

INFECÇÃO PELO SARS-COV-2 E DISFUNÇÃO AUTONÔMICA – LABILIDADE PRESSÓRICA NA COVID-19

SARS-COV-2 INFECTION AND AUTONOMIC DYSFUNCTION - PRESSURE LIABILITY AT COVID-19

Gabriela de Oliveira Salazar¹, Thiago Augusto Nascimento,² Roberta Machado de Souza,² Almiro Alves de Oliva Sobrinho,² José Augusto Soares Barreto-Filho,^{1,2,3,4} Antônio Carlos Sobral Sousa^{1,2,3,4}

RESUMO

Homem de 53 anos, hipertenso e portador de bronquite, admitido em um serviço de urgência no dia 15 de dezembro de 2020 devido sintomas gripais, febre e cefaleia iniciados há oito dias. Após constatação de acometimento pulmonar importante mediante tomografia computadorizada (TC) de tórax, sugestivo de infecção pelo vírus SARS-CoV2, o paciente foi internado em unidade de terapia intensiva. Foi intubado no décimo dia de internação, e, dois dias após, evoluiu com labilidade pressórica importante, recorrendo ao uso de noradrenalina e nitroprussiato, além de outros anti-hipertensivos, conforme a necessidade. O quadro predominante foi a hipertensão arterial sistêmica, manifestada principalmente com a mudança de decúbito, sendo o maior valor pressórico registrado de 240x90 mmHg. A disautonomia também se manifestou por ausência de dejeções, sudorese excessiva e espasmos musculares. A frequência cardíaca se manteve estável e dentro dos parâmetros de normalidade. A partir do trigésimo dia de internação, observou-se melhora progressiva do quadro e reestabelecimento da homeostase. Obteve alta após 59 dias de internação, sem sequelas significativas. A explicação mais razoável para o caso é o aumento da resistência vascular periférica, por ação da angiotensina II, associada à supressão do sistema parassimpático, o que explica, também, a incompetência do barorreflexo para compensação pela frequência cardíaca. Adicionalmente, o paciente estava em uso de carvedilol. Este caso enfatiza o desafio diagnóstico precoce da disautonomia em pacientes críticos, devido a carência de ferramentas adequadas para uso na prática cotidiana. A estimulação vagal pode constituir opção terapêutica eficaz, mas carece de mais estudos.

Descritores: Novo Coronavírus; COVID-19; Síndrome Respiratória Aguda Grave; Hipertensão Arterial Sistêmica; Disautonomia

ABSTRACT

A 53-year-old male, hypertensive and with bronchitis, was admitted to the emergency department on December 15, 2020 due to flu-like symptoms, fever and headache that started eight days ago. After finding significant lung involvement by chest computed tomography (CT) suggestive of SARS-CoV2 virus infection, the patient was admitted to the intensive care unit. He was intubated on the tenth day of hospitalization, and, 2 days later, he evolved with significant pressure lability, using norepinephrine and nitroprusside, in addition to other antihypertensive drugs, as needed. The predominant state was hypertension, expressed mainly when there is interference from the patient's position in bed. The highest pressure value recorded was 240x90 mmHg. Dysautonomy was also manifested by the absence of stools, excessive sweating and muscle spasms. Heart rate remains stable and within normal limits. From the thirtieth day of hospitalization onwards, there was an evolution with progressive improvement and restoration of homeostasis. He was discharged after 59 days of hospitalization, without sequelae. The most reasonable explanation for the case is the increase in peripheral vascular resistance, due to the action of angiotensin II, associated with the suppression of the parasympathetic system, which also explains the incompetence of the baroreflex to compensate the heart rate. Additionally, the patient was using carvedilol. This case emphasizes the importance of tools that early identify dysautonomy, prepare the team. Vagal stimulation can be an effective therapeutic option, but further studies are needed.

Keywords: New Coronavirus; COVID-19; Severe Acute Respiratory Syndrome; Systemic Arterial Hypertension; Disautonomy.

