevalência foi de 60% (GUAN, et al., 2020). Segundo Zhou et al. (2020) pacientes com valores acima de 1000 ng/dl possuem 20 vezes mais chances de evoluírem para óbito em comparação com aqueles que tiveram valores menores. Já o ponto de corte maior que 1.5µg/ml tem sensibilidade e especificidade de 85% para TVP (LANGER, 2020).

Em um estudo com 183 pacientes a elevação do PT e PTTA foi encontrada em maior prevalência naqueles que vieram a óbito (BIKDELI, 2020). No entanto, as alterações no TP e PTTA foi relatado por poucos estudos, não permitindo afirmar se essas alterações foram causadas diretamente pelo SARS-CoV-2 ou pela sepse decorrente da infecção viral.

Há ainda outros marcadores plasmáticos que alteram durante o percurso da doença, entre eles destaca-se os marcadores inflamatórios de fase aguda com a elevação da procalcitonina, ferritina e proteína-C-reativa, além dos marcadores de lesão em órgãos específicos como a creatinina que se eleva na disfunção renal, bilirrubinas e ALT alteradas com o grave acometimento hepático (FRATER, 2020). A desidrogenase láctica (LDH) também pode predizer pior prognóstico e se eleva em decorrência da injúria isquêmica dos tecidos causada pelos microtrombos.

3.3 Complicações hematológicas em pacientes com COVID-19

Apesar da grande maioria dos pacientes serem assintomáticos ou com sintomas leves alguns pacientes apresentam quadros graves principalmente de pneumonia, levando a internação em unidades de terapia intensiva, principalmente, em idosos ou portadores de comorbidades prévias. Dentro dos centros de terapia intensiva é relatada grande variedade de quadros possíveis desenvolvidos pelos pacientes com COVID-19 (BIKDELI, 2020).

Estudo realizado por Klok et al. (2020), em hospital holandês, cerca de 31% dos pacientes internados por COVID-19 tiveram TVP e 81% desses pacientes evoluíram

para TEP. Outro estudo com autopsias realizadas em 4 pacientes que vieram a óbito pela COVID-19, identificou a presença de microtrombos nas veias pulmonares de todos os pacientes. Trombos arteriais também foram relatados principalmente no sistema nervoso central e coração (MIESBACH; MAKRIS, 2020).

Pacientes muito graves que evoluem para sepse através da infecção viral, permite a possibilidade de desenvolver coagulação intravascular disseminada (CIVD), doença grave que decorre da formação e degradação de múltiplos trombos, com consumo dos fatores de coagulação e plaquetas acima da capacidade do corpo de repor, levando a hemorragias e falência múltipla dos órgãos. Apesar da fisiopatologia implicada os estudos atuais não permitem inferir se há uma prevalência maior dessa condição em pacientes com COVID-19 ou se seria a mesma de outras infecções virais (LANGER, 2020).

3.4 Uso de anticoagulantes em pacientes com COVID-19

Uma pesquisa realizada com 191 pacientes, na China, mostrou que 50% dos que vieram a óbito pela COVID-19 possuíam alguma coagulopatia. No mesmo país, estudo de coorte mostrou que 71% dos não sobreviventes preenchiam critérios para CIVD frente a somente 0,4% dos que sobreviveram. Estes achados somados aos mecanismos fisiológicos apresentados anteriormente reforçam a ideia do uso racional de anticoagulantes nos pacientes internados pela infecção do SARS-CoV-2 (MIESBACH; MAKRIS, 2020).

Apesar de uma estratégia ótima para a tromboprofilaxia ainda não estar disponível a sociedade internacional de trombose e hemostasia (ISTH) orienta o uso de anticoagulantes no tratamento dos pacientes internados por COVID-19. Segundo a ISTH a tromboprofilaxia se mostrou significativamente eficaz em reduzir mortalidade de pacientes que possuíam o escore SIC (*Sepsis-Induced Coagulopathy*) >4 ou naqueles em que o D-dímero for maior que 6 vezes o valor de referência (SPYROPOULOS et al., 2020).

Para a tromboprofilaxia as drogas preferidas são as heparinas, já os anticoagulantes orais não costumam ser usados devido uma possível interação farmacológica com antivirais utilizados nesses pacientes. Entre as heparinas, a de baixo peso molecular é mais utilizada do que a não fracionada, por não exigir a monitorização regular do PTTA. A dosagem adequada ainda é incerta, no entanto, um maior número de casos de TEP nos pacientes que receberam doses usadas normalmente como

profilaxia, levou a recomendação do uso de doses intermediárias a altas no início (SPYROPOULOS et al., 2020).

Para o tratamento de casos de TVP ou TEP já instalados em pacientes com pneumonia por COVID-19 a heparina não fracionada é preferível, por apresentar efeito mais rápido e por não ter interações conhecidas com outras drogas utilizadas nesses doentes (MIESBACH; MAKRIS, 2020). É importante salientar que os profissionais envolvidos na assistência devem estar atentos no aumento do risco de sangramentos em pacientes que podem já estar críticos pelas doenças de base e a infecção do SARS-CoV-2 (SPYROPOULOS et al., 2020).

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A rápida disseminação do novo coronavírus tem colocado a prova a capacidade da humanidade em realizar estudos e descobrir qual a interação desse novo agente com o corpo humano, esse conhecimento permite estabelecer terapêuticas eficazes em controlar os sintomas, complicações e evoluções negativas. A infecção viral do SARS-CoV-2 causa lesão tecidual, injúria endotelial, estado de inflamação e hipercoagulabilidade generalizados com conseguinte formação de imunotrombos nos capilares e grandes vasos levando a isquemia e lesão de múltiplos órgãos. Estudos têm demonstrado a eficácia de terapias anticoagulantes na prevenção de casos graves da infecção. Apesar dos conhecimentos já adquiridos até o presente momento, há de se salientar que muitas questões precisam de respostas e, portanto, todos os esforços em pesquisas nessa área devem ser incentivados.

REFERÊNCIAS

- BAO, Yanping et al. 2019-nCoV epidemic: address mental health care to empower society. **The Lancet**, [S.L.], v. 395, n. 10224, p. 37-38, fev., 2020.
- BECKER, Richard C. COVID-19 update: covid-19-associated coagulopathy. **Journal Of Thrombosis And Thrombolysis**, [S.L.], v. 50, n. 1, p. 54-67, 2020.
- BIKDELI, Behnood et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up. **Journal Of The American College Of Cardiology**, [S.L.], v. 75, n. 23, p. 2950-2973, 2020.
- BRASIL. Ministério da Saúde. COVID-19: Painel Coronavírus. Coronavírus Brasil. Brasília: Ministério da Saúde, 2021. Disponível em: <<https://covid.saude.gov.br/>>. Acessado em: 23 jan 2021.

CHRISTENSEN, Bianca et al. Hematology Laboratory Abnormalities in Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). **Seminars In Thrombosis And Hemostasis**, [S.L.], v. 46, n. 07, p. 845-849, 2020.

COLLING, Meaghan; KANTHI, Yogendra. COVID-19-associated coagulopathy: an exploration of mechanisms. **Vascular Medicine**, [S.L.], v. 25, n. 5, p. 471-478, 2020.

FLEGEL, Willy A. COVID-19 insights from transfusion medicine. **British Journal Of Haematology**, [S.L.], v. 190, n. 5, p. 715-717, 2020.

FRATER, John L. et al. COVID-19 and the clinical hematology laboratory. **International Journal Of Laboratory Hematology**, [S.L.], v. 42, n. 1, p. 11-18, 2020.

GÖRLINGER, Klaus et al. COVID-19-Associated Coagulopathy and Inflammatory Response: what do we know already and what are the knowledge gaps?. **Anesthesia & Analgesia**, [S.L.], v. 131, n. 5, p. 1324-1333, 2020.

GUAN, Wei-Jie et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. **New England Journal Of Medicine**, [S.L.], v. 382, n. 18, p. 1708-1720, 2020.

HUANG, Yeen; ZHAO, Ning. Generalized anxiety disorder, depressive symptoms and sleep quality during COVID-19 outbreak in China: a web-based cross-sectional survey. **Psychiatry Research**, [S.L.], v. 288, p. 112-124, jun. 2020.

IBA, Toshiaki et al. The unique characteristics of COVID-19 coagulopathy. **Critical Care**, [S.L.], v. 24, n. 1, p. 1-8, 2020.

KLOK, F.A. et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. **Thrombosis Research**, [S.L.], v. 191, p. 145-147, jul. 2020.

LANGER, Florian et al. Coagulopathy in COVID-19 and Its Implication for Safe and Efficacious Thromboprophylaxis. **Hämostaseologie**, [S.L.], v. 40, n. 03, p. 264-269, 4 jun. 2020.

LIBBY, Peter; LÜSCHER, Thomas. COVID-19 is, in the end, an endothelial disease. **European Heart Journal**, [S.L.], v. 41, n. 32, p. 3038-3044, 2020.

LIMA, Sonia Oliveira et al. Impactos no comportamento e na saúde mental de grupos vulneráveis em época de enfrentamento da infecção COVID-19: revisão narrativa. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, [S.L.], n. 46, p. 1-8, 2020.

LIPPI, Giuseppe; PLEBANI, Mario. Laboratory medicine resilience during coronavirus disease 2019 (Covid-19) pandemic. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, [S.L.], p. 1-8, 2020.

MIESBACH, Wolfgang; MAKRIS, Michael. COVID-19: coagulopathy, risk of thrombosis, and the rationale for anticoagulation. **Clinical And Applied Thrombosis/hemostasis**, [S.L.], v. 26, p. 1-7, 1, 2020.

POURBAGHERI-SIGAROODI, Atieh et al. Laboratory findings in COVID-19 diagnosis and prognosis. **Clinica Chimica Acta**, [S.L.], v. 510, p. 475-482, 2020.

SPYROPOULOS, Alex C. et al. Scientific and Standardization Committee communication: clinical guidance on the diagnosis, prevention, and treatment of venous

thromboembolism in hospitalized patients with covid :19. **Journal Of Thrombosis And Haemostasis**, [S.L.], v. 18, n. 8, p. 1859-1865, 2020.

TANG, Ning; LI, Dengju; WANG, Xiong; SUN, Ziyong. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. **Journal Of Thrombosis And Haemostasis**, [S.L.], v. 18, n. 4, p. 844-847, 2020.

ZHOU, Fei et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. **The Lancet**, [S.L.], v. 395, n. 10229, p. 1054-1062, 2020.

**INFECÇÃO E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DO SISTEMA NEUROLÓGICO
NA COVID-19**

**INFECTION AND CLINICAL MANIFESTATIONS OF THE NEUROLOGICAL
SYSTEM IN COVID-19**

Mellyne Henriques Guerra¹

Tatiana Martins Araújo Ribeiro²

Manuelli Antunes da Silva³

Carlos Alberto Góis Barreto⁴

Déborah Esteves Carvalho⁵

Ana Caroline Gusmão de Matos⁶

Cristóvão Almeida Barros⁷

José Bento dos Santos⁸

Carla Viviane Freitas de Jesus⁹

RESUMO

Objetivo: Realizar uma revisão narrativa de como ocorre a infecção do SARS-CoV-2 no sistema neurológico, bem como as manifestações neurológicas que foram relatadas em pacientes com coronavírus até então. **Revisão Bibliográfica:** Alguns mecanismos de invasão do vírus causador da doença do coronavírus 2019 (COVID-19) foram postulados, como via transcricional, transporte axonal, corrente sanguínea ou sistema linfático. Durante a fase crônica da doença, o sistema neurológico (SN) pode sofrer danos causados pela hipóxia, reação imunomediada, transporte pelas vias de neurotransmissores, e até mesmo pela própria barreira hematoencefálica. Foram relatadas manifestações clínicas do sistema nervoso central, como tontura, cefaleia, alteração da consciência, doenças cerebrovasculares, encefalite, meningite, encefalopatia, mielites, convulsões, epilepsia, comprometimento da visão, ataxia e apreensões. Em relação ao sistema nervoso periférico, observou-se anosmia, disgeusia, dor neuropática, paralisia facial e Síndrome de Guillain-Barré. Também foram descritas manifestações musculoesqueléticas. Há a hipótese de que complicações em longo prazo após a infecção poderão surgir, como Parkinson, Esclerose Múltipla, pequenos derrames, transtornos psicológicos e déficit cognitivo. **Considerações Finais:** O mecanismo de ação no SN ainda não está totalmente

¹ Graduanda de Medicina, Universidade Tiradentes, Aracaju, SE 49032-490, Brasil

* E-mail de correspondência: mellynehenriques@gmail.com

² Graduanda de Medicina, Universidade Tiradentes, Aracaju, SE 49032-490, Brasil

³ Graduanda de Medicina, Universidade Tiradentes, Aracaju, SE 49032-490, Brasil

⁴ Graduando de Medicina, Universidade Federal de Sergipe, São Cristóvão, SE 49100-000, Brasil

⁵ Graduanda de Medicina, Universidade Tiradentes, Aracaju, SE 49032-490, Brasil

⁶ Graduanda de Medicina, Universidade Tiradentes, Aracaju, SE 49032-490, Brasil

⁷ Graduando de Medicina, Universidade Tiradentes, Aracaju, SE 49032-490, Brasil

⁸ Graduando de Medicina, Universidade Federal de Sergipe, Lagarto, SE 49400-000, Brasil

⁹ Enfermeira, Especialista em Gestão Hospitalar e Administração da Saúde, Doutoranda em Saúde e Ambiente, Universidade Tiradentes, Aracaju, SE 49032-490, Brasil

claro. Pacientes que foram infectados pelo coronavírus precisarão de acompanhamento contínuo para investigação de possíveis complicações. Estudar sobre as manifestações neurológicas da COVID-19 ajuda os profissionais a precaver, monitorar e tratar os pacientes.

Palavras-chave: Coronavírus; Manifestações Neurológicas; Sistema Nervoso.

ABSTRACT

Objective: To perform a narrative review of how SARS-CoV-2 infection occurs in the neurological system, as well as the neurological manifestations that have been reported in patients with coronavirus until then. **Bibliographic Review:** Some mechanisms of invasion of the virus causing the 2019 coronavirus disease (COVID-19) were postulated, such as transcrial route, axonal transport, bloodstream or lymphatic system. During the chronic phase of the disease, the neurological system (NS) may suffer damage caused by hypoxia, immunomediated reaction, transport through the neurotransmitter pathways, and even the blood-brain barrier itself. Clinical manifestations of the central nervous system have been reported, such as dizziness, headache, altered consciousness, cerebrovascular diseases, encephalitis, meningitis, encephalopathy, myelitis, seizures, epilepsy, impaired vision, ataxia and seizures. Regarding the peripheral nervous system, anosmia, dysgeusia, neuropathic pain, facial paralysis and Guillain-Barré Syndrome were observed. Musculoskeletal manifestations were also described. There is the hypothesis that long-term complications after infection may arise, such as Parkinson's disease, Multiple Sclerosis, minor strokes, psychological disorders and cognitive deficit. **Final Considerations:** The mechanism of action in SN is not yet completely clear. Patients who have been infected with coronavirus will need continuous follow-up to investigate possible complications. Studying the neurological manifestations of COVID-19 helps professionals to prevent, monitor and treat patients.

Keywords: Coronavirus; Neurological Manifestations; Nervous System.

1 INTRODUÇÃO

Diante do cenário de pandemia mundial decretado desde o dia 11 de março de 2020 pela Organização Mundial da Saúde (OMS) (LU et al., 2020), a doença do coronavírus 2019 (COVID-19) se tornou um importante objeto de estudo em uma corrida pelo conhecimento acerca do seu mecanismo de ação, heterogeneidade das suas possíveis manifestações clínicas, seu tratamento e prevenção. Causada pelo SARS-CoV-2, um novo betacoronavírus, essa doença afeta mais comumente o sistema respiratório. Porém, ao longo dos meses com estudos experimentais e relatos de casos sobre o coronavírus, foi possível observar seu potencial neurotropismo (MONTALVAN et al., 2020). Assim, a COVID-19 causa uma variedade de sintomas além da febre, tosse, dispneia, insuficiência respiratória e sintomas gastrointestinais, como mialgia, cefaleia, hiposmia, hipogeusia, tontura (FOTUHI et al., 2020; ABBOUD et al., 2020) podendo evoluir para doença cerebrovasculares, convulsões (FOTUHI et al., 2020) e infecções intracranianas (ABBODUD et al., 2020).

Ademais, o SARS-CoV-2 é muito semelhante em estrutura e mecanismo de infecção a outros coronavírus conhecidos, como o SARS-CoV-1 e a síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS) (LI; BAI; HASHIKAWA, 2020; WANG et al., 2020). O SARS-CoV-1 causou uma epidemia em 2002 que também acometeu o sistema neurológico além dos sintomas tradicionais respiratórios, incluindo encefalopatia, convulsões, acidente vascular cerebral, paralisia dos nervos cranianos, neuropatia periférica e miopatia (WU et al., 2020a). Em 2012, o MERS também resultou em síndromes envolvendo cérebro, nervos e músculos (ALGAHTANI; SUBAHI; SHIRAH, 2016). Dessa forma, atribuindo a homologia do SARS-CoV-1 e MERS com o SARS-CoV-2, o COVID-19 parece ter a capacidade de lesar o sistema nervoso central e periférico por vias diretas e indiretas (OGIER et al., 2020, NATH, 2020, LU et al., 2020).

O presente estudo objetivou realizar uma revisão narrativa das manifestações do sistema neurológico na infecção pelo SARS-CoV-2, bem como as consequências neurológicas do novo coronavírus.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Infecção do SARS-CoV-2 no Sistema Nervoso

O SARS-CoV-2 infecta as células hospedeiras através de uma proteína enzimática das células do indivíduo que funcionam como receptores denominada enzima conversora de angiotensina II (ECA2) (VERDECCHIA et al., 2020). Essa proteína está presente na membrana celular de vários órgãos, incluindo nariz, pulmões, fígado, rins, vasos sanguíneos, sistema imunológico e cérebro (LI et al., 2020a; LI et al., 2020b). A função da ECA2 na fisiologia humana normal é regular a pressão sanguínea por meio da inibição das vias renina-angiotensina-aldosterona (KAI; KAI, 2020), além de importante papel nos mecanismos antiaterosclerose (ABBOUD et al., 2020). Ela facilita a conversão da angiotensina II em angiotensina I. Assim, com o SARS-CoV-2 ocupando essa enzima, angiotensina II obterá níveis mais elevados, o que está associado a vasoconstrição, insuficiência renal, doença cardíaca, apoptose e processos oxidativos que aceleram o envelhecimento e promovem degeneração cerebral (KAI; KAI, 2020).

Uma vez internalizado, o vírus pode causar danos às mitocôndrias e lisossomas que, por sua vez, podem resultar em aumento de espécies reativas de oxigênio (ROS), dobramento incorreto de proteínas, agregação de proteínas e morte celular (FOTUHI et

al., 2020). Além disso, após se ligar ao ECA2 das células epiteliais respiratórias e dos vasos sanguíneos, o vírus da COVID-19 desencadeia a formação da chamada “tempestade de citocinas”, com aumento dos níveis de interleucina-1, interleucina-6 e fator de necrose tumoral (MEHTA et al., 2020, XIONG; LIANG; WEI, 2020). Com isso, há o aumento da permeabilidade vascular, edema e inflamação generalizada com consequente dano em múltiplos órgãos (SPIEZIA et al., 2020), além de desencadear cascatas de hipercoagulação (XIONG; LIANG; WEI, 2020).

Após infectar a primeira célula, os picos das proteínas S na membrana celular permitem que a célula hospedeira se fixe a uma nova célula e a infecte (DOUGHERTY, 2020). Essa proteína contém um sítio de clivagem de ativação S1/S2 que é ativado pela endoprotease serina e furina. Esta última permite a clivagem irreversível de proteínas precursoras para entrar em seu estado biologicamente ativo, ajudando a proteína S a se separar e permitindo que o vírus se abra e entre nas células hospedeiras. Isso só é feito após as proteínas S interagirem com o receptor da superfície células, a ECA2 (SANDOIU, 2020).

Três mecanismos de invasão do SARS-CoV-2 no sistema nervoso são propostos. O primeiro deles é a entrada através da via transcrinal, envolvendo infecção do epitélio olfatório e transmissão sucessiva pela placa cribiforme para o espaço subaracnóide (BAIG et al., 2020; BAIG, 2017). Alguns experimentos com camundongos evidenciaram que o coronavírus entra no cérebro pro meio de uma transferência retrógrada do epitélio olfatório ou através do osso cribiforme, atingindo o cérebro em cerca de sete dias (AHMAD; RATHORE, 2020). Neles, a exposição transnasal ao SARS-CoV resultou na detecção rápida do vírus no córtex piriforme e infralímbico, gânglios da base e mesencéfalo, todos com conexões neuronais diretas com o bulbo olfatório (NETLAND et al., 2008).

Um segundo mecanismo proposto abrange o transporte axonal, transferência sináptica e sua disseminação ao longo dos nervos (XIONG; LIANG; WEI, 2020). A invasão dos terminais nervosos periféricos pelo CoV depende da maquinaria de transporte ativo, terminais sinápticos e transporte retrógrado para o corpo celular neuronal em áreas do cérebro (BAIG, et al., 2020). Os vírus respiratórios usam os nervos cranianos olfatório, trigêmeo e vago para acessar o cérebro (MORI, 2015; MATSUDA et al., 2004).

O terceiro trata da propagação viral através da corrente sanguínea pelas células endoteliais da microvasculatura cerebral, ou sistema linfático através de endocitose via

leucócitos infectados por vírus ou interrupções na barreira hematoencefálica (XIONG; LIANG, 2020). O movimento lento do sangue na microcirculação do cérebro pode auxiliar na interação da proteína S do SARS-CoV-2 com o receptor ECA2 (BAIG et al., 2020). Os receptores ECA2 também são encontrados nas células gliais do cérebro (AHMAD; RATHORE, 2020), neurônios espinhais, na medula ventrolateral e no núcleo do trato solitário. Essas duas últimas estão intimamente envolvidas na regulação do ciclo respiratório (DOOBAY, 2007; PALASCA, 2018). Assim, o vírus pode anexar, se multiplicar e danificar o tecido neuronal. Além disso, durante a fase de viremia da doença, a ruptura da barreira hematoencefálica faz com que o vírus entre no cérebro diretamente (AHMAD; RATHORE, 2020). O vírus infecta as células endoteliais da barreira hematoencefálica e as células epiteliais nos ventrículos cerebrais do plexo coroide, ou os leucócitos se tornam vetores de propagação hematogênicos (DESFORGES et al., 2020).

2.2 Outras formas de dano cerebral durante a infecção

No estudo com roedores já citado, após o vírus ser estabelecido no cérebro, houve evidência de disseminação ao longo das vias de neurotransmissores, como o sistema serotoninérgico da rafe dorsal ou hematogênica através dos espaços de Virchow-Robin (MONTALVAN et al., 2020).

O dano neurológico também pode ser resultado da lesão cerebral por hipóxia e/ou lesão imunomediada (AHMAD; RATHORE, 2020). Na primeira, o vírus se replica e prolifera nos pneumócitos, o que leva a exsudato inflamatório alveolar e intersticial difuso (ABBOUD et al., 2020). Os distúrbios das trocas gasosas alveolares, bem como a pneumonia grave consequentes deste processo, podem resultar em hipóxia sistêmica. Essa, por sua vez, contribui para vasodilatação periférica, hipercarbia, hipóxia e metabolismo anaeróbico com acúmulo de compostos tóxicos, resultando em edema neuronal e dano neurológico (TU et al., 2020). O segundo tipo de lesão citado se deve principalmente aos níveis aumentados de citocinas inflamatórias e ativação de linfócitos T, macrófagos e células endoteliais. Com a liberação excedente de interleucina-6, há vazamento vascular, ativação do complemento e da cascata de coagulação, com coagulação intravascular disseminada e lesão de órgão-alvo (MEHTA et al., 2020; TVEITO, 2020).

Na fase crônica da doença, a barreira hematoencefálica que seria um obstáculo para a invasão do vírus, também é uma barreira para a eliminação dele em caso de

invasão (ABBOUD et al., 2020). Dada a falta do antígeno do complexo principal de histocompatibilidade nas células nervosas, a eliminação dos vírus é limitada e depende do papel das células T citotóxicas e da apoptose dos neurônios infectados. Isso contribui para a existência crônica do vírus e podem facilitar a exacerbação do dano neurológico (REINHOLD; RITTNER, 2017).

2.3 Manifestações Clínicas Neurológicas

O estudo retrospectivo de 214 pacientes com COVID-19 de Mao et al. (2020) em Wuhan, China, descobriu que 36,4% dos pacientes apresentavam manifestações neurológicas da doença. 24,8% estavam relacionados ao sistema nervoso central, 8,9% ao sistema nervoso periférico e 10,7% a lesão músculo esquelética. As manifestações neurológicas mais comuns foram tontura (16,8%) e cefaleia (13,1%). Pacientes em condições clínicas graves eram mais prováveis de exibir sintomas neurológicos do que pacientes menos gravemente afetados (45,5% vs. 30,2%, respectivamente), incluindo doença cerebrovascular (observada em 5,7% e 0,8%, respectivamente), consciência prejudicada (14,8% vs. 2,4%), e lesão do músculo esquelético (19,3% vs. 4,8%). Em relação ao sistema nervoso periférico, 5,6% tiveram comprometimento do olfato, 5,1% comprometimento do sabor e 2,3% dor neuropática. Outros sintomas neurológicos foram observados, como comprometimento da visão (1,4%), ataxia (5%) e apreensões (5%).

O segundo estudo é uma série de casos prospectivos de 58 pacientes da França. A mediana da idade dos pacientes foi de 63 anos e as complicações neurológicas foram observadas em maior porcentagem 49/58 (84%). Avaliado pela escala CAM-ICU da unidade de terapia intensiva, agitação foi o sintoma mais comum 40/58 (69%) seguido por confusão 26/40 (65%). Sinais do trato corticospinal estavam presentes em 39/58 (67%) e uma síndrome disexecutiva no momento da alta foi observada em 14/39 (36%) (HELMS et al., 2020).

Fotuhi et al. (2020) propuseram uma estratificação de “NeuroCovid Staging” que pode servir de base para futuras discussões e investigações:

NeuroCovid Estágio I: A extensão da ligação do SARS-Cov2 aos receptores ACE2 é limitada às células epiteliais nasais e gustativas. A tempestade de citocinas ativada pelo vírus permanece baixa e controlada. Os pacientes podem ter apenas alterações do olfato ou paladar e, muitas vezes, se recuperam sem qualquer intervenção.

NeuroCovid Estágio II: O SARS-Cov2 ativa uma resposta imune robusta com altos níveis de citocinas, que aumentam os níveis de ferritina, proteína C reativa e dímero-D. O estado hipercoagulável resultante desencadeia a formação de coágulos sanguíneos e, portanto, os pacientes podem sofrer derrames, devido à oclusão arterial ou trombose venosa. A resposta imune aumentada também causa vasculite nos músculos ou nervos, além do “mimetismo molecular” imunomediado que danifica os nervos cranianos, nervos periféricos e/ou músculos.

NeuroCovid Estágio III: A tempestade de citocinas do SARS-Cov2 danifica a barreira hematoencefálica e resulta na infiltração de fatores inflamatórios e outros conteúdos do sangue (incluindo partículas virais) no meio cerebral. O edema resultante e a lesão cerebral levam ao delírio, encefalopatia e/ou convulsões. Altos títulos de carga viral ocupam uma porção maior de ACE2 no sangue e, como tal, os níveis de angiotensina II aumentam. A resistência vascular periférica elevada resultante e a hipertensão aumentam o risco de hemorragia intracraniana.

