

## COVID-19: sistema renal e cardíaco

Carolina Magalhães Britto Rodrigues, Nathália Barboza da Costa, Vinícius Rosseto Vieira, Edmo Atique Gabriel, Sthefano Atique Gabriel.

CEPAM - Centro de Pesquisa Avançada em Medicina da UNILAGO, Faculdade de Medicina - UNILAGO, União das Faculdades dos Grandes Lagos, SJRP, SP

[autor correspondente. SAG sthefanogabriel@yahoo.com.br]

### RESUMO

Pacientes pertencentes ao grupo de risco, dentre eles renais crônicos, hipertensos, diabéticos, transplantados, idosos, anêmicos e portadores de doenças autoimunes estão mais propensos a sofrer prejuízos clínicos da resposta inflamatória ocasionada pela infecção de SARS-CoV-2. Sabe-se que uma das portas de entrada do vírus no hospedeiro é através da Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ECA2), presente em grandes quantidades, no coração e nos rins. Pacientes com comorbidades cardiovasculares e renais apresentam maior severidade e taxa de mortalidade por Covid-19, necessitando de atenção e cuidados especiais frente a essa pandemia. Embora os estudos sejam controversos, a conduta médica atual para pacientes com insuficiência cardíaca, hipertensão arterial sistêmica ou doença coronariana consiste na manutenção da medicação anti-hipertensiva pelos inibidores da ECA (IECA) e Bloqueadores de Receptores da Angiotensina (BRA), que tem sido associada a menor gravidade e mortalidade da doença.

**Palavras-chave:** COVID-19; sistema renal; sistema cardíaco; hipertensão arterial sistêmica, ECA2.

### ABSTRACT

Patients belonging to the risk group, including the ones with chronic kidney diseases, dialysis, hypertension, diabetes, transplant patients, elderly, anemic and autoimmune diseases patients are more likely to suffer clinical damage from the inflammatory response caused by the SARS-CoV-2 infection. It is known that one of the ports of entry of the virus in the host is through the Angiotensin Converting Enzyme 2 (ACE2), present in large quantities, among other places, in the heart and kidneys, causing several complications. Therefore, patients with cardiovascular and renal comorbidities are associated with greater severity and mortality rate due to Covid-19, requiring special attention and care in the face of this pandemic. Although studies are controversial, medical conduct for patients with heart failure, systemic arterial hypertension or coronary heart disease is maintain the antihypertensive medication by ACE inhibitors (ACE inhibitors) and Angiotensin Receptor Blockers (ARB), which has been associated with lower disease severity and mortality.

**Key words:** COVID-19; renal system; cardiac system; systemic arterial hypertension; ACE-2.

## INTRODUÇÃO

O sistema renal desempenha várias funções no corpo humano, sendo a principal delas manter a homeostasia. Os néfrons (unidade funcional do rim) regulam a pressão arterial e atuam na produção de eritrócitos.

promovem a filtração dos produtos da degradação metabólica, eliminando o excesso de sódio e água do organismo. Além disso,

As principais funções do sistema renal estão resumidas no quadro 1.

**QUADRO 1-** Funções do sistema renal no organismo

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Manutenção da volemia e osmolaridade</li> <li>• Excreção de produtos derivados do metabolismo (ureia, creatinina e ácido úrico)</li> <li>• Regulação de eletrólitos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Equilíbrio ácido-básico</li> <li>• Eliminação de drogas e toxinas exógenas</li> <li>• Síntese: renina, eritropoetina, vitamina D, prostaglandinas e cininas</li> </ul>
---	---

Diante disso, sabe-se que o vírus responsável pela infecção do Coronavírus, nomeado SARS-CoV-2, desencadeia uma resposta inflamatória, sobretudo nos pulmões, causando a Síndrome Respiratória Aguda Grave. Em consequência disso, os pacientes pertencentes ao grupo de risco para o COVID-19, entre eles, renais crônicos, hipertensos, diabéticos, transplantados, idosos, anêmicos e portadores de doenças autoimunes poderão sofrer prejuízos clínicos decorrentes da resposta inflamatória sistêmica e evoluir com comprometimento do sistema renal e cardíaco.

Nesse capítulo, os autores discutem os principais aspectos relacionados ao comprometimento do sistema renal e cardíaco em pacientes portadores da infecção pelo corona vírus.

## METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão bibliográfica baseada em artigos publicados nas bases de dados *online*

PubMed, Cochrane, MedLine e Scielo. Foram analisados artigos publicados no período de 2019 a 2020, utilizando as palavras chaves “COVID 19”, “Sistema Cardíaco”, “Sistema Renal” e “Enzima Conversora de Angiotensina”.

## FISIOPATOLOGIA DO ACOMETIMENTO RENAL

Uma das portas de entrada do vírus nas células é por meio da Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ECA2), presente em grandes concentrações nas células pulmonares, orofaringe, coração, vasos sanguíneos e rins. Estudos pós-morte já detectaram tanto nas células renais quanto na análise do sedimento urinário a presença de partículas virais, associadas a um quadro de nefrite tubulointersticial. Desse modo, ocorre uma reação inflamatória no tecido renal com a liberação de citocinas pró-inflamatórias sendo a principal delas, a interleucina 6.

Três hipóteses foram descritas para o acometimento renal, de acordo com publicações anteriores:

- Tropismo renal dependente de receptor ECA2, reforçada pela detecção de fragmentos de PCR vírus em sangue e urina;
- Deposição de complexos imunes de antígeno viral nas células renais;
- Produção de citocinas induzidas pelo vírus ou mediadores gerando efeitos indiretos no tecido renal (hipóxia, choque e rabdomiólise)

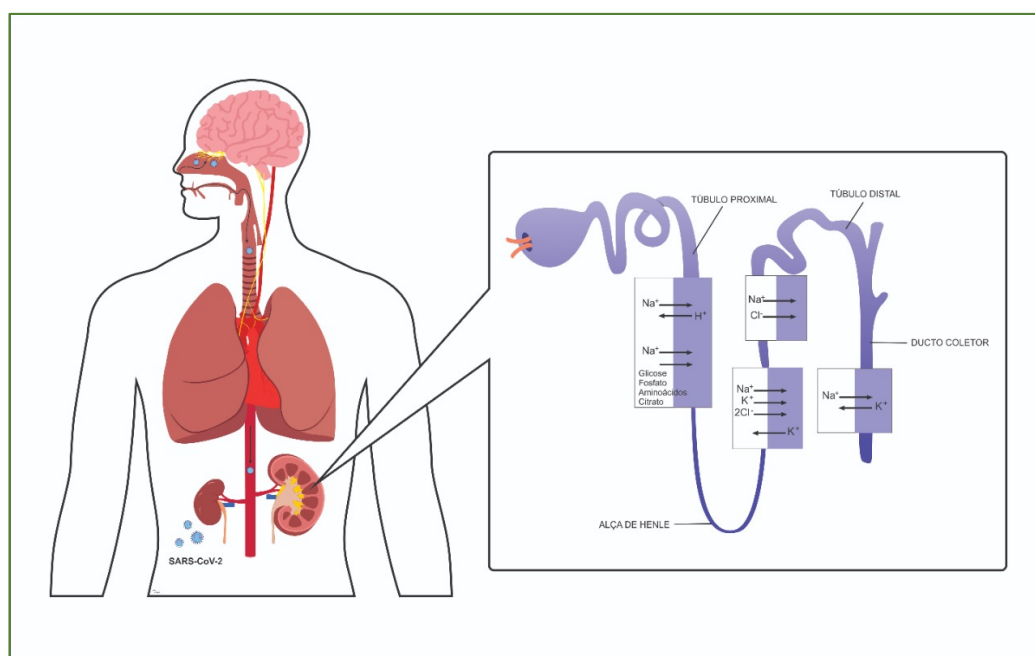
### COMPLICAÇÕES E CONSEQUÊNCIAS RENAIIS DA INFECÇÃO PELO COVID-19

Os pacientes renais crônicos são imunossuprimidos e a maioria da população atingida é idosa e/ou portadora de comorbidades, destacando-se a diabetes mellitus e a hipertensão arterial sistêmica. Diante disso, estima-se que nos principais países acometidos (China, Itália e Estados

Unidos) as lesões renais agudas sejam observadas em aproximadamente 20% dos pacientes graves ou em pacientes que evoluíram ao óbito. As consequências do acometimento renal pelo Covid-19 variam desde a disfunção renal aguda ao o agravamento da insuficiência renal crônica com comprometimento da doença de base. As principais complicações encontradas incluem:

- Proteinúria
- Hematúria
- Redução do clearance de creatinina
- Aumento da creatinina sérica
- Superexpressão do receptor de ECA2
- Aumento do nitrogênio urêmico
- Redução da taxa de filtração glomerular ( $<60 \text{ mL/min/1.73m}^2$ )
- Aumento de mortalidade em até cinco vezes

O comprometimento renal pelo vírus SARS-COV-2 pode ser ilustrado conforme a Figura 1, a qual se evidencia a alteração na taxa de filtração, provocando a perda de capacidade dos rins de remover e equilibrar fluidos do organismo.



