

Complicações hepatobiliares em pacientes com covid-19: uma revisão integrativa

Hepatobiliary complications in patients with covid-19: an integrative review

Manuela Izidio de Lima¹, Olival Cirilo Lucena da Fonseca Neto^{1,2}

Lima, MI., Fonseca Neto, OCL. Complicações hepatobiliares em pacientes com covid-19: uma revisão integrativa / *Hepatobiliary complications in patients with covid-19: an integrative review*. Rev Med (São Paulo). 2023 nov.-dez.;102(6):e-209103.

RESUMO: *Introdução:* Durante o curso clínico do COVID-19, observou-se que a lesão hepática ocorre em uma proporção significativa de pacientes, principalmente naqueles com doença grave ou crítica. *Objetivos:* Sintetizar as informações disponíveis que abrangem os mecanismos das lesões hepatobiliares induzidas pelo COVID-19. *Métodos:* Trata-se de uma revisão integrativa da literatura na base de dados PubMed e BVS usando os descritores: “Doenças Hepatobiliares”, “COVID-19”, “Gastrointestinal”, “Fisiopatologia” e “Fígado”. Para aprimoramento da busca foram utilizados os operadores booleanos “AND” e “OR”, e selecionados artigos de relevância para o tema. Inicialmente, foram selecionados 193 artigos, dos últimos 10 anos, em português e/ou inglês. Após análise, 18 artigos corresponderam ao objetivo proposto. *Resultados:* A disfunção hepática foi observada em 14 a 53% dos pacientes com COVID-19, principalmente naqueles com doença grave. Isso acontece em razão do mecanismo postulado de entrada viral através dos receptores da enzima conversora de angiotensina 2 que estão abundantemente presentes não apenas nas células alveolares tipo 2, mas também no trato gastrointestinal, endotélio vascular e colangiócitos do fígado. O envolvimento hepático no COVID-19 está relacionado com lesão direta por SARS-CoV-2 ao fígado, reação inflamatória sistêmica, lesão hepática por hipóxia, isquemia e reperfusão, agravamento das lesões hepáticas devido a associação das doenças hepáticas preexistentes com a COVID-19 e lesão hepática induzida por drogas. *Conclusões:* Alterações da função hepática, sobretudo na hipoalbuminemia, elevação de GGT e aminotransferase, são frequentes em pacientes com doença por COVID-19. Inclusive, os pacientes com doença grave, têm maior probabilidade de apresentar esses distúrbios da função hepática.

PALAVRAS-CHAVE: Doenças Hepatobiliares; COVID-19; Gastrointestinal; Fisiopatologia; Fígado.

ABSTRACT: *Introduction:* During the clinical course of COVID-19, liver injury has been observed to occur in a significant proportion of patients, especially in those with severe or critical illness. *Objective:* To synthesize the available information covering the mechanisms of COVID-19-induced hepatobiliary injury. *Methods:* This is an integrative literature review in PubMed and VHL databases using the descriptors: “Hepatobiliary Diseases”, “COVID-19”, “Gastrointestinal”, “Pathophysiology” and “Liver”. To refine the search the Boolean operators “AND” and “OR” were used, and articles relevant to the topic were selected. Initially, 193 articles were selected, from the last 10 years, in Portuguese and/or English. After analysis, 18 articles corresponded to the proposed objective. *Results:* Liver dysfunction was observed in 14 to 53% of COVID-19 patients, especially in those with severe disease. This is due to the postulated mechanism of viral entry through angiotensin-converting enzyme 2 receptors that are abundantly present not only in alveolar type 2 cells, but also in the gastrointestinal tract, vascular endothelium, and liver cholangiocytes. Liver involvement in COVID-19 is related to direct SARS-CoV-2 injury to the liver, systemic inflammatory reaction, liver injury from hypoxia, ischemia and reperfusion, aggravation of liver injury due to association of preexisting liver diseases with COVID-19, and drug-induced liver injury. *Conclusion:* Liver function disorders, especially hypoalbuminemia, elevated GGT and aminotransferase, are frequent in patients with COVID-19 disease. Even patients with severe disease, are more likely to present these liver function disorders.

KEY WORDS: Hepatobiliary Diseases; COVID-19; Gastrointestinal; Pathophysiology; Liver.

¹ Faculdade de Ciências Médicas – Universidade de Pernambuco – Recife, PE, Brasil. <https://orcid.org/0000-0003-4642-5584> - manuela.izidio@upe.br

² Faculdade de Ciências Médicas – Universidade de Pernambuco – Recife, PE, Brasil. Hospital Universitário Oswaldo Cruz (HUOC) – Universidade de Pernambuco – Recife, PE, Brasil. <https://orcid.org/0000-0002-2383-8610> - olivallucena@gmail.com

Endereço para correspondência: Manuela Izidio de Lima. Rua Arnóbio Marques, 310 – Santo Amaro. CEP: 50100-130 – Recife, PE, Brasil – Tel.: 55 (81) 99668-7418 – E-mail: manuela.izidio@upe.br

INTRODUÇÃO

A infecção por SARS-CoV-2 da síndrome respiratória aguda grave que mais tarde ficaria conhecida como COVID-19, foi inicialmente identificada em dezembro de 2019 na cidade de Wuhan, na China. Posteriormente, no final de janeiro de 2020, o cenário mundial de infecção da COVID-19 foi classificado pela OMS como um estado de pandemia. Embora seja uma doença principalmente respiratória, a COVID-19 pode ter manifestações extrapulmonares, como as complicações hepatobiliares. A maioria dessas manifestações ocorre na fase aguda, particularmente em pacientes com doença grave. Outras ocorrem mais tarde na doença, às vezes mesmo após a recuperação do COVID-19, e podem ser consideradas dentro do espectro do que é cada vez mais reconhecido como “long-COVID” ou sintomas prolongados da doença. O COVID-19 também pode ocorrer em pacientes com doenças gastrointestinais ou hepáticas preexistentes, o que levantou questões sobre o uso de terapias imunológicas nesses pacientes, os riscos de contrair a COVID-19 grave e os possíveis resultados ruins. O mecanismo de lesão hepática na infecção por COVID-19 é provavelmente multifatorial e associado à desregulação imune e a tempestade de citocinas, lesão hipóxica/isquêmica e hepatotoxicidade induzida por drogas. Além do agravamento das lesões hepáticas devido a associação das doenças hepáticas preexistentes com a COVID-19.

Dessa maneira, o objetivo deste estudo foi analisar o conhecimento disponível sobre as complicações hepatobiliares em pacientes com COVID-19 com o propósito de sintetizar os achados disponíveis sobre os mecanismos de lesões hepatobiliares e elucidar o manejo na identificação dessas manifestações.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, a qual configura-se como um método de investigação que possibilita a busca, a avaliação crítica e a síntese das evidências encontradas sobre uma temática escolhida, sendo o produto a junção de informações que elucidem o atual conhecimento disponível e permitam a identificação das lacunas existentes acerca do tema trabalhado com o propósito de conduzir ao desenvolvimento de futuras pesquisas. Com isso, na construção deste trabalho foram seguidos os seguintes passos: 1) Identificação do tema e elaboração da questão de pesquisa; 2) Estabelecimento de critérios para inclusão e exclusão de estudos; 3) Definição das informações a serem extraídas dos estudos selecionados; 4) Análise crítica dos estudos incluídos a partir dos níveis de evidência; 5) Discussão dos resultados e 6) Apresentação da revisão integrativa¹.

Em vista disso, foi formulada de acordo com a estratégia PICO, que representa um acrônimo para Patient (Pessoa/Problema), Intervention (Intervenção), Comparison (Comparação) e Outcomes (Resultados), a pergunta norteadora. Dessa maneira, a seguinte questão de pesquisa foi desenvolvida: Quais as complicações hepatobiliares podem ser desenvolvidas em pacientes com COVID-19?

