

ASPECTOS DA COLANGIOPATIA PÓS-COVID-19



LILIANA MENDES

DOUTORA EM GASTROENTEROLOGIA PELA FMUSP, HEPATOLOGISTA DO HOSPITAL SIRIO-LIBANÊS BRASÍLIA, BRASIL, INSTITUTO BIOCARDIOS E HOSPITAL DE BASE DO DISTRITO FEDERAL, BRASIL; PROFESSORA COORDENADORA DA LIGA JOVEM GASTRO DF, SUPERVISORA DA RESIDÊNCIA MÉDICA EM HEPATOLOGIA DO DO HOSPITAL DE BASE DO DISTRITO FEDERAL, PROFESSORA DA PÓS GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE DA UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA, MEMBRO TITULAR DA FBG, SBH E SOBED



RENATA GIZANI DE MOURA LEITE

RESIDENTE EM GASTROENTEROLOGIA NO HOSPITAL DE BASE DO DISTRITO FEDERAL (HBDP)



HUGO GONÇALO GUEDES

CIRURGIÃO GERAL E ENDOSCOPISTA DIGESTIVO PELO HCFMUSP.

DOUTOR EM CLÍNICA CIRÚRGICA PELA FMUSP.

MEMBRO TITULAR DA SOBED.

MÉDICO ASSISTENTE DO DEPARTAMENTO DE GASTROENTEROLOGIA DO HOSPITAL DAS FORÇAS ARMADAS.

ENDOSCOPISTA INTERVENCIÓNISTA DOS HOSPITAIS SÍRIO-LIBANÊS, REDE D'OR, REDE ÍMPAR (BRASÍLIA/DF).

Introdução

O SARS-CoV-2 é um betacoronavírus envelopado com RNA^{1,2,3}, responsável pela doença Covid-19, a qual deflagrou uma impactante pandemia, responsável por extensa morbimortalidade desde dezembro de 2019. O coronavírus 2 foi intitulado SARS-CoV-2 por causa da Síndrome Aguda Respiratória Severa ocasionada por ele.

Desde os primórdios da apresentação das diversas manifestações orgânicas da pandemia, já se conhecia que o vírus era capaz de causar elevação de enzimas hepáticas de forma assintomática em 14% a 76% dos casos de Covid-19^{4,5} com elevação predominante de aspartato aminotransferase (AST) em comparação com a alanina aminotransferase (ALT).^{1,6} Os aumentos da gama-glutamil transferase (GGT) eram reportados em cerca de 50% dos casos de forma contrária à fosfatase alcalina, que geralmente se encontrava normal.¹ A injúria hepática aguda ocorre em 26,5% dos casos durante a Covid-19.⁷

Desde que as múltiplas intervenções na fase inflamatória da doença Covid-19 em pacientes críticos vêm sendo delineadas, está sendo possível a recuperação de muitos deles. Ventilação mecânica, antibióticos, corticoterapia, antivirais, drogas vasoativas e oxigenação por membrana extracorpórea, dentre tantas estratégias, vêm sendo também responsabilizados por hepatopatias que se apresentam no pós-Covid-19, além dos possíveis aspectos de uma hepatite transinfeciosa associada.

Vem surgindo na prática clínica recente, e em algumas publicações, uma entidade denominada de colangiopatia pós-Covid-19. A colangite esclerosante secundária, inicialmente descrita em 2021, engloba o dano colestático progressivo em pacientes sem histórico de colangiopatia e está supostamente relacionada a pacientes considerados críticos.⁸

O objetivo deste artigo é esclarecer aspectos clínicos, diagnósticos e terapêuticos desta nova entidade. Foi realizada uma busca por "colangiopatia após Covid", "colangite após Covid" e "colangite esclerosante secundária à Covid" em bases de dados Pubmed, Google Scholar e Lilacs para a confecção deste trabalho.

