



# UMA DOENÇA ASSUSTADORA

Surgem relatos de que o novo coronavírus afeta, ainda que de modo indireto, outros órgãos além dos pulmões

Ricardo Zorzetto



**N**a edição de 25 de abril, o jornal norte-americano *The Washington Post* trouxe uma reportagem perturbadora. Médicos de hospitais em Nova York, Baltimore e Filadélfia, nos Estados Unidos, relatavam o aumento de frequência de um fenômeno incomum: a ocorrência de acidente vascular cerebral (AVC) de grandes proporções em adultos jovens e, quase sempre, sem os fatores de risco habituais para o problema – hipertensão arterial, tabagismo, consumo excessivo de álcool e obesidade. A característica comum entre os pacientes é que estavam infectados com o novo coronavírus, o Sars-CoV-2, causador da Covid-19, embora nem sempre apresentassem sintomas. “Estamos acostumados a pensar em 60 anos como sendo um paciente jovem quando se trata de oclusões de grandes vasos [sanguíneos do cérebro]”, contou Eytan Raz, professor-assistente de neurorradiologia na Universidade de Nova York, ao jornal. “Nunca vimos tantos casos na faixa dos 50, 40 e 30 anos”, completou o médico, coautor de um manuscrito submetido para publicação com os achados.

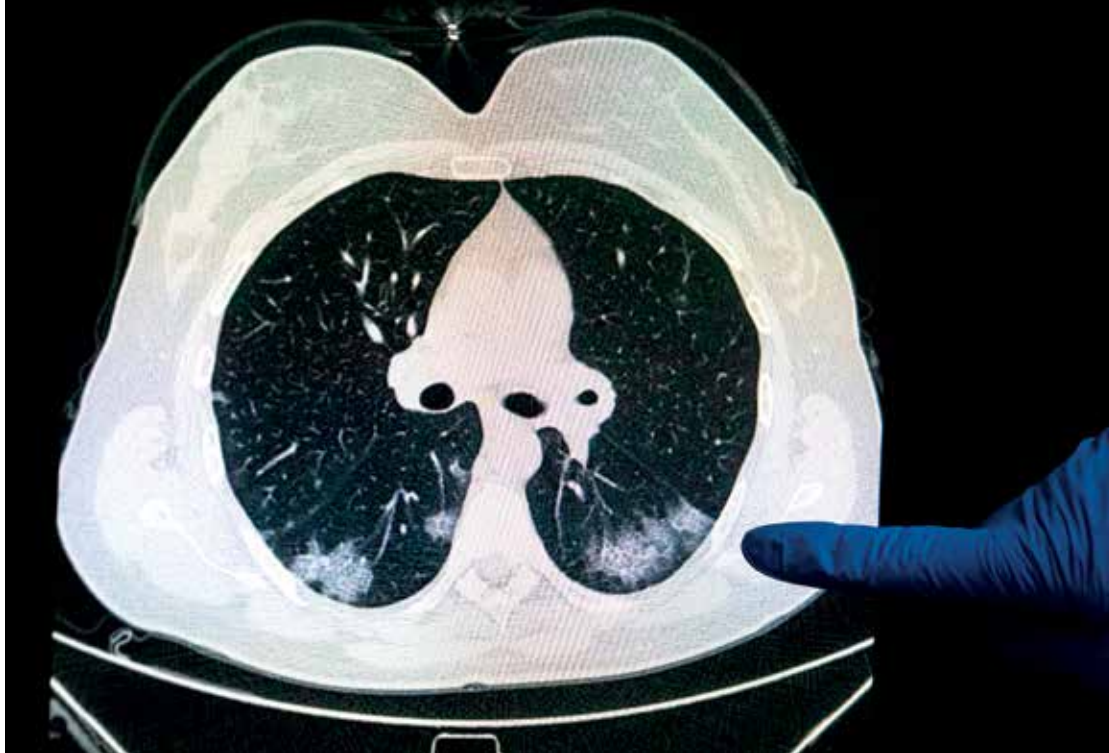
Ainda são poucos, da ordem de algumas dezenas nos Estados Unidos, os casos reportados de bloqueio dos vasos sanguíneos cerebrais, os chamados AVCs isquêmicos, associados à Covid-19. Os primeiros foram relatados várias semanas antes por médicos de Wuhan, a cidade chinesa na qual surgiu no fim de 2019 o vírus causador da pandemia. Lá, no entanto, o problema neurológico afetou pessoas mais velhas e gravemente doentes, tanto que inicialmente se demorou a imaginar uma conexão entre o AVC e a infecção por Sars-CoV-2. Havia, então, uns poucos milhares de casos e centenas de mortes restritos à China. Com o espalhamento rápido do vírus, começaram a se tornar evidentes desdobramentos menos comuns, mas não menos graves, da doença.

