

Patogênese da COVID 19: racionalidade da patologia humana no entendimento e na tomada de decisão clínica

George Mariane Soares Santana

A COVID-19 caracteriza-se como uma emergência de saúde pública de interesse internacional. O grupo de estudo sobre coronavírus do comitê internacional de taxonomia de vírus nomeou o agente etiológico como coronavírus 2 (SARS-CoV-2) e o relacionou com uma grave síndrome respiratória aguda.

O SARS-CoV-2 é um coronavírus do Cluster -coronavírus, pertencente ao subgênero botulínico de *Coronaviridae*. Determina ampla resposta inflamatória em padrão semelhante a uma infecção pulmonar de etiologia bacteriana. O nome da doença COVID-19 (*Coronavirus infectious diseases*) foi atribuído no ano de 2019, derivando sua nomenclatura. É a terceira doença conhecida por coronavírus zoonótico após a SARS e a síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS) (PENGFEI et al. 2020).

Recentemente, pesquisadores demonstraram uma homologia de 79,5% da sequência gênica entre SARS-CoV-2 e SARS-CoV de morcego, fortalecendo a ideia da origem filogenética desse vírus como hospedeiro primário. O SARS-CoV-2 é um organismo viral de grande letalidade e substancial capacidade de transmissão, verificou-se que o número de infecções até o momento já excedeu ao surto de SARS na China em 2002 e agora toma proporções pandêmicas, não respeitando limites geográficos e faz com que organismos mundiais se posicionem em tomar medidas de controle para mitigação do colapso dos seus sistemas de saúde. (ZHU *et al.*, 2019).

A patogenia da COVID-19 tem sua história natural da doença em construção, pelo fato de fazer parte da realidade mundial há sete meses. Uma perspectiva de entendimento, fundamenta-se no estudo da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2), sendo um potencial receptor para SARS-CoV-2. No pulmão humano normal, a ECA2 é uma proteína de superfície expressa em células epiteliais alveolares tipo I e II. Sabe-se que a expressão de ECA2 nas células alveolares do tipo II é de 83%. O fenótipo de ECA2 em asiáticos revela presença maior em homens do que em mulheres, e mais em brancos do que em afro-americanos (ZHAO *et al.*, 2020).

A ligação de SARS-CoV-2 ao ECA2 eleva a sua expressão, provocando injúria tecidual por mediadores inflamatórios e determinando edema, que é um deflagrador da

sensação de afogamento com redução de absorção de oxigênio para o indivíduo. Esse mecanismo provoca um amplo espectro clínico, no qual as manifestações não são patognomônicas, ou seja, não existem sinais e sintomas específicos que norteiam o diagnóstico. (ZHAO *et al.*, 2020).

No estudo de Huang *et al.* (2020) foi constatado que 98% dos pacientes tinham febre, sendo 78% com níveis $>38^{\circ}\text{C}$; 76% manifestavam tosse seca, o que justifica a dificuldade respiratória. Desses, 55% apresentaram dispneia, demonstrando um sinalizador para necessidade de suporte no serviço hospitalar. O sintoma de mialgia foi apresentado por 44% deles, dor muscular associada à fadiga e astenia - cansaço extremo com prostração e prejuízo para as atividades da vida diária (AVDs) (WANG *et al.*, 2020).

Esses dados corroboram com a clínica apresentada em pacientes no Brasil, pelos registros da própria evolução da história natural da doença. Adicionalmente, notifica-se a ocorrência de cefaleia holocraniana (envolve a cabeça toda) de caráter intenso, anosmia (ausência de percepção olfativa), ageusia (ausência de percepção gustativa) e faringite. Para além desses sinais e sintomas descritos, mesmo compreendendo que o coronavírus tem tropismo para mucosa respiratória, há também a evidência de comprometimento do trato gastrointestinal, por meio de quadros de diarreia (BRASIL, 2020).

