

A RELAÇÃO ENTRE A SEPSE E O COVID-19

Data de aceite: 03/07/2023

João Vitor de Menezes Santos

Maria Lohane Castilho de Almeida

Jean Carlos de Oliveira Teixeira

Brenda Hanae Bentes Koshimoto

Carlene Leandro Tavares

Aline Tainá Pereira Melo

Débora Farias Ricci

Maria Laura Crisóstomo

Raphael Kerber Almeida

Francisco Vinícius Moraes de Sousa

RESUMO: O objetivo principal deste estudo é investigar, analisar e resumir estudos científicos academicamente relevantes sobre a relação entre seps e covid-19. Além disso, seu objetivo secundário é auxiliar estudos futuros sobre o assunto escolhido. Trata-se de uma pesquisa qualitativa, no formato de revisão de literatura acerca do tema proposto. A pandemia de Covid-19 trouxe consigo vários desafios para a ciência e saúde mundial. Por se tratar de

uma doença ainda não completamente estudada, muitas dúvidas acerca de seus mecanismos fisiopatológicos ainda pairam no cenário científico-acadêmico, dentre eles seus efeitos inflamatórios agudos que levaram à morte de milhares de pacientes.

PALAVRAS - CHAVES: COVID-19; Seps; Complicação

INTRODUÇÃO

A seps é a principal causa de internação de emergência em unidade de terapia intensiva (UTI) e uma das principais causas de mortalidade entre pacientes internados em UTI. A definição atual refere-se à seps como uma falência orgânica potencialmente fatal induzida por uma resposta desregulada do hospedeiro à infecções, sendo as infecções bacterianas e fúngicas as mais frequentes. Atualmente, sua etiologia está sendo pesquisada devido aos inúmeros elementos que podem influenciar sua ocorrência, como hereditariedade, gênero e condições subjacentes) (KOÇAK TUFAN et al., 2021).

Os vírus não estavam significativamente envolvidos na sua patogênese até a epidemia de SARS-CoV-2 em 2019. Embora a fisiopatologia do COVID-19 não seja totalmente compreendida, as evidências coletadas em pacientes hospitalizados até agora mostraram que os níveis de citocinas e quimiocinas no sangue são altos em casos graves de COVID-19, semelhantes aos relatados na sepse. Pesquisas recentes indicaram que a infecção por SARS-CoV-2, causa uma reação exagerada do sistema imunológico, culminando em uma resposta inflamatória sistêmica e um resultado semelhante a sepse (ZANZA et al., 2022).

Segundo López-Collazo et al., (2020), assim como na sepse, pacientes com infecções graves por COVID-19 apresentam inflamação excessiva e tempestades de citocinas, com expressão exacerbada de interleucina (IL)-1 β , IL-2, IL-6 e fator de necrose tumoral alfa, no início da doença. Tal fenômeno é explicado por uma exacerbação da ativação de macrófagos paralelo a possível ação de monócitos e outras células do sistema imune inato.

OBJETIVOS

O objetivo principal deste estudo é investigar, analisar e resumir estudos científicos academicamente relevantes sobre a relação entre sepse e covid-19. Além disso, seu objetivo secundário é auxiliar estudos futuros sobre o assunto escolhido.

METODOLOGIA

Trata-se de uma pesquisa qualitativa, no formato de revisão de literatura acerca do tema proposto. Foram feitas pesquisas acerca da literatura disponível nas principais bases de dados, como: Scielo, Pubmed, Periódicos capes e Medline. Os critérios de inclusão foram: artigos de revisão integrativa e sistemática de literatura acerca do tema, publicados nos últimos 5 anos, nos idiomas Inglês e Português. Foram excluídos artigos demais artigos que não se enquadravam nos critérios de inclusão.

