

COVID-19

APANHADOS GERAIS SOBRE OS
PRINCIPAIS SISTEMAS ACOMETIDOS
NO CORPO HUMANO

ORGANIZADOR

NATALINO LUCAS NETTO SANCHES

COVID-19

APANHADOS GERAIS SOBRE OS
PRINCIPAIS SISTEMAS ACOMETIDOS
NO CORPO HUMANO

ORGANIZADOR

NATALINO LUCAS NETTO SANCHES

2022 - Editora Amplia

Copyright © Editora Amplia

Editor Chefe: Leonardo Pereira Tavares

Design da Capa: Editora Amplia

Diagramação: Felipe José Barros Meneses

COVID-19: apanhados gerais sobre os principais sistemas acometidos no corpo humano está licenciado sob CC BY 4.0.



Esta licença exige que as reutilizações deem crédito ao criador. Ele permite que os reutilizadores distribuam, remixem, adaptem e construam o material em qualquer meio ou formato, mesmo para fins comerciais.

O conteúdo da obra e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores, não representando a posição oficial da Editora Amplia. É permitido o download da obra e o compartilhamento desde que sejam atribuídos créditos aos autores. Todos os direitos para esta edição foram cedidos à Editora Amplia.

ISBN: 978-65-5381-019-8

DOI: 10.51859/amplia.cag198.1122-0

Editora Amplia

Campina Grande – PB – Brasil

[contato@ampliaeditora.com.br](mailto: contato@ampliaeditora.com.br)

www.ampliaeditora.com.br

CONSELHO EDITORIAL

Andréa Cátia Leal Badaró – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Andréia Monique Lermen – Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Antoniele Silvana de Melo Souza – Universidade Estadual do Ceará
Aryane de Azevedo Pinheiro – Universidade Federal do Ceará
Bergson Rodrigo Siqueira de Melo – Universidade Estadual do Ceará
Bruna Beatriz da Rocha – Instituto Federal do Sudeste de Minas Gerais
Bruno Ferreira – Universidade Federal da Bahia
Caio César Costa Santos – Universidade Federal de Sergipe
Carina Alexandra Rondini – Universidade Estadual Paulista
Carla Caroline Alves Carvalho – Universidade Federal de Campina Grande
Carlos Augusto Trojanoer – Prefeitura de Venâncio Aires
Carolina Carbonell Demori – Universidade Federal de Pelotas
Cícero Batista do Nascimento Filho – Universidade Federal do Ceará
Clécio Danilo Dias da Silva – Universidade Federal do Rio Grande do Norte
Dandara Scarlet Sousa Gomes Bacelar – Universidade Federal do Piauí
Daniela de Freitas Lima – Universidade Federal de Campina Grande
Darlei Gutierrez Dantas Bernardo Oliveira – Universidade Estadual da Paraíba
Denise Barguil Nepomuceno – Universidade Federal de Minas Gerais
Dylan Ávila Alves – Instituto Federal Goiano
Edson Lourenço da Silva – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Piauí
Elane da Silva Barbosa – Universidade Estadual do Ceará
Érica Rios de Carvalho – Universidade Católica do Salvador
Fernanda Beatriz Pereira Cavalcanti – Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”
Gabriel Gomes de Oliveira – Universidade Estadual de Campinas
Gilberto de Melo Junior – Instituto Federal do Pará
Givanildo de Oliveira Santos – Instituto Brasileiro de Educação e Cultura
Higor Costa de Brito – Universidade Federal de Campina Grande
Isabel Fontgalland – Universidade Federal de Campina Grande
Isane Vera Karsburg – Universidade do Estado de Mato Grosso
Israel Gondres Torné – Universidade do Estado do Amazonas
Italan Carneiro Bezerra – Instituto Federal da Paraíba
Ivo Batista Conde – Universidade Estadual do Ceará
Jaqueleine Rocha Borges dos Santos – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Jessica Wanderley Souza do Nascimento – Instituto de Especialização do Amazonas
João Henrques de Sousa Júnior – Universidade Federal de Santa Catarina
João Manoel Da Silva – Universidade Federal de Alagoas
João Vitor Andrade – Universidade de São Paulo
Joilson Silva de Sousa – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
José Cândido Rodrigues Neto – Universidade Estadual da Paraíba
Jose Henrique de Lacerda Furtado – Instituto Federal do Rio de Janeiro
Josenita Luiz da Silva – Faculdade Frassinetti do Recife
Josiney Farias de Araújo – Universidade Federal do Pará
Karina de Araújo Dias – SME/Prefeitura Municipal de Florianópolis
Katia Fernanda Alves Moreira – Universidade Federal de Rondônia
Laís Portugal Rios da Costa Pereira – Universidade Federal de São Carlos
Laíze Lantyer Luz – Universidade Católica do Salvador
Lindon Johnson Pontes Portela – Universidade Federal do Oeste do Pará
Lucas Araújo Ferreira – Universidade Federal do Pará
Lucas Capita Quarto – Universidade Federal do Oeste do Pará
Lúcia Magnólia Albuquerque Soares de Camargo – Unifacisa Centro Universitário
Luciana de Jesus Botelho Sodré dos Santos – Universidade Estadual do Maranhão
Luís Paulo Souza e Souza – Universidade Federal do Amazonas
Luiza Catarina Sobreira de Souza – Faculdade de Ciências Humanas do Sertão Central
Manoel Mariano Neto da Silva – Universidade Federal de Campina Grande
Marcelo Alves Pereira Eufrasio – Centro Universitário Unifacisa

Marcelo Williams Oliveira de Souza – Universidade Federal do Pará
Marcos Pereira dos Santos – Faculdade Rachel de Queiroz
Marcus Vinicius Peralva Santos – Universidade Federal da Bahia
Marina Magalhães de Moraes – Universidade Federal do Amazonas
Mário Cézar de Oliveira – Universidade Federal de Uberlândia
Michele Antunes – Universidade Feevale
Milena Roberta Freire da Silva – Universidade Federal de Pernambuco
Nadja Maria Mourão – Universidade do Estado de Minas Gerais
Natan Galves Santana – Universidade Paranaense
Nathalia Bezerra da Silva Ferreira – Universidade do Estado do Rio Grande do Norte
Neide Kazue Sakugawa Shinohara – Universidade Federal Rural de Pernambuco
Neudson Johnson Martinho – Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Mato Grosso
Patrícia Appelt – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Paula Milena Melo Casais – Universidade Federal da Bahia
Paulo Henrique Matos de Jesus – Universidade Federal do Maranhão
Rafael Rodrigues Gomides – Faculdade de Quatro Marcos
Reângela Cíntia Rodrigues de Oliveira Lima – Universidade Federal do Ceará
Rebeca Freitas Ivanicska – Universidade Federal de Lavras
Renan Gustavo Pacheco Soares – Autarquia do Ensino Superior de Garanhuns
Renan Monteiro do Nascimento – Universidade de Brasília
Ricardo Leoni Gonçalves Bastos – Universidade Federal do Ceará
Rodrigo da Rosa Pereira – Universidade Federal do Rio Grande
Sabrynna Brito Oliveira – Universidade Federal de Minas Gerais
Samuel Miranda Mattos – Universidade Estadual do Ceará
Shirley Santos Nascimento – Universidade Estadual Do Sudoeste Da Bahia
Silvana Carloto Andres – Universidade Federal de Santa Maria
Silvio de Almeida Junior – Universidade de Franca
Tatiana Paschoalette R. Bachur – Universidade Estadual do Ceará | Centro Universitário Christus
Telma Regina Stroparo – Universidade Estadual do Centro-Oeste
Thayla Amorim Santino – Universidade Federal do Rio Grande do Norte
Virgínia Maia de Araújo Oliveira – Instituto Federal da Paraíba
Virginia Tomaz Machado – Faculdade Santa Maria de Cajazeiras
Walmir Fernandes Pereira – Miami University of Science and Technology
Wanessa Dunga de Assis – Universidade Federal de Campina Grande
Wellington Alves Silva – Universidade Estadual de Roraima
Yáscara Maia Araújo de Brito – Universidade Federal de Campina Grande
Yasmin da Silva Santos – Fundação Oswaldo Cruz
Yuciara Barbosa Costa Ferreira – Universidade Federal de Campina Grande



2022 - Editora Amplia

Copyright © Editora Amplia

Editor Chefe: Leonardo Pereira Tavares

Design da Capa: Editora Amplia

Diagramação: Felipe José Barros Meneses

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

COVID-19 [livro eletrônico]: apanhados gerais sobre os principais sistemas acometidos no corpo humano / organização Natalino Lucas Netto Sanches. -- Campina Grande : Editora Amplia, 2022.

58 p.

Formato: PDF

ISBN: 978-65-5381-019-8

1. Saúde humana. 2. SARS-CoV-2. 3. Pandemia. 4. Doença respiratória. I. Sanches, Natalino Lucas Netto. II. Título.

CDD-616.2

Sueli Costa - Bibliotecária - CRB-8/5213
(SC Assessoria Editorial, SP, Brasil)

Índices para catálogo sistemático:

1. Doença respiratória : Pandemia 616.2

Editora Amplia

Campina Grande - PB - Brasil

contato@ampliaeditora.com.br

www.ampliaeditora.com.br



2022

APRESENTAÇÃO

A história da humanidade é marcada por episódios periódicos de surgimento de novas doenças ou manifestações de antigas que, ao iniciar o processo de infecção e contágio, passa por uma rápida disseminação em nível local, regional, nacional e até mesmo continental. Nesta última situação, é o que se denomina pandemia. Exemplos de importantes acontecimentos nesse sentido são a Peste Negra, ocorrida na Idade Média e marcada como uma das maiores e mais sombrias pandemias de que se tem registro; Gripe Espanhola, que teve seu ápice no início do século XX e a Gripe Suína, ocorrida ao final da primeira década do século XXI.

Em 2020 o mundo se encontrou mais uma vez em um cenário pandêmico, ocasionado pela COVID-19, doença que tem como agente etiológico o SARS-CoV-2. Essa nova variante do coronavírus se originou na China ao final de 2019 e rapidamente se espalhou pelo planeta, sendo caracterizada como pandemia a partir de março do ano subsequente.

No intuito de tentar entender melhor alguns aspectos relacionados à doença, à qual ainda assola nossa sociedade durante a produção desta obra, nasceu a ideia da elaboração de um pequeno livro acerca da COVID-19.

Tal projeto foi idealizado e produzido pelos integrantes da Liga Acadêmica de Anatomia Aplicada (LIAP), uma liga que possui membros estudantes do curso de medicina, bem como dos cursos de odontologia, fisioterapia e enfermagem, todos vinculados ao Centro Universitário Alfredo Nasser, campus de Aparecida de Goiânia-GO. A LIAP foi fundada no primeiro semestre de 2021 dentro do contexto de alertas e restrições devido o SARS-CoV-2, o que estimulou ainda mais a criação literária. Ressalta-se que este livro tem o objetivo de contribuir com os conhecimentos analíticos referentes à temática, sem, no entanto, limitá-la, uma vez que ainda há muito o que ser feito e descoberto pela comunidade científica.

Natalino Lucas Netto Sanches

SUMÁRIO

CAPÍTULO I - ACOMETIMENTO PULMONAR	8
CAPÍTULO II - ACOMETIMENTOS CARDIOVASCULARES	22
CAPÍTULO III - ACOMETIMENTOS DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL.....	33
CAPÍTULO III - OUTROS ACOMETIMENTOS DA COVID-19.....	48

CAPÍTULO I

ACOMETIMENTO PULMONAR

DOI: 10.51859/amplla.cagl98.II22-I

Natalino Lucas Netto Sanches
Mateus Barbosa Menezes
Miguel Angelo Amorim Sena
Ana Luiza Severino do Prado
Zeno Augusto de Sousa Neto

1. INTRODUÇÃO

O coronavírus pode causar infecção multissistêmica em vários animais. No ser humano a infecção se dá principalmente no trato respiratório, apesar de acometer com relevante frequência outras partes do corpo como coração, cérebro, entre outros, e que, serão discutidos nos próximos capítulos. Foram identificadas até o momento seis espécies de coronavírus capazes de causar doença em homens e mulheres, sendo quatro cepas do vírus (OC43, 229E, NL63 e HKU1) extremamente prevalentes e geralmente ocasionam resfriado comum em imunocompetentes. O Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus (SARS-CoV) e o Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV), agentes que promoveram a síndrome respiratória aguda grave (SRAG) em 2002 e 2012, são cepas relacionadas ao adoecimento potencialmente fatal (LOUREIRO et al., 2020).

A COVID-19 (Coronavírus Disease 2019), doença consequente da infecção pelo SARS-CoV-2, teve seu início em Wuhan, província de Hubei, na China, no final de dezembro de 2019. Houve uma rápida disseminação em nível global, sendo declarada oficialmente pandemia, pela OMS, em 11 de março de 2020 (LOUREIRO et al., 2020).

O novo coronavírus descoberto faz parte da família *Coronaviridae*. É caracterizado por ser um vírus de ácido ribonucleico (RNA) e é representado por uma única fita de RNA sentido positivo, isso por sua vez aumenta a velocidade de síntese proteica e formação de novos vírus, (XAVIER et al., 2020) (NAPOLEÃO et al., 2021).

2. EPIDEMIOLOGIA

A epidemia decorrente do SARS-CoV, 2002 - 2004, iniciando na China, alcançou cerca de 20 países, causando 754 mortes. Com relação ao MERS-CoV, isolado em 2012 na Arábia Saudita, atingiu 27 países, ocasionando 858 mortes (RAFAEL et al, 2020).

Voltando ao SARS-CoV-2, dados da segunda quinzena de março de 2020, mostraram que em torno de 87,5% dos países do globo possuíam ao menos um caso confirmado². No brasil, o primeiro caso teve seu diagnóstico em 25 de fevereiro de 2020 na capital de São Paulo e, até o final de junho do mesmo ano, já haviam sido confirmados mais de 8.600.000 casos e mais de 460.000 óbitos no mundo (LOUREIRO et al., 2020).

3. MORFOLOGIA

Na estrutura como um todo do vírus, este é estabelecido com um capsídeo helicoidal e a presença de algumas proteínas como a replicase e proteínas estruturais. As proteínas estruturais são a proteína S (spike – permite a ligação do vírus a célula), a proteína N (nucleocapsídeo – auxilia na ocultação do RNA viral do sistema imunológico), a proteína M (membrana – compõe a membrana) e por fim, a proteína E (envelope que auxilia na infecção celular e disseminação) (CESPEDES; SOUZA, 2020), (NAPOLEÃO et al., 2021).

4. FISIOPATOLOGIA

A transmissão viral ocorre principalmente por via direta através de gotículas ou aerossóis, seja pela saliva, tosse, espirro, entre outros. O período de incubação é de dois a sete dias, podendo durar até duas semanas (LOUREIRO et al., 2020).

O vírus dá entrada na célula do hospedeiro através do contato da proteína S com os receptores da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) presente nas células epiteliais do trato respiratório superior e inferior (podendo ser pneumócitos tipo II e até macrófagos alveolares), rim, intestino e coração, o que sugere o tropismo por tais regiões (LOUREIRO et al., 2020).

Após a formação do complexo proteína S com a ECA2, é clivada uma protease transmembrana tipo 2 (TMPRSS2) que permite a ativação e fusão da membrana

viral à membrana celular e assim ocorre a liberação do genoma viral dentro da célula (LOUREIRO et al., 2020).

Dentro da célula, o vírus utiliza do RNA ribossomal do hospedeiro para traduzir algumas enzimas não estruturais virais como a replicase, que auxiliam na síntese de novos genomas virais (XAVIER et al., 2020).

São formados então novos RNA positivos, novas proteínas estruturais que são montadas no reticulo endoplasmático e finalizadas no complexo de Golgi, por fim são liberadas da célula através da exocitose. É importante lembrar que em uma célula do hospedeiro podem surgir entre 10000 a 100000 cópias (LOUREIRO et al., 2020).

4.1. IMUNIDADE INATA E ADAPTATIVA

A defesa inata do organismo se inicia com a identificação das células afetadas, através dos macrófagos teciduais, células dendríticas, células NK, e liberam citocinas pró-inflamatórias como TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-12 e quimiocinas. Também ocorre a liberação da citocina interferon alfa (INF- α), secretada pelas células infectadas (o que aumenta o processo inflamatório). Os mastócitos atuam introduzindo no meio seus mediadores inflamatórios (histamina, prostaglandina e leucotrieno) que continuam o processo da inflamação (LOUREIRO et al., 2020).

