



Da emergência de um novo vírus humano à disseminação global de uma nova doença

— Doença por Coronavírus 2019 (COVID-19)

COVID-19: apresentação clínica

Cláudio Silva¹, Rita Filipe¹, Ana Cláudia Carvalho¹, Margarida Tavares^{1,2}

¹ Unidade de Doenças Emergentes, Serviço de Doenças Infecciosas,
Centro Hospitalar Universitário de São João, Porto

² EPIUnit, Instituto de Saúde Pública da Universidade do Porto

1. — Sinais e sintomas — Existe uma semelhança entre a apresentação clínica de COVID-19 com a de outros Betacoronavirus como o SARS. De acordo com informação da OMS, os doentes podem apresentar-se com:¹

- Doença ligeira (não complicada): sintomas inespecíficos de febre, tosse, odinofagia, congestão nasal, fadiga, cefaleias e/ou mialgias;
- Pneumonia;
- Pneumonia grave: se frequência respiratória > 30 ciclos/min, dificuldade respiratória grave ou SpO₂ < 90% em ar ambiente nos adolescentes e adultos. Nas crianças: dificuldade na amamentação ou tosse + cianose central ou SpO₂ < 90%; sinais de dificuldade respiratória grave; sinais de pneumonia com sinais de alarme: incapacidade na amamentação ou ingestão de líquidos, letargia ou alteração do estado de consciência;
- Síndrome de Dificuldade Respiratória Aguda (ARDS);
- Sépsis ou choque séptico.

Em 3 estudos de coortes de doentes internados em 2 hospitais de Wuhan,²⁻⁴ a maioria dos doentes apresentava febre, tosse seca e dispneia. O tempo desde o início de sintomas até ao aparecimento de dispneia foi, em dois destes estudos, de 5 e 8 dias. Queixas de anorexia, mialgias e fadiga foram outros dos sintomas reportados comumente. Menos frequentes foram sintomas como cefaleias, tonturas, tosse produtiva, hemoptises, náuseas, vômitos ou diarreia. No entanto, na coorte constituída por 138 doentes internados no Hospital Universitário de Zhongnan,² 14 deles (10.1%) manifestaram inicialmente queixas de diarreia e náuseas 2 dias antes do aparecimento da febre e dispneia, apontando para o facto de uma proporção significativa de doentes poder apresentar-se inicialmente com sintomas atípicos. Queixas respiratórias altas (como rinorreia ou odinofagia) foram reportadas ainda mais raramente, indicando um tropismo deste coronavírus para as células epiteliais do trato respiratório inferior. Num outro estudo,⁵ em que foi feita a revisão de 1099 casos confirmados de COVID-19 internados em 552 hospitais de 30 províncias das regiões autónomas e municípios da China desde 11 de dezembro de 2019 até 29 de janeiro de 2020, a mediana do período de incubação da doença foi de 4 dias (IQR 2-7) e os sintomas mais comuns, à semelhança de outras séries, foram a febre e a tosse (67.8%). Destaque para o facto de, apesar de a febre (definida nesta coorte como temperatura corporal > 37.5°C) ter estado presente em apenas 43.8% dos doentes à admissão, 88.7% dos doentes acabaram

por desenvolvê-la no decurso do internamento. Os sintomas gastrointestinais foram incomuns, com uma proporção de 5.0% dos doentes a manifestarem náuseas e vômitos, e 3.8% diarreia.

No que diz respeito às trocas gasosas, num dos estudos a mediana da pressão arterial de oxigénio foi de 68 mmHg (variância inter-quartil de 56-89) e a mediana do rácio entre a pressão arterial de oxigénio e fração de oxigénio inspirada foi de 136 mmHg (variância inter-quartil de 103-234).²

Uma revisão dos processos clínicos de 9 grávidas admitidas no Hospital Universitário de Zhongnan, admitidas desde o dia 20 ao dia 31 de janeiro, demonstrou um padrão de apresentação clínica semelhante à de doentes adultas não grávidas. Os sintomas mais comuns de apresentação foram a febre e a tosse, enquanto que mialgias, fadiga, odinofagia, diarreia e dispneia foram reportados menos frequentemente.⁶

