

SARS-CoV-2: Relação da tempestade de citocinas no desenvolvimento de lesões endoteliais em quadros graves de COVID-19

SARS-CoV-2: Cytokine storm relationship in the development of endothelial lesions in severe cases of COVID-19

SARS-CoV-2: Relación de la tormenta de citocinas en el desarrollo de lesiones endoteliales en casos graves de COVID-19

Recebido: 30/03/2023 | Revisado: 25/04/2023 | Aceitado: 26/04/2023 | Publicado: 01/05/2023

Vitória Moraes Gonçalves

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-2075-2022>
Universidade Cesumar Maringá, Brasil
E-mail: viitoria.1234@gmail.com

Rafaela Rodrigues Paixão

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-4689-5339>
Universidade Cesumar Maringá, Brasil
E-mail: rafarpaixao@gmail.com

Jean Carlos Fernando Besson

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2545-7184>
Universidade Cesumar Maringá, Brasil
E-mail: jean.besson@unicesumar.docentes.edu.br

Resumo

Em março de 2020, foi declarada pela OMS a pandemia do COVID-19. Tendo como agente etiológico o SARS-CoV-2, o vírus tem em seu envelope proteico glicoproteínas espiculares capazes de se ligar aos receptores proteicos de ECA2 presentes principalmente nas células pulmonares, células endoteliais do sistema cardiovascular, além de mediar a fusão de entrada na célula. Ao fazer essa ligação com o receptor ECA-2, o envelope viral se funde à membrana da célula e inicia-se então a replicação viral, incitando a um estado hiperinflamatório, gerando a “tempestade de citocinas”. Em pacientes com disfunções endoteliais, pode haver um aumento de trombina, de coagulação e exacerbação da inflamação, gerando um consumo maior de anticoagulantes endógenos e diminuindo suas produções por meio do bloqueio HF1-alfa. Esse quadro leva ao paciente um estado pró-trombótico, desencadeando maus prognósticos e quadros de tromboembolismo pulmonar, por exemplo. Essa revisão bibliográfica tem como objetivo analisar como as lesões endoteliais podem contribuir para quadros graves de COVID-19, visando a compilação de informações clínicas e sua íntima relação com a tempestade de citocinas. Os casos graves de COVID-19 estão associados a disfunção endotelial, inflamação e produção e liberação de citocinas, promovendo a maior aderência leucocitária, ativação do estado pró-coagulante e anti-fibrinolítico, que pode levar à insuficiência múltipla de órgãos facilitando ainda a coagulação intravascular disseminada com hiperinsuflação associada à coagulopatia e trombocitopenia. O rápido e correto diagnóstico é necessário para utilização de estratégias terapêuticas que favoreçam o reestabelecimento do equilíbrio hemodinâmico e melhora clínica do paciente em estado grave.

Palavras-chave: SARS-CoV-2; ECA-2; Disfunção endotelial.

Abstract

In March 2020, was declared by OMS the COVID-19 pandemic. Having SARS-CoV-2 as the etiological agent, the virus has in its protein envelope spicular glycoproteins capable of binding to ACE2 protein receptors present mainly in lung cells, endothelial cells of the cardiovascular system, in addition to mediating cell entry fusion. By making this connection with the ACE-2 receptor, the viral envelope fuses with the cell membrane and then viral replication begins, inciting a hyperinflammatory state, generating the “cytokine storm”. In patients with endothelial disorders, there may be an increase in thrombin, coagulation and exacerbation of inflammation, leading to a greater consumption of endogenous anticoagulants and decreasing their production through HF1-alpha blockade. This condition leads the patient to a pro-thrombotic state, triggering poor prognosis and pulmonary thromboembolism, for example. This bibliographic review aims to analyze how endothelial lesions can contribute to severe cases of COVID-19, aiming at compiling clinical information and its close relationship with the cytokine storm. Severe cases of COVID-19 are associated with endothelial dysfunction, inflammation and cytokine production and release, promoting increased leukocyte adherence, activation of the procoagulant and anti-fibrinolytic state, which can lead to multiple organ

failure and further facilitate clotting. disseminated intravascular hyperinflation associated with coagulopathy and thrombocytopenia. A quick and correct diagnosis is necessary for the use of therapeutic strategies that favor the reestablishment of the hemodynamic balance and clinical improvement of the patient in serious condition.

Keywords: SARS-CoV-2; ECA-2; Endothelial dysfunction.