2.4 Sistema Nervoso Central

2.4.1 Tontura e Cefaleia

Ainda no estudo de Mao et al. (2020), com os 214 pacientes, os sintomas relatados mais comuns do SNC foram tontura (36/16,8%) e cefaleia (28/13,1%). Nos estudos de Huang et al (2020) e de Xu, Wu e Jiang (2020) trouxeram a cefaleia como sintoma mais relatado nos pacientes com COVID-19. Este sintoma variou de 8% a 34% dos pacientes nos estudos e a intensidade é frequentemente descrita como leve, isolada de outros sintomas neurológicos, o que sugere que o mecanismo é mais provável devido à doença sistêmica do que por uma invasão primária do vírus no SNC (MONTALVAN et al., 2020). Um relatório observacional de 138 pacientes com COVID-19 apontou cefaleia em 6,5% na admissão (WANG, 2020).

2.4.2 Alteração do Nível de Consciência

Chen et al. (2020) estudaram os sintomas iniciais de 113 indivíduos com finais fatais de COVID-19 em comparação com 161 pacientes que se recuperaram. A alteração precoce da consciência ocorreu significativamente mais frequentemente em casos fatais (22%) em comparação com 1% entre aqueles que se recuperaram. Mao et al. (2020) também encontraram comprometimento da consciência em 14,8% de 214

pacientes hospitalizados devido à doença grave, em comparação com 2,4% em infecções não graves.

2.4.3 Doença Cerebrovascular Aguda

Hemorragia intracerebral, acidente vascular cerebral isquêmico e trombose venosa cerebral são alguns dos eventos cerebrovasculares relatados em pacientes com COVID-19 (ABBOUD et al., 2020). De acordo com Mao et al. (2020), a taxa de eventos neurovasculares em sua série foi de cerca de 5,7%, dos quais cerca de 4,9% tiveram acidente vascular cerebral isquêmico, cuja maioria foram êmbolos subcorticais ou distais. Alguns casos estavam relacionados a fatores de risco, como fibrilação atrial, diabetes ou hipertensão. Mesmo assim foi possível observar que hipertensão, pré-diabetes e obesidade são os principais fatores de risco para eventos cardiovasculares e cerebrovasculares em pacientes com COVID-19 (FOTUHI et al., 2020). Outros pacientes foram associados a distúrbios da via de coagulação diretamente associados à hipercoagulabilidade por inflamação viral ou resposta imunológica, como anticorpos antifosfolípeos, elevação do dímero-D, fibrinogênio, proteína C reativa, interleucina-1, interleucina-6 e TNF-alfa (HELMS et al., 2020; JOSE; MANUEL, 2020).

A ligação do SARS-CoV-2 ao ECA2, que é conhecido por ser um fator de proteção cerebrovascular já mencionado aqui, pode causar pressão arterial anormalmente elevada, uma vez que níveis mais elevados de angiotensina II estão associados à vasoconstrição e resistência vascular periférica (KAI H; KAI M, 2020). Essa hipertensão, associada à presença de trombocitopenia e distúrbios hemorrágicos, é um fator que pode contribuir e aumentar o risco de hemorragia intracerebral em pacientes com COVID-19 (LI et al., 2020c; SHARIFI-RAZAVI; KARIMI; ROUHANI, 2020). Sharifi et al. (2020), no Irã, relataram um caso de sangramento intracraniano resultando em AVC em um homem COVID-19 positivo de 79 anos, que foi admitido na emergência com nível de consciência 7/15 na Escala de Coma de Glasgow, e história de febre e tosse. O PCR da secreção nasofaríngea foi positivo para COVID-19 e a tomografia computadorizada de tórax mostrou opacidade em vidro fosco sugestiva de pneumonia viral. Já a tomografia computadorizada do cérebro revelou um sangramento maciço no hemisfério direito com extensão intraventricular e subaracnóide. O paciente em questão não era hipertenso nem fazia uso de qualquer anticoagulante que pudesse ter causado esse evento. As plaquetas e o TP (tempo de protrombina) e INR na admissão eram normais. Os autores postularam que provavelmente a desregulação nos receptores

ECA 2 levou à autorregulação cerebral, sistema simpático-adrenal e fluxo sanguíneo cerebral poderia ter resultado no sangramento. Outro aspecto difícil de explicar é a pressão arterial quase normal nesse caso no momento da internação.

Mao et al. (2020), relataram seis casos de AVC em sua coorte de 214. Houve cinco casos de acidente vascular cerebral isquêmico e um caso de hemorrágico. A coorte francesa teve três casos de acidente vascular cerebral isquêmico que foram detectados em neuroimagem quando os pacientes foram submetidos a exames de encefalopatia (HELMS et al., 2020). Os pacientes não apresentavam sinais neurológicos focais, mas provavelmente os sintomas foram mascarados pela presença de encefalopatia (AHMAD; RATHORE, 2020). No estudo de Li et al. (2020c), 13 dos 221 pacientes com COVID-19 tinham evidência de doença cerebrovascular confirmada por imagem. A maioria dos pacientes teve infartos isquêmicos em vasos arteriais pequenos e grandes. Eles também observaram que um paciente tinha trombose venosa cerebral, confirmada por um venograma de TC, e um paciente tinha hemorragia intracraniana, confirmada por uma TC de crânio.

Foi também encontrada uma alta incidência (31%) de complicações trombóticas em uma avaliação de 184 pacientes com COVID-19 em três hospitais holandeses, incluindo três pacientes com acidente vascular cerebral (KLOK et al., 2020). A trombose venosa ocorreu em 27% (IC 95% 17–37%), trombozes arteriais em 3,7% (IC 95% 0–8,2%), e a embolia pulmonar foi a complicação trombótica mais frequente (n = 25, 81%). Os autores recomendaram a aplicação de profilaxia farmacológica para trombose em todos os pacientes com COVID-19 admitidos na UTI (KLOK et al., 2020). O relato de Zhang et al. (2020) descreveram três pacientes da China, de idades variando de 65 a 70 anos, com infecção COVID-19 grave que desenvolveram múltiplas trombozes arteriais associadas a anticorpos anti-cardiolipina IgA, anticorpos anti – β 2-glicoproteína I IgA e IgG com anticorpos negativos anticoagulante lúpico.

2.4.4 Meningite, Encefalite, Encefalopatia e Convulsão

Mao et al. (2020) descrevem que entre seus 214 pacientes hospitalizados com COVID-19 grave, 14,8% tinham problemas de consciência e um paciente apresentou convulsões. Foi na China, em Pequim, o primeiro caso de COVID-19 associado à encefalite (ABBOUD et al., 2020). O paciente do sexo masculino apresentou convulsões e soluços persistentes, e, ao exame neurológico, clônus bilateral do tornozelo, sinal de Babinski bilateral positivo e irritação meníngea. A tomografia

computadorizada estava normal e a punção lombar evidenciou aumento da pressão de abertura de 330mm H₂O, além de parâmetros bioquímicos e citológicos normais com uma reação em cadeia da polimerase positiva para SARS-CoV-2 (LIU et al., 2020; ABBOUD et al., 2020) chamam atenção que as manifestações de meningite ou encefalite podem ser os primeiros sintomas, assim como os sintomas respiratórios.

Um caso de meningite com o coronavírus foi relatado no Japão (MORIGUCHI et al., 2020). Um homem de 24 anos apresentou cefaleia, fadiga generalizada e febre. Evoluiu com convulsões e alteração do estado mental comprometendo o nível de consciência. O RT-PCR nasofaríngeo para SARS-CoV-2 foi negativo, mas foi detectado SARS-CoV-2 no LCR do paciente. A ressonância magnética cerebral revelou alterações na parede direita do ventrículo lateral, no lobo temporal mesial direito e no hipocampo. Os autores concluíram que os achados de imagem eram sugestivos de ventriculite lateral direita e encefalite.

A encefalopatia tóxica infecciosa é também conhecida como encefalite tóxica aguda e trata-se de uma síndrome reversível causada por toxemia sistêmica, distúrbios metabólicos e hipóxia durante a infecção aguda (MIZUGUCHI et al., 2007). Pode ser observado edema cerebral sem evidência de inflamação no líquido cefalorraquidiano (LCR) (ABBOUD et al., 2020). A análise da literatura do COVID-19 favorece que o SARS-CoV-2 desencadeia mais uma encefalopatia imunomediada do que uma encefalopatia viral direta (WU et al., 2020b). No estudo retrospectivo de Chen et al. (2020) das características clínicas de 113 pacientes com COVID-19 da China, encefalopatia hipóxica foi documentada em 20 pacientes. A incidência foi significativamente menor nos pacientes que se recuperaram (AHMAD; RATHORE, 2020).

Filatov et al. (2020) relataram um segundo caso de encefalopatia na Flórida, EUA, de um homem de 74 anos com um AVC anterior. O LCR dele era normal e RT-PCR negativo. As imagens do cérebro não mostraram novas lesões e o EEG foi consistente com encefalopatia difusa. O paciente em questão desenvolveu insuficiência respiratória, necessitou de intubação e suporte respiratório.

2.4.5 Encefalopatia Necrosante Hemorrágica Aguda (ANE)

A ANE é um distúrbio raro caracterizado por lesões multifocais simétricas no cérebro que afetam o tronco cerebral, tálamo, cerebelo e substância branca cerebral. Resulta em disfunção cerebral, convulsões, problemas hepáticos e desorientação mental

(POYIADJI et al., 2020). O mecanismo proposto para essa complicação é a tempestade de citocinas, resultando na elevação de interleucina-6 (IL-6), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), IL-10, IL-15, IL-1 β , receptor solúvel de TNF e interferon-gama (IFN- γ), além de linfócitos, em particular células CD56 e natural killer (NK), que levam a lesão cerebral por meio de alterações na barreira hematoencefálica (WU et al., 2015).

Poyiadji et al. (2020) narrou o caso de uma mulher de quase 50 anos com história de tosse, febre e alteração do estado mental há 3 dias. O RT-PCR foi positivo para COVID-19 e negativo para outros vírus suspeitos. Imagens de TC de crânio sem contraste demonstraram hipotenuação simétrica dentro do tálamo medial bilateral com angiografia e venograma de TC normais. A ressonância magnética cerebral demonstrou lesões de realce de borda hemorrágica nos tálamos bilaterais, lobos temporais mediais e regiões subinsulares. Foi então iniciado o tratamento com imunoglobulina humana intravenosa (IGIV), no entanto o desfecho não foi mencionado.

2.4.6 Encefalomielite Aguda Disseminada (ADEM)

Estudos experimentais inoculando CoV em camundongos demonstraram perda de mielina na medula espinhal desses roedores na fase aguda da infecção (WU; PERLMAN, 1999) e destruição da mielina 2–3 semanas após a infecção (SAVARIN, 2008; FEHR, 2015). Uma criança de 15 anos com sintomas respiratórios superiores iniciais e, posteriormente, ADEM obteve amostras de líquido cefalorraquidiano (LCR) e nasofaríngeas positivas para HCV-OC43, uma espécie de betacoronavírus (YEH, 2004). Outro relato mostrou um caso de um paciente de 71 anos positivo para infecção MERS-CoV que desenvolveu novas lesões na substância branca profunda periventricular, corpo caloso, ponte bilateral, mesencéfalo, cerebelo esquerdo e medula cervical superior no 24º dia da doença (ALGAHTANI; SUBAHI; SHIRAH, 2016). Em um relato de caso descrito Zhang et al. (2020), uma mulher no início dos 40 anos, com sintomas de cefaleia, mialgia, evoluindo para disfagia, disartria, afasia, febre e encefalopatia, com histórico de dislipidemia e hipertensão bem controladas, testou positivo para SARS-CoV-2 após dois dias de admissão na emergência. Na TC foi possível observar lesões extensas bilaterais predominantemente subcortical sugestivas de processo desmielinizante e compatíveis com ADEM.

2.4.7 Mielite Aguda

Um caso de mielite aguda em um homem de 66 anos com febre e dores no corpo em Wuhan foi relatado por Zhao et al. (2020b) durante a internação, o paciente desenvolveu paralisia flácida aguda bilateral de membros inferiores, perda de sensibilidade a partir de T-10, com incontinência urinária e intestinal. A tomografia computadorizada do tórax confirmou pneumonia irregular e a PCR para secreção nasofaríngea foi positiva para infecção por COVID-19. Ele foi tratado com imunoglobulina humana intravenosa (IVIG), esteroides, antibióticos e antivirais, apresentando boa resposta. Os autores atribuíram mielite aguda à tempestade de citocinas e à resposta inflamatória hiperativa, evidenciada pelos altos níveis de ferritina sérica, proteína C reativa, níveis séricos de amiloide-A e interleucina-6. A ausência do PCR no LCR para coronavírus e de imagens de ressonância magnética da coluna vertebral devido limitaram as conclusões desse estudo de caso.

2.5 Sistema Nervoso Periférico

2.5.1 Anosmia e Disgeusia

Distúrbios no olfato e no paladar foram descritos em estudo com 417 pacientes com COVID-19 leve a moderado. 85,6% relataram alteração no olfato (79,6% anosmia e 20,4% hiposmia), 88% no paladar e disfunção olfatória foi o sintoma inicial em 12% dos casos (LECHIEN et al., 2020). Muitos vírus, incluindo coronavírus, induzem flutuações na acuidade do odor devido a diferentes respostas inflamatórias. Alguns β -coronavírus levam à inflamação, porém o SARS-CoV-2 não causa inflamação do epitélio nasal e geralmente leva semanas para se recuperar (BRANN et al., 2020). O comprometimento dos pacientes com COVID-19 provavelmente é devido à infecção desse vírus pelas células epiteliais da mucosa nasal e oral, as quais possuem altas densidades de ECA2. Ao SARS-CoV-2 se ligar com a ECA2, ele pode inibir a função dessas células sensoriais que medeiam o olfato e gustação (SUNGNAK et al, 2020; XU et al., 2020). É possível que o SARS-CoV-2 também possa cruzar a placa cribriforme e se ligar aos neurônios no bulbo olfatório, reduzindo assim a percepção do olfato por meio de um mecanismo central (BUTOWT; BILINSKA, 2020). Da mesma forma, um transporte retrógrado deste vírus das células receptoras gustativas na língua para danificar os neurônios no núcleo solitário na medula pode ser responsável pela sensação de ageusia em pacientes com COVID-19 (VAIRA et al., 2020). O professor e diretor de

assuntos médicos e pesquisa da Fifth Sense, Carl Philpott, afirma que ao olhar para o tecido olfatório microscopicamente, pode-se notar que as finas terminações parecidas com cabelos das células receptoras caíram, impedindo assim que as células recebessem os sentidos olfativos do nariz, como consequência do vírus interagindo com os quimiorreceptores na mucosa (BARR, 2020).

Bagheri et al. (2020) relataram 10.069 casos, empregando uma pesquisa online baseada em questionário no Irã. Anosmia e hiposmia foram relatados por 48,23% dos entrevistados, e 83,38% também tiveram uma sensação de paladar diminuída. O início da anosmia foi súbito em 76,24%. Um paciente com anosmia de início agudo no Irã realizou ressonância magnética que revelou mucosa nasal normal, bem como volume de bulbos olfatórios bilateralmente normais (GALOUGAHI et al., 2020). Na Itália, de 59 pacientes hospitalizados com COVID-19, 33,9% afirmaram comprometimento do olfato ou paladar e 18,6% relataram ter ambos (LOVATO; FILIPPIS; MARIONI, 2020). Em outro hospital da Itália com 202 pacientes com sintomas leves de COVID-19, 64,4% tinham olfato ou paladar prejudicados (SPINATO et al., 2020). Esses sintomas foram mais prevalentes entre os pacientes com COVID-19 leve do que aqueles com COVID-19 grave (6–7% vs 3,0%) (MAO et al., 2020). Segundo a American Academy of Otolaryngology — Head and Neck Surgery, os otorrinolaringologistas do Reino Unido relataram que mais de dois terços dos casos confirmados de COVID-19 na Alemanha tinham anosmia. Enquanto na Coreia do Sul, 30% dos pacientes com teste positivo tiveram anosmia como seu principal sintoma em casos leves (BRICE-SADDLER, 2020).

2.5.2 *Dor neuropática*

A infecção viral causar polineuropatias axonais sugere que o vírus poderia resultar em uma reação inflamatória neural através de mimetismo imunológico ou se apresentar como parte de uma síndrome de resposta inflamatória (KIM, 2017; TSAI, 2004). No entanto, o mecanismo da neuropatia relacionada à SARS-CoV-2 ainda precisa ser melhor esclarecido (MONTALVAN et al., 2020). Mao et al. (2020) também relataram neuralgia em cinco pacientes e epilepsia e ataxia em cada um, mas sem outros detalhes mencionados (AHMAD; RATHORE, 2020).

2.5.3 Síndrome de Guillain-Barré (SGB)

A Síndrome de Guillain-Barré é um distúrbio autoimune raro que ataca os nervos do SNP e pode causar parestesia, arreflexia, ataxia e fraqueza muscular e facial ou paralisia. Infecções virais podem ser desencadeadoras de GBS, especialmente quando essas infecções atingem um estado grave. Alguns sintomas primários de GBS, como formigamento, fraqueza nas pernas e fraqueza facial, foram observados em pacientes com COVID-19 em torno de 5 a 10 dias após os sintomas comuns de COVID iniciais, e com a evolução do quadro após alguns dias, quadraparesia e paralisia foram observados (MUNDELL, 2020).

Acredita-se que a SGB seja resultado de uma reatividade cruzada de imunoglobulinas naturais formadas, em resposta a um antígeno bacteriano ou viral, com proteínas específicas na mielina, axônio ou junção neuro-muscular, através de um mecanismo denominado mimetismo molecular. As citocinas ativadas por SARS-Cov2 também podem desencadear vasculite em volta dos nervos e músculos, com ou sem mimetismo molecular (ANG; JACOBS; LAMAN, 2004). O SARS-CoV-2 pode desencadear a formação de autoanticorpos (como GD1a) que reagem com antígenos em axônios e células de mielina para causar a síndrome de Guillain-Barré (SGB) (FOTUHI et al., 2020).

Zhao et al. (2020a) relataram o primeiro caso de GBS em uma mulher de 61 anos que viajou para a cidade de Wuhan, China. Ela apresentou fraqueza aguda em membros inferiores e fadiga severa, que progrediu em 1 dia. Na análise do LCR observou-se hiperproteinorachia (124 mg/dL) e ausência de células. O exame neurofisiológico revelou aumento das latências distais e ausência de ondas F, apontando para uma forma desmielinizante de SGB. Ela foi tratada com IVIG e posteriormente desenvolveu sintomas respiratórios, testando positivo para COVID-19. Os autores sugerem que a paciente estava infectada com SARS-CoV-2 no início dos sintomas de SGB, pois ela apresentava linfopenia e trombocitopenia. A paciente teve boa recuperação motora. Sedaghat et al. (2020) descrevem um homem de 61 anos com diabetes do Irã que teve tosse, febre e dispneia duas semanas antes de apresentar paralisia ascendente levando a tetraplegia e paralisia facial bilateral. NCS/EMG foi sugestivo de neuropatia sensorio-axonal motora aguda. Virani et al. (2020) descreveram a SGB em um homem de 54 anos dos EUA que apresentou paralisia ascendente de rápida progressão levando a dificuldade respiratória, porém sem haver disfunção vesical

ou intestinal. Os reflexos estavam ausentes e a coluna de ressonância magnética estava normal. Ele testou positivo para COVID-19 (AHMAD; RATHORE, 2020). Toscano et al. (2020) relataram cinco pacientes com SGB e COVID-19 na Itália. Fizeram parte das manifestações clínicas: fraqueza nos membros inferiores, parestesia, fraqueza facial e ataxia.

Uma variante da SGB conhecida como Síndrome de Miller Fisher também foi relatada em dois casos de COVID-19 em Madri, Espanha (GUTIÉRREZ-ORTIZ et al., 2020). A síndrome de Miller-Fisher é caracterizada por arreflexia e paralisia dos olhos e, também, pode ser decorrente da atividade neurológica de um agente viral (BERLIT; RAKICKY, 1992).

No total, foram doze casos de SGB relatados de pacientes infectados por COVID-19 com base na literatura atual. O intervalo entre o início da doença viral e o desenvolvimento dos sintomas de SGB foi de aproximadamente dez dias, e a maioria dos pacientes apresentou parestesia e quadriparesia flácida progressiva, mostrando dissociação albumina-citológica no estudo do LCR. Alguns pacientes exigiram ventilação mecânica e o subtipo mais comumente observado foi a polineuropatia desmielinizante inflamatória aguda. A imunoglobulina humana intravenosa (IVIG) foi o tratamento de escolha em todos esses relatos (MONTALVAN et al., 2020). O padrão de manifestações clínicas e a resposta rápida ao IVIG favorece uma etiologia imunomediada em pacientes com COVID-19 (FOTUHI et al., 2020).

2.5.4 Paralisia Facial

Uma mulher de 65 anos foi internada no hospital na china devido a uma queda facial esquerda precedida por uma história de 2 dias de dor na região mastoide, sem queixas de febre, tosse ou sintomas respiratórios anteriores. Foi possível detectar paralisia do nervo facial do neurônio motor inferior esquerdo no exame físico e a RM não teve alterações. Um esfregaço de garganta RT-PCR resultou positivo para o vírus SARS-CoV-2 e a TC do tórax revelou sombras de vidro fosco na parte inferior direita do pulmão. Como tratamento, utilizou-se antiviral com umifenovir e ribavirina, o que resultou em alívio da paralisia facial esquerda (WAN et al., 2020).

2.5.5 Manifestações Musculoesqueléticas

Indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2 podem apresentar fadiga, dor muscular e níveis elevados de enzimas musculares, que podem estar relacionados à inflamação e

danos musculares causados pelo vírus (LIU et al., 2020). Um relatório observacional de 138 pacientes com COVID-19 mostrou que a fadiga estava presente em 69,6% dos pacientes, enquanto a mialgia foi relatada em 34,8% (WANG, 2020). Em outro estudo observacional de 41 pacientes com COVID-19, mialgia em 12% (HUANG, 2020).

Mao et al. (2020) definiram lesão muscular esquelética como paciente com mialgia e nível sérico de creatina quinase acima de 200 U/L. Além disso, relataram lesão muscular esquelética em 19,3% dos pacientes no grupo gravemente doente e 4,8% dos pacientes no grupo não grave. Neste estudo não foi possível concluir se tais sintomas eram devido ao efeito direto do vírus no tecido muscular ou por conta da resposta imune (AHMAD; RATHORE, 2020).

2.6 Complicações neurológicas em longo prazo

O enovelamento anormal do SARS-CoV-2 e a agregação de proteínas em pacientes que sobrevivem e se recuperam de sua infecção aguda podem levar à degeneração cerebral décadas depois (LIPPI et al., 2020). Há a possibilidade de estabelecer conexões plausíveis com doenças neurodegenerativas associadas ao envelhecimento, uma vez que houve ligação entre o SARS-CoV-1 e um maior risco de desenvolver a doença de Parkinson (FAZZAINI; FLEMING; FAHN, 1992) e Esclerose Múltipla (EM) (MURRAY, 1993). Postula-se que as partículas virais são reconhecidas pelos receptores Toll-like (TLRs) e contribuem para a modificação da resposta imune de pacientes que desenvolvem EM (DUFFY; O'REILLY, 2016).

Outra questão refere-se a tempestade de citocinas da COVID-19 que pode causar uma série de pequenos derrames puntiformes sem causar déficits neurológicos perceptíveis (HELMS et al., 2020). Quando esses pacientes deixam o hospital após uma infecção aguda por SARS-CoV-2, eles podem ter memória e atenção insuficientes ou velocidade de processamento lenta (FOTUHI et al., 2020).

Ademais, podem ver nos próximos anos uma onda de pacientes que apresentam depressão, transtorno de estresse pós-traumático, ansiedade, insônia ou psicose, bem como comprometimento ou declínio cognitivo. Tendo como base novamente as epidemias pelo SARS-CoV-1 e MERS, é possível que nem todos os pacientes com infecção por SARS-Cov2 que deixam o hospital retornarão a 100% de sua função emocional e neurocognitiva basal (FOTUHI et al., 2020).

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apesar dos sintomas respiratórios serem os mais prevalentes na infecção pelo SARS-CoV-2, os pacientes com COVID-19 apresentaram uma série de manifestações neurológicas variando de leves a severas, e podendo também deixar sequelas após a infecção em alguns indivíduos. Mesmo com todos os postulados e observações aqui expostas, não está totalmente elucidado o mecanismo de ação do vírus no sistema neurológico. Faz-se necessário um acompanhamento consistente dos pacientes afetados pela COVID-19, visto que alguns efeitos dessa infecção podem se manifestar meses ou anos subsequentes. Conhecer as manifestações neurológicas do novo coronavírus é de extrema importância para profissionais de saúde trabalharem na prevenção das complicações a curto e longo prazo, monitoramento das possíveis manifestações clínicas e no tratamento.

REFERÊNCIAS

- ABBOUD, Hilal et al. COVID-19 and SARS-Cov-2 Infection: Pathophysiology and Clinical Effects on the Nervous System. **World Neurosurgery**, 2020.
- AHMAD, Imran; RATHORE, Farooq Azam. Neurological manifestations and complications of COVID-19: A literature review. **Journal of Clinical Neuroscience**, 2020.
- ALGAHTANI, Hussein; SUBAHI, Ahmad; SHIRAH, Bader. Neurological complications of Middle East respiratory syndrome coronavirus: a report of two cases and review of the literature. **Case reports in neurological medicine**, v. 2016, 2016.
- ANG, C. Wim; JACOBS, Bart C.; LAMAN, Jon D. The Guillain–Barré syndrome: a true case of molecular mimicry. **Trends in immunology**, v. 25, n. 2, p. 61-66, 2004.
- BAGHERI, Seyed Hamidreza et al. Coincidence of COVID-19 epidemic and olfactory dysfunction outbreak in Iran. **Medical journal of the Islamic Republic of Iran**, v. 34, p. 62, 2020.
- BAIG, Abdul Mannan et al. Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, host–virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms. **ACS chemical neuroscience**, v. 11, n. 7, p. 995-998, 2020.
- BAIG, Abdul Mannan. Emerging insights for better delivery of chemicals and stem cells to the brain. **ACS chemical neuroscience**, v. 8, n. 6, p. 1119–1121, 2017.

BARR, Sabrina. Coronavirus: Why Are Loss of Smell and Taste Reported Symptoms of COVID-19?. 2020.

BERLIT, Peter; RAKICKY, Josef. The Miller Fisher syndrome: review of the literature. **Journal of Neuro-Ophthalmology**, v. 12, n. 1, p. 57-63, 1992.

BRANN, David H. et al. Non-neuronal expression of SARS-CoV-2 entry genes in the olfactory system suggests mechanisms underlying COVID-19-associated anosmia. **Science Advances**, p. eabc5801, 2020.

BRICE-SADDLER, Michael. Losing Sense of Smell May be a Hidden Symptom of Coronavirus Infection, Doctors Warn. **The Washington Post**, 2020.

BUTOWT, Rafal; BILINSKA, Katarzyna. SARS-CoV-2: olfaction, brain infection, and the urgent need for clinical samples allowing earlier virus detection. **ACS Chemical Neuroscience**, v. 11, n. 9, p. 1200-1203, 2020.

