

ESTUDO HISTOPATOLÓGICO DE CASOS FATAIS DE COVID-19 ATENDIDOS NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE MARINGÁ

Sabrina Roledo Mazarin (PIBIC/CNPq/FA/UEM), Willian Junior da Silva Meneguete, Vinícius da Costa Gobi, Priscilla Laet Santana, Alice Maria de Souza Kaneshima, Tânia Cristina Alexandrino Becker (Orientador). E-mail: tcabecker@uem.br.

Universidade Estadual de Maringá, Centro de Ciências da Saúde, Maringá, PR.

Área: 40600009 (Saúde Coletiva); Subárea: 40602001 (Saúde Pública).

Palavras-chave: SARS-Cov-2; Dano Alveolar Difuso; Histopatologia.

RESUMO

Introdução: O SARS-Cov-2 tem apresentado um amplo espectro de manifestações clínicas desde pacientes assintomáticos a pacientes com severo comprometimento respiratório. Embora a doença evolua de forma benigna na maioria dos pacientes, as alterações e lesões teciduais induzidas pelo vírus e pelo processo inflamatório podem deixar sequelas, como fibrose pulmonar, contribuindo para a redução da capacidade respiratória. **Objetivos:** Analisar amostras de tecido pulmonar de pacientes com COVID-19, identificando as principais alterações histopatológicas. **Metodologia:** Os tecidos foram obtidos por autópsia minimamente invasiva de casos fatais do Hospital Universitário de Maringá; a leitura e análise das lâminas confeccionadas foram realizadas com auxílio do microscópio óptico de maneira semiquantitativa, avaliando a intensidade de aparição dos achados histopatológicos mais frequentes na doença. **Resultados:** Os achados histopatológicos sugerem alterações compatíveis com dano alveolar difuso (DAD) em todos os casos investigados. Os sinais patológicos mais relevantes e frequentes encontrados foram: hiperplasia de pneumócitos tipo II, espessamento de septo interalveolar, membrana hialina, infiltrado inflamatório, hemorragia e fibrose. **Conclusão:** O estudo histopatológico de casos severos da COVID-19 permite identificar um padrão de alteração tecidual essencial à progressão do paciente ao óbito, sendo necessário na contribuição para conhecimento da fisiopatologia da doença.

INTRODUÇÃO

O vírus causador da COVID-19 é um vírus de RNA de fácil disseminação e difícil contenção. Usualmente, novos patógenos do tipo de um resfriado não são considerados preocupantes, entretanto o SARS-Cov-2 provocou infecções com mortalidade significativa, ultrapassando a marca de 767 milhões de casos em todo o globo (WHO, 2023). A apresentação clínica inicial consiste em sintomas brandos e autolimitados, porém vem se percebendo um padrão fora da curva, resultando em doença grave e morte. O vírus possui características patológicas de hipercoagulabilidade e resposta excessiva do sistema imunológico de múltiplos

órgãos que expressam receptores da enzima conversora de angiotensina (ECA2), sítio de ligação para a proteína spike viral (S), levando a um aumento das lesões teciduais e das sequelas a longo prazo (BENJAMIN, 2020). Embora muito tenha sido descoberto sobre a fisiopatologia da COVID-19, a compreensão da lesão tecidual se faz necessária para direcionar alternativas de intervenção precoce para prevenção de sequelas nos pacientes.

MATERIAIS E MÉTODOS

Os tecidos utilizados no presente estudo foram obtidos por meio de autópsia minimamente invasiva guiada por ultrassom (AMI-US) (NETO, 2020) de casos fatais de COVID-19 do Hospital Universitário de Maringá (HUM) entre novembro de 2020 a maio de 2021, através de punções pulmonares com agulhas de biópsia automática. Os tecidos pulmonares foram armazenados em blocos de parafina (após processamento histológico) e cortados em espessura de 3 a 4 µm, de forma seriada, com o auxílio de um micrótomo, confeccionando 8 lâminas por paciente (pulmões direito e esquerdo – porções medial superior, medial inferior, lateral superior e lateral inferior). Posteriormente, estas foram coradas seguindo o protocolo do laboratório de coloração padrão de hematoxilina e eosina (HE) do laboratório de patologia e finalizadas com Permount, garantindo sua preservação. A análise foi realizada com assistência do microscópio óptico com aumento de 10x e 40x, e de maneira qualitativa, avaliando a presença e ausência dos achados histopatológicos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A análise qualitativa das principais alterações histopatológicas identificadas nos tecidos pulmonares de pacientes com COVID-19 complicada está expressa na Figura 1. Os achados mais relevantes podem ser visualizados na Figura 2.