A busca bibliográfica foi realizada nos seguintes *DATABASES* - *PubMed* e *BVS*, sendo que na *BVS* foram encontrados apenas artigos científicos da *Medline* e houve restrição de lapso temporal, sendo selecionados artigos de 2020 a 2022. Foram realizadas as seguintes estratégias de busca:

No *DATABASE PubMed*:

(“digestive system diseases”[MeSH Terms] OR (“digestive”[All Fields] AND “system”[All Fields] AND “diseases”[All Fields]) OR “digestive system diseases”[All Fields] OR (“hepatobiliary”[All Fields] AND “diseases”[All Fields]) OR “hepatobiliary diseases”[All Fields]) AND (“covid 19”[All Fields] OR “covid 19”[MeSH Terms] OR “covid 19 vaccines”[All Fields] OR “covid 19 vaccines”[MeSH Terms] OR “covid 19 serotherapy”[All Fields] OR “covid 19 serotherapy”[Supplementary Concept] OR “covid 19 nucleic acid testing”[All Fields] OR “covid 19 nucleic acid testing”[MeSH Terms] OR “covid 19 serological testing”[All Fields] OR “covid 19 serological testing”[MeSH Terms] OR “covid 19 testing”[All Fields] OR “covid 19 testing”[MeSH Terms] OR “sars cov 2”[All Fields] OR “sars cov 2”[MeSH Terms] OR “severe acute respiratory syndrome coronavirus 2”[All Fields] OR “ncov”[All Fields] OR “2019 ncov”[All Fields] OR (“coronavirus”[MeSH Terms] OR “coronavirus”[All Fields] OR “cov”[All Fields]) AND 2019/11/01:3000/12/31[Date - Publication])) AND (“pathophysiologies”[All Fields] OR “physiopathology”[MeSH Subheading] OR “physiopathology”[All Fields] OR “pathophysiology”[All Fields]) AND (“liver”[MeSH Terms] OR “liver”[All Fields] OR “livers”[All Fields] OR “liver s”[All Fields])

No *DATABASE BVS*:

Hepatobiliary Diseases AND COVID-19 AND Gastrointestinal AND Pathophysiology AND Liver

A diferença de busca entre os *DATABASES* se deve às peculiaridades de funcionamento desses softwares. No *PUBMED*, restringiu-se aos descritores: “Hepatobiliary Diseases”, “COVID-19”, “Pathophysiology” e “Liver” a todos os campos sendo encontrados 188 artigos; no *BVS*, utilizou-se os mesmos descritores, restringindo a busca aos títulos, resumo e assunto dos artigos encontrando 5 artigos.

Para a seleção sistematizada dos artigos, foi utilizada a ferramenta RAYYAN - Intelligent Systematic Review, considerando-se a estratégia de busca do PRISMA Statement 2020 (Figura 1).

Na triagem dos artigos foram utilizados os critérios de screening (inclusão e exclusão), sendo excluídos os artigos duplicados e os que não se enquadram no foco da pesquisa sobre complicações hepatobiliares em pacientes com COVID-19. Com isso, a prioridade da busca foi considerar apenas artigos científicos que descrevessem as manifestações clínicas hepatobiliares da COVID-19, os mecanismos de lesão no trato hepatobiliar, as manifestações patológicas, a lesão biliar e colestase, as relação da COVID-19 com as doenças hepáticas preexistentes, as lesões hepáticas secundárias à terapias contra

o COVID-19 e outras possíveis causas de elevações da função hepática em pacientes críticos.

Os artigos que se enquadram na temática foram analisados e classificados de acordo com os níveis de evidência que dependem da abordagem metodológica adotada e, com isso,

representam a qualidade da evidência científica. Neste estudo, os artigos foram categorizados no nível 1 que significa estudos do tipo revisão sistemática e metanálise e no nível 3 que representa trabalhos do tipo revisão de literatura. Os resultados foram descritos na Tabela 1.

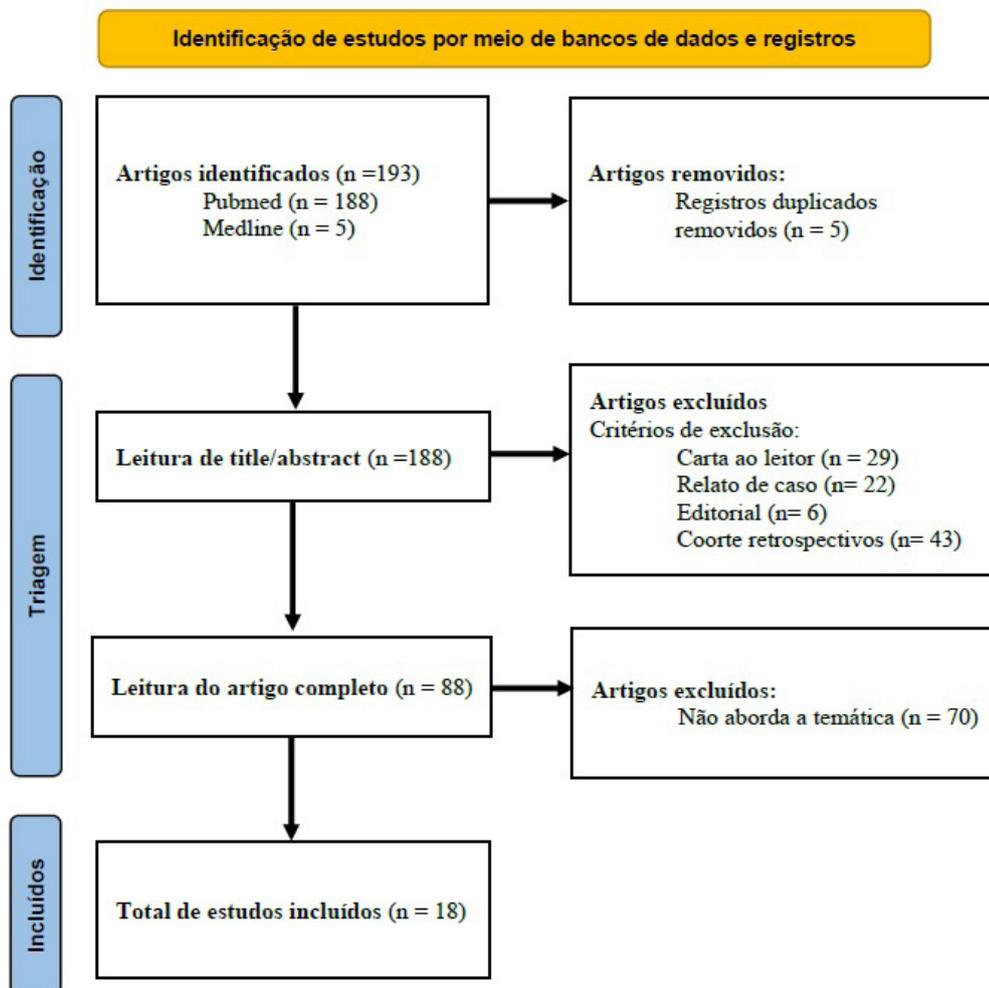


Figura 1 - Triagem dos artigos com o fluxograma de revisão sistemática (PRISMA).

RESULTADOS

A partir da seleção dos artigos teve-se o predomínio de estudos do tipo revisão de literatura, revisão sistemática e meta-

análise de estudos retrospectivos. Isso pode ser visualizado na Tabela 1, a qual representa os artigos selecionados com as suas respectivas descrições.

Tabela 1 - Resumo dos estudos incluídos na revisão integrativa.

Autor	Periódico/ Ano	Objetivo	Tipo de estudo	Resultados	Nível de evidência
Bertolini et al. ¹¹	Hepatology 2020	Analisar os testes de função hepática (LFT) e fazer as possíveis associações com a infecção por COVID-19.	Revisão de literatura	Os LFTs plasmáticos levemente anormais, especialmente aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT), são frequentemente observados em pacientes com COVID-19 na admissão e estão associados a doença grave e aumento de marcadores inflamatórios.	III