Artigos publicados sobre casos fora da província de Hubei e importados noutros países demonstram que o espectro de apresentações clínicas desses doentes são semelhantes às dos doentes admitidos nos hospitais de Wuhan.⁷⁻⁹ Destaque para o primeiro caso importado nos Estados Unidos da América, onde o doente se apresentou inicialmente com clínica de náuseas, vômitos, tosse seca e febre com cerca de 4 dias de evolução, sem imagem inicial de pneumonia. A pesquisa de ARN de SARS-CoV-2 foi positiva por técnicas de biologia molecular em amostras da oro- e nasofaringe. No 2º dia de internamento, este desenvolveu queixas de desconforto abdominal e diarreia, com pesquisa do mesmo agente positiva em amostras de fezes, e só ao 9º dia de internamento é que agravou do ponto de vista respiratório, com dispneia, insuficiência respiratória e alterações imagiológicas consistentes com pneumonia. Assim, os sintomas iniciais podem ser inespecíficos e clinicamente indistinguíveis de outras infeções respiratórias sazonais. Neste caso, o aparecimento tardio de dispneia e pneumonia é consistente com o tempo decorrido desde o início de sintomas até ao desenvolvimento de dispneia publicado nos estudos feitos nas coortes de doentes internados em Wuhan.

Também em Singapura,¹⁰ a apresentação inicial da maioria de 84 casos confirmados de COVID-19 foi inespecífica, com muitos doentes a queixarem-se de sintomas ligeiros como tosse seca, odinofagia, febre baixa, ou fadiga, seguido de um agravamento de sintomas cerca de 1 semana depois. **A progressão clínica assemelha-se assim à do SARS, com os doentes a desenvolver pneumonia por volta do final da primeira semana ou no início da segunda semana de doença.** No entanto, existem diferenças notáveis entre a COVID-19 e as infeções por SARS e MERS-CoV. Tal como tem vindo a ser descrito neste texto, a febre e a tosse são os sintomas mais comuns, mas, em contraste com as infeções provocadas pelos dois últimos agentes, os sintomas gastrointestinais são pouco frequentes, sugerindo uma diferença do tropismo viral do SARS-CoV-2. Por outro lado, a proporção de doentes com COVID-19 que se apresentam sem febre é maior que nos doentes com SARS (1%) ou MERS (2%).⁵

Tal como no SARS, parece que os casos de infeção nas crianças, quando sintomáticos, são ligeiros, com predominância de sinais de febre e sintomas do trato respiratório superior, sendo que em nenhum dos casos descritos até ao momento foi necessária ventilação mecânica ou admissão em cuidados intensivos. No entanto, o número de casos confirmados neste grupo permanece baixo, o que pode ser justificado em parte por uma potencial menor exposição ao vírus ou subdiagnóstico relacionado com um maior número de infeções assintomáticas ou de apresentação ligeira.^{10,11}

Um estudo realizado num Hospital em Wuhan que incluiu 52 doentes críticos admitidos em UCI, com necessidade de ventilação mecânica ou fração inspirada de O₂ superior a 60%, mostrou que estes apresentaram sintomas semelhantes: febre (98%),

tosse (70%), e dispneia (63,5%). A febre não estava presente à admissão em 11,5% dos doentes, sendo a ausência deste um fator que pode dificultar a identificação de doentes com infecção por SARS- CoV-2.

- 2. — Alterações analíticas —** No que diz respeito às alterações analíticas, o achado mais consistente é a linfopenia (35-75%), podendo alguns doentes apresentar ainda neutrofilia, trombocitopenia, elevação de enzimas musculares (cínase da creatinina), de enzimas hepáticas (AST e ALT), da desidrogenase láctica (DHL), D-dímeros e do valor da proteína C reativa (PCR).^{2,3}

A linfopenia estará provavelmente relacionada com a capacidade de as partículas virais invadirem e destruírem a componente citoplasmática dos linfócitos, tal como demonstrado para o SARS, ou através da apoptose, como acontece com o MERS. Os achados que parecem estar mais relacionados com prognóstico desfavorável são a leucocitose, linfopenia, neutrofilia, hipoalbuminemia, elevação de DHL e transaminases, hiperbilirrubinemia, aumento de creatinina, D-dímeros e PCR. Numa coorte de doentes críticos, a linfopenia estava presente em mais de 80% dos doentes, sugerindo que a gravidade da linfopenia poderá estar relacionada com a gravidade da doença.¹²

- 3. — Alterações imagiológicas —** Imagiologicamente, os padrões radiológicos de pneumonia por SARS-CoV-2 são diversos, com espectro que pode variar desde a ausência de alterações até ao envolvimento pulmonar bilateral difuso. Podem ainda ser observados diferentes padrões radiológicos num mesmo doentes consoante a fase de evolução da doença.