1. Departamento de Medicina da Universidade Federal de Sergipe. São Cristóvão, SE, Brasil

2. Clínica e Hospital São Lucas. Rede D'Or, São Luiz. Aracaju, SE, Brasil

3. Divisão de Cardiologia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe. São Cristóvão, SE, Brasil

4. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Sergipe. São Cristóvão, SE, Brasil

Correspondência: Antônio Carlos Sobral Sousa. Av. Sílvia Teixeira, 490/1201, Aracaju, SE, Brasil. CEP 49025-100. accsousa@terra.com.br

<http://dx.doi.org/10.47870/1519-7522/202229010-3>

INTRODUÇÃO

A COVID-19 constitui doença sistêmica, caracterizada por um amplo espectro de manifestações clínicas, podendo ser assintomática ou evoluir até para óbito.¹ A sua fisiopatologia é complexa e multissistêmica, com importante desequilíbrio da homeostase.²

Aqueles que desenvolvem as formas mais graves, geralmente exibem algumas comorbidades como hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes *mellitus*, doença cardíaca e cerebrovascular.^{1,3,4} Essas comorbidades podem contribuir para o aumento do tônus simpático,⁵⁻⁸ facilitando a hiperativação do sistema nervoso autônomo (SNA) simpático durante a infecção por COVID-19, o que poderia explicar a maior morbidade observada em tais pacientes, sobretudo a disfunção autonômica.^{9,10}

Apesar do expressivo volume de publicações evidenciando alterações provocadas pelo SARS-Cov-2, as que promovem disfunção do SNA e suas manifestações clínicas requerem maior compreensão.⁴ Este artigo tem por objetivo descrever e discutir uma experiência clínica de disautonomia e evolução com HAS grave de difícil controle.

DESCRIÇÃO

Paciente R.S.S, masculino, de 53 anos, procurou o setor de urgência no dia 15 de dezembro de 2020, com febre persistente, tosse seca e cefaleia iniciados há oito dias. Relatava HAS e bronquite. A tomografia computadorizada (TC) do tórax evidenciou opacidade em vidro fosco, bilateral, comprometendo 50% do parênquima. No D3 (terceiro dia de admissão), após nova TC do tórax que revelou piora radiológica, o paciente foi transferido para uma unidade de terapia intensiva.

O paciente evoluiu com valores de pressão arterial (PA) estáveis, exceto por alguns valores aumentados isolados, mas que não atingiram níveis exuberantes. No D10 foi submetido à intubação orotraqueal e iniciada ventilação mecânica. Permaneceu relativamente estável até o D12, quando, após mudança para o decúbito lateral direito, exibiu dessaturação e elevação significativa da PA. No dia seguinte, continuou apresentando níveis tensionais elevados (174x82mmHg), sendo necessário uso de nitroprussiato, que não impediu a ocorrência de picos hipertensivos de até 240x90 mmHg no D16.

Nos dias que se seguiram, ficaram evidentes os sinais de disautonomia, tanto pela própria elevação pressórica, como pela ausência de dejeções, sudorese excessiva e espasmos musculares. Ao estado hipertensivo, se sucedeu uma fase de oscilações importantes da pressão arterial, alternando períodos de hipotensão, necessitando de noradrenalina, com picos hipertensivos e o consequente uso de nitroprussiato, que permaneceu até o D26. (Tabela 1) O paciente também fez uso de outros anti-hipertensivos durante a internação, como enalapril (20mg/dia), anlodipino (5mg/dia), furosemida (20mg a cada 8 horas) e carvedilol (25mg a cada 12 horas).

Vale registrar, também, que no dia 31 de dezembro de 2020, o paciente apresentou parada cardiorrespiratória com atividade elétrica sem pulso, durando seis minutos, que respondeu, prontamente, às manobras de reanimação.

Finalmente, a partir do D30, passou a evoluir com resolução gradativa do quadro inflamatório, verificando-se, também, restabelecimento das funções fisiológicas e o desaparecimento

Tabela 1. Pressão arterial, frequência cardíaca, saturação de oxigênio e frequência respiratória do paciente nos dias de labilidade pressórica.

