

SEPSE secundária a Covid-19: fisiopatologia e manejo clínico

SEPSIS secondary to Covid-19: pathophysiology and clinical management

DOI:10.34119/bjhrv5n4-141

Recebimento dos originais: 14/04/2022

Aceitação para publicação: 30/06/2022

Ana Elisa Assad Teixeira Vargas

Acadêmica de Medicina

Instituição: Universidade do Estado da Bahia (UNEB)

Endereço: Rua Silveira Martins, 2555, Cabula, Salvador - BA, CEP: 41150-000

E-mail: anaelisaassad@hotmail.com

Emerson Raí Araújo Azevedo

Acadêmico de Medicina

Instituição: Universidade do Estado da Bahia (UNEB)

Endereço: Rua Silveira Martins, 2555, Cabula, Salvador - BA, CEP: 41150-000

E-mail: rai.araujo.azevedo@gmail.com

Cassandra Cristian Conceição Carvalho

Acadêmica de Medicina

Instituição: Universidade do Estado da Bahia (UNEB)

Endereço: Rua Silveira Martins, 2555, Cabula, Salvador - BA, CEP: 41150-000

E-mail: cassandracristian1@gmail.com

Leandra Albuquerque de Sousa

Acadêmica de Medicina

Instituição: Universidade do Estado da Bahia (UNEB)

Endereço: Rua Silveira Martins, 2555, Cabula, Salvador - BA, CEP: 41150-000

E-mail: leandra.albuquerque96@gmail.com

Ana Carolina Silva Cruz

Acadêmica de Medicina

Instituição: Universidade do Estado da Bahia (UNEB)

Endereço: Rua Silveira Martins, 2555, Cabula, Salvador - BA, CEP: 41150-000

E-mail: caroolsilvac@hotmail.com

Nathaly Haianne Oliveira Sampaio

Acadêmica de Medicina

Instituição: Centro Universitário de Tecnologia e Ciências

Endereço: Av. Luís Viana Filho, 8812, Paralela, Salvador - BA, CEP: 41741-590

E-mail: nathaly_sampaio@hotmail.com

Maria Aline do Nascimento do Carmo

Acadêmica de Medicina

Instituição: Universidade do Estado da Bahia (UNEB)

Endereço: Rua Silveira Martins, 2555, Cabula, Salvador - BA, CEP: 41150-000

E-mail: mariaalinenc@hotmail.com

Iago Rocha dos Santos

Acadêmico de Medicina

Instituição: Universidade do Estado da Bahia (UNEB)

Endereço: Rua Silveira Martins, 2555, Cabula, Salvador - BA, CEP: 41150-000

E-mail: iagor65@gmail.com

RESUMO

O presente artigo apresenta uma revisão narrativa de literatura, cuja finalidade é abordar o mecanismo fisiopatológico da sepse secundária a COVID-19. A sepse raramente era atribuída a agentes etiológicos virais, porém, com o surgimento do SARS-CoV-2, criou-se um novo debate, exigindo a consideração desse vírus como causador de tal quadro. Apesar da maioria dos pacientes infectados por esse vírus apresentarem-se assintomáticos ou com sintomas leves, uma pequena parte pode evoluir para quadros mais graves, principalmente aqueles que apresentam comorbidades associadas. Embora a patogênese da COVID-19 não esteja completamente esclarecida, percebeu-se que a hiperativação do sistema imune e a produção excessiva de citocinas, revelada através de seus níveis séricos, se assemelhavam aos encontrados na sepse. Além disso, acredita-se que a disfunção microvascular, ocasionada pela hipóxia e distúrbios circulatórios pode causar a falência de múltiplos órgãos. Por fim, o tratamento, preconizado pela Surviving Sepsis Campaign (SSC), se baseia na ventilação, hemodinâmica e terapia, sendo, este último, composto por corticosteróides, imunoterapia, anticoagulantes e antimicrobianos.

Palavras-chave: Covid-19, fisiopatologia, manejo clínico, SARS-CoV-2, SEPSE.