Está documentada a evolução temporal das alterações imagiológicas em tomografia computadorizada (TC) num estudo retrospectivo de 21 doentes com infeção curada por COVID-19 admitidos entre o dia 12 janeiro ao dia 6 de fevereiro de 2020 num outro hospital em Wuhan.¹³ Cada doente foi avaliado com TC aproximadamente a cada 4 dias e foram excluídos doentes com pneumonia grave, definida como: insuficiência respiratória grave (frequência respiratória > 30 ciclos por minuto), necessidade de tratamento com oxigénio suplementar ou ventilação mecânica, e/ou saturação de oxigénio em ar ambiente < 90%. Nestes doentes, os achados iniciais de pneumonia consistiam em pequenas opacidades em vidro despolido subpleurais, uni- ou bilaterais ao nível dos lobos inferiores, com evolução posterior para padrões *crazy-paving* e consolidações densas. Foram identificadas 4 fases de envolvimento pulmonar:

- 1. Fase inicial** (0-4 dias após o início de sintomas): imagens em padrão de vidro despolido subpleurais, distribuídos uni- ou bilateralmente, ao nível dos lobos inferiores;
- 2. Fase progressiva** (5-8 dias após o início de sintomas): agravamento rápido da infeção com extensão multi-lobar bilateral e presença de imagens em vidro despolido, *crazy-paving* ou de consolidações densas;
- 3. Pico** (9-13 dias após início de sintomas): a maioria dos doentes apresentava maior gravidade de doença pulmonar aproximadamente 10 dias após o início de sintomas. Corresponde à fase de pico máximo de envolvimento pulmonar, com maior presença de consolidações densas e estrias fibróticas subpleurais;
- 4. Fase de absorção/resolução** (14 dias após início de sintomas): absorção gradual das áreas de consolidação pulmonar, algumas manifestando-se sob a forma de vidro despolido. Sem imagens em padrão *crazy-paving*.

Um outro estudo retrospectivo,¹⁴ onde foram incluídos 81 doentes admitidos em dois hospitais de Wuhan (Wuhan Jinyintan e Tongji Medical College Union Hospital),

corroborar a evolução temporal destas alterações imagiológicas. Os doentes com infeção confirmada por SARS-CoV-2 foram incluídos em quatro grupos de acordo com o tempo o início de sintomas e a realização de tomografia computadorizada. No grupo 1 foram incluídos 15 casos subclínicos com história de exposição a doentes com COVID-19 e em que a realização de TC precedeu o início de sintomas, tendo sido documentadas imagens de opacidades em vidro despolido unilaterais e multifocais. Este facto sugere que a realização de TC pode facilitar a identificação precoce de casos de COVID-19 em pessoas com história de exposição a casos confirmados.

Na primeira semana após o início de sintomas (grupo 2), documentou-se uma evolução rápida para doença bilateral e difusa, com predomínio de lesões em vidro despolido. Subsequentemente, tornaram-se mais evidentes padrões mistos de imagens quer em vidro despolido quer de consolidação pulmonar nos doentes que fizeram TC entre a primeira e a segunda semana após o início de sintomas (grupo 3). Já no grupo 4 (TC realizado entre as 2 e 3 semanas após início de sintomas), houve uma diminuição na frequência de imagens em vidro despolido enquanto que os padrões reticulares associados a espessamento interlobular ou septal se tornaram mais evidentes. Estes achados sugerem aparecimento de alterações intersticiais, não sendo, no entanto, possível prever a evolução para fibrose irreversível. Ao contrário dos doentes com SARS, alguns doentes com COVID-19 apresentaram imagens sugestivas de presença de derrame pleural, adenomegalias e alterações císticas associadas ao processo de reabsorção de consolidações pulmonares. Nesta coorte, um dos doentes que morreu apresentava derrame pleural bilateral, sugerindo que, tal como no MERS e na gripe aviária por H5N1, a presença deste achado possa constituir um sinal de mau prognóstico.

