

Universidade do Grande Rio “Prof. José de Souza Herdy”

UNIGRANRIO

BEATRIZ REIS DE OLIVEIRA XAVIER

JORGENILCE DE SOUZA SALES

O EFEITO DA COVID-19 NO SISTEMA IMUNOLÓGICO

RIO DE JANEIRO

2020

Universidade do Grande Rio “Prof. José de Souza Herdy”
UNIGRANRIO

BEATRIZ REIS DE OLIVEIRA XAVIER
JORGENILCE DE SOUZA SALES

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Universidade do Grande Rio “Prof. José de Souza
Herdy”, como requisito parcial para a obtenção do título
de Bacharel em Biomedicina.

Orientador: Dr. Julio Vianna Barbosa

RIO DE JANEIRO
2020

**BEATRIZ REIS DE OLIVEIRA XAVIER
JORGENILCE DE SOUZA SALES**

O EFEITO DA COVID-19 NO SISTEMA IMUNOLÓGICO

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Universidade do Grande Rio “Prof. José de Souza Herdy”, como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

Orientador: Dr. Julio Vianna Barbosa

Aprovada em:

Barra da Tijuca, 02 de Dezembro de 2020.

BANCA EXAMINADORA

Dr. Julio Vianna Barbosa (orientador)

Dra. Giselle Aparecida Fagundes Silva

Dra. Tatiana de Oliveira Fulco

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, à Deus, pela nossa vida, e por nos permitir ultrapassar todos os obstáculos encontrados ao longo da realização deste trabalho.

Aos amigos e familiares por todo o apoio e ajuda, que muito contribuíram para a realização deste trabalho.

Deixamos um agradecimento especial ao nosso orientador pelo incentivo e pela dedicação do seu escasso tempo ao nosso projeto de pesquisa.

Também queremos agradecer à Universidade UNIGRANRIO e a todos os professores do curso de Biomedicina pela elevada qualidade do ensino oferecido.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Esquema da estrutura geral do SARS-Cov-2 (Extraído de: ZHANG et al., 2020).	9
Figura 2: Papel do IFN β na infecção por SARS-Cov-2. (A) Análise por qRT-PCR de células Vero E6 infectadas com o SARS-Cov-2 e tratadas por 2 horas com IFN β . O gráfico representa a quantidade relativa da proteína E do envelope (E) e proteína não estrutural (nsp14) viral. (B) Western Blotting do experimento da figura A (BLANCO-MELO et al., 2020).	12
Figura 3: Resposta humoral de pacientes curados da covid 19. Título de anticorpos no plasma avaliado por ELISA. (A) IgG, (B) IgM e (C) IgA. A linha pontilhada indica limite de detecção.	15
<i>Figura 4: Imunidade mediada por anticorpos na infecção por SARS-CoV2. IgM e IgG específicos para o vírus são detectados no soro entre 7 e 14 dias após o início dos sintomas. O RNA viral é inversamente correlacionado com os títulos de anticorpos neutralizantes. Títulos mais altos são observados em pacientes críticos e é desconhecido se as respostas de anticorpos contribuem para a patologia pulmonar da doença. (VABRET et al., 2020).</i>	15
Figura 5: Número absoluto de células T, células T CD8 e células NK no sangue periférico de indivíduos saudáveis (n=25), pacientes com infecção leve (n=55) e forma grave (n=13) com SARS-CoV2.	15
Figura 6: Percentual de células NK NKG2A+(A) e células TCD8 NKG2A+ do sangue periférico de controles saudáveis (n=25) e pacientes infectados com o SARS-CoV2 (n=68).	17
Figura 7: A imunopatologia da COVID-19. Os padrões imunológicos da COVID-19 incluem linfopenia, ativação e disfunção de linfócitos, anormalidades de granulócitos e monócitos, aumento da produção de citocina e aumento de anticorpos. Linfopenia é uma característica clássica de pacientes com a COVID-19, especialmente em casos graves. Altos níveis de IFN γ , TNF e IL-2 são observados e um perfil de exaustão de linfócito, com expressão de PD1 e NKG2A. Os níveis de neutrófilos são mais elevados nos pacientes graves, enquanto a porcentagem de eosinófilos, basófilos e monócitos são reduzidos. Maior produção de citocinas IL1 β , IL-6 e IL-10 é outra característica chave da COVID-19 grave. Os níveis de IgG são aumentados e há uma maior titulação de anticorpos totais.	21

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	8
2. MATERIAIS E MÉTODOS	12
3. RESULTADOS	12
4. DISCUSSÃO	17
5. CONCLUSÃO	21

O EFEITO DA COVID-19 NO SISTEMA IMUNOLÓGICO

Beatriz Reis de Oliveira Xavier¹
Jorgenilce de Souza Sales²

RESUMO

O surto de pneumonia viral na China, e em todo o mundo está associado a um novo coronavírus, o SARS-CoV-2. Essa doença tem como principais sintomas: febre, tosse e dificuldade respiratória. A COVID-19 pode apresentar infecções assintomáticas até formas graves da doença, que resultam da interação entre a patogenicidade própria do vírus e a resposta imune do hospedeiro. Este estudo, fundamentado na revisão bibliográfica do efeito do vírus no sistema imunológico dos seres humanos, foca na deficiência dos mecanismos da imunidade inata e adquirida ao vírus. Relatamos a explosão de citocinas que acontece nesta infecção, bem como, a deficiência na produção de interferon beta no início do desenvolvimento da doença. Por fim apresentamos como ocorre a produção de anticorpos na COVID19 e as hipóteses para a falha na resposta imune mediada por células T. O material selecionado para este estudo foi encontrado no pubmed, lilacs, scielo e no site da organização mundial de saúde. O aprofundar do conhecimento sobre a resposta imune do hospedeiro frente ao SARS-CoV-2, ajudará a identificar as melhores estratégias para o diagnóstico, a terapêutica e o controle da infecção, bem como para a sua prevenção.

Palavras-chave: COVID-19. SARS-CoV-2. COVID-19 e sistema imunológico.

ABSTRACT

The outbreak of viral pneumonia in China, and worldwide, is associated with a new coronavirus, SARS-CoV-2. This disease has as main symptoms: fever, cough and difficulty breathing. COVID-19 can present asymptomatic infections up to severe forms of the disease, which result from the interaction between the virus's own pathogenicity and the host's immune response. This study, based on the literature review of the effect of the virus on the immune system of human beings, focuses on the deficiency of the mechanisms of innate and acquired immunity to the virus. We report the explosion of cytokines that occurs in this infection, as well as the deficiency in the production of interferon beta at the beginning of the development of the disease. Finally, we present how the production of antibodies occurs in COVID19 and the hypotheses for the failure of the immune response mediated by T cells. The material selected for this study was found in pubmed, lilacs, scielo and on the website of the world health organization. The deepening of knowledge about the host's immune response to SARS-CoV-2, will help to identify the best strategies for diagnosis, therapy and infection control, as well as for its prevention.