CHEN, Tao et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. **Bmj**, v. 368, 2020a.

DESFORGES, Marc et al. Human coronaviruses and other respiratory viruses: underestimated opportunistic pathogens of the central nervous system?. **Viruses**, v. 12, n. 1, p. 14, 2020.

DOOBAY, Marc F. et al. Differential expression of neuronal ACE2 in transgenic mice with overexpression of the brain renin-angiotensin system. **American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, v. 292, n. 1, p. R373-R381, 2007.

DOUGHERTY P. How Furin and ACE2 Interact with the Spike on SARS-CoV-2. **Assay Genie** (2020).

DUFFY, Laura; O'REILLY, Steven C. Toll-like receptors in the pathogenesis of autoimmune diseases: recent and emerging translational developments. **ImmunoTargets and therapy**, v. 5, p. 69, 2016.

FEHR, Anthony R.; PERLMAN, Stanley. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. In: **Coronaviruses**. Humana Press, New York, NY, p. 1-23, 2015.

FILATOV, Asia et al. Neurological complications of coronavirus disease (

FOTUHI, Majid et al. Neurobiology of COVID-19. **Journal of Alzheimer's COVID-19): encephalopathy. Cureus**, v. 12, n. 3, 2020. **Disease**, n. Preprint, p. 1-17, 2020.

- GALOUGAHI, Mahboobeh Karimi et al. Olfactory bulb magnetic resonance imaging in SARS-CoV-2-induced anosmia: the first report. **Academic Radiology**, v. 27, n. 6, p. 892–893, 2020.
- GUTIÉRREZ-ORTIZ, Consuelo et al. Miller Fisher Syndrome and polyneuritis cranialis in COVID-19. **Neurology**, 2020.
- HELMS, Julie et al. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection. **New England Journal of Medicine**, 2020.
- HUANG, Chaolin et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. **The lancet**, v. 395, n. 10223, p. 497-506, 2020.
- JOSE, Ricardo J.; MANUEL, Ari. COVID-19 cytokine storm: the interplay between inflammation and coagulation. **The Lancet Respiratory Medicine**, 2020.
- KAI, Hisashi; KAI, Mamiko. Interactions of coronaviruses with ACE2, angiotensin II, and RAS inhibitors – lessons from available evidence and insights into COVID-19. **Hypertension Research**, p. 1-7, 2020.
- KIM, Jee-Eun et al. Neurological complications during treatment of middle east respiratory syndrome. **Journal of Clinical Neurology**, v. 13, n. 3, p. 227-233, 2017.
- KLOK, F. A. et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. **Thrombosis research**, 2020.
- LECHIEN, Jerome R. et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. **European Archives of Oto-Rhino-Laryngology**, p. 1-11, 2020.
- LI, Heng et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): current status and future perspective. **International journal of antimicrobial agents**, p. 105951, 2020a.
- LI, Meng-Yuan et al. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. **Infectious diseases of poverty**, v. 9, p. 1-7, 2020b.
- LI, Yanan et al. Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single center, retrospective, observational study. 2020c.
- LIPPI, Alice et al. SARS-CoV-2: at the crossroad between aging and neurodegeneration. **Movement Disorders**, v. 35, n. 5, p. 716-720, 2020.
- LIU, Kaiming et al. Neurological manifestations of the coronavirus (SARS-CoV-2) pandemic 2019–2020. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 91, n. 6, p. 669-670, 2020.

- LOVATO, Andrea; FILIPPIS, Cosimo; MARIONI, Gino. Upper airway symptoms in coronavirus disease 2019 (COVID-19). **American Journal of Otolaryngology**, 2020.
- LU, Roujian et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. **The Lancet**, v. 395, n. 10224, p. 565-574, 2020.
- MAO, Ling et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. **JAMA neurology**, v. 77, n. 6, p. 683-690, 2020.
- MATSUDA, K. et al. The vagus nerve is one route of transneural invasion for intranasally inoculated influenza A virus in mice. **Veterinary pathology**, v. 41, n. 2, p. 101-107, 2004.
- MEHTA, Puja et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. **Lancet (London, England)**, v. 395, n. 10229, p. 1033, 2020.
- MIZUGUCHI, M. et al. Acute encephalopathy associated with influenza and other viral infections. **Acta Neurologica Scandinavica**, v. 115, p. 45-56, 2007.
- MONTALVAN, V. et al. Neurological manifestations of COVID-19 and other coronavirus infections: A systematic review. **Clinical Neurology and Neurosurgery**, v. 194, p. 105921, 2020.
- MORI, I. Transolfactory neuroinvasion by viruses threatens the human brain. **Acta Virol**, v. 59, n. 4, p. 338-349, 2015.
- MORIGUCHI, Takeshi et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 94, p. 55-58, 2020.
- MUNDELL, EJ. Some COVID-19 Patients Stricken by Guillain-Barre Syndrome. **Medical Press**, 2020.
- MURRAY, RS. et al. Coronaviruses and multiple sclerosis. **Adv Exp Med Biol**, 342, 353–357, 1993.
- NATH, Avindra. Neurologic complications of coronavirus infections. **Neurology** 94, p. 809–810, 2020.
- NETLAND, Jason et al. **Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection causes neuronal death in the absence of encephalitis in mice transgenic for human ACE2**. *Journal of virology*, v. 82, n. 15, p. 7264-7275, 2008.
- OGIER, Michael et al. How to detect and track chronic neurologic sequelae of COVID-19? Use of auditory brainstem responses and neuroimaging for long-term patient follow-up. **Brain, Behavior, & Immunity-Health**, p. 100081, 2020.

- PALASCA, Oana et al. TISSUES 2.0: an integrative web resource on mammalian tissue expression. **Database**, v. 2018.
- POYIADJI, Neo et al. COVID-19-associated acute hemorrhagic necrotizing encephalopathy: CT and MRI features. **Radiology**, p. 201187, 2020.
- REINHOLD, A. K.; RITTNER, H. L. Barrier function in the peripheral and central nervous system—a review. **Pflügers Archiv-European Journal of Physiology**, v. 469, n. 1, p. 123-134, 2017.
- SANDOIU, A. Why does SARS-CoV-2 spread so easily. **Brighton, UK: Medical News Today**, 2020.
- SAVARIN, Carine et al. Memory CD4+ T-cell-mediated protection from lethal coronavirus encephalomyelitis. **Journal of virology**, v. 82, n. 24, p. 12432-12440, 2008.
- SEDAGHAT, Zahra; KARIMI, Narges. Guillain Barre syndrome associated with COVID-19 infection: a case report. **Journal of Clinical Neuroscience**, v. 76, p. 233-235, 2020.
- SHARIFI-RAZAVI, A.; KARIMI, N.; ROUHANI, N. COVID-19 and intracerebral haemorrhage: causative or coincidental?. **New microbes and new infections**, v. 35, p. 100669, 2020.
- SPIEZIA, Luca et al. COVID-19-related severe hypercoagulability in patients admitted to intensive care unit for acute respiratory failure. **Thrombosis and haemostasis**, v. 120, n. 6, p. 998, 2020.
- SPINATO, Giacomo et al. Alterations in smell or taste in mildly symptomatic outpatients with SARS-CoV-2 infection. **Jama**, v. 323, n. 20, p. 2089-2090, 2020.
- SUNGNACK, Waradon et al. SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. **Nature medicine**, v. 26, n. 5, p. 681-687, 2020.
- TOSCANO, Gianpaolo et al. Guillain–Barré syndrome associated with SARS-CoV-2. **New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 26, p. 2574-2576, 2020.
- TSAL, Li-Kai et al. Neuromuscular disorders in severe acute respiratory syndrome. **Archives of neurology**, v. 61, n. 11, p. 1669-1673, 2004.
- TU, Huilan et al. The epidemiological and clinical features of COVID-19 and lessons from this global infectious public health event. **Journal of Infection**, 2020.
- TVEITO, Kari. Cytokinstormer ved covid-19?. **Tidsskrift for Den norske legeforening**, 2020.

VAIRA, Luigi Angelo et al. Olfactory and gustatory function impairment in COVID-19 patients: Italian objective multicenter-study. **Head & neck**, v. 42, n. 7, p. 1560-1569, 2020.

VERDECCHIA, Paolo et al. The pivotal link between ACE2 deficiency and SARS-CoV-2 infection. **European journal of internal medicine**, 2020.

VIRANI, Ahmed et al. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection. **IDCases**, v. 20, p. e00771, 2020.

WAN, Yue et al. Coronavirus disease 2019 complicated with Bell's palsy: a case report. **Research Square**, 2020.

WANG, Dawei et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus–infected pneumonia in Wuhan, China. **Jama**, v. 323, n. 11, p. 1061-1069, 2020.

WU, Canrong et al. Analysis of therapeutic targets for SARS-CoV-2 and discovery of potential drugs by computational methods. **Acta Pharmaceutica Sinica B**, v. 10, n. 5, p. 766-788, 2020a.

WU, Xiujuan et al. Acute necrotizing encephalopathy: an underrecognized clinicoradiologic disorder. **Mediators of inflammation**, v. 2015, 2015.

WU, Yeshun et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. **Brain, behavior, and immunity**, v. 87, p. 18-22, 2020b.

XIONG, Mi; LIANG, Xue; WEI, You-Dong. Changes in blood coagulation in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. **British journal of haematology**, v. 189, n. 6, p. 1050-1052, 2020.

XU, Hao et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. **International journal of oral science**, v. 12, n. 1, p. 1-5, 2020.

XU, Xiao-Wei et al. Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-Cov-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series. **bmj**, v. 368, 2020..

YEH, E. Ann et al. Detection of coronavirus in the central nervous system of a child with acute disseminated encephalomyelitis. **Pediatrics**, v. 113, n. 1, p. e73-e76, 2004.

ZHANG, Tianshu; RODRICKS, Michael B.; HIRSH, Ellen. COVID-19-associated acute disseminated encephalomyelitis: a case report. **MedRxiv**, 2020.

ZHAO, Hua et al. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence?. **The Lancet Neurology**, v. 19, n. 5, p. 383-384, 2020a.

ZHAO, Kang et al. Acute myelitis after SARS-CoV-2 infection: a case report. **MedRxiv**, 2020b.

MANIFESTAÇÕES GASTROINTESTINAIS E HEPÁTICAS DA COVID-19

COVID-19 GASTROINTESTINAL AND HEPATIC MANIFESTATIONS

Manuelli Antunes da Silva¹

Ana Caroline Gusmão de Matos²

Déborah Esteves Carvalho³

Mellyne Henriques Guerra⁴

Tatiana Martins Araújo Ribeiro⁵

José Bento dos Santos⁶

Carlos Alberto Góis Barreto⁷

Cristóvão Almeida Barros⁸

Carla Viviane Freitas de Jesus⁹

RESUMO:

Objetivo: Descrever os dados existentes sobre as manifestações gastrointestinais da doença do coronavírus 2019 (COVID-19), discutir o risco de transmissão por via fecal-oral e prognóstico dos pacientes com sintomas entéricos e hepáticos. **Métodos:** Trata-se de uma revisão integrativa, com abordagem descritiva. As bases utilizadas foram: PubMed e LILACS, através dos descritores: “*gastrointestinal manifestations*” e “*coronavirus*”, utilizando o operador booleano AND. Foram incluídos no estudo 20 artigos. **Resultados:** Foi observado que entre as manifestações gastrointestinais mais prevalentes em pacientes com COVID-19, destacou-se a diarreia e náuseas. As principais manifestações hepáticas, foram elevação de transaminases, mecanismos de ataque ao trato digestório e possibilidade de transmissão fecal-oral. As manifestações gastrointestinais e hepáticas são multifatoriais e se relacionam ao mecanismo de ataque viral e tropismo deste para a via digestiva. Com isso, os sintomas destacados são frequentes e se relacionam a um pior curso da doença. Além disso, a positividade do RNA viral nas fezes atenta à possibilidade de transmissão fecal-oral. **Conclusão:** Identificou-se que a ciência dos sintomas gastrointestinais e hepáticos pode possibilitar detecção, diagnóstico, isolamento e intervenção precoce. Associado a isso, medidas de higiene podem diminuir a chance de infecção pela via fecal-oral.

Palavras-chaves: Infecções por coronavírus; Sinais e Sintomas; Trato Gastrointestinal.

¹ Graduanda de Medicina, Universidade Tiradentes, Aracaju, SE 49032-490, Brasil

* E-mail de correspondência: manuelli.antunes@souunit.com.br

² Graduanda de Medicina, Universidade Tiradentes, Aracaju, SE 49032-490, Brasil

³ Graduanda de Medicina, Universidade Tiradentes, Aracaju, SE 49032-490, Brasil

⁴ Graduanda de Medicina, Universidade Tiradentes, Aracaju, SE 49032-490, Brasil

⁵ Graduanda de Medicina, Universidade Tiradentes, Aracaju, SE 49032-490, Brasil

⁶ Graduando de Medicina, Universidade Federal de Sergipe, Lagarto, SE 49400-000, Brasil

⁷ Graduando de Medicina, Universidade Federal de Sergipe, São Cristóvão, SE 49100-000, Brasil

⁸ Graduando de Medicina, Universidade Tiradentes, Aracaju, SE 49032-490, Brasil

⁹ Enfermeira, Especialista em Gestão Hospitalar e Administração da Saúde, Doutoranda em Saúde e Ambiente, Universidade Tiradentes, Aracaju, SE 49032-490, Brasil

ABSTRACT:

Objective: To describe the existing data on gastrointestinal manifestations of coronavirus disease 2019 (COVID-19), to discuss the risk of fecal-oral transmission and prognosis of patients with enteric and hepatic symptoms. **Methods:** This is an integrative review, with descriptive approach. The bases used were: PubMed and LILACS, using the descriptors: “gastrointestinal manifestations” and “coronavirus”, using the Boolean operator AND. Twenty articles were included in the study. **Results:** It was observed that among the most prevalent gastrointestinal manifestations in patients with COVID-19, diarrhea and nausea stood out. The main liver manifestations were elevated transaminases, mechanisms of attack to the digestive tract and the possibility of fecal-oral transmission. Gastrointestinal and hepatic manifestations are multifactorial and are related to the mechanism of viral attack and tropism of the latter to the digestive tract. Thus, the highlighted symptoms are frequent and are related to a worse course of the disease. In addition, the positivity of viral RNA in feces is attentive to the possibility of fecal-oral transmission. **Conclusion:** It was identified that the science of gastrointestinal and hepatic symptoms can enable detection, diagnosis, isolation and early intervention. Associated with this, hygiene measures can decrease the chance of infection via the fecal-oral route.

Keywords: Coronavirus infections; Signs and Symptoms; Gastrointestinal Tract.

1 INTRODUÇÃO

No início de dezembro de 2019 vários pacientes em Wuhan, província de Hubei, na China, foram acometidos por uma pneumonia atípica, posteriormente atribuída a um novo vírus identificado, o SARS-CoV-2. A nova doença, então denominada coronavírus 2019 (COVID-19), rapidamente se tornou a sexta emergência de saúde pública pela Organização Mundial da Saúde ao abalar a vida das pessoas em todo o mundo (GU; HAN; WANG, 2020; GALANOPOULOS et al., 2020; TIAN et al., 2020).

O SARS-CoV-2 é um vírus de RNA de fita simples envelopado e carga positiva que pertence ao gênero beta da família coronavírus (TIAN et al., 2020). O novo vírus possui peculiaridades quando comparado ao SARS e MERS, apesar de conter mecanismo de ataque, através da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA-2), e algumas manifestações clínicas, como as gastrointestinais, homólogos a eles. De acordo com Díaz e Espino (2020), o SARS-CoV-2 possui um período de incubação que varia entre 2 e 14 dias, tendo uma média de 5,2 dias. Quanto a letalidade, Cheung et al. (2020) estimam ser de 1 a 2%, com porcentagem maior em pacientes de maior idade.

As estatísticas variam com a faixa etária, tendo a população pediátrica 24,8% de prevalência, sendo crianças menores de 3 anos e cardiopatas os mais acometidos. Dentro da população adulta, 14% dos pacientes evoluem gravemente, 5% tem

manifestações críticas, descritas como insuficiência respiratória, choque séptico e falência de múltiplos órgãos, o que leva a uma taxa de mortalidade média de 2,3% (FAUNDEZ et al., 2020).

A chance de infecção e evolução do paciente com COVID-19 varia de acordo com fatores de risco pré-existentes. Dentre os fatores de risco destacam-se idade avançada, portadores de doenças cardíacas e pulmonares, diabetes, cirrose descompensada, pacientes imunossuprimidos, alto escore de avaliação de falha de órgão sequencial e nível de D-dímero $> 1 \mu\text{g} / \text{L}$ na admissão que tendem a um pior prognóstico (CHEUNG et al., 2020; KOPEL et al., 2020).

A apresentação clínica predominante da COVID-19 é de natureza respiratória, sendo febre, tosse seca, mialgia/fadiga e dispneia os sintomas mais comuns apontados na literatura (CHEONG et al., 2020; DÍAZ et al., 2020; CHA et al., 2020). Embora sejam os sintomas mais frequentes, evidências recentes e cada vez mais corriqueiras apontam manifestações extrapulmonares para doença, sendo a apresentação entérica e hepática uma novidade importante que traz à tona um desafio diagnóstico e possível tropismo viral para o trato gastrointestinal, o que implica no manejo, transmissão e prognóstico da doença (CHEUNG et al., 2020; MAO et al., 2020; MUSA, 2020).

Dados mostram que a apresentação inicial da COVID-19 pode incluir diarreia e náuseas, levando a atrasos diagnósticos desses pacientes. Essas novas apresentações se relacionam a descobertas da ECA-2, o principal receptor do SARS-CoV-2, no trato gastrointestinal e células hepáticas. Além disso, o vírus foi encontrado em amostras de biópsias e fezes de pacientes que receberam alta ao negativar o vírus da via nasal, o que indica além dos sintomas, a possibilidade de transmissão fecal-oral e recidiva potencial (MAO et al., 2020; GU et al., 2020; CHEONG et al., 2020).

Atualmente o diagnóstico da COVID-19 é feito por meio de uma história clínica, exame físico, análise da reação em cadeia da polimerase-transcriptase reversa (rt-PCR) e exame de imagem, sendo a tomografia computadorizada mais específica. A prevenção, por meio de cuidados pessoais e coletivos, como higienização frequente das mãos, deter contato das mesmas com boca, nariz e olhos, distanciamento social e evitar aglomerações são a melhor alternativa para controle da doença (KOPEL et al., 2020).

O presente estudo objetivou descrever os dados existentes sobre as manifestações gastrointestinais da COVID-19, discutir o risco de transmissão por via fecal-oral e prognóstico dos pacientes com sintomas entéricos e hepáticos.

2 METODOLOGIA

Trata-se de um estudo de revisão integrativa da literatura, com abordagem descritiva. A busca de artigos incluiu pesquisa em bancos de dados eletrônicos de acesso livre. As bases eletrônicas pesquisadas foram PubMed e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da saúde (LILACS), com o período de abrangência entre 2020 e 2021. Para a busca dos artigos utilizados, os descritores foram: “*gastrointestinal manifestations*” e “*coronavirus*”, utilizando o operador booleano AND.

Com o descritor “*gastrointestinal manifestations*” associado ao descritor “*coronavirus*” foram encontrados 268 artigos, sendo que, acrescentando-se os seguintes filtros: “*Humans*”, “*Full text*”, “*not review*”, 149 artigos foram selecionados. Destes, após a leitura de títulos e resumos, 10 artigos nas línguas inglesa e espanhola foram selecionados por satisfazerem a temática abordada pela seguinte revisão.

Os artigos encontrados na base de dados foram revisados para atender aos critérios de inclusão: manifestações gastrointestinais da infecção pelo SARS-CoV-2. Foram excluídos artigos que não estavam na íntegra e que não apresentaram dados descritivos suficientes que correspondiam à temática, além de artigos de revisão que não foram excluídos com o filtro aplicado.

3 RESULTADOS

Analizou-se 20 artigos, 18 deles na língua inglesa e dois na língua espanhola. Quanto ao ano de publicação, foram homogêneos, todos publicados em 2020. Os principais resultados, bem como a conclusão de cada artigo constam no **Quadro 1**.

Quadro 1: Síntese de artigos selecionados para revisão de literatura de acordo com autor/ano, principais resultados e conclusão.

Autor/Ano	Principais resultados	Conclusão
GU et al., 2020	Com o aumento da permeabilidade da parede gastrointestinal a patógenos estranhos uma vez infectados pelo vírus, sintomas entéricos como diarreia ocorrerão pela má absorção de enterócitos invadidos. Quanto a lesão hepática leve a moderada, incluindo aminotransferases elevadas, hipoproteinemia e prolongamento do tempo de protrombina, foi relatada nas investigações clínicas existentes do COVID-19, enquanto até 60% dos pacientes que sofrem de SARS tinham insuficiência hepática.	Ao todo, esforços substanciais devem ser feitos para estar alerta sobre os sintomas digestivos iniciais de COVID-19 para detecção precoce, diagnóstico precoce, isolamento precoce e intervenção precoce.
TIAN et al., 2020	Com uma incidência de 3%-79%, os sintomas gastrointestinais de COVID-19 incluíram anorexia 39,9%-50,2%, diarreia 2%-49,5%,	Os sintomas gastrointestinais são comuns em pacientes com COVID - 19 e tiveram uma prevalência aumentada no último

	vômito 3,6% -66,7%, náusea 1%-29,4%, dor abdominal 2,2%-6,0% e hemorragia gastrointestinal 4%-13,7%. A diarreia foi o sintoma gastrointestinal mais comum em crianças e adultos, com uma duração média de $4,1 \pm 2,5$ dias, e foi observada antes e após o diagnóstico. O vômito foi mais proeminente em crianças.	estágio da epidemia recente na China. O SARS-CoV-2 entra nas células epiteliais gastrointestinais e as fezes dos pacientes com COVID-19 são potencialmente infecciosas.
FAUNDEZ et al., 2020	As manifestações intestinais em ordem de frequência são perda de apetite, diarreia, náuseas, vômitos e dor abdominal. Este último pode ser um marcador de gravidade. Em crianças, a diarreia é geralmente leve e autolimitada. Ao nível do fígado, a hipertransaminasemia ocorre em 40-60% dos pacientes gravemente enfermos. O SARS-CoV-2 pode permanecer nas fezes por mais tempo do que nas secreções respiratórias; esse achado influenciaria a disseminação da doença.	O significado dos sintomas gastrointestinais não deve ser subestimado. É importante e urgente saber reconhecer o espectro clínico desta doença. Em particular, o reconhecimento dos sintomas digestivos e a potencial transmissão fecal oral que podem influenciar a propagação da doença. Seu reconhecimento precoce permitirá a identificação precoce, triagem e isolamento adequado. A desinfecção e o manejo adequado das fezes são cruciais em regiões endêmicas.
CHA et al., 2020	Os sintomas gastrointestinais são comuns em COVID-19 e podem estar presentes em até 26% dos pacientes em algumas populações. A apresentação gastrointestinal mais comum em pacientes com COVID-19 é diarreia (3,8%-34%), seguida por náusea e / ou vômito (3,9% -10,1%) e dor abdominal (1,1%-2,2%). Outros sintomas gastrointestinais comuns relatados em pacientes com COVID-19 são anorexia, anosmia e disgeusia.	Além das manifestações respiratórias, os pacientes com COVID-19 também frequentemente apresentam sintomas gastrointestinais. O papel da excreção viral fecal na pandemia atual e o impacto dos pacientes com COVID-19 com doença gastrointestinal subjacente ainda são desconhecidos. Até que uma vacina seja desenvolvida, o impacto global da COVID-19 continuará. Estudos futuros nos ajudarão a entender melhor o envolvimento gastrointestinal da infecção por SARS-CoV-2.
HAJIFATHALI AN et al., 2020	Na apresentação, 22% dos pacientes tinham diarreia, 7% tinham dor abdominal e 16% e 9% tinham náuseas e vômitos, respectivamente; 33% dos pacientes tiveram pelo menos 1 manifestação GI. Na apresentação, os pacientes tinham uma alanina aminotransferase média de 50 (65), aspartato aminotransferase média de 60 (79) U/L, bilirrubina total média 0,7 (0,6) mg / dL e fosfatase alcalina média de 88 (74) U/L; 62% dos pacientes apresentaram evidências bioquímicas de lesão hepática com pelo menos 1 de suas enzimas hepáticas elevadas.	Pacientes com COVID-19 comumente exibem manifestações gastrointestinais. Lesão hepática também foi comumente observada na apresentação inicial e foi independentemente associada a desfechos clínicos ruins. Esses resultados esclarecem o diagnóstico de pacientes com COVID-19 e podem ser considerados na estratificação de risco.
LI et al., 2020	Embora as queixas respiratórias sejam geralmente os sintomas de apresentação mais comuns da infecção pelo HCoV, as manifestações gastrointestinais simultâneas ou isoladas, caracterizadas principalmente por diarreia, náuseas e vômitos e enzimas hepáticas elevadas, não devem ser ignoradas após a infecção pelo HCoV. Entre os 1.602 pacientes inscritos na série de 10 casos relatados, 55 tiveram diarreia (média 5,6%, variação 2% -33,98%) e 72 tiveram sintomas de náusea ou vômito (média 4,49%, variação 1%-10%).	Conforme a doença progride e a compreensão se desenvolve, os sintomas digestivos relacionados ao COVID-19 também foram identificados. Uma série de casos recente na China confirmou que o ácido nucleico SARS-CoV-2 negativo em esfregaços da garganta ainda pode ser detectado nas fezes de três pacientes com COVID-19, dois dos quais manifestaram diarreia antes do tratamento. No entanto, como ainda não se sabe se o vírus no sistema digestivo é derivado de fragmentos celulares do sistema

		respiratório ou consiste em réplicas no trato digestivo, é sensato tomar medidas precoces para prevenir a transmissão fecal - oral tanto no hospital quanto em a comunidade.
KUMAR et al., 2020	Diarreia foi o sintoma gastrointestinal mais comum (9%), seguido por náuseas/vômitos (5%) e dor abdominal (4%). As transaminases foram anormais em aproximadamente 25%, bilirrubina em 9%, tempo de protrombina (TP) em 7% e albumina baixa em 60%. Até 20% dos pacientes desenvolveram curso clínico grave e os fatores GI e hepáticos associados ao curso clínico grave foram os seguintes: diarreia, aspartato aminotransferase elevada, alanina aminotransferase elevada, bilirrubina elevada, albumina baixa e TP alto.	Embora as manifestações gastrointestinais e hepáticas não sejam muito comuns no COVID-19, sua presença pressagia um curso clínico grave. Os sintomas gastrointestinais, especialmente diarreia, devem ser indagados aos pacientes, porque não apenas indica doença grave, como esses pacientes têm maior probabilidade de transmissão fecal do vírus com potencial infectividade para outros. Além disso, os testes de função hepática em pacientes com COVID-19 precisam ser monitorados, os quais são provavelmente anormais em até um quarto dos pacientes, especialmente aqueles com curso clínico grave.
SILVA et al., 2020	A diarreia foi o sintoma gastrointestinal mais comum, afetando 11,5% dos pacientes, seguida de náuseas e vômitos (6,3%) e dor abdominal (2,3%). Com relação à gravidade clínica, 17,5% dos pacientes foram classificados como graves, enquanto 9,8% deles foram considerados portadores de doença não grave.	Pacientes com COVID-19 costumam apresentar sintomas gastrointestinais e sugere uma relação potencial entre a presença desses sintomas e o aumento da gravidade da doença. Além disso, alterações nos biomarcadores da citólise também puderam ser observadas em menor proporção, chamando a atenção para a possibilidade de envolvimento hepático em indivíduos infectados pela SARS-CoV-2.
GIACOMET et al., 2020	Trinta e seis de 127 (28,3%) apresentavam sintomas gastrointestinais (vômito, diarreia, dor abdominal), dos quais vinte e oito (22%) tinham diarreia, 12 (9,4%) vômito e 8 (6,3%) dor abdominal. A presença de sintomas gastrointestinais na admissão foi distribuída de forma diferente nas classes de gravidade. Ter sintomas GI foi mais frequentemente associado ao fenótipo grave e crítico. Curiosamente, uma história de sintomas GI foi positivamente associada ao envolvimento cardíaco como complicações clínicas, na presença de outros sintomas ou isoladamente.	Os sintomas gastrointestinais parecem ser um alerta clínico para crianças avaliadas em qualquer ambiente clínico quando há suspeita de infecção por SARS-CoV-2, independentemente de comorbidades. Os mecanismos patogênicos que causam fenótipos graves em crianças infectadas com SARS-CoV-2 precisam ser aprofundados por abordagem multidisciplinar, bem como precisamos de mais dados para definir um escore de gravidade clínica adequado para COVID-19 em crianças.
BARYAH et al., 2020	As manifestações gastrointestinais (GI) não são incomuns e raramente podem ser a única manifestação de apresentação da infecção por SARS-CoV-2. O isolamento de RNA viral de amostras de fezes se correlaciona com dor abdominal, mas não com outros sintomas gastrointestinais. Curiosamente, o isolamento do vírus das fezes segue-se ao isolamento da garganta ou do trato respiratório por 2-3 dias, mas é necessária mais experiência para confirmar esta observação.	Nossa compreensão das manifestações e comorbidades do COVID-19 está evoluindo rapidamente e é provável que avance conforme mais dados surjam. No momento, entretanto, os sistemas de saúde em todo o mundo estão sobrecarregados com a prestação de cuidados a indivíduos gravemente enfermos com COVID-19. Isso impede análises sistemáticas de manifestações clínicas, especialmente em relação a comorbidades.

