IMUNOLOGIA & DOENÇAS INFECCIOSAS E PARASITÁRIAS

Edição IV

Capítulo 10

AS BASES DA RESPOSTA IMUNOLÓGICA DA SARS-CoV-2

CRISTIANO VINÍCIUS ISOTTON[1]

1. Estudante de Medicina da Universidade do Vale do Itajaí.

Palavras-chave
Covid-19; SARS-CoV-2; Bases Imunológicas.

DOI 10.59290/978-65-6029-219-2.10

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

O SARS-CoV-2, vírus causador da Covid-19, é responsável por aproximadamente 700 mil óbitos desde o final de 2019 no Brasil e 7 milhões globalmente até o momento, com uma letalidade de 1,8% em território nacional (WHO, 2024). As manifestações da Covid-19 vão desde assintomáticas até uma doença severa e letal. Os sintomas mais comuns são febre, tosse e dispneia; podendo incluir fadiga, mialgia, náusea, vômitos, diarreia, fraqueza, cefaleia, rinorreia, anosmia e ageusia (CASCELLA *et al.*, 2023).

Desde a pandemia iniciada no final de 2019, o vírus SARS-CoV-2 está sendo estudado, elucidando seus mecanismos imunológicos e fisiopatológicos, o que facilita o tratamento e a prevenção. A transmissão do SARS-CoV-2 ocorre através do contato com fômites contaminados com o vírus a partir de pacientes portadores do vírus, sejam eles sintomáticos ou assintomáticos (BRASIL, 2021).

O objetivo deste capítulo é compreender os mecanismos envolvidos na fisiopatologia da Covid-19 e oferecer ao leitor informações cruciais para elucidação da doença, como tratamento, profilaxia e entendimento acerca de suas manifestações.

MÉTODO

Para a elaboração do capítulo, foram utilizadas plataformas como Google Scholar, Pubmed e NCBI para a busca por capítulos sobre Covid-19. Foram utilizadas as palavras-chave: “Covid-19”, “Physiopathology”, “Treatment”, “Epidemiology”, “Long Covid”, combinadas pelos booleanos “AND”. Buscou-se artigos que fornecessem as informações para a elaboração das seguintes subunidades no capítulo: Fisiopatologia da Covid-19, Tratamento da Covid-19, Manifestações da Covid-19, Covid longa e Prevenção à Covid-19.

Todos os artigos utilizados tiveram publicação posterior a 2020. O critério de exclusão para os artigos foi a ausência dos objetivos nos artigos. Foram selecionados 20 artigos para a elaboração do capítulo, sendo que os mesmos também extraídos das referências de artigos já elaborados. As palavras-chave foram combinadas (“Covid-19” AND “Physiopathology”) e os artigos continham exatamente as duas palavras e tópicos dedicados às palavras-chave.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Família Coronaviridae

O vírus possui cinco variantes, descritas em ordem desde o primeiro relato: Alpha (B.1.1.7), Beta (B.1.351), Gamma (P.1), Delta (B.1.617.2) e Omicron (B.1.1.529) (CASCELLA *et al.*, 2023). Para compreender os mecanismos fisiopatológicos do SARS-CoV-2, os cientistas utilizaram o conhecimento das linhagens anteriores da família dos coronavírus (Coronaviridae): o SARS-CoV, responsável pelas epidemias da síndrome aguda respiratória severa (SARS) e da síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS) (RABAAN *et al.,* 2023).

A SARS foi primeiramente reportada na China ao término de 2002, e o surto global eclodiu em março de 2003, sendo marcada como a primeira pandemia do século XXI (HODGENS & GUPTA, 2023). A MERS foi primeiramente reportada na Arábia Saudita em 2012 (WHO, 2022). Ambas SARS (SARS-CoV) e MERS (MERS-CoV) possuem características similares à Covid-19. Contudo, a letalidade das doenças é maior: respectivamente 11% para a SARS e 35% para a MERS.

O SARS-CoV-2 possui uma similaridade de 79% de sequenciamento em relação ao SARS-CoV. Ambos pertencem ao gênero Sarbecovirus.

