

FAHESP - Faculdade de Ciências Humanas, Exatas e da Saúde do Piauí.

IESVAP - Instituto de Educação Superior do Vale do Parnaíba LTDA.

Curso de Medicina

**O PAPEL DAS CITOCINAS, QUIMIOCINAS NA RESPOSTA INFLAMATÓRIA DO
COVID-19**

DAVID DANISIO SILVA DE FREITAS

FRANCISCO DE NOJOSA COSTA NETO

PARNAÍBA-PI

2021

DAVID DANISIO SILVA DE FREITAS

FRANCISCO DE NOJOSA COSTA NETO

O PAPEL DAS CITOCINAS, QUIMIOCINAS NA RESPOSTA INFLAMATÓRIA DO COVID-19

Projeto de pesquisa apresentado à disciplina de trabalho de conclusão de Curso III como requisito para obtenção de nota para Bacharelado em Medicina.

Orientador: Me. José Lopes Pereira Júnior.

PARNAÍBA-PI

2021

RESUMO

INTRODUÇÃO: Acerca do Covid-19, doença em atual Pandemia nota-se como um problema de difícil enfrentamento clínico. Por ser extremamente atual apresenta dificuldades quanto a observação comportamental da infecção, e assim impossibilita um espectro amplo de comprovações científicas ao seu respeito. Já sobre a infecção sabe-se que o Covid-19 é um vírus de RNA de sentido positivo com proclividade de células epiteliais e sistema respiratório, o que demonstra que o mesmo tem complicações principais iniciadas por infecção epitelial e ativação do macrófago alveolar nos pulmões, porém mesmo com essa predileção do vírus o corpo é acometido como um todo, sendo refletido isso em suas manifestações clínicas que incluem: febre, tosse, mialgia ou fadiga, que são semelhantes aos de SARS e MERS; sintomas atípicos incluem escarro, dor de cabeça, hemoptise, vômito e diarreia. O Sistema Imunológico possui grande responsabilidade no desenvolvimento e progressão dessa doença, tendo as Citocinas, por exemplo, como artifícios de resposta a essa infecção ocasionando as manifestações clínicas da doença. O quadro clínico deve ser associado automaticamente ao processo inflamatório por trás dessa problemática, sendo a “storm of cytokynes” um importante processo da infecção, que nada mais é que uma resposta explosiva, hiperativada e descontrolada do sistema imune.

OBJETIVO: Relacionar o Sistema Imune como um todo ao COVID-19, enfocando o papel de Citocinas e Quimiocinas no processo inflamatório ocasionado pela infecção. Ponderando assim a importância do sistema imunológico na progressão do quadro clínico e consequentemente do nível de gravidade e complicações dessa doença.

METODOLOGIA: Trata-se de uma Revisão Sistemática que busca as relações entre as principais citocinas e quimiocinas com o vírus Covid-19 e o processo inflamatório causado pela doença. Foram utilizadas Science Direct, BIREME, PUBMED e SciELO como bases de dados para a busca de artigos escritos em Inglês, Espanhol e Português, incluindo apenas estudos no intervalo de 2019 a 2021. Apenas foram incluídos estudos relacionados ao título e respondendo aos devidos objetivos bem como artigos que abordem a doença apenas em humanos. Utilizou-se os seguintes descritores: Cytokines; Chemokines; Interleukins; Coronavirus Infections; Coronavirus.

RESULTADOS: Foram encontrados 1932 artigos relacionados a covid-19, destes apenas 48 entravam de acordo com os critérios de exclusão e inclusão, de títulos relacionados, após a leitura dos resumos, foram excluídos 38 artigos, restando assim 10 artigos com relacionamento de interleucinas/citocinas e quimiocinas no processo inflamatórios do Covid-19.

CONCLUSÃO: No seguinte estudo foi concluído que o Covid-19, apresenta uma infinidade de reações em conjunto com o sistema complemento que levam a um efeito cascata, que na 1 semana age em regularidade, contudo na 2 e 3 semanas a alterações constantes na hemodinâmica e no sistema imune, através das citocinas e quimiocinas por retroalimentação.

Palavras-chave/Descritores: Citocinas; Quimiocinas; Interleucinas; Infecções por Coronavírus; Coronavírus

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	4
2. METODOLOGIA	5
3. RESULTADOS	6
4. DISCUSSÃO	15
5. CONCLUSÃO	17
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	18

1. INTRODUÇÃO

A doença coronavírus 2019 (COVID-19) foi considerada como uma Pandemia em meados de março de 2020 e devido a seu alto nível de transmissibilidade o vírus se alastrou mundialmente de forma imediata. Atualmente o cenário de pesquisa e saúde passa por inúmeros desafios principalmente quando se fala sobre risco clínico, padrão de transmissibilidade, letalidade, mortalidade e basicamente tudo que envolve a doença. (PROMPETCHARA, 2019; SINGH, 2021; DHAMA 2020)

Síndrome respiratória aguda grave coronavírus 2 (SARS-CoV-2) é o agente etiológico da COVID-19. O mesmo é um vírus de RNA de sentido positivo com proclividade de células epiteliais e sistema respiratório; é uma doença sistêmica que pode ir além dos pulmões por disseminação baseada no sangue para afetar múltiplos órgãos. Esses órgãos incluem o rim, fígado, músculos, sistema nervoso e baço. A causa primária da mortalidade do vírus é a síndrome do desconforto respiratório agudo, iniciada por infecção epitelial e ativação do macrófago alveolar nos pulmões. Com mecanismos de ação focados no receptor da enzima conversora de angiotensina II. (TIZAOUI,2020; DHAMA 2020; CHILAMAKURI 2021)

Uma ampla gama de manifestações clínicas é observada em pacientes com covid-19, variando de doença leve/moderada a grave, rapidamente progressiva e possivelmente fatal. Os sintomas não são específicos e a apresentação da doença pode variar de pneumonia assintomática a grave. A incidência de casos assintomáticos varia de aproximadamente 2% a 52%, e essas pessoas não apresentam sintomas ou sinais clínicos típicos e não apresentam anormalidades aparentes na tomografia computadorizada pulmonar (TC). (TIZAOUI,2020; MACHHI 2020)

