

## ARTIGO DE REVISÃO

# Entendendo mais sobre a patologia da COVID-19 desencadeada pela infecção do vírus respiratório SARS-CoV-2: uma revisão da literatura

*Understanding more about the pathology of COVID-19 triggered by the infection of a respiratory virus SARS-CoV-2: a literature review*

*Comprender más sobre la patología de COVID-19 desencadenada por la infección del virus respiratorio SARS-CoV-2: una revisión de la literatura*

Ariane Teixeira Volpato,<sup>1</sup> Elisa Mileni de Sá Gomes,<sup>2</sup> Emmanuelle Tavares Cunha,<sup>2</sup> Haliny Matos Vilaça,<sup>1</sup> Larissa Barroso Mayrink,<sup>2</sup> Larissa Veloso Hilarino,<sup>2</sup> Márcia Regina de Assis Guimarães,<sup>1</sup> Taynah Regianni Furtado Pereira,<sup>2</sup> Marcos Paulo Guimarães,<sup>2</sup> Patryk Marques da Silva Rosa,<sup>2</sup> Ana Luiza Ribeiro Campos,<sup>2</sup> Bruna Oliveira Cândido,<sup>1</sup> Isabela Lima de Oliveira,<sup>1</sup> Gabriel Henrique Vasconcelos Nascimento,<sup>1</sup> Nayara Bruna Germano,<sup>1</sup> Rafael Lucas Cecílio Mendes,<sup>2</sup> André Luiz Alvim.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centro Universitário UNA, Contagem, MG, Brasil.

<sup>2</sup>Centro Universitário de Belo Horizonte, UniBH, MG, Brasil.

Recebido em: 09/10/2020

Aceito em: 22/10/2020

Disponível online: 22/10/2020

Autor correspondente:

Bruna Oliveira Cândido

brunaoliveiracandido@gmail.com

## RESUMO

**Objetivo:** Analisar como a literatura científica descreve a fisiopatologia da COVID-19. **Método:** Trata-se de uma revisão narrativa realizada no período de fevereiro a julho de 2020. Para a produção do presente artigo procurou-se evidências nas bases de dados Medline/Pubmed e Google Acadêmico. **Resultados:** Os artigos evidenciaram que o SARS-CoV-2 infecta as células epiteliais das vias aéreas, iniciando uma inflamação localizada, com ativação endotelial, dano tecidual e a liberação desordenada de citocinas. O curso clínico da infecção pelo SARS-CoV-2 pode ser dividido nas seguintes fases: fase de viremia, fase aguda e fase grave ou de recuperação. As principais complicações relatadas foram: síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), lesão pulmonar aguda, lesão renal aguda e choque. Destacam-se também sinais de acometimentos gastrointestinais e cardiovasculares. **Conclusão:** A COVID-19 tem mostrado acometimento em vários órgãos, o que culmina em uma patologia extremamente complexa e que requer muito investimento em produções científicas, haja vista que se trata

de uma enfermidade nova.

**Descritores:** COVID-19; Patogênese; Doença do Coronavírus 2019; Fisiopatologia do Coronavírus.

## ABSTRACT

**Objective:** To analyze how the scientific literature describes the pathophysiology of COVID-19. **Method:** This is a narrative review carried out from February to July 2020. For the production of this article, evidence was sought in the Medline/Pubmed and Google Scholar databases. **Results:** The articles showed that SARS-CoV-2 infects airway epithelial cells, initiating localized inflammation, with endothelial activation, tissue damage and disorderly release of cytokines. The clinical course of SARS-CoV-2 infection can be divided into the following phases: viremia phase, acute phase and severe or recovery phase. The main complications reported were: acute respiratory distress syndrome (ARDS), acute lung injury, acute kidney injury and shock. Also noteworthy are signs of gastrointestinal and cardiovascular disorders. **Conclusion:**

COVID-19 has shown involvement in several organs, which culminates in an extremely complex pathology that requires a lot of investment in scientific production, given that it is a new disease.