Além desta imunidade inata, existe a imunidade adaptativa em que entram em cena os linfócitos T (T CD4+ e T CD8+), além dos linfócitos B produtores de anticorpos específicos contra o vírus (LOUREIRO et al., 2020).

4.2. TEMPESTADE DE CITOCINAS

Caso o organismo não consiga atuar com sua defesa inata, provavelmente o indivíduo poderá desenvolver uma resposta imune exacerbada e a tempestade de citocinas, dando um pior prognóstico ao paciente (NAPOLEÃO et al., 2021).

Essa alteração na resposta imune é dada pelo próprio indivíduo no combate ao vírus, ela provoca uma hiperestimulação de suas células de defesa, causando uma tempestade de citocinas pró-inflamatórias (principalmente às custas de IL-2, IL-4 TNF- α , IL-6 – sendo a última uma das principais responsáveis pela tempestade e um ótimo parâmetro de prognóstico do paciente) e hiperinflamação (NAPOLEÃO et al., 2021).

A estimulação exacerbada de citocinas leva a efeitos deletérios e falha no sistema de múltiplos órgãos com danos por desregulação pulmonar, endócrina, renal, cardiovascular e neurológica. No pulmão em específico causa tromboses microvasculares no local de entrada do vírus por ativação das vias pro-coagulatórias e inibição das vias anticoagulatórias. Mas por ser um efeito sistêmico, pode evoluir para coagulação intravascular disseminada (CIVD) (LOUREIRO et al., 2020), (XAVIER et al., 2020).

4.3. PNEUMONIA E SÍNDROME DO DESCONFORTO RESPIRATÓRIA AGUDO (SDRA OU SARS)

A COVID pode se manifestar em forma de pneumonia viral com o aparecimento de febre, tosse, dispneia, taquipneia ou pode se manifestar como pneumonia grave, a qual possui os sintomas supracitados associados a frequência respiratória > 30 respirações/min, dispneia grave, ou $SpO_2 < 90\%$ no ar ambiente (GARCIA, PELOSI, ROCCO, 2008).

Quando ocorre uma pneumonia grave é um fator a se preocupar, pois é sinal de pior prognóstico e sinal de uma possível evolução para a SDRA. A SDRA é caracterizada pela falência respiratória aguda causada pela lesão e destruição do epitélio alveolar (NAPOLEÃO et al., 2021), (GARCIA, PELOSI, ROCCO, 2008).

A destruição alveolar gera edema, redução da depuração do edema, diminuição da produção de surfactante (dada pelos pneumocitos tipo 2), fibrose e diminuição da complacência pulmonar, dificultando a troca gasosa (LOUREIRO et al., 2020), (XAVIER et al., 2020), (GARCIA, PELOSI, ROCCO, 2008).

Essas alterações são manifestas com início curto (dentro de 1 semana do aparecimento da pneumonia por exemplo), associada a uma relação $PaO_2 / FiO_2 \leq 300$ mmHg e o surgimento de opacidades bilaterais difusas nos exames de imagem (LOUREIRO et al., 2020).

5. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O quadro clínico gerado pela infecção por SARS-CoV-2 é muito amplo e inclui sinais e sintomas como febre, tosse, distúrbios do olfato e paladar, fadiga, dispneia, cefaleia, diarreia, entre outros. Como já dito anteriormente, a transmissão entre humanos ocorre principalmente através do contato com pessoas sintomáticas (especialmente através de mãos não higienizadas) e pelo contato com gotículas

respiratórias provenientes do paciente. O período de incubação do vírus é estimado em 2 a 7 dias, com intervalo que pode variar de 0 a 14 dias (PMC, 2020).

Os pacientes confirmados, são aqueles em que foram detectados a presença do SARS-CoV-2 através do teste PCR em swab de nasofaringe, escarro, secreção traqueal ou lavado broncoalveolar. A partir da confirmação, os pacientes podem ser classificados de acordo com a gravidade do quadro clínico, podendo ser assintomáticos, quadros leves, moderados e críticos (LIU, TANG, LEI, 2021).

- **Assintomáticos:** são apenas SARS-CoV-2 positivo, mas sem a presença de sinais e sintomas. Este grupo de pacientes representam uma pequena parcela de infectados.
- **Quadro leve:** febre baixa, fadiga leve, anosmia (perda do olfato), ageusia (perda do paladar), tosse seca, odinofagia, diarreia e cefaleia. Caracterizado como um quadro típico de síndrome gripal.
- **Moderado:** São aqueles pacientes que evoluíram para uma pneumonia.
- **Crítico:** São paciente graves que evoluem em torno de 1-2 semanas após início dos sintomas. Sendo manifestada como síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), choque, acidose metabólica difícil de corrigir.

A maior porcentagem dos pacientes é classificada em quadros leves e moderados. Os grupos mais vulneráveis a apresentar um quadro grave de infecção e possíveis complicações são (PMC, 2020):

- Gestantes;
- Adulto \geq 60 anos;
- Obesidade (especialmente naqueles com IMC \geq 40);
- Crianças $<$ 5 anos (sendo de maior risco aqueles com idade $<$ 2 anos);
- População indígena aldeada ou com dificuldade de acesso;
- Paciente que apresentem: Pneumopatias (asma); Nefropatias; Hepatopatias; Cardiovasculopatias; Distúrbios metabólicos (incluindo diabetes mellitus); Distúrbios hematológicos (incluindo anemia falciforme);
- Imunossuprimidos (neoplasias, HIV, uso de corticosteroides, quimioterápicos, entre outros).

6. MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

O uso de métodos de imagem para o diagnóstico de COVID não é uma prática indicada para rastreio em pacientes assintomáticos, ficando assim, indicada a pacientes que já se encontram com devidos sintomas já elucidados. De acordo com o Colégio Brasileiro de Radiologia e Diagnóstico por Imagem (CBR), existem casos específicos para a realização de tais métodos diagnósticos, sendo contraindicado em casos de PCR ou teste de antígeno negativos, se PCR ou teste de antígeno positivos, levar em consideração o quadro clínico do paciente e fatores de risco envolvidos, quando não existe a possibilidade de realização de PCR ou teste de antígeno.

Podemos incluir como métodos diagnósticos os seguintes exames: Radiografia de tórax, Tomografia Computadorizada de tórax, Ressonância magnética de tórax e a Ultrassonografia de tórax. A seguir segue uma explicação mais detalhada sobre cada um deles.

6.1. RADIOGRAFIA DE TÓRAX

É considerado um dos métodos de imagem mais antigos, sendo descoberto em 1895 por Wilhelm Conrad Roentgen (LIMA, AFONSO, PIMENTEL, 2009), pode-se avaliar diversas estruturas no raio-x torácico, sendo algumas delas: arcabouço ósseo, partes moles, estrutura pulmonar, mediastino. É um exame que pode ser visualizado em diversas incidências, que são utilizadas para observar a estrutura pesquisada. Sobre o RX de tórax na infecção da COVID-19, é um método que apresenta uma baixa sensibilidade que varia nas formas leve da doença (MEIRELLES, 2020), mas é um método considerado tardio e é mais indicada para pacientes que se encontram acamados ou sem condições para realizar uma TC (CBR, 2020).

6.2. TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE TÓRAX

É uma técnica que foi utilizada no início da década de 70, é uma fonte de raio-x em forma de leque, que se convertem em uma imagem digital, produz imagens que permitem a visualização de órgãos, estruturas e tecidos de forma mais detalhada que o RX (JUNIOR, YAMASHITA, 2001). É utilizada em casos de pacientes que possuem um quadro com piora dos sintomas ou com complicações da COVID-19 (CBR, 2020). É definida como um método de escolha, possui uma sensibilidade de 94% e especificidade de 37%, gerando muitos falso-positivos (MEIRELLES, 2020).

6.3. RESSONÂNCIA MAGNÉTICA DE TÓRAX

É um método de imagem formado por meio de 3 etapas: alinhamento, excitação e detecção de radiofrequência (JUNIOR, YAMASHITA, 2001), permitindo assim a visualização de imagens em alta definição. Possui um aspecto de imagem muito semelhante as adquiridas na Tomografia computadorizada e Rx, é indicada principalmente nos casos de miocardite ou encefalopatia necrosante aguda (MEIRELLES, 2020).

6.4. ULTRASSONOGRAFIA DE TÓRAX

É definido como uma forma de onda acústica, com frequências superiores a 20 KHz, sendo utilizada desde a década de 50 (ECRI, 1999). Utilizado em casos de pacientes acamados ou que não possuem condições clínicas de realizar uma TC, em casos de piora clínica ou em casos de complicações devida à infecção¹, é um método não utilizado para todos os pacientes, sendo utilizada principalmente com as seguintes indicações (MEIRELLES, 2020):

- Piora clínica ou aguda;
- Passagem de acesso venoso central;
- Checagem de sucesso do procedimento.

7. ALTERAÇÕES OBSERVADAS NOS EXAMES DE IMAGEM

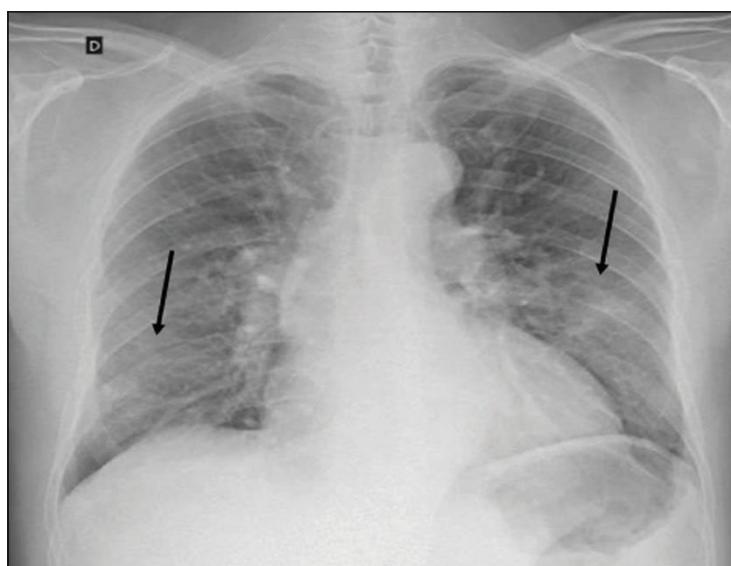
7.1. ACHADOS RADIOGRÁFICOS COMUNS DA PNEUMONIA POR COVID 19

A radiografia de tórax continua sendo o exame que mais se adequa à realidade da saúde pública brasileira, devido sua disponibilidade, simplicidade, facilidade de execução e principalmente o baixo custo. Além desses pontos, é de grande utilidade em pacientes acamados, em hospitais de grande fluxo auxiliando não somente o quadro inicial, mas também a progressão da doença. Entretanto apesar das vantagens ainda assim é um método diagnóstico e de avaliação dos pacientes com clínica suspeita de COVID-19 de baixa sensibilidade, variando de 30-60%, com muitos exames normais em formas leves. No raio x o pico de achado varia de 10 a 12 dias, os principais achados encontrados são (MEIRELLES, G. DE S. P 2020):

- As consolidações, observadas em 36-47% dos pacientes;
- Opacidades de baixa densidade, observadas em 20-33% dos pacientes;

- O derrame pleural, considerado o achado mais raro de se observar, sendo relatado em apenas 3% dos pacientes.

Observe abaixo a radiografia de tórax de um paciente do sexo masculino indicando comprometimento de interstício pulmonar devido a pneumonia por COVID-19 apresentando opacidades pulmonares em bases (MEIRELLES, G. DE S. P 2020).



7.2. ASPECTOS DE IMAGEM DA COVID-19 NA TC DE TÓRAX

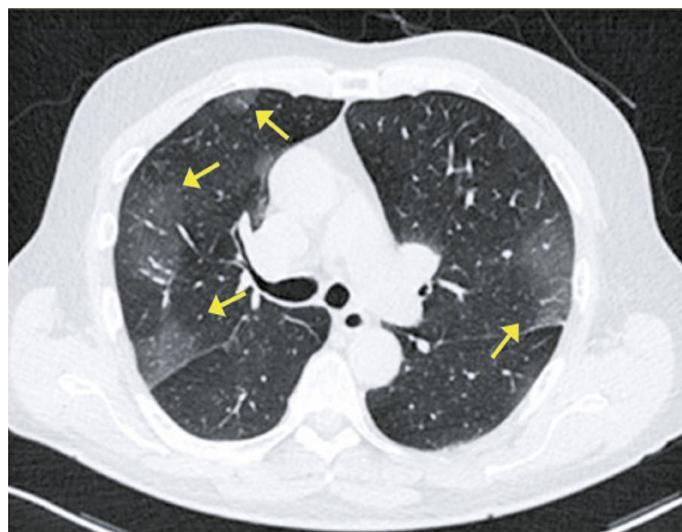
Em pacientes com clínica e apresentação de caráter progressivo os quais se faz necessária avaliação por exame de imagem, é considerado o método de escolha no auxílio diagnóstico e de observação dos casos suspeitos de COVID-19. Apresenta sensibilidade de 94%, especificidade de 37%, valor preditivo positivo de 1,5–30,7% e valor preditivo negativo de 95,4– 99,8%. Entretanto, a tomografia computadorizada também está associada a um alto número de falso-positivos, além de ser um método de custo maior e que leva, muitas vezes, o médico a adotar tratamento e medidas desnecessárias. Tendo como base o fato de que a COVID-19 se manifesta rapidamente com sinais respiratórios importantes em alguns pacientes, obriga uma análise minuciosa frente a imagem tomográfica (GOYAL P 2020).

O exame é realizado sem contraste com exceção dos pacientes suspeitos de complicações tromboembólicas, nesses casos obriga a administração de contraste intravenoso. Os achados na TC são mais abrangentes que os do raio x, variando

desde as famosas opacidades em vidro fosco até o sinal do halo invertido que representa o aspecto mais raro encontrado nos indivíduos acometidos pela COVID-19, a seguir serão todos citados e descritos (MEIRELLES, G. DE S. P 2020).

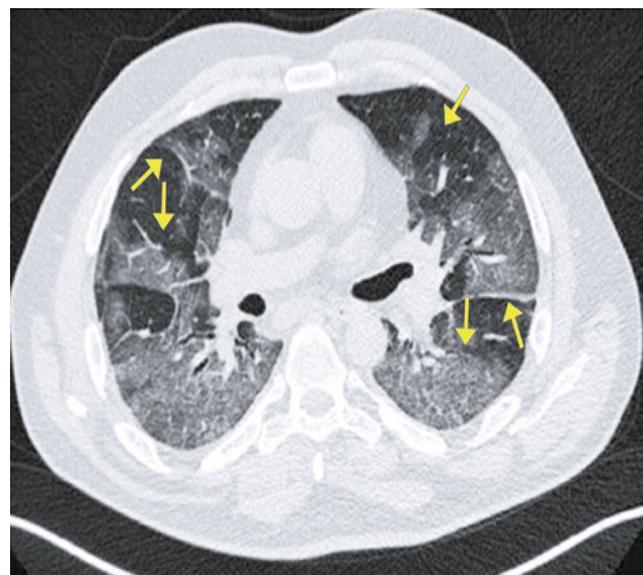
- **Opacidades em vidro fosco**

As opacidades em vidro fosco, representam a manifestação precoce mais comum da doença, observada em 57-98% dos pacientes, sendo geralmente bilaterais e de predomínio basal periférico. A imagem a seguir mostra o aspecto descrito na ponta das setas amarelas (SIMPSON S 2020).



