

Revisão Bibliográfica Sobre as Alterações Histológicas no Parênquima Pulmonar Causadas Pelo SARS-CoV-2

*Giovanna Morais Daibes Rachid*¹

*Valentina Erthal van Hombeeck*¹

*Vitor Richter de Almeida*²

*Prof^a Dra. Maria das Graças Fernandes Sales*³

Resumo: Ao final do ano de 2019, na cidade de Wuhan, China, foi descrito o início de um surto de pneumonias virais de agente etiológico, até então, desconhecido. Denominado de SARS-CoV-2, o novo coronavírus foi identificado como agente etiológico da doença pelo coronavírus 2019 (COVID-19). De rápida disseminação, principalmente através da inalação de partículas virais, a doença apresenta um espectro clínico mais amplo do que se imaginava, envolvendo diferentes grupos de sintomas em diferentes órgãos e sistemas. O quadro clínico da infecção varia desde quadros oligo/assintomáticos a pneumonia grave, incluindo Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) e Choque. Dentre as lesões pulmonares causadas pelo vírus SARS-CoV-2 é citada principalmente a destruição do parênquima pulmonar que inclui consolidação extensa e inflamação intersticial, embora alguns pacientes com a doença não demonstrem quadro consistente de hipoxemia ou desconforto respiratório durante o curso da afecção. Quando considerada grave, a doença causa dano alveolar maciço e insuficiência respiratória progressiva. Assim sendo, a presente revisão apresenta como objetivo abordar e aprofundar as principais alterações histológicas que ocorrem no parênquima pulmonar na vigência da infecção pelo SARS-CoV-2. **Palavras-Chave:** COVID-19; SARS-CoV-2; Coronavírus; Pulmão, SDRA, DAD

Abstract: At the end of 2019, in the city of Wuhan, China, an outbreak of viral pneumonia caused by a previously unknown etiologic agent was described. Named SARS-CoV-2, the new coronavirus was identified as the etiologic agent of the disease by coronavirus 2019 (COVID-

1 Graduando do 3º ano de Medicina da EMSM

2 Graduando do 4º ano de Medicina da EMSM

3 Professora da Disciplina de Morfologia Funcional II da EMSM

19). Rapidly spreading, mainly through the inhalation of viral particles, the disease has a broader clinical spectrum than imagined, involving different groups of symptoms in different organs and systems. The clinical picture of the infection ranges from oligo/asymptomatic cases to severe pneumonia, including Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) and Shock. Among the lung damage caused by the SARS-CoV-2 virus, the destruction of the lung parenchyma, which includes extensive consolidation and interstitial inflammation, is mentioned mainly, although some patients with the disease do not demonstrate consistent hypoxemia or respiratory distress during the course of the condition. When considered severe, the disease causes massive alveolar damage and progressive respiratory failure. Therefore, the present review aims to address and deepen the main histological changes that occur in the lung parenchyma in the presence of SARS-CoV-2 infection. **Key Words:** COVID-19; SARS-CoV-2; Coronavirus; Lung, ADRS, DAD

Introdução

Ao final do ano de 2019, na cidade de Wuhan, China, foi descrito o início de um surto de pneumonias virais de agente etiológico, até então, desconhecido. A alta transmissibilidade e o importante comprometimento pulmonar ocasionado pelo quadro inflamatório viral, são expressos, sobretudo, pelo crescimento exponencial do número de internações por síndrome de desconforto respiratório agudo (SDRA). O aumento rápido dos casos na China chamou a atenção do mundo para um novo desafio para a saúde pública (CAMPOS; COSTA, 2020).

Denominado de SARS-CoV-2, o novo coronavírus foi identificado como agente etiológico da doença pelo coronavírus 2019 (COVID-19). Esta doença se alastrou com rapidez por continentes levando a Organização Mundial da Saúde (OMS) a decretá-la como pandemia em 11 de março de 2020 (MEIRELLES, 2020).