Oito em cada 10 pessoas que contraem o vírus não apresentam sinais ou, no máximo, desenvolvem sintomas moderados da Covid-19. Os mais frequentes são febre, tosse seca e cansaço, que se instalam aos poucos, cerca de uma semana após o indivíduo contrair a infecção. Alguns também sentem dores no corpo e de garganta, além de congestão nasal. À medida que a epidemia (problema localizado em um ou poucos países) se transformava em uma pandemia (de escala global), outros sinais passaram a ser associados à enfermidade, como diarreia e perda ou redução do olfato e do paladar, além de dormência nas mãos e nos pés, tontura, confusão, delírio, convulsão e isquemia. Em 20% dos infectados, a Covid-19 se manifesta de forma grave, causando febre alta, tosse intensa e falta de ar, sinais indicadores de pneumonia.

Até poucas semanas atrás, a atenção de médicos, governantes e meios de comunicação voltava-se para o aumento no número de infectados e para as pessoas com manifestações mais graves, que precisam ser hospitalizadas e estão sobrecarregando o sistema de saúde dos países mais afetados pela pandemia. Em paralelo ao avanço do vírus e dos estudos para compreender como ele age, começaram a surgir relatos médicos e artigos científicos indicando que os danos causados pela infecção podem ir muito além dos pulmões. O Sars-CoV-2 pode afetar, ainda que de maneira indireta, coração, rins, intestinos, sistema nervoso central e vasos sanguíneos. “A doença pode atacar quase tudo no corpo, com consequências devastadoras”, afirmou Harlan Krumholz, cardiologista da Universidade Yale que investiga os casos graves de Covid-19, em depoimento à revista *Science* em 17 de abril. “Sua ferocidade é de tirar o fôlego e mostra nossa insignificância.”

Inicialmente, a Covid-19 foi descrita como uma pneumonia de origem desconhecida que causava nos pulmões danos

Em Moscou, na Rússia, médico analisa imagem de tomografia dos pulmões de uma pessoa apresentando manchas típicas da Covid-19



mais graves do que os especialistas estavam habituados a ver. Transmitido pelo ar ou pelo contato de partes do corpo (em especial as mãos) com superfícies infectadas, o vírus começa sua viagem no organismo humano alojando-se na camada de células que reveste o nariz e a garganta. Ali, ele se multiplica e, se o sistema de defesa não for capaz de contê-lo, passa a se espalhar pelas vias aéreas até chegar aos pulmões. Nesses órgãos respiratórios, o Sars-CoV-2 causa lesões extensas e severas em múltiplas áreas, afetando principalmente os alvéolos, as bolsas microscópicas nas quais ocorrem as trocas de oxigênio e gás carbônico. Nos casos mais sérios, a situação pode se deteriorar rapidamente e levar ao quadro de síndrome respiratória aguda grave. Respirar torna-se muito difícil e o nível de oxigenação do sangue cai, prejudicando o funcionamento de outros órgãos.

