

Estado da publicação: Não informado pelo autor submissor

IMUNOPATOLOGIA INFLAMATÓRIA DA COVID-19 E SUA CORRELAÇÃO COM A GRAVIDADE DA DOENÇA

Guilherme Guimarães Leal, Felipe Ribeiro Furlan, Maria Fernanda de Castro Vilela, Renata Dellalibera-Joviliano

<https://doi.org/10.1590/SciELOPreprints.7798>

Submetido em: 2023-12-27

Postado em: 2024-01-04 (versão 1)

(AAAA-MM-DD)

IMUNOPATOLOGIA INFLAMATÓRIA DA COVID-19 E SUA CORRELAÇÃO COM A GRAVIDADE DA DOENÇA

INFLAMMATORY IMMUNOPATHOLOGY OF COVID-19 AND ITS CORRELATION WITH THE SEVERITY OF THE DISEASE

Guilherme Guimarães Leal (<https://orcid.org/0000-0001-9165-4330>)¹

Felipe Ribeiro Furlan (<https://orcid.org/0009-0004-4854-8996>)¹

Maria Fernanda de Castro Vilela (<https://orcid.org/0009-0006-4135-005x>)¹

Renata Dellalibera-Joviliano (<https://orcid.org/0000-0002-5102-6724>)²

¹Núcleo de Pesquisa do Curso de Medicina da Universidade de Ribeirão Preto (UNAERP).

²Universidade de Ribeirão Preto (UNAERP) e Universidade do Estado de Minas Gerais (UEMG). Av Costabile Romano, 2201, Ribeirânia, Ribeirão Preto-SP, Brasil. redellajov@gmail.com

Resumo. O SARS-CoV-2, causador da doença coronavírus 2019 (COVID-19), é um beta-coronavírus, e sua infecção nas células do hospedeiro pode ativar respostas imunes inata e adaptativa, por meio da secreção de várias citocinas pró-inflamatórias. Assim, estabelecemos neste estudo a correlação da gravidade e imunopatologia da COVID-19 com as principais citocinas inflamatórias. Resultados mostram que o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interferon-gama (IFN- γ) e interleucinas (IL), como a IL-6, são estimulados pela ativação de subconjuntos de células T, o que resulta em destruição celular imunomediada. Sendo que, diversas citocinas deprimem a resposta imune sadia, e predispõem a um estado pró-inflamatório e auto-reativo, dentre elas, IL-1 β , IL-1RA, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, e os marcadores inflamatórios associados (LDH, GM-CSF e VEGF). Isso acaba por favorecer danos teciduais em múltiplos sistemas, como no pulmonar, cardíaco, gastrointestinal, cerebral, renal, dentre

outros. Acrescenta-se que foi observado um impacto maior dos marcadores IL-6, ferritina, pró-calcitonina, desidrogenase láctica, D-dímero e hipoalbuminemia em pacientes com infecção grave da doença. De forma geral, pela análise de dados, verificou-se que a gravidade da doença COVID-19 parece ser modulada não apenas pela infecção viral, mas também por respostas imunes e inflamatórias aberrantes no hospedeiro. Dessa forma, este estudo permite contribuir para o auxílio da prática clínica, sendo imprescindível a realização de estudos aprofundados acerca da imunopatologia da COVID-19, a fim de que se determine os marcadores de gravidade envolvidos na patogênese da infecção viral.

Palavras-chave: COVID-19; Citocinas; Imunidade Celular; Gravidade da Doença; Biomarcadores.

