

Resposta imunológica contra o SRAS-CoV-2: uma revisão entre a resposta do hospedeiro e o vírus

Immunological response against SARS-CoV-2: a review between the host and virus response

Respuesta inmune frente al SARS-CoV-2: una revisión entre la respuesta del huésped y el virus

Recebido: 04/09/2020 | Revisado: 13/09/2020 | Aceito: 15/09/2020 | Publicado: 17/09/2020

Dâmaris Cristina Sousa Carvalho

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4216-6071>

Universidade Ceuma, Brasil

E-mail: damaris.csc@gmail.com

Roberval Nascimento Moraes Neto

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9043-490X>

Universidade Federal do Maranhão, Brasil

E-mail: robervalmoraes11@gmail.com

Rafaela Pontes de Albuquerque

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2423-738X>

Universidade Federal do Maranhão, Brasil

E-mail: rafaela.pontes@hotmail.com

Enio Fernandes Aragão Soares

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5788-8069>

Faculdade Santa Terezinha CEST, Brasil

E-mail: eniofas@gmail.com

Rafael Cardoso Carvalho

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7073-8308>

Universidade Federal do Maranhão, Brasil

E-mail: carvalho.rafael@ufma.br

Eduardo Martins de Sousa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2506-169X>

Universidade Ceuma, Brasil

E-mail: edmsousa@hotmail.com

Resumo

A resposta imune eficaz do hospedeiro, contra SARS-Cov-2, incluindo imunidade inata e adaptativa, parece crucial para controlar e combater a infecção viral. Entretanto, respostas imunes desajustadas podem resultar em imunopatologia e alteração da troca gasosa pulmonar, levando a síndrome do desconforto respiratório agudo. Infelizmente, a fisiopatologia e o tratamento especialmente para o COVID-19 grave, ainda não estão bem esclarecidos. Sendo assim, objetivou-se com esta revisão demonstrar um breve panorama sobre a resposta imune inata e adaptativa desenvolvidas pelo organismo humano em casos de infecção pelo SARS-Cov-2. Para tanto, realizou-se uma revisão sistemática de caráter qualitativo, no qual foram utilizados artigos científicos indexados nas bases de dados Pubmed/Medline, bem como documentos oficiais produzidos pela Organização Mundial da Saúde e Ministério da Saúde – Brasil. A pesquisa bibliográfica apresentou 2827 resultados nas bases Pubmed/Medline, destes 42 foram utilizados para a redação deste trabalho. De acordo com a literatura consultada, pode-se concluir que a estimulação de uma resposta imunológica nos casos de SARS-Cov-2 é fundamental para o controle e eliminação do vírus, incluindo componentes da resposta imune inata e adaptativa. Entretanto pode-se observar que muitas das vezes a infecção pelo SARS-Cov-2 elabora uma resposta imune exacerbada, com a produção excessiva de mediadores inflamatórios, que do ponto de vista clínico colabora para o insucesso terapêutico e evolução da doença.

Palavras-chave: Infecções por coronavírus; Inflamação; Síndrome respiratória aguda grave; Citocinas.

Abstract

The host's effective immune response against SARS-Cov-2, including innate and adaptive immunity, appears crucial to controlling and fighting viral infection. However, unregulated immune responses can result in immunopathology and altered pulmonary gas exchange, leading to acute respiratory distress syndrome. Unfortunately, the pathophysiology and treatment, especially for severe COVID-19, are still unclear. Thus, the aim of this review was to demonstrate a brief overview of the innate and adaptive immune response developed by the human body in cases of SARS-Cov-2 infection. To this end, a systematic review of a qualitative character was carried out, in which scientific articles indexed in the Pubmed/Medline databases were used, as well as official documents produced by the World Health Organization and the Ministry of Health - Brazil. The bibliographic search showed 2827 results in the Pubmed/Medline databases, of these 42 were used for the writing of this

work. According to the literature consulted, it can be concluded that the stimulation of an immune response in cases of SARS-Cov-2 is essential for the control and elimination of the virus, including components of the innate and adaptive immune response. However, it can be observed that many times the infection by SARS-Cov-2 produces an exacerbated immune response, with the excessive production of inflammatory mediators, which from the clinical point of view contributes to the therapeutic failure and evolution of the disease.

Keywords: Coronavirus infections; Inflammation; Severe acute respiratory syndrome; Cytokines.

Resumen

La respuesta inmune eficaz del huésped contra el SARS-Cov-2, incluida la inmunidad innata y adaptativa, parece crucial para controlar y combatir la infección viral. Sin embargo, las respuestas inmunes desajustadas pueden resultar en inmunopatología y alteración del intercambio de gases pulmonares, lo que lleva al síndrome de dificultad respiratoria aguda. Desafortunadamente, la fisiopatología y el tratamiento, especialmente para el COVID-19 grave, aún no están claros. Por lo tanto, el objetivo de esta revisión fue demostrar una breve descripción de la respuesta inmune innata y adaptativa desarrollada por el cuerpo humano en los casos de infección por SARS-Cov-2. Para ello, se realizó una revisión sistemática de carácter cualitativo, en la que se utilizaron artículos científicos indexados en las bases de datos Pubmed/Medline, así como documentos oficiales elaborados por la Organización Mundial de la Salud y el Ministerio de Salud - Brasil. La búsqueda bibliográfica arrojó 2827 resultados en las bases de datos Pubmed/Medline, de estos 42 fueron utilizados para la redacción de este trabajo. De acuerdo con la literatura consultada, se puede concluir que la estimulación de una respuesta inmune en casos de SARS-Cov-2 es fundamental para el control y eliminación del virus, incluyendo componentes de la respuesta inmune innata y adaptativa. Sin embargo, se puede observar que muchas veces la infección por SARS-Cov-2 produce una respuesta inmune exacerbada, con la producción excesiva de mediadores inflamatorios, lo que desde el punto de vista clínico contribuye al fracaso terapéutico y la evolución de la enfermedad.