ABSTRACT

This article presents a narrative review of the literature, whose purpose is to address the pathophysiological mechanism of sepsis secondary to COVID-19. Sepsis was rarely attributed to viral etiological agents, however, with the emergence of SARS-CoV-2, a new debate was created, demanding the consideration of this virus as the cause of this situation. Although most patients infected by this virus are asymptomatic or have mild symptoms, a small part can progress to more severe conditions, especially those with associated comorbidities. Although the pathogenesis of COVID-19 is not completely understood, it was noticed that the hyperactivation of the immune system and the excessive production of cytokines, revealed through their serum levels, resembled those found in sepsis. In addition, it is believed that microvascular dysfunction caused by hypoxia and circulatory disorders can cause multiple organ failure. Finally, the treatment, recommended by the Surviving Sepsis Campaign (SSC), is based on ventilation, hemodynamics and therapy, the latter consisting of corticosteroids, immunotherapy, anticoagulants and antimicrobials.

Keywords: Covid-19, pathophysiology, clinical management, SARS-CoV-2, SEPSIS.

1 INTRODUÇÃO

O surgimento do novo coronavírus - SARS-CoV-2 - em 2019, na China, deu início a uma pandemia, que gerou grande impacto na economia e na saúde pública de todos os países. Transmitido, principalmente, por gotículas respiratórias, o vírus rapidamente disseminou-se pelo mundo, causando milhões de mortes. Apesar da maioria dos infectados se apresentarem

assintomáticos ou com sintomas leves, como tosse, mal-estar e febre, uma parte evolui para quadros mais graves, com falta de ar e hipoxemia, e uma minoria para quadros críticos, necessitando de suporte respiratório e internação em unidades de tratamento intensivo (UTIs) (CHAMS et al., 2020; PARASHER, 2020).

Apesar da maioria dos infectados pelo SARS-CoV-2 não terem comorbidades, grande parte dos pacientes que evoluíram para quadros críticos, necessitando de internação, apresentam doenças crônicas associadas. Dentre estas, a hipertensão é a mais comum, estando presente em 48% a 57% dos pacientes, seguido da diabetes (17%-34%), doença cardiovascular (21%-28%), doença pulmonar crônica (4%-10%), doença renal crônica (3%-13%), malignidades (6%-8%) e, por fim, doença hepática, acometendo menos de 5% desses pacientes. Além disso, a idade avançada também se relaciona com maior risco de agravamento do quadro, necessitando de mais cuidados (WIERSINGA et al., 2020).

Já a sepse, é responsável pela maioria das admissões em UTIs e uma das principais causas de morte nestes pacientes internados. Segundo Tufan, Kayaaslan e Mer (2021), é definida como “uma disfunção orgânica com risco de vida causada por uma resposta desregulada do hospedeiro à infecção”. Embora possa ser causada por qualquer patógeno, a sepse viral corresponde apenas a 1% dos casos. Entretanto, com o surgimento do novo coronavírus, criou-se uma alteração na literatura médica, exigindo, então, a consideração sobre esse vírus como agente etiológico da sepse (TUFAN; KAYAASLAN; MER, 2021).

O vírus SARS-CoV-2 pode causar um quadro de sepse pela resposta imune desregulada, disfunção respiratória e circulatória - o que leva a hipoxemia e acidose metabólica -, resultando em falência múltipla dos órgãos. Alternativamente, a sepse pode ocorrer devido a uma infecção bacteriana secundária, porém, em parte dos casos não foram encontradas bactérias na análise microbiológica, reforçando o papel do vírus como agente etiológico (LÓPEZ-COLLAZO et al., 2020; TUFAN; KAYAASLAN; MER, 2021; ZAFER; EL-MAHALLAWY; ASHOUR, 2021).

Nesse contexto, o presente estudo apresenta como objetivo abordar o mecanismo fisiopatológico da sepse secundária a COVID-19, bem como as condutas no manejo clínico dos pacientes acometidos por tal patologia. Além disso, busca-se analisar individualmente a patogênese da sepse e da COVID-19, no intuito de correlacionar ambos os mecanismos.

2 METODOLOGIA

Foi realizada uma pesquisa de artigos científicos indexados na base de dados MEDLINE/PubMed entre os anos de 2017 e 2022. Os descritores utilizados, segundo o “MeSH Terms”, foram: *sepsis* e *COVID-19*. Foram encontrados 468 artigos, segundo os critérios de

inclusão: artigos publicados nos últimos 5 anos, textos completos, gratuitos e tipo de estudo. Papers pagos e com data de publicação em período superior aos últimos 5 anos foram excluídos da análise, selecionando-se 18 artigos pertinentes à discussão.