“Os danos provocados pelo novo coronavírus são muito graves”, relata a patologista Marisa Dolhnikoff, coordenadora de equipe da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FM-USP) que está realizando autopsias em pessoas que morrem em decorrência da Covid-19. “Nos pacientes que desenvolvem a forma mais agressiva da doença, as lesões são muito semelhantes às que ocorrem na síndrome respiratória aguda grave [Sars] e na síndrome respiratória do Oriente Médio [Mers], ambas causadas por outros tipos de coronavírus.”

Desde a primeira morte por infecção pelo novo coronavírus registrada no Brasil, em 17 de março em São Paulo, o grupo da FM-USP já realizou uma versão menos invasiva de autópsia em 20 corpos. Deles, 10 já foram analisados – cinco de homens e cinco de mulheres, com idade variando de 33 a 83 anos. Oito vítimas tinham mais de 60 anos e sete apresentavam doenças crônicas (diabetes, hipertensão e problemas cardíacos). Na análise inicial, os patologistas encontraram lesões causadas pelo vírus em todo o aparelho respiratório, com maior gravidade nos alvéolos.

**A**s imagens de tomografia de seus pulmões mostravam diversas áreas esbranquiçadas, com aspecto de vidro fosco. Características de algumas formas de pneumonia, elas tomavam toda a porção posterior dos dois órgãos respiratórios. Essas áreas estavam repletas de pneumócitos (células epiteliais, que recobrem o interior dos alvéolos) danificados. As células infectadas tinham tamanho algumas vezes superior ao habitual, assim como era agigantado o seu núcleo, onde fica armazenado o material genético (DNA). Típicas de infecção por vírus, as alterações levam à descamação interna dos alvéolos. “A lesão epitelial é vasta e apresenta um padrão característico da Covid-19”, relata Dolhnikoff. Sem as células que os

foram internamente, os alvéolos passam a acumular o líquido que extravasa dos capilares sanguíneos ao redor. “Esse líquido prejudica as trocas gasosas e leva à insuficiência respiratória”, completa Amaro Duarte Neto, um dos patologistas da equipe da USP.

Estudos anteriores já indicavam que o Sars-CoV-2 tem afinidade com as células que revestem a superfície interna do sistema respiratório. Chamadas de epiteliais, as células que recobrem as mucosas respiratórias apresentam uma proteína – a enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) – que facilita a entrada do vírus. Em um artigo depositado em 27 de março no repositório medRxiv, o grupo coordenado pelo biólogo Helder Nakaya, também da USP, verificou que o nível de expressão do gene responsável pela produção da ACE2 era mais elevado nos pulmões de pessoas com hipertensão, diabetes e doença pulmonar obstrutiva crônica do que nos de quem não tinha esses problemas. Esse resultado talvez ajude a entender por que as pessoas com essas doenças correm mais risco de desenvolver formas severas de Covid-19.

Alguns pesquisadores suspeitam também que a grande concentração de ACE2 na mucosa nasal torne suas células uma porta de entrada do vírus para o sistema nervoso central. Anos atrás, estudos com roedores mostraram que o Sars-CoV, o coronavírus causador da Sars e aparentado do Sars-CoV-2, é capaz de penetrar

no tecido encefálico a partir de neurônios do fundo do nariz que se conectam com uma região cerebral responsável pela detecção de cheiros. Se isso ocorrer também com o Sars-CoV-2, esse fenômeno poderia explicar um sintoma recentemente reconhecido como típico da Covid-19: a perda do olfato (anosmia) e do paladar (ageusia). Um levantamento realizado com 417 pessoas com a doença na Bélgica, França, Itália e Espanha, publicado em abril na revista *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, mostrou que ao menos 86% delas tiveram anosmia, sinal que antecedeu o aparecimento de outros sintomas e se manifestou mesmo quando não havia obstrução nasal.