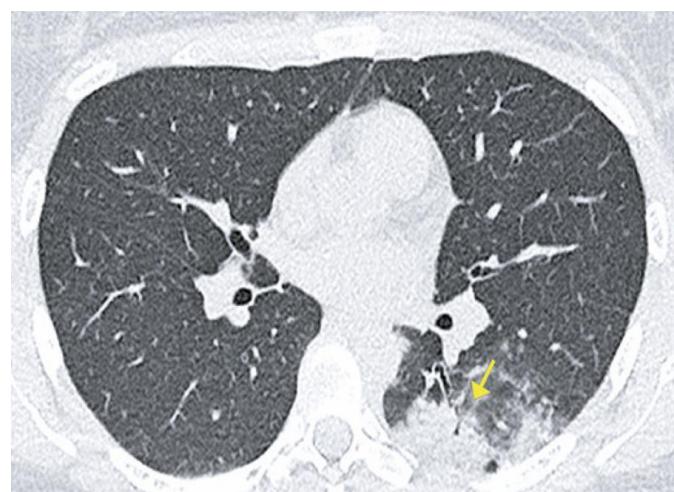
- **Pavimentação em mosaico**

A pavimentação em mosaico é outro achado tomográfico decorrente do quadro inflamatório intenso causado pela infecção em alguns indivíduos. A nível microscópico, os sinais cardinais são representados basicamente pela infiltração de células de defesa que acabam acarretando hiperplasia do interstício intra e interlobular, criando o aspecto observado de um mosaico. Acompanhe a imagem a seguir, observando a pavimentação descrita na ponta das setas amarelas (MEIRELLES, G. DE S. P 2020):



- **Consolidações parenquimatosas**

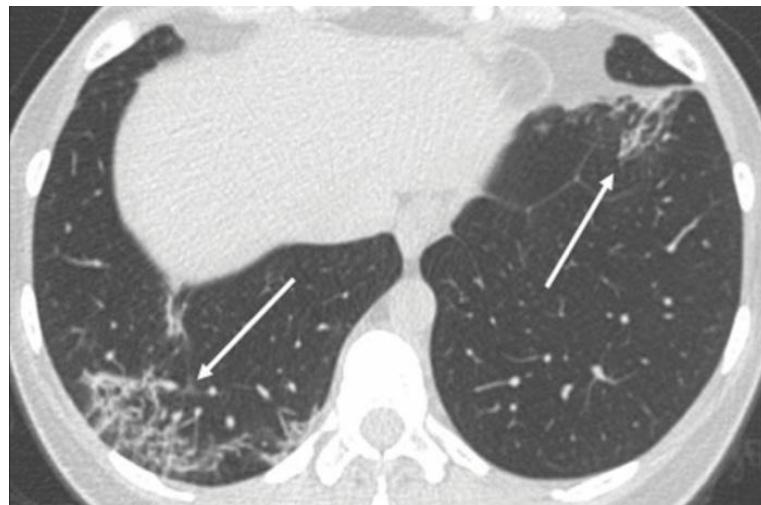
É um achado mais comum em idosos acima dos 60 anos, entretanto podem ser observados em pacientes jovens que apresentam clínica de caráter progressivo. Esse aspecto na maioria das vezes indica quadro avançado da doença e acometimento irreversível em alguns pacientes, principalmente aqueles do grupo de risco. Presentes na porcentagem de 2-64% dos casos e surgindo, geralmente, após o décimo dia da doença, será descrita pela imagem a seguir na ponta da seta amarela (SIMPSON S 2020):



- **Opacidades pulmonares reticulares**

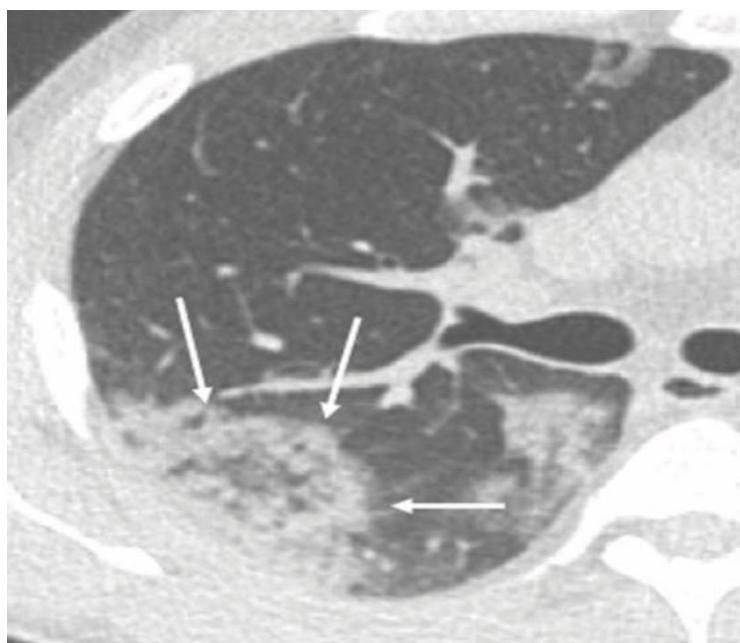
Assim como nas consolidações parenquimatosas, as opacidades pulmonares reticulares são observadas em pacientes em fase mais avançada da doença em indivíduos acima dos 60 anos de idade na porcentagem de 48% das imagens

analisadas e caracterizam aumento da densidade do parênquima pulmonar. Veja na ponta da seta branca esse padrão (SIMPSON S 2020):



- **Sinal do halo invertido**

O sinal do halo invertido é geralmente visto em fases mais avançadas da doença, em cerca de 4% dos pacientes, sendo decorrente de pneumonia em organização ou infartos pulmonares associados, nesses pacientes o prognóstico é ruim tendo em vista a extensão fisiopatológica do quadro. Veja na ponta da seta branca esse padrão, observe a gravidade do acometimento parenquimatoso desse paciente (MEIRELLES, G. DE S. P 2020):



7.3. RESSONÂNCIA MAGNÉTICA E A EFICÁCIA NO RASTREIO E AVALIAÇÃO DA COVID-19

A RM não transmite informações adicionais em relação à TC de tórax para avaliação dos achados pulmonares decorrentes da COVID-19, por isso ainda é um método menos disponível e com maior custo e tempo de aquisição das imagens olhando a situação do nosso país. As alterações pulmonares da COVID-19 na RM seguem a mesma distribuição e aspecto da radiografia e TC de tórax, sendo vistas como (ZHOU F 2020):

- Áreas de hipersinal tanto nas sequências ponderadas em T1 como nas sequências em T2;

Sendo as maiores indicações da RM, na avaliação das complicações da patologia como:

- Miocardites;
- Encefalopatia necrosante aguda.

REFERÊNCIAS

LOUREIRO, Camila Melo Coelho *et al.* Alterações Pulmonares na COVID-19. Rev. Cient. HSI, vol. 4, n. 2, p. 89-99, jun 2020. ISSN: 2526-5563. Disponível em: <https://www.hospitalsantaizabel.org.br/conteudo/rev/001/arq/pdf/000024.pdf>.

RAFAEL, Ricardo de Mattos Russo *et al.* Epidemiologia, políticas públicas e pandemia de Covid-19: o que esperar no Brasil? Rev enferm UERJ, Rio de Janeiro, 2020; 28:e49570. ISSN: 0104-3552. Disponível em: <https://www.e-publicacoes.uerj.br/index.php/enfermagemuerj/article/view/49570/33134>.

CESPEDES, Mateus da Silveira. SOUZA, José Carlos Rosa Pires de. SARS-COV-2: uma revisão para o clínico. [S. l.], 13 abr. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/SciELO.Preprints.26>. Acesso em: 19 jan. 2022.

NAPOLEÃO, Raffaela Neves Mont'Alverne *et al.* COVID-19: Compreendendo a “tempestade de citocinas”, [S. l.], v. 10, n. 5, p. e43710515150, 2021. DOI: 10.33448/rsd-v10i5.15150. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/15150>. Acesso em: 19 jan. 2022.

XAVIER, Jhonatan de Assis Dutra *et al.* Epidemiologia, fisiopatologia e complicações da COVID-19: uma revisão da literatura. Official Journal of the Brazilian Association of Infection Control and Hospital Epidemiology Profes, [S. l.], v. 9, p. 181-187, 22 out. 2020. Disponível em: <http://jic>

abih.com.br/index.php/jic/article/viewFile/337/pdf#:~:text=Conclus%C3%A3o%3A%20A%20fal%C3%A3ncia%20m%C3%BAltipla%20de,outras%20poss%C3%ADveis%20formas%20de%20transmiss%C3%A3o. Acesso em: 19 jan. 2022.

Garcia, Cristiane S. N. Baez, Pelosi, Paolo e Rocco, Patricia R. M. Síndrome do desconforto respiratório agudo pulmonar e extrapulmonar: existem diferenças?. Revista Brasileira de Terapia Intensiva [online]. 2008, v. 20, n. 2 [Acessado 19 Janeiro 2022] , pp. 178-183. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0103-507X2008000200011>>. Epub 18 Jul 2008. ISSN 1982-4335. <https://doi.org/10.1590/S0103-507X2008000200011>.

Recomendações de uso de métodos de imagem para pacientes suspeitos de infecção pelo COVID-19 Versão 3 – 09/06/2020, Colégio Brasileiro de Radiologia e Diagnóstico por Imagem (CBR).

BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolo de Manejo Clínico da Covid-19. 1a edição revisada. [s.l: s.n.]. Brasília, 2020. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manejo_clinico_covid-19_atencao_especializada.pdf>.

LIU, Jinxin. TANG, Xiaoping. LEI, Chunliang. Atlas Of Chest Imaging In Covid-19 Patients. Ed. Springer. 2021. ISBN: 978-981-16-1082-0.

MEIRELLES, Gustavo de Souza Portes. COVID-19: a brief update for radiologists. Radiologia Brasileira [online]. 2020, v. 53, n. 5 [Acessado 19 Janeiro 2022], pp. 320-328. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/0100-3984.2020.0074>>. Epub 02 Out 2020. ISSN 1678-7099. <https://doi.org/10.1590/0100-3984.2020.0074>.

LIMA, Rodrigo da Silva. AFONSO, Júlio Carlos. PIMENTEL, Luiz Cláudio Ferreira. Raios-x: fascinação, medo e ciência. Química Nova [online]. 2009, v. 32, n. 1 [Acessado 20 Janeiro 2022] , pp. 263-270. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0100-40422009000100044>>. Epub 26 Fev 2009. ISSN 1678-7064. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422009000100044>.

JUNIOR, E. A, YAMASHITA, H.; Aspectos básicos de tomografia computadorizada e ressonância magnética; 2001;

ECRI. Healthcare Product Comparison System (HPCS). Scanning systems, ultrasonic, general purpose; abdominal; obstetric gynecologic. PA, EUA: ECRI, Plymouth Meeting; 1999.

Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. N Engl J Med. 2020;382:727-33.

Johns Hopkins University. World map COVID-19. [cited 2020 Jul 11]. Available from: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>.

World Health Organization. Clinical management of COVID-19: interim guidance, 27 May 2020. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2020.

Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, et al. Clinical characteristics of Covid-19 in New York City. *N Engl J Med.* 2020;382:2372-4.

Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395:1054-62.

Siordia JA Jr. Epidemiology and clinical features of COVID-19: a review of current literature. *J Clin Virol.* 2020;127:104357.

Sardanelli F, Di Leo G. Assessing the value of diagnostic tests in the new world of COVID-19 pandemic. *Radiology.* 2020;201845. Online ahead of print.

American College of Radiology. ACR Recommendations for the use of chest radiography and computed tomography (CT) for suspected COVID-19 infection. [cited 2020 Mar 11]. Available from: <https://www.acr.org/Advocacy-and-Economics/ACR-Position-Statements/Recommendations-for-Chest-Radiography-and-CT-for-SuspectedCOVID19-Infection>.

CAPÍTULO II

ACOMETIMENTOS CARDIOVASCULARES

DOI: 10.51859/amplla.cagl98.II22-2

Marcella Giovana Gava-Brandolis
Thaís Albuquerque Pires Molinari
Jordany Silva Guimarães
Victor Barbosa Sacalia
Micailla Alves de Souza
Maria Eduarda Gusmão Borba

1. INTRODUÇÃO

Trata-se de uma doença de alta virulência e amplo quadro de apresentações clínicas, que vão desde a forma assintomática e manifestações leves (tosse, febre e coriza), até pneumonia grave com insuficiência respiratória e choque séptico. É de grande relevância a identificação precoce dos grupos de risco, que apresentam pior diagnóstico frente à infecção.

Os grupos de risco mais suscetíveis a evoluírem para o quadro crítico nas infecções pelo SARS-Cov-2, são pessoas com comorbidades, idosos e gestantes. Estudos demonstram necessidade de atenção especial aos grupos de risco, sobretudo aos pacientes que apresentam problemas cardiovasculares.

Redobrado cuidado é exigido quanto aos pacientes que apresentam doenças relacionadas aos fatores de risco cardiovasculares, como diabetes, idade avançada e hipertensão. Estudos comprovaram que este grupo é mais suscetível a infecção pelo COVID-19, sendo três vezes maior a chance de complicações, internações e óbitos.

Por si só, a infecção pelo novo coronavírus apresenta altos índices de complicações relacionadas ao sistema cardiovascular, devido às respostas inflamatórias sistêmicas e distúrbios do sistema imunológico. Desta maneira, pacientes que já apresentam comorbidades associadas aos fatores de risco para doenças cardiovasculares, precisam se atentarem de forma redobrada às medidas de prevenção, uma vez que as sintomatologias cardíacas se mostram mais desafiadoras e letais para este grupo.

Pesquisas avançam cada dia mais na intenção de esclarecer a real correlação entre a SARS-CoV-2 e as doenças cardiovasculares e implementar protocolos eficazes que direcionem o manejo dos acometimentos cardiológicos e estratifique seus riscos.

O desafio é grande quando o assunto é COVID-19. Por se tratar de uma doença com alto índice de disseminação e potencial risco de letalidade, o novo coronavírus gerou na população mundial uma situação de crise e emergência, causando um devastador impacto econômico e social e refletindo na saúde física e mental da população, sobretudo nos mais vulneráveis. Autoridades governamentais se movimentam para tentar frear a doença e evitar mais agravos, sobretudo mitigar seus efeitos biológicos e letais.

Na ciência, as pesquisas se esforçam para estarem à frente da evolução das novas cepas do vírus e têm desenvolvido vacinas que protegem contra as manifestações mais graves e letais da doença.

Questionamentos à cerca da comprovação científica nos tratamentos preventivos disponíveis, geram resistência e dificultam a erradicação da doença. Ao mesmo tempo que existe a necessidade de retorno à normalidade das atividades laborativas e convívio social.

Diante do cenário a que estamos inseridos, fica evidente a necessidade de mais pesquisas, afim de que se tenha mais conhecimentos a cerca desse patógeno que acometeu o mundo e que ainda faz milhões de vítimas todos os dias. Por enquanto, o desfecho dessa pandemia é incerto, e o que se espera da sociedade é a consciência de que a adesão às medidas sanitárias, principalmente o autocuidado, são a melhor opção para controle da propagação do vírus.

2. PROCESSO DE INFECÇÃO VIRAL

O SARS-CoV-2 é um dos membros pertencentes à família *Coronaviridae* e do grupo dos betacoronavírus do qual também fazem parte os vírus SARS (Síndrome Respiratória Aguda Severa) e MERS (Síndrome Respiratória do Oriente Médio). O SARS-CoV-2 é o terceiro vírus, após o SARS e o MERS, a ser descrito como um agente zoonótico causador de doença respiratória em humanos, pertencente à família dos coronavírus (CoV). Os CoV são RNA vírus de fita simples positiva, contendo um

nucleocapsídeo e espículas, conferindo-lhe aparência de coroa solar (*Corona* em latim) (CARVALHO, F *et al.*, 2021).

Os vírus são parasitas intracelulares obrigatórios, pois dependem de uma célula metabolicamente ativa para originar novos vírions. Vírus constituídos geneticamente de RNA, como o SARS-CoV-2, tendem a evoluir mais rapidamente do que os constituídos de DNA, em função do maior índice de erros durante a replicação via RNA polimerase ou transcriptase reversa, acumulando mudanças evolutivas via mutações gênicas. Além dos fatores genéticos, as diferentes formas e afinidades de interações vírus-receptor do hospedeiro são fatores determinantes para concluir a capacidade de um determinado vírus em estabelecer um quadro fisiopatológico, além de regular a capacidade de existir um mecanismo transmissor entre hospedeiros de espécies distintas (POLONI; JAHNKE; ROTTA, 2020).

As estratégias de replicação de um β -coronavírus, como é o caso do SARS-CoV-2, são específicas e complexas pelo fato de novos RNA genômicos e subgenômicos serem sintetizados a partir de um mesmo molde. O processo se resume na transcrição e tradução inicial do RNA genômico em uma poliproteína precursora, que é processada em proteínas não estruturais. Posteriormente, o RNA genômico é utilizado como molde por uma replicase viral dependente de RNA (RpRd ou nsp12) para a transcrição completa de uma fita simples RNA negativa que servirá como molde para transcrição de RNA mensageiros subgenômicos, que serão utilizados para codificação de proteínas estruturais virais e transcrição de novos RNA genômicos para a formação de novos vírions. O genoma do SARS-CoV-2 apresenta uma sequência de 12 nucleotídeos que carregam a chave genética principal para explicação dos mecanismos de adesão e penetração viral, onde o domínio S1/S2 da glicoproteína-S apresenta uma região de reconhecimento pela proteína furina do hospedeiro (PRRARS), com um sítio de clivagem por esta protease. Portanto, diferentemente de outros coronavírus, o SARS-CoV-2 possui habilidades de infecção viral únicas e complexa (POLONI; JAHNKE; ROTTA, 2020).