3 SEPSE

A sepse pode ser definida como uma disfunção orgânica gerada por uma resposta inflamatória exacerbada devido a infecções, em que o equilíbrio do sistema imunológico se encontra perturbado, apresentando risco de vida. Essa infecção pode ser bacteriana, fúngica ou até mesmo viral, como na COVID-19, causada pelo SARS-CoV-2. A hipercitopenia, ou também chamada de tempestade de citocinas, é uma das características clínicas da sepse, na qual há uma resposta inflamatória sistêmica com liberação de interleucinas (IL) 6 e 1, fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), procalcitonina (PCT) e proteína C reativa (PCR), que são mediadores pró e anti-inflamatórios (LÓPEZ-COLLAZO et al., 2020).

Uma recente revisão sistemática e metanálise relatou que a incidência da sepse foi de 270 por 100.000 pessoas-ano e a mortalidade global foi de 26% em pacientes adultos tratados em hospitais, na última década. Já, em outro estudo, em populações pediátricas, verificou-se que a incidência foi de 22 por 100.000 pessoas-ano e a mortalidade foi de 9%-20%. Por fim, em neonatos, a incidência e a mortalidade foram de 2.202 por 100.000 nascidos vivos, por ano, e 11%-19%, respectivamente (LIN et al., 2018).

A sepse pode se desenvolver a partir de diversos patógenos, como bactérias, vírus, fungos e outros. As bactérias gram-negativas (62%), gram-positivas (47%) e os fungos (19%) são os responsáveis pelo maior número de infecções que levam à sepse. Já os vírus, podem, também, desencadear a sepse, no entanto é comumente negligenciado, pois apresentam apenas 1% dos casos. Além disso, os pulmões, abdome e corrente sanguínea configuram, em ordem crescente de ocorrência, as regiões do corpo que mais são afetadas pelas infecções desencadeadoras de sepse (TUFAN; KAYAASLAN; MER, 2021).

A sepse bacteriana adquirida na comunidade e no hospital é desencadeada, majoritariamente, pelos patógenos *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli* e *Staphylococcus aureus*. Entretanto, em 42% dos casos não há isolamento da bactéria, indicando a possibilidade de outras causas, inclusive a viral (TUFAN; KAYAASLAN; MER, 2021).

A sepse viral pode ser causada por quase todos os tipos de vírus e acomete, principalmente, imunodeficientes, idosos, neonatos, gestantes e crianças pequenas. Os vírus de maior prevalência na evolução da sepse são os da herpes simples (HSV), o parechovírus humanos (HPeVs), os enterovírus, o da dengue e o da influenza. Além disso, um estudo

prospectivo no sudeste asiático demonstrou que os vírus, como único agente causador ou secundário à infecções bacterianas, foram responsáveis por 76% dos casos de sepse em crianças e 33% em adultos (LIN et al., 2018).

A pandemia do coronavírus levantou preocupações globais relacionadas à saúde e trouxe novos olhares para a sepse viral, tendo em vista o potencial séptico desse patógeno. Ademais, sabe-se da existência de sete tipos de coronavírus capazes de infectar humanos, sendo o SARS-CoV, MERS-CoV e SARS-CoV-2 os responsáveis por casos fatais. Nesse sentido, um recente estudo na China revelou que, entre 191 pacientes internados com COVID-19, 59% deles apresentaram sepse viral. Além disso, 100% dos óbitos e 42% dos indivíduos que obtiveram alta desenvolveram sepse durante a internação (GU et al., 2020).

4 COVID-19

O genoma do SARS-CoV-2, um vírus de RNA de sentido positivo, codifica 16 proteínas não estruturais - chamadas de complexo de réplica -, nove proteínas acessórias e quatro proteínas estruturais: a spike (S), a de envelope (E), a de membrana (M) e o nucleocapsídeo (N). A proteína S é responsável pela afinidade viral ao receptor da membrana da célula a ser infectada e a futura fusão. Já as proteínas M e E compõem a estrutura do vírus, enquanto a proteína N constitui o nucleocapsídeo helicoidal que, além de proteger o RNA, facilita a proliferação viral (CHAMS et al., 2020; HARRISON; LIN; WANG, 2020).