Resumen

En marzo de 2020, la OMS declaró la pandemia de COVID-19. Teniendo como agente etiológico el SARS-CoV-2, el virus posee en su envoltura proteica glicoproteínas espículas capaces de unirse a los receptores de la proteína ACE2 presentes principalmente en las células pulmonares, células endoteliales del sistema cardiovascular, además de mediar la fusión de entrada celular. Al hacer esta conexión con el receptor ACE-2, la envoltura viral se fusiona con la membrana celular y luego comienza la replicación viral, incitando a un estado hiperinflamatorio, generando la “tormenta de citoquinas”. En pacientes con alteraciones endoteliales puede haber aumento de trombina, coagulación y exacerbación de la inflamación, lo que lleva a un mayor consumo de anticoagulantes endógenos y disminución de su producción por bloqueo de HF1-alfa. Esta condición lleva al paciente a un estado protrombótico, desencadenando un mal pronóstico y tromboembolismo pulmonar, por ejemplo. Esta revisión bibliográfica tiene como objetivo analizar cómo las lesiones endoteliales pueden contribuir a los casos graves de COVID-19, con el objetivo de recopilar información clínica y su estrecha relación con la tormenta de citoquinas. Los casos severos de COVID-19 se asocian con disfunción endotelial, inflamación y producción y liberación de citocinas, promoviendo una mayor adherencia leucocitaria, activación del estado procoagulante y antifibrinolítico, lo que puede conducir a falla multiorgánica y facilitar aún más la coagulación. con coagulopatía y trombocitopenia. Es necesario un rápido y correcto diagnóstico para la utilización de estrategias terapéuticas que favorezcan el restablecimiento del equilibrio hemodinámico y la mejoría clínica del paciente en estado grave.

Palabras clave: SARS-CoV-2; ECA-2; Disfunción endotelial.

1. Introdução

Em 31 de dezembro de 2019, a Organização Mundial de Saúde (OMS) foi notificada sobre um aumento de casos de pneumonia grave na cidade de Wuhan, na República Popular da China. Uma semana após esses casos, em 7 de janeiro de 2021, autoridades chinesas determinaram a presença de um novo tipo de coronavírus, o SARS-CoV-2, uma nova linhagem do SARS-CoV, responsável por causar a doença COVID-19. Desde 30 de janeiro, a OMS declarou que o surto do novo coronavírus constituía uma Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional (ESPII), e com as altas taxas de infecção e disseminação do vírus SARS-CoV-2, e em 11 de março de 2020, a COVID-19 foi decretada pela OMS como uma pandemia (OPAS). Nesse sentido, com o avanço mundial da doença, o primeiro caso notificado no Brasil foi em 25 de fevereiro de 2020, e após um mês, 232 casos foram registrados (Isabela et al., 2020, Ministério da saúde, 2021, Khalil, 2020).

Com a expansibilidade da doença, mutações no genoma do vírus SARS-CoV-2, alteraram a expressão de fatores de transcrição responsáveis pela expressão de proteínas. Dentre elas, destaca-se a proteína S (*Spike*) a qual interage com o receptor ECA2 (enzima conversora de angiotensina 2 - ECA2) pulmonar, afetando na transmissibilidade e agressividade da infecção. Diante disso, algumas variantes podem ter vantagens evolutivas que corroboram para a maior disseminação de algumas linhas evolutivas. Assim, com o avanço da doença, pode-se destacar a variante Ômicron, notificada em 26 de novembro de 2021 pela Organização Mundial da Saúde, identificando nela 32 novas mutações na proteína S, causando grande impacto na infectividade e resistência aos anticorpos. Nesse sentido, com a alta infectividade da COVID-19, registra-se até o momento 24.044.255 casos confirmados no Brasil, sendo destes 623.097 óbitos de acordo com o DATASUS (Pérez-Abeledo & Sanz Moreno, 2021, Chen et al., 2022, Ministério da saúde, 2023).

O agente causador da COVID-19 é um vírus pertencente à família *Coronaviridae*, chamado de SARS-CoV-2. Eles são vírus de ácido ribonucleico (RNA) com sentido positivo, não segmentados, esféricos, moderadamente pleomórficos e com envelope proteico, formado principalmente pela proteína E. O SARS-CoV-2 são codificadores de quatro principais proteínas: a glicoproteína espicular (S), a proteína do envelope (E), a glicoproteína de membrana (M) e a proteína do nucleocapsídeo (N). Nesse sentido, os coronavírus utilizam desta proteína S para neutralizar os anticorpos do hospedeiro, se ligar aos receptores

proteicos ECA2 presentes principalmente nas células pulmonares, células endoteliais do sistema cardiovascular, além de mediar a fusão de entradas na célula (Pires et al., 2022), (Khalil, & Khalil, 2020), (Uzunian, 2020) e (Guo et al., 2019).

A doença COVID-19, uma infecção respiratória aguda, que se dissemina principalmente por gotículas, secreções respiratórias e contato direto com pessoas infectadas. Nesse sentido, como consequência dessa via, o vírus SARS-CoV-2 entra na célula hospedeira por meio da interação de sua proteína S com o receptor ECA-2. Essa ligação permite a fusão do envelope viral com a membrana da célula hospedeira e assim, há a liberação do genoma viral no citoplasma para que haja em seguida a replicação do SARS-CoV-2 (Antônio et al., 2020, Pérez-Abeledo & Sanz Moreno, 2021).