Abstract. SARS-CoV-2, which caused the coronavirus pandemic in 2019 (COVID-19), is a beta-coronavirus, and its infection in host cells can activate innate and adaptive immune responses through the activation of several pro-inflammatory cytokines. Thus, in this study we established the relationship between the severity and immunopathology of COVID-19 through the main inflammatory cytokines. Results show that tumor necrosis factor alpha (TNF- α), interferon-gamma (IFN- γ) and interleukins (IL), such as IL-6, are stimulated by the activation of T cell subsets, which results in immune-mediated cellular destruction. Several cytokines reduce the immune response and predispose to a pro-inflammatory and auto-reactive state, including IL-1 β , IL-1RA, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, and associated inflammatory markers (LDH, GM-CSF and VEGF). These higher cytokine levels end up favoring tissue damage in multiple systems, including lungs, heart, gastrointestinal, brain, kidneys and other organs. Increasingly, a greater impact of the markers IL-6, ferritin, pro-calcitonin, lactic dehydrogenase, D-dimer and hypoalbuminemia was observed in patients with severe infection of the disease. In general, the data analyzed confirmed that COVID-19 severity is not caused simply by the viral infection,

but rather by immune response and aberrant inflammation. In this way, this study allows a contribution to clinical practice, and it shows that it is essential to carry out in-depth studies about the immunopathology of COVID-19, in order to determine the severity markers involved in the pathogenesis of the viral infection.

Keywords: COVID-19; Cytokines; Cellular Immunity; Severity of the Disease; Biomarkers.

Introdução

Os coronavírus (CoV) compõem um grupo diversificado de vírus de RNA de fita simples que infectam vários vertebrados. São geralmente classificados em quatro grupos primários: alfa, beta, delta e gama. Incluem o primeiro vírus da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-1) em 2002 e o coronavírus da síndrome respiratória do Oriente Médio relacionado ao coronavírus (MERS-CoV) em 2012, ambos com alta mortalidade por doenças respiratórias¹.

Em consonância, o SARS-CoV-2, causador da doença coronavírus 2019 (COVID-19), é um beta-coronavírus, e como tal, possui várias proteínas estruturais, como proteína de pico, proteína de nucleocapsídeo e proteínas de membrana que são capazes de serem reconhecidos por anticorpos humanos². O vírus entra nas células hospedeiras por endocitose, por meio da ligação da proteína spike (S) ao receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2), uma molécula expressa em abundância na superfície das células do endotélio, dos rins, dos pulmões e de outros órgãos^{3,4}. O complexo resultante é clivado pela protease transmembrana tipo 2 (TMPRSS2), permitindo a ativação da proteína S e a fusão do envelope viral com a membrana da célula, com consequente liberação do genoma viral para o citoplasma, o qual começa a se replicar⁵.

Nas células do hospedeiro, a infecção pode ativar respostas imunes inata e adaptativa, por meio da secreção de várias citocinas pró-inflamatórias, especialmente o fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa), interferon-gama (IFN-gama) e interleucina tipo 6 (IL-6); e pela ativação de subconjuntos de células T, que são vitais para controlar a replicação viral e restringir a inflamação^{5,6}.

Nesse contexto, quando o SARS-CoV-2 entra no corpo, a primeira imunidade que é ativada é a inata composta por: barreiras físicas (pele e mucosas do trato respiratório e gastrointestinal); peptídeos antimicrobianos (defensinas e catelicidinas) secretados por células epiteliais e leucócitos; macrófagos teciduais, neutrófilos e monócitos; mastócitos e células dendríticas (células sentinelas)^{7,8}. Nessa primeira resposta, o vírus se liga ao receptor do tipo Toll (TLR-3), resultando na formação de inflamassomas NLRP3. Além dessa resposta inflamatória aguda, há a defesa inata antiviral, composta por: citocina interferon alfa (IFN- α), secretada pelas células infectadas, e responsável por inibir a replicação viral das células vizinhas; células Natural Killer (NK), que matam células infectadas por vírus pela degranulação de seus grânulos citotóxicos (perforinas e granzimas), e secretam interferon gama (IFN- γ), principal citocina ativadora de macrófagos⁹.

Nesse contexto, a melhor compreensão de como o sistema imunológico inato detecta e responde ao SARS-CoV-2 ajudará a identificar modalidades terapêuticas específicas capazes de atenuar as formas graves da doença melhorando os resultados dos pacientes. Assim, estabelecemos neste estudo a correlação da gravidade e imunopatologia da COVID-19 com as principais citocinas inflamatórias.