**Descriptors:** COVID-19- Pathogenesis; Coronavirus disease 2019 - Wuhan City; Pathophysiology of Coronavirus.

## RESUMEN

**Objetivo:** Analizar cómo la literatura científica describe la fisiopatología del COVID-19. **Método:** Se trata de una revisión narrativa realizada de febrero a julio de 2020. Para la elaboración de este artículo se buscó evidencia en las bases de datos Medline / Pubmed y Google Scholar. **Resultados:** Los artículos mostraron que el SARS-CoV-2 infecta las células epiteliales de las vías respiratorias, iniciando inflamación localizada, con activación endotelial, daño tisular y liberación desordenada de citocinas. El curso clínico de la infección por SARS-CoV-2 se puede dividir en las siguientes fases: fase de viremia, fase aguda y fase grave o de recuperación. Las principales complicaciones notificadas fueron: síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), lesión pulmonar aguda, lesión renal aguda y shock. También son dignos de mención los signos de trastornos gastrointestinales y cardiovasculares. **Conclusión:** COVID-19 ha mostrado afectación en varios órganos, lo que culmina en una patología extremadamente compleja que requiere mucha inversión en producción científica, dado que se trata de una enfermedad nueva.

**Descriptores:** COVID-19- Patogenia; Enfermedad por coronavirus 2019 - Ciudad de Wuhan; Fisiopatología del coronavirus.

## INTRODUÇÃO

Coronavírus pertence ao grupo heterogêneo de vírus de RNA de fita simples de sentido positivo, pertencentes à família *Coronaviridae* e subfamília *Coronavirinae*.<sup>1</sup> São de suma importância para a biologia, seja por sua ampla capacidade de infectar diversos vertebrados tanto por seus mecanismos de reprodução quanto suas capacidades de adaptação singulares.<sup>2</sup>

É inegável a ampla variedade de hospedeiros que essa família de vírus possui. Taxonomicamente, a subfamília *Coronavirinae* se divide em gêneros *Alphacoronaviruses* e *Beta-coronaviruses*, ambos responsáveis por infectar mamíferos, e gêneros *Gammacoronavírus* e *Deltacoronavírus*, que infectam aves, peixes e também alguns mamíferos.<sup>1,2</sup> Além da sua ampla capacidade de acometer diferentes espécies, os coronavírus acarretam quadros clínicos heterogêneos, sendo descrita repercussões em diversos órgãos e de diferentes gravidades. Esses quadros podem se estender por um amplo espectro clinicamente diferentes, que variam de casos assintomáticos e leves; como um resfriado comum, até casos fatais, como ocorreu em doenças como na Síndrome Aguda Grave pelo coronavírus (SARS – CoV) e na Síndrome respiratória do Oriente Médio pelo coronavírus (MERS - CoV), doenças que potencialmente cursam com insuficiência respiratória e morte.<sup>3-5</sup>

Outra particularidade importante desse grupo, agora em relação à genética, é o mecanismo de reprodução viral. A grande família *Coronaviridae* possui uma fita simples positiva de RNA e sua reprodução é dependente de células vivas, como qualquer vírus já descrito. Após alcançado o ambiente propício, os vírus utilizam a maquinaria da célula hospedeira para se multiplicar, por meio do acoplamento do seu material genético ao material genético do parasitado com objetivo de produzir proteínas constitucionais, enzimas e seu RNA e, enfim, gerar

novos vírus. Algumas dessas enzimas são as RNA polimerases, muito importantes para a formação do material genético dos novos vírus. Apesar de serem imprescindíveis, tais enzimas estão sujeitas a falhas, fato que torna o material genético propício à recombinação gênica e/ou alterações de bases nucleotídicas, culminando em mutações. Essa possibilidade, associada ao amplo grau de promiscuidade dessas partículas por diferentes seres vivos podem dar origem a vírus novos, como o coronavírus 2019, causador da doença do coronavírus 2019 (COVID-19), responsável por uma das maiores pandemias da história, no ano de 2020.<sup>1,2,6,7</sup>

Esse novo vírus, pertencente ao gênero dos *Betacoronavirus*, foi relatado pela primeira vez em dezembro de 2019 na cidade de Wuhan, capital de Hubei na China.<sup>8</sup> Acredita-se na origem zoonótica da doença, provavelmente por meio de morcegos, transmitido aos seres humanos por meio de hospedeiros intermediários, nessa mesma cidade.<sup>9</sup>

Essa nova doença relatada, caracteriza-se, principalmente por poder infectar o trato respiratório inferior e causar pneumonia em humanos; sendo menos grave comparada à SARS e à MERS, também alvos de pandemias mundiais nos anos de 2002 e 2012, respectivamente. Apesar de descrita como mais leve, possui um espectro de manifestações clínicas, como os outros integrantes da família, podendo cursar com quadros assintomáticos, um resfriado comum ou até mesmo gerar a síndrome da angústia respiratória aguda grave, intitulada como SARS-Cov-2, muitas vezes, fatal.<sup>3,5,8,10</sup>

