MANIFESTAÇÕES HEPATOBILIOPANCREÁTICAS DA COVID-19 – A PROPÓSITO DE UM CASO

Autores:

Bruna Cerbino de Souza – Médica do Serviço de Gastroenterologia do Hospital Pró-Cardíaco

José Galvão-Alves – Membro Titular da Academia Nacional de Medicina, Hospital Pró-Cardíaco

Jorge Sabino – Coordenador do Bloco Clínico do Hospital Pró-Cardíaco/RJ

Cristina Monsanto Clare – Médica rotina do Bloco Clínico do Hospital Pró-Cardíaco/RJ

Rosana Farina – Médica rotina do Bloco Clínico do Hospital Pró-Cardíaco/RJ

Andrea Ferreira Haddad

Médica rotina do Bloco Clínico do Hospital Pró-Cardíaco/RJ

INTRODUÇÃO

Desde dezembro de 2019, o coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2), inicialmente identificado na cidade chinesa de Wuhan, vem se disseminando rapidamente por todo o mundo, sendo responsável pela pandemia em curso, cuja dimensão já superou 33.000.000 casos confirmados e 995.000 mortes¹. A gravidade da doença pelo coronavírus 19 (Covid-19) varia de infecção subclínica a condições graves, com necessidade de internação em uni-

dade intensiva, e cuja taxa de letalidade oscila entre 1-7%². Apresenta também um espectro clínico bastante rico, representado principalmente por sintomas relacionados ao trato respiratório, no entanto, devido à extensa expressão e distribuição da enzima de conversão da angiotensina 2 (ECA2) no organismo humano, a qual atua como receptor capaz de permitir a entrada do vírus nas células humanas, a Covid-19 pode ser considerada uma doença multiorgânica. A ECA2 está presente nas células epiteliais biliares e hepáticas, tornando o fígado alvo potencial para esta infecção. Estudo recente avaliou a expressão da ECA2 no pâncreas e concluiu que sua concentração era ainda maior do que nos pulmões, indicando que o SARS-CoV-2 também pode se ligar a este receptor no sítio pancreático, causando lesão³.

As anormalidades pancreáticas descritas na literatura incluem não somente a elevação assintomática de amilase e/ou lipase, mas também episódios de pancreatite aguda, sendo mais prevalentes nas formas severas da Covid-19⁴.

Manifestações hepáticas provocadas pelo vírus têm sua incidência estimada entre

14.8 a 54%, aumentando de acordo com a gravidade do quadro e atingindo 78% nos casos fatais⁵. Os fenômenos hepáticos incluem alterações nas transaminases em graus variados, desde aumentos transitórios e sem repercussão clínica à hepatite aguda grave, sendo esta última, felizmente, infrequente^{6,7}. Colestase tem sido identificada e caracterizada pelo aumento expressivo de gama-GT com fosfatase alcalina normal que, associado à hiperbilirrubinemia concomitante à redução de albumina e protrombina, se correlacionam com piores desfechos clínicos⁸. Neste trabalho, destacamos um caso de apresentação atípica, caracterizado pela ausência de queixas respiratórias e acometimento hepatobiliar de padrão colestatóico, com a intenção de suscitar a suspeição diagnóstica precoce da doença, mesmo quando sintomas pulmonares inexistem.

RELATO DE CASO

Paciente CFLC, masculino, 51 anos, branco, solteiro, natural da Bélgica, proveniente de Búzios, admitido na Unidade no dia 07/04/2020 apresentando quadro de icterícia, colúria e hipocolia fecal, iniciado há 5 dias. Negava febre, tosse ou quaisquer outras queixas.

HPP: hipertensão arterial sistêmica, em uso regular de nebivolol. Etilista social.

Tabagista com alta carga tabágica (1 maço/dia há 30 anos). Referia 3 episódios pré-

vios recentes de pneumonia, sendo o último há 5 meses. Negou uso de chás, suplementos ou outras drogas, além de doença hepática prévia.