Os sintomas mais comuns de COVID-19 são: febre, tosse, mialgia ou fadiga, que são semelhantes aos de SARS e MERS; sintomas atípicos incluem escarro, dor de cabeça, hemoptise, vômito e diarreia. Alguns pacientes podem apresentar dor de garganta, rinorreia, dor de cabeça e confusão poucos dias antes do início da febre, indicando que a febre é um sintoma crítico, mas não a manifestação inicial da infecção. Além disso, alguns pacientes experimentam perda de olfato (hiposmia) ou paladar (hipogeusia), que agora estão sendo considerados sinais de alerta precoce e indicações para autoisolamento. (TIZAOUI,2020; MACHHI,2020; CHILAMAKURI 2021; SINGH 2021)

As Citocinas são determinadas como transportadores de instruções, sendo o meio de intermédio para o desenvolvimento de respostas imunes em um processo inflamatório e tem íntima relação com diversas moléculas. (STONE, 2017)

Quando se refere aos diferentes sintomas e manifestações do COVID-19 exposto acima, deve ser associado automaticamente ao processo inflamatório por trás dessa problemática, sendo a “storm of cytokines”, ou chuva de citocinas, um dos pontos marcantes da infecção pelo SARS-CoV-2, que nada mais é que uma resposta explosiva, hiperativada e descontrolada do sistema imune. Estudos diversos demonstram que com a infecção por essa cepa há um aumento de citocinas pró-inflamatórias (interferon gama, interleucinas IL-1B IL-6, IL-12) e

das quimiocinas CXCL10 e CL12, que refletem diretamente nas reações inflamatórias pulmonares, com particularidades quimiotáticas por neutrófilos e monócitos/macrófagos. Tendo em vista o exposto teve-se a necessidade do estudo com o objetivo de interligar a relação das citocinas e quimiocinas no processo inflamatório do covid-19. (PACES, 2020; DO NASCIMENTO ANTONIO 2020; TIZAOUI,2020; SINGH 2021)

2. METODOLOGIA

Essa Revisão Sistemática foi realizada com objetivo de obter conhecimentos cumprindo com os objetivos propostos. Para a busca de relações entre as principais citocinas e quimiocinas com o vírus covid-19 e o processo inflamatório causado pela doença, o estudo baseou-se em registros internacionais prévios no âmbito de revisões.

As buscas foram executadas nas bases de dados Science Direct, PUBMED, SciELO e BIREME, dentre eles há estudos observacionais (prospectivos e retrospectivos), escritos em línguas distintas sendo elas inglês, espanhol e português, sendo inclusos estudos a partir do ano de 2019 até março de 2021. A questão norteadora foi “Qual a relação das citocinas e quimiocinas com o processo inflamatório da nova Covid-19?” no qual as condições de estudos são referentes ao estado imunológico de paciente acometidos pelo vírus covid-19, considerando os devidos protocolos quanto a terapêuticas relacionadas a essa doença. Foram realizadas buscas gerais com “Processo Inflamatório da Covid-19”, “Ação das citocinas no Covid-19”, “Infecção pelo vírus SARS-CoV-2” e buscas específicas utilizando os seguintes descritores “Processo Inflamatório”, “Covid-19”, “Citocinas”, sendo os específicos isolados dos gerais. Utilizou-se os seguintes descritores: Cytokines; Chemokines; Interleukins; Coronavirus Infections; Coronavirus.

Os estudos foram considerados elegíveis de acordo com alguns critérios de inclusão, dentre eles estão os casos referentes ao novo coronavírus observado a partir de 2019 na cidade de Wuhan na China, estudos alusivos a pacientes que apresentaram processos inflamatórios do Covid-19 e ensaios que abordassem a ação das citocinas sobre os acometidos pelo vírus SARS-CoV-2. Já os critérios de exclusão foram estudos que contemplassem casos antigos de coronavírus (anterior a 2019), ensaios sobre processos inflamatórios de outras infecções de vias respiratórias e pesquisas sobre a ação de citocinas de forma geral ou em outras comorbidades.

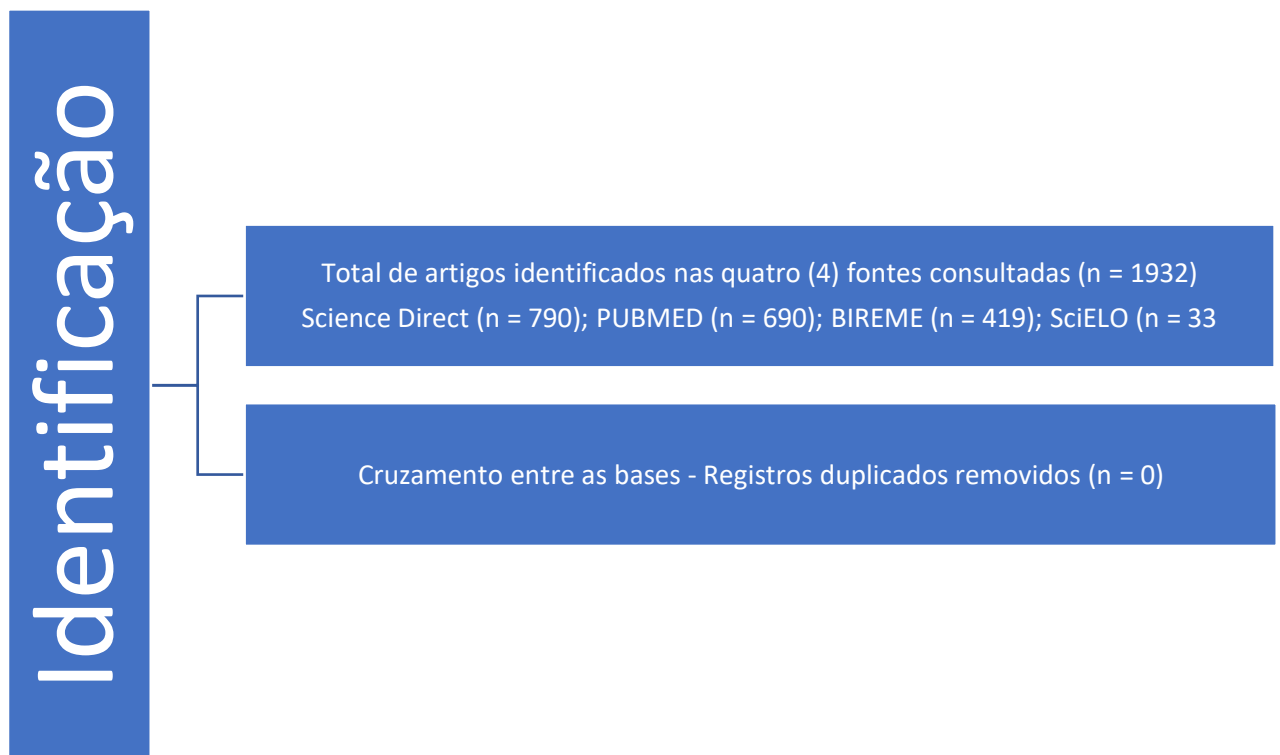
Todos os fatores que abrangem a pesquisa tais como títulos, textos e resumo foram selecionados de forma individual por dois revisores para identificar quais estudos atendiam aos critérios de inclusão e exclusão. As discrepâncias entre os 2 revisores acerca de estudos elegíveis foram solucionadas por meio de reuniões com um terceiro revisor em caso de não concordância.