continua

continuação

Autor	Periódico/ Ano	Objetivo	Tipo de estudo	Resultados	Nível de evidência
Oyelade et al. ³⁸	Trop Med Infect Dis 2020	Discutir os mecanismos e resultados da lesão hepática associada ao COVID-19 e seu impacto na doença hepática crônica (DHC);	Revisão de literatura	A lesão hepática devido ao SARS-CoV-2 é provavelmente multifatorial, envolvendo lesão hepática citopática viral direta, lesão imunomediada, complicações do COVID-19, incluindo hipóxia/ isquemia e trombozes micro/macrovaskulares e lesão hepática induzida por drogas. Os principais fatores de risco para resultados adversos em indivíduos com DHC e COVID-19 são o aumento da idade, estágio avançado da doença hepática e comorbidades. Pacientes cirróticos com COVID-19 têm risco aumentado de descompensação.	III
Jothimani et al. ⁴⁹	J Hepatol 2020	Analisar os mecanismos de lesão hepática associada a COVID-19 e a doenças preexistentes.	Revisão de literatura	As taxas são maiores em idosos e naqueles com comorbidades subjacentes, como diabetes, hipertensão e doenças cardíacas. Relatórios recentes mostraram que cerca de 2 a 11% dos pacientes com COVID-19 apresentavam doença hepática crônica subjacente. Os níveis de AST, ALT, fosfatase alcalina (FA), gama-glutamilttransferase (GGT) e bilirrubina foram significativamente maiores nos não sobreviventes do que nos sobreviventes.	III
Metaweia et al. ¹⁵	Dig Liver Dis 2021	Abranger a fisiopatologia da lesão hepática induzida por COVID-19 e o efeito prognóstico dos marcadores laboratoriais hepáticos no resultado da doença.	Revisão de literatura	As alterações enzimáticas mais presentes foram ALT, AST, GGT e hipoalbuminemia.	III
Zhong et al. ²⁷	Signal Transduction and Targeted Therapy/2020	Sintetizar as informações sobre as lesões do sistema digestivo no COVID-19 e fornecer informações para o manejo gastrointestinal e hepático no COVID-19.	Revisão de literatura	A lesão hepática associada ao COVID-19 é um ataque multifatorial, incluindo lesão hepática induzida por drogas, reação inflamatória sistêmica, lesão hepática por hipóxia, isquemia e reperfusão e possível lesão direta por SARS-CoV-2 ao fígado.	III
Kumar et al. ³	Nature Public Health Emerg Collection/2020	Estudar a ocorrência de lesão hepática no COVID-19, identificar quaisquer diferenças de disfunção hepática com gravidade variável da doença e analisar os casos com doenças hepáticas preexistentes.	Revisão sistemática e meta-análise	As anormalidades mais frequentes foram hipoalbuminemia, elevações da GGT, ALT, e AST. O risco relativo dessas anormalidades foi maior nos pacientes com COVID-19 grave quando comparado à doença não grave.	I
Alqahtani et al. ⁴⁴	United Eur Gastroenterol J 2020	Resume as evidências atuais relacionadas às complicações hepatobiliares no COVID-19, fornece uma visão geral das séries de casos disponíveis e elucida criticamente os mecanismos propostos e fornece recomendações para os médicos.	Revisão de literatura	Anormalidades da função hepática – predominantemente elevação de AST. Hepatotoxicidade viral direta, uma infecção viral sistêmica e potencialmente sepse ou exacerbação de uma doença hepática subjacente devem ser considerados. O SARS-CoV-2 pode atingir seletivamente o fígado, em particular os colangiócitos por meio do ACE2. O uso cauteloso de agentes antivirais em pacientes com doença hepática descompensada e interações medicamentosas devem ser considerados.	III

continua

continuação

Autor	Periódico/ Ano	Objetivo	Tipo de estudo	Resultados	Nível de evidência
Ahmad et al. ²²	World J Gastroenterol 2021	Compar lesões hepáticas associadas ao COVID-19 com aumento de LFTs no contexto de doenças hepáticas pré-existentes e COVID-19.	Revisão de literatura	As alterações mais visualizadas foram elevações da ALT, e AST em casos de pacientes com COVID-19 grave. Na condição de pacientes com doenças hepáticas preexistentes e infectados por SARS-CoV-2, as anormalidades nas enzimas hepáticas predominaram.	III
Garrido et al. ⁴	Alimentary Pharmacol Therap 2020	Resumir as alterações nos testes de função hepática durante a infecção por SARS-CoV-2 e o impacto do COVID-19 em pacientes com DHC subjacente.	Revisão de literatura	As evidências disponíveis sugerem que a lesão hepática pode resultar do efeito patogênico direto do vírus, inflamação sistêmica ou toxicidade de drogas comumente usadas neste subconjunto de pacientes. Embora pareça que os pacientes com DHC não correm maior risco de adquirir a infecção, aqueles com cirrose, carcinoma hepatocelular, doença hepática gordurosa não alcoólica ou doenças hepáticas autoimunes podem ter um risco maior de COVID-19 grave.	III
Napodano et al. ⁵	Scandinavian Journal of Immunology/ 2020	Visão geral sobre lesão hepática, transplante de fígado e as possíveis consequências do COVID-19 em pacientes com doenças hepáticas pré-existentes.	Revisão de literatura	Anormalidades na distribuição de marcadores bioquímicos de inflamação, cardíaca, lesão muscular, função renal e hepática e parâmetros de coagulação foram destacadas em pacientes com COVID-19, o que levaria à catalogação do COVID-19 como uma patologia sistêmica. A liberação dramática de citocinas e as respostas imune-inflamatórias são cruciais para a progressão da doença, alterando diferentes circuitos fisiopatológicos relacionados ao início e à gravidade da doença.	III
Youssef et al. ⁶	Wiley Public Health Emergency Collection/2020	Avaliar a disfunção hepática entre pacientes infectados com SARS-CoV-2 para investigar a potencial relação entre lesão hepática aguda e COVID-19.	Revisão sistemática e meta-análise	Identificou que os pacientes com manifestação grave de COVID-19 exibiram níveis significativamente mais altos de ALT, AST e valores de bilirrubina com tempo de protrombina prolongado. Nível mais baixo de albumina foi associado a uma apresentação grave de COVID-19. A disfunção hepática foi associada a um resultado grave da doença de COVID-19.	I
Moreira et al. ²⁰	Clinics and Research in Hepatology and gastroenterology/ 2021	Analisar a fisiopatologia e possíveis mecanismos moleculares da lesão hepática por COVID-19.	Revisão integrativa	Os mecanismos de lesão hepatobiliar são lesão direta, resposta inflamatória humoral e celular, hipoxemia causada pela diminuição do volume circulante efetivo, reinfeção pelo sistema porta e uso de drogas no tratamento. A literatura também aponta que a expressão dos receptores da enzima conversora de angiotensina II e dos receptores transmembrana da serina protease 2 é expressiva nos colangiócitos e está presente nos hepatócitos, o que é um fator de risco para a entrada do vírus nessas células.	III
Cichoż et al. ³⁰	World Journal of Gastroenterology/ 2021	Verificar a relação entre COVID-19 e o fígado e potenciais mecanismos de dano hepático.	Revisão de literatura	A deterioração da função hepática piora o prognóstico, aumenta o risco de infecção grave por SARS-CoV-2 e prolonga a duração da hospitalização. Os resultados anormais dos testes de função hepática podem ser preditores da gravidade do COVID-19. Os pacientes com COVID-19 afetados por disfunção hepática são principalmente homens, idosos e têm IMC mais alto. A lesão hepática observada durante a internação pode ser causada simultaneamente pelo uso de drogas potencialmente hepatotóxicas, principalmente antivirais como lopinavir e ritonavir. Pacientes com doenças hepáticas crônicas associadas estão predispostos a desenvolver um curso mais grave de COVID-19.	III

continua

continuação

Autor	Periódico/ Ano	Objetivo	Tipo de estudo	Resultados	Nível de evidência
Kovalic et al. ⁷	Hepatology/ 2021	Caracterizar a lesão hepática e outras características clínicas na gravidade do COVID-19.	Revisão sistemática e meta-análise	As comorbidades, incluindo doença arterial coronariana, doença cerebrovascular e doença pulmonar obstrutiva crônica são mais prevalentes em pacientes hospitalizados com doença grave/crítica de COVID-19, e esses pacientes têm maior probabilidade de se manifestar com química hepática anormal.	I
McConnell et al. ²⁸	Hepatology Communications/2022	Discutir os efeitos do SARS-CoV-2 e o ambiente inflamatório que é criado nas células endoteliais e plaquetas de forma geral e com foco hepático.	Revisão de literatura	A lesão hepática, caracterizada predominantemente por AST e ALT elevadas. A infecção grave por SARS-CoV-2 está associada à insuficiência hepática aguda ou crônica em pacientes com cirrose.	III
Arif et al. ⁸	Hong Kong Academy of Medicine/ 2021	Fornecer informações sobre a incidência, padrões, fatores de risco, achados histopatológicos e relação com a gravidade da lesão hepática associada à COVID-19.	Revisão sistemática	Maior elevação da AST do que da ALT. Fatores de risco para lesão hepática: sexo masculino, linfopenia, envolvimento gastrointestinal, idade avançada, aumento da contagem de neutrófilos e uso de drogas hepatotóxicas. Os achados histopatológicos indicam que o COVID-19 tem efeitos citopáticos diretos e causa distúrbios nos testes de função hepática secundários à inflamação, hipóxia e insulto vascular. A maioria das séries de casos relatou alterações em ALT e AST, elevação de bilirrubinas totais e albumina sérica baixa. A doença hepática está associada a casos mais graves de COVID-19. Por outro lado, reconhece-se que a cirrose hepática é um estado de disfunção imune que compreende imunodeficiência e inflamação sistêmica, o que faz com que seja razoável que esses pacientes sejam mais suscetíveis à infecção por SARS-CoV-2.	I
Velarde et al. ⁹	Rev Gastroenterol Mex/2020	Revisar a literatura disponível a respeito e demonstrar o papel que o COVID-19 exerce sobre o fígado.	Revisão de literatura	Processo fisiopatológico mediado por inflamação, coagulação alterada e ativação do SRAA culminando em insulto microvascular, danos aos hepatócitos e manutenção da inflamação.	III
Anirvan et al. ²⁹	Eur J Gastroenterol Hepatol 2021	Compreensão das implicações do aumento de citocinas como causa de lesão hepática com referência ao COVID-19.	Revisão de literatura		III