O trato gastrointestinal é acometido pelo vírus SARS-CoV-2 pode levar a sintomas entéricos, como diarreia, devido má absorção dos enterócitos após a invasão. A lesão hepática é multifatorial e varia de leve a moderada, além de se apresentar como elevação de aminotransferases, hipoproteinemia e elevação do tempo de protrombina. Em vista disso, deve-se estar alerta sobre os sintomas digestivos iniciais da COVID-19 (GU et al., 2020).

Foi possível perceber que os sintomas gastrointestinais não são incomuns, apesar da incidência variável de acordo com a população de estudo. De modo geral, os principais sintomas são náusea, vômito, diarreia, falta de apetite, dor abdominal, anorexia, disgeusia, anosmia, elevação de transaminases e bilirrubina total. Ademais, essa apresentação se relaciona ao pior prognóstico e possibilidade de transmissão fecal-oral, o que exige, agilidade, adaptação de mudança de hábitos para controle da doença (CHA et al., 2020; HAJIFATHALIAN et al., 2020; LI et al., 2020; KUMAR et al., 2020; SILVA et al., 2020).

Estudos apontaram a prevalência dos principais sintomas gastrointestinais e relação com gravidade, sendo a diarreia o mais comum em crianças e adultos e o vômito mais proeminente em crianças, além da possibilidade de transmissão fecal-oral mesmo após negatividade do RNA viral em amostras respiratórias (TIAN et al., 2020; LI et al., 2020).

Pesquisas apontaram, além da frequência dos sintomas, a prevalência e relação dos mesmos com casos graves e não-graves, sendo a dor abdominal mais associada a casos graves do que os demais sintomas, podendo ser um indicador de gravidade (BARYAH et al., 2020; FAUNDEZ et al., 2020).

4 DISCUSSÃO

Segundo Gu et al. (2020), a COVID-19 compartilha cerca de 79% da identidade sequencial com o SARS-CoV, sendo vírus altamente homólogos, principalmente, em relação à patogênese, no que tange os receptores do vírus (ECA2), protease de serina transmembranar celular hospedeira (TMPRSS), além do domínio de ligação ao receptor da glicoproteína de pico transmembrana (proteína S).

Para atacar as células, o coronavírus se liga à serina protease 2 e ao receptor da ECA2, um receptor de membrana presente nas células do epitélio que faz a regulação da RAS pela conversão da angiotensina II. Os receptores de entrada e ataque específicos do SARS-CoV-2, por sua vez, foi recentemente encontrado no trato gastrointestinal, nos

enterócitos da superfície apical do íleo, cólon, além de áreas como estômago, duodeno e reto e, em menor quantidade, nas células glandulares do esôfago. Em vista disso, acredita-se que o vírus pode danificar diretamente a via digestiva ao desequilibrar a secreção intestinal, gerar uma colite ao inibir a absorção das células epiteliais por meio de reações imunes estimuladas. Além de afetar mutuamente o trato respiratório e gastrointestinal ao alterar a microbiota e desregular o chamado “eixo intestino-pulmão”. (SURESH et al., 2020; ZHANG et al., 2020; KUMAR et al., 2020)

Por consequência ao ataque, manifestações gastrointestinais, antes relacionadas somente a reações das drogas utilizadas no tratamento, hoje são de extrema importância (TIAN et al., 2020). Baseado em evidências, sabe-se que os sintomas digestivos estão relacionados com a piora do curso da doença e podem se apresentar de forma precoce aos sintomas respiratórios ou serem a apresentação isolada da doença, o que gera atraso no diagnóstico ao se negligenciar a possibilidade desses sintomas, principalmente, em pacientes com condições pré-existentes que desenvolvam os mesmos sintomas, como portadores de úlcera péptica e doença inflamatória intestinal (GALANOPOULOS et al., 2020).

Dentre os sintomas gastrointestinais descritos na literatura os mais comuns na população adulta são náuseas e diarreia, com prevalências variáveis de acordo com a população estudada, seguidos por vômitos, anorexia, dor abdominal, arrotos, anosmia e disgeusia são os mais prevalentes (KOPEL et al., 2020; SILVA et al., 2020; CHA et al., 2020; ZHONG et al., 2020). Por sua vez, na meta-análise realizada por Cheung et al. (2020), a perda de apetite foi o sintoma mais comum, seguido por diarreia, náuseas e vômitos. Além disso, existem relatos de colite hemorrágica aguda e sangramento gastrointestinal relacionados a COVID-19, devido provável hipóxia a longo prazo e necrose celular (TIAN et al., 2020; GALANOPOULOS et al., 2020). Segundo Silva et al. (2020) e Li et al. (2020), na faixa pediátrica, os vômitos são relatados com maior frequência, podendo aparecer em até 57% dos casos, sendo a apresentação mais comum.

Segundo Díaz et al. (2020) a diarreia pode variar de 1 a 14 dias, com duração média de 5,4 dias e uma frequência de 4,3 vezes ao dia. Analisando-se as possíveis causas, a diarreia pode se justificar pelo ataque viral direto, pelo uso de medicações antivirais ou por disbiose gerada na microbiota com uso excessivo de antibióticos (TIAN et al., 2020). Em vista disso, apesar da possibilidade de apresentação da COVID-19 por esse sintoma, a relação da mesma com uso de drogas usadas no tratamento de

pacientes com SARS-CoV-2, como arbidol, cloroquina, lopinavir, remdesivir e ivermectina, ou outras comorbidades não deve ser descartada (DÍAZ et al., 2020)

Quanto à anorexia, a diarreia pode ser justificada pelo estado de inflamação gerado com o ataque viral que resulta em hipóxia, lesão da função do fígado, depressão ou reações adversas ao uso de medicações usadas no tratamento (TIAN et al., 2020). Suresh et al. (2020) apontaram a dor abdominal como potencial indicativo de gravidade que pode auxiliar na triagem e decisão da agressividade do manejo.

Além da apresentação gastrointestinal, lesão hepática leve a moderada, também varia de acordo com a população estudada, pode acontecer e é responsável pela elevação de transaminases, aspartato transaminase (AST) e/ou alanina transaminase (ALT), hipoproteinemia, prolongamento do tempo de protrombina, com uma incidência rara de colestase, concentrações ligeiramente aumentadas de bilirrubina, queda de albumina em casos graves e evolução para insuficiência hepática (GU et al., 2020; CHEONG et al., 2020; MAO et al., 2020).

A pigmentação e escurecimento da face também podem ocorrer com a alteração da função hepática na infecção por SARS-CoV-2, isso se deve ao impedimento da inativação do estrogênio que leva a maior conversão final de melanina. Além de provável hipofunção adrenocortical que faz o hormônio estimulador de melanina não ser metabolizado e o aumento do ferro no sangue que, quando em contato com a pele do rosto, pode levar ao escurecimento da face (ZHONG et al., 2020).

Cheong et al. (2020) relataram que a lesão no fígado foi mais prevalente em pacientes com pneumonia grave, apesar da mesma raramente precisar de tratamento especial. Musa (2020) aponta que pacientes com SARS-CoV-2 com hepatite B ou C são mais propensos à hepatite grave, provavelmente por maior replicação viral. Além disso, pacientes com câncer cirróticos são passíveis a infecção, devido imunocomprometimento sistêmico dos mesmos. (GALANOPOULOS et al., 2020)

A lesão hepática foi evidenciada por meio do achado de ácidos nucleicos do SARS-CoV-2, além de biópsias com mitoses e apoptoses ao longo associadas a características atípicas sem deposição de fibrina ou fibrose no tecido, indicando possível lesão viral direta neste órgão (GU et al., 2020; CHEONG et al., 2020). Ainda não se sabe ao certo os mecanismos que levam a lesão hepática na infecção por SARS-CoV-2. Mas, acredita-se que seja multifatorial, onde a infecção viral direta, induzida por drogas ou complicações como hepatite isquêmica são causas consideradas (CHEONG et al., 2020).

O ataque direto aos hepatócitos justificaria a elevação das enzimas hepáticas, no entanto, essas células não expressam suficientemente o receptor da ECA2, tornando-se alvo improvável do vírus. Embora os colangiócitos expressem tal receptor em alto nível, a elevação da fosfatase alcalina não corrobora com a hipótese, indicando possível ataque viral indireto ao fígado. A hepatotoxicidade pode ser causada por hepatite viral ou efeito adverso ao uso de antivirais, antipiréticos, antibióticos ou esteroides. Outro fator é a tempestade de citocinas gerada pela resposta inflamatória a agressão viral, onde devido a linfopenia dos pacientes, têm-se a elevação de interleucinas, fator estimulador de colônias de granulócitos, proteína 10 induzível por interferon- γ , proteína quimioatraente de monócitos 1, proteína 1- α inflamatória de macrófagos e fator de necrose tumoral- α que lesionam órgãos-alvos, como o fígado. Outro fator de destaque é a possibilidade de lesões por disfunção de hipóxia-reperfusão (GU et al., 2020; CHA et al., 2020; MUSA 2020; KOPEL et al., 2020; KUMAR et al., 2020).

De modo geral, os sintomas gastrointestinais se relacionam com pior evolução dos pacientes adultos e pediátricos, independente das condições prévias dos pacientes, à medida que a doença evolui, os sintomas e o dano hepático se tornam mais pronunciados, provavelmente devido alta densidade e virulência do coronavírus no sistema digestivo (TIAN et al., 2020; CHEUNG et al., 2020; MAO et al., 2020; LI et al., 2020; FAUNDEZ et al., 2020). Quando comparados aos pacientes sem apresentação gastrointestinal, os pacientes com sintomas digestórios tiveram maior tempo de internação e maior envolvimento hepático, com maior elevação das enzimas hepáticas e maior tempo de coagulação (FAUNDEZ et al., 2020). Em vista disso, Hajifathalian et al. (2020) afirmam que as manifestações gastrointestinais e hepáticas levam a maior taxa de admissão hospitalar, mas apenas a lesão hepática foi preditora de admissão na UTI e morte. Destarte, Faundez et al. (2020) nega diferenças significativas quanto a mortalidade desses pacientes, tal como Mao et al. (2020) indicam que não existe diferença significativa nas taxas de alta, tempo de internação e taxas de morte entre os pacientes com e sem sintomas gastrointestinais.

O ideal diante desses pacientes é o diagnóstico e atuação precoce. Em vista disso, o melhor teste para diagnosticar o COVID-19 parece ser a coleta e análise de amostras de fezes, sendo os pacientes com diarreia com maior positividade e carga viral (CHEUNG et al., 2020; KOPEL et al., 2020). Levando em consideração a presença do vírus nas fezes e a diferença na janela de tempo entre os testes de PCR de amostra

respiratória e fecal, destaca-se a possibilidade de transmissão fecal-oral do vírus (TIAN et al., 2020; CHA et al., 2020).

Levando em consideração a permanência viral por uma média de 11,2 dias nas fezes após negativar o vírus no trato respiratório, novas medidas de prevenção devem ser adotadas para controle da infecção, como higienização das mãos, desinfecção dos banheiros e pias, além do não uso do mesmo banheiro com familiares, maior tempo de isolamento e teste nucleico fecal após recuperação clínica (TIAN et al., 2020; CHEUNG et al., 2020; CHA et al., 2020). Além dessas medidas, Li et al. (2020) resumem os dedos, moscas, campos, fluidos e comida como os cinco fatores principais envolvidos na transmissão fecal-oral, sendo necessário levar essa informação para população para conscientização geral diante de novas medidas de higiene necessárias.

5 CONCLUSÃO

A COVID-19 é uma doença nova com alta taxa de mortalidade e apresentações múltiplas. Além do padrão respiratório predominante, as manifestações gastrointestinais se destacam e trazem um novo desafio para detecção da infecção, diagnóstico, isolamento e intervenção precoce. Em vista disso, é importante considerar esse diagnóstico diferencial em pacientes com sintomas gastrointestinal de apresentação recente, teste bioquímico hepático anormal, descompensação aguda de doença gastrointestinal e hepática anterior. A apresentação gastrointestinal pode resultar em lesão da função do fígado, dessa forma, o curso da doença pode ser modificado. Por fim, é sensato tomar medidas para transmissão fecal-oral de forma antecipada, tanto nos hospitais, quanto na comunidade.

REFERÊNCIAS

- BARYAH, Amol Nanak Singh et al. Impact of Corona virus disease-19 (COVID-19) pandemic on gastrointestinal disorders. **Indian Journal of Gastroenterology**, p. 1-6, 2020.
- CHA, Ming Han; REGUEIRO, Miguel; SANDHU, Dalbir S. Gastrointestinal and hepatic manifestations of COVID-19: A comprehensive review. **World Journal of Gastroenterology**, v. 26, n. 19, p. 2323, 2020.

CHEONG, Janice et al. Gastrointestinal and liver manifestations of COVID-19. **Saudi journal of gastroenterology: official journal of the Saudi Gastroenterology Association**, v. 26, n. 5, p. 226, 2020.

CHEUNG, Ka Shing et al. Gastrointestinal manifestations of SARS-CoV-2 infection and virus load in fecal samples from the Hong Kong cohort and systematic review and meta-analysis. **Gastroenterology**, 2020.

DÍAZ, Luis Antonio; ESPINO, Alberto. Manifestaciones gastrointestinales de pacientes infectados con el nuevo Coronavirus SARS-CoV-2. **Gastroenterol. latinoam**, v. 31, n. 1, p. 35-38, 2020.

FAUNDEZ, Rossana et al. Manifestaciones gastrointestinales y hepáticas de COVID-19 en niños. **Revista chilena de pediatría**, n. AHEAD, p. 0-0, 2020.

GALANOPOULOS, Michail et al. COVID-19 pandemic: Pathophysiology and manifestations from the gastrointestinal tract. **World journal of gastroenterology**, v. 26, n. 31, p. 4579, 2020.

GIACOMET, Vania et al. Gastrointestinal Symptoms in Severe COVID-19 Children. **The Pediatric infectious disease journal**, v. 39, n. 10, p. e317-e320, 2020.

GU, Jinyang; HAN, Bing; WANG, Jian. COVID-19: gastrointestinal manifestations and potential fecal–oral transmission. **Gastroenterology**, v. 158, n. 6, p. 1518-1519, 2020.

HAJIFATHALIAN, Kaveh et al. Gastrointestinal and hepatic manifestations of 2019 novel coronavirus disease in a large cohort of infected patients from New York: clinical implications. **Gastroenterology**, v. 159, n. 3, p. 1137-1140. e2, 2020.

KOPEL, Jonathan et al. Clinical Insights into the Gastrointestinal Manifestations of COVID-19. **Digestive Diseases and Sciences**, 2020.

KUMAR, Ashish et al. Gastrointestinal and hepatic manifestations of Corona Virus Disease-19 and their relationship to severe clinical course: A systematic review and meta-analysis. **Indian Journal of Gastroenterology**, v. 39, n. 3, p. 268-284, 2020.

LI, Lian Yong et al. Digestive system involvement of novel coronavirus infection: prevention and control infection from a gastroenterology perspective. **Journal of Digestive Diseases**, v. 21, n. 4, p. 199-204, 2020.

MAO, Ren et al. Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. **The lancet Gastroenterology & hepatology**, 2020.

MUSA, Sherief. Hepatic and gastrointestinal involvement in coronavirus disease 2019 (COVID-19): What do we know till now?. **Arab Journal of Gastroenterology**, 2020.

SILVA, Filipe Antônio França da et al. COVID-19 gastrointestinal manifestations: a systematic review. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 53, 2020.

SURESH KUMAR, Vishnu Charan et al. Novelty in the gut: a systematic review and meta-analysis of the gastrointestinal manifestations of COVID-19. 2020.

TIAN, Yuan et al. gastrointestinal features in COVID-19 and the possibility of faecal transmission. **Alimentary pharmacology & therapeutics**, v. 51, n. 9, p. 843-851, 2020.

ZHANG, Hui et al. Specific ACE2 expression in small intestinal enterocytes may cause gastrointestinal symptoms and injury after 2019-nCoV infection. **International Journal of Infectious Diseases**, 2020.

ZHONG, Peijie et al. COVID-19-associated gastrointestinal and liver injury: clinical features and potential mechanisms. **Signal Transduction and Targeted Therapy**, v. 5, n. 1, p. 1-8, 2020.

COMPLICAÇÕES GENITURINÁRIAS NA COVID-19: O QUE SABEMOS ATÉ AGORA?
GENITURINARY COMPLICATIONS IN COVID-19: WHAT DO WE KNOW SO FAR?

Ana Caroline Gusmão de Matos¹

Tatiana Martins Araújo Ribeiro²

Manuelli Antunes da Silva³

Déborah Esteves Carvalho⁴

Cristóvão Almeida Barros⁵

José Bento dos Santos⁶

Carlos Alberto Góis Barreto⁷

Mellyne Henriques Guerra⁸

Carla Viviane Freitas de Jesus⁹

RESUMO

Objetivo: Identificar as principais complicações geniturinárias na doença do coronavírus 2019 (COVID-19). **Metodologia:** Trata-se de uma revisão bibliográfica cuja pergunta norteadora foi “Qual o perfil clínico dos pacientes com COVID-19?”. Foi realizada uma busca nas bases de dados *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), PubMed e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), utilizando os descritores (MeSH) “COVID-19” e “*Urogenital System*”. **Resultados:** A amostra final incluiu 6 artigos. Quanto ao trato urinário, os pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 podem apresentar lesão tubular aguda, proteinúria, endotelite, esclerose glomerular e disfunção do sistema renina-angiotensina. As glomerulopatias parecem estar associadas a fatores de risco como variantes genéticas de APOL1 de alto risco. A deterioração renal pode culminar em desequilíbrio eletrolítico, incluindo perda de potássio, e necessidade de diálise. No que tange ao sistema genital feminino, uma vez que a ECA2 assume papel fundamental na esteroidogênese, ovogênese, ovulação e ciclo menstrual, o efeito da COVID-19 sobre os receptores ECA2 pode alterar essas funções. Na gestação, apesar de não haver comprovação e transmissão vertical, a COVID-19 eleva os riscos de morbidade e mortalidade materna, bem como sofrimento e óbito fetal. **Considerações finais:** A COVID-19 está atrelada a eventos renais agudos, infertilidade, eventos tromboembólicos em vasos do trato geniturinário e pior prognóstico materno e fetal.

¹ Graduanda de Medicina, Universidade Tiradentes, Aracaju, SE 49032-490, Brasil

* E-mail de correspondência: anagusmao@gmail.com

² Graduanda de Medicina, Universidade Tiradentes, Aracaju, SE 49032-490, Brasil

³ Graduanda de Medicina, Universidade Tiradentes, Aracaju, SE 49032-490, Brasil

⁴ Graduanda de Medicina, Universidade Tiradentes, Aracaju, SE 49032-490, Brasil

⁵ Graduando de Medicina, Universidade Tiradentes, Aracaju, SE 49032-490, Brasil

⁶ Graduando de Medicina, Universidade Federal de Sergipe, Lagarto, SE 49400-000, Brasil

⁷ Graduando de Medicina, Universidade Federal de Sergipe, São Cristóvão, SE 49100-000, Brasil

⁸ Graduando de Medicina, Universidade Tiradentes, Aracaju, SE 49032-490, Brasil

⁹ Enfermeira, Especialista em Gestão Hospitalar e Administração da Saúde, Doutoranda em Saúde e Ambiente, Universidade Tiradentes, Aracaju, SE 49032-490, Brasil

PALAVRAS-CHAVE: Evolução Clínica; Infecções por Coronavírus; Sinais e Sintomas; Sistema Urogenital.

ABSTRACT

Objective: To identify the main genitourinary complications in coronavirus disease 2019 (COVID-19). **Methodology:** This is a bibliographic review. The guiding question was “What is the clinical profile of patients with COVID-19?”. A search was performed in the databases Scientific Electronic Library Online (SciELO), PubMed e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), using the descriptors (MeSH) "COVID-19" and "Urogenital System". **Results:** The final sample included 6 articles. As for the urinary tract, patients infected with SARS-CoV-2 may have acute tubular injury, proteinuria, endothelitis, glomerular sclerosis and dysfunction of the renin-angiotensin system. Glomerulopathies appear to be associated with risk factors such as genetic variants of high-risk APOL1. Renal deterioration can lead to electrolyte imbalance, including loss of potassium, and the need for dialysis. Regarding the female genital system, since ACE2 assumes a fundamental role in steroidogenesis, ovogenesis, ovulation and menstrual cycle, the effect of COVID-19 on ACE2 receptors can alter these functions. In pregnancy, although there is no evidence and vertical transmission, COVID-19 increases the risk of maternal morbidity and mortality, as well as fetal suffering and death. **Final considerations:** COVID-19 is linked to acute renal events, infertility, thromboembolic events in vessels of the genitourinary tract and worse maternal and fetal prognosis.

KEYWORDS: Clinical Evolution; Coronavirus Infections; Signs and Symptoms; Urogenital System.

1 INTRODUÇÃO

A enzima conversora de angiotensina II (ECA2), já conhecida como receptor celular para coronavírus da síndrome respiratória aguda grave humana (SARS-CoV), também desempenha um papel significativo na entrada celular para 2019-nCoV (ou SARS-CoV-2) (WU; ZHANG; WU, 2020). Além dos órgãos respiratórios, a regulação positiva da expressão dessa enzima foi identificada no sistema urinário, incluindo as células do túbulo proximal renal e as células uroteliais da bexiga (FAN et al., 2020; ZOU et al., 2020), bem como o sistema reprodutivo masculino, incluindo células de Leydig e células nos ductos seminíferos testiculares no testículo (FAN et al., 2020).

Sendo assim, alguns estudos já sugerem que doenças urogenitais tanto podem ser induzidas pelo vírus, quanto aumentam susceptibilidade do indivíduo à infecção caso preexistentes. Essa interferência mútua pode implicar em mau prognóstico, o que exige cautela e avaliação rigorosa (WU; ZHANG; WU, 2020).

Diante de uma pandemia que evidenciou que mesmo os sistemas de saúde mais avançados do mundo não podem sustentar um influxo maciço de pacientes criticamente enfermos em seus departamentos de emergência (CIOTTI et al., 2020), compreender os

mecanismos pelos quais a SARS-CoV-2 prejudica o sistema urogenital e aprender com a experiência anterior no manejo dessas complicações é fundamental para o tratamento e o planejamento adequado da reabilitação (WANG et al., 2020).

O objetivo do presente estudo foi identificar as principais repercussões da COVID-19 no sistema urinário e reprodutivo dos pacientes infectados.

2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão bibliográfica da literatura voltada a análise de repercussões geniturinárias da COVID-19. Para tanto, foi realizado um levantamento através das bases de dados *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), PubMed e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS).

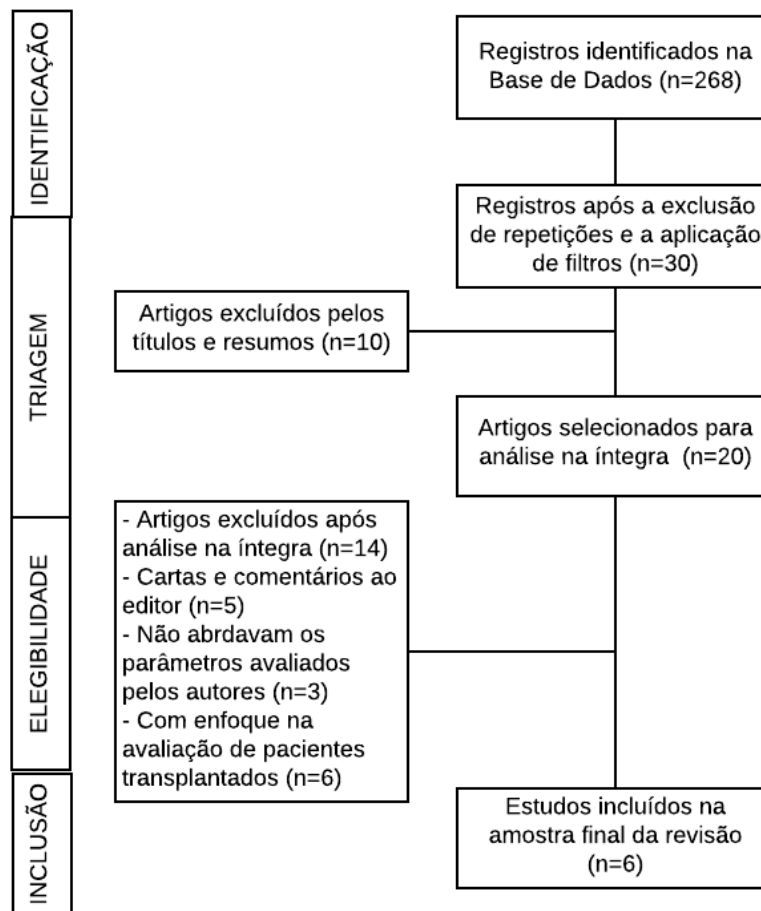
A busca obedeceu às etapas propostas por Barbosa et al. (2020) para esse tipo de estudo: 1) identificação da questão norteadora; 2) definição dos descritores; 3) seleção da amostragem após a determinação de critérios de inclusão e exclusão; 4) caracterização e sistematização dos resultados; 5) discussão, interpretação e apresentação dos dados.