A coleta de informações acerca dos estudos revisados inclui ano de publicação e pesquisa, autor, características de amostragem, região estudada, protocolos do Covid-19, processo inflamatório causado pelo vírus, tempo decorrido pelas fases da doença.

3. RESULTADOS

Os resultados foram analisados através de uma identificação elaborada estilo Prisma, foram identificados os artigos em questão e selecionados, sendo retirados todos aqueles que apresentem textos incompletos, metanálises, estudos qualitativos, estudos de rastreamento, estudos de etiologia, estudos de diagnóstico, estudos de tratamento, estudos comparativos, revisão, relatos de caso, estudos relacionados a conduta, diagnóstico e tratamento, estudos sobre problemas pulmonares exceto coronavírus e inclusos apenas os artigos com estudos relacionados com seres humanos, os resultados foram analisados de acordo com as tabelas a seguir:

Tabela 1



Fonte: Imagem ilustrativa feita pelos autores.

Tabela 2

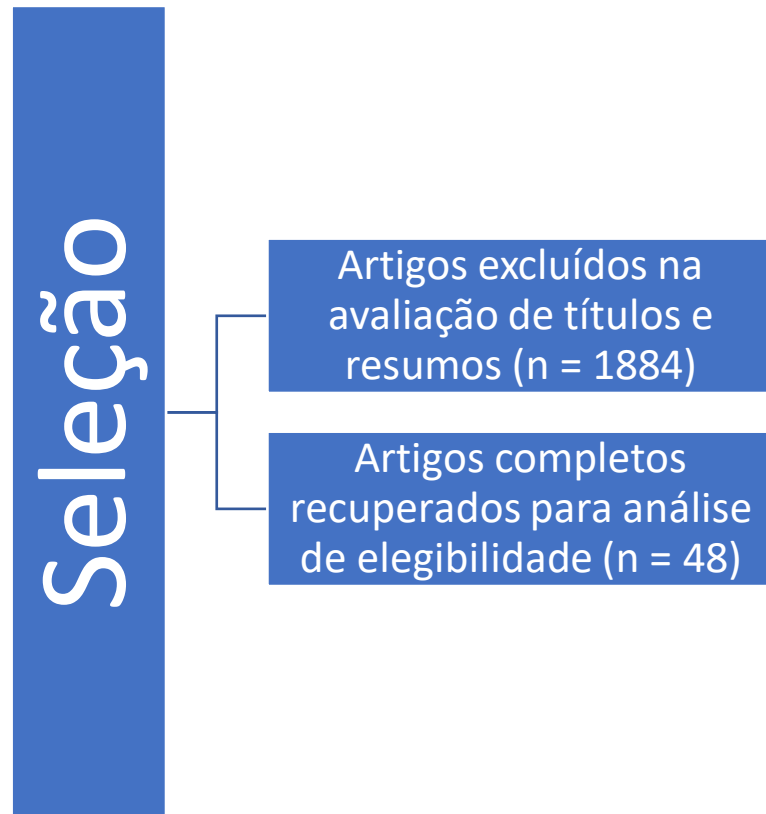
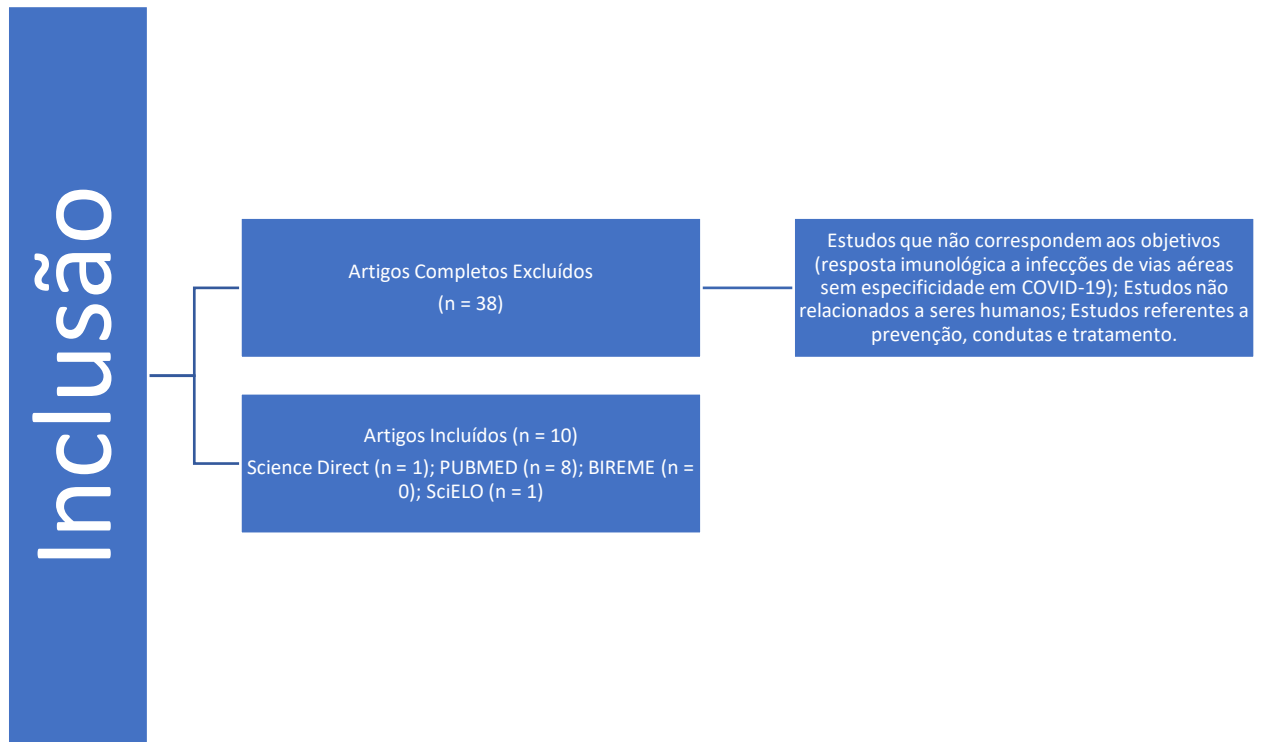


Tabela 3



Fonte: Imagem ilustrativa feita pelos autores.