De rápida disseminação, principalmente através da inalação de partículas virais, a doença apresenta um espectro clínico mais amplo do que se imaginava, envolvendo diferentes grupos de sintomas em diferentes órgãos e sistemas. Dessa forma, é possível identificar desde casos assintomáticos

até casos críticos, que envolvem uma fisiopatologia não apenas de natureza imunológica, mas também coagulativa (MCGONAGLE *et al*, 2020).

A maior parte das infecções pulmonares são leves, gerando quadros respiratórios de brandos a moderados. Entretanto, são descritas também formas graves, ou críticas que estão relacionadas a necessidade de cuidados hospitalares intensivos, especialmente em indivíduos com maiores idades e com comorbidades (CHATE *et al*, 2020).

A lesão pulmonar causada pelo SARS-CoV-2 é caracterizada por níveis variados de inflamação, gerando destruição da arquitetura de estruturas básicas do parênquima pulmonar, resultando em comprometimento das funções básicas, sobretudo a troca gasosa. As alterações incluem principalmente consolidação extensa e inflamação intersticial, embora alguns pacientes não demonstrem queixas importantes de desconforto respiratório durante o curso da doença (CAMPOS; COSTA, 2020).

No momento em que este artigo é escrito – final da Semana Epidemiológica 42 de 2020, do Ministério da Saúde, há mais de 39.000.000 casos e 1.100.000 óbitos por COVID-19 em todo o mundo, dos quais mais de 5.000.000 casos e 150.000 óbitos no Brasil (MS, 2020).

O objetivo desta revisão é abordar as principais alterações histológicas que ocorrem no parênquima pulmonar na vigência da infecção pelo SARS-CoV-2.

Materiais e Métodos

Foi realizada uma revisão bibliográfica por meio dos seguintes descritores: “COVID-19”, “SARS-CoV-2”, “Coronavírus”, “Pulmão”, “SDRA”, “DAD”, utilizando as plataformas digitais SciELO e PubMed. As publicações selecionadas ocorreram no ano de 2020.

Resultados

Um estudo realizado por Vasquez-Bonilla *et al*, reuniu diversas literaturas que abordavam as alterações histopatológicas da COVID-19 observadas através de exames feitos após a morte do paciente. Os principais achados pulmonares foram dano alveolar difuso (DAD), congestão e ede-

ma. De 25 casos, 22 apresentavam DAD na sua fase proliferativa além de inclusões intranucleares sugestivas de um efeito citopático viral, pneumonia necrotizante aguda, trombos de fibrina intravascular e infiltrado inflamatório intersticial. Outro estudo realizado na Itália conseguiu agrupar 38 casos, onde os pacientes ficaram em média hospitalizados por 7 dias (variando de 1-23 dias) teve como principal achado na microscopia o DAD nas suas fases exsudativas e proliferativas, e ao exame bruto foi possível observar congestão e edema. Em 33 dos 38 casos foi encontrado pequenos trombos de fibrina nos vasos arteriais (VASQUEZ-BONILLA *et al.*, 2020).

Ainda referente ao trabalho realizado por Vasquez-Bonilla *et al.*, um estudo feito em Washington teve um total de 12 casos em que 75% deles apresentaram DAD além de edema nos pulmões tendo em média um peso de 1.804 g, e normalmente pesam em torno de 685-1.050 g (YOUUD; MOORE, 2020). Outro trabalho realizado com 10 pacientes que tinham em média 79 anos, em 9 dos casos foi possível encontrar danos alveolares difusos nas fases exsudativas e proliferativas e em somente um dos casos foi possível observar os DAD na fase fibrótica (VASQUEZ-BONILLA *et al.*, 2020). Cabe ressaltar um estudo feito por AIOLFI *et al.*, onde dois casos foram analisando e em ambos os casos a avaliação do tecido macroscópico indicou um aspecto congestivo difuso com edema e necrose hemorrágica, e as principais alterações microscópicas consistiam em dano alveolar com rompimento dos septos, descamação, edema e exsudatos proteicos (AIOLFI *et al.*, 2020).