Dia de internamento	Data	Hora	PA	FC	StO2	FR
D12	26/dez	11:12	95x50	71	97%	30
		12:03	127x60	58	95%	30
		14:00	170x78	60	97%	30
		21:45	128x63	52	98%	30
		22:15	132x64	53	98%	30
		23:40	162x76	65	96%	30
		10:13	142x71	53	94%	28
D13	27/dez	14:00	173x76	55	92%	28
		20:11	111x58	57	94%	28
		07:30	174x82	50	95%	28
D14	28/dez	15:49	210x95	38	96%	28
		19:29	189x102	50	88%	28
		20:00	157x76	76	98%	28
D15	29/dez	22:05	162x80	75	98%	28
		09:37	117x60	73	94%	28
		14:20	133x70	75	95%	28
		15:57	188x88	101	90%	28
D16	30/dez	19:00	80x40			28
		20:40	160x87	58	96%	28
		21:26	116x62	62	95%	28
D17	31/dez	07:30	227x100	94	94%	26
		14:00	240x90	107	97%	26
		20:22	131x58	100	97%	
D18	01/jan	00:01	149x63	105	92%	28
		03:10	88x41			
		07:30	108x48	66	96%	28
		09:32	150x70	62	99%	28
		12:18	138x55(73)	66	96%	28
		13:40	167x65	75	98%	28
		15:23	210x112	72		
D19	02/jan	20:09	151x63	100	92%	28
		10:59	129x61	58	96%	28
		13:00	204x81	81	92%	30
		14:29	157x65	61	98%	30
		15:43	151x63	61	94%	30
		17:45	196x80	80	94%	28
		18:14	229x92			30
D20	03/jan	21:53	196x89	87	93%	30
		23:50	202x85	86	92%	28
		00:57	176x79	91	93%	28
		07:51	215x84	86	95%	28
D21	04/jan	09:00	147x64	77	92%	28
		11:50	160x66	77	92%	28
		17:54	139x64	70	95%	28
		00:20	155x65	77	94%	28
D22	03/jan	09:00	179x78	76	95%	28
		13:48	120x60	75		28
		21:20	204x74	67	96%	28
		21:40	156x66	64	93%	28
D23	04/jan	04:49	156x60	60	96%	28
		07:40	181x71	84	93%	

		13:45	190x73	80	95%	26
D22	05/jan	10:15	173x59	97		28
		13:45	212x85	86	96%	30
		19:40	162x63	80	93%	
		20:23	166x61	88	94%	31
		20:37	174x64	80	94%	
D23	06/jan	00:15	140x55	88	97%	
		09:01	180x68	91	93%	28
		09:46	203x73	92	93%	30
		11:56	195x65	79	98%	28
		17:04	180x85	65	95%	28
		21:11	193x70	95	93%	28
		23:57	183x88	100	93%	30
D24	07/jan	00:02	89x43			
		06:13	230x110			
		11:57	91x43	80	93%	28
		17:06	158x57	84	94%	16
		17:39	97x43	82		28
D25	08/jan	00:26	135x56		93	24
		00:57	100x41	84	93%	20
		01:26	139x50(67)	85	94%	17
		10:58	110x56	94	93%	18
		12:06	84x37	79	93%	20
		13:09	110x56	84	93%	18
		14:00	166x66	93	93%	22
		20:19	140x63	106	94%	22
D26	09/jan	07:30	108x50	95	95%	22
		11:19	162x70(94)	100	98%	—
		14:00	108x50(63)	95	95%	22
		20:20	107x48	86	91%	18
D27	10/jan	00:40	133x55	97	93%	17
		08:53	117x53	93	91%	21
		14:00	161x69	88	90%	26
		20:26	137x57(88)	—	98%	—
D28	11/jan	00:25	147x59	90	94%	—
		08:00	164x55	93	94%	23
		14:00	135x54	93	93%	28
		21:21	108x51	90	—	—
D29	12/jan	00:21	104x44	93	90%	25

dos sinais de disautonomia, evidenciado pela estabilidade hemodinâmica, sem a necessidade do uso de drogas vasoativas. Além disso, constatou-se, ainda, involução do quadro radiológico de comprometimento pulmonar.

