

ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS DA COVID-19 EM HUMANOS

Adriano de Oliveira Torres Carrasco¹, Meire Christina Seki², Rubia Mitalli Tomacheuski³,
Barbara Cristina Mazzucatto^{4*}

¹Médico Veterinário, Professor Associado, Universidade Estadual do Centro-Oeste (UNICENTRO – PR)

²Médica Veterinária, Professora Adjunta, Universidade Estadual do Centro-Oeste (UNICENTRO – PR)

³Médica Veterinária, Doutoranda Capes-Print, Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (UNESP), Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB) – SP

⁴Médica Veterinária, Professora Associada, Universidade Estadual de Maringá (UEM) Campus Umuarama – PR

* Autora para correspondência: Universidade Estadual de Maringá – CAU – Fazenda; Departamento de Medicina Veterinária; Endereço: Estrada da Paca, s/n, Bairro Jardim São Cristóvão, Umuarama – PR, CEP 87507-190; (44) 36219457; e-mail: mazzucattobarbara@gmail.com

DOI: 10.4025/rcvsp.v7i1.55498

RESUMO

Em dezembro de 2019 iniciou-se a maior epidemia associada a um Coronavírus já descrita, a SARS-CoV-2 (mais conhecida como COVID-19, ou Coronavirus Disease/2019). O primeiro foco foi na província de Hubei, na China, e desde então já se espalhou por todo o mundo, atingindo, até abril de 2020, quase 2,8 milhões de pessoas e aproximadamente 193 mil óbitos em todo o mundo. O agente causa distúrbios respiratórios, hemodinâmicos, digestórios e inflamatórios, podendo levar a óbito, qualquer indivíduo, embora a taxa de letalidade seja maior em indivíduos acima de 60 anos e com alguma comorbidade, como diabetes ou problemas cardíacos prévios. O presente estudo descreve a patogenia do agente e as lesões anatomopatológicas promovidas pela COVID-19 em humanos.

Palavras-chave: coronavírus, pneumonia, viremia, inflamação, saúde única

INTRODUÇÃO

A disseminação do SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2) iniciou-se em dezembro de 2019, e é a maior epidemia associada a um Coronavírus, já descrita (COVID-19 - Coronavirus Disease/2019). Seu primeiro foco foi na província de Hubei, na China, e desde então já se espalhou por todo o mundo e, até abril/2020, já atingiu mais de 2,8 milhões de pessoas, causando o óbito em aproximadamente 193 mil pessoas em todo o mundo. (OMS, 2020; PINTO et al., 2020).

A patogenia da COVID-19 em humanos não está completamente desvendada. Alguns pacientes apresentam sintomas moderados da doença, outros têm sinais mais acentuados e vêm a óbito em decorrência de múltiplas complicações em diferentes órgãos (LIN et al., 2020).

Entre os coronavírus que podem causar doenças em humanos, três são mais importantes. Além do SARS-CoV-2, há o SARS-CoV (descoberto em 2002, responsável pela síndrome respiratória aguda grave) e o Mers-CoV (descoberto em 2012, que causou a síndrome respiratória do Oriente Médio) (ZHENG, 2020)

O objetivo deste trabalho é analisar os tipos de lesões celulares e o mecanismo pelo qual o coronavírus age nas células.

DESENVOLVIMENTO

O Corononavirus, pertence à família *Coronaviridae*, subfamília *Orthocoronaviridae*, dividido nos gêneros: *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gammacornavirus* e *Deltacoronavirus*. No gênero *Alphacoronavirus* estão descritos os Coronavirus Canino (Entérico) e o Coronavirus Felino (Peritonite Infecciosa Felina). (JAIMES et al., 2020).