Com isso, a replicação rápida e intensa promove a ativação da resposta imune, porém de maneira exacerbada, resultando na “*tempestade de citocinas*”, uma vez que a cepa inibe a produção do INF- α . Assim, essa secreção excessiva de citocinas resulta em um estado de hiperinflamação causado pela demasiada liberação de TNF- α , IFN- γ , IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-10 e IL-12. No entanto, em pacientes com COVID-19 grave, foram observados maiores níveis de IL-6 e IL-10, sendo assim considerados os preditores da gravidade da doença (Napoleão et al., 2021, Serpa et al., 2021).

O endotélio desempenha papéis importantes na resposta imunológica à infecção de SARS-CoV-2, uma vez que expressa a ECA2. Além disso, as células endoteliais são capazes de liberar quimiocinas responsáveis pela rolagem de leucócitos para o tecido lesado e citocinas para ativar a resposta inflamatória. Pacientes com disfunções crônicas no endotélio apresentam alterações importantes no glicocálix, nas junções intercelulares e nas estruturas das células endoteliais, resultando no maior extravasamento e adesão de leucócitos (Napoleão et al., 2021, Brandão et al., 2020a, Brandão et al., 2020b, Pérez-Abeledo & Sanz Moreno, 2021).

A resposta inflamatória sistêmica pode resultar no estabelecimento de lesões endoteliais e no aumento na geração de trombina, seguindo na diminuição de fibrinólise endógena. Assim, com o aumento da trombina, há a promoção de coagulação e exacerbção da inflamação, esse estado gera um consumo maior de anticoagulantes endógenos e diminui suas produções por meio do bloqueio HF1-alfa (Napoleão et al., 2021, Serpa et al., 2021, Brandão et al., 2020^a, Brandão et al., 2020b, Pérez-Abeledo & Sanz Moreno, 2021).

A soma de todos esses fatores conduz a um estado pró-trombótico no paciente, desencadeando um prognóstico mais grave da COVID-19. Uma vez que nesse estado, o paciente apresenta níveis elevados de dímero D no plasma, representando um alto risco de mortalidade. Nesse sentido percebe-se o envolvimento sistêmico da doença, uma vez que as respostas disfuncionais envolveriam os vários tipo de endotélis, sendo os endotélis vasculares não fenestrado (como nos pulmões e no coração), mas nos endotélis fenestrados contínuos (presente nos rins) e nos endotélis descontínuos do fígado, contribuindo para lesões e respostas mais graves (Jésus F Bermejo-Martin et al., 2020, Brandão et al., 2020a, Brandão et al., 2020b, Pérez-Abeledo & Sanz Moreno, 2021).

Por fim, percebe-se a importância de rastrear os pacientes que apresentam doenças cardiometabólicas, disfunções crônicas do endotélio, idade, diabetes mellitus e obesidade, uma vez que apresentam fatores de risco associado a uma evolução mais grave da doença COVID-19. Nesse viés, objetiva-se desenvolver essa revisão integrativa com o intuito de caracterizar os mecanismos de infecção do SARS-Cov2 e o papel da lesão endotelial em relação a um mau prognóstico da evolução do COVID-19, para melhor fundamentação de diagnósticos e estabelecimento de protocolo de tratamentos de pacientes com maiores riscos (Antônio et al., 2020).

2. Metodologia

Foi realizada uma revisão bibliográfica narrativa, de acordo com Rother (2007) corresponde a uma análise baseada em artigos publicados previamente com abordagem qualitativa do tipo exploratória-explicativa. Neste sentido, foram compiladas informações a partir da publicação de artigos vinculados à grave resposta do SARS-Cov-2 e suas relações com as

lesões endoteliais. Foram considerados artigos publicados nas bases de dados: *Scientific Eletronic Library Online (Scielo)*, *MedLine*, *PubMed* e *Google Acadêmico* na língua portuguesa e inglesa. Como critérios de inclusão, foram considerados apenas trabalhos publicados entre os anos de 2020 até 2022. Para compilação dos dados foram utilizadas as seguintes palavras-chave ou descritores em saúde (DeCs): coronavírus, tempestade de citocinas, lesão endotelial e variantes do SARS-CoV-2.