Tabela 4

AUTOR/ REVISTA	TITULO	OBEJTIIVOS	METODOLOGIA	DESFECHO
(Arunachalam 2020) / Science	Systems biological assessment of immunity to mild versus severe COVID-19 infection in humans	Analisar a resposta imunológica humana ao COVID-19 e suas diferentes gravidades	Amostras de pacientes infectados pelo COVID-19 e amostras de controles saudáveis com idade e sexo foram obtidas de duas coortes independentes	resultados sugerem que a infecção por SARS-CoV-2 resulta em uma dicotomia espacial na resposta imune inata, caracterizada pela supressão da imunidade inata periférica diante das respostas pró-inflamatórias relacionadas nos pulmões. 4
Blot 2020/Journal of Trasnslation Medicine	The dysregulated innate immune response in severe COVID-19 pneumonia that could drive poorer outcome	O estudo teve como objetivo comparar as características clínicas e biológicas, a resposta imune e os desfechos entre pacientes não COVID-19 e COVID-19 com pneumonia grave.	Trinta e seis imunocompetentes não COVID-19 e 27 pacientes COVID-19 com pneumonia grave foram prospectivamente inscritos em um único centro, a maioria necessitando de cuidados intensivos. As características clínicas e biológicas (incluindo o fenótipo e função das células T e as concentrações	Os pacientes com COVID-19 tinham níveis mais baixos da maioria das citocinas inflamatórias clássicas (G-CSF, CCL20, IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, IL-15, TNF- α , TGF- β), mas maiores concentrações plasmáticas de CXCL10, GM-CSF e CCL5, em comparação com pacientes não COVID-19. Os pacientes com

			plasmáticas de 30 citocinas) e os resultados foram comparados.	COVID-19 exibiram exaustão de células T semelhante aos pacientes não COVID-19, mas com uma resposta de citocinas inflamatória / anti-inflamatória mais desequilibrada (relações IL-6 / IL-10 e TNF- α / IL-10).
Bouadma 2020/Journal of Clinical Immunology	Immune Alterations in a Patient with SARS-CoV-2-Related Acute Respiratory Distress Syndrome	forneçamos uma descrição completa de um caso fatal de COVID-19 na Europa, incluindo um perfil imunológico cronológico do paciente, para ajudar na determinação dos mecanismos subjacentes putativos deste caso mortal e na identificação de potenciais alvos terapêuticos.	Avaliamos a carga viral de várias amostras (trato respiratório superior e inferior, amostras de sangue, urina e fezes ou swabs retais, se apropriado, conjuntiva e derrame pleural) de acordo com os protocolos recomendados do ISARIC (Consórcio Internacional de Infecções Respiratórias e Emergentes Graves)	a resposta imune do sangue durante a piora do quadro clínico e progressão da infecção por COVID-19. A frequência de células T CD4 + e CD8 +, foi baixa no dia 14, em relação à de cinco doadores saudáveis (HD), e assim permaneceram até o final do acompanhamento. Em contraste, a frequência de células T de memória efetoras CD4 + e CD8 +, foi alta no dia 14, em relação ao de HD, para

				células T CD4 + e CD8 +
Gallais 2021/ Emerging Infectious Diseases	Intrafamilial Exposure to SARS-CoV-2 Associated with Cellular Immune Response without Seroconversion , France	investigamos as respostas humorais e celulares ao SARS-CoV-2 em 11 casais soro discordantes nos quais 1 parceiro apresentou evidência de COVID-19 leve e em 10 doadores de sangue saudáveis não expostos (controles). Tamb ém exploramos a resposta das células T contra 2 coronavírus	Coletamos amostras de sangue de ambos os parceiros de cada casal durante o período de 7 de maio a 26 de junho de 2020. Dez doadores de sangue saudáveis que não foram expostos a pacientes COVID-19 e que tiveram teste negativo para anticorpos SARS- CoV-2 foram	No geral, nossos resultados indicam que as pessoas expostas ao SARS-CoV-2 podem desenvolver respostas de células T específicas para vírus sem anticorpos circulantes detectáveis.

		humanos (HCoV) que causam resfriados comuns, dada a potencial imunidade de reatividade cruzada entre SARS-CoV-2 e HCoVs do resfriado comum.	inscritos como controles.	
Han 2020/Emerging Microbes & Infections	Profiling serum cytokines in COVID-19 patients reveals IL-6 and IL-10 are disease severity predictors	O objetivo deste estudo é investigar quais citocinas estão envolvidas na tempestade de citocinas do COVID-19 e o valor das citocinas no diagnóstico e tratamento do COVID-19.	Todas as amostras de soro da linha de base foram coletadas imediatamente após a admissão hospitalar e foram divididos em moderado (n = 42), grave (n = 43) e crítico (n = 17) de acordo com a nova diretriz de diagnóstico e tratamento de pneumonia por coronavírus da China. Alguns deles (29 moderados, 23 graves e 14 críticos) foram incluídos no estudo longitudinal, e as amostras de soro foram coletadas várias vezes	Para assegurar o valor diagnóstico das citocinas em pacientes com COVID-19 crítico, curvas ROC (Característica de Operação do Receptor) foram desenhadas. Para o diagnóstico do COVID-19 crítico, a área sob a curva ROC da IL-6 foi a maior entre todas as citocinas; a concentração pré-operatória de IL-6 de 9,16 pg / ml foi o valor de corte ideal

			durante a hospitalização.	
Java 2020 / JCI Insight	the complement system in COVID-19: friend and foe?	Resumimos as interações entre os coronavírus e o sistema complemento, com um foco específico no SARS-CoV-2. Também descrevemos os ensaios clínicos em andamento para o tratamento de COVID-19 grave	Conjunto de resumos e revisões sobre a interação do SARS-CoV-2 e o sistema complemento.	Múltiplas características da infecção severa pelo SARS-CoV-2 sugerem que a ativação complementar desempenha um papel crítico na patogênese do COVID-19, particularmente durante respostas imunes exageradas. No entanto, o curso clínico variável e a capacidade deste sistema de modular uma infecção viral é obviamente uma preocupação séria. Portanto, decidir em que ponto a intervenção complementar é apropriada é uma questão fundamental e sem resposta.
SUN/ Emerging microbes & infections	Kinetics of SARS-CoV-2 specific IgM and IgG responses in	investigamos sistematicamente a cinética das respostas do IgG e do IgM às proteínas N e S nas primeiras 4	Foram coletadas 130 amostras de sangue de 38 pacientes entre 3 e 28 dias após o início do sintoma. As amostras de	Nosso estudo mostrou que as taxas soropositivas de respostas de anticorpos N-IgM, N-IgG, S-

