

A OCORRÊNCIA DE DISFUNÇÕES CARDIORRENALIS INDUZIDAS POR COVID-19

Data de aceite: 03/07/2023

João Vitor de Menezes Santos

Maria Lohane Castilho de Almeida

Glaucya Abdalla Scheffer

Antonio Rafael Amorim Marques

Iasmin Pontes Miranda

Valberto Monteiro Nunes

Bianca Abreu Pantoja

Bernardo Augusto de Oliveira Meira

Lucas Freitas Silva

Ayan Machado Ferreira

Raphael Kerber Almeida

Jakelyny Antonia Castro Borba Abreu

relevantes sobre a disfunção cardiorenal induzida pela Covid-19. Além disso, seu objetivo secundário é auxiliar estudos futuros sobre o assunto escolhido. Trata-se de uma pesquisa qualitativa, no formato de revisão de literatura acerca do tema proposto.

INTRODUÇÃO

Coronavírus (CoVs) são uma família de vírus de RNA envelopado de fita simples sentido positivo que levam a infecções respiratórias, cardíacas, intestinais, renais e neurológicas em animais e humanos. Dentro destes existem quatro subgrupos: alpha-CoV, beta-CoV, gamma-CoV, and delta-CoV, sendo os dois últimos mais comuns em aves que humanos. A primeira síndrome respiratória grave por coronavírus (SARS-CoV) fora identificada entre 2002-2003 na China, e a segunda em 2012 na Arábia Saudita, denominado síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV). O novo coronavírus de 2019, nomeado SARS-CoV-2, foi identificado em dezembro de 2019, na cidade de Wuhan,

RESUMO: Coronavírus (CoVs) são uma família de vírus de RNA envelopado de fita simples sentido positivo que levam a infecções respiratórias, cardíacas, intestinais, renais e neurológicas em animais e humanos. O objetivo principal deste estudo é investigar, analisar e resumir estudos científicos academicamente

China, sendo a doença COVID-19. A disseminação global ocorreu de forma acelerada, sendo qualificado como pandêmico em março de 2020 pela Organização Mundial de Saúde (OMS), e desde então acarretou mais 6.000.000 de mortes pelo mundo, segundo o painel da OMS (abril, 2023) (Ou, X, Liu, Y., Lei, X et al., 2020; Guven G, Ince C, Topeli A, Caliskan K., 2021).

SARS-Cov-2 utiliza-se da glicoproteína spikes (S) para se conectar à enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) nos pneumócitos e adentrar, em consonância com a presença da protease TMPRSS-2, que clivarão o spikes viral em S1/S2, recombinando a proteína S2 ao ECA2 e à região Fc da imunoglobulina humana IgG1 formando a rECA2-IgG1 que ativará a cascata de citosinas infamatórias. ECA2, além de exercer importante papel na proteção pulmonar, é expressado no coração e rins, indicando assim alto risco de acarretar disfunção generalizada, principalmente síndromes cardiorenais (Apetrii M, et. Al., 2020; Pons S, Fodil S, Azoulay E, Zafrani L., 2020; Sifaat M, et.al., 2022).

ECA2 regula diretamente o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) balanceando a expressão de angiotensina II (AngII), dessa forma, sua desregulação eleva os níveis de AngII induzindo a vasoconstrição, efeitos pró trombóticos e pró inflamatórios. Desse modo, indivíduos com condições pré-existentes como obesidade, diabetes, hipertensão (HAS), doenças pulmonares e renais, acabam tendo maior risco de agravamentos e internação na presença da COVID-19. Além disso, a porta de entrada deste vírus resulta em manifestações extrapulmonares, caracterizando-a não apenas como uma doença do trato respiratório, mas também, uma vasculopatia inflamatória multisistêmica centrada em disfunção endotelial, capaz não apenas de se agravar frente a fatores de risco pré-existentes, como também desenvolver síndromes associadas, como complicações trombóticas, lesão cardíaca aguda (ACI), lesão renal aguda (AKI), sintomas gastrointestinais, lesão hepatocelular e arritmias (Sharma RK, et. Al., 2021; Guven G, Ince C, Topeli A, Caliskan K., 2021; Lin L, et.al., 2022).