Sua transmissão ocorre primariamente com contato entre secreções contaminadas com o vírus de pessoa a pessoa, especialmente por espirros, tosse e gotículas de saliva<sup>11</sup>. Possuem uma particularidade em relação aos surtos de MERS e SARS, por possuir uma capacidade de difusão muito intensa, seja pelo modo de transmissão, seja pelo maior tempo de viabilidade e permanência dos vírus. Em relação ao período de incubação, a COVID-9 varia de 4 a 14 dias, a depender da idade e do sistema imunológico do paciente. Os sintomas mais comuns são febre, tosse e fadiga, além de poder cursar com produção de escarro, hemoptise, diarreia, cefaleia, dispneia e linfopenia.<sup>1,6</sup>

Alguns pacientes possuem maior risco relativo para o desenvolvimento da forma fatal do SARS-Cov-2, entre eles pacientes imunossuprimidos, idosos, portadores de diabetes, hipertensão arterial e/ou obesidade. Apesar de poucos estudos, há algumas hipóteses para formulação de um maior risco nesse grupo de pacientes. Ainda que o mundo sofra com inúmeros prejuízos humanos, econômicos e sociais, não há nenhum medicamento ou vacina regulamentados e eficazes contra o novo coronavírus.<sup>1,3,5</sup> Objetivou-se, portanto, analisar como a literatura científica descreve a fisiopatologia da COVID-19.

## MÉTODOS

Realizou-se uma revisão narrativa da literatura, por meio do levantamento de publicações indexadas nas plataformas Medline/PubMed e Google acadêmico. A delimitação temporal incluiu os artigos elegíveis, no período de fevereiro a julho de 2020. Como estratégia de recuperação da informação científica, os seguintes descritores foram considerados: “COVID-19”, “Patogênese” e “Fisiopatologia do Coronavírus”.

Os estudos que cumpriram os critérios de inclusão foram avaliados quanto a qualidade metodológica de acordo com a Classificação de Nível de Evidência Científica do *Oxford Centre for Evidence Based Medicine*, com relação a todas as variáveis independentes avaliadas IC=0.76. Estudos considerados de baixa qualidade (inadequado ou parcialmente inadequado) foram excluídos, assim como achados duplicados.

Como critérios de exclusão, optou-se por artigos não

relacionados à temática, estudos de caso e àqueles que não estivessem disponíveis na íntegra *online*. Após avaliação dos critérios de elegibilidade e leitura fluente dos estudos, os dados foram sistematizados em quatro categorias: i) acometimentos pulmonares relacionados a COVID-19; ii) acometimentos renais relacionados a COVID-19; iii) Acometimentos gastrointestinais relacionados a COVID-19 e iv) acometimentos cardiovasculares relacionados a COVID-19 e 5) tempestade de citocinas relacionadas a COVID-19.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

### I) Acometimentos pulmonares relacionados a COVID-19

O SARS-CoV-2 infecta as células epiteliais das vias aéreas, iniciando uma inflamação localizada, com ativação endotelial, dano tecidual e a liberação desordenada de citocinas.<sup>12</sup> Ao entrar em contato com a célula hospedeira, o vírus utiliza uma proteína chamada spike (S) para se ligar ao receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2), diminuindo a expressão da ECA2 e consequentemente o metabolismo da angiotensina 2, iniciando a infecção; portanto, o ECA2 atua como uma “porta” celular para o vírus. O patógeno apresenta tropismo pelo tecido respiratório superior, fato que leva ao gotejamento faríngeo do vírus, o que pode ajudar a explicar a transmissão mais eficaz da doença.<sup>1,13,14</sup>

A ECA2 é contrarreguladora do sistema renina-angiotensina e age convertendo a angiotensina 2 em angiotensina 1-7, mantendo assim a homeostase entre essas vias em condições normais. A angiotensina 2 pode aumentar a inflamação e a morte de células nos alvéolos, que são essenciais para trazer oxigênio para o corpo, estes efeitos nocivos da angiotensina 2 são reduzidos pela ECA2. A angiotensina 1-7 possui efeitos vasodilatadores, anti-apoptóticos, anti-fibróticos e anti-proliferativos, já angiotensina 2 possui efeitos vasoconstritores, inflamatórios, fibróticos e proliferativos. Dessa forma, com a elevação da concentração de angiotensina 2, a permeabilidade e a inflamação vascular também aumentam, agravando o quadro pulmonar do paciente. É importante lembrar que os níveis de ECA2 aumentam na velhice e em comorbidades como diabetes e hipertensão arterial sistêmica, o que pode ser uma das causas do pior prognóstico neste grupo.<sup>15</sup> Vale ressaltar que o receptor de ECA2 não está restrito ao pulmão, ele também é expresso nos rins, macrófagos, tecido cardíaco, trato gastrointestinal e fígado.<sup>13</sup>

