

CAPÍTULO IV

ASPECTOS GERAIS DOS MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS, IMUNOLÓGICOS E MANIFESTAÇÕES SISTÊMICAS DA COVID-19

Heidi Pfutzenreuter Carstens

Professora Doutora em Saúde e Meio Ambiente
Católica de Santa Catarina
Joinville-SC.

RESUMO

A COVID-19 é causada pela entrada do vírus SARS-COV-2 em diversos tecidos cujo receptor ECA-2 estiver presente, primordialmente no trato aéreo superior e pulmões. A transmissão ocorre normalmente por gotículas respiratórias de pacientes contaminados e a manifestação primária do vírus é tosse, febre e sintomas gripais. A capacidade de o vírus ativar fortemente o sistema imunológico, pode desencadear em alguns paciente, a chamada “tempestade de citocinas”, cujos efeitos levam a inflamação demasiada com injúria tecidual. As manifestações clínicas podem ser desde pneumonia, baixa saturação de oxigênio na circulação, sintomas gastrintestinais, lesão renal aguda e eventos cardiovasculares graves. Alguns fatores de risco para o desenvolvimento de formas graves da COVID-19 são idade avançada, obesidade, hipertensão arterial, doença cardíaca prévia e imunossupressão. O objetivo deste capítulo é abordar de forma geral os mecanismos fisiopatológicos e imunológicos da COVID-19 e suas relações com as manifestações clínicas. A compreensão desses aspectos favorece a compreensão da doença e sua evolução e o manejo dos pacientes.

Palavras-chave: COVID-19; Fisiopatologia; SARS-COV-2.

INTRODUÇÃO

COVID-19 (*Coronavirus Disease-19*) é uma doença respiratória decorrente da infecção pelo SARS-COV-2. Os primeiros casos ocorreram na China em dezembro de 2019 e contavam sobre uma pneumonia de origem

desconhecida em grupos de pessoas que tinham em comum serem frequentadores de um mercado de pesca em Wuhan, mas rapidamente cresceram para além deste local mostrando a alta transmissibilidade. Em 9 de janeiro de 2020, a China anuncia a identificação do novo vírus da família dos coronavírus como agente causal da pneumonia e em fevereiro, o Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus nomeia o agente como SARS-COV-2 (*Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2*). A Organização Mundial da Saúde (OMS) intitula a doença como COVID-19 e em 11 de março de 2020 declara a doença uma pandemia, momento em que já haviam casos registrados em toda a China e em outros países, disseminação que ocorreu a partir de viajantes. Esta situação unificou entidades públicas e privadas diante da crise sanitária mundial para conter a disseminação do vírus SARS-COV-2, devido sua alta incidência de infecções em curto período de tempo e capacidade de gerar doença grave e mortes (BOGOCH et al., 2020; HU et al., 2021). Depois de 3 anos, a COVID-19 acometeu mais de 683 milhões de pessoas em todo o mundo com mais de 6,8 milhões de mortes. No Brasil, morreram mais de 700.000 pessoas e o número de casos ultrapassa 37 milhões (WHO, 2023).

Uma das grandes dificuldades em situações como a da COVID-19 é o desconhecimento inicial do agente causal, mas principalmente da fisiopatologia da doença. É importante a compreensão dos fatores de virulência, dos mecanismos de entrada e adesão nas células, das repercussões sistêmicas da infecção e dos agravos, para garantir o melhor manejo e prognóstico dos pacientes, além do desenvolvimento de terapias profiláticas e curativas.

SARS-COV-2 : características, estrutura e mutações

Vírus são parasitas capazes de infectar células e causar doenças em diversos animais, incluindo humanos. Os coronavírus são uma família com centenas de espécies conhecidas há bastante tempo que habitualmente são encontrados em animais, por exemplo morcegos. São sete espécies que registram manifestações em humanos, causando infecções leves do trato respiratório superior de forma sazonal, porém três são capazes de desenvolver infecções mais graves: SARS-COV, MERS-COV e SARS-COV-2 (HU et al., 202).