**FIGURA 1.** Acometimento renal pelo vírus SARS-CoV-2 provocando alteração na taxa de filtração, com a perda de capacidade dos rins de remover e equilibrar fluidos do organismo.

Imagem: por Daniela Xavier Accorsi, 2020.

## TRATAMENTO CLÍNICO EM PACIENTES HIPERTENSOS

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) foi a comorbidade mais prevalente em pacientes afetados na China pelo Covid-19, representando de 15% a 30% dos pacientes acometidos. Além disso, a HAS esteve relacionada a pior prognóstico e maior mortalidade de pacientes internados.

A conduta clínica para pacientes hipertensos caracteriza-se pela manutenção da medicação anti-hipertensiva representada pelos inibidores da ECA (iECA) e Bloqueadores de Receptores da Angiotensina (BRA). Embora os estudos sejam controversos, observou-se que a

continuidade da medicação esteve associada à menor gravidade e mortalidade da doença, conforme descrito na Tabela 1. Portanto, na ausência de ensaios clínicos definitivos e poucas evidências científicas, deve-se manter a medicação para o adequado controle pressórico dos pacientes acometidos pelo COVID-19. Os Inibidores da ECA (iECA) e Bloqueadores de Receptores da Angiotensina II (BRA) são fármacos que reduzem os efeitos do eixo Renina-Angiotensina. Os iECA atuam por meio da inibição da ECA, enquanto os BRA promovem o bloqueio dos receptores da angiotensina. As ações por receptores estão descritas na Figura 2

**Tabela 1.** Comparativo entre estudos na utilização de IECA/BRA

Estudo	Pacientes	Comorbidades	IECA / BRA	Taxa de mortalidade
1 [8]	1178	30,7%	31,8%	11%
2 [9]	3430	32,6%	16,6%	9%
3 [10]	462	27,2%	34%	6.4%
4 [11]	8910	26,3%	8,6%6,2%	4,0%

Comorbidades: IAM, DM, HAS, Dislipidemias

## SISTEMA CARDÍACO

O sistema cardíaco, responsável por bombear o sangue oxigenado proveniente dos pulmões aos tecidos também pode ser afetado pelo SARS-CoV-2. A maior taxa de mortalidade para os portadores de doenças crônicas com COVID-19 (25% a 50%) foram observadas nos pacientes em tratamento devido às doenças cardiovasculares (10,5%). As principais manifestações cardíacas em pacientes com COVID-19 são:

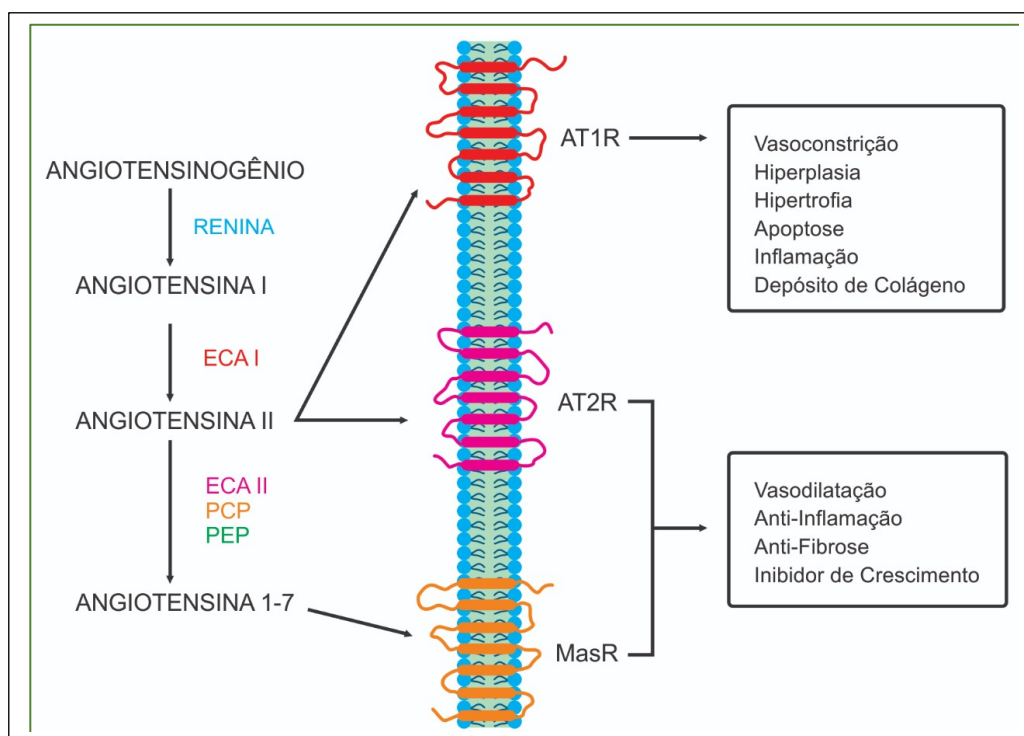
- Arritmias
- Isquemia miocárdica
- Miocardite
- Choque cardiogênico
- Tromboembolismo venoso e arterial
- Parada cardiorrespiratória