Alguns estudos demonstraram que a inoculação do vírus nas camadas superficiais das células epiteliais das vias aéreas *in vitro* provocaram efeitos citopáticos e interrupção do batimento ciliar das mesmas. Essas células, quando infectadas são capazes de ativar neutrófilos, produzindo mediadores histotóxicos, incluindo espécies reativas de oxigênio.<sup>12,16</sup> A medida que a doença avança, o SARS-CoV-2 evolui com replicação viral no trato respiratório inferior, utilizando o mecanismo transcricional das células alveolares para replicar e se distribuir pelo pulmão. Com a presença de genes facilitadores, há um aumento dos números de células afetadas ocasionando um acometimento severo da doença. A troca gasosa é mediada pelos alvéolos; entretanto, devido à infecção, ocorre falhas na integridade vascular, vazamento e aumento da permeabilidade, culminando em edema e/ou isquemia pulmonar, ativação da coagulação intravascular disseminada, hipóxia e progressão do dano pulmonar.<sup>12,14,16</sup>

A lesão pulmonar, usualmente, tem início em apenas um lobo, porém se expande rapidamente para o resto do pulmão e a medida que o parênquima pulmonar é invadido, uma inflamação intersticial grave pode ser estabelecida. Esse

achado é evidenciado nos exames de imagem, em especial na tomografia computadorizada, demonstrando opacidade pulmonar ou “padrão de vidro fosco”. Além disso, a infecção pulmonar grave causada pelo SARS-CoV-2, pode cursar com a diminuição nas trocas gasosas, levando o paciente à hipoxemia; reduzindo, assim, o suprimento de energia no metabolismo celular, aumentando a atividade anaeróbica, resultando em acidose intracelular e na formação de radicais livres. No exame histológico *post mortem* das áreas afetadas foi possível perceber dano alveolar difuso, exsudato celular fibromixóide, formação de membrana hialina e descamação de pneumócitos, demonstrando, portanto, dados indicativos de síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA).<sup>3,16</sup>

O curso clínico da infecção pelo SARS-CoV-2 pode ser dividido nas seguintes fases: fase de viremia, fase aguda e fase grave ou de recuperação. Pacientes imunocompetentes e que não possuem fatores de risco induzem respostas coordenadas e eficazes capazes de combater o vírus, sem gerar uma reação imune exacerbada. Já os pacientes que possuem fatores de risco podem progredir, se tornando um paciente grave com elevado risco de mortalidade. Esse pior prognóstico está associado a um estado hiper inflamatório com aumento significativo de citocinas inflamatórias, evento conhecido como tempestade de citocinas.<sup>3,13</sup> O elevado nível de citocinas acentuam a progressão que leva a disfunção das células epiteliais, vasodilatação do leito capilar pulmonar e inflamação. Esses distúrbios, em conjunto, contribuem para a falência de diversos órgãos e podem levar a morte em função da SDRA com insuficiência respiratória hipóxica devido à disfunção alveolar.<sup>12</sup>

Deve-se ressaltar que o tempo médio entre o aparecimento dos sintomas e a dispnéia foram de 5 dias, evolução para hospitalização 7 dias e o 8 dias para o desenvolvimento da SDRA. A disseminação viral para outros órgãos está relacionada com o agravamento do quadro clínico, acontecendo, normalmente, na segunda semana após o início da patologia, com ataque aos demais órgãos alvo que expressam a ECA2, após a dispersão do vírus para o resto do corpo através da circulação do trato respiratório. As principais complicações relatadas foram: SDRA, lesão pulmonar aguda, lesão renal aguda e choque.<sup>14,15,17</sup>

### II) Acometimentos renais relacionados a COVID-19

Nas publicações alcançadas nesta revisão, ainda não é possível esclarecer com maior precisão quais as injúrias renais sofridas por paciente contaminados pelo COVID-19 e sua incidência, estudos adicionais são necessários para melhores resultados. Pouco se sabe a respeito dos danos renais, se são causados pelo efeito citopatogênico do próprio vírus ou pela resposta inflamatória sistêmica presente. Sugere-se que os pacientes com maior carga viral possuem maior probabilidade de desenvolver infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca congestiva e lesão renal aguda.<sup>18</sup>