RESULTADOS

Fisiopatologia de Sepse

De acordo com KOÇAK TUFAN et al. (2021), o consenso firmado entre o American College of Chest Physicians e a Society of Critical Care Medicine (SCCM), define a sepse como uma doença inflamatória grave induzida por uma resposta imune exagerada. Essa resposta é dividida em duas grandes fases: a fase hiperinflamatória, que se caracteriza pela presença de importantes marcadores biológicos inflamatórios como proteína C-reativa, procalcitonina (importante marcador de inflamação sistêmica), Fator de Necrose Tumoral

Alfa (TNF- α), interleucinas (IL) 1 e 6, e a fase imunossupressora, que se caracteriza pela inibição de processos metabólicos importantes para a replicação celular em decorrência do processo inflamatório descontrolado.

Essa superprodução de fator inflamatório, conhecida como tempestade de citocinas, ocorre quando células de defesa (majoritariamente macrófagos) interagem com os receptores de reconhecimento de padrões moleculares (PRRs) associados à dano (DAMPS) ou patógenos (PAMPs), o qual induz a liberação de interleucinas inflamatórias. Na sepse essa resposta acaba se tornando inadequada devido à superestimulação cruzada de vários outros PRR, como os receptores Toll-like, os quais ativarão a cascata de diferenciação mieloide de mais células inflamatórias através da ativação da quinase N-terminal c-Jun (JNK), quinase 1/2 regulada por sinal extracelular (ERK1/2), proteína quinase ativada por mitógeno p38 (MAPK) e fator nuclear- κ B (NF- κ B) e potencialização da cascata inflamatória pela liberação de IL-1, IL-6, TNF- α , Interferon, fator regulador-7 (IRF7) e proteína adaptadora 1 (AP-1); receptores NOD-like (NLR), os quais induzem liberação de interleucinas IL-1 β e IL-18; e os Receptores de lectina tipo C (CLRs), os quais induzem a liberação de espécies reativas de oxigênio (EROs) que por sua vez ativa mais respostas inflamatórias do organismo. Tal resposta desregulada não só desorganiza a sinalização imunológica das células, levando à uma ação autoimune das mesmas como também interrompe cascatas de sinalização citoplasmática relacionadas à interleucina, causando danos celulares significativos, como apoptose mitocondrial, autólise de células de defesa e teciduais, síntese proteica defeituosa, distúrbios de coagulação e neuroendócrinos que levam ao choque séptico, à falência de múltiplos órgãos e a morte (HUANG et al., 2019).

Covid-19 e a tempestade de citocinas

Semelhante a sepse, a Covid-19 também apresentou liberação demasiada de interleucinas inflamatórias. Pesquisas anteriores mostraram que o SARS-CoV-1 foi eficaz em desencadear uma enxurrada de citocinas devido à incapacidade das células infectadas de sintetizar quimiocinas, responsáveis por regular uma reação adequada do hospedeiro à infecção viral e um recrutador de neutrófilos e macrófagos apropriados, implicando que a tempestade de citocinas foi um componente patogênico significativo do COVID-19. Vários estudos de pesquisa mostraram que os pacientes com COVID-19 possuem uma quantidade maior de citocinas inflamatórias em sua corrente sanguínea, como IL-1, IL-2, IL-6, IL-10, IFN-, TNF-, IFN--proteína induzível 10 (IP-10), fator estimulador de colônias de macrófagos de granulócitos (GM-CSF) e proteína quimioatraente de monócitos-1 (MCP-1) que podem resultar em choque séptico durante desfechos graves de Covid-19 (ZANZA et al., 2022).

Ainda segundo Zanza et al. (2022), estudos revelam que a enzima de conversão da angiotensina 2 (ECA2) é a principal receptora do SARS-Cov-2 devido ao tropismo do mesmo pela proteína. Uma vez acoplado a ela, o vírus é internalizado, através dos

receptores tipo 1 de angiotensina (AT1) e induz clivagens intracelular da mesma através de proteases celulares como a desintegrina e metaloproteinases, ocasionando uma baixa tecidual da ACE2. As baixas quantidades dessa enzima são responsáveis por predispor efeitos trombo-inflamatórios e impulsionar a tempestade de citocinas.