3. Resultado e Discussões

3.1 Tempestade de citocinas

Após a invasão do vírus nas células hospedeiras, ocorre a ativação do sistema imune, sendo mediado tanto pelo sistema imune inato. Trata-se de uma resposta inicial responsável pela sinalização dos macrófagos e células dendríticas após a infecção viral. Os macrófagos ao realizarem a fagocitose do vírus secretam citocinas pró-inflamatórias, dentre as principais destacam-se o TNF- α , IL-1- β , IL-6 e a IL-12, além da secreção de mediadores inflamatórios liberados pelos mastócitos (histamina, prostaglandinas e leucotrieno). Diante disso, a ação conjunta destes componentes promove o recrutamento de neutrófilos, e ativação do sistema complemento via proteína C3, por meio de uma ação endócrino do fígado à IL-6 (Antonio et al., 2020, Isabela et al., 2020, Lima & Batista, 2021, Napoleão et al., 2021).

À medida resposta inflamatória aguda se estabelece, os mediadores e citocinas estimulam respostas endoteliais que promovem a vasodilatação, aumento de permeabilidade e aumento da aderência de neutrófilos no endotélio, chegando a um certo ponto que as duas vias (resposta inata e resposta endotelial) se complementam, formando um ciclo de retroalimentação positiva que aumenta a inflamação local. Caso a resposta inata não obtiver êxito, ocorrerá a ativação da resposta imune adquirida, com especial diferenciação dos linfócitos TCD4 + vinculados a via apresentação do MHC II. Com a ativação desta célula, ocorre a secreção de IL-2 e expansão clonal, a qual potencializa a atividade linfocítica e também a ativação da resposta Th1, que estimula ação de macrófagos por INF- γ , ativação de linfócitos TCD8+, além da alteração de classe de IgM para IgG, fazendo cada vez mais o aumento da reação inflamatória (Uzunian, 2020, Guo et al., 2019, Lima & Batista, 2021).

No entanto, com a demasiada replicação do SARS-CoV-2 de cepas infectantes, irá ocorrer de forma concomitante a inibição da produção de INF- α pelas células infectadas, o que possibilita a disseminação mais rápida do vírus e assim, o aumento da carga viral. O aumento da carga viral desregula todo sistema imune, promovendo um aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias (TNF- α , IL-1- β , IL-6, IL-12 e quimiocinas), desencadeando um estado hiperinflamatório chamado de "*tempestade de citocinas*". Nesse sentido, relaciona-se a maior quantidade destas citocinas como um preditor de gravidade de doença dos pacientes, o qual pode deflagrar a falência múltipla de órgãos e a morte (Antonio et al., 2020, Brandão et al., 2020a, Brandão et al., 2020b)

Em pacientes graves são notados níveis séricos aumentados de IL-6 e IL-10, considerados marcadores prognósticos, sendo a IL-6 como o melhor marcador de baixa sobrevida em pacientes graves, com resultados que se mostraram mais promissores que a proteína C reativa e a idade do paciente. A IL-6 atua tanto na imunidade inata quanto na adaptativa, e costuma estar em níveis baixos, com exceção em situações onde ocorre atuação de fatores estressantes como no caso dos pacientes infectados pelo vírus da COVID-19, em pacientes após a menopausa ou andropausa e em indivíduos hipoglicêmicos os níveis de IL-6 são elevados mesmo na ausência de infecções, trauma ou fatores estressantes. Essa interleucina faz sínteses de substâncias de fase aguda pelo fígado, e está envolvida na regulação metabólica da PCR (Antonio et al., 2020, Lima & Batista, 2021, Brandão et al., 2020a, Brandão et al., 2020b)

O neutrófilo é a principal célula da imunidade inata que age na inflamação aguda. Quando ativados pela infecção, estas células migram para o epitélio pulmonar e formam as NETs que estimulam ainda mais a tempestade de citocinas por meio do aumento da liberação de citocinas pró-inflamatórias, exacerbando-a ainda mais. Tal processo conta ainda com as

células NK que secretam IFN- γ a qual promove maior ativação das células dendríticas, produzindo maior quantidade de citocinas pró-inflamatórias (Isabela et al., 2020, Uzunian, 2020).

Em tese, o conceito “*tempestade de citocinas*” já era amplamente utilizado ao relacionar-se aos distúrbios que desencadeiam desregulação do sistema imunológico, que quando não solucionada, pode levar à insuficiência múltipla de órgãos. O quadro clínico geralmente é apresentado por febre, cefaléia, fadiga, mialgia, artralgia, anorexia, diarreia, perda do olfato e paladar. Em alguns casos, o aumento exacerbado de citocinas pode levar ao quadro de coagulação intravascular disseminada (CIVD), levando à um estado de hipercoagulação e um quadro clínico de oclusão vascular, dispnéia, hipoxemia, hipotensão, desequilíbrio hidroeletrólítico, choque e até a morte. Nesse sentido, a falha no controle da tempestade de citocinas, pode agravar o quadro dos pacientes e levou muitos à morte (Jésus et al., 2020, Kim & Arany, 2022).