Por fim, um ensaio elaborado por Youd e Moore incluiu 9 casos em que a maioria dos pacientes apresentavam sintomas respiratórios antes da sua morte, mas não tinham sido testados ou diagnosticados previamente com a COVID-19. 3 casos testaram positivo para o SARS-CoV-2, 3 casos deram negativo, mas hipoteticamente os resultados eram falso negativos uma vez que os achados micro e macroscópicos corroboram com a síndrome da COVID-19 e outros 3 casos tiveram outras infecções comprovadas. Em todos os casos positivos para a doença, e os 3 prováveis falso negativos foi identificado microscopicamente dano alveolar difuso com formação de membrana de fibrina, aglomeração de fibrina no interior dos alvéolos, expansão das paredes alveolares, hiperplasia dos pneumócitos tipo II e infil-

trado linfocítico no parênquima pulmonar além de achados macroscópicos como a presença de edema e consolidação, sugestivos de uma pneumonia lobar. Em nenhum dos casos, no entanto, foram observados trombos nos vasos sanguíneos. Nos casos em que comprovadamente não era a COVID-19 os achados foram alterações clássicas da broncopneumonia ou pneumonia lobar, além de infiltração dos neutrófilos nos espaços alveolares. Cabe acrescentar que não foi encontrada nenhuma característica de pneumonia viral ou de danos alveolares difusos, um achado prevalente nas infecções pelo SARS-CoV-2 (YOUUD; MOORE, 2020).

Discussão

O vírus responsável pela COVID-19, denominado SARS-CoV-2 pela sua semelhança genômica com o vírus causador da SARS (Síndrome da Angústia Respiratória Grave) (FILHO *et al*, 2020) é um betacoronavírus de RNA positivo não segmentado envelopado responsável por causar pneumonias que apresentam um amplo espectro clínico (AIOLFI *et al*, 2020). O SARS-CoV-2, se replica no citoplasma dentro de vesículas antes de sua liberação tendo seu principal local de entrada e replicação o trato respiratório superior e os pulmões, respectivamente. (MENTER *et al*, 2020). Os pacientes podem ser assintomáticos ou manifestar sinais e sintomas mais graves como a síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) podendo evoluir para óbito (BEZERRA *et al*, 2020). As principais alterações histopatológicas encontradas na COVID-19 incluem doença pulmonar, danos aos órgãos imunológicos, vasculite e toxicidade sistêmica além de possíveis infecções secundárias (VASQUEZ-BONILLA *et al*, 2020).

A lesão pulmonar, como foi exemplificada nos resultados, é caracterizada pela destruição do parênquima pulmonar através de uma consolidação extensa e inflamação intersticial (BEZERRA *et al*, 2020). Os dados disponíveis de histologia pulmonar mostram padrão de dano alveolar difuso (DAD), edema, exsudação proteica e formação de membrana hialina acompanhada por macrófagos e infiltração linfocítica em graus variáveis, além de trombos hialinos fibrino-plaquetários (FILHO *et al*, 2020). Esses achados histopatológicos são comuns nas pneumonias virais em geral (VASQUEZ-BONILLA *et al*, 2020), e em comparação com outras pneumonias

virais, a regeneração pulmonar e reversão de alguns fenômenos prejudiciais ocorrem em taxas mais baixas no SARS-CoV-2 (THÜSEN; EERDEN, 2020).

Os principais achados em pacientes positivos e sintomáticos para COVID-19 foram a presença de DAD com alterações intersticiais com degeneração de hialina, fibrina e a formação de microtrombos, que podem estar relacionados com a hipoxemia grave que caracteriza os sintomas da SARS em pacientes com a infecção por SARS-CoV-2 (VASQUEZ-BONILLA *et al*, 2020). Já as alterações teciduais como edema, exsudato proteico, hiperplasia dos pneumócitos com infiltrado celular inflamatório foram proeminentes em pacientes assintomáticos na fase inicial da doença (AIOLFI *et al*, 2020).