A proteína spike possui uma alta afinidade com a enzima conversora de angiotensina 2 (ECA-2). Além disso, ela possui dois domínios: o S1, que promove a ligação receptora, e o S2, que realiza a fusão de membrana celular. O receptor da ECA-2 é característico de células respiratórias e é essencial na regulação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, justificando o alvo respiratório e a gravidade da doença em questão (MOHAMADIAN et al., 2021).

Em suma, o domínio S1 da proteína Spike se fixa à hACE2 na membrana da célula hospedeira, de forma a fazer com que a protease transmembrana serina 2 (TMPRSS2) realize a fusão da membrana celular com o vírus, resultando no contato deste com o meio intracelular, caracterizando a infecção. A partir disso, o RNA viral se lança no citoplasma e começa a realizar sucessivos processos de tradução e replicação, o que garante uma efetiva formação de novos componentes do vírus que, após um determinado tempo, são expelidos para o meio extracelular, onde irão dar continuidade ao processo de transmissão e infecção (CHAMS et al., 2020; MOHAMADIAN et al., 2021).

A eficácia da resposta imune à invasão do SARS-CoV-2 requer o funcionamento coordenado do sistema imunológico inato e adaptativo. O hospedeiro inicia essa resposta pelo

reconhecimento de padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs) realizado por células do sistema inato, através dos receptores de reconhecimento de padrões (PRRs). A ativação de células imunes naturais inicia o processo inflamatório e, em seguida, deflagra o recrutamento de mais leucócitos, com destaque para macrófagos, neutrófilos e células dendríticas (YANG et al., 2020; SCHULTZE; ASCHENBRENNER, 2021; TUFAN; KAYAASLAN; MER, 2021; PARTHASARATHY et al., 2022).

Os macrófagos clássicos, oriundos de monócitos, são conhecidos por desempenhar a função de fagocitar patógenos, fragmentos celulares ou células apoptóticas, além de produzirem citocinas inflamatórias. Já os neutrófilos possuem ação antimicrobiana fagocítica, degranulam toxinas e liberam de armadilhas extracelulares de neutrófilos (NETs). Por fim, as células dendríticas são apresentadoras de antígenos (APCs) e estimulam a especificação linfocitária via citocinas, articulando, assim, a imunidade inata e adaptativa. (KEANE; COALTER; MARTIN-LOECHES, 2021; MATHER et al., 2021; ZAFER; EL-MAHALLAWY; ASHOUR, 2021).

A transição entre as respostas imunes apresenta relevância nos pacientes com COVID-19. Casos mais graves da doença podem estar associados à resposta inata exacerbada e à adaptativa inadequada. Na resposta imune adquirida ao coronavírus, os linfócitos T são essenciais, uma vez que, diferenciados em T CD4+, são responsáveis por ajudar as células B na produção de anticorpos contra o SARS-CoV-2 e por colaborarem com os linfócitos T CD8+ na ação citotóxica sobre as células infectadas. Quando essa resposta não consegue eliminar o vírus, há persistência da infecção, o que gera a ativação contínua do sistema inato e consequente produção de citocinas inflamatórias (ZAFER; EL-MAHALLAWY; ASHOUR, 2021; PARTHASARATHY et al., 2022).

A hiperativação de células imunes e produção desregulada de citocinas - tempestade de citocinas - desempenham um papel importante na progressão da COVID-19 para desfechos mais graves. O quadro é marcado pela produção acentuada das citocinas pró-inflamatórias: IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-10, interferon- γ (IFN- γ), TNF- α , proteína 10 induzida por IFN- γ (IP-10), fator estimulador de colônias de macrófagos e granulócitos (G-CSF) e ligante de quimiocina 2 (CCL2). Levando, assim, à lesão tecidual, que pode resultar em falência múltipla dos órgãos (TUFAN; KAYAASLAN; MER, 2021; PARTHASARATHY et al., 2022; ZANZA et al., 2022).

Além disso, outras alterações imunológicas podem ser encontradas em pacientes com COVID-19 grave. A linfopenia e a exaustão de linfócitos são explicadas por algumas hipóteses, como a infecção direta de células T pelo SARS-CoV-2, redução da quantidade destas células pela presença das citocinas TNF- α , IL-6 e IL-10, destruição de órgãos linfáticos ou acidose no

sangue. Pode-se ainda encontrar anormalidades nos monócitos e nos granulócitos, especialmente nos neutrófilos em que a formação de NETs pode estar relacionada com mecanismos patológicos de formação de trombos (YANG et al., 2020; PARTHASARATHY et al., 2022).