Keywords: COVID-19. SARS-CoV-2. COVID-19 and immune system.

1. INTRODUÇÃO

Em 11 de março de 2020, a Organização Mundial de Saúde caracterizou a covid 19 (coronavirus disease 2019) como uma pandemia. O primeiro caso

descrito foi na cidade de Wuhan, na China. Pesquisadores chineses relataram um caso clínico de um paciente homem, de 40 anos, internado e hospitalizado no Hospital Central de Wuhan em 26 de dezembro de 2019. Análise do fluído broncoalveolar evidenciou ser uma infecção viral, com similaridade filogenética no genoma desse vírus com os coronavírus causadores da SARS e MERS. Além disso, também apresentou grande semelhança genômica com o coronavírus associado a morcegos (bastão SL-CoVZC45) coletados na China. A cepa foi chamada de coronavírus WH-Human1 (WHCV), também conhecida como 2019-nCoV, e posteriormente SARS-CoV-2. Dessa forma, esses dados sugerem como origem os morcegos, como observado para SARS-CoV, o agente patogênico da SARS (WU & YANG, 2020). Alguns trabalhos também evidenciaram a presença de coronavírus em pangolins, com semelhança de mais de 85% do genoma de Sars-Cov-2 (LAM et al., 2020).

O novo coronavírus denominado pelo comitê internacional de taxonomia de vírus (ICTV) de SARS-CoV-2 foi caracterizado no gênero β -Cov, da subfamília *Orthocoronaviridae* e família *Coronaviridae*. Caracteriza-se como um vírus envelopado de RNA fita simples, com sentido positivo, não segmentado e com RNA genômico de 29,9 Kb (CASCELLA et al., 2020).

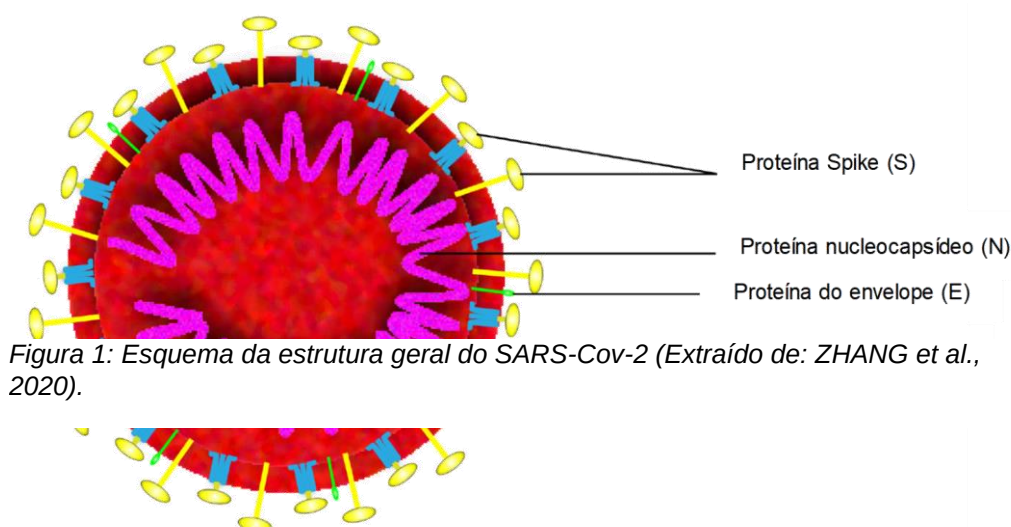
O genoma viral codifica quatro proteínas essenciais para a sua estrutura: a proteína spike (S), proteína do envelope (E), proteína da matriz (M) e a proteína nucleocapsídeo (N), como observado na figura 1. A proteína S é responsável pelo nome característico do vírus por causa da sua forma similar de uma coroa (coronavírus) e apresenta um papel fundamental na infecção. Essa proteína é responsável pela adesão do vírus nas células do hospedeiro através do seu domínio ligante do receptor (RBD), que reconhece o receptor ACE2 (enzima conversora de angiotensina 2) e dessa forma ocorre a fusão das duas membranas e a entrada do vírus no citoplasma celular (GUO et al., 2020).

Essa enzima conversora de angiotensina-2 (ACE2), exerce um papel fundamental na patogênese de COVID-19, uma vez que fornece a entrada viral em humanos.

A proteína spike viral (S) de SARS-CoV-2 liga-se ao ACE2 como um receptor celular em uma forma semelhante ao SARS-CoV-1. É importante ressaltar que o SARS-CoV-2 é mais patogênico, por causa de sua afinidade de ligação maior para ACE2. (BOURGONJE et al., 2020)

Em conjunto, o papel do ACE2 na infecção celular por SARS-CoV-2 é complexo e ainda não definido, o que torna interessante estudar como o SARS-CoV-2 interfere na expressão e/ou regulação de ACE2, e como isso influencia replicação viral.

Os modos de transmissão observados são através de fluidos corporais do paciente como as gotículas respiratórias, saliva, fezes e urina. Esse vírus pode ser transmitido antes do aparecimento dos sintomas, durante o curso sintomático



e após a recuperação. Superfícies contaminadas também podem ser um foco para a transmissão. (KAKODKAR et al., 2020).

O SARS-CoV-2 pode ser transmitido de morcegos através de hospedeiros intermediários (pangolins, cobras e tartarugas) para infectar os seres humanos. O contato direto com animais hospedeiros intermediários ou o consumo de animais selvagens foi suspeita de ser a principal via de transmissão do SARS-CoV-2 (GUO et al., 2020). A transmissão de SARS-CoV-2 entre humanos ocorre principalmente entre membros da família, incluindo parentes e amigos que entraram em contato íntimo com pacientes ou com portadores assintomáticos (GUAN et al., 2019). Os pacientes com COVID-19 podem disseminar a infecção antes da apresentação dos sintomas. O período oficial de incubação do SARS-CoV-2 é de 2 a 14 dias e por isso 14 dias é o tempo solicitado para a “quarentena”. (KAKODKAR et al., 2020).