O quadro crítico dos pacientes que estão em hiperinsuflação, associados à coagulopatia e trombocitopenia, desencadeia um alto risco de hemorragias espontâneas, devido à quebra da hemostasia pelo estado pró-trombótico. Somado a isso, o estado pró-inflamatório elevado e constante aumenta o consumo de anticoagulantes e diminui a sua produção, levando a um quadro pró-trombótico, levando a quadros graves de COVID-19 (Brandão et al., 2020, Kim & Arany, 2022, Jésus F Bermejo-Martin et al., 2020)

Embasado nesse quadro clínico de aumento de chances de lesões miocárdicas agudas, insuficiência cardíaca com ou sem choque cardiogênico, derrame pericárdico, arritmias, trombose de pequenos e grandes vasos, e até morte súbita. faz-se necessário uma abordagem profilática de heparina de baixo peso molecular nos pacientes hospitalizados para prevenção de eventos tromboembólicos, somado ao tratamento de corticoides que visa a redução da inflamação e da tempestade de citocinas (de Vries, 2020).

3.2 Tríade de Virchow

Por meio do receptor ECA2 expresso em diversas células do corpo, como as células alveolares tipo II e também em células endoteliais, o vírus SARS-CoV2 infecta as células do organismo hospedeiro passando por todo parênquima subjacente, podendo alcançar músculos, incluindo o coração. Quando há presença de disfunção vascular das paredes endoteliais, principalmente em pacientes com comorbidades associadas à disfunção endotelial crônica, como idosos, obesos, tabagistas, dislipidêmicos, indivíduos com hipertensão ou diabetes, que leva à vasoconstrição, estados pró coagulantes e pró inflamatórios, gerando um grande estresse local (Kim & Arany, 2022).

A presença dessas comorbidades desencadeiam alterações no fluxo sanguíneo, modificando a força sobre a superfície endotelial pela fricção do fluxo sanguíneo, além de alterar a viscosidade do sangue e também, a velocidade pelo qual ele percorre nos vasos. Somando todos esses fatores, o fluxo sanguíneo torna-se turbulento, gerando mais lesões nas paredes endoteliais. Os trombos surgem a partir de agressões diretas na parede venosa e em indivíduos normais que são submetidos a repousos longos após cirurgias ou internações, o que é recorrente em pacientes com COVID-19. Eles estão associados à tríade de Virchow que associa fluxo sanguíneo, alteração endotelial e hipercoagulabilidade, que podem agir isolados ou em conjunto de acordo com o grau da enfermidade do doente (Kim & Arany, 2022; Jésus et al., 2020, Brandão et al. 2020).

A tríade de Virchow se caracteriza por estase venosa, hipercoagulabilidade e a lesão endotelial, tais anormalidades do fluxo sanguíneo podem levar ao estado pró trombótico no paciente. A respeito das lesões endoteliais, elas podem iniciar a trombose ao expor o fator de von Willebrand (vWF) e o fator tecidual, responsáveis por promover a aderência e ativação de plaquetas no endotélio, gerando alterações pró coagulantes e efeitos antifibrinolíticos, Já em relação a estase venosa, há uma alteração no fluxo sanguíneo normal, o qual deixa de ter um fluxo laminar e passa a ser turbulento, gerando fluxos de contracorrente com formação de bolsas de estase local e adesão leucocitária, além de permitir que mais plaquetas entrem em contato com endotélio exposto, favorecendo a trombose cardíaca e arterial (Porth, 2015).

Por fim, o estado de hipercoagulabilidade, gerado principalmente por quadros de pacientes com alta carga inflamatória, ou seja, aqueles que possuem diversas comorbidades, como os citados anteriormente, o mecanismo de formação deste estado envolve diversos fatores, como a redução de produção endotelial de prostaglandinas, ou até mesmo redução da produção de fatores anticoagulantes. Pacientes com a disfunção endotelial crônica apresentam alterações no glicocálix e nas células endoteliais, somado a isso, a presença do vírus SARS-CoV-2 desencadeia respostas inflamatórias com liberação de citocinas, resultando em maior aderência leucocitária, ativação do estado pró-coagulante e anti fibrinolítico, gerando a tríade de Virchow, que podem ser confirmados nos pacientes em COVID grave, pela presença de níveis elevados no plasma de D-dímero (Porth, 2015, Jesús F Bermejo-Martin et al., 2020).

Esse quadro de disfunção endotelial durante a COVID-19 pode contribuir para desenvolvimento da síndrome respiratória aguda e induzir distúrbios da microcirculação e lesões miocárdicas. Nesse sentido, a resposta imune estaria ineficiente, ocorrendo um aumento de apoptose de células endoteliais e rompimentos de suas junções intracelulares, gerando um extravasamento capilar de líquido, leucócitos e proteínas, alterando a relação de quantidade disponível de oxigênio e gás carbônico nos pulmões. Já no miocárdio, o aumento de citocinas, juntamente com placas ateroscleróticas desestabilizadas, pode ter como consequência uma hipóxia tecidual grave e infecção de células mesenquimais do tecido do miocárdio, gerando danos e posteriormente à formação de microtrombos e êmbolos (Jesús F Bermejo-Martin et al., 2020).