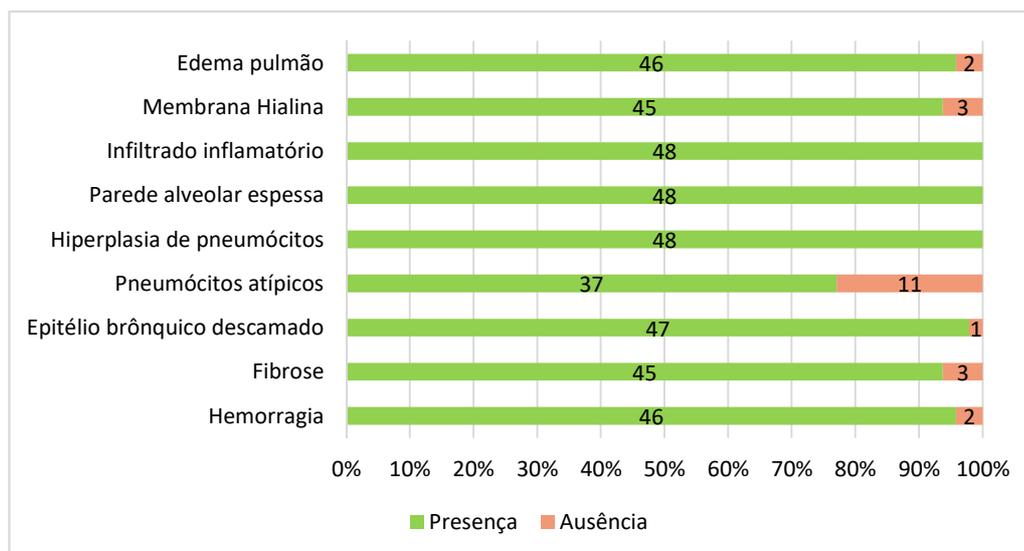


Figura 1 – Resultado da análise qualitativa relativa a presença e ausência das alterações histopatológicas observadas em cortes histológicos de tecido pulmonar dos 48 pacientes com COVID-19 investigados.

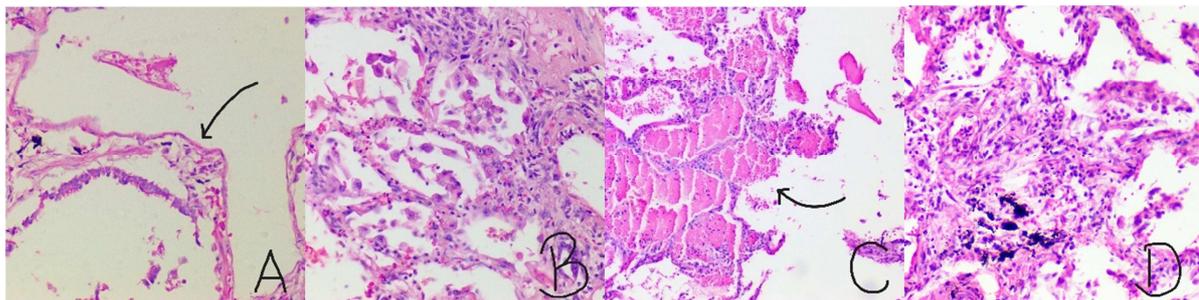


Figura 2 - Fotomicrografias das principais alterações histopatológicas observadas em lâminas de tecido pulmonar dos pacientes com COVID-19 investigados. A: Membrana hialina (seta); B: Hiperplasia e consequente descamação de pneumócitos; C: Presença de edema hemorrágico (seta) em tecido alveolar; D: Fibrose associada à infiltrado inflamatório e espessamento dos septos alveolares.