Essa fase inflamatória estaria limitada ao quadro patológico inicial do vírus, porém este fato não descarta ou defasa a semelhança de resposta entre os quadros patológicos supracitados, já que uma inflamação basal crônica, com duração de vários dias, ainda estaria presente e levaria o sistema imunológico a um estado refratário, condição que também é observada na sepse prolongada. Estudos também apontam que por volta do 3º ao 6º dia após o início do quadro de COVID-19, pacientes demonstraram níveis séricos máximos de IL-6 e IL-10, sendo que o primeiro demonstrou queda de nível 16 dias após o início da doença e o segundo com queda em 13 dias após o início; tal variação não apresentou diferença entre pacientes com quadros graves ou leves. Novamente, essa atividade refletiu as fases mais avançadas de sepse, quando os macrófagos desenvolvem um estado refratário caracterizado pela inibição das vias de resposta a patógenos NK-kB e IRF o que reforça a ideia de similaridade citada anteriormente (López-Collazo et al., 2020).

Além disso, não de ser ressaltadas as assinaturas transcricionais comuns entre a COVID-19 e a sepse, indicando a relação entre ambos os quadros. Pacientes com quadros severos de COVID-19 podem desenvolver síndrome de resposta inflamatória sistêmica, a qual pode progredir para sepse caso a inflamação se agrave. Para examinar a interrelação e as implicações existentes entre COVID-19 e sepse, a base de dados e de microarranjos de RNA-seq humana foram analisados pela Gene Expression Omnibus (GEO) para identificar os genes relacionados com o desencadeamento da COVID-19 e da sepse, sendo que um total de 1855 DEGs (Database of essential genes) foram obtidos da COVID-19, incluindo 1206 DEGs suprarregulados e 649 infrarregulados. Ademais, um total de 1086 DEGs foram identificados na sepse, sendo 481 genes suprarregulados e 605 infrarregulados. Além disso, um total de 151 DEGs foram identificados tanto nos dados da COVID-19 quanto nos da sepse. Os resultados da análise diferencial de expressões sugerem que há certa semelhança mecânica e interações entre COVID-19 e sepse (LU LU e LE-PING LIU., 2022).

O estudo realizado por Lu Lu e Le-Ping., (2022), aprofundou o entendimento no que tange as funções biológicas e de sinalização das vias envolvidas com os DEGs comuns entre as patologias aqui destacadas, a partir da análise dos autores foi constatado que 151 DEGs comuns seriam enriquecidos principalmente em infecções e estariam relacionados com doenças inflamatórias e suas respostas imunológicas; tendo isso em vista é bem conhecido que tanto o COVID-19 quanto a sepse estão associados a respostas inflamatórias e imunes no corpo, sendo que essas respostas desempenham papel preponderante na progressão dessas duas doenças. O mesmo estudo também realizou a análise do PPI (protein-protein interaction – interação entre proteínas) utilizando os DEGs comuns entre as patologias, demonstrando intercorrelações entre diversas proteínas e sugerindo os mecanismos pelos

quais as proteínas atuam.

Desde o início do período pandêmico de COVID-19, vários relatórios indicaram que embora algumas manifestações e características patológicas fossem únicas e pertinentes a doença, muitas de suas manifestações agudas são similares à sepse causada por outros patógenos, além disso, quadros graves da infecção pelo vírus (estado comum em pacientes com comorbidades crônicas secundárias) apresentavam uma “tempestade de citocinas”, a qual seria indicativa de sepse (KOÇAK TUFAN et al., 2021).

Segundo Patil et al., (2021), tem sugerido que o próprio vírus provavelmente causa um quadro de sepse como consequência de vários mecanismos possíveis, incluindo desregulação imunológica, disfunção respiratória a qual leva a hipoxemia e acidose metabólica devido a problemas circulatórios (KOÇAK TUFAN et al., 2021).