O ciclo replicativo do SARS-CoV-2 inicia-se com a interação da glicoproteína-S (spike) presente no envelope viral com o receptor celular ECA-2, localizado na superfície da célula-alvo. Sua interação é responsável pelo tropismo do vírus pela célula hospedeira, permitindo que o vírus adira à célula, mas não garantem sua penetração. As glicoproteínas-S são passíveis de variações conformacionais, expondo ou escondendo seus domínios de ligação com o receptor (RBD), permitindo

que interaja com a ECA-2. A glicoproteína-S divide-se em domínio transmembranar, curto domínio citoplasmático, subunidades S1 (ligação ao ECA-2) e subunidades S2 (penetração viral). A subunidade S1 possui RBD com até 200 resíduos de aminoácidos com um subdomínio interno e outro externo, este possuindo dois loops expostos em sua superfície, o que permite a interação com receptor ECA-2 e sua ativação proteolítica por proteases virais. A furina e TMPRSS2 (serina-serina protease transmembranar) são as proteases envolvidas na via de fusão membranar. Em contrapartida, as catepsinas lisossomais são as proteases envolvidas no processo de ativação da glicoproteína S na via de penetração endossomal dependente de receptor, que também conta com a prévia ativação pela furina para interação com a ECA-2 (POLONI; JAHNKE; ROTTA, 2020).

A glicoproteína S precisa ser ativada por clivagem proteolítica entre as subunidades S1/S2 para que ocorra mudança conformacional em sua subunidade S2, e permita a interação do domínio RBD com o receptor ECA-2 a fim de que penetre no citosol. Uma vez internalizado, o vírus possui duas vias de infecção: através da clivagem da glicoproteína S por proteases do endossomo tardio – ativando-a e acarretando na fusão da partícula viral à membrana da vesícula e consequente liberação de seus componentes internos no citosol, etapa conhecida como desnudamento – ou através da total degradação de suas proteínas estruturais pelo endolisossomo, acidificando o endossomo e propiciando a ativação de catepsinas lisossomais com ação proteolítica, possibilitando a liberação do RNA no citosol (CARVALHO, F *et al.*, 2021).

O vírus carrega consigo importantes proteínas virais necessárias para sua sobrevivência inicial na célula alvo, iniciando o processo de replicação viral. Inicialmente, o genoma viral codifica duas poliproteínas virais precursoras (ORF1a ou pp1a e ORF1ab ou pp1ab) que são clivadas em 16 proteínas não estruturais (nsp1 à nsp16) por ação catalítica de proteases virais. Estas proteínas participam da replicação viral nas etapas de formação do complexo replicação-transcrição (RTC), na montagem de novos vírions e no suporte à RNA polimerase RpRd (nsp 12) para iniciar a transcrição de uma fita simples de RNA negativo, a partir do RNA genômico viral. O RTC organiza-se em vesículas de membrana dupla (DMVs) originadas pela reorganização complexa das membranas do retículo endoplasmático (POLONI; JAHNKE; ROTTA, 2020).

A formação de fitas simples de RNA negativo concentra uma importante etapa no ciclo replicativo, pois o mesmo trata-se do molde para a transcrição de RNAm subgenômicos necessários para codificação de proteínas acessórias e estruturais, além de ser o ponto de partida para transcrição de novos RNAs genômicos positivos destinados a montagem de novos vírions. O brotamento do nucleocapsídeo no complexo de Golgi possibilitará a formação dos novos vírions. O citoplasma das células infectadas contém um conjunto de proteínas denominadas *Nidovirales replicases*, que ancoram as DMVs à membrana plasmática. As DMVs se fundirão com as vesículas empacotadas (VPs), as quais podem conter até 25 outras vesículas dentro de si, onde se transformam em vacúolos citoplasmáticos contendo as DMVs, as VPs e as novas partículas virais (POLONI; JAHNKE; ROTTA, 2020).

3. FISIOPATOLOGIA

De acordo com o Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC), as infecções virais são importantes causadoras de danos no sistema cardiovascular, sendo uma das principais causas de miocardite infecciosa, por exemplo. Também foi descrito que as infecções virais aumentaram a possibilidade de o paciente desenvolver arritmias, insuficiência cardíaca e a síndrome coronariana aguda (BENIGNO, et al., 2021).

Os efeitos deletérios causados pela COVID-19 no sistema cardiovascular são resultantes de vários fatores, dentre eles, o desequilíbrio no sistema renina-angiotensina, a lesão cardíaca direta pelo Sars-Cov-2, a alta demanda metabólica e baixa reserva cardíaca e a inflamação sistêmica e trombogênese (COSTA, et al., 2020).

O desequilíbrio do sistema renina-angiotensina desencadeado pelo vírus é um dos fatores desencadeadores de lesão cardiovascular. Dentre as principais proteínas estruturais do SARS-CoV-2, está a proteína *spike* que, por meio da ligação à enzima conversora de angiotensina 2 (ECA-2), faz o vírus adentrar na célula hospedeira (MARTINS, et al., 2020).

No sistema renina-angiotensina, essa glicoproteína é a responsável por converter a angiotensina II (Ang II) em angiotensina 1-7 (Ang 1-7), contribuindo para homeostasia cardíaca e vascular (de ALMEIDA, J. O. et al., 2020). Ao fazer uma regulação nos níveis dessas angiotensinas, a ECA-2 desempenha um papel protetor

ao sistema cardiovascular, visto que, a Ang 1-7 possui ação vasodilatadora, anti-fibrótica e anti-inflamatória, enquanto a Ang II desempenha um forte efeito vasoconstritor, pró-inflamatório e pró-fibrótico. Assim, a Ang 1-7, convertida a partir da Ang II, tem impacto anti-insuficiência cardíaca, antitrombose, anti-hipertrofia miocárdica, antifibrose, antiarritmia, antiaterogênese e atenuação da disfunção vascular relacionada à síndrome metabólica (MARTINS, et al., 2020).

Foram observados níveis plasmáticos significativamente aumentados de Ang II em pacientes com COVID-19, sinalizando que a lesão cardiovascular pode então ser atribuível à redução da atividade da ECA-2 devido à ligação com o vírus. Dessa maneira, o acúmulo de Ang II, desencadeado pela não conversão em Ang 1-7, leva à uma sobrecarga ao coração e ao sistema vascular, aumentando a resistência vascular periférica, a pressão arterial e ocasionando uma hipertrofia das células musculares cardíacas (MARTINS, et al., 2020).

A “tempestade inflamatória” é outro fator responsável pela lesão ao sistema cardiovascular. A invasão viral das células do miocárdio provoca edema, degeneração e necrose. Citocinas pró-inflamatórias como interleucina 1 (IL-1), interleucina 6 (IL-6), fator de adesão endotelial, fator de necrose tumoral, fator estimulante de colônia de granulócitos, interferon, proteína 1 quimioatraente de monócitos e proteína inflamatória macrofágica 1a, são liberadas após a lise celular. O acúmulo dessas citocinas e a infiltração de células inflamatórias nos locais das lesões, desencadeiam a “tempestade inflamatória”, estimulando a exacerbação da resposta imune e consequentemente, o dano e apoptose dos cardiomiócitos. Assim, ambiente inflamatório e trombótico produzido pelo SARS-CoV-2 pode resultar em uma síndrome coronariana aguda; os microtrombos difusos e a lesão vascular, podem resultar em disfunção microvascular; e, a tempestade de citocinas inflamatórias podem gerar lesão miocárdica não isquêmica (MARTINS, et al., 2020).

A inflamação também é responsável por um aumento da demanda de energia do organismo. Desse modo, a descompensação entre a demanda exigida e a capacidade de distribuição de nutrientes e oxigênio pelo coração leva à um aumento do trabalho cardíaco, o que pode resultar em insuficiência cardíaca e infarto do miocárdio. Outro fator desencadeante de lesão nesse sistema, é a hipóxia. A lesão pulmonar causada pelo vírus produz hipoxemia, que além de contribuir para a formação da tempestade da tempestade inflamatória, produz acúmulo de radicais

livres, ácido lático e outros metabólitos, que também fomentam o dano às células miocárdicas (MARTINS, et al., 2020).

Portanto, o desequilíbrio do sistema renina-angiotensina, a hipoxemia e a natureza da resposta inflamatória contribuem para a injúria miocárdica e disfunção cardiovascular, predispondo ao desenvolvimento de insuficiência cardíaca aguda, miocardite, trombose e arritmias. Esses prejuízos acometem principalmente indivíduos com doença cardiovascular prévia ou com fatores de risco cardiovascular, como idade avançada, hipertensão arterial sistêmica e diabetes mellitus tipo 2 (PIRES, 2020).

Fatores relacionados à comorbidade do indivíduo infectado são importantes para a incidência de casos graves da COVID-19. Comorbidades relacionadas ao agravo da COVID-19, como diabetes mellitus tipo 1 e 2, pneumopatias, câncer, cardiopatias, doença cerebrovascular, doenças hepáticas e renais crônicas, desordens psiquiátricas, obesidade, tabagismo, gestação e tuberculose comprometem a eficácia da resposta imune inata e adaptativa do paciente, dificultando o combate à infecção viral pelo sistema imunológico (HEALTHCARE..., 2021).

Após adesão mediada pela interação entre a glicoproteína-S e o receptor ECA-2, ocorre a penetração da partícula viral na célula hospedeira, seguida de desnudamento e rápida replicação viral, desencadeando modificações no epitélio vascular e alveolar, através de intensa apoptose e/ou piroptose de células infectadas. Dessa forma, a apoptose e os danos no epitélio vascular e alveolar contribuem para o extravasamento de conteúdos celulares, incluindo proteínas virais presentes no interior das células-alvo e extravasamento de leucócitos do plasma sanguíneo para o interior da matriz pulmonar. Por conseguinte, as PAMPs (moléculas associadas a patógenos padrões) e APCs (células apresentadoras de抗ígenos virais) estimulam o sistema imune inato, desencadeando uma resposta imunológica primária com a secreção citocinas pró-inflamatórias (POLONI; JAHNKE; ROTTA, 2020).

O ciclo infectivo do SARS-CoV-2 evidencia diversos pontos que propiciam a evasão do vírus ao sistema imune do indivíduo. Por exemplo, o transporte intercelular de novos vírions com o auxílio de proteínas virais, sem que o vírus seja reconhecido por anticorpos neutralizantes, é uma estratégia que dificulta o efeito benéfico da ativação da resposta inflamatória no organismo e consequente

depuração viral, particularmente afetada em pacientes com comorbidades (O. DE ALMEIDA *et al.*, 2020).

A liberação de tais mediadores é responsável pelo intenso dano tecidual e celular, pela inflamação pulmonar e sistêmica; levando a quadros de pneumonia viral letal, sepse viral e SARS. Além de contribuir para incidência de prováveis complicações hepáticas, cardiovasculares, renal, intestinais, pulmonares e neurais, isto é, órgãos onde a ECA-2 pode ser encontrada (O. DE ALMEIDA *et al.*, 2020).

Um fator agravante da doença é a exaustão leucocitária, com subtipos de linfócitos CD4+ e CD8+ efetuando a função citotóxica, devido à alta liberação de IL-6, que culmina no aumento da proliferação celular e intensa liberação de IL-8, que promove o recrutamento de novas células. Por conseguinte, enorme quantidade de células são atraídas para o foco infeccioso e proliferam diante do estímulo de citocinas liberadas a partir da infecção viral. Desta forma, iniciam a produção de GM-CSF+IFN- γ que irão contribuir com a diferenciação de células da imunidade inata e aumentar a liberação de IL-6 e a atividade de linfócitos T (POLONI; JAHNKE; ROTTA, 2020).

Além disso, a liberação de anticorpos neutralizantes, pela resposta imune adaptativa na fase aguda da doença, pode não ser suficiente para neutralização antiviral completa. Contudo, o complexo anti-S-IgG-vírus formado pode ser internalizado mediante interação e ativação dos receptores Fc (FcR), presentes na membrana de linfócitos B, células dendríticas foliculares, células natural Killer, macrófagos, neutrófilos, eosinófilos, basófilos, plaquetas e mastócitos. Essa captação disponibiliza a partícula viral no meio intracelular, aumentando a proliferação viral e produção de citocinas pró-inflamatórias via ativação do sistema complemento, intensificando os danos celulares e lesões pulmonares (POLONI; JAHNKE; ROTTA, 2020).

4. TRATAMENTO

Faz-se importante pontuar que não existe um consenso sobre o melhor tratamento farmacológico para pacientes com COVID-19. Contudo, conforme apresentado no Jurnal of Infection Control - Atualizações sobre tratamento da COVID-19 (2020), as principais estratégias terapêuticas farmacológicas que têm sido consideradas para o tratamento da COVID-19 são:

- Análogos do Nucleosídeo, como exemplo a Ribavirina que é um análogo de nucleosídeo de purina que tem efeito através da inibição da síntese de RNA viral (DIAS et al., 2020).
- Inibidores de Neuraminidase, como o Oseltamivir que é um medicamento utilizado para o tratamento da Influenza A e B, tendo como alvo a neuraminidase distribuída na superfície do vírus influenza para inibir sua propagação no corpo humano (DIAS et al., 2020).
- Inibidores de Protease, que demonstram inibição da protease semelhante à 3-quimotripsina encontrada em novos coronavírus (DIAS et al., 2020).
- Análogo da adenosina, como o Remdesivir que inicialmente foi desenvolvido para tratamento de infecções por Ebola, mas tem sido considerado um antiviral contra uma grande variedade de vírus de RNA, inclusive o SARS-CoV-2, já que demonstra diminuição da replicação viral (DIAS et al., 2020).
- Inibidor de fusão, tem-se o Umifenovirum, como medicamento usado para profilaxia e tratamento de influenza e infecções virais respiratórias, com mecanismo de ação afim de bloquear a fusão da membrana célula-vírus, além de fusão endossomo-vírus através da incorporação nas membranas celulares e interferência na rede de fosfolipídios de ligação de hidrogênio (DIAS et al., 2020).

Assim, segundo a descrição, todas essas medicações acabam sendo alternativas ao tratamento da COVID-19, sem um papel definido no manejo da doença.

Outrossim, cabe destacar as alterações cardiovasculares em pacientes com COVID-19, sendo elas predominantes em pacientes com fatores de risco cardiovasculares (idade avançada, hipertensão e diabetes), assim como aqueles com Doenças Cardiovasculares (doença arterial coronária, cardiomiopatias e doença cerebrovascular), estando estes mais suscetíveis a desenvolver a forma grave da doença e complicações cardiovasculares (COSTA et al., 2020).

Acresce-se, ainda, que muitos dos fármacos estudados para o tratamento medicamentoso da COVID-19 têm ampla interação com outros medicamentos cardiovasculares, incluindo anti-hipertensivos, medicamentos antiarrítmicos, anticoagulantes, medicamentos antiplaquetários e estatinas. Esses fármacos podem também afetar os medicamentos anticoagulantes, agentes plaquetários e estatinas. A cloroquina e hidroxicloroquina prejudicam o pH intracelular resultando assim em

distúrbios eletrolíticas, cardiotoxicidades e intervalos de QT prolongados, atuando também com agentes antiarrítmicos (BENIGNO et al., 2021).

Nesse sentido, é importante que o cardiologista faça parte do time de cuidado do paciente. De modo que a avaliação cardiológica inicial deva ser realizada por meio de história clínica, exame físico, dosagem de troponina e eletrocardiograma (ECG). Logo, a presença de elevação nos níveis de troponina acima do percentil 99 e alterações agudas no ECG auxiliam na identificação dos pacientes de mais alto risco cardiovascular e podem contribuir na decisão de internação hospitalar e condução do caso (BISPO et al., 2020).

Conclui-se que até o presente momento, conforme os riscos mencionados e a falta de comprovação de um tratamento eficaz para a COVID-19, a prevenção é, ainda, a melhor forma de combate a COVID-19 por meio do distanciamento social e medidas de proteção individual e coletiva (PIRES et al., 2020).