## FISIOPATOLOGIA DO ACOMETIMENTO CARDÍACO

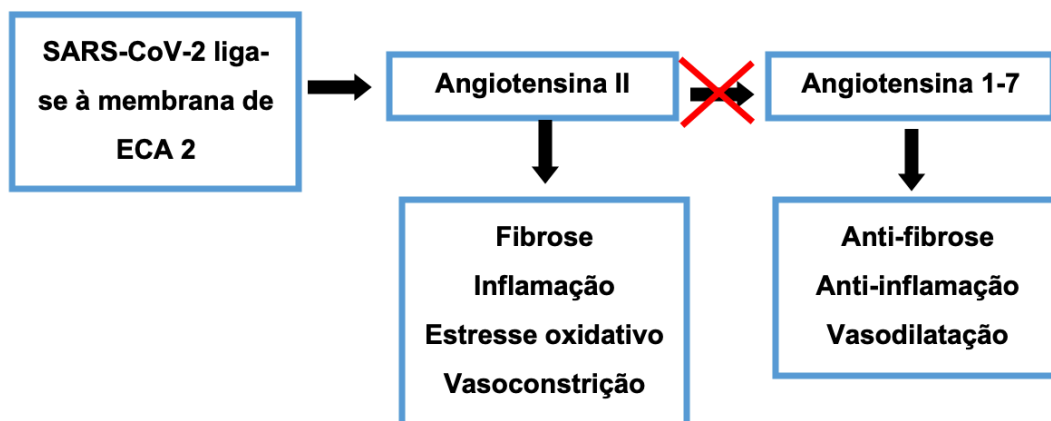
O mecanismo de infecção do SARS-CoV-2 é baseado na ligação do vírus à membrana da

ECA2 e internalização do complexo pela célula hospedeira. É sabido que tal enzima participa do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) e mais especificamente, a ECA2, catalisa a conversão da Angiotensina II (Ang II), em Angiotensina 1-7 (Ang 1-7). Vale

ressaltar que, a Ang II desencadeia inflamação, fibrose, estresse oxidativo e vasoconstrição enquanto a Ang 1-7 tem o papel antagonista e, portanto, efeito cardioprotetor, conforme exemplificado no Figura 3.



**FIGURA 2.** Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina (IECA) e Bloqueadores do Receptor AT1 da Angiotensina (BRA) e efeitos mediados pelos receptores AT1R, AT2R e MasR.  
(Imagem: por Daniela Xavier Accorsi, 2020)