	COVID-19 patients	semanas após o início dos sintomas em pacientes com UTI e não-UTI.	soro foram separadas após centrifugação a 3.000 rpm por 10 minutos e, em seguida, inativadas a 56°C por 1,5 h.	IgM e S-IgG em pacientes não-UTI aumentaram gradualmente dentro de 1 a 3 semanas após o início. N-IgM e S-IgM atingiram um pico na segunda semana, enquanto os anticorpos N-IgG e S-IgG continuaram a aumentar na terceira semana.
Mateus/ Science	Selective and cross-reactive SARS-CoV-2 T cell epitopes in unexposed humans.	A importância de determinar os impactos da memória imunológica pré-existente na gravidade da doença COVID-19.	Usando amostras de sangue humano derivadas antes do vírus SARS-CoV-2 ser descoberto em 2019, mapeamos 142 epítomos de células T através do genoma SARS-CoV-2 para facilitar o interrogatório preciso do repertório de células T SARS-CoV-2-específico	Demonstramos uma gama de células CD4 T de memória pré-existentes que são interativas com afinidade comparável ao SARS-CoV-2 e aos coronavírus humanos coronavírus comuns (HCoV)-OC43, HCoV-229E, HCoV-NL63 e HCoV-HKU1. Assim, a memória celular T variegada aos coronavírus que causam o resfriado comum pode estar por trás de pelo menos parte da extensa

				heterogeneidade observada na doença coronavírus 2019 (COVID-19).
LUCAS/ Nature	Longitudinal analyses reveal immunological misfiring in severe COVID-19.	Análise longitudinal do perfil imunológico em pacientes com covid-19 moderado ou grave.	Analisamos em série as respostas imunes em 113 pacientes com COVID-19 moderado ou grave.	Nossas análises longitudinais de pacientes admitidos no YHH com COVID-19 revelaram características temporais fundamentais da carga viral e respostas imunes que distinguem trajetórias da doença durante a internação.
WANG, Science	Serum IP-10 and IL-7 levels are associated with disease severity of coronavirus disease 2019	estudo do perfil de expressão de citocinas/quimiocinas no soro de pacientes com COVID-19.	Pacientes e amostras Clínicas. Medição de citocinas. Análise estatística.	Nossos resultados revelaram uma resposta mínima pró-inflamatória citocina/quimiocina após infecção de SARS-CoV-2, pois não houve aumento nos níveis da maioria das citocinas/quimiocinas pró-inflamatórias que foram implicadas em reações imunológicas

				contra vírus, como IFN- γ , TNF- α , IL-1 β , IL- 6, e assim por diante.
--	--	--	--	--

Fonte: Imagem ilustrativa feita pelos autores.

4. DISCUSSÃO

No ano de 2019 em meados do mês de dezembro começou a surgir na cidade de Wuhan na China casos de uma síndrome respiratória semelhante a Pneumonias, porém com pouco esclarecimento quanto a confirmação diagnóstica além de cronologia clínica incomum. Logo em seguida com o aumento significativo de casos, para melhor estudo sobre a etiologia dessa doença, houve isolamento local e sequenciamento de genoma para confirmar aspectos do que seria nomeado COVID-19. Como resultado notou-se que o Coronavírus possui fita de RNA simples, não segmentados, com envelope redondo e pertencente ao grupo β (dentro os 4 gêneros existentes: α , β , γ e δ); já as proteínas estruturais mais importantes são as espículas (S1 e S2), proteína de membrana (M), proteína do envelope (E) e proteína do nucleocapsídeo (N). Em abril de 2020 houve um aumento exponencial de casos no mundo além de uma alta na mortalidade representando uma Pandemia e uma séria crise sanitária. As proteínas estruturais mais importantes são as espículas (S1 e S2), proteína de membrana (M), proteína do envelope (E) e proteína do nucleocapsídeo (N). (SUN, 2020)

Nota-se o COVID-19 como uma afecção descrita por síndrome respiratória aguda, sendo os indivíduos acometidos tendo quadro clínico com presença de fadiga, febre, tosse produtiva/seca, em exames apresenta linfocitopenia e em exame de imagem torácica assemelha-se a uma pneumonia. O agravo da doença e consequente morte tem como principais causas a Sepsis, Síndrome da dificuldade respiratória aguda (SDRA), insuficiência respiratória sendo promovidos por danos alveolares e lesões de órgãos alvo. As citocinas e quimocinas tem um importante papel como fatores imunológicos contra infecções virais, porém há uma dualidade

quanto a essas substâncias uma vez que também estão associadas ao agravamento e morte por COVID-19. (WANG, 2021)

Em vista desses acontecimentos Wang (2021) também demonstra em seus estudos que as citocinas pró inflamatórias têm aumento de quantidade no organismo associados à gravidade clínica do coronavírus, principalmente as Interleucinas (IL), Interferons (IFN), Fatores de Necrose Tumoral (TNF), Proteínas induzidas por interferon Gama (IP), Proteína quimioatraente de monócitos como por exemplo, IL-1 β , IL-6, IL-12, IFN- γ , IP-10, e MCP-1. Em determinados estudos paciente infectados de forma menos intensa pelos SARS CoV-2 apresentam grandes quantidades de IL-1 β , IFN- γ , IP-10 MCP-1, já em pacientes com maior gravidade geralmente em Unidades de Terapia Intensiva (UTI) notam-se altas concentrações de GCSF, IP-10, MCP-1, MIP-1A e o TNF- α . (WANG, 2021)