Os resultados de um estudo desenvolvido por Su et al., após a realização de necropsia em 26 pacientes que evoluíram a óbito por COVID-19, observou-se a presença de necrose tubular, bem como partículas do vírus no epitélio tubular e podócitos e um considerável aumento do receptor de ECA2, após imunonutrição com o anticorpo de nucleoproteína de SARS, sugerindo assim, a existência de invasão viral no tecido renal.<sup>19</sup>

Embora a Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) seja a principal manifestação clínica observada em pacientes contaminados pelo COVID-19, os comprometimentos renais estão se tornando cada vez mais frequentes, apresentando-se de diversas formas, tais como: análises anormais da urina, níveis elevados de SCR ou BUN, Lesão Renal Aguda (LRA) e insuficiência renal. Foi constatado também que a ECA2 é

altamente expressa nas células tubulares proximais, porém não nas células endoteliais mesangiais glomerulares, caracterizando assim maior incidência de danos nos túbulos renais.<sup>20</sup>

### III) Acometimentos gastrointestinais relacionados a COVID-19

O sintoma diarreico em pacientes infectados por SARS-CoV-2 pode ser justificado pela expressão de ECA2 e serinoproteases transmembrana II humana (TMPRSS2) nos enterócitos, contudo os mecanismos no que diz respeito à ocorrência dos sintomas entéricos ocasionados pelo SARS-CoV-2 ainda são desconhecidos.<sup>21</sup>

Embora seja de conhecimento que a maioria dos vírus possivelmente ao chegar ao intestino estejam mortos devido ao forte ambiente ácido no estômago, ainda existem a possibilidade de que através de alguns mecanismos o SARS-CoV-2 consiga chegar ao intestino, o que justifica então uma das hipóteses para a ocorrência da infecção dos enterócitos, além da alta expressão de ECA2 e TMPRSS2.<sup>21</sup>

Após a identificação do RNA do SARS-CoV-2 nas fezes de pacientes infectados o sinal de alerta quanto a transmissão fecal-oral ficou mais evidente, foi identificada a presença do vírus nas fezes até 5 semanas após constatada a infecção, porém ainda hoje estudos mais específicos nessa tangente precisam ser realizados para uma conclusão. Estudos sugerem que pacientes que apresentam sintomas gastrointestinais tendem a ter um progresso clínico pior, comparados com os que não apresentam sintomas gastrointestinais, contudo o prognóstico ainda permanece incerto. Acredita-se que os sintomas gastrointestinais aumentam de acordo com a gravidade da doença e que estes sintomas são precedidos de taxas maiores de SRAG e lesão hepática, está última, por vez, justificada pelo uso de antivirais que sobrecarregam o órgão.<sup>22</sup>

### IV) Acometimentos cardiovasculares relacionados a COVID-19

O acometimento cardíaco em paciente com a COVID-19 ainda está sob investigação e especula-se que a ECA2, que é amplamente expressa no tecido cardíaco, tenha papel fundamental quanto a esta injúria.<sup>23</sup> Sabe-se que a infecção pelo SARS-CoV-2 pode levar ao desenvolvimento de lesão cardíaca aguda, a patogênese ainda não é totalmente conhecida, entretanto existem hipóteses que apontam as formas pelas quais o SARS-CoV-2 pode afetar o tecido cardíaco. Uma delas diz respeito aos danos diretos aos cardiomiócitos causados pela infecção viral, pois já é de conhecimento que a infecção pulmonar em humanos e em camundongos levou à lesão cardíaca. Outra hipótese também levantada foi em relação à hipoxemia, sendo então um dos motivos para justificar o desenvolvimento de lesão cardíaca. A infecção pulmonar grave causada pela COVID-19 pode levar a obstrução nas trocas gasosas, levando a hipoxemia, reduzindo o suprimento de energia no metabolismo celular e aumentando a atividade anaeróbica, o que causa a acidose intracelular e formação de radicais livres de forma a destruir a camada fosfolipídica da membrana celular, além disso, o influxo de cálcio induzido pela hipóxia também leva a lesões e apoptose dos cardiomiócitos. Por último, alguns estudos apontaram que altas concentrações de IL-1 $\beta$ , IFN- $\gamma$ , IP-10 e MCP-1 podem ser detectadas em infectados e podem levar a respostas celulares ativadas por Th1, em concordância com isso, observou-se que pacientes em estados grave têm concentrações mais altas de fatores inflamatórios. Isso propicia a ocorrência da tempestade de citocinas, concomitante à alta de catecolaminas decorrentes do aumento do tônus simpático e de efeitos adversos dos medicamentos. Todos esses fatores, em conjunto, contribuem para os danos ao miocárdio.<sup>24</sup>