O SARS-COV-2 possui 79% de similaridade estrutural com o SARS-COV e usa o mesmo receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA-2) para entrar nas células humanas, a partir de uma proteína em sua

superfície nomeada *Spike* (S) que promove fusão com as células. Os receptores ECA-2 estão presentes em grande quantidade no epitélio ciliado nasal, que é o alvo primário de replicação do SARS-COV-2 e normalmente o vírus se mantém na rota respiratória, infectando brônquios e pulmões. Em alguns casos, o vírus pode causar infecção também em outros grupos celulares que expressam o receptor de ECA-2, como intestinos, rins, músculo cardíaco, colón e glândula tireoide. Muitas comorbidades, incluindo hipertensão, dislipidemia, diabetes, doenças pulmonares crônicas e idade avançada podem modular a expressão dos receptores ECA-2 e são fatores de risco para formas graves de COVID-19. Além disso, citocinas pró-inflamatórias como Interleucina 1 (IL-1) podem regular positivamente a expressão dos receptores da proteína S, potencializando a replicação viral (JACKSON et al., 2022). A proteína S é alvo de mutações e forma as variantes virais, um processo natural em que o vírus procura escapar da neutralização do sistema imunológico. Essas mutações permitem que o vírus se torne eventualmente mais ou menos transmissível, com manifestações mais brandas ou até mais severas. Atualmente, foram descritas 5 variantes com maior potencial patogênico: variante Alfa, identificada no Reino Unido; Beta na África do Sul; a variante Delta identificada na Índia no final de 2020; Gama no Japão e a variante Omicron, identificada na África do Sul em novembro de 2021 (SALES et al., 2022)

PATOGÊNESE DA COVID-19: transmissão, adesão viral e imunopatologia

A contaminação pelo SARS-COV-2 ocorre de pessoa pra pessoa, principalmente a partir de gotículas respiratórias com carga viral liberadas por meio de tosse ou espirro (NOGUEIRA & SILVA, 2020). Aerossol, contato com superfícies contaminadas e transmissão fecal-oral também foram reportadas durante a pandemia da COVID-19 e o período de incubação é em média de 5 dias (HARRISON et al., 2020).

Depois que o vírus se liga nas células epiteliais do trato respiratório superior, inicia a replicação e migração para as vias aéreas e células epiteliais alveolares no pulmão. A rápida replicação do SARS-COV-2 no trato aéreo superior e pulmão desencadeia sintomas respiratórios como febre, tosse e coriza, mas uma rápida resposta imune pode limitar a propagação viral em 80% dos casos de pacientes com COVID-19, incluindo formas assintomáticas da doença ou com sintomas leves e sucesso na depuração viral (AHMAD et al., 2020).

Formas mais graves ocorrem quando a integridade da barreira epitelial-endotelial é comprometida, pois além da infecção e morte celular das células pulmonares o SARS-COV-2, também é capaz de invadir células endoteliais dos capilares do pulmão, ampliando a inflamação local. O recrutamento de leucócitos para a região acometida, associada ao aumento da disponibilidade de DAMPs (*Damage-Associated Molecular Patterns*) e PAMPs (*Pathogen-Associated Molecular Pattern*), culminam numa hiperprodução de citocinas inflamatórias, também conhecida como tempestade de citocinas. A inflamação excessiva é considerada uma das principais causas para a gravidade da COVID-19 (AHMAD et al., 2020; SILVA et al., 2023; AZKUR et al. 2020). Os sintomas mais importantes relacionados a COVID-19 estão descritos na Figura 1.

O SARS-COV-2 desenvolveu maneiras de inibir a indução da resposta imune inicial e a sinalização pelo Interferon (INF) e por isso, os primeiros tecidos infectados são caracterizados por intensa proliferação viral, que resulta em morte das células e dispersão do patógeno. A partir disso, o sistema imunológico amplia a resposta inflamatória recrutando mais células imunes, formando grande número de imunocomplexos, ativando a resposta adaptativa, que amplia ainda mais a resposta inflamatória e a injúria tecidual. Essa injúria tecidual, retroalimenta a liberação de citocinas pró-inflamatórias como IL-1, IL-6 e TNF, além da diferenciação dos linfócitos T em Th1, cuja função é destruição de células infectadas por vírus. O resultado é uma bola de neve de ativação de citocinas, conhecida como piroptose ou também chamada de síndrome da liberação de citocinas. A tempestade de citocinas pode ser dividida em duas fases, em que na primeira é uma condição temporária de deficiência imune a segunda, um estado imunológico hiperativo para compensar a falha inicial de eliminar o patógeno (SALES et al., 2022) Clinicamente, os pacientes com hipercitocinemia apresentam febre, lesão renal aguda, choque circulatório e distúrbios da coagulação, além de insuficiência hepática, aumento de ferritina, diminuição de células sanguíneas e distúrbios neurológicos (KIM et al., 2021).