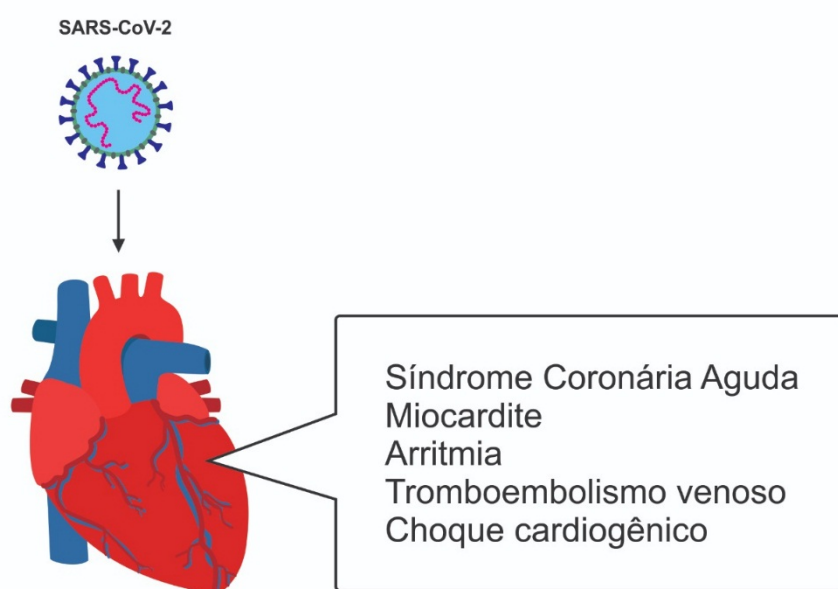


**FIGURA 3 .** Infecção do SARS-CoV-2 e envolvimento da Angiotensina II.

A perda de ECA2 no sistema cardiovascular promove disfunção endotelial, inflamação e exacerbação da aterosclerose e do diabetes. Paralelo a isso, no Sistema Nervoso Central (SNC) há desregulação da pressão arterial do sistema nervoso autônomo e do centro respiratório (Figura 4)

Além disso, outros fatores podem contribuir para a lesão cardíaca como:

- Lesão direta no miocárdio pela infecção viral
- Lesão por hipoxemia
- Altas concentrações de IL-1 $\beta$ , IFN- $\gamma$ , IP-10 e MCP-1 são detectadas nos pacientes infectados gerando uma resposta via linfócito T-helper (Th1)



**FIGURA 4.** Principais manifestações cardíacas em pacientes infectados por SARS-CoV-2.  
(Imagem por Daniela Xavier Accorsi, 2020)

## CUIDADOS COM O PACIENTE COM DOENÇA CARDÍACA

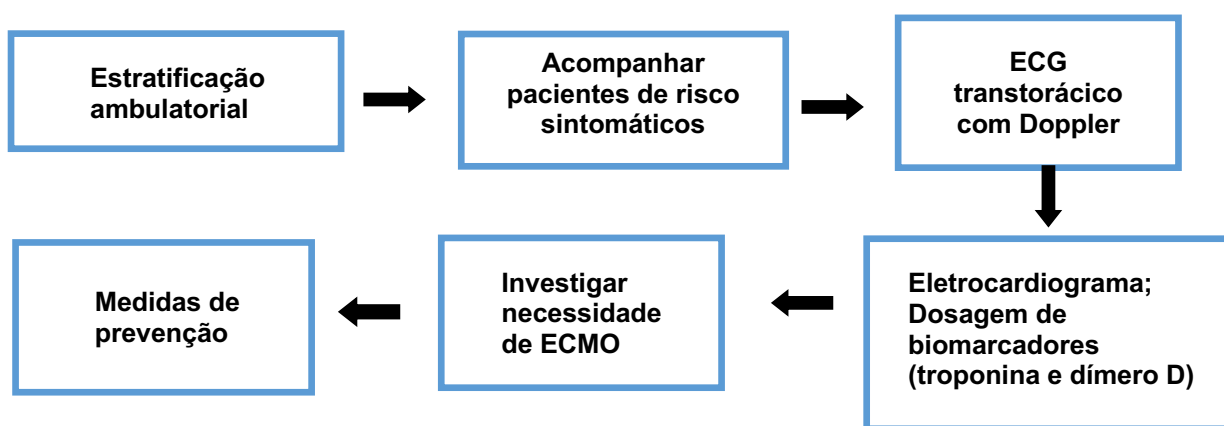
Segundo a *American Heart Association* (AHA), a Sociedade de Insuficiência Cardíaca da América (HFSA) e o *American College of Cardiology* (ACC) a continuação das medicações IECA e BRA é recomendada a todos os pacientes que já os utilizavam para o tratamento da insuficiência cardíaca, hipertensão arterial sistêmica ou doença coronariana.

Para o adequado manejo dos pacientes cardiopatas no contexto da pandemia do COVID-19 são necessários (Figura 5):

- Estratificação ambulatorial dos pacientes com doença cardiovascular.
- Intensificar as orientações quanto aos cuidados e medidas de prevenção;

- Acompanhar individualmente pacientes diabéticos, hipertensos ou com insuficiência cardíaca os quais façam uso de iECA ou BRA manter o uso destas medicações;
- Ecocardiograma transtorácico com Doppler, monitorização eletrocardiográfica e dosagem de biomarcadores (troponina e dímero D) em pacientes sintomáticos com infecção suspeita ou confirmada e doença cardiovascular prévia;
- Investigar a necessidade de suporte circulatório com oxigenação por membrana extracorpórea veno-arterial (ECMO).