A COVID-19 está estritamente relacionada a coagulopatias e trombose podendo ser secundária à uma resposta imune desordenada ou relacionada diretamente à lesão viral das células endoteliais (VASQUEZ-BONILLA *et al*, 2020). Logo, foi possível observar danos microvasculares extensos tendo a oclusão trombótica como o principal padrão de lesão, decorrente dos exsudatos fibrinosos interalveolares (THÜSEN; EERDEN, 2020). Esses trombos eram de médio a pequeno porte, alguns apresentando expressão do antígeno CD61 encontrado nas plaquetas, monócitos, células endoteliais, células B, macrófagos, mastócitos e fibroblastos (AIOLFI *et al*, 2020). Cabe ressaltar que o vírus apresenta tropismo para a enzima conversora de angiotensina 2 (ECA-2) presentes nos pneumócitos tipo II e nas células endoteliais que junto com o quadro inflamatório heterogêneo podem regular o quadro pulmonar hipercoagulável generalizado (BEZERRA *et al*, 2020).

O tropismo seletivo da COVID-19 pela enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2), exposta nas células alveolares do tipo II, resulta em dano celular e apoptose provocando lesão aguda dos alvéolos, ruptura do septo e edema pulmonar. Além disso, o tecido intersticial sofre um espessamento devido à ativação contínua de fibroblastos e a uma quantidade significativa de infiltrado de células inflamatórias desencadeadas através da "tempestade de citocinas" pró-inflamatória (ou seja, TNF, IL-1b, IL-6, etc.). O interstício espessado corresponde aos achados radiográficos característicos de opacidade periférica em vidro fosco detectada pela tomografia computadorizada

de tórax (AIOLFI *et al*, 2020). Os achados na TC podem variar de acordo com os estágios evolutivos da doença considerando o tempo a partir do início dos sintomas; 0-4 dias é o estágio inicial e a TC pode ser normal ou apresentar opacidade em vidro fosco, 5-8 dias é o estágio progressivo onde observamos opacidade em vidro fosco difusa com pavimentação em mosaico e consolidação, 9-13 dias é o estágio de pico onde, além das características dos estágios anteriores os focos de consolidação tornam-se mais prevalentes e durante o estágio de absorção – mais que 14 dias, os achados anteriores predominam podendo observar o vidro fosco difuso, e não observa mais o achado de pavimentação em mosaico (MEIRELLES, 2020). Dito isso, é possível analisar que as alterações mais crônicas incluem uma organização interalveolar referente a proliferação de fibroblastos intersticiais caracterizando essas particularidades da imagem na TC (THÜSEN; EERDEN, 2020).

Cabe acrescentar que a ação viral e a injúria endotelial mediada através das proteínas de complemento levam a uma grande alteração da homeostase endotelial e consequentemente a uma disfunção microvascular e um desequilíbrio pró-coagulante (AIOLFI *et al*, 2020). Juntamente a isso outros fatores podem contribuir para as coagulopatias na COVID-19 como, por exemplo, as elevadas concentrações plasmáticas do fator tissular e do inibidor do ativador de plasminogênio (PAI-1) podem mediar a maior produção de trombina e diminuir a fibrinólise, respectivamente (DIAS *et al*, 2020). A expressão do fator tecidual é desencadeada tanto nas células endoteliais quanto nas células pulmonares ativadas, promovendo a infiltração de macrófagos e neutrófilos o que aumenta ainda mais a ativação da cascata de coagulação. Outros fatores que podem contribuir para as coagulopatias têm um caráter imune e agem de maneira desregulada. Essas ocorrências incluem dano difuso e inflamação alveolar, inflamação intersticial difusa, ativação extensa de macrófagos pulmonares, ativação da imunidade inata com a idade avançada e as respostas imunes adaptativas ao SARS-CoV-2 (BEZERRA *et al*, 2020).

