

Capítulo 15

RESPOSTA IMUNOLÓGICA AO COVID-19: FISIOPATOLOGIA, DESAFIOS E MANEJO CLÍNICO EM IDOSOS

JULIA ALMEIDA FONSECA¹
BEATRIZ GARCIA ANGELIM²
FABIANA MAZZELLI ALMEIDA MAIO DE OLIVEIRA¹
FÁBIO IPOLITO BORGES¹
ROBERTA CALIL DA CRUZ¹
GILSON MANHÃES DA SILVA JÚNIOR¹
CLAUDIO HENRIQUE PINTO GONÇALVES¹
ARTHUR CARVALHAL GONÇALVES³
DANIEL CARVALHAL GONÇALVES⁴
LUIS ANTONIO RESENDE ARAÚJO¹
DANIELLE REZENDE¹
DEBORAH LYDIA OLIVEIRA DA SILVA¹
ARTHUR DO CANTO BRAGA¹
LUCAS LYSANDRO GOMES BAINHA¹⁴
CAMILA SILVEIRA RAPOSO KIFFER¹⁵

1. Discente - Medicina na Faculdade Metropolitana São Carlos.
2. Discente - Medicina na Universidade Nove de Julho Campus São Bernardo.
3. Discente - Medicina na Universidade Iguaçu Campus V Itaperuna.
4. Discente - Medicina na Multivix Cachoeiro.

Palavras-chave

Covid-19; Idosos; Fisiopatologia.

INTRODUÇÃO

A Covid-19, doença causada pelo novo coronavírus SARS-CoV-2, emergiu inicialmente na cidade de Wuhan, China, em dezembro de 2019. Este agente patogênico pertence à família dos já conhecidos, coronavírus, comumente relacionados à sua capacidade de causar de resfriados comuns até síndromes respiratórias graves, como a SARS e a MERS. A rápida disseminação do SARS-CoV-2 resultou em uma pandemia de proporções sem precedentes, afetando milhões de indivíduos em praticamente todas as nações do globo (CAMPOS *et al.*, 2020).

O impacto global da Covid-19 abrangeu não apenas a saúde pública, mas também as esferas social, econômica e política. No âmbito da saúde, a pandemia revelou as fragilidades e os pontos de inflexão dos sistemas de saúde em todos os países, evidenciando a necessidade de respostas rápidas e coordenadas para conter surtos de doenças infecciosas. A elevada taxa de transmissibilidade do vírus, associada à sua capacidade de causar complicações respiratórias severas, iniciou uma sobrecarga hospitalar e de unidades de terapia intensiva, resultando em uma crise sanitária de grandes proporções (CAMPOS *et al.*, 2020).

Socialmente, a pandemia impôs medidas de distanciamento físico, quarentenas e *lockdowns*, modificando radicalmente o cotidiano das populações, onde, apesar das medidas necessárias para controle da disseminação viral, repercussões psicológicas significativas foram descompensadas nesse momento, exacerbando e gerando problemas de saúde mental em diversos indivíduos (CAMPOS *et al.*, 2020).

Economicamente, a Covid-19 desencadeou uma recessão global, com impactos adversos sobre o emprego, produção industrial e comércio internacional. Governos ao redor do mundo implementaram pacotes de estímulo econômico

e políticas fiscais expansivas na tentativa de mitigar os danos financeiros e sustentar as economias nacionais, porém, ainda assim, não foi o suficiente para retornar ao que era anteriormente à pandemia (RAMOS *et al.*, 2020).

Na esfera política, grandes desafios de governança foram gerados ou exacerbados, o que exigiu uma liderança eficaz para coordenar respostas de saúde pública, garantir a distribuição equitativa de recursos médicos e vacinas, e comunicar claramente com a população para fomentar a adesão às medidas preventivas (RAMOS *et al.*, 2020).

A fisiopatologia da Covid-19 é complexa e ainda não totalmente compreendida, envolvendo uma interação intrincada entre o vírus SARS-CoV-2 e o sistema imunológico humano. O SARS-CoV-2 infecta células humanas ligando-se ao receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2), presente em grande quantidade nas células do trato respiratório, mas também encontrado em outros sistemas, regulando funções específicas de cada um, como sistema cardíaco, renal e entérico (SCHOLZ *et al.*, 2020).