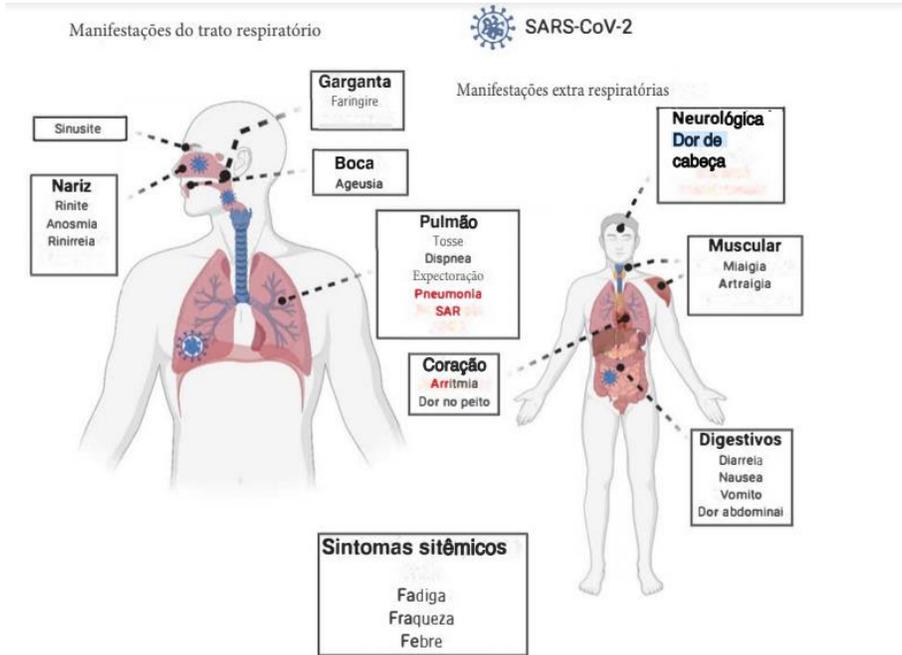


Figura 1 – Manifestações clínicas da infecção pelo SARS-COV-2 podem acometer vários sistemas do corpo e variam com relação a severidade. As manifestações mais comuns são as do trato respiratório com possibilidade de pneumonia e Síndrome Respiratória Aguda Grave. As manifestações extra respiratórias podem acometer o sistema digestório, muscular, neurológico e cardíaco. Adaptado de Harrison et al., 2020.

EVENTOS SISTÊMICOS NA FISIOPATOLOGIA DA COVID-19: manifestações pulmonares, cardiovasculares, do trato gastrointestinal, renais e neurais.

A COVID-19 desencadeia geralmente lesões pulmonares, pois o trato respiratório é a porta de entrada do vírus. A inflamação nos alvéolos pulmonares gera edema, dificulta a respiração e o desenvolvimento de pneumonia. Caracteriza-se por Síndrome Respiratória Aguda Grave quando a injúria inflamatória pulmonar leva a hipoxemia, opacidade bilateral dos alvéolos e diminuição da complacência pulmonar e essa condição é mais comumente associada a idosos e pessoas com comorbidades como

hipertensão, diabetes, bronquite, doenças coronarianas e isquemia do sistema nervoso central (AZKUR et al., 2020).

Há uma incidência alta de doenças tromboembólicas em pacientes com COVID-19. O trombo é uma formação de coágulo em vaso sanguíneo que dificulta ou obstrui a circulação, e em pacientes infectados pelos SARS-COV-2 pode estar relacionado com a resposta inflamatória grave, com danos na parede endotelial induzidas pelo vírus, levando a coagulação intravascular disseminada e ainda pode estar relacionada a mobilidade baixa de pacientes acamados, especialmente os pacientes que permanecem longos períodos na Unidade de Terapia Intensiva (UTI). Durante a pandemia, o tromboembolismo pulmonar ocorreu mais frequentemente em pacientes da UTI, do sexo masculino e com idade avançada o que sugere uma associação de pré-disposição para a doença e imobilização no leito (LIMA et al., 2022).