Bem como Sun (2020) lembra que o SARS CoV-2 é transmitido no contato de humano para humano e tem alta taxa de letalidade em pessoas gravemente acometidas. Ao comparar pacientes infectados, fora de UTI's e pacientes acometidos em UTI's, os que estavam nessas unidades de terapia intensiva apresentam maiores níveis plasmáticos de L2, IL6, IL7, IL10, GSCF, IP10, MCP1, MIP1A, TNF α , lactato desidrogenase (LDH), ferritina e D-dímero, assim como ainda nesses casos graves houve redução do número de linfócitos e a proteína C reativa (CRP) foi significativamente aumentada. (SUN, 2020)

Em Perlin (2020) comprova-se que pacientes acometidos pelo Covid-19 em sua maioria não apresentam sintomas ou manifestam sintomas leves a moderados, porém grupos de pessoas idosas ou com problemas de saúde concomitantes têm apresentado maior dificuldade ao enfrentamento dessa doença, apresentando formas inclusive fatais. Apesar de inúmeras ações de progresso para o enfrentamento do Coronavírus como a criação de protocolos para combate, tratamento e até vacinação, há também o aparecimento de variantes as quais aumentam também a taxa de propagação da doença de diferentes formas clínicas e com menor ou maior eficácia para os meios de combate. Uma das grandes problemáticas do COVID-19 é a Síndrome de Liberação de Citocinas ou Tempestade de Citocinas que se trata de uma resposta imunológica excessiva a uma invasão externa, nota-se que essa resposta além de liberar essas citocinas acabam por atrair células inflamatórias para o espaço pulmonar por exemplo. Lembra-se que esta resposta inflamatória tem caráter sistêmica durante essa “tempestade”, sendo um dos principais mediadores o IL-6 que está relacionada a permeabilidade dos vasos e resposta da cascata de coagulação, fatores importantíssimos para a progressão do COVID-19 sendo responsável pela coagulação intravascular. Ainda sobre a Hipercitocinemia vale ressaltar a ação do Fator de Necrose Tumoral (TNF) responsável pelo quadro de febre, produção de proteínas da fase aguda, desregulação da permeabilidade vascular e acometimento pulmonar, bem como a ação do Interferon (INF) causador de quadros de dores de cabeça, fadiga e tontura. (PERLIN, 2020)

Em relação às respostas imunes contra patógenos Lucas (2020) divide aproximadamente em três tipos principais. Imunidade Tipo 1 que consiste na eliminação do patógeno mediada por células efetoras como linfócitos inatos do grupo 1, células natural killer, linfócitos T citotóxicos, e células T auxiliares 1 (TH1). A Imunidade Tipo 2 depende do fator de transcrição GATA 3, faz parte da defesa contra helmintos por meio de moléculas efetoras como as IL-4,

IL-5, IL-3 e IgE que atuam expulsando esses seres invasores por meio da ação de células epiteliais, eosinófilos, basófilos, mastócitos. Já a Imunidade Tipo 3 é mediada por IL-17, IL-22 sendo induzida pelos ROR γ t que são membro da família de receptores nucleares de fatores de transcrição secretadas por ILC3 e TH17, esse tipo age contra fungos e bactérias extracelulares para induzir a depuração mesmo sem ação de neutrófilos. E ao separar perfis imunológicos notaram-se 3 formas de apresentação apresentadas por indivíduos afetados pelo COVID-19 que influenciavam diretamente no padrão de gravidade do Coronavírus, chamados “Clusters”. Cluster 1, caracterizado por baixa expressão de citocinas pró-inflamatórias e enriquecimento na reparação tecidual, seguiram uma trajetória de doença que permaneceu moderada e levou para uma eventual recuperação. Já os Clusters 2 e 3 são caracterizados por aumento expressivo de citocinas pró-inflamatórias, sendo o Cluster 3 mais intenso se comparado ao Cluster 2. (LUCAS, 2020)

Há certas peculiaridades nas respostas imunes induzidas pela infecção por SARS-CoV-2. A doença apresenta um aumento de Linfócitos B e T CD4 e CD8 associado a potenciais alterações na homeostase e células sanguíneas, como a destruição indeterminada de células epiteliais e fibroblastos, causando distúrbios na imunidade inata e adaptativa, comprovados pelos estudos analisados. Em relação as células T, foi notado que sua resposta imune continua a aumentar depois de uma longa data, após o início dos sintomas. A resposta contínua da célula T CD8 leva a citotoxicidade exacerbada nos pulmões e a mesma é a principal causa do agravamento do quadro de síndrome do desconforto respiratório, tudo isso através de um efeito de feedback, cujo corpo identifica o antígeno ou modificações feitas pelo mesmo, ocorrendo interações e respostas inflamatórias e citotóxicas. Contudo após a resposta exacerbada de longa data por CD8 o corpo entra em “exaustão”, como especificam Arunachalam e Boudman (2020) (ARUNACHALM, 2020; BOUDMAN, 2020.)

Os artigos analisados mostraram que a infecção por SARS-CoV-2 induz “exaustão” e apoptose nas células T. Essa “exaustão” ocorre pelo fato da destruição de células epiteliais e fibroblastos que são essenciais na produção de IFNs tipo I, cuja função é de potencializar, pela via de histocompatibilidade (MHC I), a capacitação de células T CD8, logo, quanto mais longo o curso da doença, menos resposta de células T. Além da produção prejudicada de IFNs, há diminuição acentuada das citocinas pró-inflamatórias IL-6, TNF- α e IL-1 β , essa redução dá indícios que a imunidade inata, cuja função é regular a resposta sistêmica das células de defesa, está suprimida nos pacientes com COVID-19, deixando o corpo propenso a infecções secundárias por bactérias oportunistas. Contudo foi observado em alguns artigos o aumento desregular de citocina IL-6 e IL-10, que protegem o corpo de lesões teciduais, em pacientes com covid-19, esse aumento foi observado no início da doença, e tem uma presença marcante, quando há associação de infecção bacteriana pulmonar ou infecções de repetição já existentes. Estas citocinas estariam presentes na “chuva de citocinas”, cujo início vem com a alta taxa de proliferação do vírus, e seu aumento resulta em uma resposta inflamatória sistêmica aguda, liberando um efeito cascata de outras citocinas e quimiocinas. (BLOT, 2020; HAN, 2020.)