Diante desse quadro, os pacientes mais expostos à COVID grave, estão sujeitos a desenvolver trombose pulmonar, tromboembolismo venoso, acidente vascular encefálico, infarto agudo do miocárdio, isquemia mesentérica ou oclusão arterial de membros inferiores. Além disso, a resposta disfuncional à infecção pode envolver outros tipos endoteliais, como os contínuos, presentes nos rins, ou naqueles descontínuos ou sinusoidais que fazem parte do fígado, gerando lesão tecidual em tais órgãos (GODOI, et al, 2020, Jesús F Bermejo-Martin et al., 2020).

3.3 Diagnóstico e tratamento

O diagnóstico do COVID-19 se dá por um quadro epidemiológico e clínico, no qual os pacientes apresentam sintomas respiratórios, desde similares à resfriados (tosse, dor de garganta ou coriza, diarreia, febre, cefaleia) até quadros de insuficiência respiratória (dispneia ou desconforto respiratório, saturação menor que 95%, extremidades cianóticas, hipoxemia, desidratação), podendo progredir para choque e disfunção de múltiplos órgãos. Diante disso, é necessário também realizar o diagnóstico laboratorial, feito tanto por testes de biologia molecular PCR (Reação da Polimerase em Cadeia), que permite a avaliação da presença do vírus até o 8º dia após o início de sintomas, sendo este o teste de escolha para pacientes sintomáticos de fase aguda. Estão disponíveis também os testes imunológicos, especificamente os sorologias, incluindo os testes rápidos ou teste ELISA (Ensaio de Imunoabsorção Enzimática) para detecção de anticorpos IgM e/ou IgG (Ministério da saúde, 2021).

Exames de imagem, como a tomografia computadorizada, são importantes para análise do acometimento das lesões teciduais, principalmente pulmonares, apresentando comumente opacidade em vidro fosco e o sinal de halo reverso. Após a realização do diagnóstico, é necessário que se faça a notificação compulsória imediata para o Ministério Público, uma vez que a doença se enquadra em uma emergência de saúde pública. Nos casos leves o manejo para estes pacientes se baseiam em fármacos que aliviam a sintomatologia, além da manutenção de uma alimentação adequada e boa oferta de líquidos. Além disso, é necessário que esse indivíduo se mantenha afastado das demais pessoas que possa entrar em contato, durante 14 dias, realizando assim seu período de quarentena (Ministério da saúde, 2021).

Com relação aos pacientes que cursam com o COVID-19 grave, deve-se observar se há dispneia, saturação de oxigênio menor que 95% em ar ambiente, desconforto respiratório e piora das condições clínicas de base. Caso ele preenche esses critérios, deve ser realizada a internação, e se ainda assim, houver piora, com quadros de choque, insuficiência

respiratória, aumento de frequência respiratória, deve ser realizado o suporte ventilatório com a intubação orotraqueal (IOT), e mantê-lo em vigilância respiratória. (Ministério da saúde, 2021).

Em relação aos fármacos utilizados para estes pacientes, os mais utilizados são aqueles que servem para atenuar a sintomatologia. Nesse sentido, não há indicação para antibioticoterapia em pacientes ambulatoriais e internados. O uso do glicocorticóide Dexametasona ou Metilprednisolona está indicado para aqueles pacientes hospitalizados com saturação menor que 94% em ar ambiente.

Diante do elevado número de mortes causado pelo COVID-19 foi necessário o desenvolvimento rápido de vacinas a fim de controlar a transmissão da doença. Dentre essas vacinas as aprovadas no Brasil foram a coronavac, astrazeneca, pfizer e janssen. A vacinação em adolescentes foi aprovada apenas em outubro de 2021. Sendo vacinados primeiros adultos a partir de 18 anos (ANVISA, 2021).

A Coronavac foi aprovada em janeiro de 2021. Essa vacina usa o método clássico onde o vírus é primeiramente replicado e depois inativado ficando desse modo sem a capacidade de se multiplicar no organismo, mas criando uma resposta imunológica por meio da produção de anticorpos. A aplicação é feita em duas doses, com eficácia comprovada para a variante delta do SARS-CoV-2, considerada uma das variantes mais graves do COVID-19 (Lima et al., 2021).