Um caso reportado de um doente de 75 anos com evolução para ARDS e disfunção multiorgânica descreve ainda o desenvolvimento de enfisema e cavitações aos 20 dias após início de sintomas.¹⁵

Num outro estudo realizado no Hospital Wuhan Jinyintan, que incluía apenas doentes críticos (n= 52), admitidos em cuidados intensivos em ventilação mecânica ou com necessidade de FiO₂ > 60, a mediana de tempo entre o início de sintomas e a confirmação radiológica de pneumonia foi de 5 dias e de admissão em cuidados intensivos 9.5 dias, remetendo para a importância do estudo imagiológico precoce e seriado na avaliação destes doentes.¹⁶

Note bem que fatores associados à gravidade e prognóstico serão publicados num outro capítulo.

Na tabela seguinte, faz-se uma comparação entre a apresentação clínica da COVID-19 com as infeções por MERS-CoV, SARS-CoV e Gripe sazonal^{1*,5}

Características clínicas	SARS-CoV-2	SARS-CoV	MERS-CoV	Gripe*
Período de incubação mediano (dias)	4.0 (IQR: 2.0-7.0)	4.6 (2.0-14.0)	5.2 (2.0-13.0)	2.0 (1.0-7.0)
Idade (anos)	Média: 47.0	Média: 39.9	Mediana: 50	Média: 23.4
Adultos (%)	98.0	93.0	98.0	73.0
Rácio sexo masculino: feminino	58.1%:41.9%	43.0%:57.0%	64.5%:35.5%	53.8%:46.2%
Febre (%)	83-98	99-100	98	36-100
Tosse (%)	76-82	62-100	83	40-100
Dispneia (%)	31-55	40-42	72	7-100
Diarreia (%)	2-3	20-25	26	4-25
Alterações na radiografia torácica (%)	76.4	94-100	90-100	5.1-7.3
Leucopenia (%)	5-9	25-35	14	21
Linfopenia (%)	35-63	68-85	32	68
Trombocitopenia (%)	5-12	40-45	36	NA
Alterações na função hepática (%)	5-37	20-30	11-14	8.8-10.1

*Neste estudo, a gripe sazonal foi representada pela infeção por H1N1 após o ano de 2009.

NA: não aplicável

referências —

- 1.** WHO.
Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected. Interim guidance. In:2020.
- 2.** Wang D, Hu B, Hu C, et al.
Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. JAMA. 2020.
- 3.** Chen N, Zhou M, Dong X, et al.
Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet. 2020.
- 4.** Huang C, Wang Y, Li X, et al.
Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020.
- 5.** Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al.
Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. N Engl J Med. 2020.
- 6.** Huijun Chen JG, Chen Wang, Fan Luo, Xuechen Yu, Wei Zhang, Jiafu Li, Dongchi Zhao, Dan Xu, Qing Gong, Jing Liao, Huixia Yang, Wei Hou, Yuanzhen Zhang.
Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women:a retrospective review of medical records. Lancet. 2020.
- 7.** Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, et al.
First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. N Engl J Med. 2020.
- 8.** Chang, Lin M, Wei L, et al.
Epidemiologic and Clinical Characteristics of Novel Coronavirus Infections Involving 13 Patients Outside Wuhan, China. JAMA. 2020.
- 9.** William Kyle Silverstein LS, Graham Edward Cleghorn, Jerome Allen Leis.
First imported case of 2019 novel coronavirus in Canada, presenting as mild pneumonia. Lancet. 2020.
- 10.** Wong JEL, Leo YS, Tan CC.
COVID-19 in Singapore-Current Experience: Critical Global Issues That Require Attention and Action. JAMA. 2020.
- 11.** Wei M, Yuan J, Liu Y, Fu T, Yu X, Zhang ZJ.
Novel Coronavirus Infection in Hospitalized Infants Under 1 Year of Age in China. JAMA. 2020.

- 12.** Lippi G, Plebani M.
Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection.
Clin Chem Lab Med. 2020.
- 13.** Pan F, Ye T, Sun P, et al.
Time Course of Lung Changes On Chest CT During Recovery
From 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia.
Radiology. 2020:200370.
- 14.** Shi H, Han X, Jiang N, et al.
Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia
in Wuhan, China: a descriptive study.
Lancet Infect Dis. 2020.
- 15.** Zhang W.
Imaging changes in severe COVID-19 pneumonia.
Intensive Care Med. 2020.
- 16.** Yang X, Yu Y, Xu J, et al.
Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia
in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study.
Lancet Respir Med. 2020.