No Gênero *Betacoronavirus* são descritos os agentes da Síndrome Aguda Respiratória Severa causada por Coronavirus – SARS-CoV (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus); Síndrome Respiratória do Oriente Médio causada por Coronavirus- MERS-CoV (Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus) e mais recentemente, a SARS-CoV-2, ou mais conhecida como COVID-19 (Coronavirus Disease 2019). Os *Betacoronavirus*, tem ainda outros vírus que afetam os seres humanos, morcegos e animais e, enquanto o MERS-CoV possui seu genoma relativamente estável, os demais componentes deste gênero, possuem uma alta taxa de mutação e de recombinação. (JAIMES et al., 2020). Desta forma, existem algumas evidências que direcionem a origem do COVID-19 em uma recombinação de um Coronavirus de Morcegos. Para que ocorra contaminação de humanos, usualmente é necessária uma recombinação, com a passagem do vírus em outra espécie animal. No caso da COVID-19, a grande suspeita é que esta passagem tenha ocorrido em Pangolin (*Manis javanica*), mas não é descartada a participação de outras espécies animais, como serpentes e aves (LUAN et al., 2020; JAIMES et al., 2020; HUYNH et al., 2012).

A maioria dos pacientes que morreram em decorrência do COVID-19 apresentaram comorbidades como hipertensão, diabetes e doença crônica obstrutiva pulmonar. Nesses indivíduos, quando comparados aos que não possuem essas doenças, há um aumento da atividade do gene responsável pela produção da Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ECA2), identificada como fator facilitador da entrada do vírus nas células ((PINTO et al., 2020). Dentre as células alvo, estão descritas células alveolares tipo II, células do miocárdio, íleo rins e esôfago, além de células epiteliais da bexiga. (LUAN et al., 2020; JAIMES et al., 2020; HUYNH et al., 2012). Tendo em vista que este receptor da ECA2 seja funcionalmente similar entre os mamíferos, infere-se a habilidade do COVID-19 infectar outras espécies, embora este fato ainda não tenha sido comprovado em definitivo (LUAN et al., 2020).

Sabe-se que ocorrem dois processos inter-relacionados, o efeito citopático do vírus nas células do hospedeiro em estágios mais precoces e a resposta inflamatória exacerbada que ocorre mais tardiamente. Fenotipicamente, esses dois processos são responsáveis por 3 estágios distintos (levando-se em conta os sintomas, os achados clínicos e a resposta ao tratamento). É importante estabelecer que nem todos os pacientes passam por esses estágios obrigatoriamente. No primeiro estágio ocorre a ação direta dos vírus nas células desencadeando sinais clínicos leves, como tosse, febre, astenia, cefaleia, mialgia, linfopenia e neutrofilia; no segundo estágio, ou fase pulmonar, há a diminuição da viremia e aumento da cascata inflamatória, gerando lesões teciduais e dispneia, assim como agravamento da linfopenia e elevação de transaminases, podendo haver ou não hipóxia associada; no terceiro estágio, ocorre a fase hiperinflamatória, com manifestações sistêmicas severas e agravamento do quadro pulmonar (SIDDIQI and MEHRA, 2020).

A fase hiperinflamatória, também conhecida como Síndrome da Liberação de Ciroquinas ou “Tempestade de Citocinas” (Cytokine Release Syndrome – CRS; Cytokine Storm) pode estar relacionada às síndromes hemofagocíticas, ou linfocitose hemofagocítica (LHH), que ocorrem quando as células NK (natural killer) e os linfócitos T citotóxicos não eliminam os macrófagos ativados, aumentando dessa forma a produção de citocinas pró-inflamatórias (MEHTA et al., 2020). Esta síndrome não é exclusiva do COVID-19, já sendo descrita em

outros tipos de infecções virais, bacterianas ou mesmo por ação de toxinas e pode gerar no hospedeiro quadros de fragilidade vascular, toxicidade tecidual, edema, choque, culminando em falência múltipla de órgãos (ZHOU et al., 2020). Em adultos, a LHH é comumente desencadeada por doenças virais, e ocorre em 3,7 a 4,3% dos casos de sepse (JANKA and LEHMBERG, 2014).

MEHTA et al. (2020) relatam que alguns pacientes com o quadro mais severo da doença possuem evidências de “tempestade de citocinas”, ou hipercitocinemia, que ativa a linfohistiocitose hemofagocítica, sendo este um dos fatores importantes de mortalidade em humanos. As principais citocinas identificadas nesses pacientes foram: interleucinas (IL) 2 e 7, fator estimulador de colônias de granulócitos, proteína 10 induzível pelo interferon- γ , proteína 1 monócito-quimiotática, proteína inflamatória de macrófago 1- α e fator de necrose tumoral alfa. Os autores defendem que as alterações laboratoriais observadas na LHH devem ser rastreadas para que se conheça o fenótipo da COVID-19.