Fisiopatologia

Segundo Cascella *et al.* (2023), a estrutura do SARS-CoV-2 é composta por quatro proteínas estruturais: *spike* (S), envelope (E), nucleocapsídeo (N) e proteína de membrana (M). O vírus ainda contém 16 proteínas não estruturais e de cinco a oito proteínas acessórias. A glicoproteína de superfície *spike* (S) está localizada na superfície externa do vírion, a qual cliva com a subunidade S1 amino (N)-terminal, o que facilita a incorporação do vírus na célula hospedeira.

A subunidade S2 carboxyl (C)-terminal contém um peptídeo de fusão, um domínio transmembrana e um domínio citoplasmático responsável pela membrana de fusão da célula viral. A subunidade S1 é posteriormente dividida em um domínio receptor-ligante (RBD) e um domínio N-Terminal (NTD), o que facilita a entrada viral na célula hospedeira e serve como alvo potencial para neutralização em resposta a anti-soros ou vacinas.

O RBD é o peptídeo fundamental na patogênese da infecção, já que é o sítio de ligação para a enzima ACE2 humana (enzima de conversão da angiotensina 2). A enzima ACE2 está presente no epitélio respiratório e em órgãos como esôfago, íleo, células do miocárdio, células tubulares proximais do fígado e nas células uroteliais da bexiga. A ligação do vírus é mediada pela serina protease transmembrana (TMPRSS2) do hospedeiro.

Para Zhu *et al.* (2023), a ligação da proteína *spike* na enzima ACE2 acontece na seguinte ordem de eventos:

- Anexação: a proteína S da SARS-CoV-2 se liga aos receptores ACE2 na superfície da célula hospedeira;
- *Priming*: a proteína S é clivada pela enzima TMPRSS2, o que permite que a proteína S tenha uma mudança em sua conformação, o que facilitará o processo de fusão;
- Fusão: a membrana viral se funde com a membrana da célula hospedeira, permitindo que o material genético (RNA) entre na célula hospedeira;
- Replicação: o RNA é usado como base para produção de mais células virais e RNA;
- Produção e liberação: as novas proteínas virais e RNA produzem novas partículas virais, as quais são liberadas da célula hospedeira para as outras células.

As fases da infecção são divididas em inicial e tardia. Na fase inicial da infecção, a replicação viral resulta em danos teciduais após entrada no trato respiratório, após, o SARS-CoV-2 começa a se replicar e a se propagar no nariz e nas vias aéreas superiores. Nessa fase, iniciam os primeiros sintomas através da resposta inata mediada por citocinas e os interferons antivirais da resposta imune adaptativa. Nessa fase, são apresentados os sintomas como febre, mal-estar, tosse e expectoração. Alguns indivíduos falharão em erradicar o vírus na fase inicial, progredindo para a fase tardia (ZHU *et al.*, 2023).

As células hospedeiras liberam sinalizadores que recrutam os linfócitos T, os monócitos e os neutrófilos. As citocinas envolvidas são o fator de necrose tumoral (TNF) α, GM-CSF, interleucina (IL)-1, IL-6, IL-1β, IL-8, IL-12 e interferon (IFN)-γ. Na Covid-19 severa, uma tempestade de citocinas é liberada, o que leva a uma resposta inflamatória local e sistêmica. Nessa fase, é estimado que 20% dos pacientes irão evoluir com o envolvimento do trato respiratório baixo, em uma infecção que envolve as células epiteliais tipo II, desenvolvimento sintomas como a síndrome do desconforto respiratório (SDRA), coagulação intravascular disseminada e embolismo pulmonar (MERAD *et al.*, 2022).