Essa chuva de citocinas é desencadeada por um loop de feedback inflamatório após a 1 semana de infecção, cuja patogenicidade é causada por indução do sistema complemento C3a, C5b, que cursa com um quadro de hipercoagulação, hiperativação sistêmica de neutrófilos e danos teciduais. Esse distúrbio na coagulação, que é uma complicação do covid-19, serve como

fonte de trombose, injúria e danos aos órgãos, mantendo o loop inflamatório sempre ativo entre sistema complemento e neutrófilos, por indução, ou seja, a ativação de quimiocinas no local da trombose, que induzem as citocinas IL-6 e IL-8 a reativar os neutrófilos para a área afetada, e os mesmos reativam o sistema complemento. Portanto o loop é sistema complemento – Danos teciduais por trombose - ativação de IL-6 e IL-8 – Neutrófilos – sistema complemento. (HAN, 2020; JAVA, 2020.)

5. CONCLUSÃO

Conclui-se que, a ação imunológica exercida pelo corpo humano contra o agente infeccioso observa-se uma relação íntima sendo perceptível o aumento de citocinas pró inflamatórias de acordo com a progressão da doença, ou seja, ocorre um aumento dessas substâncias conforme a doença se agrava. Ao abordar sobre a resposta do organismo à invasão desse vírus nota-se a existência de uma infinidade de reações em conjunto, como um efeito dominó, que no início (1 semana) é “normal” no corpo, e mantem suas respostas com citocinas em auxílio do sistema complemento, cujo seguimento na 2ª semana inicia-se respostas imunes exageradas, com sistemas de retroalimentação sem limites, mediadas pelos C5a, C3a, neutrófilos, IL-6, IL-8 e IL-10. Essa chuva de citocinas molda a infecção tornando-a mais complexa, levando ao aumento de probabilidades de complicações como: coagulopatias, danos teciduais nos vasos e tecidos de órgãos nobres. Entretanto foi analisado que os sistemas de defesa entram em exaustão depois de todo o caos após a 2ª semana, comprovando uma desestabilização, que pode alterar a hemodinâmica e ao aumento de coinfeções por bactérias, agravando o caso por motivos de imunossupressão do paciente, dificultando a melhora e piorando o prognóstico a longo prazo. Deve-se avaliar com cautela o risco benefício do uso de imunossupressores após a 1 semana em prol de evitar a exaustão.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALI, Shaukat et al. Production of hyperimmune anti-SARS-CoV-2 intravenous immunoglobulin from pooled COVID-19 convalescent plasma. *Immunotherapy*, v. 13, n. 5, p. 397-407, 2021.
2. ARUNACHALAM, Prabhu S. et al. Systems biological assessment of immunity to mild versus severe COVID-19 infection in humans. **Science**, v. 369, n. 6508, p. 1210-1220, 2020.
3. BLOT, Mathieu et al. The dysregulated innate immune response in severe COVID-19 pneumonia that could drive poorer outcome. **Journal of translational medicine**, v. 18, n. 1, p. 1-14, 2020.
4. BOUADMA, Lila et al. Immune alterations in a patient with SARS-CoV-2-related acute respiratory distress syndrome. **Journal of clinical immunology**, v. 40, n. 8, p. 1082-1092, 2020.
5. CHILAMAKURI, Rameswari; AGARWAL, Saurabh. COVID-19: Characteristics and Therapeutics. *Cells*, v. 10, n. 2, p. 206, 2021.

6. CONTI, P. et al. Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVI-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies. *J Biol Regul Homeost Agents*, v. 34, n. 2, p. 1, 2020.
7. CONTOLI, Marco et al. Blood Interferon- α Levels and Severity, Outcomes, and Inflammatory Profiles in Hospitalized COVID-19 Patients. *Frontiers in Immunology*, v. 12, p. 536, 2021.
8. DABANCH, Jeannette. Emergencia de SARS-CoV-2. Aspectos básicos sobre su origen, epidemiología, estructura y patogenia para clínicos. *Revista Médica Clínica Las Condes*, v. 32, n. 1, p. 14-19, 2021.
9. DHAMA, Kuldeep et al. Coronavirus disease 2019–COVID-19. *Clinical microbiology reviews*, v. 33, n. 4, 2020.
10. DO NASCIMENTO ANTONIO, Maria Vitória et al. Tempestade de citocinas na COVID-19. **ULAKES JOURNAL OF MEDICINE**, v. 1, 2020.
11. DUPONT, Vincent et al. Excess Soluble fms-like Tyrosine Kinase 1 Correlates With Endothelial Dysfunction and Organ Failure in Critically Ill Coronavirus Disease 2019 Patients. *Clinical Infectious Diseases*, v. 72, n. 10, p. 1834-1837, 2021.
12. FADAI, Nabil T. et al. Infection, inflammation and intervention: mechanistic modelling of epithelial cells in COVID-19. *Journal of the Royal Society Interface*, v. 18, n. 175, p. 20200950, 2021.
13. GALLAIS, Floriane et al. Intrafamilial exposure to SARS-CoV-2 associated with cellular immune response without seroconversion, France. **Emerging infectious diseases**, v. 27, n. 1, p. 113, 2021.
14. GRIFONI, Alba et al. Targets of T cell responses to SARS-CoV-2 coronavirus in humans with COVID-19 disease and unexposed individuals. **Cell**, v. 181, n. 7, p. 1489-1501. e15, 2020.
15. GUAN, Xin et al. Clinical and inflammatory features based machine learning model for fatal risk prediction of hospitalized COVID-19 patients: results from a retrospective cohort study. **Annals of medicine**, v. 53, n. 1, p. 257-266, 2021.
16. HAN, Huan et al. Profiling serum cytokines in COVID-19 patients reveals IL-6 and IL-10 are disease severity predictors. **Emerging microbes & infections**, v. 9, n. 1, p. 1123-1130, 2020.
17. JAMAL, Muhammad et al. Immune dysregulation and system pathology in COVID-19. *Virulence*, v. 12, n. 1, p. 918-936, 2021.
18. JAVA, Anuja et al. The complement system in COVID-19: friend and foe?. **JCI insight**, v. 5, n. 15, 2020.
19. JOYNER, Michael J. et al. Convalescent plasma antibody levels and the risk of death from covid-19. *New England Journal of Medicine*, 2021.
20. KESHAVARZ, Behnam et al. Quantitative Measurement of IgG to Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 Proteins Using ImmunoCAP. *International Archives of Allergy and Immunology*, v. 182, n. 5, p. 417-424, 2021.
21. LIU, Junli et al. Changes in serum virus-specific IgM/IgG antibody in asymptomatic and discharged patients with reoccurring positive COVID-19 nucleic acid test (RPNAT). *Annals of medicine*, v. 53, n. 1, p. 34-42, 2021.
22. LUCAS, Carolina et al. Longitudinal analyses reveal immunological misfiring in severe COVID-19. **Nature**, v. 584, n. 7821, p. 463-469, 2020.
23. MACHHI, Jatin et al. The natural history, pathobiology, and clinical manifestations of SARS-CoV-2 infections. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*, p. 1-28, 2020.
24. MATEUS, Jose et al. Selective and cross-reactive SARS-CoV-2 T cell epitopes in unexposed humans. **Science**, v. 370, n. 6512, p. 89-94, 2020.
25. MERZA, Mohammed Yousif et al. Analysis of cytokines in SARS-CoV-2 or COVID-19 patients in Erbil city, Kurdistan Region of Iraq. *Plos one*, v. 16, n. 4, p. e0250330, 2021.
26. MOUSTAQIL, Mehdi et al. SARS-CoV-2 proteases PLpro and 3CLpro cleave IRF3 and critical modulators of inflammatory pathways (NLRP12 and TAB1): implications for disease presentation across species. **Emerging microbes & infections**, p. 1-27, 2020.