A análise histopatológica revelou extenso dano alveolar difuso (DAD) em todos os 48 casos avaliados. Este é caracterizado, em sua fase exsudativa, pela presença de edema exsudato, infiltrado inflamatório e membranas hialinas. Na fase proliferativa, há hiperplasia de pneumócitos tipo II associada ao espessamento septal e à descamação. Por fim, na fase fibrótica, ocorre fibrose colagenosa proeminente no interstício com remodelação arquitetônica do tecido alveolar (VOLPATO, 2020).

A presença de membrana hialina em 93,75% dos pacientes (45) é característica e resultado do depósito de fibrinas na parede alveolar junto a restos celulares, provenientes do exsudato pulmonar. Sua formação ocorre nas 3 primeiras semanas da doença e impede, de maneira mais leve que a fibrose alveolar, a troca gasosa fisiológica de oxigênio e gás carbônico, ocasionando baixa saturação de O₂ e possível dispneia (MENDES, 2020). A COVID-19, em sua forma grave, apresenta-se clinicamente como SARS (Síndrome da Angústia Respiratória Severa), patologia histologicamente representada pelo DAD, justificando os achados encontrados.

À avaliação epitelial alveolar, observou-se que todos os casos investigados (48) apresentaram hiperplasia de pneumócitos tipo II e somente um deles (paciente 4) não mostrou descamação, possivelmente em resposta ao efeito citopático da infecção pelo vírus Sars-Cov-2 sobre estas células, promovendo destruição das junções intercelulares (ZHU, 2020).

A presença de infiltrado inflamatório e espessamento de septos interalveolares também foi observada na totalidade dos casos (48). A concomitância entre estas alterações e a fibrose – presente em 45 pacientes – demonstra simultaneidade das fases proliferativa e fibrótica do DAD, podendo indicar reagudização da doença ou infecção secundária.

Outros achados hemodinâmicos a nível alveolar, a exemplo de congestão e trombose capilar, também estiveram presentes em alguns pacientes investigados, representando estímulo à fibrose e dificuldade de troca gasosa, e potencializando, assim, a insuficiência respiratória, principal causa de morte pela doença.

Os resultados mostraram a portabilidade de comorbidades pelos pacientes – cardiopatias, doença respiratória prévia, tabagismo ou diabetes mellitus tipo 2 – como um fator não-significativo na análise das alterações histopatológicas, dado a semelhança entre os achados de cada grupo (presença x ausência de comorbidade).

CONCLUSÕES

A análise histopatológica do tecido pulmonar de casos fatais da COVID-19 permite descrever um padrão de alteração tecidual essencial à progressão do paciente ao óbito, contribuindo para o conhecimento da fisiopatologia da doença.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao CNPq pelo apoio financeiro, à minha professora orientadora Tânia Cristina Alexandrino Becker, à co-orientadora Priscilla Laet Santana, à técnica de laboratório Maristela Gabriel, e aos colegas Willian Junior da Silva Meneguete e Vinícius da Costa Gobi, pelo apoio durante a pesquisa.

REFERÊNCIAS

BENJAMIN, T. B. et al. Histopathology and ultrastructural findings of fatal COVID-19 infections in Washington State: a case series. *The Lancet*, v. 396, n. 10247, p.320-332, 2020. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)31305-2](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)31305-2). Acesso em: 29 ago 2023.

MENDES, B. S. et al. COVID-19 & SARS. *ULAKES J Med*, v. 1 (EE), p. 41-49, 2020. Disponível em: <https://revistas.unilago.edu.br/index.php/ulakes/article/view/269>. Acesso em: 29 ago 2023.

VOLPATO, A. et al. Entendendo mais sobre a patologia da COVID-19 desencadeada pela infecção do vírus respiratório SARS-Cov-2: uma revisão da literatura. *Journal of Infection Control*, v. 9, n. 3, 2020. Disponível em: <https://jic-abih.com.br/index.php/jic/article/view/336>. Acesso em: 29 ago 2023.

WHO. World Health Organization. Situação epidemiológica, Painel do Coronavírus da OMS (COVID-19). Disponível em <https://covid19.who.int/>. Acesso em: 29 ago 2023.

ZHU, N. et al. Morphogenesis and cytopathic effect of SARS-Cov-2 infection in human airway epithelial cells. *Nature Communications*, v. 11, n. 3910, 2020. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41467-020-17796-z>. Acesso em 29 ago 2023.