OBJETIVOS

O objetivo principal deste estudo é investigar, analisar e resumir estudos científicos academicamente relevantes sobre a disfunção cardiorenal induzida pela Covid-19. Além disso, seu objetivo secundário é auxiliar estudos futuros sobre o assunto escolhido.

METODOLOGIA

Trata-se de uma pesquisa qualitativa, no formato de revisão de literatura acerca do tema proposto. Foram feitas pesquisas sobre a literatura disponível nas principais bases de dados, como: Scielo, Pubmed, Periódicos capes e Medline. OS critérios de inclusão foram: artigos de revisão integrativa e sistemática de literatura acerca do tema, publicados nos

últimos 5 anos, nos idiomas Inglês e Português. Foram excluídos artigos demais artigos que não se enquadravam nos critérios de inclusão.

RESULTADOS

Segundo (SIFAAT et al., 2022), o SARS-CoV-2 uma vez tendo adentrado o organismo humano, consegue se anexar à ECA2, enzima presente em vários tecidos do corpo, em especial nos tecidos pulmonares, renais e cardíacos. Dessa forma, o vírus consegue entrar nas células hospedeiras através dos receptores da ECA2, liberando seu RNA viral e induzindo a formação do complexo replicase/transcriptase (CRT) por meio de alterações ribossomais da célula hospedeira. Dessa forma induzindo não somente a produção de novos RNAs como a desregulação de processos metabólicos que levam a lesões importantes.

Nesse sentido, o principal acometimento no tecido renal, um dos principais alvos do vírus devido ao grande número de receptores da ECA2 em suas estruturas, é a Lesão Renal Aguda (LRA), caracterizada pela perda das funções renais de forma súbita resultando em excesso de excretas nitrogenadas, principalmente ureia e creatinina, e grave desequilíbrio hidroeletrólítico. Essa lesão pode ser causada por duas formas distintas: a via inflamatória, relacionada com a secreção exagerada de citocinas inflamatórias e espécies reativas de oxigênio (EROs) secundária à interação do vírus com os receptores “Toll-like” e “NOD-like”, desencadeando danos celulares locais; e pela via isquêmica, engatilhada pela redução do lúmen vascular devido à endotelite vascular ocasionada pela Covid-19, que por sua vez causa a queda da perfusão renal, levando a uma queda na Taxa de Filtração Glomerular (TFG) e posterior morte celular por hipóxia (KOÇAK TUFAN et al., 2021; LIN et al., 2022).

As complicações cardíacas geradas pela Covid-19 se dão principalmente pela inflamação do miocárdio, ocasionada pela liberação excessiva de citocinas inflamatórias engatilhadas pelo vírus, por processos tromboembólicos, devido ao aumento dos fatores de coagulabilidade também induzidos pelo patógeno, ou pela incapacidade cardíaca de suprir as necessidades metabólicas da inflamação sistêmica gerada pelo vírus. Essas complicações levam a complicações cardíacas sérias como a doença arterial coronária, trombose, miocardite e arritmias. Tais sintomas cardíacos foram mais presentes em pacientes idosos, diabéticos, hipertensos ou com histórico prévio de doenças cardiovasculares (FISK et al., 2021).

A disfunção cardiorenal é definida por uma inflamação sistêmica que afeta tanto coração ou rim, por vezes ambos, levando à uma disfunção no eixo regulador pressórico. A Covid-19 induz o estabelecimento dessa síndrome através de 4 vias principais: a ativação demasiada do SRAA, inflamação celular, ativação do sistema nervoso simpático e desequilíbrio óxido nítrico/EROs (ON/EROs). A ativação desregular do SRAA leva à expressão da NADPH-oxidase nas células endoteliais, cardiomiócitos e dos túbulos renais,

que por sua vez leva à formação de EROs, que por sua vez, induz a causa inflamatória celular, acarretando em disfunção celular e fibrose tecidual. O sistema nervoso simpático por sua vez é ativado em resposta à hipovolemia renal, causando a ativação sinérgica do SRAA como forma compensatória, o qual leva à constrição das arteríolas renais, causando a absorção de água e sódio e um aumento da PA. Já o desequilíbrio ON/EROs ocorre em decorrência da ativação da via do SRAA, produz EROs, e a falta de ON tecidual para contrabalancear a mesma, levando a uma ativação sinérgica do SRAA e sistema simpático (ALMEIDA et al., 2022).