Palabras clave: Infecciones por coronavirus; Inflamación; Síndrome respiratorio agudo severo; Citoquinas.

1. Introdução

Coronavírus são grandes vírus de RNA fita simples causadores de infecções respiratórias em mamíferos, incluindo o homem (Fehr & Perlman, 2015). Sete coronavírus são reconhecidos como patógenos em humanos. Estes vírus, sazonais estão em geral associados a síndromes gripais. Nos últimos 20 anos, dois deles foram responsáveis por epidemias mais virulentas de síndrome respiratória aguda grave (SRAG). A epidemia de SARS que emergiu em Hong Kong (China), em 2003, com letalidade de aproximadamente 10% (WHO, 2020d) e a síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS) que emergiu na Arábia Saudita em 2012 com letalidade de cerca de 30%. Ambos fazem parte da lista de doenças prioritárias para pesquisa e desenvolvimento no contexto de emergência (WHO, 2020b).

O novo coronavírus (SARS-CoV-2) causador da doença COVID-19, foi detectado em 31 de dezembro de 2019 em Wuhan, na China. Em 9 de janeiro de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) confirmou a circulação do novo coronavírus no mundo. No dia seguinte, a primeira sequência do SARS-CoV-2 foi publicada por pesquisadores chineses. Em 16 de janeiro, foi notificada a primeira importação em território japonês. No dia 21 de janeiro, os Estados Unidos reportaram seu primeiro caso importado. Em 30 de janeiro, a OMS declarou a epidemia uma emergência internacional (WHO, 2020a).

É importante destacar que o SARS-CoV-2 tem uma transmissibilidade maior que outros vírus respiratórios como o H1N1, e no Brasil, o novo coronavírus tem apresentado uma letalidade de 6,7% e uma mortalidade de 7,4 % (Brasil, 2019). A predição do impacto em internação e mortalidade, porém, depende de informações sobre proporção de casos graves e letalidade, ainda desconhecidas.

Os primeiros achados sugerem que a letalidade seja menor do que a do H1N1 e de outros coronavírus. Para termos uma comparação de magnitude, nos anos de 2018 e 2019, a letalidade observada entre casos de SARS por Influenza notificados no Brasil foi da ordem de 20% (Fiocruz, 2020). A letalidade do SARS-CoV-2, até o momento, tem sido majoritariamente associada a pacientes idosos ou à presença de comorbidades que afetam o sistema imunológico (WHO, 2020c).

Estudos publicados recentemente descreveram as características clínicas e laboratoriais da doença (Rodriguez-Morales et al., 2020). Os principais sintomas foram: febre (88,7%), tosse (57,6%) e dispneia (45,6%). Em relação aos achados laboratoriais, a diminuição da albumina (75,8%), a elevação da proteína C reativa (58,3%) e da lactato

desidrogenase (LDH) (57,0%), linfopenia (43,1%) e a alta taxa de sedimentação de eritrócitos (VHS) (41,8%) foram os resultados laboratoriais mais prevalentes (SAPS et al., 2019). Nas radiografias de tórax, o comprometimento da pneumonia era predominantemente bilateral em 73% dos pacientes. Entre os pacientes, dos 20,3% que necessitaram de UTI, e 32,8% tiveram Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA); 13,0% apresentaram lesão cardíaca aguda; 7,9 %, lesão renal aguda; 6,2%, choque, e 13,9% tiveram resultados fatais (SAPS et al., 2019).

Neste contexto, objetiva-se com este trabalho de revisão demonstrar um breve panorama sobre a resposta imune inata e adaptativa desenvolvidas pelo organismo humano em casos de infecção pelo SARS-Cov-2, de maneira a facilitar o entendimento, facilitando o estudo por estudantes das áreas médicas e afins.

2. Metodologia

Este trabalho consiste em uma revisão sistemática de literatura, de caráter qualitativo, realizada conforme Pereira et al. (2018). No qual foram utilizados artigos científicos indexados nas bases de dados Pubmed/Medline, bem como documentos oficiais produzidos pela Organização Mundial da Saúde e Ministério da Saúde – Brasil.

Os termos pesquisados foram: COVID-19; resposta imune; SARS-CoV-2; resposta inata; resposta inflamatórias; inflamação; citocinas; resposta celular; resposta humoral. A pesquisa foi realizada em português e inglês. Sendo os artigos obtidos analisados pelo *abstract*, os artigos que estavam dentro dos critérios de inclusão e não estavam nos critérios de exclusão foram lidos na íntegra a fim de se obter melhor conteúdo.

Os critérios de inclusão foram: Estudos sobre a resposta imune que descrevem a resposta imune sobre a COVID-19, descrevendo a resposta imune inata e específica ou outras variáveis imunológicas específicas, publicados nos últimos 7 anos (2013-2020).

Os critérios de exclusão foram: Estudos não específicos sobre a resposta imune sobre COVID-19, estudos que se restringiam a descrição de casos, estudos exibindo viés ou inconsistências que invalidavam os resultados, bem como estudos publicados em período anterior a 2013.

Inicialmente a pesquisa apresentou 2827 resultados nas bases Pubmed/Medline, destes 42 demonstraram se enquadrar-se nos critérios supracitados. A partir destes iniciou-se a redação deste trabalho. Foram utilizados também documentos oficiais da Organização

Mundial da Saúde, bem como do Ministério da Saúde do Brasil, pois estes apresentam dados atuais e detalhados da situação do SARS-CoV-2 no mundo e no Brasil respectivamente.