Ademais, evidencia-se riscos maiores para pacientes que são infectados pelo SARS-Cov-2 e são portadores de doenças cardiovasculares; sendo assim, esses pacientes apresentam um prognóstico pior. Somado a isso, os medicamentos antivirais podem causar insuficiência cardíaca e outros distúrbios circulatórios, o que torna ainda mais complexa a abordagem para estes pacientes.<sup>23</sup>

### V) Tempestade de citocinas relacionadas a COVID-19

Os fatores que propiciam as formas graves da COVID-19 ainda não são totalmente elucidados. Uma das hipóteses é uma resposta exacerbada do sistema imunológico, conforme enfatizado por Martin et al., pode ser identificada por uma resposta inflamatória excessiva; assim, a morbidade e mortalidade estão diretamente relacionadas com o excesso de inflamação e suas consequências.<sup>25</sup> Sabe-se que após a infecção por SARS-COV-2, os linfócitos TCD4+ são ativados, culminando, posteriormente, na ativação do fator estimulante de colônia de granulócitos e macrófagos (GM-CSF), isso induz à inflamação, por meio da alta expressão de IL-6.<sup>28</sup> Foram observadas semelhanças entre o aumento de citocinas na síndrome de ativação de macrófagos e na COVID-19, caracterizadas por aumento de IL-6, IL-7 e fator de necrose tumoral (TNF- $\alpha$ ), abrindo assim a hipótese de que há uma desregulação no sistema fagocitário mononuclear que leva a uma resposta inflamatória exacerbada.<sup>25</sup>

Estudos demonstram que os pacientes que necessitam de cuidados em unidade de terapia intensiva apresentam um quantitativo maior de citocinas no corpo quando comparados com aqueles que não necessitam de cuidados intensivos.<sup>26</sup> Logo, os casos de COVID-19 grave são associados com o aumento do nível sérico de citocinas e agranulócitos nos rins, pulmões, coração, baço e nódulos linfáticos, além de apresentarem altos níveis de marcadores inflamatórios, tais características observadas na COVID-19 também foram identificadas em infecções por MERS-CoV e SARS-CoV.<sup>25,26</sup>

Em pacientes com COVID-19 grave é observada uma linfopenia de células T. Vale ressaltar que a presença dessa célula em específico é fundamental na questão de combate a infecções virais. Estudos relatam que essa diminuição dar-se-á pela alta depleção destas células através órgãos linfóides, não havendo esclarecimento da forma como isso ocorre. Apesar disso, há duas hipóteses: a infecção direta dos linfócitos pelo vírus acarretando em uma morte celular induzida por ativação (AICD) ou o aumento da expressão de IL-6 por meio de macrófagos. Reafirmando a segunda forma apresentada, Martin et al., enfatiza um estudo chinês que trouxe benefícios em 75% dos pacientes com COVID-19 tratados com bloqueios de IL-6.<sup>25</sup>

A tempestade de citocinas, especificamente observadas na COVID-19 é de natureza complexa, caracterizada por causar lesão pulmonar e síndrome respiratória aguda grave (SRAG),<sup>26</sup> além de envolver diversos mecanismos desencadeadores. O sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) é de suma importância na questão de promoção e manutenção da inflamação através do receptor AT1. Autores explicam que há a secreção de citocinas pró-fibróticas quando o sistema SRAA é ativado, contudo também ocorre uma resposta inflamatória com a ativação do sistema complemento, juntamente com aumento na produção de angiotensina II e ativação do receptor AT1. A angiotensina II atua na estimulação da fosforilação da subunidade p65 que em resposta causa o aumento na expressão do TNF- $\alpha$ , IL-6, IL1-B e IL-10. Quando o receptor AT1 é ativado, a angiotensina II, também atuará regulando proteínas quinases que tem como uma de suas funções a liberação de várias citocinas (IL-1, IL-10, IL-12 e TNF- $\alpha$ ).<sup>27</sup> Vale ressaltar que uma vez que o SARS-COV-2 se liga na ECA2 o nível de angiotensina II aumenta, logo todo o processo supracitado é intensificado.