Em se tratando dos sintomas clínicos, para Zhu *et al.* (2023), a Covid-19 é dividida em três fases distintas de sintomas:

- Fase aguda: caracterizada por sintomas pulmonares como tosse, dispneia e produção de escarro, com a presença do padrão de vidro-fosco nos exames de imagem ou consolidação pulmonar. Ocorre dano alveolar, descamação de pneumócitos e formação de membrana hialina são observadas durante o desenvolvimento de SDRA em Covid-19. Há o efeito citopático direto do endotélio infectado pelo coronavírus, a redução da atividade da enzima ACE2 com aumento da angiotensina, aumentando indiretamente a via calicreína-bradicinina que promove a permeabilidade vascular. Após, as citocinas inflamatórias e os mediadores vasoativos secretados pelas células imunes induzem a contração endoteliais e a perda da junção endotelial. Por fim, a degradação do glicocálix e a deposição do ácido hialurônico na matriz extracelular promovem a retenção de fluídos.
- Fase virêmica: ocorre quando o vírus entra no sangue periférico, com mecanismos ainda não elucidados. Contudo, nessa fase são liberadas múltiplas citocinas como IL-1α, IL-1β, IL-6, IL-8, IL-12, IL-17), TNF- α, interferons (IFN- β, IFN- λ), MCP-1, and MIP-1 α, o que torna difícil de apontar quais os mediadores inflamatórios específicos.
- Fase letal: é uma doença persistente que ocorre devido a tempestade de citocinas e fatores de coagulação nos pacientes severos em relação aos pacientes não severos. Nesta fase, os neutrófilos, as células T auxiliares CD4 e as células T citotóxicas CD8 são sequestradas no tecido pulmonar. As células hospedeiras sofrem apoptose, necrose ou piroptose persistentes, o que pode amplificar o dano tecidual.

Manifestações extrapulmonares

De acordo com Cascella *et al.* (2023), como os receptores ACE2 não estão restritos ao trato respiratório, há também manifestações do SARS-CoV-2 em outros sistemas, como o trato gastrointestinal (TGI), hepatobiliar, cardiovascular, renal e sistema nervoso central (SNC). O SARS-CoV-2 leva à disfunção orgânica devido à combinação dos seguintes mecanismos: toxicidade viral direta, injúria isquêmica causada por vasculite, trombose, desregulação imune e desregulação do SRAA.

O envolvimento cardíaco ocorre devido aos receptores ACE2 presentes nas células miocárdicas, o que pode causar toxicidade direta pela infecção, levando a uma miocardite. Citocinas pró-inflamatórias, como a IL-6, podem causar inflamação vascular, miocardite e arritmias.

Há também a síndrome coronariana aguda induzida pela Covid-19, a qual ocorre devido à presença de citocinas pró-inflamatórias, piorando uma doença arterial preexistente, desestabilizando placas, causando microtrombogênese e redução do fluxo coronariano.

O SARS-CoV-2 também possui efeito significativo hematológico e hemostático. O mecanismo da leucopenia, uma das anormalidades encontradas na Covid-19, é incerto. A trombocitopenia que ocorre na Covid-19 ocorre devido à supressão de plaquetas, formação de autoanticorpos e ativação da cascata de coagulação, resultando em consumo plaquetário. A trombocitopenia e a neutrofilia são consideradas uma marca registrada de doença grave, porém, seus mecanismos não são compreendidos. A hipercoagulabilidade é provavelmente induzida pelo dano direto do vírus ou a lesão do endotélio vascular induzida pelas citocinas, o que leva a ativação de plaquetas, monócitos, macrófagos e uma expressão aumentada do fator de Von Willebrand e o factor VIII.

Manifestações clínicas da Covid-19

Segundo Lauer *et al.* (2020), a média para a incubação do vírus é 5,1 dias, e os pacientes desenvolverão os sintomas em 11,5 dias de infecção. Para Cascella *et al.* (2023), os sintomas da

Covid-19 variam de assintomáticos para paucisintomáticos, caracterizados por falência respiratória aguda, choque séptico e falência de múltiplos órgãos. Segundo os *guidelines* para tratamento da Covid-19 do NIH (2024), a Covid-19 é definida segundo a gravidade dos sintomas:

- Infecção assintomática ou pré-sintomática: indivíduos com teste SARS-CoV-2 positivo sem quaisquer sintomas clínicos consistentes com Covid-19.
- Doença leve: indivíduos que apresentam sintomas de Covid-19, como febre, tosse, dor de garganta, mal-estar, dor de cabeça, dores musculares, náuseas, vômitos, diarreia, anosmia ou disgeusia, porém, sem falta de ar ou imagens torácicas anormais.
- Doença moderada: indivíduos com sintomas clínicos ou evidência radiológica de doença do trato respiratório inferior e saturação de oxigênio (SpO2) ≥ 94% em ar ambiente.
- Doença grave: indivíduos com SpO2 inferior a 94% em ar ambiente, relação entre pressão parcial de oxigênio arterial e fração inspirada de oxigênio (PaO2/FiO2) inferior a 300, taquipneia acentuada com frequência respiratória superior a 30 respirações/min, ou infiltrados pulmonares superiores a 50% do volume total.
- Doença crítica: indivíduos com insuficiência respiratória aguda, choque séptico ou disfunção de múltiplos órgãos. Pacientes com doença grave de Covid-19 podem ficar gravemente doentes com o desenvolvimento da síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA). Isso tende a ocorrer aproximadamente uma semana após o início dos sintomas.

A SDRA também é dividida em três tipos de acordo com o grau de hipóxia:

- SDRA leve: 200 mmHg <PaO2/FiO2 ≤ 300 mmHg em pacientes que não recebem ventilação mecânica ou naqueles tratados por ventilação não invasiva (VNI) com pressão positiva expiratória final (PEEP) ou pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP) ≥ 5 cm H2O;
- SDRA moderada: 100 mmHg < PaO2/FiO2 ≤ 200 mmHg;
- SDRA grave: PaO2/FiO2 ≤ 100 mmHg.

Segundo Cascella *et al.* (2023), são sintomas extrapulmonares associados à Covid-19:

- Injúria renal aguda;
- Isquemia miocárdica;
- Linfopenia;
- Estado de hipercoagulabilidade;
- Sintomas de trato gastrointestinal (TGI) como diarreia, náusea, vômitos, anorexia e dor abdominal;
- Aumento de aspartato transaminase (AST) e alanina transaminase (ALT);
- Lesões cutâneas.

Covid longa

Definida como uma condição crônica que ocorre após a infecção por SARS-CoV-2 por no mínimo 3 meses. A Covid longa pode ocorrer em qualquer paciente infectado pela Covid-19, incluindo as crianças. A vacinação continua sendo a melhor forma de prevenir a Covid longa. Os sintomas são similares à forma clássica da doença. Os mecanismos que explicam essa forma da doença ainda são apresentados como hipóteses, incluindo a exposição crônica dos tecidos ao SARS-CoV-2, a desregulação do sistema imune, a reativação de patógenos secundários (como EBV, HHV-6, HCMV, VZV) e a desregulação do trato gastrointestinal.

É associada a pacientes com múltiplos fatores de riscos e condições preexistentes, tais como diabetes tipo 2, sexo feminino, autoanticorpos específicos e doenças dos tecidos conjuntivos. A renda mais baixa e a falta de descanso suficiente nas primeiras semanas após a infecção por SARS-CoV-2 estão associadas à Covid-19 prolongada, caracterizada por mal-es-

tar pós-esforço, síndrome de taquicardia ortostática postural, dor, fadiga, sono não reparador, confusão mental, disfunção cognitiva, sintomas gastrointestinais, sintomas neurológicos, sintomas dermatológicos, sintomas musculoesqueléticos e injúria renal (DESAI *et al.*, 2022).

Prevenção

As medidas de prevenção ainda continuam sendo a melhor forma de controlar as infecções pelo SARS-CoV-2, já que a transmissão ocorre através de fômites e partículas de aerossois suspensas no ar. As medidas de prevenção como o uso de máscara pelos infectados é uma das principais formas de evitar o contágio. O isolamento social também é uma forma de prevenção, porém, com o avanço da vacinação e a diminuição dos casos sintomáticos, a medida não é mais utilizada com frequência pelos governos. A vacinação também é uma forma importante de prevenção, já que impede a evolução para a fase mais severa da infecção. Várias vacinas estão atualmente disponíveis, incluindo vacinas de vetor de adenovírus, mRNA, vacinas inativadas e de subunidades.