O prognóstico a partir da infecção pode variar amplamente, desde casos assintomáticos até síndromes graves respiratórias e óbitos. Em diversos pacientes, a resposta imunológica inata possui capacidade de controle viral, porém, em outros, uma resposta imunológica exacerbada, conhecida como "tempestade de citocinas", caracterizada pela liberação excessiva de citocinas pró-inflamatórias, pode ocorrer. Tal modulação imunológica pode gerar danos significativos aos tecidos orgânicos, como sistema vascular e respiratório, levando à síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), falência de múltiplos órgãos e, em casos graves, morte (ALMEIDA *et al.*, 2020).

Nos idosos, diversos fatores fisiopatológicos corroboram para uma sintomatologia mais

grave da Covid-19, como a imunossenescência, que é definida como um declínio progressivo da função imunológica, resultando em uma resposta menos eficaz imunológica. Paralelamente, indivíduos mais idosos frequentemente apresentam inflamação crônica de baixo grau, advinda de diversos fatores, como hipertensão arterial crônica, diabetes, alimentação desbalanceada e falta de sono, o que predispõe a uma resposta inflamatória mais intensa e desregulada durante o curso das infecções (SILVA *et al.*, 2021).

A presença de comorbidades comuns em idosos, como hipertensão, diabetes, doenças cardiovasculares e pulmonares, podem agravar ainda mais o quadro clínico, uma vez que não só aumentam o risco de complicações graves, como podem ser exacerbadas pela infecção viral. Um exemplo claro disso é a partir da hipertensão ou diabetes mellitus, que estão frequentemente associadas a disfunção endotelial, agravando a microangiopatia e a trombose observadas em casos graves de Covid-19 (CAMPOS *et al.*, 2020).

Assim, a combinação de uma resposta imunológica comprometida, inflamação crônica e a presença de comorbidades tornam os idosos particularmente vulneráveis aos efeitos devastadores da Covid-19, sublinhando a necessidade de estratégias de manejo clínico adaptadas e vigilância constante nessa população.

O objetivo deste artigo é explorar a fisiopatologia da Covid-19 em idosos, investigando como o SARS-CoV-2 interage com o sistema imunológico, com foco nos mecanismos de imunossenescência e inflamação crônica que contribuem para a gravidade da doença. Além disso, pretende-se identificar os principais desafios no manejo clínico de idosos com Covid-19, considerando a presença de comorbidades e a resposta imunológica comprometida. Por fim, o artigo propõe estratégias de manejo clínico

adaptadas para essa população, levando em consideração as particularidades da resposta imunológica e a necessidade de vigilância constante.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão sistemática realizada no período de maio a agosto de 2024, por meio de pesquisas nas bases de dados PubMed e Medline. Foram utilizados os descritores: Covid-19, idosos, fisiopatologia, vacina. Desta busca, foram encontrados 106 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas inglês, português e espanhol, publicados no período de 2019 a 2024 e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, estudos do tipo revisão e meta-análise, disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão. Após os critérios de seleção, restaram 30 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A infecção pelo SARS-CoV-2, vírus responsável pela Covid-19, inicia-se quando partículas virais, principalmente por aerossóis, como espirros, adentram o organismo, especialmente através do trato respiratório superior. O vírus utiliza a proteína spike (S) para se ligar ao receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2), presente na superfície das células epiteliais do trato respiratório, bem como em outros tecidos como vasos sanguíneos, coração, rins e intestinos (SCHOLZ *et al.*, 2020).

A ligação da proteína S ao receptor ACE2 facilita a entrada do vírus na célula hospedeira,

onde o RNA viral é liberado e traduzido, iniciando a replicação viral. Após a entrada do RNA viral na célula, ocorre a tradução em proteínas virais pela maquinaria ribossomal do hospedeiro, seguida da replicação do RNA viral, produzindo novos genomas virais. As novas partículas virais são então montadas no retículo endoplasmático e no aparelho de Golgi, sendo liberadas por exocitose para infectar células vizinhas e perpetuar o ciclo de infecção (SCHOLZ *et al.*, 2020).

A fisiopatologia da Covid-19 é complexa e envolve dano celular direto pela replicação viral, resposta inflamatória e disfunção endotelial, uma vez que a replicação viral dentro das células hospedeiras leva à morte celular direta, especialmente nas células do trato respiratório. A infecção desencadeia uma resposta inflamatória que envolve a liberação de citocinas e quimioquinas, recrutando células imunológicas para o local da infecção (SCHOLZ *et al.*, 2020).