Métodos

O presente trabalho trata-se de um estudo bibliográfico do tipo revisão integrativa da literatura, com o objetivo de compreender a fisiopatologia do vírus SARS-CoV-2, causador da doença coronavírus 2019 (COVID-19), além de analisar os possíveis preditores de gravidade, e distinguir o padrão fisiopatológico dos pacientes que desenvolvem a forma grave da doença, daqueles com quadro leve ou moderado.

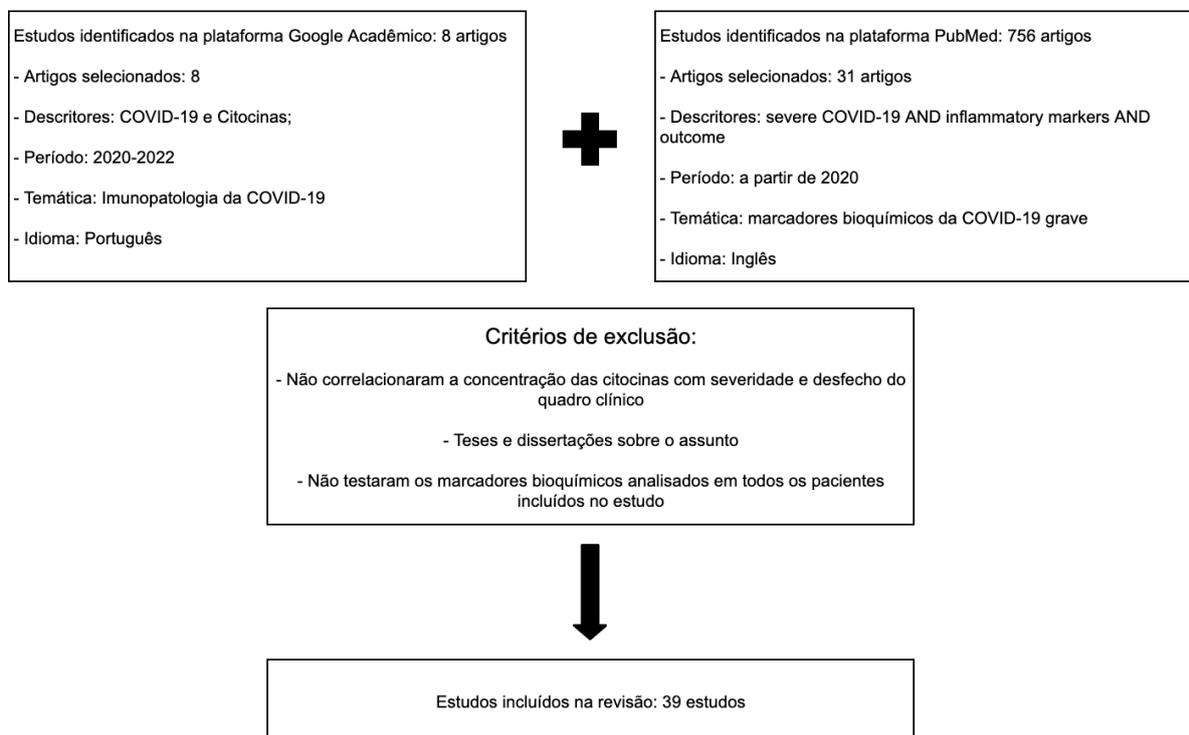
Inicialmente, definiu-se que a busca de artigos fosse feita em duas bases de dados: Google Acadêmico e PubMed (Figura 1).

Na plataforma científica Google Acadêmico, foram delimitados os descritores: “COVID-19” e “citocinas”, selecionados por meio da lista controlada de vocabulário Descritores em Ciências da Saúde (DeCS). Nesse ínterim, realizou-se a busca de artigos que abordassem a imunopatologia envolvida na doença COVID-19, sobretudo os que dissertassem a respeito da imunidade inata e adaptativa, além da tempestade de citocinas envolvida na patogênese da doença. Foram selecionados 8 artigos no idioma português, dos últimos 3 anos para compor a pesquisa.