Os sintomas mais comuns da COVID-19 são febre, cansaço e tosse seca. Alguns pacientes podem apresentar dores, congestão nasal, dor de cabeça,

conjuntivite, dor de garganta, diarreia, perda de paladar ou olfato, erupção cutânea na pele ou descoloração dos dedos das mãos ou dos pés. Esses sintomas geralmente são leves e começam gradualmente. (OMS, 2020)

Se progredir para a forma mais grave no tecido pulmonar, o paciente pode desenvolver a síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) o que pode desencadear o choque séptico. Essas duas complicações são os principais motivos da entrada do paciente na unidade de terapia intensiva (UTI) e a mortalidade pela COVID-19 em pacientes com mais de 60 anos com histórico de tabagismo e comorbidade como hipertensão, doenças cardiovasculares, doença cerebrovascular e diabetes. (WANG et al., 2020)

Wang e colaboradores (2020) analisaram 134 casos e concluíram que o tempo médio entre os sintomas leves e a falta de ar acontecem em torno de 5 dias, sintomas leves e a SDRA de 8 dias e a permanência nos hospitais para os pacientes que recebem alta foi de 10 dias.

As respostas imunes inata e adaptativa são essenciais para erradicar a infecção viral. No início dessa infecção o controle do patógeno é feito principalmente pelos interferons tipo 1 (IFN- α e IFN- β), pelos macrófagos e pelas células NK (CHADHA et al., 2004).

Os interferons tipo 1 são produzidos por células infectadas e causam um “estado antiviral” nas células vizinhas não infectadas, dessa forma, a célula fica protegida. Além disso, o interferon 1 ajuda a resposta imune adaptativa, aumentando a expressão do complexo de histocompatibilidade I (MHCI). As células NK apresentam um papel citotóxico de reconhecer uma célula infectada e destruí-la através da produção de granzima e perforina, levando a morte por apoptose. A ativação da função microbicida do macrófago pelo IFN γ corrobora para a erradicação da infecção viral. Adicionalmente, a IL-12 apresenta importante função na imunidade inata, sendo produzida por células apresentadoras de antígenos e estimulando as células NK a produzirem mais IFN γ que vai aumentar o papel microbicida dos macrófagos (MACHADO et al., 2004). A principal célula da imunidade adaptativa contra os antígenos virais é o linfócito TCD8 que vai exercer seu papel citotóxico através do reconhecimento viral pelo MHCI presente nas células alvo. As células TCD4, quando ativadas, vão atuar nas células B para posterior produção de anticorpos. Os anticorpos vão neutralizar os vírus antes deles entrarem na célula alvo. As imunoglobulinas

também fazem o reconhecimento de uma célula alvo e sinalizam para as células NK (citotoxicidade mediada por anticorpos), que vão apresentar o seu papel efetor, melhorando a infecção viral (MACHADO et al., 2004)

A resposta imune frente ao SARS-Cov-2 ainda não foi totalmente elucidada. Sabemos que uma boa resposta imune para o coronavírus é crucial para a recuperação da infecção. Ao passo que, a desregulação da resposta imunológica gera o agravamento da patologia. A ligação da proteína S do vírus ao seu receptor ACE2 na célula hospedeira leva a produção de novos vírus no interior da célula que são reconhecidos pelos receptores de reconhecimento padrão (PRRs). Normalmente, esses receptores são do tipo Toll-Like (TLR3, TLR7, TLR8 e TLR9). Esses receptores reconhecem o RNA e o DNA viral no endossomo (ALEXOPOULOU et al., 2020) e em seguida, ocorre a ativação da cascata de sinalização no interior da célula com a indução de IFN tipo 1 e uma série de citocinas pró-inflamatórias (AKIRA et al., 2020). Como foi mencionado anteriormente, as respostas mediadas pelas citocinas e pelos conjuntos de células da imunidade inata e adaptativa são essenciais para o controle da infecção viral. Sabe-se que, a produção exagerada de citocinas inflamatórias, o recrutamento de macrófagos pró-inflamatórios e o aumento de granulócitos, leva a maiores danos teciduais. Dados obtidos de pacientes em estado grave com SARS-CoV-2 apresentaram uma “tempestade de citocinas” que progride para a síndrome respiratória aguda grave (WAN et al., 2020).

Estudos mostram aumento da expressão das citocinas IL-2, IL-6, IL-8, IL-10 e TNF nas formas graves quando comparadas com as formas leves. A citocina IL-6 (importante para a síndrome do macrófago ativado) apresenta um aumento significativo nas formas leves e na forma grave da doença (WAN et al., 2020; QIN et al., 2020). O número total de células B, células T e células NK é reduzido significativamente em pacientes com a forma grave. Em contrapartida, os níveis de neutrófilo estão aumentados nos casos graves, confirmado pela infecção bacteriana secundária que acomete esses pacientes (QIN et al., 2020). O controle da inflamação é de suma importância para evitar um maior comprometimento do organismo, frente a infecção pelo coronavírus.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

Este trabalho trata-se de uma revisão da literatura, realizada a partir da coleta de dados nas bases Pubmed, Lilacs e Scielo que continham abordagens sobre a resposta imune na covid 19. Além disso, dados foram atualizados através da consulta no site da Organização Mundial de Saúde.

Para a confecção deste trabalho as palavras-chave utilizadas foram: SARS-Cov-2, covid 10 e a covid 19 e o sistema imune. A partir desta busca, selecionamos os artigos com maior relevância no assunto correspondente aos 3 últimos anos (2018-2020).

3. RESULTADOS

Até o momento, o conhecimento da resposta imune inata contra o SARS-Cov-2 é extremamente limitada (VABRET, 2020). Blanco-Melo e colaboradores (2020) observaram que o SARS-Cov-2 é sensível ao interferon beta. Na figura 2 (A e B), os níveis de RNA virais e proteínas virais foram investigados em linhagem de células vero, infectadas com o SARS-CoV-2 e tratadas com IFN β , 2 horas após a infecção. Os dados demonstram que a adição de IFN β reduz significativamente a replicação viral. As barras de erro no gráfico representam o desvio padrão da variação média de 3 experimentos independentes.