Legendas: LFT - testes de função hepática; AST - aspartato aminotransferase; ALT - alanina aminotransferase; DHC - doença hepática crônica; FA - fosfatase alcalina; GGT - gama-glutamilttransferase; ACE2 - angiotensina 2

Na análise dos artigos foi verificado que normalmente, os pacientes com COVID-19 apresentam elevações nos testes de função hepática sendo verificado essa alteração principalmente na taxa da aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT) estimada em cerca de 20-22,5% e 14,6-20,1%, respectivamente. A bilirrubina, a fosfatase alcalina (FA) e a gama-glutamilt transferase (GGT) também estão elevadas em 6 a 21% dos pacientes². As elevações de ALT e AST são mais comuns na COVID-19 grave em comparação com a COVID-19 leve^{3,4,5,6,7,8,9}. Isso foi comprovado por meio de um estudo que descreveu que até 78% dos casos fatais de COVID-19 apresentaram evidências clínicas de lesões hepáticas, as quais estavam relacionadas com alterações nessas enzimas¹⁰. Um estudo observacional retrospectivo relatou que testes hepáticos alterados na admissão e durante a hospitalização também podem

estar relacionados a piores resultados clínicos¹¹. Foram relatadas transaminases elevadas, geralmente uma a três vezes o limite superior do normal (LSN) e raramente maior que cinco vezes o LSN. No geral, os preditores de pico de transaminases maiores do que cinco vezes incluem idade, sexo masculino, índice de massa corporal (IMC), diabetes mellitus, medicamentos e marcadores inflamatórios¹¹.

Nos achados das autópsias hepáticas de pacientes com COVID-19 pode-se confirmar e avaliar as lesões no fígado que primeiramente podem ser indicadas por meio do aumento das transaminases e fosfatase alcalina. Esses pacientes podem apresentar elevações acentuadas das transaminases, insuficiência hepática fulminante ou características coleostáticas com icterícia e prurido. Em um estudo com pacientes com COVID-19 que demonstraram elevações significativas de LFTs, as biópsias

mostraram características semelhantes, incluindo leve infiltrado mononuclear portal; ductos biliares preservados; esteatose leve ou vacuolização citoplasmática microvesicular; hepatite lobular linfocítica leve com corpos acidófilos ocasionais, macrófagos pigmentados e agregados de células de Kupffer; e figuras mitóticas ocasionais¹². Casos mais dramáticos de hepatite lobular acentuada sugerem que o SARS-CoV-2 pode causar hepatite. Em um relato de caso, uma mulher de 35 anos com COVID-19 apresentou insuficiência hepática fulminante. A biópsia hepática mostrou hepatite panlobular com numerosos histiócitos, necrose da zona 3, esteatose leve e hemofagocitose. Nenhuma técnica auxiliar estava disponível para confirmar SARS-CoV-2 no fígado, mas o quadro clínico apoiou o diagnóstico de hepatite por SARS-CoV-2¹³.

No geral, foi relatado que 2 a 11% dos pacientes com COVID-19 tinham doença hepática crônica subjacente e 14 a 53% com COVID-19 desenvolveram disfunção hepática, particularmente aqueles com COVID-19 grave. A disfunção hepática foi significativamente maior em pacientes gravemente enfermos e foi associada a um desfecho ruim¹⁴.

Foi observado nos estudos que, normalmente, pacientes acometidos por COVID-19 apresentavam histórico de uso de antitérmicos, como o paracetamol, cuja superdosagem é uma etiologia bem estabelecida para lesão hepática¹⁵.

DISCUSSÃO

Visão geral das manifestações clínicas hepatobiliares da COVID-19

Em pacientes com COVID-19, alterações nas enzimas hepáticas são observadas na admissão e durante a hospitalização. Os testes de função hepática (LFT) incluem medidas de lesão de hepatócitos que podem ser percebidas por meio da alteração enzimática das aspartato transferase (AST) e alanina transferase (ALT). A lesão do ducto biliar ou colestase pode ser indicada pelas fosfatase alcalina (FA) e gama-glutamyltransferase (GGT). Os marcadores de depuração hepática/capacidade de secreção biliar são visualizada pela bilirrubina e as medidas de capacidade sintética são detectadas pelo tempo de protrombina e albumina. Essas enzimas não são necessariamente específicas do trato hepatobiliar, e por isso é necessário mais de um exame para detectar as lesões hepatobiliares. Vale ressaltar que devido às funções hepáticas na produção de albumina, reagentes de fase aguda e fatores de coagulação, a alta proporção de casos com lesão hepática sugere que a disfunção do fígado está correlacionada com a disfunção multissistêmica.

Em pacientes críticos com COVID-19, os LFTs alterados podem estar relacionados à síndrome da tempestade de citocinas (CSS) que é desencadeada a partir da infecção pelo SARS-CoV-2 e colaboram para o quadro de choque e coagulopatia, que afetam a perfusão hepática e resultam em morte celular. Os casos mais graves estão associados a níveis mais baixos de albumina, altos níveis de linfócitos B e T circulantes, níveis mais altos de proteínas Spikes (S) no citoplasma dos hepatócitos e disfunção de organelas como mitocôndrias e retículo endoplasmático. Esses fenômenos são explicados por meio da disfunção celular por agressão direta ao vírus e/ou inflamação sistêmica, o potencial

hepatotóxico dos medicamentos utilizados no tratamento da COVID-19 e outras proteínas de membrana ainda não mapeadas ou coestimuladoras que influenciam a ligação entre ACE2 e S^{3,4}.

O desenvolvimento de algumas complicações influenciadas pela contaminação pelo SARS-CoV-2 foram descritos. Casos de pacientes com COVID-19 que desenvolveram insuficiência hepática aguda e que apresentaram sintomas respiratórios da síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) com disfunção de múltiplos órgãos¹⁶. A etiologia da insuficiência hepática aguda em pacientes com COVID-19 é difícil de ser esclarecida, uma vez que tem a possibilidade de lesão por drogas ou falência de múltiplos órgãos no cenário de SDRA ou sepse. Observa-se também o relato de pacientes com COVID-19 que desenvolveram a doença hepática primária como a hepatite autoimune (HAI) e a cirrose biliar primária¹⁷. Além de casos que após a recuperação das manifestações clínicas iniciais da COVID-19, teve-se o desenvolvimento da colangiopatia, a qual é uma forma de colangite esclerosante secundária em pacientes gravemente enfermos que se caracteriza por colestase prolongada e acentuada¹⁸.

Mecanismo de lesão no trato hepatobiliar

Vale destacar que os mecanismos de lesão no trato hepatobiliar não são totalmente elucidados, mas sabe-se que acontecem de forma multifatorial. Os possíveis fatores da COVID-19 que estão associados às lesões hepatobiliares são as consequências diretas da replicação viral, os efeitos inflamatórios sistêmicos e imunomediados, as alterações vasculares que podem resultar em isquemia, as lesões induzidas por medicamentos e o agravamento da doença preexistente.

- Infecção viral direta

A infecção viral direta do SARS-CoV-2 acontece por meio da ligação ao receptor da enzima convertora de angiotensina 2 (ACE2) na superfície celular, seguida pela ativação da proteína S pela protease transmembrana serina 2 (TMPRSS2). A entrada do vírus na célula é pré-ativada por uma pró-proteína convertase da célula-alvo chamada furina, reduzindo sua dependência das proteases da célula-alvo para a entrada na célula. A furina é encontrada nos pulmões, no fígado e no intestino delgado e permite a entrada eficiente nas células, evitando a vigilância imunológica e promovendo a transmissão. A expressão relativa dessas proteínas determina a capacidade do vírus de infectar um determinado tipo de célula^{19,20}.

Após a entrada na célula hospedeira, a lesão ocorre como resultado de potencial dano celular direto mediado por vírus com desregulação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). Isso acontece como consequência da regulação negativa da ECA-2 relacionada à entrada viral, levando à diminuição da clivagem de angiotensina I e II. Danos nas células endoteliais e trombo-inflamação levam a tromboes micro e macrovasculares²¹.