**O** acesso do vírus ao sistema nervoso central poderia ainda contribuir para explicar por que algumas pessoas podem desenvolver complicações neurológicas, como tontura, confusão, delírio e convulsões, além de isquemia, relativamente frequentes nos casos graves de Covid-19. “As evidências atuais permanecem escassas e é necessário um trabalho adicional para determinar se as manifestações neurológicas ocorrem em populações de pacientes com Covid-19 além daquelas dos estudos iniciais”, escreveram a neurocientista Fernanda de Felice, da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), e colaboradores em um trabalho de revisão publicado em 21 de abril na revista *Trends in Neurosciences*. Caso esses sintomas neurológicos se mostrem frequentes, os especialistas terão de investigar o que os origina. Os dados disponíveis até o momento não permitem saber se eles são decorrentes de danos diretos causados pelo vírus ou se seriam consequência de uma resposta desmesurada do sistema de defesa combatendo o invasor.

Nas autopsias realizadas na USP, os pesquisadores também encontraram evidências de outro fenômeno que começa a se tornar frequente nos casos graves da doença: a formação excessiva de coágulos sanguíneos (trombos). Em oito dos 10 casos estudados, as pequenas artérias dos alvéolos apresentavam microtrombos, além de pequenos focos de hemorragia. Esses fenômenos têm causas opostas – os primeiros se formam pela alta capacidade de coagulação do sangue e os últimos pela dificuldade – e

indicam que as pessoas que morreram em decorrência da Covid-19 apresentavam distúrbios associados à fluidez do sangue. “Esses achados apoiam o conceito atual de que esses pacientes criticamente graves têm um estado de hipercoagulabilidade”, escreveram Dolhnikoff e seus colaboradores no artigo em que reportam os resultados das análises das autopsias, publicado em 15 de abril no *Journal of Thrombosis and Haemostasis*.

A formação de trombos pode causar problemas sérios a depender de onde se alojam. Eles costumam se formar em vasos profundos das pernas ou da pélvis e, depois de se desprender, podem viajar até os pulmões. Coágulos originados em vasos do pescoço e do tórax podem atingir o interior do crânio. Se não forem desfeitos com o uso de medicamentos ou extraídos por meio de cirurgia, podem causar a morte de parte do órgão por falta de oxigenação. Para alguns pesquisadores, essa propensão a formar coágulos poderia explicar os AVCs por isquemia em adultos relativamente jovens, como os cinco casos em pessoas com menos de 50 anos descritos em 28 de abril no *New England Journal of Medicine* pelo neurocirurgião Thomas Oxley, do Hospital Mount Sinai Beth Israel, em Nova York. Na reportagem do *Washington Post*, Oxley relata inclusive uma ocorrência incomum: a formação de coágulos em tempo real durante a operação para extrair um trombo de um homem de 44 anos com Covid-19 que havia sofrido uma isquemia cerebral.

No Centro Médico da Universidade de Leiden, nos Países Baixos, o médico Erik Klok e seus colaboradores acompanharam 184 pacientes com pneumonia decorrente de Covid-19 atendidos em três hospitais holandeses. Durante o período em que permaneceram internados, 31% apresentaram coágulos em artérias e veias, segundo artigo publicado em 10 de abril na *Thrombosis Research*. É uma proporção bastante elevada, afirmaram os pesquisadores. Três dos participantes do estudo tiveram isquemia cerebral.

Um pouco antes já se havia começado a notar que a tendência a produzir trombos tem sido mais frequente em pessoas que morrem em consequência da Covid-19 do que entre aquelas que sobrevivem ao vírus. Em fevereiro, a equipe da médica Ziyong Sun apresentou o resultado do tratamento de 183 pessoas com a doen-



## “VOLTEI A VESTIR MEU CHAPÉU DE EPIDEMIOLOGISTA”

**H**á três anos, assumi o cargo de reitor da Universidade Federal de Pelotas e apertei a tecla *pause* na minha vida científica para me dedicar 100% ao comando da universidade. Até que surgiu a pandemia do novo coronavírus. Eu estava vestindo o chapéu de reitor, mas não dava para fazer de conta que não tinha um outro chapéu guardado, o de epidemiologista. Fiz mestrado e doutorado com bolsas pagas pela sociedade. O governo fez um investimento na minha formação para que eu estivesse pronto para ajudar em um momento de pandemia. O programa de Pós-graduação em Epidemiologia da UFPel é um dos mais conceituados do país e seus pesquisadores têm uma evidente contribuição a dar.