Patogênese

Não são conhecidos os mecanismos de lesão hepática.⁷ A ruptura da membrana intestinal aumenta a permeabilidade e pode permitir a disseminação do vírus para o sangue, por onde chega à circulação portal.⁹ A proteína S do SARS-CoV-2 atinge receptores da enzima conversora de angiotensina2 (ACE2) e também a protease serina transmembrana 2 (TMPRSS2), por onde o vírus penetra nas células alvo para proceder com sua replicação.⁹ Os receptores ACE2 são encontrados no revestimento respiratório, onde existem mais expressão clínica do acometimento viral, mas também podem estar presentes em outros sistemas orgânicos.^{2,3} Esses receptores ACE2 existem nos colangiócitos e hepatócitos³ e explicam a possível causalidade entre a Covid-19 e a colangiopatia após a doença. Os hepatócitos, além de não terem infecção confirmada pelo SARS-COV-2 diretamente, expressam poucos receptores ACE-2 e maior número de TMPRSS2, enquanto os colangiócitos têm expressão mais significativa de receptores ACE-2^{7,9}, sendo uma hipótese mais plausível a via de entrada mais expressiva em colangiócitos para justificar as alterações morfológicas da via biliar na colangiopatia pós-Covid-19.

São descritas uma maior expressão de ACE-2 em veia centrolobular e portal e achados de endotelite de grandes vasos intra-hepáticos causados por SARS-CoV-2.⁹

Estão implicadas na possível fisiopatogenia da lesão ductal as medicações usadas no curso da doença e alterações na composição da bile.⁸

Uma hipótese para o dano biliar é a isquemia causada devido ao epitélio biliar ser mais suscetível que os hepatócitos para processos isquêmicos dada à sua irrigação ser oriunda do plexo peribiliar, diferentemente dos hepatócitos, que são irrigados por ramos da artéria hepática e veia porta.^{4,8} A hipotensão prolongada, combinada com a administração de vasopressores e hipoxigenação

nesses pacientes que necessitaram de cuidados intensivos, poderia contribuir para menor fluxo vascular no território esplâncnico e lesão biliar, no entanto, esse elemento na fisiopatogenia precisa ser melhor elucidado.

O efeito citopático secundário ao vírus e a resposta inflamatória deflagrada pela liberação de citocinas podem contribuir para a elevação de enzimas hepáticas.^{2,3,6}

Aspectos clínico-laboratoriais

São pacientes que em geral foram considerados com Covid-19 grave e necessitaram de ventilação mecânica prolongada, drogas vasoativas, corticoterapia, pronação e antibioticoterapia de larga escala.^{4,7} Em relatos de casos que evoluíram para a necessidade de transplante hepático, esses pacientes tinham obesidade, esteatose hepática e parâmetros de síndrome metabólica, antes do quadro de Covid-19.^{4,6} Alguns relatos, por outro lado, são de pacientes previamente hígidos que evoluíram para um quadro de colestase grave com falência hepática aguda.^{1,9,10} Esses pacientes geralmente apresentam breves elevações das aminotransferases seguidas por colestase acentuada com icterícia após o desmame da ventilação mecânica, surgimento de preponderante elevação de fosfatase alcalina, gama-glutamil transferase e bilirrubinas.^{2,4,6,11}

A dosagem de IgG4 e de autoanticorpos hepáticos, incluindo FAN e P-ANCA, não tem se mostrado alterada.^{2,4,6,8}

Aspectos histopatológicos

As descrições histopatológicas não são homogêneas. Em séries de casos houve a descrição de lesão significativa de colangiócitos, ductopenia, inflamação portal e periportal, folículos linfoides, microangiopatia intra-hepática, fibrose portal ou em ponte, que são lesões histopatológicas compatíveis com colangite esclerosante secundária.^{2,10} Outros autores descreveram pouco infiltrado periportal e ausência de fibrose, apesar do padrão colestático intenso.⁷ Há relatos de lesões autoimunes mediadas quando coexistem autoanticorpos com infiltrado de linfócitos ou infiltrado linfoplasmocitário em ductos.^{6,12} Foram descritos nos explantes de pacientes submetidos à transplante hepático por colangiopatia pós-Covid-19

um aumento de fibrose com associado infiltrado mononuclear de parede ductal, típico padrão de lesão em casca de cebola, injúria ductal com vacuolização de colangiócitos, reação ductal e fibrose ductal, microarteriopatia com edema de endotélio e obliteração luminal, e venopatia obliterativa portal.^{2,4,6}