Sendo assim, a fim de responder à questão norteadora “Quais as repercussões da COVID-19 no sistema geniturinário?”, foi realizada busca nas bases de dados utilizando os descritores “COVID-19” e “Urogenital System” - indexadas nos MeSH (Medical Subject Headings) - intercalados com operador booleano “AND”. Foram incluídos artigos originais, disponíveis na íntegra para livre acesso, publicados em 2020, nos idiomas português, inglês e/ou espanhol. Os critérios de exclusão foram trabalhos que avaliaram pacientes transplantados, os que não abordaram os parâmetros avaliados, resumos isolados, capítulos de livros, editoriais, artigos de revisão, fichas técnicas, dissertações, teses e demais trabalhos de conclusão de curso.

O processo de seleção dos artigos, conforme as etapas descritas, pode ser observado na Figura 1.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A partir da busca pelos descritores, obteve-se 268 artigos, todos na base de dados PubMed. Destes, vinte foram selecionados para a leitura na íntegra, dos quais 6 estavam de acordo com os critérios de elegibilidade da revisão (Figura 1). A busca nas bases de dados SciELO e LILACS não retornou resultados.

Figura 1: Fluxograma do processo de seleção de estudos

Fonte: Autoria própria.

Diante das frequentes atualizações a respeito do SARS-CoV-2 e seus efeitos, optou-se pelo recorte temporal de um ano. Os estudos selecionados, em sua totalidade, foram relatos de caso publicados em língua inglesa.

Principais complicações urinárias

Três estudos (GAILLARD et al., 2020; MABILLARD et al., 2020; GUPTA et al., 2020) avaliaram as complicações urinárias da COVID-19 (Quadro 1). Os pacientes estavam na faixa etária dos 54 aos 82 anos, eram majoritariamente homens (75%) e apresentaram sintomatologia combinada da infecção respiratória e lesão renal.

Quadro 1: Principais complicações do sistema urinário conforme perfil demográfico, comorbidades, sinais e sintomas, exames complementares, evolução, diagnóstico final e desfecho.

Autores	GAILLARD et al., 2020	MABILLARD et al., 2020	GUPTA et al., 2020
Número de pacientes	1 paciente	1 paciente	2 pacientes
Sexo	Masculino – 100% (1)	Feminino – 100% (1)	Masculino – 100% (1)
Idade	79 anos	82 anos	54 e 71 anos
Comorbidades	DRC (estágio 3) e hipertensão	DPOC, parafuso de quadril dinâmico anterior após fratura do colo do fêmur direito, osteoartrite, hipertensão, aneurisma de aorta, osteoporose.	Diabetes mellitus tipo 2 (100%), hipertensão (100%) e hiperplasia prostática benigna (50%).
Sinais e sintomas	Não informado.	Febre, hipóxia, tosse crônica com expectoração hialina.	Edema MMII (100%), sonolência (50%), letargia (50%), ageusia (50%), gosto metálico (50%), dor abdominal (50%), náusea (50%), oligúria (100%).
Exames laboratoriais na admissão	Vareta de urina normal, creatinina sérica = 224 µmol/L.	Não informado.	Queda de hemoglobina (50%), sódio (50%), bicarbonato (50%) e albumina (100%) séricos. Elevação de ureia (50%) e creatinina (100%) séricas. Proteinúria (100%).
Exames de imagem e histológicos na admissão	Não informado.	RX de tórax sem evidências de infecção.	Não informado.
Evolução	Albumina sérica = 29g/L e proteinúria de 11,4 g por grama de creatinina urinária. Evoluiu com anúria. Tratado com hemodiálise, antivirais e corticoide. Fragmento de biopsia renal revelou mudanças nos podócitos, apagamento dos processos podocitários, vacuolização citoplasmática, lesão endotelial difusa (capilares peritubulares e glomerulares), inclusões tubuloreticulares (“interferons footprints”).	Sintomas sistêmicos e elevação de PCR. Tratada com antibióticos e oxigenoterapia. Cultura (urina e sangue) negativa. Desenvolveu hipocalcemia e recebeu bicarbonato e cloridrato de potássio. Melhora de oxigenação e, posteriormente, dos níveis de potássio.	Uso de diuréticos e sintomáticos para cefaleia e mialgia. Biopsia renal revelou esclerose glomerular (50%), intersrício tubular com cicatriz e edema (100%), necrose e lesão tubular, inflamação intersticial linfoplasmática (100%), apagamento dos processos podocitários (100%), redução do lúmen dos capilares (100%), tumefação celular (100%). Tratamento com diuréticos (100%), corticoides (50%), antitrombóticos (50%) e diálise (50%). Evolução com hipertrofia e hiperplasia de podócitos (100%), isquemia glomerular (50%), e fibrose da cápsula de Bowman (50%), espessamento da túnica íntima arteriolar.
Diagnóstico	Glomerulopatia colapsante e necrose tubular aguda.	Perda de potássio renal, resultando em hipocalcemia.	Glomerulopatia colapsante (100%), necrose tubular aguda (100%) e arteriosclerose (50%).
Desfecho	Não informado.	Alta – 100% (1)	Não informado.

DRC: doença renal crônica, DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica, MMII: membros inferiores, RX: raio X, PCR: proteína C reativa.

Apesar de ser um patógeno primariamente respiratório, Insuficiência Renal Aguda (IRA) foi reportada em pacientes hospitalizados com SARS-CoV-2, bem como hematúria e proteinúria (GUPTA et al., 2020). Nos pacientes com complicações renais incluídos no presente estudo, observou-se principalmente proteinúria (100%), elevação de ureia (75%) e creatinina (75%).

Um estudo retrospectivo de Li et al. (2020d) envolvendo pacientes com COVID-19 destaca a importância do monitoramento da função renal. A proteinúria foi observada em 60% dos pacientes no primeiro dia de internação, sugerindo que eles apresentavam lesão renal antes ou no momento da internação. Níveis elevados de creatinina sérica (SCr) e nitrogênio da uréia no sangue foram observados em 22% e 31% dos pacientes, respectivamente, durante o tratamento. Além disso, 28% dos pacientes evoluíram com lesão renal aguda (LRA). A mortalidade desses pacientes foi 5,3 vezes maior do que aqueles sem LRA (LI et al., 2020d).

As patologias renais até então associadas ao SARS-CoV-2 são injúria tubular aguda, proteinúria, rabdomiólise, esclerose glomerular focal secundária e possível ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona direta e indiretamente (BATLLE et al., 2020; SU et al., 2020; KISSLING et al., 2020; LARSEN et al., 2020; PELEG et al., 2020; COUTURIER et al., 2020). Os sintomas urinários podem estar presentes, inclusive, em pacientes sem sintomas agudos de COVID-19 (GUPTA et al., 2020).

Dos pacientes com complicações renais aqui descritos, 50% demandou diálise. É importante destacar que um estudo observacional com 5700 pacientes de Nova Iorque indicou que até 3,2% dos pacientes hospitalizados com COVID-19 demandam substituição renal (RICHARDSON et al., 2020).

No presente estudo, os pacientes foram diagnosticados com glomerulopatia colapsante (GC) (75%), necrose tubular aguda (75%), arteriosclerose (50%) e hipocalcemia por perda renal de potássio (25%). Nesse sentido, a maioria dos estudos sugere que o compartimento tubulointersticial do rim é o local predominante de ferimentos (LI et al., 2020b). Isso explica por que cicatriz e edema de interstício tubular, além de inflamação intersticial linfoplasmática foram encontrados em 50% dos pacientes com complicações urinárias neste trabalho.

No que tange à injúria tubular, identificou-se que os receptores ECA2 são encontrados próximos às células epiteliais tubulares e em menor proporção nos podócitos, o que pode explicar a propensão do vírus infectar essas células (GUPTA et al., 2020).

O apagamento dos processos podocitários foi encontrado em 75% dos pacientes com complicações urinárias aqui avaliados. O mecanismo exato de injúria de podócitos na COVID-19 não está completamente elucidado. Su et al. (2020) descreveu partículas semelhantes a SARS-CoV-2 nos podócitos que mostraram apagamento em estudo post-mortem e Larsen et al. (2020) encontrou partículas esféricas semelhantes a vírions, tanto livres no citoplasma de podócito quanto dentro de vacúolos de seu citoplasma. Isso sugere que pode haver um efeito citopático direto do vírus, semelhante ao que ocorre na glomerulopatia associada ao HIV. No entanto, alguns especialistas contestaram esses achados e apontam que se trata mais provavelmente de estruturas subcelulares normais como vesículas clatrincadas ou corpos multivesiculares (MILLER; BREALEY, 2020; CALOMENI et al., 2020).

Gupta et al. (2020) defende que o mecanismo que causa o apagamento do processo do pé podocitário é provavelmente mediado por várias vias imunológicas que envolvem desequilíbrio nas populações de células T durante a fase ativa da doença com uma prevalência de perfil de citocinas de células T auxiliares (Th2) tipo 2 (Th2; IL4,5,9,10 e 13). A tempestade de citocinas geradas por Th2 atuam como um gatilho para a podocitopatia, portanto, permanece uma possibilidade distinta (GUPTA et al., 2020).

Enquanto a infiltração de células tubulares pode contribuir para a lesão renal aguda, os dados sobre um potencial clínico correlativo à infecção glomerular são raros (DOEVELAAR et al., 2020). Uma vez que criticamente os podócitos expressam a ECA2, o SARS-CoV-2 poderia ter um tropismo preferencial para células glomerulares, o que explicaria a expansão de injúria renal em pacientes sem COVID-19 crítica (PUELLES et al., 2020). No entanto, a presença do vírus em células glomerulares nunca foi formalmente demonstrada em pacientes vivos.

Sobre essa questão, Doevelaar et al. (2020), a partir de seu estudo com um paciente que apresentava predisposição para lesão de podócitos, levanta o questionamento de se a glomerulopatia associada à SARS-CoV-2 está limitada a certos grupos de risco.

De acordo com a “hipótese do segundo acerto” (FRIEDMAN; POLLAK, 2020), essas formas de glomerulopatia aguda podem estar predispostas a ocorrer com um histórico genético de variantes alélicas da apolipoproteína L1 (APOL1) de alto risco. Em Peleg et al. (2020) e Larsen et al. (2020) dois casos de glomerulopatia em colapso associada a COVID-19 foram testados e considerados portadores de duas variantes

genéticas de APOL1 de alto risco (G1 ou G2), sugerindo que a infecção por SARS-CoV-2 pode atuar como um gatilho promovendo lesões de glomerulopatia em colapso em pacientes de risco (LAZARETH et al., 2020).

Em Gupta et al. (2020) essa hipótese é reforçada. Isso porque, em seu estudo o paciente asiático-indiano apresentou inicialmente mínimas mudanças referentes a glomerulopatia e evolução mais lenta para GC quando comparado ao paciente afro-americano, sugerindo a possibilidade de indivíduos não afroamericanos e/ou assintomáticos passarem por uma fase glomerular mais benigna antes de desenvolver GC. É sabido que os afro-americanos apresentam maior risco de doenças renais devido à alta prevalência de G1 e G2 como alelos de risco do gene APOL1. A glomerulopatia em colapso é uma forma típica de doença renal no espectro APOL1 (LARSEN et al., 2015; GUPTA et al., 2020).

Outrossim, pacientes com COVID-19 podem ter uma glomerulopatia em colapso na ausência de RNA SARS-CoV-2 detectado no rim (PELEG et al., 2020; LARSEN et al., 2020), apoiando um papel para mecanismos indiretos na patogênese da lesão renal relacionada a COVID-19; por exemplo, uma resposta sistêmica ao SARS-CoV-2 com expressão aprimorada de interferon tipo 1 (GAILLARD et al., 2020).

Por fim, o achado foco da pesquisa de Mabillard et al. (2020) foi a hipopotassemia. No caso relatado, a perda renal de potássio foi transitória e o paciente nunca havia sofrido de hipocalemia antes, nem havia sido tratado com diuréticos, laxativos, agonistas de mineralocorticoides ou havia tido diarreia. Isso excluiria causas crônicas de hipocalemia (MABILLARD et al., 2020).

Uma hipótese possível é que o recrutamento de células imunes, seja por infecção viral direta do endotélio ou mediada por imunidade, pode resultar em disfunção endotelial disseminada associada à apoptose. Essa endotelite por COVID-19 poderia explicar a função microcirculatória sistêmica comprometida em diferentes leitos vasculares e suas sequelas clínicas em pacientes com COVID-19 (VARGA et al., 2020).

Entretanto, no estudo de Mabillard et al. (2020) não houve alteração significativa na taxa de filtração glomerular, o que afastaria essa hipótese. Nesse sentido, a lesão viral direta do epitélio tubular poderia explicar a perda tubular de potássio na ausência de um declínio da taxa de filtração glomerular, embora isso não possa ser provado no paciente de Mabillard et al. (2020).

3.1 Principais complicações no sistema genital

Dos três estudos que abordaram os impactos da COVID-19 na saúde reprodutiva, dois (MOHAMMADI et al., 2020; VEYSEH et al., 2020) discutiram casos de trombose da veia gonadal e um (YANTIAN et al., 2020) os riscos da doença na gestação. Os principais resultados desses estudos estão sintetizados no Quadro 2. Todas os casos de complicações no sistema reprodutivo incluídos foram de mulheres entre 26 e 52 anos.

Quadro 2: Principais complicações do sistema genital conforme perfil demográfico, comorbidades, sinais e sintomas, exames complementares, evolução, diagnóstico final e desfecho.

Autores	VEYSEH, M. et al. 2020	MOHAMMADI, S. et al. 2020	YANTIAN, L. et al. 2020
Número de pacientes	1 paciente	1 paciente	1 paciente
Sexo	Feminino – 100% (1)	Feminino – 100% (1)	Feminino – 100% (1)
Idade	52 anos	26 anos	28 anos
Comorbidades	Nada digno de nota.	Obesidade e falência respiratória.	Não informado. Obs.: Gestante.
Sinais e sintomas	Dor em pontada no quadrante superior direito do abdome.	Dor abdominal, náusea e vômito.	Febre.
Exames laboratoriais na admissão	Elevação de ferritina, PCR e D-dímero.	Função renal, eletrólitos, calcitonina sérica normais.	Linfopenia e elevação de PCR.
Exames de imagem e histológicos na admissão	RX de tórax com opacificações difusas em lobo superior e infiltrados difusos nos lobos posteriores. TC de abdome e pelve com trombose de veia ovariana esquerda. TC de tórax com embolismo pulmonar em ramo posterior da artéria pulmonar, consolidações bilaterais. AngioTC de tórax com trombose aguda da artéria no lobo inferior direito.	US de abdome e pelve: sem anormalidades, exceto por rins e trombose da veia gonadal.	TC de tórax com exsudatos periféricos em vidro fosco e consolidação parcial bilateral nos pulmões.
Evolução	Tratada com heparina com melhora na dor abdominal.	RM de abdome e pelve com trombose parcial da veia cava inferior, veias ilíacas direita e esquerda claramente visíveis (indicativo de trombose), trombose da veia ovariana. Diagnóstico também de gravidez.	Oxigenoterapia, antivirais, antibióticos, corticoides para maturação fetal e sintomáticos. Evoluiu com deterioração na relação de PO ₂ /FiO ₂ e deterioração de lesões pulmonares. Realizada cesárea. Elevação de procalcitonina. Adicionado antibiótico e substituídos os antivirais. Melhora progressiva.

Diagnóstico	Trombose da veia gonadal esquerda.	Trombose da veia ovariana direita.	COVID-19 crítica em gestante
Desfecho	Alta – 100% (1)	Não informado.	Alta – 100% (1)

PCR: proteína C reativa, RX: raio X, TC: tomografia computadorizada.

O receptor de ECA2, receptor funcional para SARS-CoV-2, é um componente chave do sistema renina-angiotensina (SRA), modulando a clivagem da angiotensina II. Após a invasão celular, a COVID-19 interrompe o sistema SRA, por regulação negativa da expressão de ECA2 nas células hospedeiras, levando a um aumento da resposta pró-inflamatória pela angiotensina II (KAI; KAI, 2020; BENIGNI; CASSIS; REMUZZI, 2020). Angiotensina II, ACE2 e angiotensina (1–7) regulam as funções básicas nos sistemas reprodutivos masculino e feminino. Na mulher, isso inclui foliculogênese, esteroidogênese, maturação de oócitos, ovulação (REIS et al., 2011) e regeneração endometrial (VAZ-SILVA et al., 2009). No homem, regula a função testicular (DOUGLAS et al., 2004) e atua na contribuição do espermatozoide para a qualidade do embrião (GIANZO et al., 2018).

Espera-se que os testículos sejam mais vulneráveis do que os ovários aos efeitos prejudiciais de uma infecção por SARS-CoV-2 (MADJUNKOV; DVIRI; LIBRACH, 2020). Isso porque a expressão de ECA2 no testículo está entre as mais altas observadas, com alta expressão em células de Leydig e Sertoli e média expressão em células glandulares da vesícula seminal (HIKMET et al., 2020; WANG; XU et al., 2020; FAN et al., 2020). Como resultado, espera-se que os testículos sejam mais vulneráveis do que os ovários aos efeitos prejudiciais de uma infecção por SARS-CoV-2 (MADJUNKOV; DVIRI; LIBRACH, 2020).

3.1.1 Alterações no sistema reprodutivo feminino

Os receptores ECA2 são muito mais abundantes no sistema reprodutor masculino do que no sistema reprodutor feminino. A baixa expressão de ECA2 foi demonstrada na trompa de Falópio (células ciliadas e endoteliais), ovário, vagina, colo do útero e endométrio (HIKMET et al., 2020; ZUPIN et al., 2020; HENAREJOS-CASTILLO et al., 2020). Apesar disso, ovário e o oócito podem ser alvos potenciais do SARS-CoV-2 (JING et al., 2020).

A enzima ECA2 desempenha um papel sinérgico em equilibrar os níveis de Angiotensina II e Angiotensina (1-7). No sistema reprodutivo a angiotensina II induz a secreção de esteróides, facilita o desenvolvimento do folículo e maturação de oócitos,

contribui para a atresia folicular, influencia a ovulação e mantém a progressão do corpo lúteo (REIS et al., 2011). A angiotensina (1-7) promove a produção de estradiol e progesterona (COSTA et al., 2003) e aumenta a ovulação (TONELLOTO DOS SANTOS et al., 2012) e a retomada da meiose no oócito (HONORATO-SAMPAIO et al., 2012).

Ademais, a angiotensina II desempenha um papel duplo na regeneração do leito vascular e do endométrio e inicia a menstruação por meio da vasoconstrição da artéria espiral (LI; AHMED, 1996; LI; AHMED, 1997). O equilíbrio entre Ang II e Ang- (1-7) poderia regular a regeneração do endométrio e a atividade do miométrio (VAZ-SILVA et al., 2009). Além disso, a Ang II aumenta a proliferação de células epiteliais e do estroma do útero e aumenta a fibrose endometrial, um efeito que pode ser inibido pela Ang- (1-7) (JING et al. 2020).

Diante disso, o efeito da doença sobre os receptores ECA2 pode perturbar as funções reprodutivas femininas, resultando em infertilidade e distúrbio menstrual (JING et al. 2020).

Outrossim, nos casos graves em mulheres pode ocorrer trombose arterial e venosa em vasos do sistema ginecológico. No presente estudo, Mohammadi et al. (2020) e Veyseh et al. (2020) descreveram relatos de trombose da veia gonadal em mulheres. Esses eventos trombóticos têm sido relacionados a um mau prognóstico e associados a mortes cardíacas inesperadas (TANG et al., 2020). O relato de Veyseh et al. (2020) aqui descrita, justifica essas características, não somente a TC de abdome e pelve revelou trombose de veia ovariana esquerda, como também a TC de tórax indicou embolismo em ramo da artéria pulmonar e a angioTC de tórax apontou trombose da artéria no lobo inferior direito do pulmão, reforçando o risco de complicações cardiovasculares.

A fisiopatologia da trombose em COVID-19 se deve a um estado de hipercoagulabilidade por inflamação excessiva, hipóxia, imobilização e, em casos graves, coagulação intravascular disseminada (KLOK et al., 2020). A tríade de Virchow definida como estase de sangue, lesão endotelial e um estado hipercoagulável leva à patogênese da trombose (BIKDELI et al., 2020). Pacientes com COVID-19 geralmente apresentam desidratação e repouso prolongado no leito, que são fatores de risco para estase de sangue (ZHOU et al., 2020; MOHAMMADI et al., 2020).

O SARS-CoV-2 infecta receptores ECA2 das células endoteliais, além de causar resposta inflamatória grave, o que resulta na liberação de citocinas que estimulam a

ativação da cascata de coagulação e aumentam o risco de TEV, como a interleucina 6 e fator de necrose tumoral alfa (QIN et al., 2020). Outra explicação para a maior propensão à trombose é o surgimento de anticorpos antifosfolípidos que podem aparecer temporariamente em pacientes com doença crítica ou infecções e potencialmente contribuir para um estado hipercoagulável (HARZALLAH; DEBLIQUIS; DRÉNOU, 2020; SHOENFELD et al., 2020).

Diante disso, um estado hipercoagulável subjacente foi relatado em 50% dos casos com trombose da veia ovariana (TVO). Independentemente da etiologia, o TVO do lado direito é responsável por 70% a 90% dos casos. Provavelmente pode estar relacionado à dextrotorção do útero que comprime a veia ovariana direita, fluxo anterógrado e válvulas relativamente mais incompetentes da veia ovariana direita (DESSOLE et al., 2003).

No que diz respeito aos hormônios femininos, uma doença aguda grave pode alterar a função do eixo hipotálamo-hipófise gonadal (HPG), diminuindo a produção endógena de estrogênios e progesterona (MAUVAIS-JARVIS; KLEIN; LEVIN, 2020). Até o momento, não há estudos publicados examinando o efeito de COVID-19 nos níveis de hormônios relacionados ao sexo em pacientes do sexo feminino (MADJUNKOV; DVIRI; LIBRACH, 2020).

Até então, não há comprovação de que secreções do trato genital inferior (incluindo fluido vaginal e células esfoliadas cervicais) apresentem SARS-CoV-2, (ASLAN et al., 2020; QIU et al., 2020; CUI et al., 2020).

3.1.2 Alterações na gestação

A literatura indica desfecho materno e neonatal desfavorável quando há COVID-19 moderada e grave. Não há diferença entre os sintomas iniciais de gestantes e não gestantes (YANTIAN et al., 2020). Entretanto, as gestantes infectadas pelo SARS-CoV-2 têm maior risco de hospitalização, admissão em unidade de terapia intensiva e ventilação mecânica (ELLINGTON et al., 2020; LI et al., 2020a).

A febre, como encontrada na paciente de Yantian et al. (2020), e a hipoxemia aumentam o risco de trabalho de parto prematuro, rotura prematura de membranas, sofrimento fetal e taxa de cesáreas (LI et al., 2020a; BRASIL, 2020). Além, disso, nas gestantes, também é maior a probabilidade de anestesia geral com intubação orotraqueal, diante do comprometimento respiratório materno e parto de emergência (KNIGHT et al., 2020).

No relato de Yantian et al. (2020) a paciente, apesar da oxigenoterapia, evoluiu com deterioração na relação de PO_2/FiO_2 e agravamento de lesões pulmonares, o que culminou na realização da cesárea.

No que diz respeito às patologias de placenta, um estudo realizado com placentas de mulheres infectadas com SARS-CoV-2 identificou vasculopatia trombótica fetal com áreas de vilosidades coriônicas avasculares, indicativos de má perfusão crônica (BAERGEN & HELLER, 2020). Nesse sentido, a COVID-19 tem sido associada por alguns autores à hipercoagulabilidade, alterações isquêmicas, elevação de D-dímeros e, em alguns pacientes, coagulopatia intravascular disseminada, com risco de trombose da circulação fetal (LI; LU; ZHANG, 2020). A literatura também sugere maior comprometimento da resposta imunológica nas gestantes e puérperas (BRASIL, 2020).

Quanto ao desfecho, de acordo com o Boletim Epidemiológico Especial do Ministério da Saúde, 67,8% dos óbitos por síndrome respiratória aguda grave nas 135 gestantes avaliadas foram ocasionados pelo SARS-CoV-2. É importante destacar que 56,3% das gestantes que morreram estavam no 3º trimestre de gestação (BRASIL, 2020) e ainda há poucos estudos sobre o primeiro e segundo semestres gestacionais na COVID-19 (YANTIAN et al., 2020). Cosma et al. (2020) identificou que a COVID-19 não parece predispor à perda precoce da gravidez, pois sua incidência cumulativa não diferiu entre mulheres com aborto espontâneo e mulheres com gravidez em curso. Juan et al. 2020 e Yan et al. 2020 também não encontraram aumento de abortamento espontâneo no primeiro semestre gestacional.

Quanto aos recém-nascidos (RN) de mães infectadas, a maioria é assintomática (ZENG et al. 2020). Não há evidências de transmissão vertical do SARS-CoV-2 (ZHU et al., 2020; LI et al., 2020c), mesmo com testagem de fluidos amnióticos, cordão umbilical, swab de faringe do RN e leite materno. Dong et al. (2020) descreveram um caso de cesárea no qual o neonato apresentou IgM e IgG positivos 2 horas após o parto. Sabe-se que IgM não é transferido por via placentária ao feto, então sua elevação subsidiaria a possibilidade de transmissão vertical. Entretanto, o tema ainda demanda investigações, pois no caso de Dong et al. (2020) as secreções vaginais da mãe foram negativas para o vírus, fluido amniótico e placenta não foram testados, e a repetição do PCR de *swab* nasofaríngeo da criança resultou negativa.

3.1.3 Alterações no sistema reprodutivo masculino

Nenhum dos estudos incluídos avaliou as implicações da COVID-19 no sistema reprodutivo masculino, entretanto evidências quanto à disseminação viral e a entrada viral nas células do trato reprodutivo masculino após a infecção por SARS-CoV-2 têm sido apresentadas, apesar de ainda não bem compreendidas (PAN et al., 2020). Um estudo recente de homens com COVID-19 relatou que quase um quinto (19%) dos participantes apresentou desconforto escrotal, comparável ao da orquite (PAN et al., 2020).

No sistema reprodutivo masculino, o testículo é provavelmente o órgão mais vulnerável à infecção por SARS-CoV-2, diante de seus altos níveis de expressão de ECA2 (CHEN et al., 2020; GUY et al., 2005). Receptores ECA2 estão presentes em espermatogônias, túbulos seminíferos, células de Sertoli e Leydig, embora seu papel no testículo permaneça desconhecido (FAN et al., 2020; WANG; XU, 2020; DOUGLAS et al., 2020).

O entendimento de que os receptores ECA2 têm forte influência no trato reprodutivo masculino vem da observação de que homens inférteis com grave comprometimento da espermatogênese têm níveis mais baixos de ECA2 em comparação com indivíduos férteis (REIS et al., 2010). Yang et al. (2020), ao examinar os testículos de 12 homens com COVID-19 falecidos na China, observou lesões celulares seminíferas significativas, diminuição da população de células de Leydig e inflamação linfocítica leve, com apenas um caso mostrando evidência direta da presença do vírus nos testículos, provavelmente associada a uma alta carga viral.

Quanto às funções hormonais, Ma et al. (2020) encontraram aumento significativo nos níveis de hormônio luteinizante (LH) e uma diminuição concomitante na relação testosterona total sérica/hormônio luteinizante (T/LH) no grupo infectado. A relação T/LH foi negativamente associada à proteína C reativa e à contagem de leucócitos, possivelmente por lesão das células de Leydig, significando um estágio transitório inicial de hipogonadismo (MA et al., 2020).