Tratamento

O padrão-ouro de diagnóstico para o SARS-CoV-2 é o exame RT-PCR (CASCELLA *et al.*, 2023). Segundo o National Health Institute (2024), para o tratamento, existem as seguintes terapias antivirais: nirmaltrelvir com *boost* de ritonavir; remdesivir e molnupiravir. As terapias estão disponíveis para os casos com suspeita de evolução para a forma grave da doença.

O nirmaltrevir com *booster* de ritonavir é uma combinação de inibidores orais da protease, e reduz a mortalidade e a hospitalização dos pacientes não vacinados. Deve ser aplicado em até 5 dias do início dos sintomas. A dose recomendada é de 300 mg de nirmaltrelvir e 100 mg de ritonavir oral duas vezes ao dia por 5 dias.

O remdesivir é um nucleotídeo análogo que inibe a SARS-CoV-2 RNA polimerase. A dose recomendada é de 200 mg IV em 1 dia, seguida de 100 mg IV por mais 2 dias.

O molnupiravir é um ribonucleosídeo antiviral e não é recomendado para pacientes gestantes. É a opção para quando as duas primeiras opções não estiverem disponíveis.

Medicamentos como cloroquina, hidroxicloroquina (com ou sem azitromicina), lopinavir/ritonavir, doxiciclina, colchicina, fluvoxamina, ivermectina, corticoides inalatórios, metformina, interferons alfa, beta ou lambda não devem ser utilizados.

Profilaxia

De acordo com as diretrizes do NIH (2024), a combinação tixagevimabe + cilgavimabe é autorizada pela Food and Drug Administration (FDA) para profilaxia pré-exposição de SARS-CoV-2 em pessoas das quais não se espera que desenvolvam uma resposta imunológica adequada à vacinação contra Covid-19; no entanto, observa-se que a prevalência de subvariantes Omicron resistentes ao tixagevimab + cilgavimab está aumentando rapidamente.

CONCLUSÃO

Passados seis anos desde o primeiro registro da Covid-19, os mecanismos de fisiopatologia do vírus SARS-CoV-2 foram praticamente todos elucidados, assim como o tratamento foi otimizado. Contudo, a aparição de uma nova doença, a Covid longa, ainda requer estudos e elucidação para a compreensão de seus mecanismos fisiopatológicos e medicamentosos. A prevenção continua sendo a principal forma de prevenção à doença.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BRASIL. Ministério da Saúde. Transmissão. Ministério da Saúde, 2021. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/covid-19-old/transmissao. Acesso em: 6 mar. 2025.

CASCELLA, M. *et al.* Features, evaluation and treatment Coronavirus (COVID-19). StatPearls, 18 aug. 2023.

DESAI, A.D. *et al*. Long-term complications of COVID-19. American Journal of Physiology-Cell Physiology, v. 322, 2022. doi: 10.1152/ajpcell.00375.2021.

HODGENS, A. & GUPTA, V. Severe acute respiratory syndrome. StatPearls, 22 may 2023.

LAUER, S.A. *et al.* The incubation period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: estimation and application. Annals of Internal Medicine, v. 172, p. 577, 2020. doi: 10.7326/M20-0504.

MERAD, M. *et al.* The immunology and immunopathology of COVID-19. Science, v. 375, p. 1122, 2022. doi: 10.1126/science.abm8108.

NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH - NIH. Information on COVID-19 treatment, prevention and research. Disponível em: https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/.

RABAAN, A.A. *et al.* An updated review on pathogenic coronaviruses (CoVs) amid the emergence of SARS-CoV-2 variants: a look into the repercussions and possible solutions. Journal of Infection and Public Health, v. 16, p. 1870, 2023. doi: 10.1016/j.jiph.2023.09.004.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. COVID-19 deaths | WHO COVID-19 dashboard. Disponível em: https://data.who.int/dashboards/covid19/deaths.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV). Disponível em: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus-(mers-cov).

ZHU, Y. *et al*. Pathophysiology and clinical management of coronavirus disease (COVID-19): a mini-review. Frontiers in Immunology, v. 14, 2023. doi: 10.3389/fimmu.2023.1116131.