Em um segundo momento, foi realizada a pesquisa na plataforma PubMed, sobre os preditores de gravidade da doença e possíveis marcadores bioquímicos futuros, utilizando os operadores booleanos da seguinte forma: “severe COVID-19”, “inflammatory markers”, “outcome”. Os filtros foram definidos para trabalhos de língua inglesa, publicados a partir do ano de 2020 e com o texto completo disponível, sendo encontrados 756 artigos. A seguir, realizou-se uma pré-seleção a partir da leitura dos títulos e do resumo dos artigos encontrados, sendo excluídos aqueles que não abordassem diretamente a proposta estudada, bem como teses e dissertações acerca do assunto em questão. Em suma, 31 artigos foram aprovados pelos

critérios de inclusão e exclusão supracitados. Dessa forma, foram totalizados 39 artigos para compor a presente revisão.

Figura 1 - Fluxograma de descrição da metodologia utilizada no estudo.



Fonte: autoria própria.

Resultados e Discussão

A primeira linha de defesa do hospedeiro contra patógenos é estabelecida pelo sistema imune inato que limita a entrada, tradução, replicação e montagem viral; ajudam a identificar e remover células infectadas; coordenam e aceleram o desenvolvimento da imunidade adaptativa. Nessa situação, podemos encontrar os receptores de reconhecimento de padrões (PRRs) de superfície celular, endossomais e citosólicos, que respondem a padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs) para desencadear respostas inflamatórias e morte celular programada, com o intuito de limitar e eliminar a infecção viral¹⁰. No entanto, a ativação imunitária excessiva

pode levar à inflamação sistêmica e a formas graves. Na vigência da infecção pelos coronavírus (CoVs), os mesmos desenvolvem estratégias de evasão para limitar o controle do hospedeiro e melhorar a sua replicação e transmissão¹¹.

A infecção inicial nas vias aéreas resulta em replicação viral produtiva, transformando células infectadas em reservatórios virais e dificultando as defesas de primeira linha mediadas por interferons. A liberação retardada de interferons tipo I (responsáveis pela resistência viral tanto nas células infectadas, quanto nas células vizinhas) e III (restritos às células epiteliais, neutrófilos e certas células imunes ativadas, como células dendríticas, macrófagos e células B - possuem um papel mais especializado na resposta imune da mucosa e na regulação da resposta adaptativa) no local da infecção, órgãos distais e em superfícies epiteliais de barreira são achados observados. Esta resposta desequilibrada recruta células pró-inflamatórias para as vias respiratórias enquanto a replicação do vírus progride descontroladamente, causando danos pulmonares¹².

Nesse cenário, na maioria das vezes esta defesa destrói o invasor pela participação de macrófagos, os quais secretam citocinas pró-inflamatórias (TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-12 e quimiocinas), e de mastócitos, que liberam seus mediadores inflamatórios (histamina, prostaglandina e leucotrieno). Essa ação conjunta promove o extravasamento de plasma rico em proteínas de fase aguda (proteína C reativa - PCR - e proteína do complemento), além do recrutamento de neutrófilos do sangue para o tecido inflamado por meio da indução de duas quimiocinas de recrutamento de neutrófilos, CXCL2 (GRO-) e CXCL8 (IL-8), os quais fagocitam os invasores.

De forma particular, a IL-1 é uma citocina importante associada à inflamação e à imunidade inata. É produzida principalmente por fagócitos mononucleares ativados e pode induzir outras citocinas pró-inflamatórias, como IL-6 e TNF, formando um complexo pró-

inflamatório que desencadeia efeitos sistêmicos deletérios^{13,14}, além de impulsionar a diferenciação de células linfoides inatas (ILC-3/ Th17).

Já a lectina ligadora de manose (MBL), um dos componentes do sistema complemento na imunidade inata, reconhece resíduos de manose na memória, e se liga ao SARS-CoV-2, levando à deposição de C4 no vírus e, em modelos experimentais, reduzindo sua capacidade de infecção. A presença de glicanos ricos em manose na região S1 do SARS-CoV-2 levantou a hipótese de que o reconhecimento de glicano e a ligação à MBL podem inibir a interação S1-ECA^{15,16}.