Estudos demonstram que o SARS-CoV-2 leva à redução da expressão da ECA2 ao legar-se com a mesma, dessa forma, impedindo que esta desempenhe seu papel na conversão da angiotensina 2 (ANG2), potente vasoconstritor, em angiotensina 1-7 (ANG 1-7), vasodilatador responsável por contrabalancear a ANG2. Dessa forma, o organismo perde os fatores cardioprotetores e nefroprotetores da ANG1-7, ocasionando piora nas lesões renais, cardíacas e pulmonares (SHARMA et al., 2020).

CONCLUSÃO

A pandemia de Covid-19 apresentou múltiplos desafios à comunidade científica e à saúde global. Devido à sua natureza ainda não completamente compreendida, persistem muitas incertezas em relação aos mecanismos fisiopatológicos da doença, incluindo os efeitos inflamatórios agudos que têm sido associados à mortalidade de inúmeros pacientes e às possíveis repercussões de longo prazo na saúde dos infectados.

Os profissionais da área da saúde e a população de modo geral devem compreender os efeitos multissistêmicos do SARS-COV2, dando ênfase não somente em suas consequências respiratórias, haja vista que a ligação do vírus com a enzima conversora de angiotensina 2 é a principal responsável por possuir uma capacidade de alterar a funcionalidade sistêmica.

O mecanismo inflamatório é o principal meio de influenciar a homeostase; porém, os efeitos nos órgãos podem ser mais particulares. Sob essa óptica, as consequências cardiológicas incluem o aumento dos fatores de coagulabilidade associado à vasoconstrição e as consequências renais incluem efeitos isquêmicos. Na tentativa de equilibrar a pressão arterial, o sistema nervoso simpático é ativado.

Embora essa correlação entre os efeitos inflamatórios da infecção pelo SARS-CoV-2 e sua relação com a disfunção cardiorrenal tenha sido amplamente debatida e alguns dos fatores iniciais tenham sido identificados, ainda é um tema de estudo em andamento. Portanto, é essencial investir em pesquisas adicionais sobre essa característica da doença, por meio da implementação de políticas públicas e privadas que promovam e incentivem a investigação científica nas áreas de ciências biológicas e saúde.

REFERÊNCIAS

Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, Vanstapel A, Werlein C, Stark H, Tzankov A, Li WW, Li VW, Mentzer SJ, Jonigk D. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Jul 9;383(2):120-128. doi: 10.1056/NEJMoa2015432. Epub 2020 May 21. PMID: 32437596; PMCID: PMC7412750.

ALMEIDA, Maria Lohane Castilho et al. SÍNDROME CARDIORRENAL SECUNDÁRIA A COVID-19. *International Journal of Development Research*, [Http://www.journalijdr.com](http://www.journalijdr.com), ano 2022, v. 12, n. 10, p. 1-7, 30 out. 2022. DOI 10.37118/ijdr.25668.10.2022. Disponível em: Available online at <http://www.journalijdr.com>. Acesso em: 15 abr. 2023.

Apetrii M, Enache S, Siriopol D, Burlacu A, Kanbay A, Kanbay M, Scripcariu D, Covic A. A brand-new cardiorenal syndrome in the COVID-19 setting. *Clin Kidney J*. 2020 Jun 4;13(3):291-296. doi: 10.1093/cjk/sfaa082. PMID: 32695320; PMCID: PMC7314230.

Bonow RO, Fonarow GC, O'Gara PT, Yancy CW. Association of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) With Myocardial Injury and Mortality. *JAMA Cardiol*. 2020 Jul 1;5(7):751-753. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1105. PMID: 32219362.

Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, Li J, Yao Y, Ge S, Xu G. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int*. 2020 May;97(5):829-838. doi: 10.1016/j.kint.2020.03.005. Epub 2020 Mar 20. PMID: 32247631; PMCID: PMC7110296.