A metodologia deste trabalho pode ser visualizada de maneira resumida na Tabela 1.

Tabela 1. Metodologia

| Fonte | Termos de indexação |
|---|--|
| Pubmed/Medline | COVID-19; resposta imune; SARS-CoV-2; resposta inata; resposta inflamatórias; Inflamação; citocinas; resposta celular; resposta humoral. |
| Dados do Ministério da Saúde do Brasil | Epidemiologia; sinais; sintomas; mortalidade; letalidade. |
| Critérios de inclusão e exclusão | |
| Inclusão | Estudos sobre a resposta imune que descrevem a resposta imune sobre a COVID-19, descrevendo a resposta imune inata e específica ou outras variáveis imunológicas específicas. Estudos publicados dentro do período de 2013-2020. |
| Exclusão | Estudos não específicos sobre a resposta imune sobre COVID-19, estudos que se restringiam a descrição de casos, estudos exibindo viés ou inconsistências que invalidavam os resultados. Estudos publicados antes de 2013 |

Fonte: Autores.

3. Resultados e Discussão

3.1. SARS-CoV-2 e a resposta imune inata

O sistema imune inato do hospedeiro detecta infecções virais usando receptores de reconhecimento de padrões (PRRs) para reconhecer padrões moleculares associados a

patógenos (PAMPs). Os PRRs conhecidos incluem principalmente receptor toll-like (TLR), receptor RIG-I-like (RLR), NOD-like receptor (NLR), receptores lectina tipo-C (CLR) e receptores de moléculas livres em o citoplasma, como cGAS, IFI16, STING, DAI (Atianand & Fitzgerald, 2013; Pichlmair & Reis e Sousa, 2007).

PAMPs reconhecidos por receptores Toll-like (TLRs) incluem lipídios, lipoproteínas, proteínas e ácidos nucleicos de origens bacterianas, virais, parasitárias e fúngicas (Satoh & Akira, 2016). O reconhecimento de PAMPs por TLRs também ocorre em membranas celulares, endossomos, lisossomos e citoplasmáticas e outros locais nas células (Satoh & Akira, 2016). Diferentes TLRs podem induzir diferentes respostas biológicas por meio da ativação subsequente de proteínas adaptadoras variadas, como MyD88, TIRAP, TRIF e TRAM, mas todas essas proteínas adaptadoras compartilham o receptor Toll /Interleucina 1 (TIR) (Kawai & Akira, 2010).

MyD88 é o primeiro membro da família TIR identificado, que atua como uma proteína adaptadora por quase todos os TLRs, exceto TLR3. Ele ativa principalmente as vias de fatores de transcrição: fator nuclear kappa B (NFkB) e proteínas quinases ativadas por mitogênio (MAPKs) para induzir a expressão de fatores inflamatórios (Satoh & Akira, 2016). Ao contrário de MyD88, TRIF é uma proteína adaptadora de TLR3 e TLR4, que ativa os fatores de transcrição IRF3 e NF-kB para induzir a expressão de interferon tipo I e fatores imuno inflamatórios. A função da molécula adaptadora relacionada ao TRIF (TRAM) e do TIRAP é recrutar moléculas TRIF para o receptor TLR4 e MyD88 para os receptores TLR2 e TLR4.

Portanto, as vias de sinalização de TLR são classificadas como a via dependente de MyD88, que funciona para ativar fatores imunoinflamatórios, e a via dependente de TRIF, que funciona para ativar os interferons tipo I e fatores inflamatórios (Satoh & Akira, 2016). Depois que um TLR é ativado pelo PAMP correspondente, MyD88 recruta as quinases relacionadas ao receptor ocupado IRAK4, IRAKI, IRAK2 e IRAK-M. IRAK4 que desempenha um papel importante na ativação de NF-kB e MAPKs fluxo de MyD88.

O IRAK interage com o TRAF6, que causa sua ubiquitinação do K-63 e facilita a ubiquitinação do NEMO para ativar o NF-kB. Vias dependentes de TRIF ativam IRF3 e NFkB. Além de ativar NFkB, vias dependentes de TRIF, elas também ativam IRF3 e interferon-β (Hayden & Ghosh, 2014; Pobezinskaya et al., 2008).

3.1.1. Mediadores inflamatórios na infecção pelo SARS-CoV-2

A proteína C reativa (PCR) aumentada e a PCR de alta sensibilidade são relatadas na maioria dos pacientes com COVID-19. Os valores mais altos são geralmente observados nos casos mais graves. A elevação de outras citocinas e quimiocinas inflamatórias, IL-2R, IL-6, IL-8, IL-10 e TNF- α , foi encontrada especialmente em casos graves em comparação com indivíduos levemente afetados (Chen et al., 2020; Gong et al., 2020).

Um perfil de citocinas semelhante ao de pacientes com linfo-histiocitose hemofagocítica secundária, incluindo aumento de IL-2, IL-7, proteína 10 induzível por interferon- γ , proteína quimioatraente de monócitos (MCP) 1, proteína inflamatória de macrófagos (MIF) 1- α e TNF- α foi relatado por Huang et al. (2020). Entre os não sobreviventes, uma elevação da ferritina sérica e IL-6 foi um dos preditores significativos (Ruan et al., 2020). Portanto, poderia ser sugerido que, além do tratamento antiviral, uma imunossupressão balanceada (por exemplo, usando os inibidores de citocinas selecionadas - IL-6, IL-1) poderia ser outra abordagem eficaz para reduzir e modular a hiperinflamação induzida por vírus e assim, para prevenir danos graves e irreversíveis aos órgãos que contribuem para a mortalidade relativamente alta de pacientes com COVID-19 (Conti et al., 2020; Mehta et al., 2020).