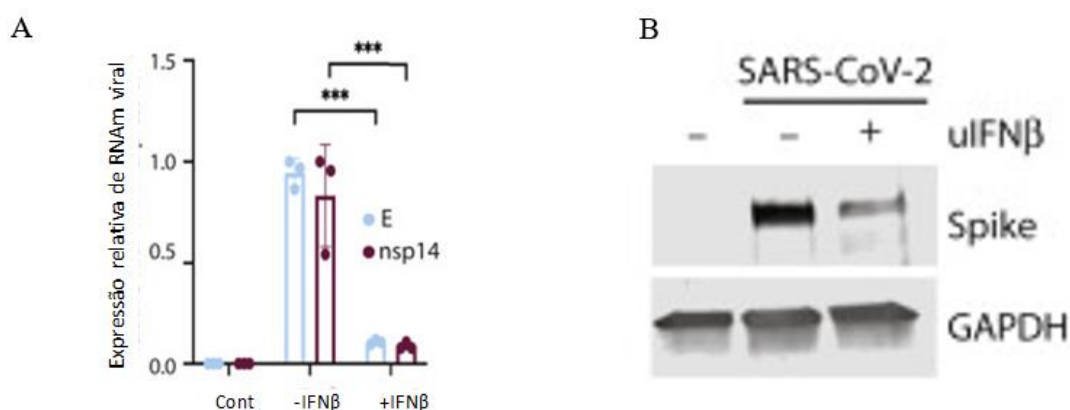


Figura 2: Papel do IFN β na infecção por SARS-Cov-2. (A) Análise por qRT-PCR de células Vero E6 infectadas com o SARS-Cov-2 e tratadas por 2 horas com IFN β . O gráfico representa a quantidade relativa da proteína E do envelope (E) e proteína não estrutural (nsp14) viral. (B) Western Blotting do experimento da figura A (BLANCO-MELO et al., 2020).

Muitos trabalhos vêm mostrando que a resposta imune do hospedeiro contribui para a gravidade da infecção. Essa gravidade se expressa na entrada do paciente na unidade intensiva de terapia (UTI) e na mortalidade devida a infecção pelo SARS-Cov-2 (MAHMUDPOUR, 2020). Esses estudos relataram a associação entre a progressão da COVID-19 e a secreção desregulada de citocinas pró-inflamatórias e moléculas do sistema complemento, como observado na tabela 1. Aumento de TNF e IFN γ na forma grave da doença foi observado em muitos trabalhos. Bem como, fragmentos do sistema complemento que possuem ação inflamatória, como C3a e C5a. Corroborando com esses dados, um outro estudo mostrou que as citocinas pró-inflamatórias não são elevadas na forma leve da Covid19 (THEVARAJAN, 2020).

Autor e ano	Citocinas e proteínas do Sistema complemento	Estudo realizado
HUANG et al., 2020	IL1β, IL1Ra, IL7, IL8, IL9, IL10, GMCSF, IFNγ, CXCL10, CCL, CCL3, CCL4, PDGF, TNF e VEGF.	↑ nos pacientes na UTI x pacientes fora da UTI e indivíduos saudáveis.
HUANG et al., 2020	IL2, IL7, IL10, GCSF, CXCL10, CCL2, CCL3 e TNF	↑ nos pacientes UTI x pacientes fora da UTI

MELO-BLANCO et al., 2020	↓ IFN1 e IFN3	Macacos idosos comparados com macacos jovens infectados com o coronavírus
MELO-BLANCO et al., 2020	IL-6, IL1RA, CCL2, CCL8, CXCL2 CXCL9 e CXCL16	Soro de pacientes infectados com o coronavírus
MAHALLAWI et al., 2018	G-CSF, IFNγ IP10, MCP-1, MIP1A e TNF	Pacientes na UTI
GAO et al., 2020	Deposição de: C3, C3a e C5b / C5a	Biópsia do pulmão de pacientes e presença de C5a na circulação

Tabela 1: Artigos publicados no ano de 2020 evidenciando o perfil de citocinas e moléculas do sistema complemento na infecção pelo coronavírus.

Há um conhecimento muito limitado sobre as respostas imunes à infecção por SARS-CoV-2. Sabemos que a resposta imune eficaz para este tipo de infecção encontra-se no desenvolvimento da resposta imune humoral e celular. Ocorre uma detecção rápida, quase universal, para IgM, IgA e IgG (alguns dias seguintes a infecção). A figura 2 evidencia a produção de anticorpos em 20 pacientes convalescentes da COVID 19 (GRIFONI et al., 2020). Similar a infecção por SARS-CoV-1 (HSUEH et al., 2004), ocorre a soroconversão na maioria dos pacientes com a COVID19 ocorre entre 7 e 14 dias após o início dos sintomas e os títulos de anticorpos persistem na circulação semanas após a eliminação do vírus. (Figura 4) (BLANCO-MELO et al., 2020).