REFERÊNCIAS

- Carvalho F, Gobbi L, Carrijo-Carvalho L, Caetano AJ, Casotti G, Tiussi L, Lopes MI, Lyra ME, Cavalari AL. FISIOPATOLOGIA DA COVID-19: REPERCUSSÕES SISTÊMICAS. Unesc [Internet]. 4mar.2021 [citado 12fev.2022];4(2):170-84. Available from: <http://200.166.138.167/ojs/index.php/revistaunesc/article/view/245>
- CORONAVIRUS disease 2019 (COVID-19) à symptoms. 22 fev. 2022. Disponível em: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/symptoms-testing/symptoms.html>. Acesso em: 12 fev. 2022.
- Costa, Isabela Bispo Santos da Silva et al. O Coração e a COVID-19: O que o Cardiologista Precisa Saber. Arquivos Brasileiros de Cardiologia [online]. 2020, v. 114, n. 5 [Acessado 9 Fevereiro 2022], pp. 805-816. Disponível em: <<https://doi.org/10.36660/abc.20200279>>. Epub 11 Maio 2020. ISSN 1678-4170. <https://doi.org/10.36660/abc.20200279>.
- CRUZ, Roberto Moraes et al . COVID-19: emergência e impactos na saúde e no trabalho. Rev. Psicol., Organ. Trab., Brasília, v. 20, n. 2, p. I-III, jun. 2020. Disponível em <http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1984-66572020000200001&lng=pt&nrm=iso>. acessos em 10 fev. 2022. <http://dx.doi.org/10.17652/rpot/2020.2.editorial>.
- Ferrari, FilipeCOVID-19: Dados Atualizados e sua Relação Com o Sistema Cardiovascular. Arquivos Brasileiros de Cardiologia [online]. 2020, v. 114, n. 5 [Acessado 9 Fevereiro 2022] , pp. 823-826. Disponível em:

<<https://doi.org/10.36660/abc.20200215>>. Epub 11 Maio 2020. ISSN 1678-4170. <https://doi.org/10.36660/abc.20200215>.

Gomes ABS, Ferreira JG, Bernardo JMF, Sá FJLND, Oliveira JSD. DOENÇAS CARDIOVASCULARES INDUZIDAS PELA COVID-19 E SUA RELAÇÃO COM MARCADORES BIOLÓGICOS. *Braz J Infect Dis.* 2021; 25:101156. doi:10.1016/j.bjid.2020.101156.

HEALTHCARE workers. 14 out. 2021. Disponível em: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/underlyingconditions.html>. Acesso em: 12 fev. 2022.

O. DE ALMEIDA, Juliana et al. COVID-19: physiopathology and targets for therapeutic intervention. *Revista Virtual de Química*, v. 12, n. 6, p. 1464-1497, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.21577/1984-6835.20200115>. Acesso em: 12 fev. 2022.

POLONI, José Antonio Tesser; JAHNKE, Viviane Schmitt; ROTTA, Liane Nanci. Insuficiência renal aguda em pacientes com COVID-19. *Revista Brasileira de Análises Clínicas*, v. 52, n. 2, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.21877/2448-3877.20200017>. Acesso em: 12 fev. 2022.

Soares KHD, Oliveira L da S, da Silva RKF, Silva DC de A, Farias AC do N, Monteiro EMLM, Compagnon MC. Medidas de prevenção e controle da covid-19: revisão integrativa. REAS [Internet]. 5fev.2021 [citado 10fev.2022];13(2):e6071. Available from: <https://acervomais.com.br/index.php/saude/article/view/6071>.

CAPÍTULO III

ACOMETIMENTOS DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

DOI: 10.51859/ampilla.cag198.II22-3

Reginaldo Dias Soares Filho
Débora de Bortoli Verdério
Débora Cristina Moreira e Silva
Nicole Segnor Sauer
Gabrielle Vasconcelos Silva Santana
Laisa Minely Ferreira Nunes

1. FISIOPATOLOGIA

Apesar da pneumonia ser a manifestação clínica mais comum da COVID-19, diversas outras afecções extrapulmonares, incluindo neurológicas, têm sido descobertas. Recorrentemente, têm se descoberto evidências convincentes que o Sars-Cov-2 pode envolver o sistema nervoso e seu potencial neurotrópico tem crescido regularmente (ABBOUD et al., 2020).

A Barreira Hematoencefálica (BHE), é uma estrutura especializada presente no Sistema Nervoso Central (SNC) interface entre o encéfalo e os vasos sanguíneos, o líquido cefalorraquidiano e a membrana aracnóide. Essa barreira é responsável por interligar o SNC aos demais tecidos periféricos e sua função principal é a permeabilidade seletiva na troca de substâncias entre o SNC e o sangue via enzimas presentes no endotélio da barreira, que vão impedir a entrada de moléculas de grande tamanho (ACCORSI et al., 2020).

Além disso, a BHE possui função neuroimune, mediando a secreção de citocinas, prostaglandinas e óxido nítrico. Quando o ambiente micro-cerebral é exposto a substâncias que podem ser nocivas, há chances de uma alteração homeostática e consequentemente uma disfunção dessa barreira, resultando em sua abertura. Dessa forma, substâncias neurotóxicas podem circular livremente no SNC e provocar uma resposta inflamatória (ACCORSI et al., 2020).

Alguns estudos anteriores em outros tipos de coronavírus, sugerem que a disseminação do SARS-CoV-2 no SNC pode ser via hematogênica ou via neuronal

retrógrada transcricional, conforme mostrado na Figura 1. Algumas proteínas motoras que se movem pelos microtúbulos, como dineína e cinesinas, estão envolvidas no transporte de vírus, tanto de maneira retrógrada quanto anterógrada, pelas terminações nervosas sensoriais ou motoras (DODDING; WAY, 2011).

1.1. VIA OLFATÓRIA

A via olfatória é um exemplo de via neuronal que garante uma entrada única e direta de um espectro de famílias virais, desde a periferia até o SNC (*Herpesviridae, Coronaviridae, Flaviviridae, Togaviridae, Bornaviridae, Bunyaviridae, Orthomyxoviridae, Paramyxoviridae, e Rhabdoviridae families*) (Koyuncu et al., 2013). Nervos olfatórios tem estrutura neuronal bipolar, portanto conectam o epitélio nasal a regiões do SNC, como córtex, gânglios basais e mesencéfalo, que podem ser afetados pelos vírus. Essa via explica a anosmia presente em pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 (Koyuncu et al., 2013; Lechien et al., 2020; Troyer et al., 2020; Wu et al., 2020b).

Outros nervos, como vago e trigêmeo, são vias possíveis de transmissão. A invasão neurológica via neuronal retrógrada dentro dos aferentes do nervo vago tem sido postulada (Li et al., 2020; Toljan, 2020). Além do mais, o nervo trigêmeo, que usualmente supre células nociceptivas na cavidade nasal e de fibras sensoriais da conjuntiva, também pode ser uma importante fonte do envolvimento do SNC, já que o RNA do SARS-CoV-2 foi encontrado em pacientes com conjuntivite (SUN; GUAN, 2020).

1.2. VIA HEMATOGÊNICA

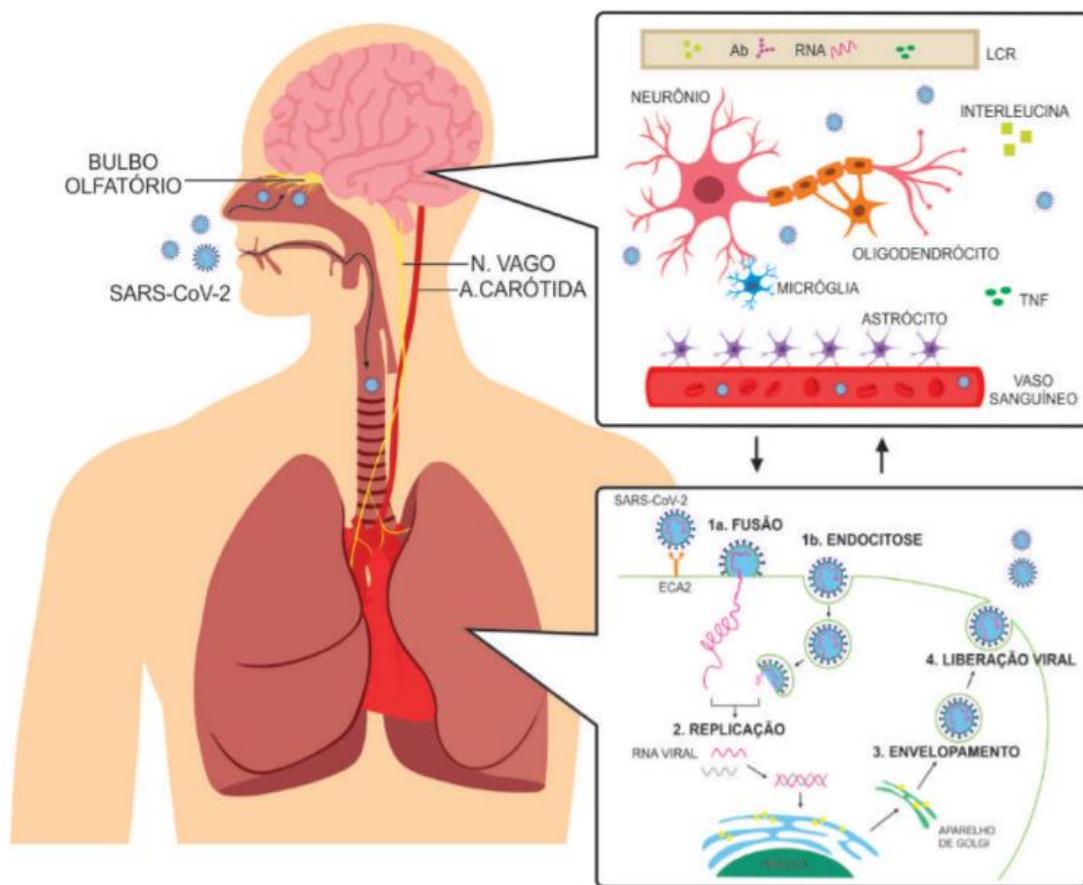
A disseminação via hematogênica por conta da destruição da barreira hematoencefálica também tem sido proposta como uma das maneiras de invasão do vírus ao SNC, como foi posteriormente encontrado na influenza e outros coronavírus (DEFORGES et al., 2019; KOYUNCU et al., 2013; WANG et al., 2010). Isso pode ocorrer via direta pela infecção do vírus, ou por meio de leucócitos já contaminados que adentram o SNC (Bostancıklıoglu, 2020).

Os vasos sanguíneos do cérebro, apresentam receptores para a Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ECA-2) (ACCORSI et al., 2020), que por sua vez romperia a barreira hematoencefálica, aumentando sua permeabilidade e conseguindo adentrar no SNC. (KEYHANIAN et al., 2020).

Os receptores de ECA-2 são principalmente detectados sobre células da glia e neurônios (BAIG et al., 2020; PALASCA et al., 2018). Portanto, se o vírus alcançar o SNC ou Sistema Nervoso Parassimpático (SNP), neurônios e células da glia serão possíveis alvos. Dentro do cérebro, os receptores da ECA-2 estão particularmente presentes no tronco cerebral e medula como parte da função do sistema reticular envolvido no controle do sistema cardiovascular (XIA; LAZARTIGUES, 2008).

Após ocorrer a invasão celular pelo coronavírus, a célula infectada irá morrer, seja por autofagia, apoptose, piroptose, eliminação por células da imunidade inata ou outras maneiras. (VARGA et al., 2020; YANG; SHEN, 2020). Antígenos virais foram encontrados nos centros respiratórios do tronco cerebral, o que pode ser um fator contribuinte para parada cardíaca ou respiratória. (LI et al., 2020; STEARDO et al., 2020; XIA; LAZARTIGUES, 2010).

Figura 1 – Mecanismos de invasão do SARS-CoV-2 ao Sistema Nervoso Central. Pode ocorrer pela via neuronal retrógrada transcricional e/ou via hematogênica



Fonte: YESHUN *et al.* (2020)

Outro efeito do SARS-CoV-2 sobre o SNC é a resposta inflamatória local e sistêmica, causando uma tempestade de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias e

a reativação de células imunes. (SHI et al., 2020; STEARDO et al., 2020). Como exemplo têm-se: níveis da citocina pró-inflamatória IL-6 (interleucina-6), que continuavam a aumentar com o passar do tempo da doença e por fim sendo relativamente maiores em pacientes que evoluíram a óbito comparando com aqueles que sobreviveram à doença. Também, foram observados altas porcentagens de monócitos inflamatórios CD14+ e CD16+ (células que se conhece a capacidade das mesmas de liberação de citocinas pró-inflamatórias), e a citocina anti-inflamatória IL-10 foram encontradas em baixos níveis em pacientes graves. (ACCORSI et al., 2020).

Essa liberação estabeleceu a teoria da tempestade de citocinas, por conta de uma desregulação da resposta imune inata que produz uma quantidade exacerbada de citocinas e pode causar danos não apenas para o SNC, como para todo o organismo, conforme Figura 2. (ACCORSI et al., 2020). Se essa tempestade é parte da “síndrome de liberação de citocinas” ou a “linfohistiocitose hemofagocítica secundária” também chamada de “síndrome de ativação dos macrófagos”, o resultado clínico pode incluir dor de cabeça, febre, encefalopatia, hipotensão, coagulopatia, citopenia e falência múltipla de órgãos. (Le et al., 2018; Zhang et al., 2020a). Condições inflamatórias que levam a elevação de IL-6 e TNF- α também podem facilitar a abertura da BHE, que consequentemente pode ser responsável por encefalite, encefalopatia necrosante aguda, desmielinização do SNC e até mesmo Síndrome de Guillain-Barré. (KEYNAHIAN et al., 2021).

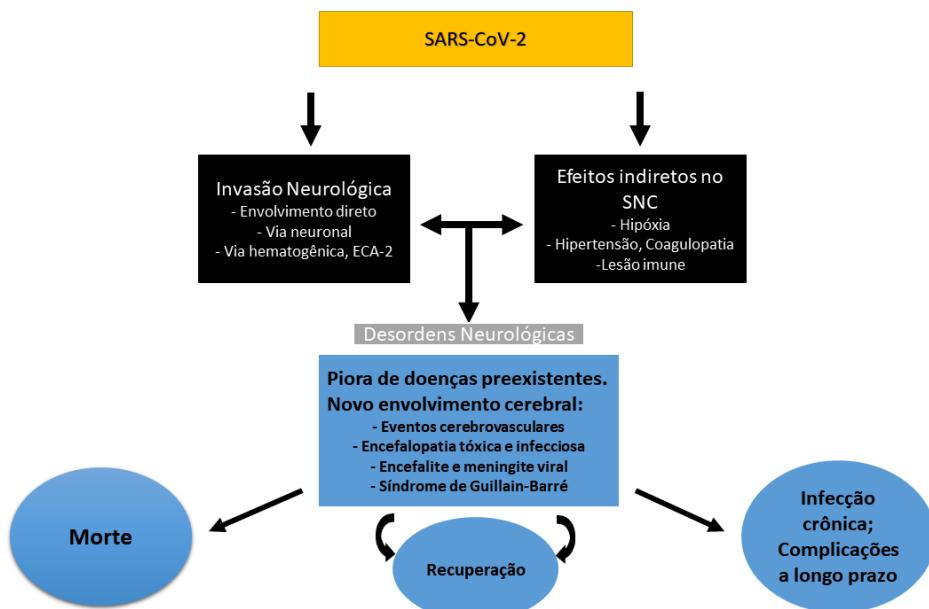
Outros problemas que essa tempestade de citocinas pode causar são por exemplo: mudanças no metabolismo de neurotransmissores, desregulação do eixo HPA (hipotálamo-pituitária-adrenal), ativação de micróglia (células imunes do SNC, que também liberam citocinas), alterações da neuroplasticidade, além de poder provocar modificações estruturais e funcionais no cérebro, essas consequências podem mais tarde desencadear doenças neurodegenerativas (ACCORSI et al., 2020).

As citocinas inflamatórias também têm a capacidade de destruir células endoteliais ou induzir um estado de hipercoagulação, o que explicaria os acometimentos vasculares no cérebro durante a COVID-19 (ACCORSI et al., 2020). Além disso, por um processo chamado “encefalopatia infecciosa tóxica” usualmente vista em desordens metabólicas tóxicas ou infecções agudas, um problema na troca de gás alveolar pode levar a um metabolismo anaeróbico nas células do cérebro e causar uma hipóxia no SNC. A hipóxia e aumento da acidez dentro do cérebro causa

inchaço das células, edema intersticial, hidrocefalia obstrutiva e aumento da hipertensão intracraniana, levando a um estado mental alterado e até mesmo coma (Abdenour et al., 2012; Wu et al., 2020b).