Estou coordenando o primeiro estudo feito no Brasil sobre a prevalência da Covid-19 em uma população, a do Rio Grande do Sul, que agora será ampliado para todas as regiões do Brasil. O objetivo é entrevistar e coletar sangue de indivíduos em cidades selecionadas em quatro momentos diferentes, com intervalo de duas semanas entre as coletas. Cada coleta mostra o retrato de um momento e a comparação das quatro revelará a velocidade com que o vírus está se disseminando. O Ministério da Saúde solicitou que a gente expandisse a pesquisa para o país inteiro. O trabalho abrange 133 cidades em todas as regiões e cada etapa vai coletar dados e amostras de mais de 33 mil pessoas. Tenho trabalhado em um ritmo que não é compatível com a saúde mental e física de uma pessoa e espero que isso não dure muito tempo, mas é compensador ver os resultados. As pesquisas da UFPel estão hoje entre as mais citadas por pesquisadores, autoridades e imprensa.

**PEDRO HALLAL** é professor dos programas de Pós-graduação de Educação Física e Epidemiologia da Universidade Federal de Pelotas (UFPel). Desde 2017, é o reitor da universidade.  
DEPOIMENTO CONCEDIDO A FABRÍCIO MARQUES

ça atendidas no hospital da Universidade de Tongji, na China. Dos 21 que morreram, 15 (71%) haviam tido problemas de coagulação. O mesmo ocorreu com uma proporção 100 vezes menor nos pacientes que sobreviveram: 10 entre 162, ou 0,6%. Esse dado motivou a equipe a tratar com o anticoagulante heparina 99 pessoas de um grupo de quase 500. Em artigo publicado em março no *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, os pesquisadores contaram que o medicamento parece ter melhorado a evolução dos casos mais graves. Em São Paulo, a equipe da pneumologista Elnara Negri, pesquisadora da USP, tratou com heparina 27 pessoas com forma severa de Covid-19 internadas no Hospital Sírio-Libanês e observou, de acordo com manuscrito depositado no medRxiv, uma melhora expressiva da oxigenação no sangue de todos, sem ocorrência de sangramentos nem mortes. Apesar do resultado promissor, o grupo afirma que é cedo para saber se a heparina poderia ser administrada a todos os pacientes graves da doença. “Observações mais recentes sugerem que possa haver benefício se ela for administrada precocemente, assim que a oxigenação começa a baixar”, diz Negri.

Até o momento não se conhece ao certo o que leva o sangue de alguns pacientes a coagular mais do que o normal. Uma possível explicação é uma resposta

exagerada do sistema de defesa à presença do vírus conhecida como tempestade de citocinas. Em infecções por vírus, algumas células de defesa inicialmente reconhecem o invasor e liberam citocinas, sinalizadores químicos que indicam para outras células a localização do patógeno. É um equilíbrio delicado. Produzidas além do necessário, as citocinas podem induzir o sistema imune a atacar o tecido saudável. Além de tornar os vasos sanguíneos permeáveis e baixar a pressão arterial, esse fenômeno pode, por exemplo, levar à formação de coágulos.

**T**ambém não está claro para médicos e pesquisadores qual a origem de lesões no coração e nas artérias apresentadas por parte das pessoas infectadas pelo Sars-CoV-2. Pode ser um resultado da ação direta do vírus, provocado pela invasão das células das membranas que envolvem o coração ou das células do revestimento interno (endotélio) dos vasos sanguíneos, ambos os tipos ricos em ACE2. Um artigo de pesquisadores da Universidade de Zurique, na Suíça, publicado na *Lancet*, relata a presença do vírus no endotélio de alguns tecidos de uma pessoa morta com Covid-19. Mas também pode ser um efeito indireto, consequência da resposta imunológica exacerbada, de doenças preexistentes

ou do uso de medicações. O mesmo vale para os rins. Parte dos casos moderados de Covid-19 é acompanhada de lesões no órgão, e de 14% a 30% dos pacientes graves, internados em UTIs, precisaram passar por hemodiálise porque os rins pararam de funcionar. Autopsias já detectaram vírus no tecido renal, um sinal de que conseguem invadir e talvez se multiplicar ali, mas ainda não é possível afirmar que o dano resulta da ação direta do Sars-CoV-2.