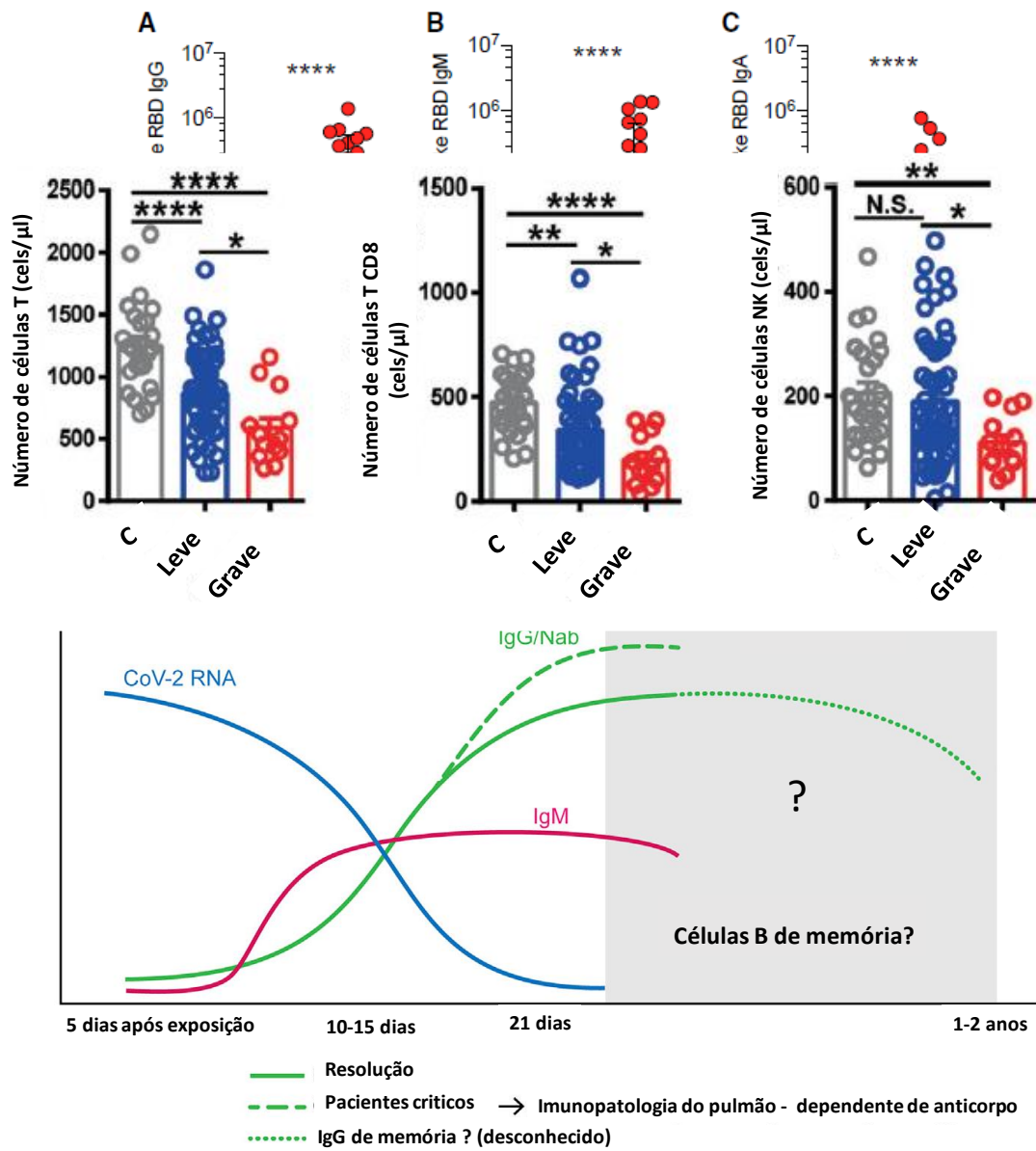


Figura 3: Resposta humoral de pacientes curados da covid 19. Título de anticorpos no plasma avaliado por ELISA. (A) IgG, (B) IgM e (C) IgA. A linha pontilhada indica limite de detecção.

Sabemos que as células TCD8 e as células NK são necessárias para conter este tipo de infecção. Alguns artigos correlacionam a redução no número dessas

Figura 4: Imunidade mediada por anticorpos na infecção por SARS-CoV2. IgM e IgG específicos para o vírus são detectados no soro entre 7 e 14 dias após o início dos

Figura 5: Número absoluto de células T, células T CD8 e células NK no sangue periférico de indivíduos saudáveis (n=25), pacientes com infecção leve (n=55) e forma grave (n=13) com SARS-CoV2.

células (figura 5) e a exaustão funcional dos linfócitos citotóxicos com a progressão da doença.

A figura 5 evidencia uma redução significativa no número de células TCD8 e células NK quando comparamos a forma grave com a forma leve e indivíduo saudável. A taxa de neutrófilos costuma ser menor nos casos leves e maior nos casos graves (dado não mostrado).

O receptor NKG2A está associado a função de exaustão de células NK e células TCD8 em infecções virais crônicas (LI et al., 2013 & ANDRE et al., 2018). Em pacientes infectados pelo SARS-CoV2, a expressão de NKG2A aumentou significativamente nas células NK e nos linfócitos TCD8 quando comparados com o grupo controle de indivíduos sadios (Figura 6).

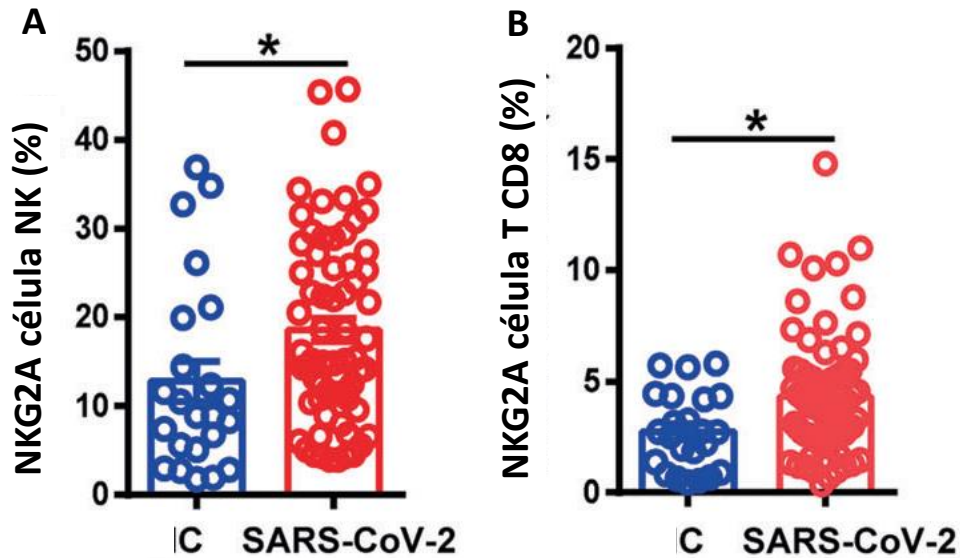


Figura 6: Percentual de células NK NKG2A+(A) e células TCD8 NKG2A+ do sangue periférico de controles saudáveis (n=25) e pacientes infectados com o SARS-CoV2 (n=68).

4. DISCUSSÃO

Observamos no estudo realizado a importância da resposta imune no controle da infecção pelo SARS-Cov-2. O IFN beta é uma citocina conhecida pelo seu papel na defesa de infecções virais. A resposta inadequada desta citocina causou uma replicação viral descontrolada na infecção pelo SARS-CoV2 (SALLARD et al., 2020 & ZHOU et al., 2020). Como evidenciado nesse trabalho, Blanco-Melo mostraram que níveis de IFN tipo 1 e 3 reduziram na infecção pelo SARS-Cov2 a presença de IFN beta reduz a carga viral na covid 19. Além disso, em modelo ex vivo, os níveis de IFN –I e IFN-III eram indetectáveis após a infecção de células epiteliais brônquicas humanas com o SARS-Cov2. Trabalhos recentes mostraram o tratamento de pacientes infectados pelo coronavírus com o IFN β . Esse tratamento foi capaz de encurtar o tempo de melhora clínica dos pacientes na forma grave da covid 19 e sem efeitos adversos. A mortalidade em 28 dias foi menor no grupo tratado com IFN β (RAHMANO, 2020).