O endotélio participa ativamente da resposta imune e do sistema de coagulação. Ele libera quimiocinas que atraem leucócitos durante uma resposta à infecção. Neste contexto, a disfunção endotelial resulta em maior adesão e extravasamento de leucócitos, induzindo um estado de hipercoagulabilidade e contribui para o desenvolvimento da forma grave de COVID-19 (BRANDÃO et al., 2020). As complicações cardíacas em pacientes com COVID-19 podem ser divididas em elétricas e disfunções mecânicas. A arritmia pode ser decorrente de desbalanço eletrolítico, evento secundário à doença pulmonar, efeitos de drogas utilizadas no tratamento do paciente hospitalizado e decorrente da hipóxia. Já nos eventos mecânicos, a inflamação persistente pode ocasionar fibrose do músculo cardíaco, injúria do miocárdio e inflamação no pericárdio. Associados ao risco de coagulopatias supracitadas, o paciente pode ter infarto do miocárdio ou choque (NASAB et al., 2023).

Outro evento sistêmico da COVID-19 é a lesão renal aguda, associada a altas taxas de mortalidade e pior prognóstico em pacientes hospitalizados. Esse evento pode ocorrer por agressão viral direta ao parênquima renal ou a endotelite mediada por imunocomplexos, hipercoagulabilidade, hipoperfusão renal e isquemia. Os fatores de risco para o desenvolvimento de lesão renal aguda associada a COVID-19 são idade avançada, gênero masculino, diabetes, obesidade, histórico de doença renal e história de tabagismo (PECLY et al., 2021).

Além das manifestações descritas, o SARS-COV-2 pode desencadear manifestações relacionadas ao trato gastrointestinal, como perda de apetite, diarreia, vômitos, náusea e dor abdominal. As alterações gastrointestinais estão relacionadas à presença dos receptores ECA-2 neste

tecido, o que leva a proliferação viral neste ambiente. Além disso, alterações de microbiota intestinal, hipóxia das alças intestinais e liberação de citocinas inflamatórias no intestino delgado, também levam às manifestações clínicas. Estudos apontam que até 17% dos pacientes com SARS-COV-2 podem ter sintomas gastrintestinais (MORAIS et al., 2021).

Um dos fatores de risco para desenvolvimento das formas graves de COVID-19 é a idade avançada. A figura 2 demonstra a relação da idade com as gravidade e sintomas da doença. A imunosenescência e menor contagem de linfócitos T CD4 são fatores significantes associados à admissão na UTI. O menor número de células associadas a exaustão celular, podem contribuir positivamente para a formação da tempestade de citocinas e maior injúria tecidual desses pacientes (SILVA et al., 2021).

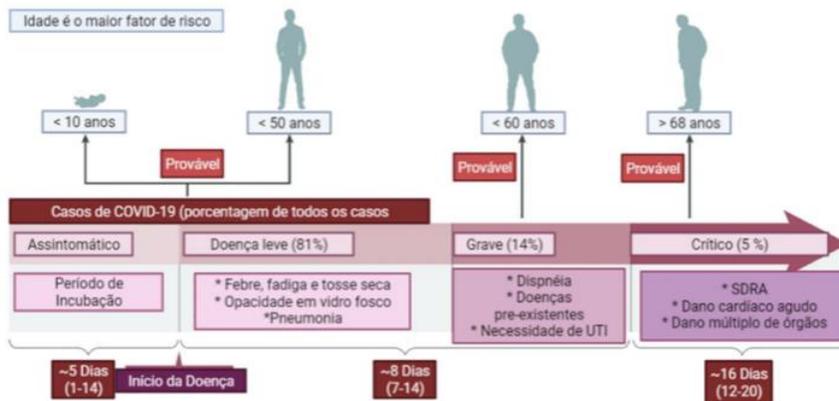


Figura 2 - Sintomas da COVID-19: Comumente pacientes infectados apresentam febre, tosse seca e fadiga e dispneia. Normalmente o quadro clínico de adultos e crianças evolui de forma assintomática, todavia, pessoas acima dos 60 anos e/ou com comorbidades aumentam as chances de desenvolver um pior prognóstico. Adaptado de Hu et al., (2021).

CONCLUSÃO

A infecção pelo SARS-COV-2 foi o maior problema de saúde pública dos últimos séculos com importante impacto mundial nos sistemas de saúde e socioeconômicos. É uma doença com elevada transmissibilidade e pode afetar gravemente indivíduos, especialmente os com idade mais avançada. A elucidação no decorrer dos últimos anos acerca da fisiopatologia e

participação da resposta imune nas formas sistêmicas da doença contribuem para o manejo mais eficiente dos pacientes acometidos e garante a compreensão da evolução da doença.