No D59 obteve alta hospitalar e continuou evoluindo satisfatoriamente, sem déficit cognitivo ou motor, retomando as suas atividades laborativas.

DISCUSSÃO

O SNA desempenha papel importante na regulação do aparelho cardiovascular. Suas disfunções podem decorrer de mecanismos extrínsecos e intrínsecos e causar diversas manifestações clínicas, algumas graves.^{5,11} A interferência do SARS-Cov-2 no SNA, parece provocar um desequilíbrio favorecendo aumento da atividade simpática,⁹ aparentemente de modo intrínseco e extrínseco.^{12,13}

Tem sido observado que, indivíduos acometidos da COVID-19 e que possuem, naturalmente, maior tônus simpático (portadores de doenças cardiometabólicas e cerebrovasculares), tendem a exibir hiperatividade adicional do SNA simpático, propiciando complicações mais sérias e elevada morbimortalidade.^{9,14}

O reflexo anti-inflamatório vagal promove a inibição do fator nuclear κ B (NF- κ B), responsável pelo aumento de transcrição de citocinas. Desse modo, o reflexo vagal reduz a síntese de citocinas inflamatórias, promovendo equilíbrio da resposta inflamatória para garantir imunidade inata sem causar danos teciduais.¹⁵ Além disso, o SARS-CoV-2 utiliza o NF- κ B para reprodução intracelular, provocando aumento da atividade deste fator.¹⁶ Portanto, a supressão vagal induz maior replicação viral e maior liberação de citocinas, uma vez que não há repressão do NF- κ B.¹⁶ Assim, indivíduos com sintomas leves apresentam maior integridade do reflexo anti-inflamatório vagal, o que tende a proporcionar uma resposta imune mais equilibrada e menor replicação viral, quando comparado àqueles possuidores de comorbidades como HAS, que possuem menor tônus parassimpático.^{9,14,16}

É importante ressaltar, também, o tropismo do novo coronavírus pelo sistema nervoso central,^{13,17} que causa inflamação e neurodegeneração no tronco encefálico^{13,18} além provocar lesão cerebral indiretamente, por reação inflamatória e microtrombose.^{13,17,19}

O paciente abordado nesse manuscrito apresentou picos hipertensivos principalmente quando houve manipulação da sua posição no leito. Além disso, a frequência cardíaca esteve, em geral, dentro dos parâmetros de normalidade. A explicação mais razoável para esse achado é que o mecanismo de hipertensão arterial é ocasionado principalmente por ação vascular, com supressão do barorreflexo a nível do tronco encefálico, o que impediu a compensação da frequência cardíaca como mecanismo de reestabelecer a homeostase. De fato, a regulação negativa da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2), mediada pelo SARS-CoV2, aumenta a ação da angiotensina II, uma vez que interfere na conversão de angiotensina II em angiotensina 1-7.²⁰ Adicionalmente, o paciente estava sob uso do carvedilol.

Desse modo, a interferência do SARS-CoV-2 no SNA pode provocar várias consequências, muitas das quais deletérias, a saber: menor atividade do reflexo anti-inflamatório vagal, instabilidade da pressão arterial sistêmica, arritmias cardíacas, taquicardias, intolerância ortostática, insuficiência respiratória aguda não dispnógena, além de outras alterações no trato gastrointestinal.^{9,13,21}

A detecção precoce da disfunção autonômica é um desafio na prática clínica, podendo ser feita mediante acesso direto do nervo ou, indiretamente, por meio da variabilidade, turbulência e recuperação da frequência cardíaca (HRV, HRT e HRR); da sensibilidade do barorreflexo (BRS) e da inclinação QT-RR.⁵ Além disso, deve-se indicar uso de dispositivos que identificam hipoxemia (oxímetro de pulso), ainda na fase assintomática da doença, sobretudo em pacientes de alto risco, para sinalização de disfunção autonômica precoce.²¹ A estimulação vagal pode constituir opção terapêutica eficaz para a disautonomia, interferindo na evolução da doença.^{9,10,14} No entanto, essa conduta ainda carece de mais estudos, visando a sua incorporação na prática clínica.