A participação das citocinas na covid 19 vem sendo descrita em diversos trabalhos e é conhecida como a “tempestade munológica”. Os primeiros estudos já mostraram aumento de citocinas pró-inflamatórias (por exemplo: IL1B, IL6, IL12, IFN γ , IP10 e MCP1) no soro e foram associadas com inflamação pulmonar e danos no pulmão de pacientes infectados com o SARS-CoV2 (HUANG et al.,

2020). A infecção com o MERS-CoV também apresentou aumento de citocinas pró-inflamatórias (IFN γ , TNF, IL15 e IL17) (MAHALLAWI et al., 2018). Trabalhos mostram que os pacientes infectados com o novo coronavírus apresentam grandes quantidades de IL1B, IFN, IP10 e MCP1 provavelmente levando a respostas Th1. Além disso, pacientes que foram para UTI tinham maiores concentrações de GCSF, IP10, MCP1, MIP1A e TNF do que aqueles que não precisaram da Unidade intensiva de tratamento, sugerindo que a tempestade de citocinas está associada com a gravidade da doença. No entanto, a infecção com o novo coronavírus também aumentou a secreção de citocinas Th2 (IL4 e IL10) que suprimem a inflamação. Estudos são necessários para caracterizar as respostas Th1 e Th2 na infecção pelo SARS-CoV2 e para elucidar a sua patogênese.

Tendo em vista a grande quantidade de citocinas produzidas nas infecções por SARS-CoV, MERS-CoV e SARS-CoV2, corticoides são usados para o tratamento de pacientes graves, reduzindo a lesão pulmonar induzida pela inflamação (HUANG et al., 2020).

A resposta imune humoral é de suma importância para o controle de vírus citopáticos e apresenta um papel importante na memória imunológica para evitar a reinfecção. O SARS-CoV2 induz uma resposta de célula B evidenciada pela produção e detecção rápida de IgM, IgA e IgG. Semelhante a infecção por SARS-CoV-1 (HSUEH et al., 2020) ocorre a soroconversão na maioria dos pacientes com a COVID-19 entre 7 e 14 dias após o início dos sintomas, e os títulos de anticorpos persistem semanas após a eliminação do vírus (HAVERI et al., 2020; LOU et al., 2020 & WU et al., 2020). Anticorpos ligando a proteína N interna e a proteína S externa de SARS-CoV2 já foram detectados (AMANAT et al., 2020). O domínio de ligação ao receptor, da proteína S (RBD) é altamente imunogênico e os anticorpos que se ligam nessa região podem ser potentes neutralizantes, bloqueando a interação do vírus com o receptor ACE2 do hospedeiro (JU et al., 2020). Os anticorpos anti-RBD são detectados na maioria dos pacientes testados (JU et al., 2020 & WU et al., 2020). Apesar da reatividade cruzada para as proteínas do SARS-CoV-1 e MERSCoV, o plasma de pacientes com a COVID19 não neutralizou os vírus SARS-CoV1 ou MERS-CoV. Trabalhos recentes evidenciaram que nos pacientes assintomáticos a produção de anticorpos IgG e IgM é menor quando comparado aos pacientes sintomáticos.

Para o anticorpo IgG, 81,1% dos assintomáticos apresentaram resultado positivo, enquanto 83,8% dos sintomáticos apresentaram resultado positivo. A IgM apresentou positividade para 62,2 % nos assintomáticos e 78,4% nos sintomáticos. O trabalho também avaliou os anticorpos neutralizantes e observaram maior taxa desses anticorpos nos sintomáticos quando comparado com os assintomáticos (LONG et al., 2020).

Alta taxa de anticorpos refletem a infecção mais grave e isso pode ser explicado pelas altas taxas virais. Apesar dessa resposta ativa, não está claro a falta de resolução no curso da doença. A patogênese mediada por anticorpos também pode ser mediada por mecanismos gerais, incluindo a indução de danos aos tecidos através da ativação de macrófagos inflamatórios.

O papel das células T na resolução e exarcebação da COVID19, bem como, o seu potencial para fornecer proteção a longo prazo, contra a reinfecção com o SARS-CoV2 permanece desconhecido. No entanto, estudos recentes evidenciaram muitos aspectos das respostas das células T à infecção pelo SARS-CoV2, que estão permitindo mais clareza no entendimento da doença. O funcionamento dos linfócitos T citotóxicos e das células NK são necessários para controlar a infecção viral e a exaustão funcional de linfócitos citotóxicos está correlacionada com a progressão da COVID19. No artigo comentado nesse trabalho, os autores mostraram que o número total de células NK e células TCD8 reduziram acentuadamente em pacientes infectados com o SARS-CoV2. A função das células NK e TCD8 foi exaurida com o aumento da expressão de NKG2A. Nesse artigo eles comentam que nos pacientes convalescentes, após a terapia, o número de células NK e CD8 foi restaurada com a expressão reduzida de NKG2A. Os resultados apresentados sugerem que a exaustão funcional dos linfócitos T citotóxicos é associada a infecção por SARS-CoV2. Portanto, a infecção pelo novo coronavírus pode quebrar a imunidade antiviral em um estágio inicial da infecção. O papel funcional da expressão de NKG2A na função das células NK e TCD8 foi avaliada através dos níveis de CD107a, IFN γ , IL2, granzima B e TNF por citometria de fluxo intracelular. Foi encontrada porcentagem mais baixa de todos esses marcadores nos pacientes com a covid 19 quando comparado com o grupo controle. Todos esses resultados sugerem a exaustão funcional de linfócitos T citotóxicos nos pacientes com a COVID19 (ZHENG et al., 2020). O estado de exaustão dos linfócitos TCD8 já foi relatado

na doença grave. Níveis aumentados da expressão dos receptores inibitórios PD1, TIM3, LAG3, CTLA4, NKG2A e CD39 foram evidenciados (CERVANTES et al., 2020; MATHEW et al. & DIAO et al., 2020). Esse perfil de resposta de células TCD8 em pacientes com a COVID19 não é a mesma para todos os pacientes com a doença. Dados atuais apontam para padrões potencialmente diversos de respostas de células TCD8 em pacientes com a COVID19 (MATHEW et al., 2020).

Semelhante as células TCD8, há evidências de comprometimento funcional e expressão aumentada de marcadores de ativação e / ou exaustão pelas células TCD4 em pacientes com a covid19 (DIAO et al., 2020 & MAZZONI et al., 2020). O aumento de células TH17 e células TCD4 produtoras de TGF beta já foram relatados em alguns trabalhos. A linfopenia também afeta as células TCD4, embora alguns estudos sugiram um impacto menor quando comparado com as células TCD8. Ainda não está claro se a linfopenia está relacionada com a ativação ou disfunção das células TCD4. Ao contrário do que é observado para a produção de anticorpos, em indivíduos que se recuperaram da COVID19 leve, as células TCD4 ganharam um fenótipo de memória típico, com altos níveis de expressão de IL-7R α (NEIDLEMAN et al., 2020).