Por outro lado, vários autores mostraram que o estágio inicial da resposta inflamatória ao SARS-CoV-2 é caracterizado pela produção enfraquecida de interferon pelas células infectadas que pode resultar na progressão da infecção (Chu et al., 2020). Em contraste com outras citocinas pró-inflamatórias que devem ser terapêuticamente diminuídas e bloqueadas, a aplicação de interferons (por exemplo, interferon lambda) pode apresentar outra estratégia terapêutica, especialmente nos estágios iniciais de COVID-19 (O'Brien et al., 2020).

3.2. Resposta imune inata na infecção pelo SARS-CoV-2

Um estudo em pacientes com COVID-19 descobriu que a contagem de neutrófilos no sangue e a proporção de neutrófilos para linfócitos (NLR) era significativamente maior em casos graves (Liu et al., 2020). Este estudo concluiu que o NLR foi o preditor mais preciso de progressão para COVID-19 grave. Uma proporção significativamente maior de mastócitos e neutrófilos ativados, bem como um NLR mais alto, também foram observados no lavado bronco-alveolar de pacientes com COVID-19 (Zhou et al., 2020).

Da mesma forma, Wilk et al. (2020) observaram que os pacientes com COVID-19 que requerem ventilação tinham um aumento significativo nos granulócitos ativado periférico em comparação com os pacientes com COVID-19 não ventilados e controles saudáveis (Guo et al., 2020). Dados de Wilk et al. (2020), juntamente com o fato de que quimioatratantes para neutrófilos são regulados positivamente durante COVID-19 (Blanco-Melo et al., 2020; Gong et al., 2020; Xiong et al., 2020; Zhou et al., 2020), sugerem que os granulócitos podem contribuir significativamente para a patogênese.

3.3. Resposta imune adquirida na infecção pelo SARS-CoV-2

Células T, células T CD4⁺ e células T CD8⁺ desempenham um papel antiviral significativo, equilibrando o combate contra patógenos e o risco de desenvolver autoimunidade ou inflamação avassaladora (Cecere et al., 2012). As células T CD4⁺ promovem a produção de anticorpos específicos do vírus pela ativação de células B dependentes de T. No entanto, as células T CD8⁺ são citotóxicas e podem matar células infectadas por vírus.

As células T CD8⁺ representam cerca de 80% do total de células inflamatórias infiltradas no interstício pulmonar em pacientes infectados com SARS-CoV-2 e desempenham um papel vital na eliminação de vírus em células infectadas e na indução de lesão imunológica (Maloir et al., 2018). Além disso, comparando células T camundongos BALB/c deficientes (transduzidos por ad5-hdp4) com controles e camundongos deficientes em células B, alguns pesquisadores determinaram que as células T poderiam sobreviver nos pulmões infectados e destruir as células infectadas (Zhao et al., 2014).

Isso enfatiza o papel importante das células T do que as células B no controle da patogênese da infecção por SARS-CoV-2. Uma resposta de célula T reativa cruzada leva a uma diminuição de MERS-CoV (Pascal et al., 2015). No entanto, as células T CD4⁺ são mais suscetíveis à síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS)-CoV. A depleção de células T CD8⁺ não afeta e retarda a replicação viral no momento da infecção com SARS-CoV-2 (Channappanavar et al., 2014).

A depleção de células T CD4⁺ está associada com o recrutamento pulmonar reduzido de linfócitos e a produção de anticorpos neutralizantes e citocinas, resultando em uma forte pneumonite intersticial imunomediada e depuração retardada de SARS-CoV-2 dos pulmões (Chen et al., 2020). Além disso, as células T helper produzem citocinas pró-inflamatórias por

meio da via de sinalização NF-kB (Manni et al., 2014). As citocinas IL-17 recrutam monócitos e neutrófilos para o local da infecção com inflamação e ativam outras citocinas a jusante e cascatas de quimiocinas, como IL-1, IL-6, IL-8, IL-21, TNF- β e MCP-1 (Bunte & Beikler, 2019).

Células T específicas para SARS-CoV-2 foram testadas em pacientes convalescentes com SARS. Todas as respostas de células T de memória detectadas são direcionadas às proteínas estruturais do SARS-CoV-2. Duas respostas de células T CD8⁺ à membrana SARS-CoV-2 (M) e à proteína Nucleocapsídeo (N) são caracterizadas pela medição de sua restrição de HLA e regiões de epítipo de células T mínimas. Além disso, constatou-se que essas reações duram até 11 anos após a infecção. A ausência de reatividade cruzada dessas respostas de células T CD8⁺ contra o MERS-CoV também é demonstrada (Okba et al., 2020).