Em autópsias, foi realizada a análise de tecidos humanos e cultura de organóides e teve-se a confirmação da presença do receptor ACE2 e TMPRSS2 em células do parênquima hepático e colangiócitos, além da proteína viral que foi detectada em

células-tronco hepáticas, hepatócitos e colangiócitos²². A distribuição hepática de ACE2 é peculiar. É altamente expresso na camada endotelial de pequenos vasos sanguíneos, mas não no endotélio sinusoidal. Em um estudo, foi verificado que o receptor de superfície celular ACE2 era mais expresso em colangiócitos (59,7%) do que em hepatócitos (2,6%). O nível de expressão de ACE2 em colangiócitos foi semelhante ao das células alveolares tipo 2 dos pulmões, indicando que o fígado pode ser um alvo potencial para SARS-CoV-2^{18, 4, 10, 11}. Foi observado também que a expressão da ECA-2 aumenta nos hepatócitos, em casos de lesão hepática¹⁹.

A imuno-histoquímica (IHC) para SARS-CoV-2 destacou macrófagos portais entre os casos analisados²³. Foi realizada biópsias em pacientes com lesões hepáticas associadas ao COVID-19 que demonstraram por hibridização in situ (ISH) e por microscopia eletrônica a presença de antígenos virais o que indica que o fígado pode ser infectado diretamente²⁴. O SARS-CoV-2 promove ações citotóxicas intracelulares aos hepatócitos, como destruição de membranas celulares e edema difuso em estruturas como retículo endoplasmático rugoso e mitocôndrias. Isso diminui a produção de proteínas e compromete a biossíntese de ATP dos hepatócitos, além de diminuir a atividade mitocondrial e estresse oxidativo no retículo endoplasmático. Ao mesmo tempo, o vírus parece ter a capacidade de induzir defeitos de β -oxidação mitocondrial, promovendo interferência direta na lipogênese hepática. Isso contribui para a esteatohepatite secundária ao vírus, deteriora a condição metabólica hepática e agrava comorbidades como a doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA)³.

Estudos in vitro demonstraram que os organóides do ducto biliar humano são suscetíveis ao SARS-CoV-2, além de suportarem a replicação viral. Os hepatócitos primários e colangiócitos em cultura e organóides infectados com o vírus superexpressam citocinas pró-inflamatórias e regulam negativamente os processos metabólicos, levantando a possibilidade de que a infecção possa alterar o perfil de citocinas pró-inflamatórias ou pró-fibrogênicas. O transporte biliar e a sinalização do ácido biliar podem ser comprometidos devido à regulação negativa dos transportadores de ácidos biliares e canais de cloreto²⁵.

- Liberação de citocinas

A COVID-19 está relacionada a níveis aumentados de marcadores inflamatórios e citocinas devido a desregulação imune induzida pelo vírus e pela hiperinflamação. Tal condição é ocasionada pela inibição da sinalização do interferon tipo I (IFN), linfodepleção de células T, citocinas pró-inflamatórias reguladas positivamente como a interleucina-1 (IL-1), IL-6 e fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α) que induzem um sistema imune inato hiperativo com uma síndrome da tempestade de citocinas (CSS). A partir desse momento, monócitos, macrófagos e células T são atraídas para o local aumentando a inflamação. Isso resulta em danos hepatocelulares imunomediados devido a células T citotóxicas (CD8) induzidas por vírus e a indução de uma resposta imune inata desregulada²⁶. Pode resultar também em acúmulo de células imunes no trato gastrointestinal e na colestase hepatocelular pela regulação negativa da captação

hepatobiliar e dos sistemas excretores. Alguns autores sugeriram que a imunossupressão é benéfica para diminuir a liberação de citocinas, levando a melhores resultados¹⁹.

Em alguns pacientes com COVID-19, a doença não é grave no estágio inicial, mas eles se deterioram repentinamente, entrando rapidamente em um estado de falência de múltiplos órgãos. Esse quadro pode ser associado a tempestade de citocinas inflamatórias induzida pela resposta imune excessiva²². Além de desencadear a síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) que resulta em lesões pulmonares, mas também em lesões hepáticas^{27, 6, 7, 28, 8, 29}.

A disfunção hepática no COVID-19 grave é indicada pelos aumento dos mediadores inflamatórios como a proteína C reativa (PCR), lactato desidrogenase (LDH), D-dímeros, interleucina-6 (IL-6) e IL-2, sugerindo uma ligação direta entre a presença da CSS e a gravidade da doença³⁰.

- Lesão hipóxica e trombótica

As alterações hipóxicas induzidas por insuficiência respiratória, coagulopatia sistêmica e insuficiência cardíaca direita podem ser mecanismos de lesão hepatobiliar em decorrência das complicações da doença grave de COVID-19. A infecção viral das células endoteliais causa disfunção endotelial, liberação de fator VIII, fator de von Willebrand e fibrinogênio, resultando em trombose. Os achados patológicos de trombose vascular no trato gastrointestinal e no fígado sustentam a afirmação de que a hipercoagulabilidade e a trombose contribuem para as lesões hepáticas⁸.

O anúncio da disfunção hepática na COVID-19 grave é uma maior ativação das vias coagulativas e fibrinolíticas, contagens de plaquetas relativamente deprimidas, aumento das contagens de neutrófilos e proporções de neutrófilos para linfócitos e ferritina elevada. Embora sejam marcadores inflamatórios relativamente inespecíficos, eles refletem o paradigma da gravidade da doença coincidindo com a falha da regulação imune inata. A alteração do equilíbrio imunológico ativa a coagulação e a NETose e, subsequentemente, afeta o metabolismo sistêmico do ferro secundário à ativação dos macrófagos³¹.

Além disso, a CSS pode resultar em coagulação intravascular disseminada (DIC). A DIC é observada em pacientes críticos e não sobreviventes com COVID-19, conforme evidenciado por níveis elevados de dímero D e tempo de protrombina prolongado, bem como achados de autópsia de embolia pulmonar e microangiopatia trombótica em múltiplos órgãos²⁷. Um estudo com quarenta e nove pacientes positivos para COVID-19, revelou envolvimento vascular generalizado do sistema portal intra-hepático na forma de alterações agudas (trombose e ectasia luminal) ou crônicas (espessamento fibroso da parede vascular), com configuração anormal dos vasos sanguíneos intra-hepáticos. Esses achados sugerem que a disfunção da coagulação ou o dano endotelial podem ser o principal mecanismo desencadeante na patogênese do dano relacionado ao fígado por COVID-19.

O SARS-CoV-2 pode infectar células endoteliais e causar endotelite difusa. Disfunção microvascular subsequente leva a hipercoagulabilidade, edema tecidual e isquemia de

órgãos. A lesão de isquemia-reperfusão hepática (HIRI) é um processo fisiopatológico comum. O principal mecanismo está intimamente relacionado com espécies reativas de oxigênio, neutrófilos, células de Kupffer e sobrecarga de cálcio. A isquemia-reperfusão hepática pode ativar células de Kupffer, neutrófilos e plaquetas, causando uma série de reações celulares destrutivas, levando à inflamação e à lesão celular. Enquanto isso, o distúrbio da microcirculação causado pela lesão das células endoteliais sinusoidais hepáticas pode agravar ainda mais a isquemia hepática e a deficiência de oxigênio. Mais de 40% dos pacientes com COVID-19 com vários graus de hipoxemia requerem oxigenoterapia. A lesão hepática geralmente ocorre em pacientes com choque hipotensivo ou hipoxemia grave. Os vasos linfáticos estão envolvidos no processo patológico da lesão hepática aguda por meio da eliminação do vírus, absorção e transporte de exsudato produzido pela inflamação, citocinas inflamatórias, detritos de células mortas e no carreamento das células imunes, como as células T^{8,27}.

A lesão por hipóxia-reperfusão contribui para a insuficiência hepática na medida em que envolve um processo dinâmico de lesão celular, que engloba um sistema dual composto por uma fase isquêmica e uma resposta inflamatória induzida pela reperfusão. A interrupção do suprimento sanguíneo adequado desencadeia uma série de distúrbios metabólicos celulares, levando a um aumento subsequente das espécies reativas de oxigênio e seus produtos de peroxidação. Em seguida, há ativação de fatores de transcrição sensíveis à oxidação, amplificando a liberação de diversos fatores pró-inflamatórios como IL-1, IL-6, TNF-alfa e promovendo ativação imune de linfócitos TCD4+ e TCD8+ e macrófagos que produzem fatores estimuladores de colônias no fígado após a reperfusão²⁰.

Manifestações patológicas do trato hepatobiliar

A partir das autópsias hepáticas de pacientes com COVID-19 foi verificado a presença de uma variedade de alterações histológicas no fígado, algumas das quais podem resultar de falência de órgãos, intubação, choque e intervenções agressivas. Algumas das alterações relatadas parecem estar relacionadas a efeitos sistêmicos específicos da infecção por SARS-CoV-2, como a trombose. As doenças hepáticas preexistentes podem dificultar a interpretação dos achados, particularmente a inflamação ou a fibrose mais pronunciada no fígado.