A partir da percepção de que esse vírus determina no organismo um grande espectro de manifestações clínicas, considera-se a individualidade da resposta imunológica do paciente. Assim, a patologia humana trabalha na observação da história natural da doença, atentando-se para os complicadores clínicos e o desenvolvimento de formas clínicas mais graves. As doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) sem controle (hipertensão, diabetes, obesidade, nefropatias, onco patologias, cardiopatias, doença broncopulmonar obstrutiva crônica - DBPOC); as imunopatologias (Doença de Crohn, colite ulcerativa, púrpura trombocitopênica idiopática); as hemato hemoglobinopatias (anemia falciforme, porfiria); os transplantados e os usuários de drogas imunossupressoras; pessoas que vivem com HIV/AIDS, sem controle adequado da carga viral, são condições que deflagram extrema preocupação, pelos possíveis agravos, caso os pacientes sejam infectados pelo SARS-CoV-2, em virtude da fragilidade imunológica. Além dessas patologias, o envelhecimento da população mundial é um determinante para o desenvolvimento de formas mais comprometedoras,

pois nessa etapa da vida já existem perdas fisiológicas importantes, como uma menor capacidade de oxigenação e de nutrição (BRASIL, 2020).

O comportamento biológico da infecção por SARS-CoV-2 reproduz os efeitos de uma resposta imune inflamatória aguda com elevações de citocinas: TNF- (fator de necrose tumoral-alfa), IL-1 (Interleucina-1), IL-6 (Interleucina -6), IL-8 (Interleucina-8), além de outros mediadores inflamatórios: NO (óxido nítrico), FAP (fator ativador de plaqueta), eicosanoides (prostaglandinas, tromboxanos, prostaciclina, bradicininas, leucotrienos), todos em quantidades diversas. (GOLDMAN *et al.*, 2005).

Os mediadores em baixa concentração geram uma resposta inflamatória aguda local, fazendo com que os monócitos se diferenciam em macrófagos; ocorre uma maior expressão de moléculas de adesão no endotélio vascular, aumentando a presença de receptores em leucócitos, com transmigração para o sítio inflamatório, além da ativação de moléculas complemento (C3a e C5a). Os pacientes com esse perfil serão assintomáticos, o que caracteriza, epidemiologicamente, 80 % dos infectados, cuja evolução esperada é a cura espontânea (COTRAN *et al.*, 2000).

Os mediadores em moderada concentração geram uma resposta inflamatória sistêmica com febre por elevação de IL-1, IL-6 e TNF-, que ultrapassa a barreira hematoencefálica e cria uma instabilidade no sistema termorregulador no hipotálamo. Essas mesmas citocinas agem nos hepatócitos, produzindo PCR (proteína C reativa). Potencialmente, estes pacientes evoluem para alteração respiratória e sinalizam a necessidade de avaliação da perfusão de oxigênio nos tecidos com uso de um oxímetro. Na detecção de saturação > 90% requer observação e teste terapêutico com oxigenoterapia por pressão positiva, via cateter nasal ou máscara respiratória de Venturi. Nessa circunstância, faz-se necessário adotar os procedimentos de testagem na racionalidade da escolha do melhor teste imune, que avaliem as concentrações de IgM e IgG, a partir de duas semanas do início dos sinais e sintomas e o teste molecular PCR (reação de polimerase em cadeia), que detecta partículas virais em dias iniciais do evento de doença (COTRAN *et al.*, 2000).

Os mediadores em elevada concentração geram maior morbimortalidade, pois comprometem órgãos vitais, requerendo hospitalização em unidade de terapia intensiva (UTI). Sabe-se por *guidelines* da China que a introdução de uma ventilação extracorpórea precoce amplia o sucesso terapêutico para os pacientes e este método é requerido por até três semanas seguidas.

A elevação de NO determina no sistema cardiovascular uma redução do débito cardíaco, secundário à vasodilatação e redução da resistência vascular periférica, reduzindo a força de cisalhamento intravascular. Esse quadro determina um *status* séptico com pele fria e pegajosa, sensação de morte iminente, taquisfigmia (aumento da percepção da frequência cardíaca periférica), com descompensação cardíaca grave.

O baixo débito cardíaco repercute em falência cardiorrenal e a taxa de filtração glomerular (TFG) fica comprometida, necessitando monitorização da função renal, mensuração dos níveis de creatinina, uréia e ácido úrico para tomada de decisão de um suporte dialítico.

Com vasos distendidos, as plaquetas se chocam entre si e na parede do endotélio, desencadeando uma coagulação intravascular disseminada (CID), evento trombótico que pode gerar deslocamento embólico para circulação sistêmica, a citar o tromboembolismo encefálico. Quando a CID envolve exclusivamente vasos capilares pulmonares, esse paciente tem como desfecho clínico uma síndrome de angústia respiratória aguda (SARA) e seu êxito letal amplia (BRASILEIRO *et al.*, 2000).

