



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

— Doença por Coronavírus 2019 (COVID-19)

COVID-19: prognóstico

Cláudio Silva¹, Beatriz Prista Leão¹, 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

Com base na informação disponível até ao momento, a gravidade das manifestações clínicas e o prognóstico dos doentes infetados por SARS-CoV-2 parece depender essencialmente da idade e da presença de comorbilidades, mas alguns achados clínicos e laboratoriais parecem associar-se a um maior risco de evolução para doença grave e/ou de morte.

Num estudo inicial de 99 doentes admitidos desde o dia 2 até ao dia 20 de janeiro no Hospital Jinyintan em Wuhan, muitos dos doentes infetados apresentaram disfunção de órgão: 17 (17%) desenvolveram síndrome de dificuldade respiratória aguda, 3 (3%) lesão renal aguda e 4 (4%) choque séptico. Dezassete doentes necessitaram de ventilação mecânica (13 deles ventilação não invasiva e 4 invasiva), 9 precisaram de terapêutica de substituição renal contínua e 3 foram tratados com ECMO. Até ao dia 25 de Janeiro, 31 (31%) doentes tinham tido alta e 11 (11%) tinham morrido. Dos que morreram, 2 foram admitidos em cuidados intensivos com necessidade de ventilação mecânica, sendo que 1 deles foi tratado com ECMO. O tempo desde o início dos sintomas até ventilação mecânica foi de 3 e 10 dias. Estes 2 doentes, apesar de não sofrerem de nenhuma doença crónica conhecida, eram fumadores. Dos outros 9 doentes que morreram, 8 apresentavam linfopenia, 7 pneumonia bilateral, 3 hipertensão e 1 era fumador pesado.¹ As características destes doentes são concordantes com um modelo preditor de mortalidade em doentes com pneumonia de etiologia viral (o *score* MuLBSTA), que contém 6 parâmetros índice: infiltração multilobular do parênquima pulmonar, linfopenia, co-infecção bacteriana, tabagismo, hipertensão e idade.²

Um estudo feito noutra hospital de Wuhan (Hospital Zhongnan da Universidade de Wuhan), com 138 doentes admitidos desde o dia 1 até ao dia 28 de janeiro, comparou variáveis entre doentes críticos e não críticos. Trinta e seis doentes (26.1%) foram admitidos em Unidade de Cuidados Intensivos (UCI). O tempo desde o início de sintomas até o desenvolvimento de síndrome de dificuldade respiratória aguda e admissão em UCI foi de 8 e 10 dias, respetivamente. Quando comparados com doentes em enfermaria, os doentes em cuidados intensivos eram mais velhos (mediana 66 anos, âmbito interquartil 57-78) e apresentavam um maior número de comorbilidades, incluindo hipertensão, diabetes, doença cardiovascular e cerebrovascular. As complicações mais comuns nos 138 doentes admitidos foram a síndrome de dificuldade respiratória aguda (19.6%), arritmias (16.7%), choque (7.2%) e lesão cardíaca aguda (7.2%), sendo estas significativamente mais frequentes nos doentes em

UCI. Quatro (2.9%) doentes receberam tratamento de suporte com oxigenoterapia nasal de alto fluxo, 15 (10.9%) ventilação não invasiva e 17 (12.32%) ventilação mecânica invasiva (4 destes com necessidade de tratamento de resgate com ECMO). Até ao dia 3 de fevereiro, 47 doentes (34.1%) tinham tido alta e 6 (4.3%) tinham morrido.³

Num outro estudo,⁴ em que foi feita a revisão de 1099 casos confirmados de COVID-19 internados em 552 hospitais de 30 províncias, regiões autónomas e municípios da China desde 11 de dezembro de 2019 até 29 de janeiro de 2020, 173 doentes (15.7%) foram categorizados como tendo doença grave à admissão de acordo com as orientações de pneumonia adquirida na comunidade da Sociedade Torácica Americana. À semelhança dos estudos anteriores, estes doentes eram uma mediana de 7 anos mais velhos e apresentavam maior número de comorbilidades do que os não graves (38.7% vs. 21.0%), 15.6% desenvolveram ARDS, 6.4% choque séptico, 32.4% necessitaram de ventilação mecânica não invasiva, 14.5% de ventilação mecânica invasiva e 2.9% de ECMO. A mortalidade global foi de 1.4%, atingindo os 8.1% nos casos mais graves.

Também em Wuhan, foi realizado outro estudo, que avaliou 201 doentes com idade mediana de 51 anos (âmbito interquartil 43-60), dos quais 84 (41,8%) desenvolveram ARDS e, destes, 44 (52,4%) morreram. Os autores analisaram os fatores de risco para desenvolvimento de ARDS e de evolução de ARDS para morte, tendo identificado a idade superior a 65 anos, neutrofilia e disfunção orgânica (traduzida por diminuição da albumina e elevação da desidrogenase láctica, bilirrubina e ureia) e da coagulação (traduzida por elevação do D-dímero). A febre elevada (>39°C) associou-se a uma maior probabilidade de desenvolvimento de ARDS, mas a uma menor mortalidade. Outros fatores de risco para o desenvolvimento de ARDS, mas sem relação com a mortalidade, foram a presença de comorbilidades, de linfopenia, elevação da AST, da creatinina, da lipoproteína de baixa densidade, da ferritina e do tempo de protrombina.⁵