Macroscopicamente, os fígados de pacientes que morreram de COVID-19 geralmente mostram vários graus de esteatose visualizada pela aparência amarelo pálido, congestão ou aparência de noz-moscada e isquemia. Microscopicamente, a esteatose também é o achado hepático relatado com mais frequência em autópsias de pacientes com COVID-19⁵. A esteatose é encontrada em 50-83% dos fígados de autópsia, geralmente é classificada em grau leve, mas pode ser moderada ou acentuada, e pode-se apresentar por gotas grandes e pequenas de gordura. A inflamação lobular é geralmente leve, mas eventualmente pode ser moderada ou acentuada, com focos necroinflamatórios dispersos compreendendo linfócitos e histiócitos, com corpos acidófilos ocasionais³². Com isso, alguns autores relatam necrose confluyente focal ou necrose

isquêmica centrolobular mais extensa, resultado de eventos agônicos relacionados ao COVID-19 grave, e não apenas à própria infecção viral^{8,23,32}. Achados adicionais relatados em um subconjunto de casos incluem colestase, colestase ductular sugestiva de sepse, reação ductular, ativação das células de Kupffer e evidência de regeneração hepática com atividade mitótica ou expansão das placas hepáticas em manchas de reticulina^{23,33}. Outros estudos descreveram inflamação portal e lobular no fígado na autópsia em pacientes com COVID-19, sendo a inflamação portal relatada em mais da metade dos casos de autópsia, compreendendo linfócitos com plasmócitos infrequentes, eosinófilos ou neutrófilos^{7,32,33}.

Alterações vasculares como as de veias portais dilatadas, algumas herniadas para o parênquima adjacente ou com paredes fibróticas, veias trombosadas, trombos em sinusóides e expressão anormal de CD34, glicoproteína que funciona como fator de adesão celular, em áreas afetadas dos lóbulos foram ainda relatadas a partir das autópsias hepáticas. A fragmentação da camada de músculo liso das veias portais e infiltração por células inflamatórias também são descritas¹². Nas autópsias também foi observado em 70% das amostras agregados plaquetários sinusoidais. Nessa série, a trombose microvascular foi observada em cerca de 32% dos pacientes não hospitalizados que não receberam terapia anticoagulante, em comparação com pacientes hospitalizados que representaram 3%. Outros observaram trombos de plaquetas e fibrina em sinusóides nestes fígados e trombos da veia porta. Além da dilatação sinusoidal, dilatação da veia porta e congestão são outras alterações vasculares observadas em alguns relatos^{12,23,28,33,34}.

Lesão biliar e colestase em COVID-19

A lesão hepática no COVID-19 também pode se manifestar por um padrão colestatóico. Isso se deve à expressão da ECA2 nas células epiteliais biliares, levando à infecção viral direta. No entanto, relatos de colestase após infecção por COVID-19 sugerem o desenvolvimento de tal condição relacionado com endoteliopatia decorrente do processo de coagulação associado ao vírus. Isso foi observado em ramos da artéria hepática no trato portal com inchaço endotelial e estreitamento luminal, endoflebite da veia porta que é a inflamação da área íntima de uma veia, endotelialite, a qual é caracterizada pela aderência de leucócitos à parede vascular, e material trombótico em ramos da veia porta³⁵.

Vale ressaltar que a colangiopatia é descrita como uma das manifestações que ocorrem a longo prazo do COVID-19 e que é uma forma de colangite esclerosante secundária em pacientes gravemente enfermos. Geralmente, esses pacientes apresentam obstrução aguda e/ou crônica de grandes ductos na histologia, sem ductopenia. Alguns pacientes apresentavam evidências histológicas de lesão colestatóica leve, com infiltrado inflamatório portal misto, lesão leve do ducto biliar, colestase canalicular com roseta colestatóica e pequenos infartos biliares raros. Outros pacientes apresentavam características obstrutivas biliares marcantes, com edema periportal extenso, infiltrado inflamatório portal neutrofilico, reação ductular acentuada e colestase profunda com infartos biliares³⁶.

Doenças hepáticas preexistentes

A doença hepática crônica (DHC) e particularmente a cirrose estão associadas a alterações na imunidade inata e adaptativa, levando ao aumento da suscetibilidade a infecções e respostas sistêmicas anormais durante as infecções. Isso é conhecido como disfunção imunológica associada à cirrose (DIAC) e inclui ativação de macrófagos, função prejudicada de neutrófilos e linfócitos, disfunção do receptor Toll-like, aumento importante da permeabilidade intestinal com alterações no microbioma intestinal e complicações pró-trombóticas. Além disso, foi demonstrado que a expressão do receptor ACE2 nos hepatócitos aumenta em condições fibróticas ou cirróticas³⁷. Por causa disso, os pacientes com problemas hepáticos preexistentes são mais suscetíveis a contaminação por SARS-CoV-2 e a desenvolverem mais lesões hepáticas^{5,21}. O estágio da DHC e as comorbidades associadas influenciam negativamente os resultados clínicos nesses pacientes, consequentemente, tem-se o aumento progressivo da morbidade e mortalidade que podem indicar aumento da classe Child-Pugh (CP) e da escala do modelo para doença hepática terminal (MELD). A descompensação hepática devido a COVID-19 pode resultar no aumento da mortalidade em cerca de 63,2% em detrimento aos dos 26,2% dos pacientes que chegam a óbito sem a descompensação^{4,22,36,38,39}.

O nível de expressão de ACE2 no tecido adiposo é maior do que no tecido pulmonar. Pacientes obesos têm alto risco de doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA), que por sua vez têm maior risco de desenvolver COVID-19 grave, maior probabilidade de função hepática anormal desde a admissão até a alta e maior tempo de eliminação viral⁴⁰. Os pacientes com DHGNA podem sofrer de comorbidades como diabetes e hipertensão, o que aumenta o risco de infecções graves por COVID-19. Os pacientes com DHGNA geralmente apresentam níveis elevados de citocinas, tornando-os mais vulneráveis à CSS associada ao COVID-19. Também foi demonstrado que esses pacientes contaminados por COVID-19 exibem níveis séricos aumentados de proteína quimioatraente de monócitos-1, que é uma quimiocina conhecida por exacerbar a esteato-hepatite. Com isso, o vírus pode aumentar a progressão da DHGNA para esteato-hepatite não alcoólica (NASH) a longo prazo^{30,34,40,41}.

Pacientes com hepatite B crônica são mais vulneráveis ao COVID-19, mas outros estudos revelaram que a hepatite viral crônica não parece ser proporcional à gravidade do COVID-19⁴². Em relação ao tratamento de hepatite viral em pacientes co-infectados com COVID-19, recomenda-se continuar o tratamento para hepatite B e hepatite C, se já iniciado antes de adquirir COVID-19. Em relação aos pacientes com doença hepática autoimune, a terapia imunossupressora torna esses pacientes em maior risco de infecção grave, mas as diretrizes atuais da *European Association for the Study of the Liver (EASL)* e da *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID)* recomendam não reduzir a terapia imunossupressora em pacientes com doença hepática autoimune⁴⁷.

Lesões hepáticas secundárias à terapias com COVID-19

Alterações nos testes da função hepática em pacientes

com COVID-19 foram relatadas na admissão hospitalar, sugerindo que os pacientes podem desenvolvê-las antes de iniciar o tratamento medicamentoso. Contudo, alguns medicamentos usados para os sintomas ou tratamento de pacientes infectados por SARS-CoV-2, como paracetamol, antivirais, antibióticos, corticosteroides e imunomoduladores, são potencialmente hepatotóxicos e pode ser difícil determinar se os sintomas hepáticos estão relacionados à infecção viral ou ao seu tratamento. Por exemplo, a terapia combinada lopinavir-ritonavir, oseltamivir, remdesivir e antimicrobianos podem causar diarreia, náusea e vômito^{43,44}.

Um estudo retrospectivo sobre a relação entre uso de medicamentos e LFTs em 148 pacientes com COVID-19. Entre os pacientes sem anormalidades do LFT na admissão, 48% as desenvolveram cerca de uma semana após a admissão. Considerando que 58% daqueles que desenvolveram anormalidades LFT após a admissão receberam lopinavir-ritonavir, apenas 31% daqueles com LFTs normais o receberam⁴⁵. O lopinavir/ritonavir, um inibidor antirretroviral da protease, pode causar elevações transitórias e geralmente assintomáticas nos níveis séricos de aminotransferases. O risco de hepatotoxicidade associada ao lopinavir em pacientes com doença hepática muito avançada é baixo, todavia, os níveis plasmáticos mínimos de lopinavir estão aumentados⁴.