Quanto ao papel dos neutrófilos, estudos sugerem que eles podem ter um papel importante na resposta inflamatória ao COVID-19, promovendo lesão de órgãos e coagulopatia (imunotrombose). Tal mecanismo seria mediado pela infiltração tecidual direta e formação de armadilhas extracelulares de neutrófilos (NETs), teias extracelulares de DNA, histonas, proteínas microbidas e enzimas oxidativas liberadas em resposta à ativação de neutrófilos. Sendo que, embora as NETs tenham atividade microbida, sua formação sustentada também estimula muitos processos patológicos que destroem os tecidos circundantes, facilitam a microtrombose e resultam em danos permanentes aos órgãos dos sistemas pulmonar, cardiovascular e renal (falência de múltiplos órgãos).

No entanto, caso a defesa inicial supracitada não tenha obtido êxito na eliminação do invasor, a imunidade adquirida é ativada, com participação das células CD4+ e CD8+. As células CD4+ são importantes porque ativam as células CD8+ (pela secreção de IL-2), macrófagos (pela secreção de IFN- γ) e células B; além de ter um papel marcante na síntese de citocinas e quimiocinas que favorecem o recrutamento de leucócitos. Já as células CD8+ são importantes por conta de sua citotoxicidade específica (granzimas e perforinas) contra as células infectadas. Sendo que, há a participação dos subtipos Th1 e Th17 das células CD4+. Os

linfócitos Th1 promovem a liberação de citocinas pró-inflamatórias, enquanto os Th17 secretam IL-17, que participa do recrutamento de neutrófilos para o tecido inflamado. Além disso, tanto o linfócito Th1 quanto o linfócito T CD8⁺ secretam IFN- γ , TNF- α , IL-1 β e IL-6^{17,18,19}.

A resposta dos interferons também constitui uma importante linha de defesa contra o vírus, como já mencionado anteriormente. Descobertas recentes em modelos animais de infecção por SARS-CoV-2 sugerem que os IFNs dos tipos I e III contribuem para limitar a disseminação viral local (tipo III) e sistêmica (tipo I). No entanto, também é sugerido que os IFNs do tipo I podem induzir uma intensa resposta inflamatória sistêmica e pulmonar, ao contrário dos interferons do tipo III, os quais não têm esse potencial pró-inflamatório, e podem realmente ter efeitos anti-inflamatórios e protetores nos tecidos.

Pacientes graves com COVID-19 mostram a redução de todos os subconjuntos de linfócitos, incluindo CD4⁺ e CD8⁺, células NK e células B, os quais são importantes para o controle viral²⁰. Uma possível explicação para tal linfopenia, é que os números de células T são regulados pela proliferação e apoptose durante a homeostase, e conseqüentemente, a sua redução na COVID-19 pode ser devido a um aumento da apoptose e/ou redução das taxas de proliferação²¹.

Ademais, há atuação de FOXP3, um fator de transcrição específico de células Treg que funciona como um mecanismo de feedback negativo para suprimir a ativação de células T, seja em Treg e em não-Treg. Notavelmente, estas células Treg também expressam altamente CD25 e regulam negativamente o receptor de IL-7 alfa (CD127). A expressão de CD25 e FOXP3 é regulada e controlada por sinais de IL-2 e receptores de células T. Quando os sinais desses receptores e TGF- β estão disponíveis, a sinalização de IL-2 em células T ativadas promove não apenas sua sobrevivência e proliferação, mas também a expressão do gene FOXP3. Em

contrapartida, o mesmo reprime a transcrição de IL-2, induzindo a hiporresponsividade aos sinais dos receptores de células T.