Os sinais cardiais da LHH incluem febre persistente, hiperferritinemia e em 50% dos casos, envolvimento respiratório, como a Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA), a principal causa de óbitos em humanos. Em casos graves, foi observada uma redução significativa de Linfócitos T (Principalmente CD8+), além do acréscimo de IL-6, IL-10, IL-2 e IFN- μ no sangue periférico. Após a recuperação dos pacientes, os níveis voltaram a seus valores normais. (ZHOU et al., 2020)

A COVID-19 também pode predispor o paciente à formação de trombos, arteriais e venosos, devido ao excessivo processo inflamatório, ativação plaquetária, disfunção endotelial e estase sanguínea, desencadeando em alguns casos a coagulação intravascular disseminada, com graves implicações sistêmicas. (BIKDELI et al., 2020)

O CDC, baseado em informações sobre a COVID-19, lançou um guia de colheita post mortem e envio de material proveniente de cadáveres suspeitos de terem a doença ou com diagnóstico confirmado. A autópsia deve ser realizada em laboratórios com isolamento de agentes transmitidos pelo ar, o que não existe no Brasil. (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2020)

No pulmão de dois pacientes submetidos à lobectomia pulmonar devido a presença de adenocarcinoma, e que posteriormente foram confirmados como portadores do SARS-CoV-2, foram observadas algumas alterações microscópicas, como edema, exsudato proteico, hiperplasia de pneumócitos, infiltrado inflamatório irregular e células gigantes multinucleadas. Nenhum dos pacientes manifestou sinais de pneumonia até a data da cirurgia, o que representa que esses são achados microscópicos de fases iniciais da COVID-19. Esses são importantes achados, pois não têm sido realizadas autópsias em vítimas dessa doença, em decorrência da segurança da equipe médica (TIAN et al., 2020).

No Brasil, estudos preliminares de exames *post mortem* em indivíduos que morreram por COVID-19 foram realizados e confirmaram lesões severas nos pulmões. Esses exames ocorreram por imagens de tomografia computadorizada e ultrassom para guiar a punção por agulha de alguns órgãos (pulmões, rins, fígado, baço e coração). Não houve abertura do cadáver nesses casos, visando a segurança da equipe que realizou o procedimento. As amostras de tecido mostraram intensa descamação epitelial de alvéolos, danos crônicos nos rins e coração decorrentes da hipertensão arterial e isquemia cardíaca, lesões hepáticas associadas ao diabetes e lesões agudas por sepse. (ZORZETTO, 2020)

CONCLUSÕES

O SARS-CoV-2 é um vírus emergente, sendo as principais reações do paciente relacionadas à inflamação exuberante e hipercoagulabilidade, levando a óbito alguns indivíduos

por insuficiência sistêmica aguda. Uma melhor compreensão desta patogenia, principalmente no que diz respeito dos mecanismos relacionados a esta resposta imunológica exacerbada, que é um dos principais fatores de óbito, possibilitará a tentativa da adoção de medidas terapêuticas capazes de modular esta resposta imune e desta forma, mitigar os efeitos deletérios no paciente, aumentando a taxa de sucesso do tratamento.