Aspectos da doença viral, como febre, inflamação e desregulação do eixo hipotálamo-pituitária-gonadal, também podem prejudicar a secreção de testosterona e a produção de espermatozoides (LIU et al., 2018; CARLSEN et al., 2003). Diante do estresse oxidativo ocasionado pela COVID-19 (LAFORGE et al., 2020), pode haver redução da motilidade dos espermatozoides e maior fragmentação do DNA do espermatozoide (BISHT et

al., 2017; DOROSTGHOAL et al., 2017; AGARWAL et al., 2018). Entretanto, Madjunkov, Dviri e Librach (2020) destacam que os dados preliminares sugerem que a apresentação leve da COVID-19 não parece ter um efeito negativo na espermatogênese. Quanto à transmissão sexual do SARS-CoV-2, no estudo de Pan et al. (2020) com 34 homens em recuperação da COVID-19 não foi detectado o SARS-CoV-2 no sêmen.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A lesão ocasionada pela tempestade de citocinas no SARS-CoV-2, o dano oriundo da invasão direta do vírus em tecidos urogenitais e as disfunções na atuação da enzima ECA2 repercutem em danos ao sistema geniturinário. A nível renal, os pacientes podem experimentar dano glomerular, podocitário e tubular, em especial se apresentarem genótipo de risco (variantes genéticas G1 e G2 do APOL1). Na gestação, os riscos de morbidade e mortalidade materna e fetal estão aumentados, apesar de não haver evidências de transmissão intrauterina. Tanto no sistema reprodutivo feminino quanto masculino pode haver disfunções na gametogênese, comprometimento da fertilidade e eventos tromboembólicos.

REFERÊNCIAS

- AGARWAL, Ashok et al. Role of oxidative stress, infection and inflammation in male infertility. **Andrologia**, v. 50, n. 11, p. e13126, 2018.
- ASLAN, Mehmet Musa et al. SARS-CoV-2 is not present in the vaginal fluid of pregnant women with COVID-19. **The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine**, p. 1-3, 2020.
- BAERGEN, Rebecca N.; HELLER, Debra S. Placental pathology in Covid-19 positive mothers: preliminary findings. **Pediatric and Developmental Pathology**, v. 23, n. 3, p. 177-180, 2020.
- BATLLE, Daniel et al. Acute kidney injury in COVID-19: emerging evidence of a distinct pathophysiology. **Journal of the American Society of Nephrology**, 2020.
- BARBOSA, Diogo Jacintho et al. Fatores de estresse nos profissionais de enfermagem no combate à pandemia da COVID-19: Síntese de Evidências. **Comun. ciênc. saúde**, 2020.

BENIGNI, Ariela; CASSIS, Paola; REMUZZI, Giuseppe. Angiotensin II revisited: new roles in inflammation, immunology and aging. **EMBO molecular medicine**, v. 2, n. 7, p. 247-257, 2010.

BIKDELI, Behnood et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up: JACC State-of-the-Art Review. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 75, n. 23, p. 2950-2973, 2020.

BISHT, Shilpa et al. Oxidative stress and male infertility. **Nature Reviews Urology**, v. 14, n. 8, p. 470-485, 2017.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Primária à Saúde. Departamento de Ações Programáticas e Estratégicas. **Manual de Recomendações para a Assistência à Gestante e Puérpera frente à Pandemia de Covid-19**. Brasília, 2020. 64p.

CALOMENI, Edward et al. Multivesicular bodies mimicking SARS-CoV-2 in patients without COVID-19. **Kidney International**, 2020.

CARLSEN, Elisabeth et al. History of febrile illness and variation in semen quality. **Human Reproduction**, v. 18, n. 10, p. 2089-2092, 2003.

CHEN, Yun et al. Structure analysis of the receptor binding of 2019-nCoV. **Biochemical and biophysical research communications**, 2020.

CIOTTI, Marco et al. The COVID-19 pandemic. **Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences**, v. 57, n. 6, p. 365-388, 2020.

COSMA, Stefano et al. Coronavirus disease 2019 and first-trimester spontaneous abortion: a case-control study of 225 pregnant patients. **American journal of obstetrics and gynecology**, 2020.

COSTA, Amilton PR et al. Angiotensin-(1-7): a novel peptide in the ovary. **Endocrinology**, v. 144, n. 5, p. 1942-1948, 2003.

COUTURIER, Aymeric et al. Indirect effects of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 on the kidney in coronavirus disease patients. **Clinical Kidney Journal**, 2020.

CUI, Pengfei et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 detection in the female lower genital tract. **American Journal of Obstetrics & Gynecology**, v. 223, n. 1, p. 131-134, 2020.

DESSOLE, Salvatore et al. Postpartum ovarian vein thrombosis: an unpredictable event: two case reports and review of the literature. **Archives of gynecology and obstetrics**, v. 267, n. 4, p. 242-246, 2003.

- DOEVELAAR, Adrian AN et al. Lessons for the clinical nephrologist: recurrence of nephrotic syndrome induced by SARS-CoV-2. **Journal of nephrology**, v. 33, n. 6, p. 1369-1372, 2020.
- DONG, Lan et al. Possible vertical transmission of SARS-CoV-2 from an infected mother to her newborn. **Jama**, v. 323, n. 18, p. 1846-1848, 2020.
- DOROSTGHOAL, M. et al. Oxidative stress status and sperm DNA fragmentation in fertile and infertile men. **Andrologia**, v. 49, n. 10, p. e12762, 2017.
- DOUGLAS, Gabrielle C. et al. The novel angiotensin-converting enzyme (ACE) homolog, ACE2, is selectively expressed by adult Leydig cells of the testis. **Endocrinology**, v. 145, n. 10, p. 4703-4711, 2004.
- ELLINGTON, Sascha et al. Characteristics of women of reproductive age with laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection by pregnancy status—United States, January 22–June 7, 2020. **Morbidity and Mortality Weekly Report**, v. 69, n. 25, p. 769, 2020.
- FAN, Caibin et al. ACE2 expression in kidney and testis may cause kidney and testis damage after 2019-nCoV infection. **MedRxiv**, 2020.
- FRIEDMAN, David J.; POLLAK, Martin R. APOL1 and kidney disease: From genetics to biology. **Annual Review of Physiology**, v. 82, p. 323-342, 2020.
- GIANZO, Marta et al. Human sperm testicular angiotensin-converting enzyme helps determine human embryo quality. **Asian journal of andrology**, v. 20, n. 5, p. 498, 2018.
- GUPTA, Rajib K. et al. Spectrum of podocytopathies in new-onset nephrotic syndrome following COVID-19 disease: a report of 2 cases. **BMC nephrology**, v. 21, n. 1, p. 1-7, 2020.
- GUY, J. L. et al. Membrane-associated zinc peptidase families: comparing ACE and ACE2. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Proteins and Proteomics**, v. 1751, n. 1, p. 2-8, 2005.
- HARZALLAH, Inès; DEBLIQUIS, Agathe; DRÉNOU, Bernard. Lupus anticoagulant is frequent in patients with Covid-19: Response to Reply. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, 2020.
- HENAREJOS-CASTILLO, Ismael et al. SARS-CoV-2 infection risk assessment in the endometrium: viral infection-related gene expression across the menstrual cycle. **Fertility and sterility**, v. 114, n. 2, p. 223-232, 2020.

- HIKMET, Ferial et al. The protein expression profile of ACE2 in human tissues. **Molecular systems biology**, v. 16, n. 7, p. e9610, 2020.
- HONORATO-SAMPAIO, Kinulpe et al. Evidence that angiotensin-(1–7) is an intermediate of gonadotrophin-induced oocyte maturation in the rat preovulatory follicle. **Experimental physiology**, v. 97, n. 5, p. 642-650, 2012.
- ITALIANO, Jack et al. Persistent viral shedding despite seroconversion in a kidney transplant recipient with severe extrapulmonary COVID-19. **BMJ Case Reports CP**, v. 13, n. 11, p. e239612, 2020.
- JING, Yan et al. Potential influence of COVID-19/ACE2 on the female reproductive system. **Molecular Human Reproduction**, 2020.
- JUAN, Juan et al. Effect of coronavirus disease 2019 (COVID-19) on maternal, perinatal and neonatal outcome: systematic review. **Ultrasound in Obstetrics & Gynecology**, v. 56, n. 1, p. 15-27, 2020.
- KAI, Hisashi; KAI, Mamiko. Interactions of coronaviruses with ACE2, angiotensin II, and RAS inhibitors—lessons from available evidence and insights into COVID-19. **Hypertension Research**, p. 1-7, 2020.
- KISLING, Sébastien et al. Collapsing glomerulopathy in a COVID-19 patient. **Kidney International**, 2020.
- KLOK, F. A. et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. **Thrombosis research**, 2020.
- KNIGHT, Marian et al. Characteristics and outcomes of pregnant women admitted to hospital with confirmed SARS-CoV-2 infection in UK: national population based cohort study. **bmj**, v. 369, 2020.
- LAFORGE, Mireille et al. Tissue damage from neutrophil-induced oxidative stress in COVID-19. **Nature Reviews Immunology**, v. 20, n. 9, p. 515-516, 2020.
- LARSEN, Christopher P. et al. Collapsing Glomerulopathy in a Patient With COVID-19. **Kidney international reports**, v. 5, n. 6, p. 935-939, 2020.
- LARSEN, Christopher P. et al. Histopathologic findings associated with APOL1 risk variants in chronic kidney disease. **Modern pathology**, v. 28, n. 1, p. 95-102, 2015.
- LAZARETH, Hélène et al. COVID-19–Related Collapsing Glomerulopathy in a Kidney Transplant Recipient. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 76, n. 4, p. 590-594, 2020.
- LI, Na et al. Maternal and neonatal outcomes of pregnant women with COVID-19 pneumonia: a case-control study. **Clinical infectious diseases**, 2020a.

- LI, Qiuyu et al. Novel coronavirus infection and acute kidney injury in two renal transplant recipients: a case report. **Journal of International Medical Research**, v. 48, n. 10, p. 0300060520964009, 2020b.
- LI, Taisheng; LU, Hongzhou; ZHANG, Wenhong. Clinical observation and management of COVID-19 patients. **Emerging Microbes & Infections**, v. 9, n. 1, p. 687-690, 2020.
- LI, Xiao-Feng; AHMED, Asif. Compartmentalization and cyclic variation of immunoreactivity of renin and angiotensin converting enzyme in human endometrium throughout the menstrual cycle. **Human reproduction (Oxford, England)**, v. 12, n. 12, p. 2804-2809, 1997.
- LI, Xiao-Feng; AHMED, Asif. Dual role of angiotensin II in the human endometrium. **Human reproduction**, v. 11, n. suppl_2, p. 95-108, 1996.
- LI, Yang et al. Lack of vertical transmission of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, China. 2020c.
- LI, Zhen et al. Caution on kidney dysfunctions of COVID-19 patients. 2020d.
- LIU, Weihua et al. Viral threat to male fertility. **Andrologia**, v. 50, n. 11, p. e13140, 2018.
- LV, Yantian et al. No intrauterine vertical transmission in pregnancy with COVID-19: A case report. **Journal of Infection and Chemotherapy**, v. 26, n. 12, p. 1313-1315, 2020.
- MA, Ling et al. Evaluation of sex-related hormones and semen characteristics in reproductive-aged male COVID-19 patients. **Journal of medical virology**, v. 93, n. 1, p. 456-462, 2021.
- MABILLARD, Holly et al. Case Report: Renal potassium wasting in SARS-CoV-2 infection. **F1000Research**, v. 9, 2020.
- MADJUNKOV, Mitko; DVIRI, Michal; LIBRACH, Clifford. A comprehensive review of the impact of COVID-19 on human reproductive biology, assisted reproduction care and pregnancy: a Canadian perspective. **Journal of ovarian research**, v. 13, n. 1, p. 1-18, 2020.
- MAUVAIS-JARVIS, Franck; KLEIN, Sabra L.; LEVIN, Ellis R. Estradiol, progesterone, immunomodulation, and COVID-19 outcomes. **Endocrinology**, v. 161, n. 9, p. bqaa127, 2020.
- MILLER, Sara E.; BREALEY, John K. Visualization of putative coronavirus in kidney. **Kidney International**, 2020.

- MOHAMMADI, Susan et al. Ovarian vein thrombosis after coronavirus disease (COVID-19) infection in a pregnant woman: case report. **Journal of Thrombosis and Thrombolysis**, p. 1, 2020.
- PAN, Feng et al. No evidence of SARS-CoV-2 in semen of males recovering from COVID-19. **Fertility and sterility**, 2020.
- PELEG, Yonatan et al. Acute kidney injury due to collapsing glomerulopathy following COVID-19 infection. **Kidney international reports**, v. 5, n. 6, p. 940-945, 2020.
- PUELLES, Victor G. et al. Multiorgan and renal tropism of SARS-CoV-2. **New England Journal of Medicine**, 2020.
- QIN, Chuan et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. **Clinical Infectious Diseases**, 2020.
- QIU, Lin et al. SARS-CoV-2 is not detectable in the vaginal fluid of women with severe COVID-19 infection. **Clinical Infectious Diseases**, 2020.
- REIS, Augusto B. et al. Angiotensin (1–7) and its receptor Mas are expressed in the human testis: implications for male infertility. **Journal of molecular histology**, v. 41, n. 1, p. 75-80, 2010.
- REIS, Fernando M. et al. Angiotensin-(1-7), its receptor Mas, and the angiotensin-converting enzyme type 2 are expressed in the human ovary. **Fertility and sterility**, v. 95, n. 1, p. 176-181, 2011.
- RICHARDSON, Safiya et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. **Jama**, 2020.
- SHOENFELD, Y. et al. Infectious origin of the antiphospholipid syndrome. 2006.
- SU, Hua et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. **Kidney international**, 2020.
- TANG, Ning et al. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. **Journal of thrombosis and haemostasis**, v. 18, n. 4, p. 844-847, 2020.
- TONELLOTTI DOS SANTOS, Joabel et al. Molecular characterization and regulation of the angiotensin-converting enzyme type 2/Angiotensin-(1-7)/MAS receptor axis during the ovulation process in cattle. **Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System**, v. 13, n. 1, p. 91-98, 2012.
- VARGA, Zsuzsanna et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. **The Lancet**, v. 395, n. 10234, p. 1417-1418, 2020.

VAZ-SILVA, J. et al. The vasoactive peptide angiotensin-(1–7), its receptor Mas and the angiotensin-converting enzyme type 2 are expressed in the human endometrium. **Reproductive Sciences**, v. 16, n. 3, p. 247-256, 2009.

VEYSEH, Maedeh et al. Left gonadal vein thrombosis in a patient with COVID-19-associated coagulopathy. **BMJ Case Reports CP**, v. 13, n. 9, p. e236786, 2020.

WANG, Shangqian et al. The need for urogenital tract monitoring in COVID-19. **Nature Reviews Urology**, p. 1-2, 2020.

WANG, Zhengpin; XU, Xiaojiang. scRNA-seq profiling of human testes reveals the presence of the ACE2 receptor, a target for SARS-CoV-2 infection in spermatogonia, Leydig and Sertoli cells. **Cells**, v. 9, n. 4, p. 920, 2020.

WU, Zhang-song; ZHANG, Zhi-qiang; WU, Song. Focus on the crosstalk between COVID-19 and urogenital systems. 2020.

YAN, Jie et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in pregnant women: A report based on 116 cases. **American journal of obstetrics and gynecology**, 2020.

YANG, Ming et al. Pathological findings in the testes of COVID-19 patients: clinical implications. **European urology focus**, v. 6, n. 5, p. 1124-1129, 2020.

ZENG, Lingkong et al. Neonatal early-onset infection with SARS-CoV-2 in 33 neonates born to mothers with COVID-19 in Wuhan, China. **JAMA pediatrics**, 2020.

ZHANG, Y. et al. Clinical and coagulation characteristics in 7 patients with critical COVID-2019 pneumonia and acro-ischemia. **Zhonghua xue ye xue za zhi= Zhonghua xueyexue zazhi**, v. 41, n. 4, p. 302-307, 2020.

ZHOU, Bo et al. Venous thrombosis and arteriosclerosis obliterans of lower extremities in a very severe patient with 2019 novel coronavirus disease: a case report. **Journal of thrombosis and thrombolysis**, p. 1-4, 2020.

ZHU, Huaping et al. Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia. **Translational pediatrics**, v. 9, n. 1, p. 51, 2020.

ZOU, Xin et al. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. **Frontiers of medicine**, p. 1-8, 2020.

ZUPIN, Luisa et al. SARS-CoV-2 and the next generations: which impact on reproductive tissues?. **Journal of assisted reproduction and genetics**, v. 37, n. 10, p. 2399-2403, 2020.

MANIFESTAÇÕES DERMATOLÓGICAS ASSOCIADAS À COVID-19

DERMATOLOGICAL MANIFESTATIONS ASSOCIATED WITH COVID-19

Tatiana Martins Araújo Ribeiro¹

Mellyne Henriques Guerra²

Carlos Alberto Góis Barreto³

Ana Caroline Gusmão de Matos⁴

José Bento dos Santos⁵

Cristóvão Almeida Barros⁶

Manuelli Antunes da Silva⁷

Déborah Esteves Carvalho⁸

Carla Viviane Freitas de Jesus⁹

RESUMO

Objetivo: Realizar uma revisão bibliográfica sobre as principais manifestações dermatológicas associadas a doença do coronavírus 2019 (COVID-19). **Metodologia:** Trata-se de uma revisão bibliográfica da literatura realizada a partir da busca dos descritores “*cutaneus manifestations*” e “COVID-19”, utilizando operador booleano and e or, nas bases de dados *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Medical Literature Analysis and Retrieval System online (MEDLINE) e PubMed. A busca inicial retornou 78 resultados, dos quais 29 foram selecionados para leitura na íntegra e, destes, 13 compuseram a amostra final. **Revisão bibliográfica:** As lesões cutâneas em pacientes confirmados com COVID-19 estão sendo cada vez mais relatadas na literatura. Há uma variedade extensa de achados de pele e, por isso, algumas classificações já foram propostas a fim de melhor categorizá-los. A identificação dessas lesões pode auxiliar o reconhecimento da COVID-19 em pacientes com escassez de sintomas. **Considerações finais:** As manifestações associadas ao COVID-19 são diversas e muitas vezes inespecíficas. Diante dessa realidade, faz-se necessário a diferenciação entre outras patologias e reações adversas a medicamentos.

Palavras-chave: Infecções por Coronavírus; Pele; Manifestações Cutâneas.

¹ Graduanda de Medicina, Universidade Tiradentes, Aracaju, SE 49032-490, Brasil

* E-mail de correspondência: ribeiro.tatiana@gmail.com

² Graduanda de Medicina, Universidade Tiradentes, Aracaju, SE 49032-490, Brasil

³ Graduando de Medicina, Universidade Federal de Sergipe, São Cristóvão, SE 49100-000, Brasil

⁴ Graduanda de Medicina, Universidade Tiradentes, Aracaju, SE 49032-490, Brasil

⁵ Graduando de Medicina, Universidade Federal de Sergipe, Lagarto, SE 49400-000, Brasil

⁶ Graduando de Medicina, Universidade Tiradentes, Aracaju, SE 49032-490, Brasil

⁷ Graduanda de Medicina, Universidade Tiradentes, Aracaju, SE 49032-490, Brasil

⁸ Graduanda de Medicina, Universidade Tiradentes, Aracaju, SE 49032-490, Brasil

⁹ Enfermeira, Especialista em Gestão Hospitalar e Administração da Saúde, Doutoranda em Saúde e Ambiente, Universidade Tiradentes, Aracaju, SE 49032-490, Brasil

ABSTRACT

Objective: To carry out a bibliographic review on the main dermatological manifestations associated with coronavirus disease 2019 (COVID-19). **Methodology:** This is a review of the literature based on the search for the descriptors “cutaneous manifestations” and “COVID-19”, using the Boolean operator and and or, in the Scientific Electronic Library Online (SciELO), Latin Literature databases -American and Caribbean Health Sciences (LILACS), Medical Literature Analysis and Retrieval System online (MEDLINE) and PubMed. The initial search returned 78 results, of which 29 were selected for reading in full and, of these, 13 made up the final sample. **Bibliographic review:** Skin lesions in patients confirmed with COVID-19 are being increasingly reported in the literature. There is an extensive variety of skin findings and, therefore, some classifications have already been proposed in order to better categorize them. The identification of these lesions can help the recognition of COVID-19 in patients with a lack of symptoms. **Final considerations:** The manifestations associated with COVID-19 are diverse and often unspecific. In view of this reality, it is necessary to differentiate between other pathologies and adverse reactions to medications. **Keywords:** Coronavirus infections; Skin; Skin Manifestations.

1 INTRODUÇÃO

Em meados de dezembro de 2019, em Wuhan, província da China, foi identificado um novo vírus causador de uma pneumonia infecciosa aguda, o vírus SARS-CoV-2. Essa nova patologia foi denominada de doença coronavírus 2019 (COVID-19) que rapidamente espalhou-se pelo mundo (YUKI; FUJIOGI; KOUTSOGIANNAKI, 2020). Em 11 de março de 2020, foi caracterizada como pandemia segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) com 41.257 infectados e 1.381 mortes (WHO, 2020).

O COVID-19 é capaz de afetar diversos sistemas orgânicos, devido à essa característica, o espectro clínico manifestado é variado. Os sintomas mais frequentes incluem a via respiratória, como febre, tosse seca e dispneia, pacientes mais graves podem desenvolver o desconforto respiratório agudo e evoluir para a falência de múltiplos órgãos (ROMAGNOLI et al., 2020). Porém, estudos têm mostrado que a infecção pelo SARS-CoV-2, também podem incluir a pele, desencadeando diversas manifestações dermatológicas inespecíficas (FREEMAN et al., 2020). As principais erupções descritas na literatura são erupção cutânea maculopapular, urticária, vesícula, petéquia/púrpura, frieira, livedo e isquemia distal (GOTTLIEB; LONG, 2020).

A incidência dessas manifestações em casos confirmados de COVID-19 é incerta (CARRASCOSA et al., 2020). Frequentemente, as lesões na pele são sub-reconhecidas, devido à baixa especificidade dos achados, a falta de equipamentos de proteção individual para uma avaliação adequada, a escassez de consultas com

dermatologistas e a carência de estudos anatomopatológicos (FERNANDEZ-NIETO et al., 2020). Entretanto, é de suma importância que os profissionais da saúde possuam conhecimento sobre o tema, uma vez que as manifestações cutâneas podem auxiliar no reconhecimento da doença em pacientes paucissintomáticos, além de predizer o prognóstico (GALVÁN CASAS et al., 2020). Portanto, o presente estudo tem como objetivo realizar uma revisão narrativa sobre as principais manifestações dermatológicas associadas a COVID-19.

2 METODOLOGIA

O levantamento bibliográfico para composição da amostra foi realizado nas bases de dados *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), *Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde* (LILACS), *Medical Literature Analysis and Retrieval System online* (MEDLINE) e PubMed. Foram utilizados os descritores, empregando o operador booleano and e or na associação entre os seguintes descritores: “cutaneous manifestations” e “COVID-19”.

As plataformas LILACS, MEDLINE e SciELO não obtiveram resultados. No PubMed, foram obtidos 78 resultados, sendo 29 classificados para a leitura na íntegra e 13 selecionados para formulação do artigo. Para essa triagem foram utilizados como critérios de inclusão, artigo original, disponível na íntegra para livre acesso, realizados em humanos, publicados em periódicos nacionais e internacionais, publicados em 2020 nos idiomas português, inglês e/ou espanhol. Foram excluídos artigos sem relação com o objetivo do estudo, dissertações, teses e trabalhos de conclusão de curso.

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1 Fisiopatologia do COVID-19 na pele

O SARS-CoV-2 é um vírus de RNA de fita simples que é transmitido de pessoa para pessoa através de gotículas do trato respiratório expelidas tosse, espirro e/ou por meio de secreções respiratórias e/ou pelo contato direto (ROMAGNOLI et al., 2020). A entrada do vírus nas células é mediada pelo receptor da enzima conversora da angiotensina 2 (ACE2), uma proteína de membrana encontrada em diversos órgãos, mas com expressão alvo nas células alveolar tipo 2 no pulmão (CARRASCOSA et al., 2020).

Após a infecção inicial, o vírus começa a se proliferar com mecanismos pouco conhecidos. Como resposta inflamatória inicial, haverá vasodilatação, aumento da permeabilidade endotelial e recrutamento de leucócitos. Em alguns pacientes, essa resposta imune inflamatória exacerba-se cada vez mais, liberando excessivamente citocinas (IL-6, IL-2, IL-7), fator de necrose tumoral, fator estimulador de colônia de granulócitos (G-CSF) entre outros substratos inflamatórios no plasma sanguíneo (ROMAGNOLI et al., 2020; YUKI; FUJIOGI; KOUTSOGIANNAKI, 2020). Nessa fase mais grave, a taxa de mortalidade se eleva, uma vez que a reação inflamatória desregulada acarreta em efeitos deletérios ao organismo como lesão de múltiplos órgãos e vasculopatia. A vasculopatia é caracterizada pela disfunção endotelial e consequentemente ativa a via de coagulação podendo explicar a elevação dos níveis de D-dímero e formação de trombos (CRIADO et al., 2020; MAWHIRT; FRANKEL; DIAZ, 2020).

As manifestações dermatológicas em pacientes com COVID-19 são classificadas segundo sua fisiopatologia, apresentando dois grupos principais: (1) exantemas virais como resposta imune aos nucleotídeos virais; (2) consequências sistêmicas da SARS-CoV-2, como vasculopatia ou lesões micro-trombóticas (MAWHIRT; FRANKEL; DIAZ, 2020).

No primeiro grupo, as manifestações como erupções cutâneas maculopapulares, urticária, angioedema, eritema multiforme e erupções vesiculares são classificadas como exantemas virais. Essas apresentações são ocasionadas pela ativação de citocinas que estimulam células inflamatórias localizadas nas camadas da pele como mastócitos, linfócitos, células dendríticas, macrófagos e polimorfonucleares para combater nucleotídeos virais (SUCHONWANIT; LEERUNYAKUL; KOSITKULJON, 2020). Ademais, as lesões pápulos-vesiculares e vesiculares podem ocorrer através do efeito citopático direto da infecção do SARS-CoV-2 com as células dérmicas e epidérmicas, uma vez que a pele é um dos órgãos que apresenta o receptor da enzima conversora da angiotensina 2 (ACE2) (CRIADO et al., 2020).

No segundo grupo, são incluídas manifestações como lesões acrais semelhantes à frieira, livedos e lesões purpúricas. Sua patogênese está associada a lesão microvascular, estado pró-trombótico e liberação desregulada de citocinas, sendo as principais associadas a microangiopatia dos interferons tipo 1 (SUCHONWANIT; LEERUNYAKUL; KOSITKULJON, 2020). Possíveis complicações decorrentes dessa lesão vascular ocasionam o desenvolvimento de isquemia distal e necrose.

3.2 Incidência das manifestações dermatológicas

Estudos realizados no início da pandemia consideraram as manifestações cutâneas como sinal infrequente, sendo relatadas em apenas 0,2% dos pacientes (GUAN et al., 2020). Entretanto, esses resultados podem estar condicionados a outros fatores, como a escassez de dermatologistas na participação no combate do COVID-19 no início do surto (CARRASCOSA et al., 2020). Outro fator importante a ser considerado é a dificuldade para colher amostras e imagens das lesões por conta das medidas rigorosas de isolamento e de proteção, sendo esse último agravado pela falta de equipamentos de proteção individual que ocorreu no início da pandemia (FERNANDEZ-NIETO et al., 2020). Em virtude desse novo cenário gerado pela infecção do SARS-CoV-2 e das tentativas de diminuir tais barreiras, foram propostas soluções como a utilização de sacolas transparentes no transporte do equipamento fotográfico e nos materiais necessários na utilização das biópsias (CARRASCOSA et al., 2020).