Assegurar que o paciente portador de doença cardiovascular mantenha rigorosamente uma dieta adequada, sono e atividade física regulares, evitando tabagismo e etilismo



**FIGURA 5.** Manejo dos pacientes cardiopatas no contexto da pandemia do COVID-19

## CONCLUSÃO

Pacientes portadores de comorbidades renais e cardíacas estão mais vulneráveis à severidade da infecção por SARS-Cov-2, apresentando pior prognóstico e maior taxa de mortalidade. Portanto, é preciso uma atenção especial para proteção cardiovascular durante o tratamento dos infectados. Além disso, é aconselhável a

manutenção da medicação para o adequado controle pressórico dos pacientes acometidos pelo COVID-19.

## REFERÊNCIAS

1. Júlio Bernardes. Covid-19 tem possível associação com inflamação renal, apontam estudos. JORNAL DA USP.



- Atualização 08/04/2020. ISSN - 2525-6009  
jornal.usp.br/?p=312320
2. Yichun Cheng, Ran Luo, Kun Wang, Meng Zhang, Zhixiang Wang, Lei Dong, Junhua Li, Ying Yao, Shuwang Ge, Gang Xu. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney International*. 2020. [doi:10.1016/j.kint.2020.03.005]
  3. Caibin Fan , Kai Li , Yanhong Ding , Wei Lu Lu , Jianqing Wang. ACE2 Expression in Kidney and Testis May Cause Kidney and Testis Damage After 2019-nCoV Infection Pre-view COVID-19 SARS-CoV-2 medRxiv e bioRxiv. 2020. [doi:https://doi.org/10.1101/2020.02.12.20022418]
  4. Sardu, C., Gambardella, J., Morelli, M. B., Wang, X., Marfella, R., & Santulli, G. Hypertension, Thrombosis, Kidney Failure, and Diabetes: Is COVID-19 an Endothelial Disease? A Comprehensive Evaluation of Clinical and Basic Evidence. *Journal of Clinical Medicine*. 2020 9(5), 1417. [doi:10.3390/jcm9051417]
  5. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Infecção pelo Coronavírus 2019 (COVID-19). Nota de esclarecimento 13 de março de 2020. Acessado em: junho de 2020. Disponível em: <http://www.cardiol.br/sbcinforma/2020/20200313-comunicado-coronavirus.html>
  6. Andrew M. South, Debra I. Diz, and Mark C. Chappell. COVID-19, ACE2, and the Cardiovascular Consequences. *Am J Physiol Heart Circ. Invited Perspective "COVID-19, ACE2*. April 2020. [doi:10.1152 / ajpheart.00217.2020]
  7. Kang, Y., Chen, T., Mui, D., Ferrari, V., Jagasia, D., Scherrer-Crosbie, Han, Y. Cardiovascular manifestations and treatment considerations in covid-19. *Coração jnl*. 2020–317056. [doi: 10.1136 / heartjnl-2020-317056]
  8. Li, J.; Wang, X.; Chen, J.; Zhang, H.; Deng, A. Association of Renin-Angiotensin System Inhibitors With Severity or Risk of Death in Patients With Hypertension Hospitalized for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*. 2020. [doi: 10.1001/jamacardio.2020.1624]
  9. Zhang, P.; Zhu, L.; Cai, J.; Lei, F.; Qin, J.J.; Xie, J.; Liu, Y.M.; Zhao, Y.C.; Huang, X.; Lin, L.; et al. Association of Inpatient Use of Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers with Mortality Among Patients With Hypertension Hospitalized With COVID-19. *Circ. Res*. 2020. [doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317134]
  10. Yang, G.; Tan, Z.; Zhou, L.; Yang, M.; Peng, L.; Liu, J.; Cai, J.; Yang, R.; Han, J.; Huang, Y.; et al. Effects Of ARBs And ACEIs On Virus Infection, Inflammatory Status And Clinical Outcomes In COVID-19 Patients With Hypertension: A Single Center Retrospective Study. *Hypertension*. 2020. [doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15143]
  11. Mehra, M.; Desai, S.; Kuy, S.; Henry, T.; Patel, A. Cardiovascular Disease, Drug Therapy, and Mortality in Covid-19. *NEJM*. 2020. [doi: 10.1056/NEJMoa2007621].