REFERÊNCIAS

1. AHMAD T, Chaudhuri R, Joshi MC, Almatroudi A, Rahmani AH, Ali SM. COVID-19: The Emerging Immunopathological Determinants for Recovery or Death. *Front Microbiol.* 2020;11:588409. Published 2020 Dec 1. doi:10.3389/fmicb.2020.588409
2. AZKUR AK, Akdis M, Azkur D, et al. Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. *Allergy.* 2020;75(7):1564-1581. doi:10.1111/all.14364
3. BRANDÃO, S.C.S. Papel do endotélio na COVID-19. DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200643>
4. BOGOCH II, Watts A, Thomas-Bachli A, Huber C, Kraemer MUG, Khan K. Pneumonia of unknown aetiology in Wuhan, China: potential for international spread via commercial air travel. *J Travel Med.* 2020 Mar 13;27(2):taaa008. doi: 10.1093/jtm/taaa008. PMID: 31943059; PMCID: PMC7107534.
5. HARRISON AG, Lin T, Wang P. Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis. *Trends Immunol.* 2020;41(12):1100-1115. doi:10.1016/j.it.2020.10.004
6. HU, B., Guo, H., Zhou, P. et al. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol* 19, 141–154 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41579-020-00459-7>
7. JACKSON CB, Farzan M, Chen B, Choe H. Mechanisms of SARS-CoV-2 entry into cells. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2022;23(1):3-20. doi:10.1038/s41580-021-00418-x
8. KIM, J. S., Lee, J. Y., Yang, J. W., Lee, K. H., Effenberger, M., Szpirt, W., Kronbichler, A., & Shin, J. (2021). Immunopathogenesis and treatment of

- cytokine storm in COVID-19. *Theranostics*. 11(1), 316-329. <http://dx.doi.org/10.7150/thno.49713>.
9. LIMA, A. C. C. de ., Silva, I. C. P. da ., Zamo, K. S. ., & Gimenez, G. S. . (2022). Covid-19 e tromboembolismo pulmonar: revisão de mecanismos fisiopatológicos. *Revista Ibero-Americana De Humanidades, Ciências E Educação*, 8(11), 2894–2906. <https://doi.org/10.51891/rease.v8i11.7897>
 10. MORAIS, L. et al. COVID-19 e o trato gastrointestinal: fisiopatologia e evolução clínica dos pacientes. *Brazilian Journal of Health Review*, Curitiba, v.4, n.2, p. 4556-4569 mar./apr. 2021
 11. NASAB EM, Aghajani H, Makoei RH, Athari SS. COVID-19's immunopathology and cardiovascular diseases. *J Investig Med*. 2023;71(2):71-80. doi:10.1177/10815589221141841
 12. NOGUEIRA, J. V. D., & da SILVA, C. M. (2020). Conhecendo a origem do SARS-COV-2 (COVID 19). *Revista Saúde e Meio Ambiente – Resma*. 11(2), 15-124. <https://periodicos.ufms.br/index.php/sameamb/article/view/10321>.
 13. PECLY, I. M. Uma revisão da Covid-19 e lesão renal aguda: da fisiopatologia aos resultados clínicos. Artigo de Revisão • Braz. J. Nephrol. 43 (4) • Oct-Dec 2021 <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2020-0204>
 14. SALES, P. H. et al. Aspectos fisiopatológicos envolvidos na sintomatologia da COVID-19 e suas consequências: uma revisão bibliográfica de literatura . *Research, Society and Development*, v. 11, n. 13, e238111335441, 2022 DOI: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v11i13.35441>
 15. SILVA, C. C. et al. (2021). Covid-19: Aspectos da origem, fisiopatologia, imunologia e tratamento - uma revisão narrativa. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, 13(3), e6542. <https://doi.org/10.25248/reas.e6542.2021>

16. SILVA MJA, Ribeiro LR, Gouveia MIM, et al. Hyperinflammatory Response in COVID-19: A Systematic Review. *Viruses*. 2023;15(2):553. Published 2023 Feb 16. doi:10.3390/v15020553
17. WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). 2023. In: Update 95 - SARS: Chronology of a serial killer. WHO; 2003. Disponível em: <https://www.who.int/csr/don/archive/year/2003/en/> . Acessado em 30 de março de 2023.