Os corticosteroides são capazes de suprimir a tempestade de citocinas e, portanto, têm sido utilizados no tratamento da COVID-19, apesar de não terem demonstrado eficácia de tratamento nos casos de MERS-CoV e SARS-CoV. Outros fármacos também se mostraram essenciais quando a utilização seguindo o mesmo o mesmo objetivo deste último, como, a saber, o etoposídeo que tem sua importância devido a sua ação na supressão de monócitos, diminuindo assim a expressão de IL-6, causando a diminuição da inflamação e fibrose pulmonar, o ruxolitinibe, que também demonstrou eficácia na diminuição de 7 tipos de citocinas e o tocilizumab, que apresentou eficácia na restauração de potencial citotóxico das células NK e um potencial ligante para receptores de IL-6. As trocas plasmáticas também podem ser um tratamento de escolha, visando à diminuição de citocinas no plasma, melhorando a oxigenação e condição inflamatória do paciente. Importante ressaltar a importância de novos estudos para então definir se o bloqueio de vias imunológicas específicas trará bons resultados para o tratamento dos casos severos da COVID-19.<sup>25,26,28</sup>

## CONCLUSÃO

A COVID-19 tem mostrado acometimento em vários órgãos, o que culmina em uma patologia extremamente complexa e que requer muito investimento em produções científicas, haja vista por se tratar de uma enfermidade nova. Desde já, vários estudos tentam demonstrar a fisiopatologia da doença e como o SARS-CoV-2 se comporta nos mais diversos tecidos do corpo humano.

Apesar de todos os esforços estarem voltados para a elucidação do comportamento da doença, sabe-se que o processo pode ser um tanto quanto lento, embora já exista na literatura muitos artigos relatando diversas hipóteses, fato primordial para subsidiar novas pesquisas e condutas. Portanto, vale ressaltar a importância dos estudos e investimento maciço neste campo da ciência, pois assim, é possível traçar formas de tratamentos mais eficazes a fim de diminuir a taxa de morbimortalidade da doença.

É evidente que as formas mais graves da COVID-19 estão sendo correlacionadas a fatores diversos e que por vezes é difícil delinear um curso certo da doença e seu prognóstico. Diante disso, é de suma importância atentar-se aos dados que se têm hoje na literatura como forma de buscar a melhor conduta possível, a fim de proporcionar resultados benéficos para toda a população.

## REFERÊNCIAS

1. Dhama, Kuldeep et al. "Coronavirus Disease 2019-COVID-19." *Clinical microbiology reviews* vol. 33,4 e00028-20. 24 Jun. 2020, doi:10.1128/CMR.00028-20. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32580969/> >.
2. Singhal, Tanu. "A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19)." *Indian journal of pediatrics* vol. 87,4 (2020): 281-286. doi:10.1007/s12098-020-03263-6. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32166607/>.
3. Rothan, Hussin A, and Siddappa N Byrareddy. "The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak." *Journal of autoimmunity* vol. 109 (2020): 102433. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102433 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32113704/>.
4. Ahn, Dae-Gyun et al. "Current Status of Epidemiology, Diagnosis, Therapeutics, and Vaccines for Novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)." *Journal of microbiology and biotechnology* vol. 30,3 (2020):313-324. doi:10.4014/jmb.2003.03011 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32238757/>.
5. Zhai, Pan et al. "The epidemiology, diagnosis and treatment of COVID-19." *International journal of antimicrobial agents* vol. 55,5 (2020): 105955. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105955 Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32234468/>
6. Yang, Yongshi et al. "The deadly coronaviruses: The 2003 SARS pandemic and the 2020 novel coronavirus epidemic in China." *Journal of autoimmunity* vol. 109 (2020): 102434. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102434. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32143990/> >.
7. Saghazadeh, Amene, and Nima Rezaei. "Immune-epidemiological parameters of the novel coronavirus - a perspective." *Expert review of clinical immunology* vol. 16,5 (2020): 465-470. doi: 10.1080/1744666X.2020.1750954 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32237901/>.
8. Li, Geng et al. "Coronavirus infections and immune responses." *Journal of medical virology* vol. 92,4 (2020): 424-432. doi: 10.1002/jmv.25685 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31981224/>.
9. Chen, Yu et al. "Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis." *Journal of medical virology* vol. 92,4 (2020):418-423. doi: 10.1002/jmv.25681. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31967327/>.
10. Lake, Mary A. "What we know so far: COVID-19 current clinical knowledge and research." *Clinical medicine (London, England)* vol. 20,2 (2020): 124-127. doi: 10.7861/clinmed.2019-coron. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32139372/> >.
11. Zhai, Pan et al. "The epidemiology, diagnosis and treatment of COVID-19." *International journal of antimicrobial agents* vol. 55,5 (2020): 105955. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105955. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32234468/> >.
12. Singh Satarudra Prakash, et al. Microstructure, pathophysiology, and potential therapeutics of COVID-19: A comprehensive review. *Journal of Medical Virology [Internet]*. 2020 Jul 03 [cited 2020 Jul 19]. doi: 10.1002/jmv.26254 Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jmv.26254>.
13. Li Haiouet, et al. Updated Approaches against SARS-CoV-2. *American Society for Microbiology Journals [Internet]*. 2020 May 21 [cited 2020 Jul 14]. doi: 10.1128/AAC.00483-20 Disponível em: <https://aac.asm.org/content/64/6/e00483-20>.
14. Cao Wei, Li Taisheng. Updated Approaches against SARS-CoV-2. *Cell Research [Internet]*. 2020 Apr 28 [cited 2020 Jul 14]:367-369. doi: 10.1038/s41422-020-0327-4 Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41422-020-0327-4>.
15. Dhochak Nitin, et al. Pathophysiology of COVID-19: Why Children Fare Better than Adults?. *The Indian Journal of Pediatrics [Internet]*. 2020 May 14 [cited 2020 Jul 16]. doi: 10.1007/s12098-020-03322-y Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7221011/>.
16. Liu Jia, et al. Overlapping and discrete aspects of the pathology and pathogenesis of the emerging human pathogenic coronaviruses SARS-CoV, MERS-CoV, and 2019-nCoV. *Journal of Medical Virology [Internet]*. 2020 Feb 13 [cited 2020 Jul 17]. doi: 10.1002/jmv.25709 Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jmv.25709>.
17. Guo Yan-Rong, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19)