A má oxigenação que requer ventilação e administração de oxigênio, no estado crítico da doença, está em parte diretamente relacionada à diminuição da capacidade de difusão devido à destruição do parênquima

pulmonar e ao aumento das distancias de devido a: (1) resultados dos agregados interalveolares de edema, (2) espessamento das membranas hialina, alargamento dos septos alveolares decorrente da inflamação, (3) alterações vasculares com congestão capilar e trombose, e (4) de uma maneira mais crônica à fibrose intrabronquiolar, interalveolar e intersticial (THÜSEN; EERDEN, 2020). As alterações vasculares como congestão, microtrombos capilares alveolares e capilaríase estão mais relacionadas com o estado mais tardio da doença e tem como resultado o aumento do espaço morto – a provável causa do estresse respiratório que necessita de suporte mecânico (AIOLFI *et al*, 2020). Vale ressaltar que o dano alveolar difuso (DAD) foi a anormalidade mais prevalente nos pacientes que tinham a COVID-19, tanto nos hospitalizados e nos que faleceram sem intervenção médica, mas histologicamente o DAD por SARS-CoV-2 é indistinguível do DAD por outras causas (KONOPKA *et al*, 2020).

Em conclusão, no tecido pulmonar de pacientes que morreram de insuficiência respiratória devido à pneumonia causada pela COVID-19, havia histologicamente evidências de infecção epitelial com efeitos citopáticos dos pneumócitos, desnudação do epitélio bronquiolar, dano alveolar difuso (DAD) com formação de membrana de hialina, microtrombos nos vasos (THÜSEN; EERDEN, 2020), aglomerado de fibrina dentro dos alvéolos, alargamento das paredes alveolares e interstício com infiltrado proteico caracterizando o edema (YOUDE; MOORE, 2020).

Conclusão

Após análise de dados pode-se concluir que os órgãos relatados mais afetados pela COVID-19 são até o presente momento: pulmão, coração, vasos, sistema nervoso central, sistema hemolinfático e rim. Destes, os achados histológicos mais comuns são de alterações pulmonares como as alterações de origem inflamatória, microtrombos, trombos e dano alveolar difuso em diferentes estágios. Um ensaio elaborado por Youde e Moore evidenciou ainda dano alveolar difuso com formação de membrana de fibrina, aglomeração de fibrina no interior dos alvéolos, expansão das paredes alveolares, hiperplasia dos pneumócitos tipo II e infiltrado linfocítico no parênquima pulmonar além de achados macroscópicos como a presença de edema e

consolidação. Em conclusão, pode-se observar que no tecido pulmonar de pacientes que morreram de insuficiência respiratória devido à pneumonia causada pela COVID-19, havia histologicamente evidências de infecção epitelial com efeitos citopáticos dos pneumócitos, desnudação do epitélio bronquiolar, dano alveolar difuso (DAD) com formação de membrana de hialina, micro trombos nos vasos, aglomerado de fibrina dentro dos alvéolos, alargamento das paredes alveolares e interstício com infiltrado proteico caracterizando o edema, sendo estes, portanto, as principais alterações pulmonares encontradas em pacientes portadores de SARS-CoV-2.

Referências Bibliográficas

AIOLFI, A.; BRUNI, B.; BIRAGHI, T.; MONTISCI, A.; MICELI, A.; BARONIO, B.; KHOR, D.; CIRRI, S.; DONATELLI, F.; CLEMENTE, C.; BONA, D. **Late histological findings in symptomatic COVID-19 patients: a case report.** *Medicine* 2020;99:28.