Na COVID-19, a expressão de FOXP3 em células T CD4+ circulantes é mais alta, quando comparada com a de indivíduos não infectados. Por outro lado, a frequência de células Treg em circulação é reduzida em pacientes graves²², embora os resultados sejam variáveis entre os estudos²³. Isso sugere que, paradoxalmente, a indução de FOXP3 é favorável ao desfecho em alguns pacientes, sugerindo o seu papel na imunidade antiviral de células T. Curiosamente, uma porcentagem significativa de células T CD4+ expressam altamente CD25, enquanto a expressão de FOXP3 é reprimida no pulmão de pacientes graves com COVID-19. Embora o mecanismo de repressão de FOXP3 em COVID-19 grave ainda não tenha sido revelado, a IL-6 produzida por macrófagos e monócitos pode contribuir para a repressão, uma vez que está envolvida em diversos processos sinalizadores e reguladores do metabolismo e da hematopoiese²⁴. A sinalização de IL-6 ativa STAT3, que antagoniza as atividades de STAT5 e, assim, reprime a transcrição de FOXP3 mediada pela IL-2. Sendo que, as células T em pacientes portadores de COVID-19 grave mostram maior expressão do receptor de IL-6, e apresentam IL-2 sérica reduzida sugerindo que a superprodução de IL-6 e a privação de IL-2 contribuem para a repressão de FOXP3 em casos graves de COVID-19.

Sabendo que a gravidade da doença COVID-19 parece ser modulada não apenas pela infecção viral, mas também por respostas imunes e inflamatórias aberrantes no hospedeiro, esta desregulação imune pode estar envolvida em uma fase de imunossupressão, seguida por uma pró-inflamatória (tempestade de citocinas), a qual é acompanhada por linfopenia periférica e maior risco de infecções bacterianas secundárias²⁵. Ademais, é pressuposto que há um aumento na expressão da ECA 2 no contexto da doença renal diabética, o que levanta a possibilidade de que tais indivíduos possam estar em maior risco de infecção renal, o que aumenta potencialmente o risco de lesão renal aguda e morte⁴. Acrescenta-se que esse vírus emprega

ECA2 como receptor de maior afinidade durante a infecção, o que sugere a probabilidade do mesmo grupo de células hospedeiras ser o alvo infectado²⁶.

Quanto ao perfil inflamatório, um estudo avaliou o perfil de produção de mediadores inflamatórios de 54 pacientes com COVID-19, e postulou que as lesões teciduais em pacientes que desenvolvem lesão respiratória grave dependem de dois mecanismos: síndrome de ativação de macrófagos (MAS - macrophage activation syndrome), e produção elevada de IL-6 com desregulação da resposta imune. Adicionalmente, níveis séricos elevados de TNF- α amplificam o estado de desregulação da resposta imune que, além de não ser capaz de conter o processo infeccioso, acaba por promover o desenvolvimento de uma resposta hiper-inflamatória sistêmica e lesões teciduais. Também constataram uma linfopenia com redução de linfócitos T CD4+ e células NK²⁷.

Nesse sentido, diversos estudos demonstraram que a resposta imune inflamatória exacerbada está associada a piores desfechos pulmonares^{28,29}, no qual se observa uma mudança de perfil protetor de superfície endotelial para um perfil agressor de extravasamento vascular local, lesão tecidual e trombose imuno-induzida¹⁴.

Em um outro estudo, com 1.099 pacientes, 914 (83,2%) apresentaram linfopenia na admissão hospitalar. Além de que, pacientes infectados por COVID-19 apresentaram aumento de diversas citocinas, dentre elas: interleucina-1beta (IL-1 β), IL-1RA, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, desidrogenase láctica (LDH), fator estimulador de colônias de granulócitos-macrófagos (GM-CSF), IFN- γ , IP10 (interferon γ -inducible protein), TNF- α , e fator de crescimento endotelial vascular (VEGF). Em consonância com o aumento desses mediadores inflamatórios, os altos níveis de IL-1 β , IL-18 e LDH foram associados à ativação de inflamassomas que potencializa a inflamação e cocontribuem para piores desfechos, sobretudo em imunossuprimidos e idosos³⁰.