Outro ponto de muita importância sobre a infecção pelo SARS-CoV-2 é a sua capacidade de hipercoagulação. Coagulopatia já havia sido observada em infecções por outros tipos de coronavírus, incluindo SARS e MERS (Giannis et al., 2020; Merad and Martin, 2020). Apesar de ter alguns estudos prospectivos visando a incidência de efeitos trombóticos, estudos anteriores já confirmaram o aumento na frequência de trombose intravascular levando a um embolismo pulmonar, infarto do miocárdio, acidentes vasculares isquêmicos, e até mesmo trombose no seio venoso cerebral. Algumas vezes, um evento trombótico foi reportado como a primeira apresentação de infecção por COVID-19 (Hughes et al., 2020; Klok et al., 2020).

Figura 2 – Mecanismo da infecção do sistema nervoso e repercussão neuronal causado pelo SARS-CoV-2.



Fonte: Adaptado de HABBOUD et al. (2020, pg. 50).

2. RELAÇÃO DO AVC E COVID

O acidente vascular cerebral (AVC) pode ser devido uma lesão multifatorial, caracterizado pela falta sanguínea necessária para manter o mecanismo funcional de determinada área do tecido neural, ou devido uma lesão focal aguda de causa vascular (SILVA, 2016; RAMOS, FERNANDO, 2021).

Quanto à sua classificação, tem-se o AVC isquêmico como a interrupção e obstrução súbita do fluxo sanguíneo necessário para suprir as demandas metabólicas de uma parte do tecido cerebral, e o AVC hemorrágico como o que ocorre quando uma causa induz um extravasamento do líquido intravascular para o interstício, também com ausência de suprimento sanguíneo (GUERRA DA SILVA, 2016).

Estudos recentes apontam uma incidência de 3,7 a 5% de casos de AVC nos pacientes acometidos por COVID-19, que se agrava com prognóstico do paciente. Nessa perspectiva, casos com associação de comorbidades, que são fatores de risco para o AVC como Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), diabetes, obesidade e doenças cardíacas, com o quadro de COVID-19 têm um curso clínico mais grave. Dados de pacientes com história prévia de AVC, HAS, hiperlipidemia e diabetes mellitus chegaram a quase 70% dos casos de óbito, conforme estudos conduzidos na cidade chinesa de Wuhan (MAO L, 2020; WHITTAKER; ANSON; HARKY, 2020; RAMOS, FERNANDO, 2021).

As evidências oriundas de estudos epidemiológicos sobre a associação dos quadros crescentes de AVC com a infecção pelo SARS-CoV-2 referem-se a um risco 7,6 vezes maior nas chances de acidente vascular cerebral em comparação com a gripe (MERKLER et al, 2020). Uma comparação entre dois grupos de pacientes, um com AVC e COVID-19 e outro com AVC que não apresentavam nenhuma infecção por coronavírus mostrou que no primeiro grupo foi identificado um padrão de pacientes mais jovens e sem nenhuma comorbidade, que justificasse AVC, ou seja, mesmo sem fatores de riscos os pacientes com COVID-19 apresentam uma maior probabilidade de serem acometidos por um AVC (NANNONI, 2021).

Outros padrões característicos de AVC em casos graves de COVID-19 decorrem da oclusão de grandes artérias, relatado em 43% dos casos. A maioria dos AVCs são isquêmicos, sendo 10% hemorrágicos. Em relação aos mecanismos fisiopatológicos do acidente vascular cerebral, 45% possuem o mecanismo criptogênico, 22% cardioembólico, 11% aterosclerótico de grandes vasos e somente 3% são acidente vascular cerebral de pequenas artérias (NANNONI, 2021).

O aumento da mortalidade e da incapacidade em casos de associação entre essas duas condições clínicas se dá pela predominância de acidentes vasculares cerebrais de grandes artérias e também porque o AVC é frequentemente associado à infecção grave por SARS-CoV-2. Outro fator que aponta para a possível relação

entre a COVID-19 e o AVC está no próprio mecanismo de ação do vírus (NANNONI, 2021).

A explicação para as complicações neurológicas decorrentes do SARS-CoV-2 está no mecanismo da expressão dos receptores de ECA 2, já explicado anteriormente. A maioria dos pacientes possui acometimentos neurológicos leves como hipogeusia, hiposmia e cefaleia. Contudo, há um aumento dos relatos de síndromes neurológicas secundárias a infecção como encefalopatia, meningite e Acidente Vascular Encefálico (AVE) (FILATOV, F, 2020).

Em virtude da alta quantidade de receptores de ECA2 localizados no Sistema Nervoso Central, o coronavírus apresenta um maior tropismo por esse tecido e quando em contato com as células endoteliais da vasculatura cerebral acaba induzindo uma série de respostas inflamatórias. O sistema imune na tentativa de combater o patógeno gera a tempestade de citocinas que podem promover danos ao SNC como mudanças no metabolismo de neurotransmissores, desregulação do eixo HPA (hipotálamo-pituitária-adrenal), ativação de micróglia e alterações da neuroplasticidade (SERRANO-CASTRO, 2020).

A síndrome da resposta inflamatória sistêmica ocorre devido a desregulação da resposta imune inata. Essa inflamação gera agregação de glóbulos brancos, moléculas de fibrina e plaquetas, no local, na tentativa de combater o vírus. Tal agregação promove disfunção endotelial e trombose da microcirculação fazendo um quadro de vasculite (BRANDÃO, 2020).

Por fim, a presença de tais células pró-inflamatórias induz à formação de um trombo, sendo que este pode se deslocar e, ao obstruir capilares menores, induzir um quadro de tromboembolismo, ou permanecer no local da vasculite, interrompendo o fluxo sanguíneo responsável pela nutrição do tecido cerebral, numa situação conhecida como AVC isquêmico (BRANDÃO, 2020).

Desse modo, a coagulopatia induzida por sepse, que surgiu como uma consequência grave da COVID-19 é uma fase inicial da Coagulação Intravascular Disseminada (CIVD) caracterizada por dímero D elevado, tempo de protrombina prolongado e baixa contagem de plaquetas, mas, ao contrário da CIVD, a hipofibrinogenemia está ausente (ZHOU et al, 2020).

O resultado são quadros de AVC isquêmicos, ataxia, epilepsia e AVC hemorrágico decorrentes da rotura de estruturas vasculares anormais. Nesse sentido, dados epidemiológicos mostram que o sistema neurológico é mais afetado

pelo coronavírus devido às altas taxas infecciosas, com rápida deterioração clínica que acarreta manifestações isquêmicas ou hemorrágicas de AVC (GODOY; YAMANE 2020).

3. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS NEUROLÓGICAS

A Covid-19 é uma afecção infecciosa respiratória aguda grave cujos sintomas mais comuns, a princípio, são febre, dispneia, mialgia e tosse seca seguidos de cefaleia, náusea, diarreia, tontura e vômito. Apesar de ter sido caracterizada em um primeiro momento como uma síndrome respiratória, estudos posteriores evidenciaram que o SARS-CoV-2 pode infectar os demais sistemas (RESENDE; MENDES; GONÇALVES, 2021).

Como já foi mencionado, a ECA-2 foi identificada como receptora funcional para o SARS-CoV-2, e está presente em vários órgãos humanos, incluindo o sistema nervoso, o que possibilita manifestações de sintomas neurológicos na presença do vírus. A lesão neurológica foi confirmada na infecção de outros coronavírus, como em SARS-CoV e MERS-CoV. Pesquisadores detectaram o ácido nucleico do SARS-CoV no líquido cefalorraquidiano de pacientes contaminados e também em seu tecido cerebral na autópsia (MAO et al., 2020).

As manifestações clínicas referentes ao sistema nervoso são mais frequentemente relacionadas ao SNC e as queixas mais comuns são tontura e cefaleia. Já no que diz respeito ao SNP, as queixas mais recorrentes são hipogeusia e hiposmia. Além disso, os sintomas do sistema nervoso são significativamente mais comuns em casos graves, em comparação com casos não graves (MAO et al., 2020).

Outras afecções neurológicas encontradas nesse caso são infecções do sistema nervoso central, doença cerebrovascular aguda, crises epiléticas, encefalopatia e manifestações neuromusculares. Sendo a síndrome de Guillain-Barré a manifestação neuromuscular mais frequentemente encontrada (VILLANUEVA et al., 2020). Além disso, existem evidências de síndromes neurológicas secundárias à infecção, como o Acidente Vascular Encefálico (AVE), devido a relação entre a “tempestade de citocinas”, pois as citocinas inflamatórias podem suprimir células endoteliais ou causar um estado de hipercoagulação, acarretando distúrbios vasculares no encéfalo (GOMES; FILHO; SOUSA, 2020).

A maioria dos pacientes tem acometimento neurológico leve, a maior parte com recuperação completa. Contudo, uma pequena parcela, principalmente os idosos com fatores de risco, manifestam sintomas mais graves (GOMES; FILHO; SOUSA, 2020). As condições que colaboram para um pior prognóstico compreendem as mudanças fisiológicas do envelhecimento e as múltiplas comorbidades relativas à idade, como doenças pulmonares e cardíacas, demência e diabetes; além da polifarmácia associada (NIKOLICH-ZUGICH et al., 2020).

3.1. CEFALEIA E TONTURA

São sintomas inespecíficos que acometem até um terço dos doentes e a sua fisiopatologia ainda é desconhecida, apesar de, no caso da cefaleia, a ativação de neurônios nociceptivos por mecanismos neuroinflamatórios seja provável (VILLANUEVA et al., 2020).

3.2. ALTERAÇÕES DE OLFATO E PALADAR

Há evidências de que os transtornos olfativos/gustativos são fortes preditores de infecção pelo SARS-CoV-2, e é possível recomendar o isolamento do paciente já na consulta médica, impedindo a propagação do vírus (COSTA et al., 2020). A ausência ou diminuição da capacidade de olfato (anosmia, hiposmia) ou do paladar (hipogeusia, disgeusia) é um sintoma comum entre pacientes infectados em todo o mundo e tem sido sugerido que a anosmia poderia indicar o potencial neurotrópico do coronavírus para invadir o cérebro (COSTA et al., 2020).

Cerca de 50 porcento dos casos, os mecanismos de defesa freiam a infecção e podem acarretar a recuperação olfatória precoce. Entretanto, em alguns pacientes, o neurotropismo viral alcança o cérebro através do transporte axonal e da disseminação transneuronal dos nervos olfatórios para o centro do olfato, alcançando o tronco cerebral, culminando em insuficiência respiratória decorrente do COVID-19 grave, marcada principalmente pela dispneia (ROMÁN et al., 2020).

3.3. ENCEFALOPATIA

Encefalopatia tóxica infecciosa, também conhecida como encefalite tóxica aguda, é uma síndrome de disfunção cerebral reversível causada por fatores como toxemia sistêmica, distúrbios metabólicos e hipóxia durante o processo de infecção aguda. As alterações patológicas básicas incluem edema cerebral, sem evidência de inflamação na análise do LCR. Os sintomas clínicos são complexos e diversos,

incluindo cefaléia, disforia, transtorno mental e delírio. Algumas formas graves raras podem apresentar desorientação, perda de consciência, coma e paralisia (DOBBS, 2011).

3.4. ENCEFALOPATIA NECROSANTE AGUDA

A encefalopatia necrosante aguda (ENA), é um distúrbio raro que leva à disfunção cerebral, foi relatada recentemente em pacientes com COVID-19. Isso resulta em convulsões, problemas no fígado e desorientação mental. A doença é caracterizada por lesões simétricas multifocais no cérebro, que afetam o tronco cerebral, tálamo, cerebelo e substância branca cerebral. A ENA é caracterizada por uma neuroinflamação resultante da tempestade de citocinas mediada principalmente pela produção da interleucina-6. Esta inflamação sistêmica causa encefalopatia grave no paciente e pode levar ao acidente vascular cerebral (POYIADJI et al., 2021).

4. NEUROIMAGEM

Visto que a patogenia no sistema nervoso varia entre inflamatória e imunomediada e as apresentações clínicas são inespecíficas como confusão mental, agitação, cefaléia, fraqueza muscular generalizada e distúrbios de consciência, a apresentação imanológica do coronavírus no sistema nervoso varia. (VOGRIG, 2020; STRECK, 2021)

O principal achado é referente às lesões isquêmicas. Os achados de neuroimagem condizentes com lesões isquêmicas estão presentes em 92,5% dos pacientes que realizaram exames de imagem. A maioria dos pacientes apresentou achados típicos de oclusão de grandes vasos, e só uma pequena porcentagem apresentou infartos lacunares. Os locais mais comuns de oclusão são o território da vértebra basilar e a circulação posterior. (VOGRIG, 2020; STRECK, 2021)

Outro achado de neuroimagem relevante em pacientes infectados está relacionado a acidentes vasculares cerebrais hemorrágicos. Dentre os pacientes com acidentes vasculares com COVID-19, 17% são hemorrágicos. No entanto, os locais de hemorragia são diferentes dos observados em pacientes não infectados, sendo predominantemente na circulação anterior. Além disso, 89,5% dos pacientes que apresentaram acidente vascular cerebral hemorrágico estavam em uso de

anticoagulação ou eram pacientes críticos em falência de múltiplos órgãos (VOGRIG, 2020; STRECK, 2021).

Outrossim, uma grande porcentagem de pacientes apresenta múltiplos micro sangramentos, em lugares incomuns, como o corpo caloso e matéria branca justacortical. Esse achado, também, é mais comum em pacientes críticos com síndrome respiratória aguda e uso prolongado de ventilação mecânica, levantando uma dúvida quanto à relação com a infecção viral ou comorbidades de pacientes críticos (VOGRIG, 2020; STRECK, 2021).

Ocasionalmente, podem ser observados casos de trombose de seios venosos. A trombose de seios venosos representa 4% dos casos cerebrovasculares, e geralmente estão associados à hemorragia dos seios venosos, agregando um fator de gravidade aos pacientes. Os seios mais afetados são o sigmoide e transverso (VOGRIG, 2020; STRECK, 2021).

Os outros achados incomuns incluem a síndrome da encefalopatia posterior reversível (PRES), meningoencefalite e leucoencefalopatia. A PRES é caracterizada clinicamente por cefaléia, alterações sensoriais, convulsões e perdas visuais. Na neuroimagem, é observada na ressonância magnética, em T2, pela ausência de impregnação de contraste em regiões parieto-occipitais (STRECK, 2012). Já a leucoencefalopatia é observada pela presença de múltiplos focos de hiperintensidade e micro-hemorragias em T2 FLAIR, é uma patologia relacionada às lesões por hipóxia em pacientes com longo período de intubação. Ela é predominante na região parieto-occipital, temporal e frontal, além disso cruzam a linha média, e captam contraste (VOGRIG, 2020; STRECK, 2021).

REFERÊNCIAS

- ABBOUD, H. *et al.*, COVID-19 and SARS-Cov-2 Infection: Pathophysiology and Clinical Effects on the Nervous System. **World Neurosurgery**. Ago. 2020. v. 140. pg. 49-53. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1878875020311645?via%3Dihub>. Acesso em: 10 Fev. 2022.
- ABDENOUR, L. *et al.*, Interaction Brain-Lungs. Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation. Jun. 2012. V. 31. Pg 101-107. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S075076581200161X>. Acesso em: 10 Fev. 2022.

ACCORSI, X. D. *et al.*, COVID-19 e o Sistema Nervoso Central. **ULAKES Journal Med.** São José do Rio Preto, São Paulo. 30 dez. 2021. Pg. 81-87. Disponível em: <http://revistas.unilago.edu.br/index.php/ulakes>. Acesso em: 10 Fev. 2022.

BAIG, A. *et al.*, Evidence of the Covid-19 virus targetin the CNS: tissue distribuition, host-virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms. **ACS. Chem. Neurosci.** 13 mar. 2020. V. 11. Pg. 995-998. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acschemneuro.0c00122>. Acesso em: 10 Fev. 2022.

BOSTANCIKLIOLGU, M. Temporal Correlation Between Neurological and Gastrointestinal Symptons of SARS-CoV-2. **Inflammatory Bowel Diseases.** 22 mai. 2020. V. 26. Disponível em: <https://academic.oup.com/ibdjournal/article/26/8/e89/5841909?login=true>. Acesso em: 10 Fev. 2022.