Ao exame, apresentava-se em regular estado geral, eupneico em ar ambiente, icterico (3+/4+), acianótico, hipocorado (+/4+), hipohidratado (+/4+), afebril.

Sinais Vitais:

PA: 130 x 85 mmHg

FC: 64 bpm

FR: 17 irpm

Tax: 36.4oC

SatO2: 98%

AC: RCR 2T, BNF, s/s

AR: MVUA, s/RA

Abdome: atípico, depressível, peristáltico, timpânico, discretamente doloroso à palpação em hipocôndrio direito. Sem sinais de irritação peritoneal.

Exames laboratoriais de entrada evidenciavam linfopenia, colestase, hipomagnesemia hipocalemia e hipoglicemia, transaminases tocadas (Tabela 1).

Submetido à tomografia de abdome, que evidenciou fígado de volume e contorno normais e esteatose leve. Presença de linfonodos proeminentes no hilo hepático.

Vesícula biliar normodistendida, exibindo espessamento parietal, além de borramento dos planos adiposos perivesicular e pararenais bilaterais (Imagens 1 e 2). Para melhor caracterização da via biliar, realizou também uma colangioressonância,

cuja conclusão foi de vesícula biliar com paredes espessadas, porém sem cálculos em seu interior; líquido perivesicular e perihepático e ausência de obstrução das vias biliares intra e/ou extra-hepáticas (Imagem 3).

Imagens 1 e 2: Tomografia de abdome e pelve com contraste venoso: vesícula biliar normodistendida exibindo espessamento parietal e borramento dos planos adiposos adjacentes.

Imagem 3: Colangioproressonância magnética: vesícula biliar distendida, com edema parietal difuso.

Ao serem revisadas as imagens da tomografia de abdome, viu-se alterações em bases pulmonares, sendo solicitado estudo do tórax, o qual revelou a existência de focos de enfisema parasseptal em lobos superiores, imagem cística aerada com paredes espessas e regulares no segmento lateral do lobo médio, de cerca de 2.6 x 0.7 cm, associada a atelectasia segmentar no parênquima em contiguidade. Presença de opacidades em vidro fosco e linhas subpleurais nos segmentos basais posteriores, bilateralmente, compatível com pneumonia viral (Imagem 4). Diante desses achados, foi requisitado PCR para SARS-CoV-2, com resultado positivo.

Imagem 4: Tomografia de tórax: focos de enfisema paras-septal nos lobos superiores; opacidades em vidro fosco nos segmentos basais posteriores, bilateralmente.

Internado para monitorização e isolamento respiratório, recebeu antibioticoterapia com ertapenem durante 07 dias, além de anticoagulação profilática com 40mg de enoxaparina sódica, sintomáticos e reposição hidroeletrólítica. Apresentou nos primeiros dias de internação hospitalar hipoglicemia dada a baixa ingestão alimentar por anorexia, recebendo aporte calórico com soro glicosado a 10%. Nenhum tratamento experimental para Covid-19 foi iniciado, devido à falta de evidências científicas favoráveis. Prosseguindo com a investigação, foram realizados BAAR e PCR para *Mycobacterium* em amostras de escarro, devido à imagem cística pulmonar identificada, cujos resultados foram negativos. Solicitados autoanticorpos, anti-HIV, FTA-Abs e VDRL, sorologias para hepatites virais e marcadores para doenças metabólicas hepáticas, todos ne-

gativos. Após o término da antibioticoterapia, começou a apresentar episódios febris (37.9°C), queda dos níveis de saturação (94% em ar ambiente), hipotensão e fadiga. Laboratorialmente apresentava piora do leucograma, PCR, d-dímero e da colestase (Tabela 1).