Aspectos de imagem

Os aspectos de imagem da árvore biliar no contexto da colangiopatia pós-Covid são amplos, variando entre a normalidade, presença de estenoses segmentares, múltiplas, rarefação da via biliar (figura 1), coleditíases, barros biliares, plugs biliares e, um pouco mais específico, coágulos na via biliar decorrentes da lesão endotelial e do colangiócito. A dilatação das vias biliares extra-hepáticas não é um achado frequentemente encontrado.⁹ Na grande maioria das vezes, encontra-se uma via biliar de calibre preservado, com distribuição normal ou discreta rarefação biliar intra-hepática, associada à discreta quantidade de barro biliar e coágulos^{4,10} (figura 2).

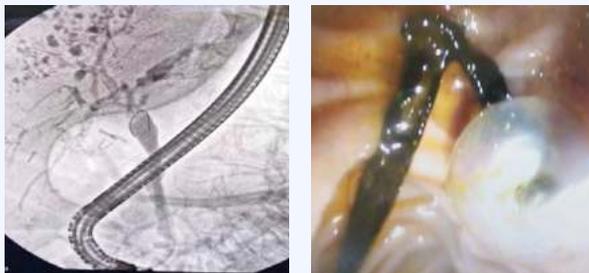


Figura 1: CPRE com estreitamentos Figura 2: Material amorfo em via biliar e dilatações típicos

“A colangite esclerosante secundária, inicialmente descrita em 2021, engloba o dano colestático progressivo em pacientes sem histórico de colangiopatia e está supostamente relacionada a pacientes considerados críticos.”

O principal ponto crítico nesse contexto é discutir qual o melhor momento e a real necessidade de se realizar uma colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE) nesses pacientes. Não se deve esquecer o conceito fundamental de que a CPRE é um procedimento cirúrgico endoscópico com fins terapêuticos e não um exame diagnóstico. Uma pancreatite pós-CPRE pode incorrer em piora clínica do paciente, comprometendo seu desfecho. Além do mais, ao se fazer a papilotomia endoscópica, a via biliar passa a estar potencialmente contaminada, facilitando, em tese, as colangites infecciosas subclínicas. Para todas as avaliações diagnósticas da via biliar nesses pacientes estão indicadas a ultrassonografia abdominal e a colangiorressonância.

Tratamento

O manejo da colangiopatia pós-Covid vem sendo definido com base em relatos de casos e incluem o acompanhamento de enzimas hepáticas e provas de função hepática.^{2,9}

A medida para prurido na colestase indica, como em outras hepatopatias, o uso de drogas habituais como a colestiramina^{2,3,7}, não sendo descrito nos relatos de caso outras drogas além desta, pois provavelmente a rifampicina, a naltrexona e a sertralina deixam mais expectativas acerca da segurança em hepatopatas descompensados.

O tratamento também inclui o uso de ácido ursodeoxicólico (AUDC)^{3,7,8,13}, mas a dose e o tempo de tratamento não estão estabelecidos, sendo sugerida a dose de 15 mg/kg ao dia por alguns autores.² Entretanto, os aspectos morfológicos e histopatológicos se assemelham mais à colangite esclerosante primária e nessa entidade a dose de AUDC é maior, entre 17-23mg/kg/dia.