5 FISIOPATOLOGIA

A sepse e a COVID-19 apresentam semelhanças importantes, tanto na fisiopatologia, quanto no desfecho clínico. A parte fundamental na inflamação de ambas patologias está relacionada às citocinas. A cascata de coagulação, desencadeada pelo processo inflamatório, pode ativar o sistema fibrinolítico e aumentar a concentração de dímero D e fibrinogênio, elevando o risco de tromboembolismo venoso e arterial e, conseqüentemente, um pior prognóstico (ZAFER; EL-MAHALLAWY; ASHOUR, 2021).

Sabe-se que os pacientes que são hospitalizados devido ao COVID-19 são aqueles que possuem uma síndrome respiratória aguda que, portanto, configura um risco aos pulmões e sobretudo à vida. Logo, com relação aos sintomas, Os pacientes com síndrome respiratória aguda (SRA) pode-se associar a grande liberação de citocinas induzidas pelo vírus à lesão pulmonar aguda com dano alveolar (LPA), síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), coagulopatia acentuada e à falência de múltiplos órgãos, neste caso podendo necessitar de terapia intensiva. (ZAFER; EL-MAHALLAWY; LÓPEZ-COLLAZO et al.)

Os pacientes graves por COVID-19 podem apresentar uma síndrome respiratória aguda, o que pode desencadear a sepse pelos seguintes motivos: (1) a disfunção respiratória é responsável por causar a hipóxia, ao passo que a disfunção circulatória causa a acidose metabólica; (2) a disfunção microvascular, oriunda da hipóxia, e os distúrbios circulatórios causam a falência de múltiplos órgãos (pode ser relacionada também à ausência de fluxo sanguíneo direcionado para os pulmões devido à coagulação intravascular disseminada) (LÓPEZ-COLLAZO et al., 2020; TUFAN; KAYAASLAN; MER, 2021).

Além disso, o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) parece possuir um papel importante para o desenvolvimento da falência múltipla orgânica, através da ECA-2. A enzima, expressa no pulmão e em tecidos extrapulmonares, funciona como um receptor para o vírus, facilitando sua entrada, e contraria os efeitos fisiológicos do SRAA. Sabe-se que a angiotensina-1 é convertida em angiotensina-2, um peptídeo de ação de pró-inflamatória e vasoconstritora, pela ação da enzima conversora de angiotensina (ECA). Em contrapartida, a ECA-2 converte angiotensina-2 em angiotensina-1-7, que tem efeito vasodilatador e anti-inflamatório. Logo,

esta enzima tem o poder de limitar os efeitos indesejados relacionados à vasoconstrição e inflamação da angiotensina II (MIESBACH; MAKRIS, 2020; CHAMS et al., 2020).

6 MANEJO CLÍNICO

O diagnóstico da COVID-19, em geral, é focado na sintomatologia e tecnologias adjuvantes. Dentre essas técnicas destacam-se: teste de reação em cadeia da polimerase (PCR), diagnóstico imunológico e técnica baseada em microarrays. A detecção de ácido nucleico através do PCR quantitativo em tempo real (RT-qPCR), possui uma elevada especificidade e é classificado como padrão ouro para o diagnóstico da COVID-19. (MOHAMADIAN et al., 2021).

Já o diagnóstico da sepse se dá a partir da clínica, exames laboratoriais e biomarcadores. O diagnóstico clínico é obtido com o uso do *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA), em que se utiliza parâmetros da prática clínica para identificar falência ou disfunção de órgão, sendo avaliados: sistemas respiratório, cardiovascular, hepático, renal, neurológico e de coagulação. Atribui-se a cada sistema uma pontuação de 0 (dentro dos parâmetros de normalidade) e 4 (alto grau de disfunção), totalizando um máximo de 24 pontos (RELLO et al., 2017).

Na sepse secundária a COVID-19 o diagnóstico laboratorial é realizado, principalmente, para distinguir de outras enfermidades, avaliar e monitorar a função dos órgãos, o equilíbrio iônico e a oxigenação sanguínea e verificar a presença de outros microrganismos. Já o uso de biomarcadores de sepse são utilizados, tanto para contribuir no diagnóstico da síndrome, quanto para estimar seu prognóstico, havendo diferentes biomarcadores para cada fase da doença, sendo: biomarcadores pró-inflamatórios (proteína C reativa e procalcitonina), da fase imunossupressora (antígeno leucocitário humano) e de disfunção orgânica (lactato e adrenomedulina) (RELLO et al., 2017).