REFERÊNCIAS

- BIKDELI, B.; MADHAVAN, M.V.; JIMENEZ, D.; CHUICH, T.; DREYFUS, I.; DRIGGIN, E.; NIGOGHOSSIAN, C.; AGENO, W.; MADJID, M.; GUO, Y.; TANG, L.V.; HU, Y.; GIRI, J.; CUSHMAN, M.; QUÉRÉ, I.; DIMAKAKOS, E.P.; GIBSON, C.M.; LIPPI, G.; FAVALORO, E.J.; FAREED J.; CAPRINI J.A., TAFUR A.J., BURTON J.R., FRANCESE D.P., WANG E.Y., FALANGA A., MCLINTOCK, C., HUNT, B.J., SPYROPOULOS A.C., BARNES G.D., EIKELBOOM J.W., WEINBERG I., SCHULMAN S., CARRIER M.; PIAZZA, G.; BECKMAN, J.A.; STEG, P.G.; STONE, G.W.; ROSENKRANZ, S.; GOLDBERGER, S.Z.; PARIKH, S.A.; MONREAL, M.; KRUMHOLZ, H.M.; KONSTANTINIDES, S.V.; WEITZ, J.I.; LIP G.Y.H. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-up. *Journal of American College of Cardiology*. 2020 Apr 15. pii: S0735-1097(20)35008-7. doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.031.
- CDC (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION), Collection and Submission of Postmortem Specimens from Deceased Persons with Known or Suspected COVID-19, March 2020 (Interim Guidance), <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/guidance-postmortem-specimens.html>, acesso em 16 de abril de 2020.
- HUYNH, J.; LI, S.; YOUNT, B.; SMITH, A.; STURGES, L.; OLSEN, J.C.; NAGEL, J.; JOHNSON, J.B.; AGNIHOTHRAM, S.; GATES, J.E.; FRIEMAN, M.B.; BARIC, R.S.; DONALDSON, E.F. Evidence supporting a Zoonotic Origin of human coronavirus strain NL63 (2012) *Journal of Virology*, 86 (23), pp. 12816-12825.
- JAIMES, J. A.; ANDRÉ, N. M.; CHAPPIE, J. S.; MILLET, J. K.; WHITTAKER, G. R. Phylogenetic Analysis and Structural Modeling of SARS-CoV-2 Spike Protein Reveals an Evolutionary Distinct and Proteolytically Sensitive Activation Loop. *Journal of Molecular Biology*, <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2020.04.009>
- JANKA, G. E. e LEHMBERG, K. Hemophagocytic syndromes – An update. *Blood Reviews*, v. 28, n.4, p135-142, 2014.
- LIN L.; LU L.; CAO W.; LI T. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection--a review of immune changes in patients with viral pneumonia. *Emerging Microbes & Infections*. 2020:1-14
- LUAN, J.; LU, Y.; JIN, X.; ZHANG, L. Spike protein recognition of mammalian ACE2 predicts the host range and an optimized ACE2 for SARS-CoV-2 infection *Biochemical and Biophysical Research Communications* 526 (2020) 165e1699

MEHTA P.; MCAULEY D.F.; BROWN M.; SANCHEZ E.; TATTERSALL R.S.; MANSON J.J. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. Lancet. March, 13, 2020. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)

OMS Organização Mundial de Saúde https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200426-sitrep-97-covid-19.pdf?sfvrsn=d1c3e800_6 , acesso em 26 de abril de 2020.

PINTO, B. G. G.; OLIVEIRA, A. E. R.; SINGH, Y.; JIMENEZ, L.; GONCALVES, A. N. A.; OGAVA, R. L.T.; CREIGHTON, R.; PERON, J. P. S.; NAKAYA, H. I. ACE2 Expression is Increased in the Lungs of Patients with Comorbidities Associated with Severe COVID-19
doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.21.20040261> acesso em 16/04/2020

SIDDIQI, H. K. E MEHRA, M. R. COVID-19 Illness in Native and Immunosuppressed States: A Clinical-Therapeutic Staging Proposal, Journal of Heart and Lung Transplantation (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.healun.2020.03.012>

TIAN S.; HU W.; NIU L.; LIU H.; XU H.; XIAO S.Y. Pulmonary pathology of early phase 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia in two patients with lung cancer. J Thorac Oncol 2020; published online Feb 28. DOI:10.1016/j.jtho.2020.02.010.

ZHENG, J. SARS-CoV-2: an Emerging Coronavirus That Causes a Global Threat. International Journal of Biological Sciences. 2020; 16(10):1678-1685 Published online 2020 Mar 15. doi: [10.7150/ijbs.45053](https://doi.org/10.7150/ijbs.45053) Acesso em 16 de abril de 2020.

ZHOU, G.; CHEN, S.; CHEN, Z. Advances in COVID-19: the virus, the pathogenesis, and evidence-based control and therapeutic strategies. Front. Med. <https://doi.org/10.1007/s11684-020-0773-x> 2020

ZORZETTO, R. Os danos do coronavírus <https://revistapesquisa.fapesp.br/2020/04/01/os-danos-do-coronavirus/>, acesso em 16/04/2020