Por fim, num estudo multicêntrico retrospectivo realizado em Wuhan, e em que foram incluídos 191 doentes com COVID-19 que tinham tido alta (n = 137) ou morrido (n = 54) até ao dia 31 de janeiro de 2020, verificou-se, numa análise univariável, que a letalidade intra-hospitalar se correlacionava com o aumento da idade, presença de diabetes e/ou doença coronária, linfopenia, leucocitose, e elevação da desidrogenase láctica, interleucina-6 sérica, ferritina, troponina I de alta sensibilidade, cínase da creatinina, D-dímeros, tempo de protrombina, creatinina e pro-calcitonina. Num modelo de regressão logística multivariável, os autores concluíram que a idade avançada, um *score* SOFA mais elevado e a presença de D-dímeros >1 µg/L à admissão se encontravam associados a uma maior probabilidade de letalidade intra-hospitalar.⁶

A gravidade das manifestações clínicas e o prognóstico dos doentes infetados por coronavírus depende, como vimos, da idade, presença de comorbilidades e condição imunológica destes. Se por um lado doentes anérgicos apresentam maior probabilidade de uma resposta clínica mais grave, por outro, uma resposta imunológica excessiva tem sido associada a uma apresentação clínica com ARDS e disfunção multiorgânica. De facto, nalguns casos de infeção mais grave (doentes admitidos em unidade de cuidados intensivos), a infeção por SARS-CoV-2 encontra-se associada a uma “tempestade” de citocinas caracterizada pelo aumento de concentrações plasmáticas das interleucinas IL-2, 7 e 10, fator estimulador de colónias de granulócitos (G-CSF), proteína 10 induzida por IFN, proteína quimiotática de monócitos 1 (MCP1), proteína inflamatória de macrófagos 1 (MIP-1) e fator de necrose tumoral (TNF).⁷ Naqueles que sobrevivam, estas respostas imunológicas excessivas e desreguladas poderão resultar em lesão e fibrose pulmonar a longo prazo.

Esta “tempestade” de citocinas provocada pela invasão do coronavírus reflete-se nos valores crescentes de neutrofilia observados em 5 dos doentes que morreram (vs sobreviventes) no estudo do Hospital de Zhongnan. Apesar de a linfopenia ser um achado frequente nos doentes infetados por SARS-CoV-2 independentemente da sua gravidade (sugerindo uma inibição da resposta imunitária celular), os doentes que morreram apresentavam um perfil dinâmico decrescente nas contagens absolutas de linfócitos com o tempo.³ A ativação da coagulação pode estar relacionada com a ativação de uma resposta pro-inflamatória sustentada e a lesão renal aguda não só com a hipoxia e choque mas também com os efeitos diretos do vírus,³ dado que o recetor ACE2 encontra-se igualmente presente nas células renais.

Na tabela seguinte, faz-se uma comparação entre a gravidade e letalidade da COVID-19 com as infeções por MERS-CoV e SARS-CoV:^{4,8}

Parâmetro	SARS-CoV-2	SARS-CoV	MERS-CoV	Gripe*
Necessidade de ventilação mecânica (%)	6.1	14-20	50-89	NA
Tempo desde início de sintomas até suporte ventilatório (dias)	Média: 9.3	Média: 11.0	Mediana: 7.0	NA
Tempo desde início de sintomas até morte (dias)	Média: 15.4	Média: 23.7	Mediana: 11.5	NA
Letalidade global (%)	1.4-3.5	9.6	36.0	0.1
Fatores associados a doença grave ou morte	Maior gravidade de doença, comorbilidades, idade avançada	Idade avançada, sexo masculino, níveis mais elevados de DHL, contagens mais elevadas de neutrófilos, comorbilidades, linfopenia	Comorbilidades, albumina baixa, idade > 65 anos	Idade avançada, Gravidez, imunossupressão Comorbilidades, Doença metabólica

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

NA: não aplicável

Assim, e para concluir, à luz dos dados de que dispomos neste momento, é expectável que entre 15 e 25% dos doentes diagnosticados desenvolva doença grave, com uma taxa de letalidade que tem sido estimada em até 3,5%. A idade avançada (>65 anos) e a presença de comorbilidades (nomeadamente patologia cardiovascular e Diabetes *Mellitus*) parecem ser inequívocos fatores de risco para um pior prognóstico. Um atingimento pulmonar e sistémico mais exuberantes, traduzidos por pneumonia de atingimento multilobar, neutrofilia e elevação da LDH, transaminases, ureia e D-dímeros têm sido também referidos por múltiplos autores como marcadores de um prognóstico mais reservado.

referências —

- 1.** 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.
- 2.** Guo L, Wei D, Zhang X, et al.
Clinical Features Predicting Mortality Risk in Patients With Viral Pneumonia: The MuLBSTA Score. *Front Microbiol*. 2019;10:2752.
- 3.** 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.
- 4.** Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al.
Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020.
- 5.** Wu C, Chen X, Cai Y, et al.
Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020.
- 6.** Zhou F, Yu T, Du R, et al.
Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020.
- 7.** Huang C, Wang Y, Li X, et al.
Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020.
- 8.** Paules, C. I.; Marston, H. D.; Fauci, A. S.,
Coronavirus Infections-More Than Just the Common Cold. *JAMA* 2020.