Na sepse pós COVID-19 são observadas, através de investigações laboratoriais, diversas anormalidades. Os achados laboratoriais mais comuns relatados foram albumina sérica diminuída, proteína C reativa aumentada, lactato desidrogenase aumentada, linfopenia, velocidade de hemossedimentação elevada, dímero-D elevado e baixa hemoglobina. Além disso, outros parâmetros laboratoriais relatados em pacientes com COVID-19 foram aumento da neutropenia, bilirrubina total, creatinina, troponina cardíaca, tempo de protrombina e procalcitonina (ZAFER; EL-MAHALLAWY; ASHOUR, 2021).

Os níveis séricos elevados de ácido láctico são comumente associados a mau prognóstico, sendo utilizado como um índice sensível de choque. Muitas condições podem aumentar sua

concentração, incluindo metabolismo anaeróbico, glicólise, tempestade de citocinas e disfunção hepática. O que tende a refletir a hipoperfusão tecidual ou o estado de hipóxia. Dessa forma, um importante modo de detectar a sepse na COVID-19 é por meio de biomarcadores, como o ácido láctico, e através de diagnóstico molecular (WANG, 2020).

A terapia da sepse associada a COVID-19, preconizada pela *Surviving Sepsis Campaign* (SSC), se baseia no suporte hemodinâmico, no suporte ventilatório e na terapia. A oxigenoterapia mostra-se importante se a saturação for menor que 92% e, caso não haja melhora, pode ser utilizada a cânula nasal de alto fluxo. Quanto ao momento ideal do emprego de ventilação mecânica, cabe à equipe médica determinar com base no quadro clínico do paciente, sendo que a intubação realizada precocemente e controlada é mais vantajosa (TUFAN; KAYAASLAN; MER, 2021).

Referente ao suporte hemodinâmico, os objetivos principais são a manutenção dos volumes sanguíneos e a perfusão dos tecidos. Isso se dá através da normalidade de certos parâmetros, como a pressão venosa central (PVC) entre 8 e 12 mmHg, a pressão arterial média (PAM) maior ou igual a 65 mmHg, o volume de urina maior ou igual a 0,5 ml/(kg.h) e a saturação de oxigênio venosa central (ScvO₂) maior ou igual a 70%. Ligado a isso, a SSC recomenda um tratamento iniciado o quanto antes, devendo-se levar em conta métodos primordiais do atendimento clínico, como o exame físico e a análise dos sinais vitais, por exemplo (WANG, 2020).

No contexto inicial da pandemia, o uso dos anti-inflamatórios não foi encorajado, entretanto, com o passar do tempo, observou-se que sua utilização poderia ser benéfica em situações específicas, principalmente os corticosteróides. Atualmente esses são indicados em casos graves e/ou que necessitam de oxigênio suplementar, não havendo comprovação de benefício para pacientes com casos leves. Quanto aos medicamentos, é preferível o uso de dexametasona ou hidrocortisona (PARASHER, 2020; TUFAN; KAYAASLAN; MER, 2021).

A tempestade de citocinas, fenômeno presente na fisiopatologia desse quadro, é de grande relevância no processo inflamatório e, recentemente, foram descobertas imunoterapias benéficas em casos graves de sepse na COVID-19, como o uso de anakinra, um antagonista do receptor da IL-1, e tocilizumab, um inibidor da IL-6. De modo geral, essas terapêuticas visam a modulação da resposta inflamatória exagerada que ocorre no quadro, prevenindo lesões nos órgãos e a piora do paciente (WIERSINGA et al., 2020; TUFAN; KAYAASLAN; MER, 2021).

Apesar da antibioticoterapia ser aplicada no tratamento da sepse, normalmente, não é indicada para a COVID-19, com exceção de casos graves em que haja uma análise clínica individual ou comprovação de coinfeção bacteriana. Nesses casos, um dos medicamentos de

escolha é a azitromicina. É necessário, no entanto, a cautela no uso desses fármacos, pois a resistência bacteriana é um fator importante que mostrou índices elevados durante a pandemia (PARASHER, 2020; TUFAN; KAYAASLAN; MER, 2021).