Um outro estudo, realizado na Itália, observou manifestações cutâneas em 20,4% de um grupo de 88 pacientes com COVID-19. No entanto, o estudo foi feito por um dermatologista, visando analisar especificamente o envolvimento cutâneo em pacientes confirmados com infecção pelo SARS-CoV-2 (RECALCATI, 2020). Diante do exposto, é notório que a real incidência das manifestações cutâneas ainda permanece indefinida.

3.3 Importância do diagnóstico e prognóstico das manifestações dermatológicas

As manifestações cutâneas associadas ao COVID-19 são complexas e heterogêneas (RECALCATI, 2020). Galván Casas et al. (2020) categorizou as lesões cutâneas de COVID-19 de acordo com padrões clínicos em cinco tipos: (a) áreas acrais de eritema com vesículas ou pústulas (pseudoquilblain); (b) outras erupções vesiculares; (c) lesões urticariformes; (d) erupções maculopapulares; e (e) livedo ou necrose.

Suchonwanit et al. (2020) propuseram que as manifestações cutâneas em COVID-19 podem ser classificadas em duas formas principais de acordo com seus patomecanismos: (a) características clínicas que indicam exantemas virais e (b) lesões cutâneas relacionadas à vasculopatia, especialmente vasculite e vasculopatia trombótica.

No entanto, nem todas as características cutâneas descritas fornecem características para o diagnóstico e prognóstico. Achados como exantemas foram associados à COVID-19, entretanto, os estudos até então publicados, não revelaram correlação com a gravidade da doença (SUCHONWANIT; LEERUNYAKUL;

KOSITKULJON, 2020). Tais lesões são caracterizadas por achados cutâneos geralmente leves e autolimitados sem necessidade de terapia específica (GIORGI et al., 2020).

Apenas as lesões cutâneas relacionadas à vasculopatia têm valor prognóstico, indicando complicações da COVID-19. Postula-se que a detecção precoce de sinais cutâneos graves possa melhorar os resultados dos pacientes (SUCHONWANIT; LEERUNYAKUL; KOSITKULJON, 2020). Os achados relacionados à vasculopatia foram descritos em pacientes com diversas gravidades de COVID-19, dessa forma pode-se inferir que o grau de gravidade esteja relacionado ao grau de tromboembolismo. Logo, a manifestação menos grave da COVID-19 associa-se a trombose de baixo grau com a apresentação cutânea de pseudo-frieira, seguido de livedos transitórios. Já manifestação mais grave da doença, associa-se com grau maior de tromboembolismo e é representada por achados como livedo recemoso, púrpura retiforme, isquemia e necrose (DANESHGARAN; DUBIN; GOULD, 2020; SUCHONWANIT; LEERUNYAKUL; KOSITKULJON, 2020).

Assim, quando há presença de pseudo-frieira, além de auxiliar no diagnóstico da COVID-19, indica uma doença menos grave com prognóstico bom em pacientes com sintomas brandos ou em assintomáticos. Ao contrário do que se observa quando há presença de livedo, púrpura retiforme, acrocianose e gangrena seca, sendo observados em pacientes mais críticos com estado de hipercoagulabilidade sistêmica estabelecida e com um prognóstico pior. SUCHONWANIT; LEERUNYAKUL; KOSITKULJON, 2020).

Os achados cutâneos não podem ser negligenciados, devem ser considerados diante de casos de COVID-19. Há necessidade de avaliar a presença de outros sintomas e sinais, correlacionar com testes laboratoriais e identificar algum agente causador (FREEMAN et al., 2020). Diversas doenças e reações medicamentosas podem manifestar o padrão dermatológico da COVID-19. Entretanto, o reconhecimento dessas lesões é importante, uma vez que podem auxiliar os médicos no reconhecimento da doença, principalmente, em pacientes paucissintomáticos, que não apresentam sintomas ou apresentam sinais inexpressivos (GALVÁN CASAS et al., 2020). Assim, é de grande valia para o controle epidemiológico, principalmente em áreas onde os testes diagnósticos são escassos (GALVÁN CASAS et al., 2020).

3.4 Principais manifestações dermatológicas

Os achados dermatológicos são diversos e podem envolver uma ou várias regiões do corpo de acordo com sua morfologia, onde o tronco é a localização corporal mais acometida (RECALCATI, 2020). Sintomas associados podem estar presentes, sendo o prurido e a ardência os mais relatados (DANESHGARAN; DUBIN; GOULD, 2020; FREEMAN et al., 2020). Ainda não há consenso a respeito das apresentações clínicas cutâneas, que podem manifestar-se antes ou após outros sintomas (GOTTLIEB; LONG, 2020). Em um estudo realizado com 171 pacientes confirmados com COVID-19, demonstrou que cerca de 64% das lesões ocorreram após, e em 15% concomitantemente ao desenvolvimento de outros sintomas de COVID-19. Apenas 12% das lesões na pele, apareceram antes do demais sintomas (FREEMAN et al., 2020).

A predominância das manifestações varia a depender do estudo, sem haver um consenso da manifestação mais frequente. A seguir, são descritas as principais manifestações dermatológicas.

3.4.1 Lesões Acrais

Os achados dermatológicos relacionam-se com eritema e edema. Áreas de mácula, pápula, placas, nódulos e púrpura são incluídas neste grupo. Tais lesões são frequentemente descritas e são consideradas como os achados de pele mais característicos do COVID-19, correspondendo a 19% das lesões no estudo feito por Galván Casas et al. (2020) e 40,4% no estudo de Guilia Daneshgaran et al. (2020).

As lesões acrais foram mais vistas em pacientes adolescentes e adultos jovens, com doença leve ou em indivíduos assintomáticos. Em geral, têm acometimento assimétrico e duração de cerca de 13 dias. Comumente desenvolvem-se após os sintomas do COVID-19 e os sintomas associados mais comuns são prurido e ardência (CARRASCOSA et al., 2020; GALVÁN CASAS et al., 2020). Postula-se dois padrões possíveis: as lesões pseudo-frieira e o padrão semelhante ao eritema multiforme.

A lesão pseudo-frieira é o padrão mais comum, ocorrendo em 70% dos casos de lesões acrais (CARRASCOSA et al., 2020; GALVÁN CASAS et al., 2020). É caracterizado pela presença de máculas ou pápulas eritematosas, medindo cerca de um milímetro de tamanho com borda bem definida, acomete principalmente a região distal dos dedos dos pés (82%) e das mãos (32%) (FREEMAN et al., 2020), todavia, pode manifestar-se com acometimento completo do dedo. Ademais, podem ser

acompanhadas por lesões na região palmar e plantar. Em sua evolução, vesículas, pústulas e crostas podem desenvolver-se (DANESHGARAN; DUBIN; GOULD, 2020).

O padrão semelhante ao eritema multiforme ocorre em 30% dos casos de lesões acraais (CARRASCOSA et al., 2020) e 3,7% em todas as lesões (DANESHGARAN; DUBIN; GOULD, 2020), desenvolve, principalmente, em crianças e são caracterizadas com máculas e pápulas confluentes. Pode acometer áreas extensoras como cotovelos e calcanhares além das palmas das mãos (CARRASCOSA et al., 2020; GALVÁN CASAS et al., 2020).

3.4.2 Lesões vesiculares

As lesões vesiculares são responsáveis por 9% a 13% dos achados cutâneos associados ao COVID-19 (CARRASCOSA et al., 2020; DANESHGARAN; DUBIN; GOULD, 2020). São caracterizadas por erupções vesiculares com conteúdo líquido e, muitas vezes, apresentam base eritemato, sendo lesões monomórficas com acometimento difuso e extenso (FERNANDEZ-NIETO et al., 2020). Sua localização principal é o tronco, seguido dos membros, excepcionalmente, as lesões vesiculares podem apresentar conteúdo hemorrágico e ter um acometimento mucoso e facial (GALVÁN CASAS et al., 2020). O perfil epidemiológico abrange pessoas com idade entre 30-40 anos (MARZANO et al., 2020). A duração média é cerca de 11 dias e, quando há, os sintomas associados mais comuns são prurido e ardência. Assim como as lesões acraais, as lesões vesiculares também se desenvolvem após os demais sintomas do COVID-19, entretanto, o aparecimento das vesículas é precoce, acontecendo após 3 dias do início dos outros sintomas (CARRASCOSA et al., 2020).

3.4.3 Erupção Urticariforme

A erupção cutânea urticariforme é responsável por 19% das manifestações dermatológicas ocasionadas pela COVID-19 (DANESHGARAN; DUBIN; GOULD, 2020). É caracterizada pela presença de pápulas ou placas eritematosas, inchadas e agudas, geralmente associadas a prurido (92%) (GOTTLIEB; LONG, 2020). A localização predominantemente acometida é o tronco, seguido da face e das mãos. Em geral, manifesta-se de forma simétrica e tem duração de cerca de 7 dias. A faixa etária mais acometida é adultos de meia idade, com idade entre 40-50 anos e ocorre concomitante a outros sintomas não cutâneos (CARRASCOSA et al., 2020; CASAS et al., 2020; GOTTLIEB; LONG, 2020).

3.4.4 *Erupção maculopapular*

A erupção macular corresponde a um grupo heterogêneo de erupção cutânea. Dada a dificuldade de subclassificação, foram postas em um único grupo. É caracterizada por máculas eritematosas que podem apresentar infiltração por pápulas, em geral, em suas extremidades, e/ou coberta por grandes placas, e/ou presença de petéquias, e/ou púrpuras puntiformes ou em áreas extensas. O perfil demográfico mais acometido são adultos de meia idade, com idade entre 30-50 anos. Também representa uma das manifestações mais comuns associadas à COVID-19, sendo identificada em 47% das lesões no estudo Galván Casas et al. (2020) e em cerca de 17% no estudo Daneshgara et al. (2020). Frequentemente desenvolve-se simultaneamente aos sintomas não cutâneos da COVID-19 (GOTTLIEB; LONG, 2020).

3.4.5 *Livedos e necrose*

São os achados cutâneos menos frequentes, correspondendo de 4% a 6% das lesões cutâneas ocasionadas pela COVID-19 (CARRASCOSA et al., 2020; DANESHGARAN; DUBIN; GOULD, 2020). São caracterizadas pela oclusão vascular e isquemia acral desenvolvidas pelo distúrbio de coagulação causado pelo SARS-CoV-2 (SUCHONWANIT; LEERUNYAKUL; KOSITKULJON, 2020). Nesse grupo, diferentes graus de lesão podem manifestar-se, variando desde a presença de livedos ao desenvolvimento púrpura retiforme e necrose. Os livedos são caracterizados por uma teia violácea formada difusamente semelhante a uma rede, já a necrose é considerada uma das complicações mais grave da isquemia distal (GOTTLIEB; LONG, 2020). É observado nesses casos a presença de cianose dos dedos das mãos e pés, bolhas na pele, gangrena seca, pápulas vermelhas e roxas (GIORGI et al., 2020). A presença de livedo sugere uma doença mais grave, com taxa de mortalidade chegando a 10% (GOTTLIEB; LONG, 2020). Acometem, principalmente, pessoas mais velhas, com comorbidades prévias, predominando a região acral, tais achados surgem concomitante a outros sintomas não cutâneos como dor e queimação (CARRASCOSA et al., 2020; GALVÁN CASAS et al., 2020).

3.5 Diagnóstico diferencial das manifestações cutâneas

Ainda não há uma terapia direcionada para o combate do SARS-CoV-2, sendo assim, várias medicações estão sendo postas em teste. Por isso, os pacientes com COVID-19 são mais propensos a ter risco aumentado de reações adversas a

medicamentos e interações do seu tratamento (SUCHONWANIT; LEERUNYAKUL; KOSITKULJON, 2020). Diante dessa realidade, as reações cutâneas secundárias a drogas podem surgir durante todo o curso da doença, fazendo-se necessário que os profissionais da saúde fiquem atentos e identifiquem pistas que apoiem uma causa viral ou causa medicamentosa.

As principais opções terapêuticas utilizadas no tratamento da COVID-19 são hidroxicloroquina/cloroquina, lopinavir/ritonavir, corticosteróides e tocilizumab. Estudos realizados com Hidroxicloroquina/Cloroquina, Lopinavir/Ritonavir e Tocilizumab demonstraram falta de eficácia, sendo, os corticosteróides benéficos contra a COVID-19 em pacientes em casos mais graves (SALINAS, 2020).

Apesar disso, é senso comum a utilização de alguns desses medicamentos de forma rotineira por parte da população e comunidade médica. Por isso, as principais manifestações cutâneas de cada droga são apresentadas, uma vez que a identificação de uma associação ou agente causador pode ser crucial na diferenciação de achados cutâneos da COVID-19. Manifestações dermatológicas descritas são classificadas em eventos comuns, menos comuns e raros, em sua maioria, as erupções cutâneas ocasionadas por essas drogas são efeitos adversos raros.

A hidroxicloroquina/cloroquina apresenta como manifestações dermatológicas comuns, coceira e queda de cabelo. Em relação às manifestações dermatológicas menos comuns, destacam-se erupção cutânea morbiliforme, eritrodermia, dermatite esfoliativa, urticária, erupção eczematosa e eritema anular centrifugado. Como manifestação dermatológica rara, ressalta-se pustulose exantemática generalizada aguda (SUCHONWANIT; LEERUNYAKUL; KOSITKULJON, 2020).

Lopinavir/ritonavir relata como manifestação dermatológica a erupção cutânea morbiliforme. Já em relação às manifestações dermatológicas raras, cita-se a pustulose exantemática generalizada aguda. Corticoesteróides apresentam como manifestação dermatológica erupção acneiforme, telangiectasia, petéquias, estrias, atrofia da pele e hirsutismo. A manifestação dermatológica menos comum da Tocilizumab, a anafilaxia. Em relação às manifestações mais raras apresenta a erupção cutânea morbiliforme, eritrodermia e vasculite leucocitoclástica (SUCHONWANIT; LEERUNYAKUL; KOSITKULJON, 2020).

Além disso, decorrente da miríade de tipos de manifestações associadas à COVID-19, diversas outras doenças podem e devem ser postas como diagnósticos diferenciais. No estudo de Galván Casas et al. (2020) demonstrou um aumento do

número de casos de herpes-zóster em pacientes com COVID-19 (GALVÁN CASAS et al., 2020). Assim, pode haver reativação de microorganismos em latência que promovam manifestações dermatológicas, por isso, faz-se necessária avaliação detalhada, principalmente, em achados exantemáticos associados à COVID-19.

A erupção maculopapular, uma das principais manifestações em pacientes com COVID-19, tem como diagnóstico diferencial sífilis secundária, reação adversa a medicamentos e infecções da infância como sarampo, escarlatina e rubéola. A erupção urticariforme tem-se como um dos principais diagnósticos diferenciais a reação alérgica, anafilaxia e urticária crônica. Como diagnósticos diferenciais principais das lesões vesiculares destaca-se herpes zoster, varicela e herpes simples (GOTTLIEB; LONG, 2020). Vale relembrar que as lesões vesiculares associadas à COVID-19 apresentam com um padrão monomórfico, em contraste ao padrão apresentado da varicela que apresenta padrão polimórfico (CARRASCOSA et al., 2020).

Em relação aos achados dermatológicos relacionados à vasculopatia, os principais diagnósticos diferenciais envolvem patologias autoimunes ou idiopáticas. As petéquias e púrpuras identificam-se como diagnóstico diferencial trombocitopenia, lúpus eritematoso sistêmico (LES), coagulação intravascular disseminada (CIVD) e leucemia. A pseudo-frieira apresenta como diagnósticos diferenciais o LES, doença de Buerger, esclerose sistêmica e Fenômeno de Raynaud. O livedo racemoso cita a Síndrome do anticorpo antifosfolípídeo (SAF), síndrome de Sneddon, crioglobulinemia, mieloma múltiplo, CIVD, entre vários outros, como diagnóstico diferencial (GOTTLIEB; LONG, 2020).

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A verdadeira incidência das manifestações dermatológicas ainda é incerta, entretanto, elas estão sendo cada vez mais relatadas na literatura. O que pode ser explicado pela maior atenção dos médicos para as lesões na pele, além de estarem mais aptos na avaliação das mesmas com adequação dos instrumentos necessários.

Em relação à apresentação das manifestações, são caracterizadas por terem uma grande variedade. As mais descritas são erupção cutânea maculopapular, urticária, vesícula, petéquia/púrpura, frieira, livedo e isquemia distal. As lesões que a fisiopatologia se relaciona com a vasculopatia e exacerbação da resposta imune, como lesões acrais semelhantes à frieira, vasculites e lesões purpúricas têm valor prognóstico, sendo detectadas em casos mais graves. As lesões exantemáticas como erupções

cutâneas maculopapulares, urticária, angioedema, eritema multiforme e erupções vesiculares são inespecíficas e parecem não ter relação com o prognóstico. Ademais, é necessário fazer diagnóstico diferencial com outras patologias e lesões decorrentes de reação adversa a medicamentos.

Mais estudos são imprescindíveis para a complementação do tema. No entanto, o conhecimento acerca da identificação de lesões dermatológicas podem ser úteis na identificação de pacientes COVID-19, além de ser importante para prever o prognóstico durante a evolução da doença em cada indivíduo.

REFERÊNCIAS

CARRASCOSA, J. M. et al. Cutaneous Manifestations in the Context of SARS-CoV-2 Infection (COVID-19). **Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition)**, 2020.

CRIADO, Paulo Ricardo et al. Are the cutaneous manifestations during or due to SARS-CoV-2 infection/COVID-19 frequent or not? Revision of possible pathophysiologic mechanisms. **Inflammation Research**, p. 1, 2020.

DANESHGARAN, Giulia; DUBIN, Danielle P.; GOULD, Daniel J. Cutaneous manifestations of COVID-19: an evidence-based review. **American Journal of Clinical Dermatology**, p. 1-13, 2020.

GIORGI, Vincenzo et al. Cutaneous manifestations related to coronavirus disease 2019 (COVID-19): A prospective study from China and Italy. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 83, n. 2, p. 674-675, 2020.

FERNANDEZ-NIETO, D. et al. Comment on: Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. Safety concerns of clinical images and skin biopsies. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, 2020.

FREEMAN, Esther E. et al. Pernio-like skin lesions associated with COVID-19: a case series of 318 patients from 8 countries. **Journal of the American Academy of Dermatology**, 2020.

GALVÁN CASAS, C. et al. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. **British Journal of Dermatology**, v. 183, n. 1, p. 71-77, 2020.

GIORGI, Vincenzo et al. Cutaneous manifestations related to coronavirus disease 2019 (COVID-19): A prospective study from China and Italy. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 83, n. 2, p. 674-675, 2020.

GOTTLIEB, Michael; LONG, Brit. Dermatologic manifestations and complications of COVID-19. **The American Journal of Emergency Medicine**, 2020.

GUAN, Wei-jie et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. **New England journal of medicine**, v. 382, n. 18, p. 1708-1720, 2020.

MARZANO, Angelo Valerio et al. Varicella-like exanthem as a specific COVID-19-associated skin manifestation: Multicenter case series of 22 patients. **Journal of the American Academy of Dermatology**, 2020.

MAWHIRT, Stephanie L.; FRANKEL, David; DIAZ, Althea Marie. Cutaneous Manifestations in Adult Patients with COVID-19 and Dermatologic Conditions Related to the COVID-19 Pandemic in Health Care Workers. **Current allergy and asthma reports**, v. 20, n. 12, p. 1-13, 2020.

RECALCATI, S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, 2020.

ROMAGNOLI, Stefano et al. SARS-CoV-2 and COVID-19: From the Bench to the Bedside. **Physiological reviews**, v. 100, n. 4, p. 1455, 2020.

SALINAS, Mauricio. Corticosteroids treatment for COVID-19. **Revista Medica de Chile**, v. 148, n. 7, 2020.

SUCHONWANIT, Poonkiat; LEERUNYAKUL, Kanchana; KOSITKULJORN, Chaninan. Diagnostic and prognostic values of cutaneous manifestations in COVID-19. **Dermatologic Therapy**, 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): situation report, 51. 2020

YUKI, Koichi; FUJIOGI, Miho; KOUTSOGIANNAKI, Sophia. COVID-19 pathophysiology: A review. **Clinical immunology**, p. 108427, 2020.

DOENÇAS REUMATOLÓGICAS: O QUE ESPERAR DO PÓS-COVID-19? RHEUMATOLOGICAL DISEASES: WHAT TO EXPECT FROM POST- COVID-19?

Déborah Esteves Carvalho¹

Cristóvão Almeida Barros²

Tatiana Martins Araújo Ribeiro³

José Bento dos Santos⁴

Manuelli Antunes da Silva⁵

Carlos Alberto Góis Barreto⁶

Mellyne Henriques Guerra⁷

Ana Caroline Gusmão de Matos⁸

Carla Viviane Freitas de Jesus⁹

RESUMO

Objetivo: Realizar uma revisão narrativa a cerca das manifestações clínicas associadas as doenças reumatológicas e a COVID-19, de forma a analisar a infecção pelo SARS-CoV-2 como fator predisponente para o surgimento de doenças reumatológicas.

Revisão Bibliográfica: Ao longo dos anos, as infecções virais ganharam seu espaço na etiopatogenia das doenças reumatológicas. Com o surgimento da COVID-19 foi observado aumento na incidência de determinadas doenças autoimunes associadas a infecção pelo SARS-CoV-2, principalmente, a doença de Kawasaki (DK). Além desta, através do conhecimento da fisiopatogenia da COVID-19, estudos recentes tentam identificar associações entre a doença Coronavírus e o desenvolvimento da Artrite Reumatóide. **Considerações Finais:** As semelhanças clínicas e etiopatogênicas entre as doenças autoimunes e a COVID-19 são diversas. A partir desse conhecimento e do histórico envolvendo as infecções virais e as patologias reumatológicas, faz-se necessário entender a capacidade dessas doenças coexistirem, como também, do SARS-CoV-2 desencadear doenças reumáticas.

Palavras chaves: Coronavírus; Reumatologia; Virose.

ABSTRACT

Objective: Perform a narrative review about the clinical manifestations associated with rheumatic diseases and COVID-19, in order to analyze the infection by SARS-CoV-2 as a predisposing factor for the appearance of rheumatic diseases. **Bibliographic Review:** Over the years, viral infections have gained space in the etiopathogenesis of rheumatological diseases. With the appearance of COVID-19, an increase in the incidence of certain autoimmune diseases associated with SARS-CoV-2 infection was

¹ Graduanda de Medicina, Universidade Tiradentes, Aracaju, SE 49032-490, Brasil

* E-mail de correspondência: deborah.escv@gmail.com

² Graduando de Medicina, Universidade Tiradentes, Aracaju, SE 49032-490, Brasil

³ Graduanda de Medicina, Universidade Tiradentes, Aracaju, SE 49032-490, Brasil

⁴ Graduando de Medicina, Universidade Federal de Sergipe, Lagarto, SE 49400-000, Brasil

⁵ Graduanda de Medicina, Universidade Tiradentes, Aracaju, SE 49032-490, Brasil

⁶ Graduando de Medicina, Universidade Federal de Sergipe, São Cristóvão, SE 49100-000, Brasil

⁷ Graduanda de Medicina, Universidade Tiradentes, Aracaju, SE 49032-490, Brasil

⁸ Graduanda de Medicina, Universidade Tiradentes, Aracaju, SE 49032-490, Brasil

⁹ Enfermeira, Especialista em Gestão Hospitalar e Administração da Saúde, Doutoranda em Saúde e Ambiente, Universidade Tiradentes, Aracaju, SE 49032-490, Brasil

observed, mainly Kawasaki disease (DK). In addition to this, through the knowledge of the pathophysiology of COVID-19, recent studies attempt to identify associations between Coronavirus disease and the development of Rheumatoid Arthritis. **Final Considerations:** The clinical and etiopathogenic similarities between autoimmune diseases and COVID-19 are diverse. From this knowledge and the history involving viral infections and rheumatological pathologies, it is necessary to understand the capacity of these diseases to coexist, as well as SARS-CoV-2 to trigger rheumatic diseases.

Keywords: Coronavirus; Rheumatology; Viruses.

1 INTRODUÇÃO

Um paciente com síndrome respiratória grave, de origem desconhecida, originado na cidade de Wuhan, na China, viria a ser o primeiro caso da nova infecção pelo coronavírus, o SARS-COV-2 (SHARMA et al., 2020). Em março de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) definiu a doença coronavírus 2019 (COVID-19) como uma pandemia. Nas últimas 2 décadas, ocorreram dois grandes surtos desse vírus, SARS-CoV em 2002 e MERS-CoV em 2012 (RABAAN et al., 2020). O SARS-CoV-2, responsável pela situação pandêmica, pertence à mesma família de vírus (*coronaviridae*) do SARS e do MERS-CoV, porém apresenta algumas diferenças clínicas e patogênicas (ZUMLA; HUI; PERLMAN, 2015).

O SARS-CoV-2 possui maior infectividade do que o MERS e o SARS-Cov, contudo, essa nova variante possui menor letalidade em comparação com as infecções anteriores (ZUMLA; HUI; PERLMAN, 2015). Devido a alta infectividade do SARS-CoV-2, os sistemas de saúde possuem progressiva possibilidade de superlotarem, o que trouxe alerta no mundo todo. Ainda assim, diante dos crescentes estudos populacionais, é sabido que a maioria dos pacientes com COVID-19 desenvolveram a forma leve ou moderada da doença (80%), e a minoria evoluiu para a forma grave e crítica (respectivamente, 13,9% e 6,1%) (LIMA, 2020). Os sintomas clínicos mais frequentes da infecção são febre (77,4 a 98,6%), tosse (59,4 a 81,8%), fadiga (38,1 a 69,6%), dispneia (3,2 a 55,0%), produção de expectoração (28,2 a 56,5%) e cefaleia (6,5 a 33,9%) (GE et al., 2020). Além disso, distúrbios musculoesqueléticos podem desenvolver durante infecções por coronavírus, assim como em outras infecções respiratórias, nos casos de COVID-19, observou-se a presença de artralgia (dor articular) e mialgia (dor muscular) em, respectivamente, 15% e 44% dos casos (SCHETT et al., 2020).

Ao abordar o tema das doenças reumatológicas, observa-se a grande variedade de fatores que podem estar associados a evolução de artralgia e mialgia, são os

chamados Triggers ou gatilhos (SHOENFELD; ISENBERG, 1989). Dentre esses, os principais associados à artralgia (sintoma) e a artrite (doença), autolimitada ou prolongada, são as infecções virais, as quais desencadeiam processos fisiopatológicos que corroboram para o seu surgimento. (ARLEEVSKAYA et al., 2017). A pandemia pelo SARS-CoV-2 desencadeou diversos questionamentos no mundo da ciência, além de despertar preocupações e desafios no mundo das doenças reumáticas, tanto para médicos, pesquisadores, como também para os pacientes.