27. PACES, Jan et al. COVID-19 and the immune system. **Physiological research**, v. 69, n. 3, 2020.
28. PAYEN, Didier et al. A longitudinal study of immune cells in severe COVID-19 patients. *Frontiers in immunology*, v. 11, 2020.
29. PERLIN, David S. et al. Levels of the TNF-Related Cytokine LIGHT Increase in Hospitalized COVID-19 Patients with Cytokine Release Syndrome and ARDS. **MSphere**, v. 5, n. 4, 2020.
30. PROMPETCHARA, Eakachai; KETLOY, Chutitorn; PALAGA, Tanapat. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic. **Asian Pac J Allergy Immunol**, v. 38, n. 1, p. 1-9, 2020.
31. REMAP-CAP INVESTIGATORS. Interleukin-6 receptor antagonists in critically ill patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine*, v. 384, n. 16, p. 1491-1502, 2021
32. REZAEI, Mitra et al. Dynamic changes of lymphocyte subsets in the course of covid-19. *International Archives of Allergy and Immunology*, v. 182, n. 3, p. 254-262, 2021.
33. ROCKSTROH, Alexandra et al. Correlation of humoral immune responses to different SARS-CoV-2 antigens with virus neutralizing antibodies and symptomatic severity in a German COVID-19 cohort. *Emerging Microbes & Infections*, v. 10, n. 1, p. 774-781, 2021.
34. SHAHBAZI, Mehdi et al. Linkage of Lambda Interferons in Protection Against Severe COVID-19. *Journal of Interferon & Cytokine Research*, v. 41, n. 4, p. 149-152, 2021.
35. SHIN, Hyoung-Shik et al. Immune responses to Middle East respiratory syndrome coronavirus during the acute and convalescent phases of human infection. **Clinical Infectious Diseases**, v. 68, n. 6, p. 984-992, 2019.
36. SHOKRI, Somayeh et al. Modulation of the immune response by Middle East respiratory syndrome coronavirus. **Journal of cellular physiology**, v. 234, n. 3, p. 2143-2151, 2019.
37. SIFUENTES-RODRÍGUEZ, Erika; PALACIOS-REYES, Deborah. COVID-19: The outbreak caused by a new coronavirus. **Boletín Médico del Hospital Infantil de México**, v. 77, n. 2, p. 47-53, 2020.
38. SINGH, Ramandeep et al. COVID-19: Current knowledge in clinical features, immunological responses, and vaccine development. *The FASEB Journal*, v. 35, n. 3, p. e21409, 2021.
39. SKINNER, Dominic; MARRO, Brett S.; LANE, Thomas E. Chemokine CXCL10 and coronavirus-induced neurologic disease. **Viral immunology**, v. 32, n. 1, p. 25-37, 2019.
40. STONE, Martin J. et al. Mechanisms of regulation of the chemokine-receptor network. *International journal of molecular sciences*, v. 18, n. 2, p. 342, 2017.
41. SUÁREZ REYES, Anamary; VILLEGAS VALVERDE, Carlos Agustín. Características y especialización de la respuesta inmunitaria en la COVID-19. **Revista de la Facultad de Medicina (México)**, v. 63, n. 4, p. 7-18, 2020.
42. SUN, Baoqing et al. Kinetics of SARS-CoV-2 specific IgM and IgG responses in COVID-19 patients. **Emerging microbes & infections**, v. 9, n. 1, p. 940-948, 2020.
43. TIZAOUI, Kalthoum et al. Update of the current knowledge on genetics, evolution, immunopathogenesis, and transmission for coronavirus disease 19 (COVID-19). *International Journal of Biological Sciences*, v. 16, n. 15, p. 2906, 2020.
44. TRIANA, Sergio et al. Single-cell analyses reveal SARS-CoV-2 interference with intrinsic immune response in the human gut. *Molecular systems biology*, v. 17, n. 4, p. e10232, 2021.
45. ULYTE, Agne et al. Seroprevalence and immunity of SARS-CoV-2 infection in children and adolescents in schools in Switzerland: design for a longitudinal, school-based prospective cohort study. **International journal of public health**, v. 65, n. 9, p. 1549-1557, 2020.
46. WANG, Guo-Lin et al. Serum IP-10 and IL-7 levels are associated with disease severity of coronavirus disease 2019. **Cytokine**, v. 142, p. 155500, 2021.
47. WEN, Xue-song et al. Clinical characteristics and predictive value of lower CD4+ T cell level in patients with moderate and severe COVID-19: a multicenter retrospective study. *BMC infectious diseases*, v. 21, n. 1, p. 1-10, 2021.

48. YANG, Yong et al. Serological investigation of asymptomatic cases of SARS-CoV-2 infection reveals weak and declining antibody responses. *Emerging Microbes & Infections*, n. just-accepted, p. 1-28, 2021.
49. ZHANG, Wenjing et al. Models of cytokine dynamics in the inflammatory response of viral zoonotic infectious diseases. *Mathematical medicine and biology: a journal of the IMA*, v. 36, n. 3, p. 269-295, 2019.