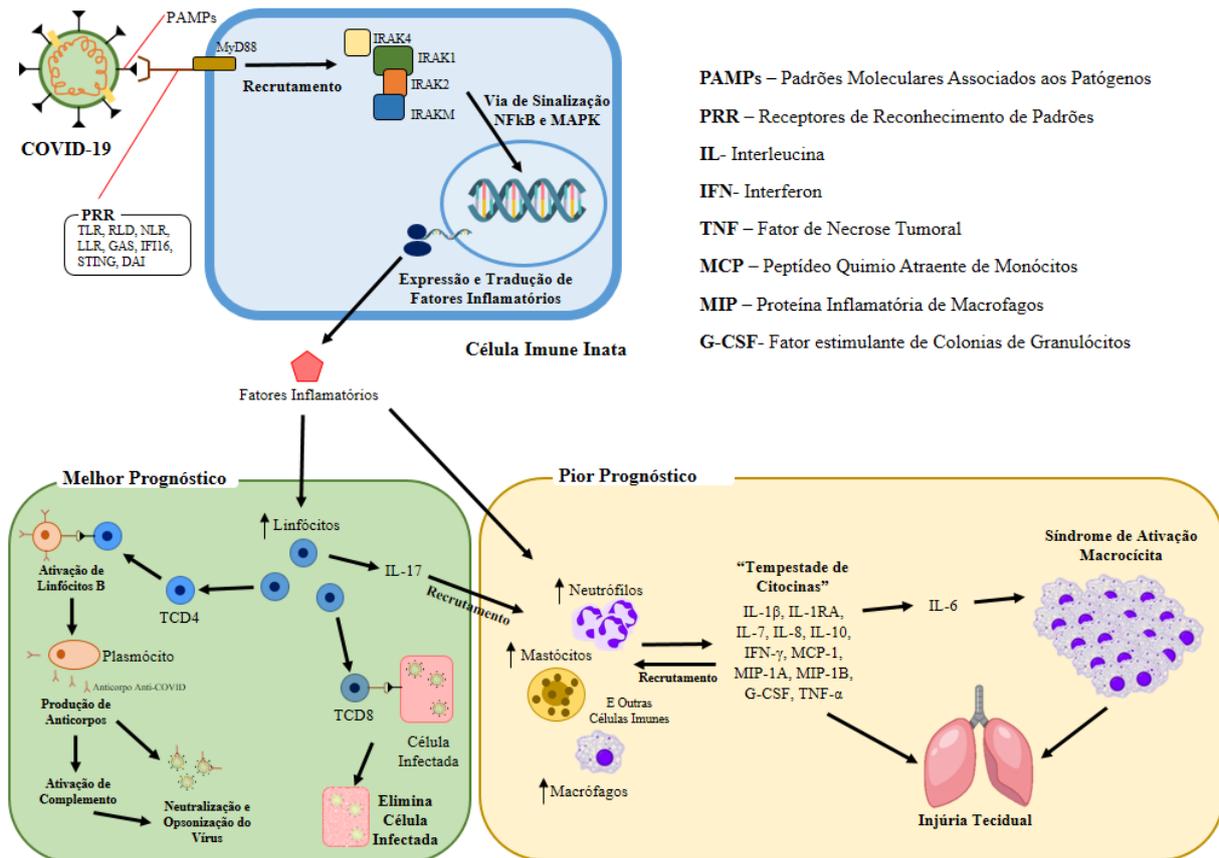
3.4. Resposta imune humoral na infecção pelo SARS-CoV-2

Linfócitos B com fenótipos característicos de células virgens (naive), células de memória e células secretoras de anticorpos se acumulam na infecção pelo SARS-CoV-2 (Ababneh et al., 2019). A estimulação do antígeno da infecção por MERS-CoV foi esclarecida usando o peptídeo 9-mer específico "CYSSLILDY", que localizado na posição 437 a 445 dentro da região da glicoproteína S (Ababneh et al., 2019). A sequência tem o gráfico de antigenicidade de células B mais alto e tem a capacidade de formar o maior número de interações com alelos MHC-I em uma simulação computadorizada (Ali et al., 2014). Relatórios mostram que a imunidade humoral é essencial para controlar a fase persistente da infecção por SARS-CoV-2. Mais anticorpos isolados de pacientes que sobreviveram à infecção por MERS-CoV foram descritos, incluindo MCA1, CDC - C2, CSC - C5, CDC - A2, CDC - A10, MERS - GD27 e MERS - GD33 (Chen et al., 2020; Niu et al., 2018).

O sistema complemento desempenha um papel importante na resposta imune do hospedeiro à infecção por SARS-CoV-2. Identificado primeiramente como um complemento não específico e sensível ao hospedeiro para as vias imunes adaptativas, o sistema do complemento fornece uma maneira para o sistema imune inato detectar e responder a antígenos estranhos (Baker et al., 2019). Dado seu potencial de danificar os tecidos do hospedeiro, o sistema do complemento é controlado pela inibição de proteínas no soro. Proteínas codificadas por vírus os ajudam a evitar a detecção do sistema complemento, sugerindo que os complementos são vitais para a resposta antiviral. C3a e C5a têm

propriedades pró-inflamatórias potentes e podem desencadear o recrutamento de células inflamatórias e a ativação de neutrófilos. O bloqueio de C3a e C5a atua como um tratamento para lesão pulmonar aguda, e o anticorpo anti-C5a mostra proteger camundongos da infecção por MER-CoV (Sun et al., 2013). A infecção por SARS-CoV-2 ativa a via do complemento e a sinalização do complemento contribui para a doença (Gralinski et al., 2018).

Figura 1: Resposta Imune na infecção do Covid-19.