TABELA 1

Exame	07/04/2020	15/04/2020	14/05/2020
Hemácias/Hb	2.79/10.3	3.04/10.9	3.35/11.7
Leuco/ linfócitos	5.970/848	10.000/1.260	5.310/2.060
Plaquetas	151.000	181.000	192.000
Bilirrubina total	10.66	13.72	0.6
Bilirrubina direta	9.13	12	0.4
GGT/FA	1004/125	1068/145	40/123
Amilase/ lipase	199/60	249/264	90/32
ALT/AST	99/159	99/294	63/90
PCR	3.01	3.2	0.5
IL-6	28.8 (VR: até 7)	-	-
Albumina	2.5	2.9	3.5
AP/INR	58%/1.45	88%/1.08	92%/1.0
D-dímero	750	1002	403
Ur/Cr	15/0.5	23/1.0	29/0.9
Glicose	45	81	83
Na/K/Mg	145/2.7/1.0	141/3.5/1.6	142/4.8/1.3
Ferritina	364	561	-
Pró- calcitonina	-	0.33	< 0.12
Troponina	-	< 12	-

Tabela 1: Exames laboratoriais de entrada, no momento da piora inflamatória e de controle pré-alta.

Foi novamente rastreado com hemoculturas e urinocultura, as quais fecharam negativas, e tomografia de tórax, que mostrou

a progressão do acometimento pulmonar, estimado em menos de 25% (Imagem 5). Ecocardiograma transtorácico identificou veia cava inferior colabando à inspiração e foi instituída reposição volêmica mais rigorosa. Novo PCR para Covid coletado, sendo a amostra ainda positiva.

Paciente foi progressivamente reabilitando, apresentando boa evolução clínica, com resolução completa da síndrome colestática e do quadro algico abdominal.

Ultrassonografia de abdome de controle evidenciou a melhora da inflamação vesicular, sendo identificada apenas a esteatose. Após normalização dos parâmetros laboratoriais e de 2 PCRs negativos, recebeu alta hospitalar no dia 16/05/2020 e retornou ao país de origem.

Imagem 5: Tomografia de tórax: aumento das opacidades em vidro fosco bilaterais; acometimento pulmonar visualmente estimado em < 25%.

DISCUSSÃO

O envolvimento hepático é comumente identificado na Covid-19, com incidência estimada entre 14-78% dos casos, sendo, na grande maioria, leve e auto-limitado, e não requer tratamento específico além dos cuidados de suporte⁵. A forma mais comum de apresentação é a elevação de aminotransferases em cerca de 1-2 vezes o limite

superior da normalidade, acompanhada ou não de aumento discreto de bilirrubina total no início do quadro viral.

O mecanismo de injúria hepática ainda não é bem estabelecido, mas acredita-se que a lesão seja decorrente da resposta inflamatória sistêmica grave deflagrada pela infecção viral ou por citotoxicidade direta, resultante da replicação viral ativa nas células hepáticas. Outra causa importante de elevação de

aminotransferases neste contexto é a hepatotoxicidade induzida por drogas (DILI), a qual pode ser desencadeada pelos agentes terapêuticos frequentemente empregados no manejo da Covid-19, como amoxicilina + ácido clavulânico, remdesivir e tocilizumabe. Nos casos graves, sepse e hepatite isquêmica devem ser considerados no diagnóstico diferencial da injúria hepatocelular⁹.

De acordo com estudo americano publicado no periódico *Hepatology*, o qual analisou 3381 pacientes, lesão hepática grave, ou seja, com níveis acima de 5 vezes o limite superior da normalidade, foi encontrada em apenas 6.4% dos pacientes e se associou à pior evolução, sendo considerada um marcador prognóstico útil para pacientes hospitalizados¹⁰. No entanto, a elevação de transaminases raramente se associou à colestase. No caso descrito, temos um paciente que se apresenta com acometimento hepatobiliar de padrão colestatóico, na ausência dos sintomas típicos da Covid-19, como febre, tosse, dispneia ou mialgia. Tal injúria se caracteriza pelo aumento expressivo e isolado de gama-GT, na presença de fosfatase alcalina normal, associado à hiperbilirrubinemia direta⁸. Os colangiócitos são responsáveis por desempenhar um papel importante na regeneração hepática e resposta imune, que poderia ser o mecanismo subjacente para a colestase aguda que observamos. O envolvimento da vesícula biliar parece ser reacional, resultado da resposta inflamatória sistêmica exacerbada