Um estudo de coorte retrospectivo conseguiu comprovar que pacientes com doença hepática crônica preexistente apresentavam alto risco de lesão hepática induzida por drogas com terapia antiviral. Estudos farmacocinéticos *in vitro* mostraram que alguns medicamentos antivirais inibem os principais transportadores hepáticos⁴⁶. A hidroxicloroquina tem sido frequentemente usada na doença grave de COVID-19, mas tem sido implicada em casos de hepatotoxicidade, com maior risco em pacientes gravemente enfermos. Geralmente, os LFTs são levemente elevados e normalizam com a interrupção da hidroxicloroquina. No entanto, a bioquímica do fígado pode estar acentuadamente elevada e foi relatada insuficiência hepática fulminante⁴¹. A cetamina é comumente usada como sedativo peri-intubação e raramente causa colangite esclerosante secundária, mas em um caso publicado, a administração de cetamina resultou em aumento abrupto da fosfatase alcalina e achados radiográficos de dilatação biliar intra-hepática e formação de bolhas, com normalização bioquímica após a interrupção da cetamina⁴⁷.

Foi descrito também pacientes que apresentaram hepatite aguda semelhante à hepatite autoimune após a vacinação com RNAm. Esses pacientes tinham idade entre 35 e 80 anos, com sintomas específicos do fígado que se apresentaram entre 4 e 35 dias após a primeira dose ou 7 dias após a segunda dose. As biópsias hepáticas nesses pacientes mostraram morfologia clássica de HAI, com hepatite de interface proeminente, inflamação lobular acentuada e, em alguns casos, necrose centrolobular. Um paciente com colangite esclerosante primária foi diagnosticado com HAI após a vacinação⁴⁸. Todos os pacientes responderam à terapia imunossupressora. É possível que a vacina de RNAm contra o SARS-CoV-2 possa perturbar a autotolerância e desencadear respostas autoimunes por meio de reatividade cruzada com células hospedeiras. Contudo, também é possível que esses pacientes tivessem HAI subclínica que foi

desmascarada pela vacina ou apresentada coincidentemente após a vacinação.

Outras causas de elevações da função hepática em pacientes críticos

Em pacientes críticos com COVID-19, a lesão hepática pode ser causada por alterações na hemodinâmica e no fornecimento de oxigênio. A hepatite hipóxica pode causar aumentos acentuados nas aminotransferases no contexto de insuficiência respiratória, choque ou insuficiência cardíaca. Durante a insuficiência cardíaca aguda, que pode ocorrer em pacientes críticos com COVID-19, a pressão arterial sistêmica cai repentinamente, levando a uma redução na perfusão arterial hepática e hipóxia hepatocelular. A patogênese compreende não apenas a isquemia hepática, mas também a congestão venosa hepática devido à pressão venosa central elevada, que pode predispor os hepatócitos a lesões hipóxicas ainda mais significativas. Não está claro se essas alterações hemodinâmicas

podem alterar os testes da função hepática⁴⁹. O uso de níveis elevados de pressão expiratória final positiva (PEEP) pode causar congestão hepática por aumentar a pressão atrial direita e dificultar o retorno venoso.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Anormalidades da função hepática, especialmente hipoalbuminemia, elevação de GGT e aminotransferase, são frequentes em pacientes com doença por COVID-19 e os pacientes com doença grave têm maior probabilidade de apresentar esses distúrbios da função hepática. A lesão hepática decorrente da COVID-19 é provavelmente multifatorial, envolvendo lesão direta por SARS-CoV-2 ao fígado, reação inflamatória sistêmica, lesão hepática por hipóxia, isquemia e reperfusão, agravamento das lesões hepáticas devido a associação das doenças hepáticas preexistentes com a COVID-19 e lesão hepática induzida por drogas.

Contribuição dos autores: Lima, MI - Construção do protocolo, pesquisa bibliográfica, análise dos dados e construção do manuscrito; Fonseca Neto OCL - Orientação e revisão crítica do manuscrito.

Disponibilidade de dados de pesquisa: Todos os conjuntos de dados foram gerados ou analisados no estudo em curso.

Conflito de interesse: Nada a declarar.

Financiamento: Não aplicável.

Agradecimentos: Não aplicável.

REFERÊNCIAS

- Souza MT, Silva MD, Carvalho R. Revisão integrativa: o que é e como fazer. *Einstein São Paulo*. 2010;8:1020-6. <https://doi.org/10.1590/S1679-45082010RW1134>.
- Kulkarni AV, Kumar P, Tevethia HV, Premkumar M, Arab JP, Candia R, et al. Systematic review with meta-analysis: liver manifestations and outcomes in COVID-19. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;52(4):584-99. Doi: 10.1111/apt.15916.
- Kumar-M P, Mishra S, Jha DK, Shukla J, Choudhury A, Mohindra R, et al. Coronavirus disease (COVID-19) and the liver: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *Hepatol Int*. 2020;14(5):711-22. Doi: 10.1007/s12072-020-10071-9.
- Garrido I, Liberal R, Macedo G. Review article: COVID-19 and liver disease—what we know on 1st May 2020. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;52(2):267-75. Doi: 10.1111/apt.15813.
- Napodano C, Pocino K, Stefanile A, Marino M, Miele L, Gulli F, et al. COVID-19 and hepatic involvement: The liver as a main actor of the pandemic novel. *Scand J Immunol*. 2021;93(3):e12977. Doi: 10.1111/sji.12977.
- Youssef M, H Hussein M, Attia AS, M Elshazli R, Omar M, Zora G, et al. COVID-19 and liver dysfunction: A systematic review and meta-analysis of retrospective studies. *J Med Virol*. 2020;92(10):1825-33. Doi: 10.1002/jmv.26055.
- Kovalic AJ, Huang G, Thuluvath PJ, Satapathy SK. Elevated Liver Biochemistries in Hospitalized Chinese Patients With Severe COVID-19: Systematic Review and Meta-analysis. *Hepatol Baltim Md*. 2021;73(4):1521. Doi: 10.1002/hep.31472.
- Arif T, Khalid S. Incidence, patterns, risk factors, and histopathological findings of liver injury in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a scoping review. *HKMJ*. 2021. <https://doi.org/10.12809/hkmj208732>
- Velarde-Ruiz Velasco JA, García-Jiménez ES, Remes-Troche JM. Manifestaciones hepáticas y repercusión en el paciente cirrótico de COVID-19. *Rev Gastroenterol Mex*. 2020;85(3):303-11. Doi: 10.1016/j.rgmx.2020.05.002
- Zhang B, Zhou X, Qiu Y, Song Y, Feng F, Feng J, et al. Clinical characteristics of 82 cases of death from COVID-19. *PLoS One*. 2020;15(7):e0235458. Doi: 10.1371/journal.pone.0235458.
- Hundt MA, Deng Y, Ciarleglio MM, Nathanson MH, Lim JK. Abnormal Liver Tests in COVID-19: A Retrospective Observational Cohort Study of 1,827 Patients in a Major U.S. Hospital Network. *Hepatol Baltim Md*. 2020;72(4):1169-76. Doi: 10.1002/hep.31487.
- Sonzogni A, Previtali G, Seghezzi M, Grazia Alessio M, Gianatti A, Licini L, et al. Liver histopathology in severe COVID 19 respiratory