A resposta imune inata identifica o vírus através da interação entre os Receptores de Reconhecimento de Padrões (PRRs) e os Padrões Moleculares Associados ao Patógeno (PAMPs) – Os PRRs podem ser do tipo TLRs, RLD, NLR, LLR, GAS, INI16, STING e DAI – após esse reconhecimento, através da via MyD88, inicia-se o recrutamento das proteínas IRAK4, IRAK-1, IRAK2 e IRAKM, os quais ativam a via de sinalização NFκB e MAPK, que estimulam o núcleo celular a expressar genes de fatores inflamatórios, estes são traduzidos e exocitados para o ambiente extracelular, onde por fatores ainda não descritos podem seguir aparentemente dois caminhos: a) Melhor prognóstico: quando acontece a maior ativação de linfócitos do que das demais células imunológicas estes se multiplicam e diferenciam em subpopulações. A subpopulação de linfócitos CD4 após o reconhecimento do patógeno (via interação MHC II-TCR), ativam os linfócitos B (pela interação TCR-BCR), que por sua vez se diferenciam em plasmócitos e passam a secretar anticorpos-anticovid-19 que conseguem neutralizar e opsonizar os vírus do COVID circulantes, bem como ativar a cascata do sistema complemento por via clássica, o qual auxilia na neutralização e opsonização dos vírus. As

subpopulações de linfócitos T CD8 (citotóxico), ao interagirem com uma célula infectada pelo covid, libera granulações tóxicas chamadas de perforinas e granzimas que eliminam as células infectadas, suprimindo assim a infecção. b) Pior prognóstico, os fatores inflamatórios recrutam em sua maioria neutrófilos, mastócitos e macrófagos, havendo uma baixa estimulação dos linfócitos, esse conjunto de células induzem a uma super produção de citocinas inflamatórias (IL-1 β , IL-1RA, IL-7, IL-8, IL-10, IL-6, IFN- γ , MCP-1, MIP-1A, MIP1B, G-CSF e TNF- α), que chamamos de tempestade de citocinas, estes por sua vez provocam maior inflamação e injúria renal estando associados a um pior quadro da patologia, estas citocinas além de provocarem a injúria proporcionam um maior recrutamento de neutrófilos, mastócitos e macrófagos, provocando a Síndrome de Ativação Macrofágica, que é o aumento exacerbado da população de macrófagos, o que agrava o quadro, no entanto, na maioria dos casos esse ciclo é autolimitado culminando na erradicação da patologia, quando não associado a outra infecção ou doença crônica. Em alguns casos a maior ativação de linfócitos pode resultar na produção de IL-17 que recruta células fagocíticas, pro-inflamatórias, culminando em um pior prognóstico.

4. Considerações Finais

Desde o surgimento do SARS-CoV em 2002 e sua propagação 32 países e áreas, o mundo experimentou o surto de MERS-CoV e agora, em 2019 o SARS-CoV-2. Todos esses vírus pertencem à subfamília Coronavirinae na família Coronaviridae. Visto que os coronavírus surgem periódica e imprevisivelmente, se espalham rapidamente e induzem doenças infecciosas graves, eles se tornam uma ameaça contínua à saúde humana.

Na maioria dos casos, as respostas inflamatórias pulmonares e sistêmicas associadas aos coronavírus são desencadeadas pelo sistema imunológico inato ao reconhecer os vírus. Os subtipos de linfócitos T CD4⁺ e CD8⁺ são importantes na fase inicial da COVID-19. O aumento dessas células levam ao aumento da concentração de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias e diminuição das células T regulatórias que podem contribuir para a resposta inflamatória excessiva. A redução no número de linfócitos, eosinófilos e desgaste da imunidade celular, devem ser cuidadosamente avaliadas e verificadas regularmente em pacientes com COVID-19 para monitorar a progressão da doença.

Agradecimentos

Este trabalho foi realizado com auxílio financeiro pela FAPEMA (COVID-19-00755/20) e Universidade CEUMA.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Referências

- Ababneh, M., Alwashdeh, M., & Khalifeh, M. (2019). Recombinant adenoviral vaccine encoding the spike 1 subunit of the Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus elicits strong humoral and cellular immune responses in mice. *Vet World*, *12*(10), 1554-1562. <https://doi.org/10.14202/vetworld.2019.1554-1562>
- Ali, M. T., Morshed, M. M., Gazi, M. A., Musa, M. A., Kibria, M. G., Uddin, M. J., Khan, M. A., & Hasan, S. (2014). Computer aided prediction and identification of potential epitopes in the receptor binding domain (RBD) of spike (S) glycoprotein of MERS-CoV. *Bioinformation*, *10*(8), 533-538. <https://doi.org/10.6026/97320630010533>
- Atianand, M. K., & Fitzgerald, K. A. (2013). Molecular basis of DNA recognition in the immune system. *J Immunol*, *190*(5), 1911-1918. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1203162>
- Baker, S., Kessler, E., Darville-Bowleg, L., & Merchant, M. (2019). Different mechanisms of serum complement activation in the plasma of common (*Chelydra serpentina*) and alligator (*Macrochelys temminckii*) snapping turtles. *PLoS One*, *14*(6), e0217626. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0217626>
- Blanco-Melo, D., Nilsson-Payant, B. E., Liu, W.-C., Møller, R., Panis, M., Sachs, D., Albrecht, R. A., & tenOever, B. R. (2020). SARS-CoV-2 launches a unique transcriptional signature from in vitro, ex vivo, and in vivo systems. *BioRxiv*.
- Brasil, M. d. S.-. (2019). Painel de casos de doença pelo coronavírus 2019 (COVID-19) no Brasil pelo Ministério da Saúde. *Brasil*.
- Bunte, K., & Beikler, T. (2019). Th17 Cells and the IL-23/IL-17 Axis in the Pathogenesis of Periodontitis and Immune-Mediated Inflammatory Diseases. *Int J Mol Sci*, *20*(14). <https://doi.org/10.3390/ijms20143394>

Cecere, T. E., Todd, S. M., & Leroith, T. (2012). Regulatory T cells in arterivirus and coronavirus infections: do they protect against disease or enhance it? *Viruses*, 4(5), 833-846. <https://doi.org/10.3390/v4050833>