Em alguns casos, essa resposta pode ser desregulada, resultando na "tempestade de citocinas", uma resposta inflamatória excessiva que pode causar dano tecidual severo, síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) e falência de múltiplos órgãos. Além disso, o SARS-CoV-2 pode causar disfunção endotelial, levando à formação de microtrombos e coágulos sanguíneos, contribuindo para complicações como tromboembolismo pulmonar e eventos isquêmicos (ALMEIDA *et al.*, 2020).

A resposta imunológica ao SARS-CoV-2 envolve tanto a imunidade inata quanto a adaptativa. A detecção inicial do vírus pelas células do sistema imunológico inato, como macrófagos e células dendríticas, leva à produção de interferons e outras citocinas pró-inflamatórias que ajudam a limitar a replicação viral e recrutar células imunológicas adicionais para o local

da infecção. Por outro lado, a resposta adaptativa envolve a ativação de linfócitos T e B (ALMEIDA *et al.*, 2020).

Por conseguinte, os linfócitos T citotóxicos (CD8+) atacam e destroem células infectadas, enquanto os linfócitos T auxiliares (CD4+) coordenam a resposta imunológica, ajudando na ativação de linfócitos B que produzem anticorpos específicos contra o vírus. A partir disso, os anticorpos produzidos pelos linfócitos B se ligam à estrutura viral, impedindo sua entrada nas células e colaborando para sua eliminação pelo sistema imunológico (ALMEIDA *et al.*, 2020).

Nos idosos, a resposta imunológica ao SARS-CoV-2 é frequentemente menos eficaz devido à imunossenescência, um declínio relacionado à idade na função imunológica. Além disso, a presença de inflamação crônica (*inflammaging*) pode exacerbar a resposta inflamatória durante a infecção, aumentando o risco de tempestades de citocinas e danos teciduais severos, na qual a combinação desses fatores, juntamente com a alta prevalência de comorbidades em indivíduos com idades mais avançadas, torna os idosos particularmente vulneráveis a complicações graves da Covid-19 (SILVA *et al.*, 2021).

As comorbidades são condições de saúde adicionais que coexistem com a doença principal; nos idosos, essas condições são particularmente prevalentes e influenciam significativamente a gravidade da Covid-19. Entre as comorbidades mais comuns em idosos estão hipertensão, diabetes, doenças cardiovasculares, doenças pulmonares crônicas e insuficiência renal, onde tais condições preexistentes não só aumentam a suscetibilidade à infecção pelo SARS-CoV-2, como agravam os desfechos clínicos, resultando em maior mortalidade e complicações severas (SILVA *et al.*, 2021).

A disfunção endotelial gerada pela inflamação crônica de doenças crônicas não transmissíveis, comuns em idosos, pode levar à formação de microtrombos e coágulos, contribuindo para complicações tromboembólicas no Covid-19. Concomitantemente, doenças cardiovasculares preexistentes aumentam o risco de descompensação cardíaca durante a infecção, enquanto doenças pulmonares crônicas, como a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), tendem a exacerbar a insuficiência respiratória causada pelo vírus (FEITOZA *et al.*, 2020).

A gestão de sintomas e complicações da Covid-19 em idosos possui desafios ferrenhos devido a diversas razões, como a apresentação clínica da doença, que pode ser atípica nessa faixa etária, com sintomas menos específicos, como fadiga e confusão, dificultando o diagnóstico precoce (NUNES, 2020).

No manejo clínico da Covid-19 em idosos, várias estratégias terapêuticas são empregadas para tratar tanto a infecção viral quanto suas complicações, como o uso de antivirais, a partir do remdesivir, auxiliando na redução da carga viral e a gravidade da doença, especialmente quando administrados precocemente. Imunomoduladores, como corticosteroides, são frequentemente usados para controlar a resposta inflamatória exagerada e prevenir a tempestade de citocinas. Anticoagulantes são recomendados para prevenir complicações tromboembólicas, que são comuns em pacientes idosos com Covid-19 grave (FERREIRA *et al.*, 2024).

Outro medicamento amplamente utilizado, principalmente em momentos iniciais da pandemia, foi a ivermectina. Tal medicamento possui diferentes mecanismos de ação, como aumentar a resposta imunológica do paciente e diminuir a taxa de replicação viral no organismo do hospedeiro. Tal base teórica foi defendida por diversos profissionais da saúde conceituados, e até mesmo comprovada em estudos *in vitro*, porém,

a resposta *in vivo* não foi satisfatoriamente aceita nos trabalhos feitos a partir da medição sérica de alguns marcadores específicos da infecção e carga viral (PEDROSO *et al.*, 2020).