Além disso, diversas diretrizes indicam o uso de anticoagulantes, como forma de prevenir o tromboembolismo que, por sua vez, pode estar relacionado ao processo patológico da sepse na COVID-19. Os medicamentos mais utilizados são a heparina de baixo peso molecular (HBPM) ou a heparina não fracionada, sendo mantidos até a alta hospitalar (TUFAN; KAYAASLAN; MER, 2021).

7 CONCLUSÃO

Apesar de grandes esforços e diversos estudos, a COVID-19 ainda não é totalmente compreendida, sobretudo sobre a sua patogênese. Entretanto, sabe-se que a tempestade de citocinas é um importante fator no agravamento dos pacientes. O quadro grave da doença possui semelhança com o da sepse causada por outros microrganismos, além de atenderem aos mesmos critérios diagnósticos. Sendo assim, estes pacientes devem ser tratados de maneira semelhante, a partir das diretrizes da SSC.

REFERÊNCIAS

- CHAMS, N. et al. COVID-19: A Multidisciplinary Review. **Frontiers in Public Health**, v. 8, 2020.
- HARRISON, A. G.; LIN, T.; WANG, P. Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis. **Trends in Immunology**, v. 41, n. 12, p. 1100–1115, 2020.
- KEANE, C.; COALTER, M.; MARTIN-LOECHES, I. Immune System Disequilibrium-Neutrophils, Their Extracellular Traps, and COVID-19-Induced Sepsis. **Frontiers in Medicine**, v. 8, 2021.
- LIN, G.-L. et al. Epidemiology and Immune Pathogenesis of Viral Sepsis. **Frontiers in Immunology**, v. 9, 2018.
- LÓPEZ-COLLAZO, E. et al. Immune Response and COVID-19: A mirror image of Sepsis. **International Journal of Biological Sciences**, v. 16, n. 14, p. 2479–2489, 2020.
- MATHER, M. W. et al. Complexity of immune responses in COVID-19. **Seminars in Immunology**, v. 55, 2021.
- MIESBACH, W.; MAKRIS, M. COVID-19: Coagulopathy, Risk of Thrombosis, and the Rationale for Anticoagulation. **Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis**, v. 26, 2020.
- MOHAMADIAN, M. et al. COVID-19: Virology, biology and novel laboratory diagnosis. **The Journal of Gene Medicine**, v. 23, n. 2, 2021.
- PARASHER, A. COVID-19: Current understanding of its Pathophysiology, Clinical presentation and Treatment. **Postgraduate Medical Journal**, v. 97, n. 1147, p. 312–320, 2020.
- PARTHASARATHY, U. et al. The impact of DAMP-mediated inflammation in severe COVID-19 and related disorders. **Biochemical Pharmacology**, v. 195, p. 114847, 2022.
- RELLO, J. et al. Sepsis: A Review of Advances in Management. **Advances in Therapy**, v. 34, n. 11, p. 2393–2411, 2017.
- SCHULTZE, J. L.; ASCHENBRENNER, A. C. COVID-19 and the human innate immune system. **Cell**, v. 184, n. 7, 2021.
- TUFAN, Z. C.; KAYAASLAN, B.; MER, M. COVID-19 and Sepsis. **Turkish Journal Of Medical Sciences**, v. 51, n. SI-1, p. 3301–3311, 2021.
- WANG, J. L., et al. Clinical management of sepsis resulting from infections including COVID-19. **Discovery medicine**, v. 29, n. 158, 2020.
- WIERSINGA, W. J. et al. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). **JAMA**, v. 324, n. 8, p. 782, 2020.
- YANG, L. et al. COVID-19: immunopathogenesis and Immunotherapeutics. **Signal Transduction and Targeted Therapy**, v. 5, n. 1, p. 1–8, 2020.
- ZAFER, M. M.; EL-MAHALLAWY, H. A.; ASHOUR, H. M. Severe COVID-19 and Sepsis: Immune Pathogenesis and Laboratory Markers. **Microorganisms**, v. 9, n. 1, p. 159, 2021.
- ZANZA, C. et al. Cytokine Storm in COVID-19: Immunopathogenesis and Therapy. **Medicina**, v. 58, n. 2, p. 144, 2022.