Portanto, o presente estudo objetivou realizar uma revisão narrativa a cerca das manifestações clínicas associadas as doenças reumatológicas e a COVID-19, de forma a analisar a infecção pelo SARS-CoV-2 como fator predisponente para o surgimento de doenças reumatológicas.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Fisiopatologia da COVID-19, semelhança alvéolo-sinóvia

Assim como ocorre na infecção por SARS-CoV, a Enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) é responsável por iniciar o mecanismo de infecção na COVID-19. A partir da ECA2, presente no epitélio das vias aéreas superiores, a proteína Spike uma das principais estruturas do vírus, consegue desencadear a infecção viral e promover sua endocitose no hospedeiro. A COVID-19 é conhecida por gerar uma resposta imunológica exacerbada, pois ativa rapidamente as células do sistema imunológico, especialmente em pacientes sintomáticos. Até o momento, sabe-se que os processos fisiopatológicos da infecção pelo SARS-CoV-2 envolvem uma cascata de mecanismos imunológicos, que merecem um olhar especial para as citocinas. Pacientes criticamente enfermos com COVID-19, frequentemente, demonstram características sugestivas de tempestade de citocinas, incluindo febre, alterações sugestivas nos achados de estudos laboratoriais (trombocitopenia, linfopenia, plaquetopenia, elevação do d-dímero, níveis elevados de ferritina e LDH) e Síndrome Respiratória Aguda Grave (SDRA) (SCHETT et al., 2020; SCHETT; STICHERLING; NEURATH, 2020; HENDERSON et al., 2020). A infecção leva à leucopenia com linfocitopenia acentuada, especialmente dos linfócitos TCD4. Pacientes que desenvolvem essa condição apresentam níveis elevados de citocinas, com destaque para TNF, IL-17, IL-1 β , IL-8, IL-6 e GM-CSF, além de quimiocinas, que tendem a aumentarem com a evolução para um quadro crítico. Essas considerações evidenciam a necessidade de monitoramento aos

pacientes hospitalizados com COVID-19, devido a probabilidade de ocorrência da tempestade de citocinas (SCHETT et al., 2020; SCHETT; STICHERLING; NEURATH, 2020; HENDERSON et al., 2020).

O padrão de citocinas inflamatórias, a exacerbação da resposta imunológica, e a destruição tecidual são processos imunológicos que guardam sua semelhança entre a AR e a COVID-19. Um adendo importante deve ser feito em relação ao sítio alvo do ataque imunológico, a infecção pelo SARS-COV-2 desencadeia danos, em maior parte, limitados ao pulmão, os quais são progressivamente destruídos, ao passo que na artrite reumatóide o alvo são as membranas sinoviais. As semelhanças entre o alvéolo na COVID-19 e a sinóvia na AR envolvem os mediadores imunológicos já mencionados. O SARS-CoV-2 estimula os macrófagos a aumentarem sua produção de IL-6 e TNF, o que desencadeia o acúmulo de neutrófilos e macrófagos nos alvéolos, e contribuindo para a destruição do tecido (SCHETT et al., 2020). Esse mesmo processo ocorre na AR, mas desencadeado por autoanticorpos, levando à destruição da sinóvia no lugar do alvéolo. Em destaque, há intenso envolvimento de IL-17 e GM-CSF, além das citocinas já citadas, responsáveis pelo efluxo de mediadores pró-inflamatórios, que ocorre tanto na COVID-19 quanto na AR (MCINNES; SCHETT, 2011). No entanto, nem todas as citocinas promovem os mesmos processos nessas duas doenças. As concentrações de IL-4, IL-9 e IL-13 são encontradas elevadas em pacientes com COVID-19, promovendo inflamação alveolar, em contrapartida, demonstraram atuar positivamente na AR. (RAUBER et al., 2017).

2.2 Semelhanças entre as doenças reumáticas e as infecções virais

As doenças reumáticas possuem origem multifatorial, fatores genéticos e ambientais são encontrados isolados ou associados ao desenvolvimento de diferentes patologias (ARLEEVSKAYA et al., 2017). Cada doença possui propriedades específicas, sejam genéticas ou ambientais, entre os fatores ambientais mais comuns podem ser citados o tabagismo, outros estressores brônquicos (por exemplo, sílica), periodontite, microbiota e infecções virais. A combinação da predisposição genética de um indivíduo com base nas mudanças ambientais desencadeia o desenvolvimento de certas doenças (JOO et al., 2019).

Dentre os mecanismos que favorecem o desenvolvimento de doenças reumáticas, os principais protagonistas são as infecções virais (ARLEEVSKAYA et al., 2017). As infecções virais são causa bem conhecida de artralgia aguda e artrite, com um

grande número de agentes causadores relatados (MARKS; MARKS, 2016). Esses sintomas podem ocorrer a partir de diversos vírus, entre os quais podemos citar Parvovírus B19, Hepatite B, Hepatite C, Alfavírus, Chikungunya e Coronavírus, os sintomas variam de acordo com o tipo viral. Observou-se que os pacientes infectados pelo coronavírus (SARS-COV-2, SARS-COV ou MERS) referiam artralgia e/ou mialgia com frequência, ao contrário das infecções por Hepatite B e Hepatite C, que apresentaram artrite limitada e artrite prolongada, respectivamente (SCHETT et al., 2020). As diferenças entre os casos de artrite puramente viral e AR devem ser analisadas com cautela, sendo fundamental observar o tempo de evolução dos sintomas, bem como o uso de imunossupressores.

2.3 Doenças autoimunes e os mecanismos das infecções virais

Assim como descrito anteriormente, as infecções virais desempenham papel fundamental no desenvolvimento de doenças autoimunes. Estudo realizado em pacientes sobreviventes de surtos virais, tais como influenza, Zika, Ebola e Chikungunya, mostrou que semanas a meses após a sua recuperação, desenvolveram um fenômeno de autoimunidade (SHAH et al., 2020). Os mecanismos pelos quais os vírus atuam nas doenças reumáticas variam desde mimetismo molecular, ativação por espectador, persistência do vírus latente até uma ativação imune persistente e rede neutrofílica (FUJINAMI et al., 2006). Tem-se observado um aumento na incidência de doenças autoimunes pós-COVID-19, dentre os relatos mais recentes, destacam-se a doença de Kawasaki e a síndrome de Guillain-Barré (SHAH et al., 2020).

Os relatórios atuais mostram uma possível progressão da desregulação imunológica nos pacientes após a infecção pela COVID-19. Além da ocorrência de doenças como a doença de Kawasaki (DK), foram observadas alterações laboratoriais que sugerem essa desregulação a médio ou longo prazo, sendo elas: anticorpos antinucleares positivos, anticorpos antifosfolípidos e aumento no número do D-dímero (SHAH et al., 2020). Os mecanismos fisiopatológicos da infecção viral interrompem o processo de autotolerância, o que desencadeia um desequilíbrio imunológico, e no caso da COVID-19, podem desencadear as sintomatologias citadas anteriormente. Os principais são, mimetismo molecular (ocorre quando um antígeno viral imita um antígeno hospedeiro e ativa células T reativas cruzadas), ativação de espectador (nesse caso, observa-se a ativação de células T autorreativas como resultado da liberação de citocinas durante uma resposta imune direcionada ao vírus), ativação imunológica

persistente (o sistema não consegue eliminar o vírus, o que desencadeia um acúmulo persistente de antígenos virais que conduzem a proliferação imunológica), netose (o organismo cria um armadilha a base de neutrófilos, como uma grande teia, o que prende o microrganismo e combate a infecção, contudo, quando diante de uma netose sustentada, pode ocorrer a formação de inflamação e trombose) (SHAH et al., 2020; SMATTI et al., 2019; PAPAYANNOPOULOS, 2018; KIM; DESHPANDE KAISHA; ROUSE, 2005).

Todos esses conceitos, mostram as diferentes formas que o SARS-CoV-2 pode atuar no sistema imunológico, sendo considerado um fator desencadeante para diversas doenças reumáticas.

2.4 Doença de Kawasaki e a COVID-19, surgimento de uma nova doença?

Crianças infectadas pela COVID-19 representam uma pequena porcentagem no total de casos da doença, associados em maioria a forma leve. Nos Estados Unidos, 1,7% ocorreram em crianças com menos de 18 anos e no Brasil 8,4% dos casos de coronavírus foram em crianças menores de 19 anos. Além disso, a partir do levantamento dos relatórios das secretarias de saúde, foram observados oitocentos óbitos em crianças, o que corresponde a 0,7% dos óbitos relacionados a COVID-19 em território brasileiro (BIALEK et al., 2020; MARTINS-FILHO et al., 2020). Vários relatórios demonstram que a COVID-19 pode levar a doenças autoimunes e autoinflamatórias, como a doença de Kawasaki (DK). A DK é uma vasculite aguda de patogênese desconhecida que ocorre principalmente em crianças menores de 5 anos, a qual possui como principal fator desencadeante os agentes infecciosos, esses atuam como gatilho no desenvolvimento da doença, em 2020 a SARS-CoV-2 foi adicionada à lista dos possíveis fatores etiológicos. (GALEOTTI; BAYRY, 2020).

Em paralelo com a COVID-19, a DK foi associada a um aumento súbito de Síndrome Inflamatória Multissistêmica em Crianças (MICS), também conhecida por PIMS, que além disso inclui a síndrome do choque DK, síndrome do choque tóxico, miocardite e síndrome de ativação macrofágica (GALEOTTI; BAYRY, 2020; ASSESSMENT, 2020). Segundo relatórios globais, 230 casos de PIMS foram registrados em países da UE/EEE e no Reino Unido, na Itália houve um aumento de 30 vezes na incidência da doença de kawasaki, sendo relatados 10 pacientes com a doença e oito positivos para COVID-19 (VERDONI et al., 2020; ASSESSMENT, 2020). No entanto, de acordo com os registros mais recentes, os pacientes que desenvolveram DK,

positivos para COVID-19, apresentavam a forma incompleta e atípica da doença. Dentre as manifestações clínicas diferentes da doença clássica, a doença de Kawasaki associada à COVID-19 (KDCOIV19) possui ocorrência em crianças mais velhas e adolescentes, apresentação de sinais gastrointestinais e meningios, leucopenia com acentuada linfopenia, além disso, alguns relatórios registraram alta incidência de miocardite e envolvimento cardíaco (GALEOTTI; BAYRY, 2020). Diante desses dados, questionamentos relevantes surgem a respeito das respostas auto-imunes e auto-inflamatórias após a infecção grave pelo SARS-CoV-2.

2.5 Artrite Reumatoide, após a COVID-19

As infecções virais atuam como fatores desencadeantes não somente em síndromes agudas ou subagudas, mas também em doenças crônicas comuns, como a artrite reumatoide (AR) (PHILLIPS, 1997). Em todo o mundo, é reconhecido o surgimento de artrite associado a surtos epidêmicos de vírus, contudo, ainda que sabido de sua existência, faltam dados precisos acerca da incidência e prevalência desse tipo de artrite (MARKS; MARKS, 2016).

Os mecanismos pelos quais os vírus geram o processo de artrite ainda são mal compreendidos, todavia, sabe-se que existe uma forte influência imunológica central (CALABRESE; NAIDES, 2005). O processo de infecção viral direta pode desencadear uma indução ou amplificação da autoimunidade pelo vírus. Ao invadir uma articulação o patógeno desencadeia uma cascata de respostas inflamatórias, as quais podem variar desde efeitos líticos nos tecidos do hospedeiro, até a formação de imunocomplexos ou indução de citocinas inflamatórias (VASSILOPOULOS; CALABRESE, 2008). Os mecanismos pelos quais os vírus podem induzir a autoinflamação já foram discutidos em tópicos anteriores.

Ao longo dos anos, os cientistas procuram descobrir se existe uma associação entre a AR e as infecções virais. Vários estudos foram postos em debates e iniciados afim de comprovar essa premissa. Em estudo recente, realizado em 2019, foram analisados 24.117 casos de AR incidente, no qual as infecções virais foram associadas a um número aumentado de AR, dentre os vírus mais associados a esse quadro, o coronavírus apresenta-se entre os três principais. Dentre os mecanismos de indução viral já comentados, o mimetismo é o mais amplamente proposto, ocorrendo uma ativação das células T através desse processo (SMATTI et al., 2019; JOO et al., 2019).

Os mecanismos patogênicos da AR compartilham semelhanças com o da COVID-19. A infecção pelo SARS-CoV-2 desencadeia processos imunológicos também encontrados na AR, as citocinas presentes na COVID-19 são as mesmas que acometem o indivíduo com AR (Quadro 1).

Quadro 1: Características da COVID-19 e da AR.	COVID-19	AR
Características da doença		
Fator de disparo	Infeccioso	Autoimune
Tecido alvo	Membrana alveolar	Membrana Sinovial
Tabagismo como fator de risco	+	+
Início da doença	Agudo	Subagudo
Curso de doenças	Autolimitado ou letal	Crônica
Efeito de glicocorticoides	-	++
Citocinas contribuintes		
Indução de IL-6	++	+++
Indução de TNF	++	+++
Indução de GM-CSF	++	+++
Indução de IL-1	++	+
Indução de IL-17	+	+/-
Processos celulares		
Defesa de macrófagos resistentes	++	++
Infiltração de PMN e macrófagos	+++	++
Infiltração de células T	++	++
Resposta fibrótica	++	++

Fonte: SCHETT et al., 2020.

Legenda: GM-CSF (Fator estimulante de colônias de granulócitos monócitos), PMN (granulócito polimorfonuclear), +/- (pouco ou nenhum efeito), + (efeito positivo fraco), ++ (efeito positivo forte ou presença), +++ (efeito positivo ou presença muito forte), - (nenhum efeito ou efeito negativo).

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

As semelhanças clínicas e etiopatogênicas entre as doenças autoimunes e a COVID-19 são diversas. A partir desse conhecimento e do histórico envolvendo as infecções virais e as patologias reumatológicas, faz-se necessário entender a capacidade

dessas doenças coexistirem, como também, do SARS-CoV-2 desencadear doenças reumáticas. Observou-se que os pacientes infectados pelo coronavírus desenvolviam quadros de artralgia e mialgia, além de apresentarem alterações laboratoriais como (elevação do D-dímero, linfocitopenia, aumento da resposta inflamatória). Alguns pacientes também relataram o aparecimento de manifestações clínicas pós infecção pelo SARS-COV-2 sugestivas de artrite e o desenvolvimento de DK associada a COVID-19. Diante disso, pode-se inferir que a nova variante do coronavírus possui capacidade de desencadear doenças autoimunes, sendo fortemente possível o desenvolvimento da Doença de Kawasaki Atípica nesses pacientes. Contudo, pouco se sabe em relação ao potencial do SARS-COV-2 em desenvolver a artrite reumatoide, tal confirmação só será possível através de estudos que associem as duas patologias, em um período maior através do tempo. Vale salientar que a combinação de manifestações sistêmicas, sejam dermatológicas, oftalmológicas, entre outras, também podem fazer parte das doenças reumatológicas e da COVID-19, sendo necessário estudos mais detalhados afim de fazer essa conexão. A profunda sensação de incerteza afeta fortemente os pacientes reumatológicos, dessa forma, é de grande importância a orientação adequada acerca das medidas preventivas e informativos atualizadas das doenças.

REFERÊNCIAS

- ARLEEVSKAYA, Marina I. et al. Microbial and environmental factors in autoimmune and inflammatory diseases. **Frontiers in immunology**, v. 8, p. 243, 2017.
- ASSESSMENT, Rapid Risk. Paediatric Inflammatory Multisystem Syndrome and SARS-CoV-2 Infection in Children. 2020.
- CALABRESE, Leonard H.; NAIDES, Stanley J. Viral arthritis. **Infectious Disease Clinics**, v. 19, n. 4, p. 963-980, 2005.
- BIALEK, Stephanie et al. Coronavirus Disease 2019 in Children—United States, February 12–April 2, 2020. **Morbidity and Mortality Weekly Report**, v. 69, n. 14, p. 422, 2020.
- FUJINAMI, Robert S. et al. Molecular mimicry, bystander activation, or viral persistence: infections and autoimmune disease. **Clinical microbiology reviews**, v. 19, n. 1, p. 80-94, 2006.
- GALEOTTI, Caroline; BAYRY, Jagadeesh. Autoimmune and inflammatory diseases following COVID-19. **Nature Reviews Rheumatology**, p. 1-2, 2020.

- GE, Huipeng et al. The epidemiology and clinical information about COVID-19. **European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases**, p. 1, 2020.
- HENDERSON, Lauren A. et al. On the alert for cytokine storm: Immunopathology in COVID-19. **Arthritis & Rheumatology**, 2020.
- JOO, Young Bin et al. Respiratory viral infections and the risk of rheumatoid arthritis. **Arthritis research & therapy**, v. 21, n. 1, p. 199, 2019.
- KIM, Bumseok; DESHPANDE KAISTHA, Shilpa; ROUSE, Barry T. Viruses and autoimmunity. **Autoimmunity**, v. 38, n. 8, p. 559-565, 2005.
- LIMA, Claudio Márcio Amaral de Oliveira. Informações sobre o novo coronavírus (COVID-19). **Radiologia Brasileira**, v. 53, n. 2, p. V-VI, 2020.
- MARKS, Michael; MARKS, Jonathan L. Viral arthritis. **Clinical medicine**, v. 16, n. 2, p. 129, 2016.
- MARTINS-FILHO, P. R. et al. Socio-economic inequalities and COVID-19 incidence and mortality in Brazilian children: a nationwide register-based study. **Public health**, v. 190, p. 4-6, 2020.
- MCINNES, Iain B.; SCHETT, Georg. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. **New England Journal of Medicine**, v. 365, n. 23, p. 2205-2219, 2011.
- PAPAYANNOPOULOS, Venizelos. Neutrophil extracellular traps in immunity and disease. **Nature Reviews Immunology**, v. 18, n. 2, p. 134, 2018.
- PHILLIPS, Paul E. Viral arthritis. **Current opinion in rheumatology**, v. 9, n. 4, p. 337-344, 1997.
- RABAAN, Ali A. et al. SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-CoV: a comparative overview. **Infez Med**, v. 28, n. 2, p. 174-184, 2020.
- RAUBER, Simon et al. Resolution of inflammation by interleukin-9-producing type 2 innate lymphoid cells. **Nature medicine**, v. 23, n. 8, p. 938, 2017.
- SCHETT, Georg et al. COVID-19 revisiting inflammatory pathways of arthritis. **Nature Reviews Rheumatology**, p. 1-6, 2020.
- SCHETT, Georg; STICHERLING, Michael; NEURATH, Markus F. COVID-19: risk for cytokine targeting in chronic inflammatory diseases?. **Nature Reviews Immunology**, v. 20, n. 5, p. 271-272, 2020.
- SHAH, Sanket et al. Autoimmune and rheumatic musculoskeletal diseases as a consequence of SARS-CoV-2 infection and its treatment. **Rheumatology International**, v. 40, n. 10, p. 1539-1554, 2020.

SHARMA, Omna et al. A Review of the Progress and Challenges of Developing a Vaccine for COVID-19. **Frontiers in immunology**, v. 11, p. 2413, 2020.

SHOENFELD, Yehuda; ISENBERG, David A. The mosaic of autoimmunity. **Immunology today**, v. 10, n. 4, p. 123-126, 1989.

SMATTI, Maria K. et al. Viruses and autoimmunity: a review on the potential interaction and molecular mechanisms. **Viruses**, v. 11, n. 8, p. 762, 2019.

VASSILOPOULOS, Dimitrios; CALABRESE, Leonard H. Virally associated arthritis 2008: clinical, epidemiologic, and pathophysiologic considerations. **Arthritis research & therapy**, v. 10, n. 5, p. 1-8, 2008.

VERDONI, Lucio et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. **The Lancet**, 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION et al. Report of the WHO-China joint mission on coronavirus disease 2019 (COVID-19). 2020.

ZUMLA, Alimuddin; HUI, David S.; PERLMAN, Stanley. Middle East respiratory syndrome. **The Lancet**, v. 386, n. 9997, p. 995-1007, 2015.

ÍNDICE REMISSIVO

A

Achados laboratoriais, 9, 13, 17, 20, 49, 53
 Acidente vascular cerebral, 60, 65, 66
 Anosmia, 16, 29, 30, 32, 34, 58, 59, 69, 70, 85, 87, 88
 Anticoagulantes, 49, 51, 55, 66
 Apresentação clínica, 13, 15, 83
 Arritmias, 28, 35, 36, 37, 42, 45
 Artrite reumatoide, 128, 131, 134, 136

C

Cefaleia, 14, 58, 59, 63, 64, 67, 68, 98, 129
 Comorbidades, 9, 13, 14, 15, 19, 20, 25, 35, 45, 54, 86, 89, 98, 102, 123
 Complicações, 15, 25, 28, 35, 36, 44, 45, 50, 52, 54, 63, 66, 73, 74, 86, 89, 94, 96, 97, 98, 99, 100, 102, 104, 118, 120, 123
 Complicações cardiovasculares, 35, 36, 104
 Complicações hematológicas, 54
 Complicações neurológicas, 63, 73
 Complicações pulmonares, 36
 Complicações urinárias, 97, 99, 100
 Convulsões, 59, 60, 64, 66, 67
 Coronavírus, 8, 9, 10, 13, 16, 20, 25, 26, 35, 36, 37, 38, 39, 41, 49, 50, 56, 58, 59, 60, 61, 67, 68, 69, 74, 81, 82, 84, 87, 90, 94, 95, 115, 116, 128, 129, 132, 133, 134, 136
 COVID-19, 9, 10, 11, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 58, 59, 60, 61, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 90, 91, 94, 95, 96, 97, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 115, 116, 117, 118, 119, 120,

121, 122, 123, 124, 125, 126, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136

Crianças, 9, 13, 18, 19, 20, 21, 53, 82, 85, 86, 87, 122, 133, 134

Ch

Choque, 28, 35, 36, 43, 44, 45, 83, 133

D

Dano cerebral, 62
 Diabetes, 9, 10, 13, 14, 15, 19, 20, 65, 71, 83, 98
 Diagnóstico, 15, 16, 17, 21, 25, 30, 31, 37, 39, 40, 43, 44, 81, 83, 84, 85, 88, 90, 91, 98, 102, 103, 119, 120, 123, 124, 125, 126
 Disgeusia, 16, 30, 58, 69, 85, 87, 88
 Doença de Kawasaki, 128, 132, 133, 134, 136
 Doenças autoimunes, 128, 132, 133, 135, 136
 Doenças reumáticas, 128, 130, 132, 133, 136

E

ECA2, 10, 11, 41, 60, 61, 62, 65, 69, 87, 90, 94, 95, 99, 100, 103, 104, 107, 108, 130
 Encefalopatia, 58, 60, 64, 66, 67, 68

F

Fisiopatologia, 10, 25, 27, 30, 50, 51, 55, 104, 117, 118, 130

G

Gastrointestinal, 27, 81, 82, 83, 84, 85, 87, 88, 89, 90, 91
 Gestação, 94, 102, 105, 106, 108

H

Hematologia, 49, 51
 Hemorragia intracerebral, 65
 Hepáticos, 54, 67, 81, 83, 86, 90, 91,
 Hipertensão, 9, 13, 14, 15, 19, 20, 28,
 64, 65, 68, 98
 Hiposmia, 59, 69, 70

I

Idosos, 9, 15, 16, 19, 20, 21, 32, 37, 54
 Infarto agudo do miocárdio, 35, 36, 39,
 40, 45
 Infecções por coronavírus, 9, 25, 35, 49,
 81, 95, 115, 129
 Insuficiência cardíaca, 14, 28, 35, 36,
 42, 43, 45

M

Manejo, 10, 21, 83, 85, 89, 96
 Manifestações clínicas, 10, 25, 32, 58,
 59, 63, 72, 74, 82, 86, 128, 130, 134,
 136
 Manifestações cutâneas, 115, 117, 119,
 123, 124
 Manifestações dermatológicas, 115,
 116, 117, 118, 119, 121, 122, 124,
 125
 Manifestações Neurológicas, 58, 59, 63,
 64
 Meningite, 58, 66, 67
 Mielite, 58, 68, 69
 Miocardite, 35, 36, 37, 40, 42, 43, 44,
 45, 133, 134
 Mortalidade, 16, 20, 35, 36, 38, 40, 43,
 45, 50, 55, 83, 90, 91, 94, 99, 108,
 118, 123

N

Neuropatia, 60, 70, 71

P

Pandemia, 26, 36, 45, 50, 59, 85, 95,
 116, 119, 129, 130
 Paralisia, 58, 60, 69, 71, 72

Prognóstico, 13, 25, 28, 32, 44, 50, 53,
 54, 83, 87, 94, 117, 119, 120, 125,
 126
 Proteínas S, 52, 61

R

Resposta imune, 20, 27, 36, 42, 49, 64,
 73, 118, 125, 132
 Reumatologia, 128
 Revisão bibliográfica, 25, 35, 49, 51,
 58, 94, 96, 115, 117, 128
 Revisão integrativa, 9, 11, 23, 81, 84
 Revisão narrativa, 25, 27, 35, 36, 58,
 60, 117, 128, 130

S

SARS-CoV-2, 9, 10, 11, 12, 13, 15, 16,
 18, 20, 12, 14, 17, 19, 20, 25, 26, 27,
 30, 29, 30, 31, 37, 38, 40, 41, 44, 49,
 50, 51, 52, 54, 55, 58, 59, 60, 61, 62,
 65, 67, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 82, 83,
 84, 85, 86, 87, 89, 94, 95, 96, 97, 99,
 100, 101, 103, 104, 105, 106, 107,
 108, 116, 117, 118, 119, 123, 128,
 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135,
 136
 Síndrome de Guillain-Barré, 58, 71, 132
 Síndrome respiratória aguda grave, 10,
 15, 20, 28, 36, 37, 95, 106, 130
 Sistema genital, 94, 102
 Sistema hematológico, 49, 50, 51
 Sistema nervoso, 54, 58, 59, 60, 61, 63,
 64, 69
 Sistema neurológico, 58, 60, 64
 Sistema reprodutivo, 95, 102, 103, 107,
 108
 Sistema respiratório, 25, 45, 59
 Sistema urogenital, 95, 96

T

Tontura, 14, 58, 59, 63, 64
 Transmissão, 19, 27, 52, 61, 52, 81, 83,
 85, 86, 87, 91, 94, 106, 108
 Tromboembolismo, 35, 36, 37, 43, 45,
 53, 120

V

Viroses, 128

Transmissão comunitária, isolamento social, etiqueta respiratória, pandemia. A partir da detecção do SARS-CoV-2 em dezembro de 2019 não só novos termos e expressões entraram em evidência, como também um novo estilo de vida surgiu. A vida em sociedade precisou se reinventar. A Saúde entrou em emergência, mesmo nos países mais poderosos do mundo. Os profissionais da área experienciaram as incertezas, as angústias e o esgotamento fruto desses tempos. A fragilidade humana estava exposta. O mundo parou.

Diante desse cenário, pesquisadores se dedicam a compreender as manifestações da COVID-19 nos diversos sistemas do corpo humano. Compreender os efeitos e interações dessa patologia em órgãos e sistemas é fundamental para a mensuração de riscos, definição de grupos prioritários, instalação de manejo apropriado, adequação de medidas preventivas e, finalmente, estruturação de protocolos de saúde.

Sendo assim, com muita satisfação apresentamos aqui o livro “MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA COVID-19: UMA JORNADA ALÉM DOS PULMÕES”. Uma coletânea de capítulos que abordam as manifestações da COVID-19 nos diferentes sistemas orgânicos. Com essa obra reunimos informações científicas respaldadas na literatura mundial, a fim de fornecer dados seguros para embasamento de estudos futuros e políticas de enfrentamento da pandemia.

ISBN 978-65-86212-86-0



9 786586 212860 >