A esfínterectomia endoscópica e o uso de prótese biliar estão indicados em algumas situações.¹³ De fato, a decisão de indicar ou não uma drenagem da via biliar nesses casos é conflitante e desafiadora. Por diversas vezes, em um cenário de SIRS, sepse grave e até mesmo choque séptico, com o paciente elevando provas inflamatórias e com achados positivos na via biliar, dificilmente não se indica uma drenagem biliar por CPRE. Entretanto, ainda a nível observacional e com baixa qualidade de evidência, observa-se que a drenagem biliar com papilotomia e/ou passagem de próteses biliares pouco contribui favoravelmente nesses casos, com algumas situações onde, a despeito

“O manejo da colangiopatia pós-Covid vem sendo definido com base em relatos de casos e incluem o acompanhamento de enzimas hepáticas e provas de função hepática.”

da presença de prótese biliar, a bilirrubina direta segue em ascensão, ou pior ainda, observamos uma obstrução precoce das próteses biliares por coágulos, demandando maior número de intervenções no paciente.⁸

Transplante hepático tem sido considerado em alguns casos que evoluem com progressiva colestase e insuficiência hepática.^{4,6,11,14}

Dentro desse contexto, a abordagem diagnóstica e terapêutica da colangiopatia pós-Covid-19 é um desafio que vem sendo aos poucos transposto, mas sem ainda estudos muito consistentes para orientar as condutas.

Referências bibliográficas

1. Tafreshi S, Whiteside I, Levine I, D'Agostino C. A case of secondary sclerosing cholangitis due to COVID-19. *Clin Imaging*. 2021 Jul 27;80:239-242.
2. Graciolli, et al. Colangiopatia pós-Covid-19: uma nova entidade clínica. *Revista da AMRIGS, Porto Alegre*. 2021; 65 (1): 69-73.
3. Fix OK, et al. Clinical Best Practice Advice for Hepatology and Liver Transplant Providers During the COVID-19 Pandemic: AASLD Expert Panel Consensus Statement. AASLD. Updated: March 9, 2021
4. Durazo FA, Nicholas AA, Mahaffey JJ, Sova S, Evans JJ, Trivella JP, Loy V, Kim J, Zimmerman MA, Hong JC. Post-Covid-19 Cholangiopathy-A New Indication for Liver Transplantation: A Case Report. *Transplant Proc*. 2021 May;53(4):1132-1137.
5. Hamid S, et al. WGO Guidance for the Care of Patients With COVID-19 and Liver Disease. *J Clin Gastroenterol*. 2021 Jan;55(1):1-11.
6. Lee A, Wein AN, Doyle MBM, Chapman WC. Liver transplantation for post-COVID-19 sclerosing cholangitis. *BMJ Case Rep*. 2021 Aug 26;14(8):e244168.
7. Rojas M, et al. Cholangiopathy as part of post-COVID syndrome. *J Transl Autoimmun*. 2021;4:100116.
8. 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 Reports CP* 2020;13:e237984.
9. Bethineedi LD, Suvvari TK. POST COVID-19 cholangiopathy - A deep dive. *Dig Liver Dis*. 2021 Aug 9;53(10):1235-6.
10. N.C. Roth, A. Kim, T. Vitkovski, J. Xia, G. Ramirez, D. Bernstein, J.M. Crawford, Post-COVID-19 cholangiopathy: a novel entity, *Am. J. Gastroenterol*. 116 (2021) 1077-1082.
11. Faruqui S, Okoli FC, Olsen SK, Feldman DM, Kallia HS, Park JS, Stanca CM, Figueroa Diaz V, Yuan S, Dagher NN, Sarkar SA, Theise ND, Kim S, Shanbhogue K, Jacobson IM. Cholangiopathy After Severe COVID-19: Clinical Features and Prognostic Implications. *Am J Gastroenterol*. 2021 Jul 1;116(7):1414-1425.
12. A. Bartoli, S. Gitto, P. Sighinolfi, C. Cursaro, P. Andreone, Primary biliary cholangitis associated with SARS-CoV-2 infection, *J. Hepatol*. 74 (2021) 1245-1246.
13. Weaver M, McHenry S, Das KK. COVID-19 and Jaundice. *Gastroenterology*. 2021 Jun;160(7):e1-e3.
14. Tafreshi S, Whiteside I, Levine I, D'Agostino C. A case of secondary sclerosing cholangitis due to COVID-19. *Clin Imaging*. 2021 Jul 27;80:239-242.