- outbreak – an update on the status. *Military Medical Research* [Internet]. 2020 Mar 13 [cited 2020 Jul 17]. Disponível em: <https://mmrjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40779-020-00240-0#citeas>.
18. Barjud, Mariana. “COVID 19, uma doença sistêmica” *Revista da Faesfpi* vol.4 (2020) Disponível em: <<http://faesfpi.com.br/revista/index.php/faesf/article/view/108/94>>.
  19. Su, Hua et al. “Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China *Kidney International Preproof*” *Kidney International* vol.98 (2020) . Disponível em: < [https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538\(20\)30369-0/fulltext](https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538(20)30369-0/fulltext) >.
  20. Yang, Xiaghong et al. “Prevalence and impact of acute renal impairment on COVID-19: a systematic review and meta-analysis” *National Library of Medicine*. (2020). Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32552872/>>.
  21. Hao Zhang, Zijian Kang, Haiyi Gong, Da Xu, Jing Wang, Zhixiu Li, Zifu Li, Xinggang Cui, Jianru Xiao, Jian Zhan, Tong Meng Wang Zhou, Jianmin Liu, Huji Xu. Digestive system is a potential route of COVID-19: na analysis of single-cell coexpression pattern of key proteins in viral entry process. Disponível em:< <https://search.bvsalud.org/global-literature-on-novel-coronavirus-2019-ncov/resource/en/covidwho-101751>>.
  22. Ren Mao, Yun Qiu\*, Jin-Shen He\*, Jin-Yu Tan, Xue-Hua Li, Jie Liang, Jun Shen, Liang-Ru Zhu, Yan Chen, Marietta Iacucci, Siew C Ng, Subrata Ghosh, Min-Hu Chen. Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Disponível em:< <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2468125320301266>>.
  23. Ying-Ying Zheng, Yi-Tong Ma, Jin-Ying Zhang, Xiang Xie. COVID-19 and the cardiovascular system. Disponível em:< <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32139904/>>.
  24. Li Bo, et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clinical Research in Cardiology* [Internet]. 2020 Mar 11 [cited 2020 Jul 20]:531-538. doi: 10.1007/s00392-020-01626-9 Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00392-020-01626-9#citeas>.
  25. Miriam Merad, Jerome C. Martin. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages. Disponível em:< <https://www.nature.com/articles/s41577-020-0331-4>>.
  26. Yi Miao, Lei Fan, Jian-Yong Li. Potential Treatments for COVID-19 Related Cytokine Storm - Beyond Corticosteroids. Disponível em:< <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7308586/>>.
  27. Mehdi Mahmudpoura, Jamshid Roozbehb, Mohsen Keshavarza, Shokrollah Farrokhic , Iraj Nabipoura. COVID-19 cytokine storm: The anger of inflammation. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1043466620301678>>.
  28. Yonggang Zhou, Binqing Fu, Xiaohu Zheng, Dongsheng Wang, Changcheng Zhao, Yingjie Qi, Rui Sun, Zhigang Tian, Xiaoling Xu, Haiming We. Pathogenic T-cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storms in severe COVID-19 patients. Disponível em:< <https://academic.oup.com/nsr/article/7/6/998/5804736>>.