Adicionalmente, foi demonstrado em estudos Chineses que 25% dos pacientes infectados tinham leucopenia, 63% linfocitopenia, 37% níveis elevados de TGO/AST, 12% quadro de miocardite, com elevação significativa do nível de troponina. Do ponto de vista imaginológico, a tomografia computadorizada (TC) marcou alteração em vidro fosco, com presença de *spots* pneumônicos em 100%, confirmando quadro de pneumonia grave com evolução para êxito letal, requerendo, então, o monitoramento desses parâmetros (WANG *et al.*, 2020).

Destarte, concluímos que a capacidade mutagênica viral do SARS-Cov-2 pode ter levado a singularidade da manifestação clínica na população brasileira. Estudos de seguimento devem ser realizados, para avaliar a ocorrência desses sinais e sintomas em pessoas infectadas, a fim de construir um *score* clínico da COVID-19 na realidade brasileira e gerar assertividade nas tomadas de decisão clínica.

Compreende-se que a percepção semiológica adequada é o instrumento de maior valor nesse momento, uma vez que os tratamentos disponíveis são sintomáticos e os farmacoterápicos específicos ainda são incipientes. Surgem combinações de antibióticos macrolídeos como a Azitromicina associado a Corticoides e agora recentemente o FDA autoriza o uso de Remdesivir® nas formas graves da COVID-19 em pacientes nos EUA, além da infusão de plasma de convalescença como imunoterapia, somado, ainda,

todos os tratamentos por uso compassivo pela ausência de alternativas recomendadas pela Organização Mundial da Saúde (OMS).

Logo, fazem-se necessários ensaios clínicos randomizados robustos para compreender os parâmetros imunes, visto que nem todos podem ser mensurados na clínica, até que o imunobiológico possa ser elaborado com segurança e seja garantida a vacinação equânime da população mundial.

Referências

BRASIL, Ministério da Saúde. *Painel Coronavírus Brasil*. Disponível em: <https://coronavirus.saude.gov.br/>. Acesso em: 5 maio 2020.

BRASILEIRO FILHO, Geraldo. *Patologia geral*. 9. ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016, 1556 p.

COTRAN, Robbins *et al.* *Patologia estrutural e funcional*. 9. ed., Rio de Janeiro: Elsevier, 2017, 896 p.

GOLDMAN, Lee; DENNIS, Ausiello. *Tratado de medicina interna*. 22° ed. 2 v. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005, 2926 p.

HUANG Chaolin, WANG Yeming, LI Xingwang REN, Lili, ZHAO, Jianping, HO, Yi. *Clinical features of patients infected with novel coronavirus in Wuhan, China*. *Lancet*, v. 395, p: 497-506, Feb 2020. Disponível em: <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S0140-6736%2820%2930183-5>. Acesso em: 8 maio 2020.

LI Qun, GUAN Xuhua, WU Peng, *et al.* *Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia*. *N Engl J Med*, v. 382, n. 13, p: 1199-1207, Mar 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31995857/>. Acesso em: 8 maio 2020.

PENGFEI Sun, XIAOSHENG Lu, CHAO Xu, WENJUAN Sun, BO Pan. *Understanding of COVID-19 based on current evidence*. *J. Medical Virol.*, 92, p:548-551, 2020. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/jmv.25722>. Acesso em: 5 maio 2020.

ZHAO Yu, ZHAO Zixian, WANG Yugia, ZHOU, Yeuqing, MA, Yu, ZUO, Wei. *Single-cell RNA expression profiling of ACE2, the putative receptor of Wuhan 2019-nCov*. *bioRxiv*. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1101/2020.01.26.919985>. Acesso em: 5 maio 2020

ZHU Na, ZHANG Dingyu, WANG Wenling, *et al.* *a novel coronavirus from patients with pneumonia in China.* 2019. N Engl J Med. 2020;382:727-733. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>. Acesso em: 5 maio 2020

WANG Weier, TANG Jianming, WEI Fangqiang. *Updated understanding of the outbreak of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in Wuhan, China.* J Med Virol. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/jmv.25689>. Acesso em: 05 maio 2020.