Channappanavar, R., Fett, C., Zhao, J., Meyerholz, D. K., & Perlman, S. (2014). Virus-specific memory CD8 T cells provide substantial protection from lethal severe acute respiratory syndrome coronavirus infection. *J Virol*, 88(19), 11034-11044. <https://doi.org/10.1128/JVI.01505-14>

Chen, J., Lau, Y. F., Lamirande, E. W., Paddock, C. D., Bartlett, J. H., Zaki, S. R., & Subbarao, K. (2020). Cellular immune responses to severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV) infection in senescent BALB/c mice: CD4⁺ T cells are important in control of SARS-CoV infection. *J Virol*, 84(3), 1289-1301. <https://doi.org/10.1128/JVI.01281-09>

Chu, D. K., Akl, E. A., Duda, S., Solo, K., Yaacoub, S., Schunemann, H. J., & authors, C.-S. U. R. G. E. s. (2020). Physical distancing, face masks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 395(10242), 1973-1987. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31142-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31142-9)

Conti, P., Gallenga, C. E., Tete, G., Caraffa, A., Ronconi, G., Younes, A., Toniato, E., Ross, R., & Kritas, S. K. (2020). How to reduce the likelihood of coronavirus-19 (CoV-19 or SARS-CoV-2) infection and lung inflammation mediated by IL-1. *J Biol Regul Homeost Agents*, 34(2), 333-338. <https://doi.org/10.23812/Editorial-Conti-2>

Fehr, A. R., & Perlman, S. (2015). Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Methods Mol Biol*, 1282, 1-23. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2438-7_1

Fiocruz. (2020). *InfoGripe. Situação da gripe*. <http://info.gripe.fiocruz.br/>

Gong, J., Dong, H., Xia, S. Q., Huang, Y. Z., Wang, D., Zhao, Y., Liu, W., Tu, S., Zhang, M., Wang, Q., & Lu, F. (2020). Correlation Analysis Between Disease Severity and Inflammation-related Parameters in Patients with COVID-19 Pneumonia. *MedRxiv*.

Gralinski, L. E., Sheahan, T. P., Morrison, T. E., Menachery, V. D., Jensen, K., Leist, S. R., Whitmore, A., Heise, M. T., & Baric, R. S. (2018). Complement Activation Contributes to Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Pathogenesis. *mBio*, 9(5). <https://doi.org/10.1128/mBio.01753-18>

Guo, Y. R., Cao, Q. D., Hong, Z. S., Tan, Y. Y., Chen, S. D., Jin, H. J., Tan, K. S., Wang, D. Y., & Yan, Y. (2020). The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. *Mil Med Res*, 7(1), 11. <https://doi.org/10.1186/s40779-020-00240-0>

Hayden, M. S., & Ghosh, S. (2014). Regulation of NF-kappaB by TNF family cytokines. *Semin Immunol*, 26(3), 253-266. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2014.05.004>

Kawai, T., & Akira, S. (2010). The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors. *Nat Immunol*, 11(5), 373-384. <https://doi.org/10.1038/ni.1863>

Liu, J., Liu, Y., Xiang, P., Pu, L., Xiong, H., Li, C., Zhang, M., Tan, J., Xu, Y., & Song, R. (2020). Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Predicts Severe Illness Patients with 2019 Novel Coronavirus in the Early Stage. *MedRxiv*.

Maloir, Q., Ghysen, K., von Frenckell, C., Louis, R., & Guiot, J. (2018). [Acute respiratory distress revealing antisynthetase syndrome]. *Rev Med Liege*, 73(7-8), 370-375. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30113776> (Detresse respiratoire aigue revelatrice d'un syndrome des antisynthetases.)

Manni, M. L., Robinson, K. M., & Alcorn, J. F. (2014). A tale of two cytokines: IL-17 and IL-22 in asthma and infection. *Expert Rev Respir Med*, 8(1), 25-42. <https://doi.org/10.1586/17476348.2014.854167>

Mehta, P., McAuley, D. F., Brown, M., Sanchez, E., Tattersall, R. S., Manson, J. J., & Hlh Across Speciality Collaboration, U. K. (2020). COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*, 395(10229), 1033-1034. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)

Niu, P., Zhang, S., Zhou, P., Huang, B., Deng, Y., Qin, K., Wang, P., Wang, W., Wang, X., Zhou, J., Zhang, L., & Tan, W. (2018). Ultrapotent Human Neutralizing Antibody Repertoires Against Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus From a Recovered Patient. *J Infect Dis*, 218(8), 1249-1260. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiy311>

O'Brien, T. R., Thomas, D. L., Jackson, S. S., Prokunina-Olsson, L., Donnelly, R. P., & Hartmann, R. (2020). Weak Induction of Interferon Expression by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Supports Clinical Trials of Interferon-lambda to Treat Early Coronavirus Disease 2019. *Clin Infect Dis*, 71(6), 1410-1412. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa453>

Okba, N. M. A., Muller, M. A., Li, W., Wang, C., GeurtsvanKessel, C. H., Corman, V. M., Lamers, M. M., Sikkema, R. S., de Bruin, E., Chandler, F. D., Yazdanpanah, Y., Le Hingrat, Q., Descamps, D., Houhou-Fidouh, N., Reusken, C., Bosch, B. J., Drosten, C., Koopmans, M. P. G., & Haagmans, B. L. (2020). Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2-Specific Antibody Responses in Coronavirus Disease Patients. *Emerg Infect Dis*, 26(7), 1478-1488. <https://doi.org/10.3201/eid2607.200841>