Fisk M, Althage M, Moosmang S, Greasley PJ, Cope AP, Jayne DR, Galloway J, Hall F, Wilkinson IB, Ambery P, Cheriyan J. Endothelin antagonism and sodium glucose Co-transporter 2 inhibition. A potential combination therapeutic strategy for COVID-19. *Pulm Pharmacol Ther*. 2021 Aug;69:102035. doi: 10.1016/j.pupt.2021.102035. Epub 2021 Apr 30. PMID: 33933611; PMCID: PMC8084922.

Graham RL, Donaldson EF, Baric RS. A decade after SARS: strategies for controlling emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*. 2013 Dec;11(12):836-48. doi: 10.1038/nrmicro3143. Epub 2013 Nov 11. PMID: 24217413; PMCID: PMC5147543.

Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, Wang H, Wan J, Wang X, Lu Z. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020 Jul 1;5(7):811-818. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1017. Erratum in: *JAMA Cardiol*. 2020 Jul 1;5(7):848. PMID: 32219356; PMCID: PMC7101506.

Güven G, Ince C, Topeli A, Caliskan K. Cardio-Pulmonary-Renal Consequences of Severe COVID-19. *Cardiorenal Med*. 2021;11(3):133-139. doi: 10.1159/000516740. Epub 2021 Jun 3. PMID: 34082420; PMCID: PMC8247817.

Inciardi RM, Lupi L, Zacccone G, Italia L, Raffo M, Tomasoni D, Cani DS, Cerini M, Farina D, Gavazzi E, Maroldi R, Adamo M, Ammirati E, Sinagra G, Lombardi CM, Metra M. Cardiac Involvement in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020 Jul 1;5(7):819-824. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1096. PMID: 32219357; PMCID: PMC7364333.

KOÇAK TUFAN , ZELİHA et al. COVID-19 and Sepsis. *Turkish Journal of Medical Sciences* , [s. l.], ano 2021, v. 51, n. 7, 17 dez. 2021. DOI 10.3906/sag-2108-239. Disponível em: <https://journals.tubitak.gov.tr/medical/>. Acesso em: 15 abr. 2023.

Lin L, Chen Y, Han D, Yang A, Wang AY, Qi W. Cardiorenal Syndrome in COVID-19 Patients: A Systematic Review. *Front Cardiovasc Med*. 2022 Jun 28;9:915533. doi: 10.3389/fcvm.2022.915533. PMID: 35837606; PMCID: PMC9273837.

Ou, X., Liu, Y., Lei, X. et al. Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV. *Nat Commun* 11, 1620 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41467-020-15562-9>

Pons S, Fodil S, Azoulay E, Zafrani L. The vascular endothelium: the cornerstone of organ dysfunction in severe SARS-CoV-2 infection. *Crit Care*. 2020 Jun 16;24(1):353. doi: 10.1186/s13054-020-03062-7. PMID: 32546188; PMCID: PMC7296907.

Remy KE, Brakenridge SC, Francois B, Daix T, Deutschman CS, Monneret G, Jeannet R, Laterre PF, Hotchkiss RS, Moldawer LL. Immunotherapies for COVID-19: lessons learned from sepsis. *Lancet Respir Med*. 2020 Oct;8(10):946-949. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30217-4. Epub 2020 Apr 28. PMID: 32444269; PMCID: PMC7195015.

Sharma RK, Li J, Krishnan S, Richards EM, Raizada MK, Mohandas R. Angiotensin-converting enzyme 2 and COVID-19 in cardiorenal diseases. *Clin Sci (Lond)*. 2021 Jan 15;135(1):1-17. doi: 10.1042/CS20200482. PMID: 33399851; PMCID: PMC7796300.

Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, Gong W, Liu X, Liang J, Zhao Q, Huang H, Yang B, Huang C. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*. 2020 Jul 1;5(7):802-810. doi: 10.1001/jamacardio.2020.0950. PMID: 32211816; PMCID: PMC7097841.

Sifaat M, Patel P, Sheikh R, Ghaffar D, Vaishnav H, Nahar L, Rupani S, Quadri S. Cardiorenal Disease in COVID-19 Patients. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2022 Mar 18;2022:4640788. doi: 10.1155/2022/4640788. PMID: 35359461; PMCID: PMC8956393.