Ainda que a associação possa parecer lógica, a demonstração de que um evento provoca outro é complexa na medicina. Para isso, são necessários estudos bem planejados e com grande número de participantes, que só agora começam a ser elaborados. Até lá, quem cuida de pessoas com Covid-19 terá de lidar com as centenas de estudos menores e mais iniciais que saem todas as semanas e são como peças ainda soltas de um quebra-cabeças. Enquanto isso, disse à revista *Science* a médica Nancy Reau, uma especialista em transplante de fígado que está tratando pessoas com Covid-19 na Universidade Rush, nos Estados Unidos, é preciso manter a mente aberta enquanto o fenômeno avança. “Ainda estamos aprendendo”, concluiu. ■

A lista completa de artigos científicos consultados para esta reportagem encontra-se disponível na versão on-line.

## DANOS MÚLTIPLOS

Clínicos e patologistas identificam lesões em diversos órgãos de pessoas com Covid-19, a infecção causada pelo novo coronavírus

### CÉREBRO

Algumas pessoas com Covid-19 apresentam isquemia cerebral e inflamação do sistema nervoso central, além de sintomas como tontura, delírio e convulsões

### PULMÕES

O Sars-CoV-2 aloja-se nas células dos pulmões, os órgãos mais afetados pela doença. Ele causa lesões extensas, principalmente nos alvéolos, bolsas microscópicas que passam a acumular líquido, dificultando a respiração

### INTESTINOS

O vírus pode invadir células dos intestinos e reproduzir-se no interior delas, causando inflamação e diarreia

### NARIZ

Parte dos infectados apresenta perda do olfato, que pode anteceder outros sintomas

### CORAÇÃO E VASOS

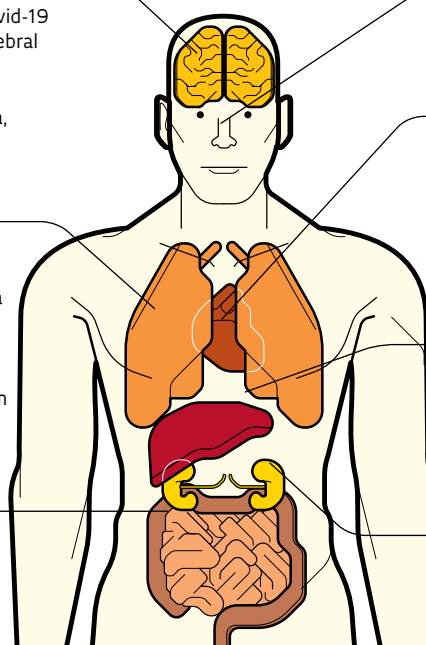
O vírus pode invadir as células que revestem internamente os vasos sanguíneos, causando inflamação e formação de coágulos. Ainda que indiretamente, também pode inflamar células do coração e alterar o ritmo cardíaco

### FÍGADO

Até metade das pessoas internadas com a doença apresenta sinais de danos ao fígado, que podem ser causados pelo vírus, pela ação do sistema de defesa ou por medicamentos

### RINS

Nos casos graves, podem ocorrer danos nos rins, provocados diretamente por ação do vírus, do sistema de defesa ou pelo tratamento



FONTES: SCIENCE, WASHINGTON POST; DOLHNIKOFF, M. ET AL. JOURNAL OF THROMBOSIS AND HAEMOSTASIS, 2020; OXLEY, T. ET AL. NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE, 2020; KLOK, F. A. ET AL. THROMBOSIS RESEARCH, 2020; TANG, N. ET AL. JOURNAL OF THROMBOSIS AND HAEMOSTASIS, 2020