Pascal, K. E., Coleman, C. M., Mujica, A. O., Kamat, V., Badithe, A., Fairhurst, J., Hunt, C., Strein, J., Berrebi, A., Sisk, J. M., Matthews, K. L., Babb, R., Chen, G., Lai, K. M., Huang, T. T., Olson, W., Yancopoulos, G. D., Stahl, N., Frieman, M. B., & Kyratsous, C. A. (2015). Pre- and postexposure efficacy of fully human antibodies against Spike protein in a novel humanized mouse model of MERS-CoV infection. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 112(28), 8738-8743. <https://doi.org/10.1073/pnas.1510830112>

Pichlmair, A., & Reis e Sousa, C. (2007). Innate recognition of viruses. *Immunity*, 27(3), 370-383. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2007.08.012>

Pobezinskaya, Y. L., Kim, Y. S., Choksi, S., Morgan, M. J., Li, T., Liu, C., & Liu, Z. (2008). The function of TRADD in signaling through tumor necrosis factor receptor 1 and TRIF-dependent Toll-like receptors. *Nat Immunol*, 9(9), 1047-1054. <https://doi.org/10.1038/ni.1639>

Rodriguez-Morales, A. J., Cardona-Ospina, J. A., Gutierrez-Ocampo, E., Villamizar-Pena, R., Holguin-Rivera, Y., Escalera-Antezana, J. P., Alvarado-Arnez, L. E., Bonilla-Aldana, D. K.,

Franco-Paredes, C., Henao-Martinez, A. F., Paniz-Mondolfi, A., Lagos-Grisales, G. J., Ramirez-Vallejo, E., Suarez, J. A., Zambrano, L. I., Villamil-Gomez, W. E., Balbin-Ramon, G. J., Rabaan, A. A., Harapan, H., Dhama, K., Nishiura, H., Kataoka, H., Ahmad, T., Sah, R., & Latin American Network of Coronavirus Disease, C.-R. E. a. h. w. l. o. (2020). Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis*, 34, 101623. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101623>

Ruan, Q., Yang, K., Wang, W., Jiang, L., & Song, J. (2020). Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*, 46(5), 846-848. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05991-x>

SAPS, S. d. A. P. a. S., Saúde, M. d., & Brasil. (2019). 2019. *Brasil*, 33.

Satoh, T., & Akira, S. (2016). Toll-Like Receptor Signaling and Its Inducible Proteins. *Microbiol Spectr*, 4(6). <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.MCHD-0040-2016>

Sun, S., Zhao, G., Liu, C., Wu, X., Guo, Y., Yu, H., Song, H., Du, L., Jiang, S., Guo, R., Tomlinson, S., & Zhou, Y. (2013). Inhibition of complement activation alleviates acute lung injury induced by highly pathogenic avian influenza H5N1 virus infection. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 49(2), 221-230. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2012-0428OC>

WHO, W. H. O. (2020a). IHR procedures concerning public health emergencies of international concern (PHEIC). *World Health Organization*

WHO, W. H. O. (2020b). Prioritizing diseases for research and development in emergency contexts. *World Health Organization*

WHO, W. H. O. (2020c). Q&A on coronaviruses. *World Health Organization*.

WHO, W. H. O. (2020d). Severe acute respiratory syndrome (SARS). *World Health Organization*.

Wilk, A.J., Rustagi, A., Zhao, N.Q., Roque, J., Martínez-Colón, G. J., McKechnie, J. L., Ivison, G T., Ranganath, T., Vergara, R., Hollis, T., Simpson, L. J., Grant, P., Subramanian, A., Rogers, A. J., Blish, C. A. (2020). A single-cell atlas of the peripheral immune response in

patients with severe COVID-19. *Nat Med* 26, 1070–1076. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0944-y>

Xiong, Y., Liu, Y., Cao, L., Wang, D., Guo, M., Jiang, A., Guo, D., Hu, W., Yang, J., Tang, Z., Wu, H., Lin, Y., Zhang, M., Zhang, Q., Shi, M., Liu, Y., Zhou, Y., Lan, K., & Chen, Y. (2020). Transcriptomic characteristics of bronchoalveolar lavage fluid and peripheral blood mononuclear cells in COVID-19 patients. *Emerg Microbes Infect*, 9(1), 761-770. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1747363>

Zhao, J., Li, K., Wohlford-Lenane, C., Agnihothram, S. S., Fett, C., Zhao, J., Gale, M. J., Jr., Baric, R. S., Enjuanes, L., Gallagher, T., McCray, P. B., Jr., & Perlman, S. (2014). Rapid generation of a mouse model for Middle East respiratory syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 111(13), 4970-4975. <https://doi.org/10.1073/pnas.1323279111>

Zhou, Z., Ren, L., Zhang, L., Zhong, J., Xiao, Y., Jia, Z., Guo, L., Yang, J., Wang, C., Jiang, S., Yang, D., Zhang, G., Li, H., Chen, F., Xu, Y., Chen, M., Gao, Z., Yang, J., Dong, J., Liu, B., Zhang, X., Wang, W., He, K., Jin, Q., Li, M., & Wang, J. (2020). Heightened Innate Immune Responses in the Respiratory Tract of COVID-19 Patients. *Cell Host Microbe*, 27(6), 883-890 e882. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.04.017>

Porcentagem de contribuição de cada autor no manuscrito

Dâmaris Cristina Sousa Carvalho - 16,66%

Roberval Nascimento Moraes Neto - 16,66%

Rafaela Pontes de Albuquerque - 16,66%

Enio Fernandes Aragão Soares - 16,66%

Rafael Cardoso Carvalho - 16,67%

Eduardo Martins de Sousa – 16,69%