A Astrazenica foi aprovada em março de 2021. Utiliza como mecanismo o vetor adenovírus do chimpanzé que expressa a proteína S do SARS-CoV-2 não replicante, levando a produção de anticorpos neutralizantes. Essa vacina deve ser aplicada em duas doses. A Pfizer foi aprovada em janeiro de 2021. Se apresenta como um produto sintético e de alta resposta imune celular e humoral. Deve ser aplicada em duas doses. A Janssen foi aprovada para uso em abril de 2021. Utiliza a recombinação de adenovírus, o vetor adenovírus humano recombinante e não replicante tipo 26 que codifica a glicoproteína S do SARS-CoV-2, estimulando anticorpos neutralizantes e funcionantes, com resposta imune contra o antígeno S. Deve ser aplicada em apenas uma dose mas o ministério da saúde recomenda uma dose de reforço da mesma (Lima et al., 2021, PFIZER, 2021, JANSSEN, 2021).

As vacinas destinadas à prevenção do COVID-19 não causam danos aos pacientes que fazem uso de imunobiológicos como omalizumabe, duplizumabe, mepolizumabe e bernalizumabe. Sendo necessário apenas uma semana de intervalo entre a aplicação da vacina contra o COVID-19 e o imunobiológico para a avaliação de efeitos adversos. Pacientes em uso de infliximab, com doença inflamatória intestinal apresentam menos anticorpos contra o SARS-CoV-2 após infecção COVID-19 apresentando menos resultados ao uso das vacinas COVID-19.

4. Conclusão

Os casos graves de COVID-19 estão intimamente vinculados à disfunção endotelial de natureza crônica em detrimento de alterações no glicocálix das células endoteliais. Concomitantemente a este padrão de respostas, o SARS-CoV-2 deflagra respostas inflamatórias com produção e liberação de citocinas, resultando em maior aderência leucocitária, ativação do estado pró-coagulante e anti-fibrinolítico. A tempestade de citocinas nos pacientes quadros graves de COVID-19 resultam da drástica desregulação do sistema imunológico deflagrada pelo vírus, a qual ativada de forma demasiada, pode levar à insuficiência múltipla de órgãos.

A exacerbada produção destas citocinas favorece um quadro de coagulação intravascular disseminada devido a falhas no equilíbrio hemodinâmico, tal processo resultará na hiperinsuflação associada à coagulopatia e trombocitopenia. Dessa forma, o risco de hemorragias espontâneas aumenta por conta da quebra na hemostasia hemodinâmica associada ao estado pró-trombótico. Fica evidente também que o estado elevado estado pró-inflamatório aumenta o consumo de anticoagulantes e reduz a sua produção, favorecendo o estabelecimento de um quadro pró-trombótico.

Observa-se ainda o aumento de chances de estabelecimento lesões miocárdicas agudas, insuficiência cardíaca com ou sem choque cardiogênico, derrame pericárdico, arritmias, trombose de pequenos e grandes vasos, e até morte súbita. Diante destes fatos, fica claro que precoce e o correto diagnóstico é extremamente necessário para utilização de estratégias terapêuticas que favoreçam o reestabelecimento do equilíbrio hemodinâmico. Além disso, como uma importante forma profilática na conduta clínica dos casos graves de COVID-19, é indicada a utilização de heparina de baixo peso molecular nos pacientes hospitalizados como forma de prevenção de eventos tromboembólicos, somado ao tratamento de corticoides que visa a redução da inflamação e da tempestade de citocinas.

Os conhecimentos obtidos através da publicação destes trabalhos podem ser ampliados futuramente a partir da compilação de informações acerca dos efeitos das citocinas na ativação dos sistemas caliceína-cinina e sua íntima relação com o processo inflamatório e aumento da permeabilidade vascular relacionada ao tempestade de citocinas. Nesse sentido, a compilação destas informações poderá impactar positivamente na otimização e melhorias na conduta de pacientes graves e com complicações com COVID-19.