e, neste caso, houve remissão completa da injúria vesicular com a resolução da infecção viral, sem necessidade de abordagem cirúrgica.

Em relação à hiperamilasemia, também manifestada por este paciente, estudo chinês identificou que cerca de 17% dos adultos com Covid-19 exibiam alguma forma de injúria pancreática, a qual se associou a quadros mais severos na apresentação inicial, porém não a piores desfechos¹¹. Além disso, a configuração do coronavírus atual se assemelha ao SARS que eclodiu em 2002, tendo este sido encontrado em altas concentrações no pâncreas, o que nos faz concluir que a elevação das enzimas pancreáticas seja provocada pela resposta inflamatória sistêmica, associada ou não à toxicidade direta pelo vírus.

O presente caso exemplifica e justifica a necessidade de avaliarmos criteriosamente os sinais e sintomas referidos por nossos pacientes, avaliando se a Covid-19 pode estar relacionada a estes, principalmente na ausência de envolvimento do trato respiratório superior. O pronto reconhecimento dos indivíduos acometidos pelo vírus permite o afastamento social, controle da disseminação e manejo apropriado.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-2019)

- outbreak situation [cited 2020 08/11/2020]. Disponível em: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novelcoronavirus-2019>.
2. Li L, Huang T, Wang Y, Wang Z, Liang Y, Huang T, *et al.* Novel coronavirus patients' clinical characteristics, discharge rate and fatality rate of metaanalysis. *J Med Virol* 2020; jmv.25757.
 3. Liu F *et al.* ACE2 Expression in Pancreas May Cause Pancreatic Damage After SARS-CoV-2 Infection. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2020;18:2128– 2130.
 4. Hadi, A *et al.* Coronavirus Disease-19 (Covid-19) associated with severe acute pancreatitis: Case report on three family members. *Pancreatology* 20 (2020) 665-667.
 5. Xu L, Liu J, Lu M, Yang D, Zheng X. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections. *Liver Int.* 2020;40(5):998-1004.
 6. Zhang C, Shi L, Wang F-S. Liver injury in Covid-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020 May 1;5:428–430.
 7. Ferm S, Fisher C, Pakala T, Tong M, Shah D, Schwarzbaum D, *et al.* Analysis of gastrointestinal and hepatic manifestations of SARS-CoV-2 infection in 892 patients in Queens, NY. *Clin GastroenterolHepatol* 2020 June 1.
 8. Paliogiannis P, Zinellu A. Bilirubin levels in patients with mild and severe Covid-19: A pooled analysis. *Liver Int.* 2020.
 9. Clinical best practice advice for hepatology and liver transplant providers during the Covid-19 pandemic: AASLD expert panel consensus statement. [25/06/2020, disponível em: <https://www.aasld.org/sites/default/files/2020-06/AASLD-COVID19-ExpertPanelConsensusStatement-June252020-v2-FINAL.pdf>]
 10. Phipps MM, Barraza LH, LaSota ED *et al.* Acute Liver Injury in Covid-19: Prevalence and Association with Clinical Outcomes in a Large US Cohort. *Hepatology* ; 2020 May 30.
 11. Wang F, Wang H, Fan J, *et al.* Pancreatic injury patterns in patients with Covid-19 pneumonia. *Gastroenterology* 2020. 0 [Epub ahead of print April 1, 2020.] doi: 10.1053/j.gastro.2020.03.055.