5. CONCLUSÃO

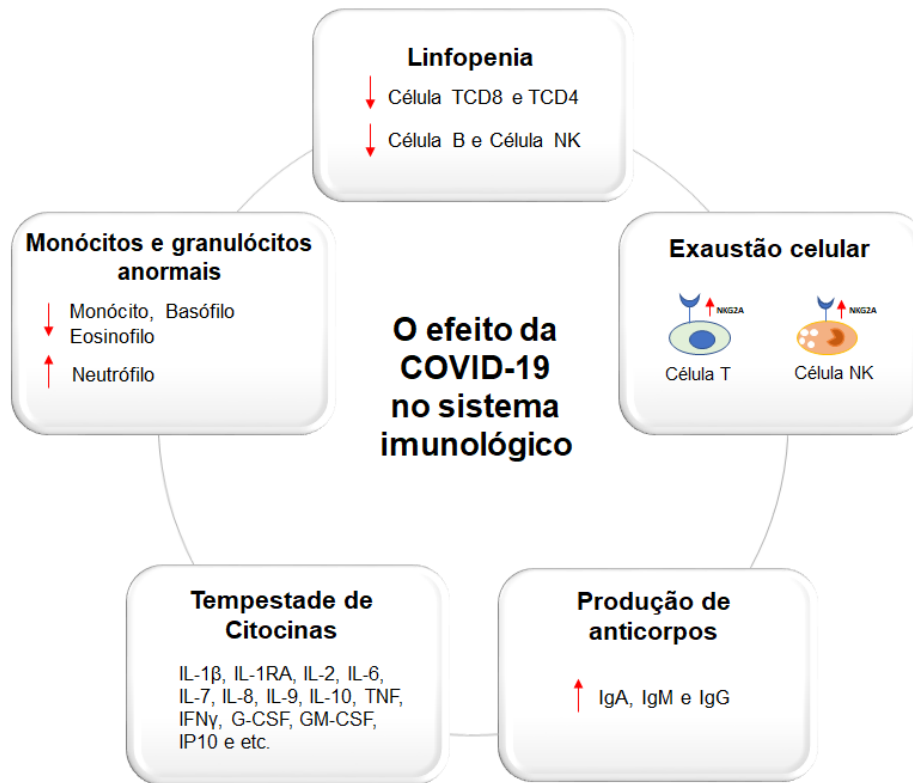


Figura 7: A imunopatologia da COVID-19. Os padrões imunológicos da COVID-19 incluem linfopenia, ativação e disfunção de linfócitos, anormalidades de granulócitos e monócitos, aumento da produção de citocina e aumento de anticorpos. Linfopenia é uma característica clássica de pacientes com a COVID-19, especialmente em casos graves. Altos níveis de IFN γ , TNF e IL-2 são observados e um perfil de exaustão de linfócito, com expressão de PD1 e NKG2A. Os níveis de neutrófilos são mais elevados nos pacientes graves, enquanto a porcentagem de eosinófilos, basófilos e monócitos são reduzidos. Maior produção de citocinas IL1 β , IL-6 e IL-10 é outra característica chave da COVID-19 grave. Os níveis de IgG são aumentados e há uma maior titulação de anticorpos totais.

REFERÊNCIAS

1. AKIRA, S. & KAWAI, T, 2010. **The Role of Pattern-Recognition Receptors in Innate Immunity: Update on Toll-like Receptors**. *Nat Immunol.* 2010;11(5):373–84.
2. ALEXOPOULOU, L.; HOLT, A.C.; MEDZHITOV, R. & FLAVELL, R.A., 2001. **Recognition of Double-Stranded RNA and Activation of NF-kappaB by Toll-like Receptor 3**. *Nature* 413(6857):732–8.
3. BLANCO-MELO, D; PAYANT, B.E.N.; LIU, W.L.; UHL, S.; HOAGLAND, D.; MOLLER, R., JORDAN, T.X.; OISHI, K.; PANIS, M.; SACHS, D.; WANG, T.T.; SCHWARTZ, R.E.; LIM, J.K.; ALBRECHT, R.A. & TENOEVER, B.R. **Imbalanced host response to SARS-CoV-2 drives development of COVID-19**. *Cell*, 2020.
4. BOURGONJE, A.R.; ABDULLE, A.E.; TIMENS, W.; HILLEBRANDS, J.; NAVIS, G.J.; GORDIJN, S.J; BOLLING, M.C.; DIJKSTRA, G.; VOORS, A.A.; OSTERHAUS, A.D.M.E.; VOORT, P.H.J.V.D.; MULDER, D.J. & GOOR, H.V. **Angiotensin-converting enzyme-2 (ACE2), SARS-CoV-2 and pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19)**. *The Journal of Pathology*. 2020.
5. CASCELLA, M.; RAJNIK, M.; CUOMO, A.; DULEBOHN, S.C. & NAPOLI, R.D. **Features, Evaluation and Treatment Coronavirus (COVID-19)**. 2020.
6. CERVANTES, L et al. **Comprehensive mapping of immune perturbations associated with severe COVID-19**. *Sci. Immunol.* **5**, eabd7114 (2020).
7. CHADHA, K.C.; AMBRUS, J.L.J.; DEMBINSKI, W. & AMBRUS, J.S. **Interferons and Interferon Inhibitory Activity in Disease and Therapy**. National Library of Medicine. 2004.
8. DIAO, B. et al. **Reduction and functional exhaustion of T cells in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19)**. *Front. Immunol.* **11**, 827 (2020).
9. GAO, T.; HU, M.; ZHANG, X.; LI, H.; ZHU, L.; LIU, H.; DONG, Q.; ZHANG, Z.; WANG, Z.; HU, Y.; FU, Y.; JIN, Y.; LI, K.; ZHAO, S.; XIAO, Y.; LUO, S.; LI, L.; ZHAO, L.; LIU, J.; ZHAO, H.; LIU, Y.; YANG, W.; PENG, J.; CHEN, X.; LI, P.; LIU, Y.; XIE, Y.; SONG, J.; ZHANG, L.; MA, Q.; BIAN, X.; CHEN, W.; LIU,