Referências

- Bee, G. R., Pinto, D. D., da Silva, A. C. C. A., Oliveira, T., & Arrigo, J. da S. (2022). Vacinas contra COVID-19 disponíveis no Brasil / Vaccines against COVID-19 available in Brazil. *Brazilian Journal of Development*, 8(1), 6246–6263. <https://doi.org/10.34117/bjdv8n1-422>
- Brandão, S. C. S., Godoi, E. T. A. M., Ramos, J. de O. X., Melo, L. M. M. P. de., & Sarinho, E. S. C. (2020a). COVID-19 grave: entenda o papel da imunidade, do endotélio e da coagulação na prática clínica. *Jornal Vascular Brasileiro*, 19, e20200131. <https://doi.org/10.1590/1677-5449.200131>
- Brandão, S. C. S., Godoi, E. T. A. M., Ramos, J. de O. X., Melo, L. M. M. P. de., Dompieri, L. T., Brindeiro Filho, D. F., & Sarinho, E. S. C. (2020b). Papel do Endotélio na COVID-19 Grave. *Arquivos Brasileiros De Cardiologia*, 115(6), 1184–1189. <https://doi.org/10.36660/abc.20200643>
- Chen, J., Wang, R., Gilby, N. B., & Wei, G. W. (2022). Omicron Variant (B.1.1.529): Infectivity, Vaccine Breakthrough, and Antibody Resistance. *Journal of chemical information and modeling*, 62(2), 412–422. <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.1c01451>
- de Vries A. A. F. (2020). SARS-CoV-2/COVID-19: a primer for cardiologists. *Neth Heart J*, 28, 366-383. <https://doi.org/10.1007/s12471-020-01475-1>
- Emilio A F, Aloísio Francischetti, V G A (2005). Disfunção endotelial na doença arterial coronariana. *Revista SOCERJ*, 18(1), 36-40. http://sociedades.cardiol.br/socerj/revista/2005_01/a2005_v18_n01_art04.pdf.
- Guo, Y R., Cao, Q D., Hong, Z S. et al. (2020). The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status. *Military Med Res* 7, 11 (2020). <https://doi.org/10.1186/s40779-020-00240-0>
- Dourado I. L., Caetano L.A.V, Marques M. M., Penna U. P. A., Costa C. D. D., Arruda F. S, Ferreira G. V. S. & Libera L.S.D. (2020). Estudo da história natural da COVID-19 e epidemiologia da infecção por SARS-CoV-2: uma revisão descritiva da literatura. *Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research* 33 (3), 46-56.
- Jesús F Bermejo-Martin, Raquel Almansa, Antoni Torres, Milagros González-Rivera, & David J Kelvin, (2020). COVID-19 como doença cardiovascular: o papel potencial da disfunção endotelial crônica, *Cardiovascular Research*, 116, e132–e133, <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa140>
- Khalil, O. A. K., & Khalil, S. da S. (2020). SARS-CoV-2: taxonomia, origem e constituição. *Revista De Medicina*, 99(5), 473-479. <https://doi.org/10.11606/issn.1679-9836.v99i5p473-479>
- Kim, B., & Arany, Z. (2022). Editorial commentary: Could shear stress mimetics delay complications in COVID-19? *Trends in cardiovascular medicine*, 32(2), 71–72. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2021.01.004>
- Lima, M. A. F., & Batista, A. C. M. (2021). Tempestade de citocinas na COVID-19. *Revista ULakes*, 8(1), 92-105.
- Antonio M. V. N., Imperador C. H. L., Espreafico Junior C. R., Chin C. M., & Bosquesi P. L (2020) Tempestade de citocinas na COVID-19. *ULAKES Journal of Medicine* 1 (EE), 31-40. <https://revistas.unilago.edu.br/index.php/ulakes/article/view/255/234>
- Ministério da Saúde (2021) gov.br. Fonte: <https://www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus/publicacoes-tecnicas/recomendacoes/orientacoes-para-manejo-de-pacientes-com-covid-19/view>
- Ministério da Saúde (Brasil). (s.d.). COVID-19: Painel Coronavírus. Recuperado de <https://covid.saude.gov.br/>
- Napoleão, R. N. M., Santiago, A. B. G., Moreira, M. A., Silva, S. L., & Silva, S. F. R. (2021). COVID-19: Entendendo a tempestade de citocinas. *Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento*, 10 (5), e43710515150. <https://doi.org/10.33448/rsd-v10i5.15150>
- Organização Pan-Americana da Saúde. (2021). Histórico da pandemia COVID-19. Recuperado de <https://www.paho.org/pt/covid19/historico-da-pandemia-covid-19>

- Pérez-Abeledo, M., & Sanz Moreno, J. C. (2021). SARS-CoV-2 variants, a still unfinished story [Variantes de SARS-CoV-2, una historia todavía inacabada]. *Vacunas (English Edition)*, 22(3), 167–173. <https://doi.org/10.1016/j.vacune.2021.10.003>
- Pires Brito, S. B., Braga, I. O., Cunha, C. C., Palácio, M. A. V., & Takenami, I. (2020). Pandemia da COVID-19: o maior desafio do século XXI. *Vigil Sanit Debate*, Rio De Janeiro, 8(2), 54–63. <https://doi.org/10.22239/2317-269X.01531>
- Porth, C.M. & Matfin, G. (2015). *Fisiopatologia*. (9a ed.), Guanabara Koogan.
- Rother, E. T. (2007) Revisión sistemática X Revisión narrativa. *Acta paulista de enfermagem*, 20, v-vi.
- Serpa F. S, Dortas-Junior S. D, Guidacci M F R C, Sarinho F W, Silva E C, Rosario-Filho N A, et al. (2021). Vacinas COVID-19 e imunobiológicos. *Arq Asma Alerg Imunol*. 5(2):126-134.
- Uzunian, A. (2020). Coronavirus SARS-CoV-2 and Covid-19. *Jornal brasileiro de patologia e medicina laboratorial, J. Bras. Patol. Med. Lab.*, 56, e3472020. <https://doi.org/10.5935/1676-2444.20200053>