BRANDÃO, SCS *et al.* COVID-19, imunidade, endotélio e coagulação: compreenda a interação. 2020. Disponível em: <<https://repositorio.ufpe.br/handle/123456789/37570>>. Acesso em 20 jan 2022.

COSTA, K. V.T. da; CARNAÚBA, A. T. L.; ROCHA, K. W.; *et al.* Olfactory and taste disorders in COVID-19: a systematic review. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, v. 86, n. 6, p. 781-792, 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32580925/>>. Acesso em: 11 Feb. 2022.

DOBBS, M. Toxic Encephalopathy. **Seminars in Neurology**, v. 31, n. 02, p. 184-193, 2011. Disponível em: <<https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0031-1277989>>. Acesso em: 11 Feb. 2022.

DODDING, M. WAY, M. Coupling viruses to dynein and kynesin-1. **The Embo Journal.** 31 ago. 2011. v. 30. Disponível em: <https://www.embopress.org/doi/full/10.1038/emboj.2011.283>: Acesso em: 10 Fev. 2022.

FILATOV, A. *et al.* Neurological complications of coronavirus disease (COVID-19): encephalopathy. **Cureus**, v. 12, n. 3, 2020. Disponível em: <<https://www.cureus.com/articles/29414-neurological-complications-of-coronavirus-disease-covid-19-encephalopathy>>. Acesso em 02 Fev 2022.

GIANNIS, D. *et al.*, Coagulation Disordes in coronavirus infected patients: COVID-19, SARS-CoV-1, MERS-CoV, and lessons from the past. **Journal Of Clinical Virology.** Jun. 2020. V. 127. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1386653220301049>. Acesso em: 10 Fev. 2022.

GODOY, MS; YAMANE, FO. Acidente Vascular Cerebral Na Pandemia Por Covid-19. - , 2020.. Disponível em: <<http://192.100.247.84/handle/prefix/1437>>. Acesso em 25 jan 2022.

- GOMES, A. de S.; MEDEIROS FILHO, O. B. de; SOUSA, Milena Nunes Alves de. Associação entre o COVID-19 e manifestações neurológicas. **Brazilian Journal of Development**, 17 nov. 2020. p. 88950-88961. Disponível em: <file:///C:/Users/laisa/Downloads/19996-51368-1-PB.pdf>. Acesso em: 10 fev. 2022.
- GUERRA DA SILVA, Inês Filipa et al. Viver e cuidar após o acidente vascular cerebral. **Revista de Enfermagem Referência**, n. 8, p. 103, 2016.; (8): 103-11. Disponível em: <<https://www.proquest.com/docview/1839733562?pq-origsite=gscholar&fromopenview=true>>. Acesso em 20 jan 2022.
- HUGHES, C. et al., Cerebral Venous Sinus Thrombosis as a Presentation of COVID-19. **Eur J Case Rep Intern Med**. 29 abri. 2020. V. 7(5). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7213833/>. Acesso em: 10 Fev.
- KEYHANIAN, K. et al., SARS-CoV-2 and nervous system: From pathogenesis to clinical manifestation. **Journal of Neuroimmunology**. 7 Nov. 2020. v. 350 n. 577436. Disponível em: [https://www.jni-journal.com/article/S0165-5728\(20\)30697-4/fulltext](https://www.jni-journal.com/article/S0165-5728(20)30697-4/fulltext). Acesso em: 10 Fev. 2022.
- KOYUNCU, O. O. et al., Virus Infection in the Nervous System. **Cell Host & Microbe**. 17 abri. 2013. v. 13. pg. 379-393. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1931312813001200>. Acesso em: 10 Fev. 2022.
- LI, Y. et al., The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. **Journal Of Medical Virology**. 27 fev. 2020. V. 92. Pg. 552-555. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168170212000068>. Acesso em: 10 Fev. 2022.
- MAO, Ling; WANG, Mengdie; CHEN, Shengcui; et al. **Neurological Manifestations of Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China**: a retrospective case series study. 2020. Disponível em: <<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.22.20026500v1>>. Acesso em: 10 Feb. 2022.
- MERKLER A.E. et al. Risco de acidente vascular cerebral isquêmico em pacientes com doença de coronavírus 2019 (COVID-19) versus pacientes com gripe. **JAMA Neurol** 2020; 77: 1.
- NANNONI, S et al. Stroke in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. **International Journal of Stroke**, v. 16, n. 2, p. 137-149, 2021. Disponível em: <<https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/1747493020972922>> Acesso em 30 jan 2022. Disponível em: <<https://repositorio.ufpe.br/handle/123456789/37570>>. Acesso em 4 Fev 2022.

NIKOLICH-ZUGICH, J.; KNOX, K. S.; RIOS, C. T.; *et al.* SARS-CoV-2 and COVID-19 in older adults: what we may expect regarding pathogenesis, immune responses, and outcomes. **GeroScience**, v. 42, n. 2, p. 505–514, 2020. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/s11357-020-00186-0>>. Acesso em: 12 Feb. 2022.

POYIADJI, N. et al. **COVID-19-associated Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy: Imaging Features | Radiology**. Disponível em: <<https://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.2020201187>>. Acesso em: 11 fev. 2022.

RESENDE, J.; MENDES, I.; GONÇALVES, S. **Acidente Vascular Cerebral Isquêmico como Consequência de Infecção por COVID-19: um relato de caso**. 1library.org. Disponível em: <<https://1library.org/document/ydmvgv0ly-acidente-vascular-cerebral-isqu%C3%A3mico-consequ%C3%A3ncia-infec%C3%A7%C3%A3o-covid-relato.html>>. Acesso em: 10 Feb. 2022.

ROMÁN, G. C.; SPENCER, P. S.; REIS, J.; *et al.* The neurology of COVID-19 revisited: A proposal from the Environmental Neurology Specialty Group of the World Federation of Neurology to implement international neurological registries. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 414, p. 116884, 2020. Disponível em: <[https://www.jns-journal.com/article/S0022-510X\(20\)30220-3/fulltext](https://www.jns-journal.com/article/S0022-510X(20)30220-3/fulltext)>. Acesso em: 10 Feb. 2022.

SERRANO-CASTRO, P. J. et al. Influencia de la infección SARS-CoV-2 sobre enfermedades neurodegenerativas y neuropsiquiátricas: ¿una pandemia demorada?. **Neurología**, v. 35, n. 4, p. 245-251, 2020.. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2020.04.002>>. Acesso em: 23 mai 2020. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0213485320300670>>. Acesso em 25 jan 2022.

SHI, Y. *et al.*, COVID-19 infection: the perspectives on immune response. **Cell and Death Differentiation**. 23 mar. 2020. V. 27. Pg. 1451-1454. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41418-020-0530-3>. Acesso em: 10 Fev. 2022.

STRECK, Aline de Souza et al. Síndrome da encefalopatia posterior reversível (PRES) e lúpus eritematoso sistêmico: relato de dois casos. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 52, n. 5, p. 807-810, 2012. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/rbr/a/HQznKrPSzZ9LnHkWKhb9qHR/?format=pdf&lang=pt>>. Acesso em 08 Fev 2022.

SUN, T. GUAN, J. Novel coronavirus and the central nervous system. **European Journal of Neurology**. 26 mar. 2020. V. 27. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/ene.14227>. Acesso em: 10 Fev. 2022.

VARGA, Z. *et al.*, Endothelial cell infection and endotheliitis in Covid-19. **The Lancet**. 8 mai. 2020. V. 395. Pg. 1417-1418. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673620309375>.
Acesso em: 10 Fev. 2022.

VILLANUEVA, T.; DONATO, H.; ESCADA, Pedro; *et al.* Reflexões sobre o Fator de Impacto. **Acta Médica Portuguesa**, v. 33, n. 10, p. 633, 2020. Disponível em: <<https://actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/14773>>. Acesso em: 10 Feb. 2022.

VOGRIG, Alberto et al. Stroke in patients with COVID-19: Clinical and neuroimaging characteristics. **Neuroscience letters**, v. 743, p. 135564, 2021. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S030439402030834X?casa_token=Crqh3cEGX2cAAAAA:b4x_HLD_SwN1CZtcRzIiIZSLJMMogDsK_4L55K3ye_qZP49NjluWQZF0aHiVxVY3tcksz7P-N9No>. Acesso em 05 Fev 2022.

WHITTAKER, A.; ANSON, M.; HARKY, A. Neurological manifestations of COVID-19: a systematic review and current update. **Acta Neurologica Scandinavica**, v. 142, n. 1, p. 14-22, 2020.. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/ane.13266>>. Acesso em 20 jan 2022.

XIA, H. LAZARTIGUES, E. Angiotensin-Converting Enzyme 2: Central Regulator for Cardiovascular Function. **Current Hypertension Reports**. 20 abri. 2010. V. 12. Pg. 170-175. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11906-010-0105-7>. Acesso em: 10 Fev. 2022.

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. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673620305663?casa_token=b1vAPjwsZcQAAAAA:UZQv5koFDunWQrLPkeFoRv-7mpN6EgiQk-sH7WUjCiGnJMDjmmbDNtAuopMPFxqGiWKxn95ZxTUA>. Acesso em 22 jan 2022.

CAPÍTULO IV

OUTROS ACOMETIMENTOS DA COVID-19

DOI: 10.51859/amplla.cagl98.II22-4

Zeno Augusto de Sousa Neto
Mateus Barbosa Menezes
Ana Beatriz Cruvinel Borges
Natalino Lucas Netto Sanches

1. ALTERAÇÕES HEPÁTICAS

A infecção viral ocasionada pela variante do Coronavírus que pode causar a Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV-2) normalmente se manifesta por uma pneumonia viral, com sintomas típicos de tosse seca, febre, fraqueza, fadiga e dispneia podendo evoluir para uma insuficiência respiratória grave e até mesmo o óbito, (SUN et al., 2020).

A lesão hepática associada ao COVID é definida pela presença de injúria no fígado durante a progressão ou tratamento da infecção viral com ou sem doença hepática prévia.

1.1. MECANISMOS DE LESÃO

Foi observado diferentes métodos possíveis de lesão hepática durante o processo infeccioso. Sendo um deles em decorrência da ação direta do vírus na célula, visto que o vírus possuía capacidade de replicação viral nos hepatócitos e em células epiteliais biliares (a principal) a expressão do receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) cujo é o local de entrada do vírus nas células, (SUN et al., 2020).

Outro fator de lesão é a presença da evolução da doença com o aparecimento da tempestade de citocinas (principalmente IL-6, IL-2, TNF- α , IFN- γ). Esse processo inflamatório exacerbado acaba lesando hepatócitos saudáveis e piora o prognóstico da doença, (SUN et al., 2020).

Também existe a forma de dano causada pelo uso excessivo de medicações na tentativa de sucesso do tratamento da infecção viral. Alguns antivirais

(ribavirina, remdesivir), antibióticos (macrolídeos, quinolonas), antimaláricos (cloroquina) e corticosteroides podem causar dano hepático, (SUN et al., 2020).

Outra forma de lesão está também associada a evolução da doença com a presença da hipoxemia. A hipóxia gera destruição de hepatócitos, pois não ocorre a chegada de oxigênio e nutrientes suficientes para as células. Os principais hepatócitos acometidos são da zona centrolobular ou zona 3, (MONTEIRO et al., 2021).

E a última forma de lesão hepática é dada por um pior prognóstico causado por pacientes que possuem uma doença hepática pré-existente como Hepatite B e Hepatite C, pois essas doenças facilitam a replicação viral do Coronavírus, (SUN et al., 2020).

1.2. ACHADOS LABORATORIAIS

A lesão hepática se apresenta inicialmente com o aumento das transaminases hepáticas que incluem a aspartato aminotransferase (AST) e a alanina aminotransferase (ALT). Após a elevação dessas, ocorre a alteração de função hepática com o aumento da bilirrubina seguido por níveis séricos reduzidos de albumina, sendo esta última como um fator prognóstico, (MONTEIRO et al., 2021).

Foram observados aumento de gama-glutamil transferase (GGT) e de fosfatase alcalina, mas em menor frequência e sem repercussão prognóstica de relevância. Valores aumentados de lactato desidrogenase (LDH) e tempo de atividade de protrombina (TAP) são indicativos de pior prognóstico, (SUN et al., 2020), (MONTEIRO et al., 2021).

1.3. MANEJO DA LESÃO

O tratamento da lesão hepática deve ser feito com hepatoprotetores e anti-inflamatórios como polienofosfatidil colina, ácido glicirrícico, biciclol e vitamina E. Deve ser feito um acompanhamento mais intenso naqueles pacientes com uma doença hepática prévia e naqueles sem diagnóstico prévio, pesquisas de testes sorológicos para Hepatite B e C, (SUN et al., 2020).

2. ALTERAÇÕES PANCREÁTICAS

Comumente ouve-se falar em pancreatite aguda ou crônica associada à causas como cálculos oriundos da vesícula biliar ou até por uso excessivo de álcool.

No entanto, estudos vêm mostrando uma considerável relação entre SARS-CoV-2 e processos inflamatórios pancreáticos.

2.1. MECANISMO DE LESÃO

Assim como em várias outras partes do corpo humano, o trato gastrointestinal possui receptores de ECA2 que, ao serem reconhecidos pela proteína Spike do coronavírus, servem como porta de entrada viral para o interior celular. No pâncreas, as células das ilhotas, bem como ductais e acinares expressam o mesmo receptor de ECA2, o que torna a infecção da glândula possível, uma vez que o vírus poderia se espalhar do epitélio duodenal para o ducto pancreático e posteriormente ascender para as células acinares e das ilhotas (MADARIA, CAPURSO, 2021, apud LUCENA, CASTRO, MARQUES, 2021).

O SARS-CoV-2 aparenta ter afinidade pela glândula pancreática devido às características da própria infecção viral, juntamente com o receptor do hospedeiro. tal afinidade sugere ser tão grande quanto ou até maior no pâncreas que nos pulmões, sendo a lesão pancreática um resultado do efeito citopático direto da replicação local do vírus (GUPTA et al, 2020 apud LUCENA, CASTRO, MARQUES, 2021).

2.2. ACHADOS LABORATORIAIS

Na investigação laboratorial de pancreatite é comum a análise de amilase e lipase, duas das principais enzimas relacionadas ao pâncreas. Em um estudo realizado com 257 pacientes hospitalizados por COVID, foram observadas significativas alterações de amilase e lipase em 17% dos internados e, desses, 75% tiveram lipase de pelo menos duas vezes o valor referencial (MOREJÓN et al, 2021).

Podem existir outros achados como hiperglicemia moderada, resultado da resposta inflamatória sistêmica e elevação discreta das transaminases (GUIMARÃES-FILHO et al, 2009).

2.3. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

Os sinais e sintomas são típicos de uma pancreatite aguda, como aspecto principal a dor abdominal aguda e de instalação súbita, geralmente em região epigástrica. Podem ocorrer náuseas e vômitos incoercíveis. Hipotensão, taquicardia e febre surgem como achados indiretos (GUIMARÃES-FILHO 2009).

O diagnóstico de pancreatite aguda se encontra na apresentação do quadro clínico do paciente, nos exames laboratoriais e de imagem. São necessários dois de três critérios para diagnosticar a doença (LUCENA, CASTRO MARQUES, 2021):

- dor abdominal em região superior condizente com a atividade da doença (início súbito, epigástrico e comumente com irradiação dorsal).
- nível sérico de lipase ou amilase $> 3x$ o limite superior do normal.
- achados característicos de pancreatite aguda em exames de imagem (como ultrassonografia, tomografia computadorizada abdominal ou ressonância magnética).

2.4. MANEJO DA LESÃO

O tratamento para pancreatite consiste basicamente em suspensão total da ingesta oral, realizando o suporte clínico, com reposição volêmica para manutenção da perfusão tecidual, suporte nutricional, monitorização e analgesia (GUIMARÃE-FILHO, 2009). Claramente em um paciente com COVID-19, deve-se levar em conta todos os outros órgãos acometidos e, visando o paciente como um todo, balancear o manejo hospitalar.

3. ALTERAÇÕES DERMATOLÓGICAS

3.1. ASPECTOS GERAIS

A pele é um órgão de revestimento externo que possui diversas funções, sendo elas (JUNQUEIRA LC, CARNEIRO J.):

- Barreira de defesa frente à diversas infecções, as Células de Langerhans por exemplo são células dendríticas com função importante na apresentação de antígeno;
- Proteção contra radiações solares;
- Função termorreguladora;
- Participação na síntese de vitaminas importantes, como a Vitamina D;
- Captação de sensações através da estimulação das terminações nervosas.