A pesquisa de Lin HY., (2020) enfatiza que vários graus de danos ao coração, fígado, rins e outros órgãos em infecção grave juntamente com anormalidades laboratoriais como contagem diminuída de linfócitos e plaquetas, aumento do dímero D, PCR, enzimas hepáticas e miocárdicas e os altos níveis de citocinas são semelhantes aos observados na sepse causada por infecções bacterianas. Ele indica que o COVID-19 grave tem todas as características da sepse causada por patógeno específico e que o COVID-19 deve, portanto, ser considerado como sepse causada por infecção viral (KOÇAK TUFAN et al., 2021).

CONCLUSÃO

A pandemia de Covid-19 trouxe consigo vários desafios para a ciência e saúde mundial. Por se tratar de uma doença ainda não completamente estudada, muitas dúvidas acerca de seus mecanismos fisiopatológicos ainda pairam no cenário científico-acadêmico, dentre eles seus efeitos inflamatórios agudos que levaram à morte de milhares de pacientes. A correlação entre o efeito séptico da infecção de SARS-CoV-2 ainda está sendo amplamente estudada, portanto, é crucial o investimento em mais pesquisas acerca dessa característica da doença por meio da criação e incentivo de políticas públicas e privadas para pesquisas nesse âmbito das ciências biológicas e da saúde.

REFERÊNCIAS

HUANG, Min et al. The Pathogenesis of Sepsis and Potential Therapeutic Targets. *International Journal of Molecular Sciences*, [s. l.], 29 out. 2019. DOI 10.3390/ijms20215376. Disponível em: Huang. Acesso em: 15 abr. 2023.

KOÇAK TUFAN , ZELİHA et al. COVID-19 and Sepsis. *Turkish Journal of Medical Sciences* , [s. l.], ano 2021, v. 51, n. 7, 17 dez. 2021. DOI 10.3906/sag-2108-239. Disponível em: <https://journals.tubitak.gov.tr/medical/>. Acesso em: 15 abr. 2023.

LIN, Hong-Yuan. The severe COVID-19: A sepsis induced by viral infection? And its immunomodulatory therapy. *Chinese Journal of Traumatology*, [s. l.], v. 23, 15 jun. 2020. DOI 10.1016/j.cjtee.2020.06.002. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1008127520301449?via%3Dihub>. Acesso em: 15 abr. 2023.

LÓPEZ-COLLAZO, Eduardo et al. Immune Response and COVID-19: A mirror image of Sepsis. *International Journal of Biological Sciences*, [s. l.], 9 jul. 2020. DOI 10.7150/ijbs.48400. Disponível em: <https://www.ijbs.com/>. Acesso em: 15 abr. 2023.

LU, Lu et al. Discovering common pathogenetic processes between COVID-19 and sepsis by bioinformatics and system biology approach. *Frontiers in Immunology*, [s. l.], 31 ago. 2022. DOI 10.3389/fimmu.2022.975848. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/immunology>. Acesso em: 15 abr. 2023.

MONTANI, David et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *EUROPEAN RESPIRATORY REVIEW COVID-19 REVIEW D. MONTANI ET AL.*, [s. l.], 27 nov. 2021. DOI 10.1183/16000617.0185-2021. Disponível em: <https://err.ersjournals.com/content/31/163/210185>. Acesso em: 15 abr. 2023.

PATIL, Mallikarjun; SINGH, Sarojini; HENDERSON, John; KRISHNAMURTHY, Prasanna. Mechanisms of COVID-19-induced cardiovascular disease: Is sepsis or exosome the missing link?. *Journal of Cellular Physiology*, [s. l.], 15 jun. 2020. DOI 10.1002/jcp.30109. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jcp.30109>. Acesso em: 15 abr. 2023.

ZANZA, Christian et al. Cytokine Storm in COVID-19: Immunopathogenesis and Therapy. *MDPI*, [s. l.], 18 jan. 2022. DOI 10.3390/medicina58020144. Disponível em: *Cytokine Storm in COVID-19: Immunopathogenesis and Therapy*. Acesso em: 15 abr. 2023.