REFERÊNCIAS

1. Guan W, Ni Z, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382:1708-20.
2. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271-280.e8.
3. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323(13):1239-42.
4. Goldstein DS. The extended autonomic system, dyshomeostasis, and COVID-19. *Clin Auton Res*. 2020;30(4):299-315.
5. Goldberger JJ, Arora R, Buckley U, et al. Autonomic Nervous System Dysfunction: JACC Focus Seminar. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(10):1189-206.
6. Theocharidis G, Veves A. Autonomic nerve dysfunction and impaired diabetic wound healing: The role of neuropeptides. *Auton Neurosci*. 2020;223:102610.
7. Díaz HS, Toledo C, Andrade DC, et al. Neuroinflammation in heart failure: new insights for an old disease. *J Physiol*. 2020;598(1):33-59.
8. Dalise AM, Prestano R, Fasano R, et al. Autonomic Nervous System and Cognitive Impairment in Older Patients: Evidence From Long-Term Heart Rate Variability in Real-Life Setting. *Front Aging Neurosci*. 2020;12:40.
9. Del Rio R, Marcus NJ, Inestrosa NC. Potential Role of Autonomic Dysfunction in Covid-19 Morbidity and Mortality. *Front Physiol*. 2020;11:561749.
10. Boccardi V. Autonomic dyshomeostasis in patients with diabetes mellitus during COVID-19. *Nat Rev Endocrinol*. 2021;17(3):189.
11. Rocha EA, Mehta N, Távora-Mehta MZP, Roncari CF, Cidrão AAL, Elias Neto J. Dysautonomia: A Forgotten Condition — Part 1. *Arq Bras Cardiol*. 2021;116(4):814-35.
12. Satarker S, Nampoothiri M. Involvement of the nervous system in COVID-19: The bell should toll in the brain. *Life Sci*. 2020;262:118568.
13. Yong SJ. Persistent Brainstem Dysfunction in Long-COVID: A Hypothesis. *ACS Chem Neurosci*. 2021;12(4):573-80.
14. Leitzke M, Stefanovic D, Meyer JJ, et al. Autonomic balance determines the severity of COVID-19 courses. *Bioelectron Med*. 2020; 6:22.
15. Borovikova LV, Ivanova S, Zhang M, et al. Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin. *Nature*. 2000;405(6785):458-62.
16. Poppe M, Wittig S, Jurida L, et al. The NF- κ B-dependent and -independent transcriptome and chromatin landscapes of human coronavirus 229E-infected cells. *PLOS Pathogens*. 2017;13(3): e1006286.
17. Hanley B, Naresh KN, Roufousse C, et al. Histopathological findings and viral tropism in UK patients with severe fatal COVID-19: a post-mortem study. *Lancet Microbe*. 2020;1(6):e245-e253.
18. Von Weyhern CH, Kaufmann I, Neff F, et al. Early evidence of pronounced brain involvement in fatal COVID-19 outcomes. *Lancet*. 2020;395(10241):e109.
19. Kantonen J, Mahzabin S, Mäyränpää MI, et al. Neuropathologic features of four autopsied COVID-19 patients. *Brain Pathol*. 2020;30(6):1012-16.
20. Tomasoni D, Italia L, Adamo M, et al. COVID-19 and heart failure: from infection to inflammation and angiotensin II stimulation. Searching for evidence from a new disease. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(6):957-66.
21. Barreto-Filho JA, Seabra-Garcez JD, Garcez FB, et al. Nondyspnoeic acute hypoxemic respiratory failure in COVID-19 pneumonia. *J Appl Physiol* (1985). 2021;130(3):892-97.