É ainda o maior órgão do corpo humano com a área variando de 1,3 a 2 m² no indivíduo adulto e pesando aproximadamente 15% do peso corporal. Em sua imensa complexidade a pele contém em sua superfície, inúmeros receptores importantes e dentre eles destacam os da enzima conversora de angiotensina

2(ACE2). Esse detalhe importante vem contribuindo com a imensa quantidade de relatos ao redor do planeta de acometimentos dermatológicos variados decorrentes da COVID-19. Nesse capítulo, serão abordados os principais e por tanto as alterações mais comuns e possíveis de acontecer (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA).

3.2. AS PRINCIPAIS MANIFESTAÇÕES CÚTANEAS ASSOCIADAS A COVID-19

- Erupção maculo-papular - Apesar de serem inespecíficas para COVID-19, estando presentes em outras infecções virais como a própria dengue, são frequentes em pacientes positivos para a COVID, surgindo em até 2 semanas do início dos sintomas gerais, com melhora espontânea em 7 a 10 dias. Nesse tipo de manifestação, observa-se quadros de exantema, “rash”, pápulas difusas, pitiríase rósea símilde, eritema multiforme símilde, entre outros (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA- 2021).
- Pseudo Eritema Pérnio (EP) - O pseudo EP associado a Covid-19 possui características epidemiológicas que o diferencia da forma clássica, sendo elas a maior frequência em crianças e jovens, durante período de clima ameno no hemisfério norte, sem relato de EP prévio, collagenoses ou outras condições predisponentes. As lesões de pele, por sua vez, são indistinguíveis do EP “clássico”. O pseudo EP ocorre em jovens, saudáveis, oligo ou assintomáticos para Covid-19, surge em média após 14 dias dos sintomas clínicos, e duram cerca de 2 semanas, com melhora espontânea. Sintomas como dor, queimação e aumento da sensibilidade podem estar presentes. O pseudo EP é descrito como umas das formas de manifestação única da Covid-19 (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA-2021).
- Erupções vesico-bolhosas – Ocorre em pacientes apresentando quadro leve a moderado de COVID-19, podendo acometer região palmo-plantar e que surge aproximadamente 3 dias após os sintomas gerais, perdurando de 7 a 14 dias, com melhora espontânea (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA-2021).
- Lesões de mucosa - A alteração da percepção do paladar (disgeusia) foi o primeiro sintoma oral reconhecido na COVID-19, cuja frequência de apresentação varia entre 5 a 88% em diferentes publicações. Entretanto, há relatos de outras manifestações orais como enantema, petéquias, lesões

afoides ou úlceras herpetiformes, candidíase e lesões orais associadas a doença de Kawasaki, que cursam com sintomas de dor, queimação ou prurido. Ainda não há clareza sobre quais manifestações orais são realmente causadas pela presença do SARS-CoV-2 na mucosa oral, e quais seriam doenças da cavidade oral concomitantes à COVID-19, e será um pouco mais discutido adiante. Considerando-se a fisiopatologia, acredita-se que lesões como petequias e úlceras tenham maior especificidade por serem causadas pelas mesmas alterações vasculares e microtrombos presentes nos demais órgãos. E também o enantema, em analogia ao exantema viral, poderia ser decorrente dos mecanismos de ação inflamatórios do SARS-CoV-2 no organismo (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA-2021).

- **Miscelânia** – Existem inúmeros relatos isolados de outras manifestações cutâneas raras possivelmente associadas à COVID-19. São elas: vasculites (leucocitoclástica, por IgA), granulomatose com poliangeíte (chamada previamente de doença de Wegener), granulomatose eosinofílica com poliangeíte (chamada previamente de síndrome de Churg- Strauss), púrpuras (Schamberg, fulminans), pustulose exantemática generalizada aguda (PEGA), necrólise epidérmica tóxica (NET), symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema (SDRIFE), acometimento ungueal (“red half-moon sign”), herpes zoster, doença de Grover, síndrome de Melkersson-Rosenthal, eritema nodoso, lesão sarcoídea, Gianotti-Crosti, dermatite seborreica, liquen plano anular, eritema anular centrífugo, granuloma anular e alopecia areata rapidamente progressiva. (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA-2021).

3.3. CONCLUSÃO

Portanto, as lesões de pele são menos específicas do que outros sinais clínicos gerais e devem ser avaliadas com critério antes de serem atribuídas como manifestação diretamente associada a Covid-19, tendo em vista o fato de existirem uma gama de infecções virais que cursam com surgimento de alterações dermatológicas. Entretanto não se pode negar a contribuição importante da COVID-19 na gênese desses achados sendo por esse motivo de suma importância avaliar cada caso antes de fechar qualquer tipo de diagnóstico.

4. CONDIÇÕES DE SAÚDE BUCAL PÓS-ACOMETIMENTO POR COVID-19.

As relações entre a COVID-19 e aspectos bucais permeiam desde os sintomas, especialmente com a perda do paladar e de demais percepções gustativas, até às formas de transmissão da patologia, basicamente passada de pessoa para pessoa, seja através de pequenas gotas de saliva, espirro, tosse, ou ainda pelo contato direto com a boca, nariz ou olhos de um indivíduo contaminado, ainda podendo ser transmitida por meio de objetos e superfícies em estado de contaminação.

Sendo a principal fonte transmissível as gotículas da cavidade oral, faz-se necessário ampliar as pesquisas acerca do diferentes e complexos mecanismos de ação do Sars-CoV-2, que vão para além dos já característicos sintomas respiratórios, como aqueles relacionados com a saúde bucal (BRAGA et al., 2021).

Diante desta perspectiva, a Odontologia prescinde reformular os procedimentos e etapas de gestão da clínica, de abordagem, cuidado e educação em saúde bucal. Em meio a este contexto, busca-se por adequação às normas de biossegurança de forma a reduzir risco infecciosos no ambiente clínico odontológico, fatores que refletem em necessidade de modificação das características da formação em Odontologia (FERNANDES et al., 2020).

4.1. ALTERAÇÕES E DISTÚRBIOS BUCAIS

A cavidade oral dos pacientes com COVID-19 é afetada em diferentes graus e espectros, independentemente do nível de acometimento da doença, porém, não existe unanimidade se manifestações como lesões podem ser definidas enquanto padrão típico resultado direto da infecção viral (TUÑON-CHÁVEZ, CASTRO-RUIZ, 2020; BRAGA et al., 2021).

Ainda no estudo de Tuñon-Chávez e Castro-Ruiz (2020), observa-se que as lesões orais são potencialmente resultantes da debilidade sistêmica ocasionada pela doença, especialmente pela grande probabilidade de comprometimento imunológico e da ocorrência de reações adversas ao tratamento ministrado.

As principais lesões bucais observadas em pacientes acometidos com COVID-19 são: infecções fúngicas, infecção recorrente em comorbidade com o vírus herpes simplex (HSV-1), ulcerações sem causa específica, ferimentos vesiculobolhosos, erupções cutâneas ocasionadas pela excessiva manipulação de medicamentos,

xerostomia e gengivite descamativa (ABANOUNB, MARWA, 2020; SANTOS et al., 2020b; TUÑON-CHÁVEZ, CASTRO-RUIZ, 2020).

Segundo Vieira (2021), casos leves de COVID-19 podem não apresentar alterações bucais, na pesquisa em questão, a maioria dos participantes foi acometida pela forma leve (53,2%) e, por sua vez, não houve relato de lesão ou modificação bucal (79%). Complementarmente, em casos graves, onde o estado inflamatório persiste, processos como cascata de coagulação e níveis aumentados de produção e degradação de fibrinogênio são recorrentes (VIEIRA, 2021; BRAGA et al., 2021; TOMO et al., 2020).

Sobre a etiologia das lesões, a compreensão ainda é incerta; entretanto, é aparentemente multifatorial, sendo assim, seu aparecimento relaciona-se direta ou indiretamente ao mecanismo de ação do SARS-CoV-2 sobre as células da mucosa oral, juntamente com a hipersensibilidade à medicação empregada no tratamento ou à queda da qualidade imunológica do paciente devido à doença ou ao longo período em internação, também se associando à falta ou má qualidade da higiene oral (TOMO et al., 2020).

Clarkson et al. (2017) analisaram uma amostra em que os participantes informaram ocorrência de alterações bucais após a COVID-19, dentre elas, destacam-se: problemas de mastigação e deglutição das refeições (50,4%); queimação (24,4%) e lesões cutâneas diversas (11,4%), sendo de fato esperado que a doença se relacione com manifestações orais, afinal, são muitas as infecções virais que apresentam repercussões similares.

4.2. EDUCAÇÃO EM SAÚDE BUCAL: DESAFIOS E A COVID-19

Com os estudos analisados, eleva-se a percepção da necessidade de desenvolver orientações expressas aos dentistas para atuação clínica de urgência e emergência e também de acompanhamento pós-COVID, definindo e discorrendo a respeito de medidas preventivas e as práticas recomendáveis após o acometimento da doença, objetivando a diminuição dos casos de infecção e reinfeção, dentre as recomendações, encontra-se a troca imediata de escova de dentes.

É de fundamental importância o desenvolvimento de tratamento de caráter multidisciplinar aos pacientes acometidos com COVID-19, seja dentro ou fora do ambiente hospitalar, incluindo assim, os cirurgiões-dentistas. O exame bucal não deve ser negligenciado, especialmente nos casos graves e internações em geral, em

especial, pelo fato de que os pacientes necessitam de suporte constante, controle da dor e manutenção da qualidade de vida por meio de higiene oral adequada (SANTOS et al., 2020a; BRAGA et al., 2021).

Dentre os desafios relacionados aos cuidados em saúde bucal e o acometimento da COVID-19, ressalta-se o cuidado a idosos, nesta seara é de relevância pontuar a quase inexistência de programas de cuidados em saúde bucal para este público, sendo de forma mais acentuada as problemáticas dos residentes em ILPI (Instituições de Longa Permanência para Idosos), instituições geralmente sucateadas e com quadro de profissionais escasso, sobretudo no que tange aos cuidados odontológicos (BALDISSEROTTO et al., 2020).

Assim, somado às incertezas no que se refere ao desfecho da pandemia, deve-se repensar a efetividade dos educadores e trabalhadores odontológicos que atuam na área da saúde do idoso, principalmente no desenrolar de cuidados preventivos diários, como uma boa higiene bucal, evitando o aparecimento das alterações envolvidas nos casos mais graves que, geralmente, atingem pessoas com comorbidades mais evidentes, como é o caso dos idosos (BALDISSEROTTO et al., 2020; BRAGA et al., 2021).

REFERÊNCIAS

- SUN, Jian et al. **COVID-19 and liver disease**. Liver International, [s. l.], p. 1278 - 1281, 6 abr. 2020. DOI <https://doi.org/10.1111/liv.14470>. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/liv.14470>>. Acesso em: 5 fev. 2022.
- MONTEIRO, Isabela Costa et al. **Manifestações Hepáticas Em Pacientes Com Covid-19: Uma Revisão Integrativa**. The Brazilian Journal of Infectious Diseases, [s. l.], p. 31, Janeiro 2021. DOI <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2020.101138>. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1413867020302658?via%3Dihub>>. Acesso em: 5 fev. 2022.
- LUCENA, Felipe Marinho de. CASTRO, João Vitor Amorim de. MARQUES, Marcos Rogério. **Pancreatite e COVID-19: relação de causa e agravo do estado clínico**. Brazilian Journal of Development, Curitiba, v.7, n.8, 2021. ISSN: 2525-8761. Disponível em: <<https://www.brazilianjournals.com/index.php/BRJD/article/viewFile/35006/pdf>>.
- MOREJÓN, Karen Mirna et al. **Pancreatite aguda em pacientes internados com covid 19 em hospital privado no interior do estado de São Paulo**. Braz J

Infect dis, v. 25, 2021. Disponível em: <<https://www.bjid.org.br/en-pancreatite-aguda-em-pacientes-internados-articulo-S1413867020302439>>.

GUIMARÃES-FILHO, Marco Antonio C. **Pancreatite Aguda: Etiologia, Apresentação Clínica eTratamento.** Revista do Hospital Universitário Pedro Ernesto, UERJ, ano 8, 2009. Disponível em: <<https://www.e-publicacoes.uerj.br/index.php/revistahupe/article/view/9234/7129>>.

Junqueira LC, Carneiro J. **Histologia básica: texto e atlas.** 12 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2013. p. 354.

NOTA TÉCNICA SBD MANIFESTAÇÕES CUTÂNEAS ASSOCIADAS À COVID-19 CONFORME LITERATURA PUBLICADA ATÉ 30/04/21 INTRODUÇÃO POR QUE A COVID-19 PODE SE MANIFESTAR NA PELE? QUAL A FREQUÊNCIA DAS MANIFESTAÇÕES DERMATOLÓGICAS ASSOCIADAS À COVID-19? . [s.l: s.n.]. Disponível em: <<https://www.sbd.org.br/mm/cms/2021/05/27/nota-tecnicasbd.pdf>>.

POYANCO, P. Skin Manifestations In Children With COVID-19: A Literature Review. **Residência Pediátrica**, v. 10, n. 3, 2020.

Manifestações na pele devido à COVID-19 causadas pelo vírus SARS-CoV-2: fatos e fotos até 17 de abril de 2020. [s.l: s.n.]. Disponível em: <<https://www.sbd.org.br/mm/cms/2020/04/21/artigo-manifestacoes-pele-dr-paulo-criado-revisado-final.pdf>>.

ABANOUB, R. MARWA, G. **Comment on: Oral manifestation of COVID-19 as an inaugural symptom?** J Oral Med Oral Surg., vol. 26, n. 2, p. 19, 2020.

BALDISSEROTTO, J. et al. **Pessoas idosas, covid-19 e saúde bucal: interlocuções, particularidades e reflexões.** Estud. interdiscipl. envelhec., Porto Alegre, vol. 25, n. 3, p. 363-375, 2020.

BRAGA, D. R. A. et al. **Condições de saúde bucal em pessoas acometidas por Covid-19.** J. Health Biol Sci., vol. 9, n. 1, p. 1-8, 2021.

CLARKSON, E. et al. **Oral Viral Infections: Diagnosis and Management.** Dent Clin North Am., vol. 61, n. 2, p. 351-363, abr. 2017.

FERNANDES, M. S. et al. **Doença por Coronavírus 2019: desafios emergentes e o ensino odontológico brasileiro.** Revista da ABENO. Brasília, vol. 20, n. 2, p. 2-15, 2020.

HENNESSY, B. J. **Xerostomia. Manual MSD.** Publicado em: mai. 2020. Disponível: <https://www.msdsmanuals.com/pt-br/profissional/disturbios-odontologicos/sintomas-de-problemas-dentarios-e-oraes/xerostomia>. Acesso: 07 fev. 2022.

LEVITT, J. NAZARIAN, R. **Doenças Vesicobolhosas.** Publicado em: 02 mai. 2016. Disponível: https://www.medicinanet.com.br/conteudos/acpmedicine/6233/doencas_vesicobolhosas.htm. Acesso: 07 fev. 2022.

OLIVEIRA, G. M. R. et al. **Utilização de corticosteroide tópico oclusivo para o tratamento da gengivite descamativa: uma opção eficaz.** Rev. bras. odontol., Rio de Janeiro, vol. 70, n. 1, p. 89-92, jan./jun. 2013.

SANTOS, J. A. et al. **Oral Manifestations in Patients with COVID-19: A Living Systematic Review.** J Dent Res., vol. 11, p. 1-14, 2020a.

SANTOS, J. A. et al. **Oral mucosal lesions in a COVID-19 patient: New signs or secondary manifestations.** Int J Infect Dis., vol. 97, n. 9, p. 326-328, 2020b.

TOMO, S. et al. **Oral mucositis in a SARS-CoV-2-infected patient: Secondary or truly associated condition?** Oral Dis., jul. 2020.

TUÑON-CHÁVEZ, M. CASTRO-RUIZ, C. **Desafíos de la odontología frente a la pandemia del COVID-19.** Int J Odontostomat., vol. 14, n. 3, p. 325-326, 2020.

VIEIRA, A. R. **Oral manifestations in coronavirus disease 2019 (COVID-19).** Oral Dis., vol. 27, suppl 3, p. 770, 2021.

COVID-19

APANHADOS GERAIS SOBRE OS PRINCIPAIS SISTEMAS
ACOMETIDOS NO CORPO HUMANO