A vacinação é uma das estratégias mais eficazes para proteção de toda a população, principalmente idosos, contra a Covid-19. Vacinas como as baseadas em mRNA (Pfizer-BioNTech) e as de vetor viral (AstraZeneca, Johnson & Johnson) têm mostrado alta eficácia em prevenir infecções graves e complicações da doença. A vacinação não só reduziu a incidência de casos graves e hospitalizações, mas mostrou diminuição significativa da mortalidade entre os idosos, população consideravelmente mais vulnerável (FERREIRA *et al.*, 2024).

Além disso, a vacinação é crucial para alcançar a imunização de rebanho, protegendo indiretamente aqueles que não podem ser vacinados ou que têm uma resposta imunológica reduzida, como imunodeprimidos ou com condições de saúde específicas. Estratégias para melhorar a resposta vacinal incluem o uso de adjuvantes que potenciam a imunogenicidade da vacina e a administração de doses de reforço para manter a proteção ao longo do tempo (GONÇALVES *et al.*, 2023).

CONCLUSÃO

A humanização do cuidado se torna essencial na abordagem do tratamento da população idosa com Covid-19, reconhecendo que cada paciente não é apenas um número em estatísticas, mas indivíduos com histórias, necessidades e vulnerabilidades únicas. A implementação de estratégias específicas é imperativa para melhorar a qualidade de vida e a resiliência dessa população.

Primariamente, a vacinação continua a ser a ferramenta mais eficaz na prevenção de casos

graves e na redução da mortalidade contra a infecção pelo SARS-CoV-2. A administração de doses de reforço é crucial para garantir uma imunidade prolongada, especialmente diante de novas variantes do patógeno. Os programas de vacinação devem ser acessíveis, com campanhas educativas claras e direcionadas para aumentar a adesão e minimizar as barreiras ao acesso.

Além da vacinação, é fundamental abordar as comorbidades que exacerbam a gravidade da Covid-19 em idosos, havendo a gestão adequada de doenças crônicas como hipertensão, diabetes e doenças cardiovasculares, uma vez

que cada uma delas possui importante fator agravante. Tal método inclui não apenas o tratamento médico regular farmacológico, mas também programas de educação em saúde que incentivem mudanças no estilo de vida, como alimentação balanceada, exercício físico moderado e cessação do tabagismo.

A melhoria geral da qualidade de vida dos idosos também desempenha um papel crucial na mitigação dos efeitos da imunossenescência. Políticas públicas voltadas para o envelhecimento ativo e saudável devem ser implementadas, incluindo a promoção de ambientes de vida seguros e adaptáveis às necessidades dos idosos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALMEIDA, J.O. *et al.* COVID-19: Fisiopatologia e alvos para intervenção terapêutica. *Revista Virtual de Química*, v. 12, p. 1464, 2020.
- CAMPOS, M.R. *et al.* Carga de doença da COVID-19 e de suas complicações agudas e crônicas: reflexões sobre a mensuração (DALY) e perspectivas no Sistema Único de Saúde. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 36, e00148920, 2020. doi: 10.1590/0102-311X00148920.
- FEITOZA, T.M.O. *et al.* Comorbidades e Covid-19. *Revista Interfaces*, v. 8, p. 711, 2020. doi: 10.16891/800.
- GONÇALVES, K.C.R. *et al.* Tecnologia, eficácia e efeitos adversos das vacinas para covid-19 disponíveis no Brasil. *Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação*, v. 9, p. 1685, 2023. doi: 10.51891/rease.v9i9.11351.
- PEDROSO, L.A. *et al.* Aspectos farmacológicos da ivermectina e seu potencial uso no tratamento da COVID-19. *Brazilian Journal of Health and Pharmacy*, v. 2, p. 11, 2020.
- RAMOS, G. *et al.* Orientação política e apoio ao isolamento social durante a pandemia da COVID-19: evidências do Brasil. *Revista de Administração Pública*, v. 54, p. 697, 2020. doi: 10.1590/0034-761220200162.
- SCHOLZ, J.R. *et al.* COVID-19, Sistema renina-angiotensina, enzima conversora da angiotensina 2 e nicotina: qual a inter-relação? *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 115, p. 708, 2020. doi: 10.36660/abc.20200653.
- SILVA, C.C. *et al.* Covid-19: Aspectos da origem, fisiopatologia, imunologia e tratamento: uma revisão narrativa. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, v. 13, e6542, 2021. doi: 10.25248/reas.e6542.2021.
- TOLLESFBSOLL, T.O., editor. *Biological aging: methods and protocols*. New Jersey: Humana Press, 2007.