- failure is suggestive of vascular alterations. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver*. 2020;40(9):2110-6. Doi: 10.1111/liv.14601.
13. Melquist S, Estep K, Aleksandrovich Y, Lee A, Beiseker A, Hamedani FS, et al. COVID-19 presenting as fulminant hepatic failure: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(43):e22818. Doi: 10.1097/MD.00000000000022818
 14. Zhang C, Shi L, Wang FS. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(5):428-30. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30057-1.
 15. Metawea MI, Yousif WI, Moheb I. COVID 19 and liver: An A-Z literature review. *Dig Liver Dis*. 2021;53(2):146-52. Doi: 10.1016/j.dld.2020.09.010.
 16. Weber S, Mayerle J, Irlbeck M, Gerbes AL. Severe liver failure during SARS-CoV-2 infection. *Gut*. 2020;69(7):1365-7. <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2020-321350>
 17. Hong JK, Chopra S, Kahn JA, Kim B, Khemichian S. Autoimmune hepatitis triggered by COVID-19. *Intern Med J*. 2021;51(7):1182-3. Doi: 10.1111/imj.15420.
 18. Edwards K, Allison M, Ghuman S. Secondary sclerosing cholangitis in critically ill patients: a rare disease precipitated by severe SARS-CoV-2 infection. *BMJ Case Rep*. 2020;13(11):e237984. Doi: 10.1136/bcr-2020-237984.
 19. Shih AR, Misdrabi J. COVID-19: gastrointestinal and hepatobiliary manifestations. *Hum Pathol*. 2022. Doi: 10.1016/j.humpath.2022.07.006
 20. Moreira JL de S, Barbosa SMB, Gonçalves Júnior J. Pathophysiology and molecular mechanisms of liver injury in severe forms of COVID-19: An integrative review. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2021;45(6):101752. Doi: 10.1016/j.clinre.2021.101752
 21. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E, et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(23):2950-73. Doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.031.
 22. Ahmad A, Ishtiaq SM, Khan JA, Aslam R, Ali S, Arshad MI. COVID-19 and comorbidities of hepatic diseases in a global perspective. *World J Gastroenterol*. 2021;27(13):1296-310. Doi: 10.3748/wjg.v27.i13.1296.
 23. Zhao CL, Rapkiewicz A, Maghsoodi-Deerwester M, Gupta M, Cao W, Palaia T, et al. Pathological findings in the postmortem liver of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Hum Pathol*. 2021;109:59-68. Doi: 10.1016/j.humpath.2020.11.015.
 24. Fiel MI, El Jamal SM, Paniz-Mondolfi A, Gordon RE, Reidy J, Bandovic J, et al. Findings of Hepatic Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 Infection. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2021;11(3):763-70. Doi: 10.1016/j.jcmgh.2020.09.015.
 25. Wang Y, Liu S, Liu H, Li W, Lin F, Jiang L, et al. SARS-CoV-2 infection of the liver directly contributes to hepatic impairment in patients with COVID-19. *J Hepatol*. 2020;73(4):807-16. Doi: 10.1016/j.jhep.2020.05.002.
 26. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet Lond Engl*. 2020;395(10229):1033-4. Doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)
 27. Zhong P, Xu J, Yang D, Shen Y, Wang L, Feng Y, et al. COVID-19-associated gastrointestinal and liver injury: clinical features and potential mechanisms. *Signal Transduct Target Ther*. 2020;5:256. Doi: 10.1038/s41392-020-00373-7.
 28. McConnell MJ, Kondo R, Kawaguchi N, Iwakiri Y. Covid-19 and Liver Injury: Role of Inflammatory Endotheliopathy, Platelet Dysfunction, and Thrombosis. *Hepatol Commun*. 2021;6(2):255-69. Doi: 10.1002/hep4.1843.
 29. Anirvan P, Narain S, Hajizadeh N, Aloor FZ, Singh SP, Satapathy SK. Cytokine-induced liver injury in coronavirus disease-2019 (COVID-19): untangling the knots. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2021;33(1S):e42. Doi: 10.1097/MEG.0000000000002034.
 30. Cichoż-Lach H, Michalak A. Liver injury in the era of COVID-19. *World J Gastroenterol*. 2021;27(5):377-90. Doi: 10.3748/wjg.v27.i5.377.
 31. Bangash MN, Patel J, Parekh D. COVID-19 and the liver: little cause for concern. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(6):529-30. Doi: 10.1016/S2468-1253(20)30084-4.
 32. Schmit G, Lelotte J, Vanhaebost J, Horsmans Y, Van Bockstal M, Balzin P. The Liver in COVID-19-Related Death: Protagonist or Innocent Bystander? *Pathobiol J Immunopathol Mol Cell Biol*. 2021;88(1):88-94. Doi: 10.1159/000512008
 33. Lagana SM, Kudose S, Iuga AC, Lee MJ, Fazlollahi L, Remotti HE, et al. Hepatic pathology in patients dying of COVID-19: a series of 40 cases including clinical, histologic, and virologic data. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc*. 2020;33(11):2147-55. Doi: 10.1038/s41379-020-00649-x.
 34. Kaltschmidt B, Fitzek ADE, Schaedler J, Förster C, Kaltschmidt C, Hansen T, et al. Hepatic Vasculopathy and Regenerative Responses of the Liver in Fatal Cases of COVID-19. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2021;19(8):1726-9.e3. Doi: 10.1016/j.cgh.2021.01.044
 35. Roth NC, Kim A, Vitkovski T, Xia J, Ramirez G, Bernstein D, et al. Post-COVID-19 Cholangiopathy: A Novel Entity. *Am J Gastroenterol*. 2021;116(5):1077-82. Doi: 10.14309/ajg.0000000000001154.
 36. Singh S, Khan A. Clinical Characteristics and Outcomes of Coronavirus Disease 2019 Among Patients With Preexisting Liver Disease in the United States: A Multicenter Research Network Study. *Gastroenterology*. 2020;159(2):768-71.e3. Doi: 10.1053/j.gastro.2020.04.064
 37. Huang M liang, Li X, Meng Y, Xiao B, Ma Q, Ying S song, et al. Upregulation of angiotensin-converting enzyme (ACE) 2 in hepatic fibrosis by ACE inhibitors. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2010;37(1):e1-6. Doi: 10.1111/j.1440-1681.2009.05302.x.
 38. Oyelade T, Alqahtani J, Canciani G. Prognosis of COVID-19 in Patients with Liver and Kidney Diseases: An Early Systematic Review and Meta-Analysis. *Trop Med Infect Dis*. 2020;5(2):80. Doi: 10.3390/tropicalmed5020080.
 39. Moon AM, Webb GJ, Aloman C, Armstrong MJ, Cargill T,

- Dhanasekaran R, et al. High mortality rates for SARS-CoV-2 infection in patients with pre-existing chronic liver disease and cirrhosis: Preliminary results from an international registry. *J Hepatol.* 2020;73(3):705-8. Doi: 10.1016/j.jhep.2020.05.013
40. Ji D, Qin E, Xu J, Zhang D, Cheng G, Wang Y, et al. Non-alcoholic fatty liver diseases in patients with COVID-19: A retrospective study. *J Hepatol.* 2020;73(2):451-3. doi: 10.1016/j.jhep.2020.03.044.
41. Boeckmans J, Rodrigues RM, Demuyser T, Piérard D, Vanhaecke T, Rogiers V. COVID-19 and drug-induced liver injury: a problem of plenty or a petty point? *Arch Toxicol.* 2020;94(4):1367-9. Doi: 10.1007/s00204-020-02734-1.
42. Chen X, Jiang Q, Ma Z, Ling J, Hu W, Cao Q, et al. Clinical Characteristics of Hospitalized Patients with SARS-CoV-2 and Hepatitis B Virus Co-infection. *Virology.* 2020;35(6):842-5. Doi: 10.1007/s12250-020-00276-5.
43. Mohamed DZ, Ghoneim MES, Abu-Risha SES, Abdelsalam RA, Farag MA. Gastrointestinal and hepatic diseases during the COVID-19 pandemic: Manifestations, mechanism and management. *World J Gastroenterol.* 2021;27(28):4504-35. Doi: 10.3748/wjg.v27.i28.4504.
44. Alqahtani SA, Schattenberg JM. Liver injury in COVID-19: The current evidence. *United Eur Gastroenterol J.* 2020;8(5):509-19. Doi: 10.1177/2050640620924157.
45. Fan Z, Chen L, Li J, Cheng X, Yang J, Tian C, et al. Clinical Features of COVID-19-Related Liver Functional Abnormality. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* 2020;18(7):1561-6. Doi: 10.1016/j.cgh.2020.04.002.
46. Ambrus C, Bakos É, Sarkadi B, Özvegy-Laczka C, Telbisz Á. Interactions of anti-COVID-19 drug candidates with hepatic transporters may cause liver toxicity and affect pharmacokinetics. *Sci Rep.* 2021;11(1):17810. Doi: 10.1038/s41598-021-97160-3.
47. Falcão MB, Pamplona de Góes Cavalcanti L, Filgueiras Filho NM, Antunes de Brito CA. Case Report: Hepatotoxicity Associated with the Use of Hydroxychloroquine in a Patient with COVID-19. *Am J Trop Med Hyg.* 2020;102(6):1214-6. Doi: 10.4269/ajtmh.20-0276.
48. Garrido I, Lopes S, Simões MS, Liberal R, Lopes J, Carneiro F, et al. Autoimmune hepatitis after COVID-19 vaccine - more than a coincidence. *J Autoimmun.* 2021;125:102741. Doi: 10.1016/j.jaut.2021.102741.
49. Jothimani D, Venugopal R, Abedin MF, Kaliamoorthy I, Rela M. COVID-19 and the liver. *J Hepatol.* 2020;73(5):1231-40. Doi: 10.1016/j.jhep.2020.06.006.

Recebido: 08.03.2023

Aceito: 18.12.2024