- X.; MAO, Q. & CAO, C. (2020). **Highly pathogenic coronavirus N protein aggravates lung injury by MASP-2-mediated complement over-activation.** *MedRxiv*.
10. GUAN, W.; NI, Z.; HU, Y.; LIANG, W.; OU, C.; HE, J.; LIU, L.; SHAN, H.; LEI, C.; HUI, D.S.C.; DU, B.; LI, L.; ZENG, G.; YUEN, K.; CHEN, R.; TANG, C.; WANG, T.; CHEN, P.; XIANG, J.; LI, S.; WANG, J.; LIANG, Z.; WEI, L.; WEI, L.; LIU, Y.; HU, Y.; PENG, P.; WANG, J.; LIU, J.; CHEN, Z.; ZHENG, Z.; QIU, S.; LUO, J.; YE, C.; ZHU, S. & ZHONG, N. **Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China.** *The New England Journal of Medicine*. 2020
 11. GUO, Y.; CAO, Q.; HONG, Z.; TAN, Y.; CHEN, S.; JIN, H.; TAN, K.; WANG, D. & YAN, Y., 2020. **The Origin, Transmission and Clinical Therapies on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak – Na Update on the Status.** *Military Medical Research*, v.17, n.1, p.1-10.
 12. KAKODKAR, P.; KAKA, N. & BAIG, M. **A comprehensive Literature Review on the Clinical Presentation, and Management of the Pandemic Coronavirus Disease 2019 (COVID-19).** *Cureus*. 2020.
 13. LAM, T.T.; SHUM, M.H.; ZHU, H.; TONG, Y.; NI, X.; LIAO, Y.; WEI, W.; CHEUNG, W.Y.; LI, W.; LI, L.; LEUNG, G.M.; HOLMES, E.C.; HU, Y & GUAN, Y. **Identifying SARS-CoV-2 related coronaviruses in Malayan pangolins.** *Nature*. 2020.
 14. LONG, Q. **Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections.** *Nature*. 2020.
 15. MACHADO, P.R.L.; ARAÚJO, M.I.A.S.; CARVALHO, L. & CARVALHO, E.M. **Mecanismos de resposta imune às infecções.** *Anais Brasileiros de Dermatologia*. Vol.79 no.6 Rio de Janeiro. 2004.
 16. MAHALLAWI, W.H.; KHABOUR, O.F.; ZHANG, Q.; MAKHDOUM, H.M. & SULIMAN, B.A. **MERS-CoV infection in humans is associated with a pro-inflammatory Th1 and Th17 cytokine profile.** *Cytokine*, v. 104, p. 8-13, 2018.
 17. MAHMUDPOUR, M.; ROOZBEH, J.; KESHAVARTZ, S.F. & NABIPOUR, I. **COVID-19 cytokine storm: The anger of inflammation.** *Cytokine*, Sep; 133: 155151. Maio, 2020.

18. MATHEW, D. et al. **Deep immune profiling of COVID-19 patients reveals distinct immunotypes with therapeutic implications.** 2020.
19. MAZZONI, A. et al. **Impaired immune cell cytotoxicity in severe COVID-19 is IL-6 dependent.** *J. Clin. Invest.* 2020
20. NEIDLEMAN, J. et al. **SARS-CoV-2-specific T cells exhibit unique features characterized by robust helper function, lack of terminal differentiation, and high proliferative potential.** 2020.
21. QIN, C.; ZHOU, L.; HU, Z.; ZHANG, S.; YANG, S.; TAO, Y.; XIE, C.; MA, K.; SHANG, K.; WANG, W. & TIAN, D. **Dysregulation of Immune Response in Patients With COVID-19 in Wuhan, China.** *Clin Infect Dis.* 2020.
22. SALLARD, E.; LESCURE, F.X.; YAZDANPANAH, Y.; MENTRE, F.; PEIFFER-SMADIA, N. **Interferons a potential treatment against COVID-19.** *Antiviral Res.*, 178 (2020). P. 104791.
23. VABRET, N.; BRITTON, G.J.; GRUBER, C.; HEGDE, S.; KIM, J.; KUKSIN, M.; LEVANTOVSKY, R.; MALLE, L.; MOREIRA, A.; PARK, M.D.; PIA, L.; RISSON, E.; SAFFEM, M.; SALOMÉ, B.; SELVAN, M.E.; SPINDLER, M.P.; TAN, J.; HEIDE, V.V.D.; GREGORY, J.K.; ALEXANDROPOULOS, K.; BHARDWAJ, N.; BROWN, B.D.; GREENBAUM, B.; GUMUS, Z.H.; HOMANN, D.; HOROWITZ, A.; KAMPHORST, A.O.; LAFAILLE, M.A.C.L.; MEHANDRU, S.; MERAD, M. & SAMSTEIN, R.M. (2020). **Immunology of COVID-19: current state of the science.** *Immunity*.
24. WAN, S.; YI, Q.; FAN, S.; LV, J.; ZHANG, X.; GUO, L.; LANG, C.; XIAO, Q.; XIAO, K.; YI, Z.; QIANG, M.; XIANG, J.; ZHANG, B. & CHEN, Y. **Characteristics of lymphocyte subsets and cytokines in peripheral blood of 123 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus pneumonia (NCP).** *MedRxiv The Preprint Server For Health Sciences.* 2020.
25. WANG, D.; HU, B.; HU, C.; ZHU, F.; LIU, X.; ZHANG, J.; WANG, B.; XIANG, H.; CHENG, Z.; XIONG, Y.; ZHAO, Y.; LI, Y.; WANG, X. & PENG, Z. **Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China.** *JAMA.* 323(11):1061-1069. 2020.

26. WU, D. & YANG, X.O. **TH17 responses in cytokine storm of COVID-19: An emerging target of JAK2 inhibitor Fedratinib.** Journal of Microbiology, Immunology and Infection, 2020.
27. WU, F.; ZHAO, S.; YU, B.; CHEN, Y.; WANG, W.; SONG, Z.; HU, Y.; TAO, Z.; TIAN, J.; PEI, Y.; YUAN, M.; ZHANG, Y.; DAI, F.; LIU, Y.; WANG, Q.; ZHENG, J.; XU, L.; HOLMES, E.C. & ZHANG, Y., 2020. **A new coronavirus associated with human respiratory disease in China.** Nature research.
28. ZHANG, J.; ZENG, H.; GU, J.; LI, H.; ZHENG, L. & ZOU, Q., 2020. Progress and Prospects on Vaccine Development Against SARS-CoV-2. National Library of Medicine.
29. ZHOU, Z.; REN, L.; ZHANG, L.; ZHONG, J.; XIAO, Y.; JIA, Z.; GOU, 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.; **Heightened innate immune responses in the respiratory tract of COVID-19 patients.** Cell Host Microbe, 27 (6) (2020). Pp. 883-890.e2.