BEZERRA, L.C.; PIRES, G.M.; SOUSA, H.F.O.; ALBUQUERQUE, L.T.C.; MORAIS, M.G.G.; PINHEIRO, R.X.M. **Radiological Images of Pulmonary Thromboembolism in a Patient with the Diagnosis of Covid- 19: A Case Report.** 2020. *Am. In. Mult. J.*, Feb to Jun. (8) 5, 98-101.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Boletim Epidemiológico COVID-19 - Semana Epidemiológica 42.** Brasília, DF, 2020.

CAMPOS, N.G.; COSTA, R.F. **Alterações pulmonares causadas pelo novo Coronavírus (COVID-19) e o uso da ventilação mecânica invasiva.** *J Health Biol Sci.* 2020 J; 8(1):1-3.

CHATE, R.C.; FONSECA E.K.U.N.; PASSOS R.B.D.; TELES, G.B.S.; SHOJI H.; SZARF, G. **Apresentação tomográfica da infecção pulmonar na COVID-19: experiência brasileira inicial.** *J BRAS PNEUMOL.* 2020;46(2).

DIAS, V.; CARNEIRO, M.; VIDAL, C.; CORRADI, M.; BRANDÃO, D.; CUNHA, C.; CHEBABO, A.; OLIVEIRA, P. **Orientações sobre Diagnóstico, Tratamento e Isolamento de Pacientes com COVID-19.** *J. Infect. Control,* 2020 Abr-Jun;9(2):XX-XX.

FILHO, E.M.; MACIEL, E.P.; TRINDADE, R.P.; BADARÓ, B.A.; CUNHA, M.P.; PEREIRA, M.F.; SOUZA, M.A.; PONTES, S.H.A.; FILHO, A.L.S. **Manuseio do Paciente com COVID-19 em Unidade de Terapia Intensiva.** *Rev. Cient. HSI* 2020;4(2).

KONOPKA, K.E.; NGUYEN, T.; JENTZEN, J.M.; RAYES, O.; SCHMIDT, C.J.; WILSON, A.M.; FARVER, C.F.; MYERS, J.L. **Diffuse alveolar damage (DAD) resulting from coronavirus disease 2019 Infection is Morphologically Indistinguishable from Other Causes of DAD.** (2020) *Histopathology* 77, 570–578.

MCGONAGLE, D.; O'DONNELL, J.; SHARIF, K.; EMERY, P.; BRIDGEWOOD, C. **Immune mechanisms of pulmonary intravascular coagulopathy in COVID-19 pneumonia.** *Lancet Rheumatol* 2020; 2: e437–45

MEIRELLES, G.S.P. **COVID-19: uma breve atualização para radiologistas.** *Radiol Bras.* 2020 Set/Out;53(5):320–328.

MENTER, T.; HASLBAUER, J.D.; NIENHOLD, R.; SAVIC, S.; HOPFER, H.; DEIGENDESCH, N.; FRANK, S.; TUREK, D.; WILLI, N.; PARGGER, H.; BASSETTI, S.; LEUPPI, J.D.; CATHOMAS, G.; TOLNAY, M.; MERTZ, K.D.; TZANKOV, A. **Examination of COVID-19 patients reveals diffuse alveolar damage with severe capillary congestion and variegated findings in lungs and other organs suggesting vascular dysfunction.** *Histopathology* 77, 198– 209. 2020.

THÜSEN, J.; EERDEN, M. **Histopathology and genetic susceptibility in COVID-19 pneumonia.** *Eur J Clin Invest.* 2020; 50: e13259

VASQUEZ-BONILLA, W.; OROZCO, R.; ARGUETA, V.; SIERRA, M.; LÓPEZ-MOLINA, D.; ARTEAGA-LIVIAS, K.; GRIMES, Z.; BRYCE, C.; PANIZ-MONDOLFI, A.; RODRÍGUEZ-MORALES, A.J. **A review of the main histopathological findings in coronavirus disease 2019.** *Human Pathology*, Volume 105, 2020, Pages 74-83.

YOUD, E.; MOORE, L. **COVID-19 autopsy in people who died in community settings: the first series.** *J Clin Pathol* 2020; 73:840 – 844.