Estudos evidenciaram que o IFN- γ , a IL-4 e, em especial, a IL-8, influenciam na progressão da patologia da COVID-19, seja no desenvolvimento exacerbado da resposta inflamatória (IFN- γ e IL-8), ou nos processos de regeneração e modulação imunológica que ocorrem na fase tardia da doença (IL-4). Ainda, TNF- α , a IL-1 β e, principalmente, a IL-6, têm grande relevância na progressão para a forma severa da doença, já que estão diretamente relacionados à tempestade de citocinas e um quadro de hiperinflamação^{31,32}.

Outro estudo laboratorial foi realizado em 65 pacientes com COVID-19, os quais foram classificados em subgrupos de gravidade como leves (n = 30), graves (n = 20) e extremamente graves (n = 15). Sendo que, níveis séricos elevados de ferritina, desidrogenase láctica e D-dímero, foram detectados em pacientes graves e extremamente graves. O número absoluto de linfócitos T CD4+, linfócitos T CD8+ e linfócitos B foram todos gradualmente diminuindo com o aumento da gravidade da doença³³. No entanto, em uma outra análise³⁴, o D-dímero (marcador de coagulação) e a ferritina não se associaram à gravidade da doença.

Um estudo finlandês³⁴ abordou pacientes que foram admitidos na UTI, os quais apresentaram níveis séricos mais elevados de IL-6, PCR e pró-calcitonina (PCT). Além disso, o nível sérico de IL-6 foi medido em dois dos três pacientes que eventualmente morreram e estava no limite superior de quantificação (>240 pg/mL) em ambos.

Foi observado que o perfil das citocinas IL-6 e IL-10 foram significativamente maiores nos pacientes com COVID-19 grave, quando comparado com os níveis encontrados em pacientes com COVID-19 leve e moderada³⁵. Além disso, foi constatado que entre 104 pacientes tratados em regime hospitalar com diversos níveis de gravidade, isto é, com níveis variados de IL-6 e LDH, a dosagem sérica desses mediadores pode contribuir para avaliar e prever o desfecho, em especial a IL-6, que demonstrou 89,7% de especificidade e

aproximadamente 61,8% de sensibilidade na diferenciação entre sobreviventes e não sobreviventes durante a internação hospitalar³⁶.

Em consonância, um estudo observacional e prospectivo numa amostra de 66 pacientes, agrupou os pacientes diagnosticados com COVID-19 de acordo com a gravidade da doença, fazendo o acompanhamento a longo prazo de seus desfechos. No grupo gravemente acometido, foi evidenciado aumento de pró-calcitonina (sugerindo infecção bacteriana concomitante), ferritina, dímero-D e citocinas inflamatórias (IL-6, IL-8, IL-10 e TNF- α)³⁷. Assim, a desregulação da resposta imune, evidenciada pela hiperestimulação de suas células de defesa, com conseqüente tempestade de citocinas pró-inflamatórias, é o fenômeno crucial na determinação de evolução clínica desfavorável, e não a ação direta do vírus.

Além do aumento de ferritina, pró-calcitonina, desidrogenase láctica e D-dímero, foi observado em um estudo de revisão sistemática e meta-análise, a redução considerável de albumina em pacientes com infecção grave. Considerando que a albumina, produzida exclusivamente no fígado e tem diversas funções no organismo, tem seus níveis reduzidos em situações de inflamação sistêmica, é possível inferir que a hipoalbuminemia ocorra devido mau funcionamento de órgãos, e portanto, pode ser considerada um marcador de gravidade imprescindível na infecção por COVID-19³⁸.

Sabe-se que diferentemente da imunidade celular, a imunidade humoral desempenha papel a longo prazo, ou seja, na prevenção de infecções futuras. Porém, a relação entre a resposta humoral e a gravidade do paciente ainda é pouco entendida. Com a intenção de esclarecer melhor ainda esta resposta de anticorpos, um estudo de coorte com 111 pacientes, realizou medidas dos títulos de anticorpos de neutralização estabelecendo um "índice de potência de neutralização de IgG anti-RBD" para avaliar justamente a qualidade desses anticorpos, cuja função é de conter a ação do patógeno. Tal índice mostrou-se reduzido em

pacientes críticos, sendo: índice de maior ou igual a 100 preditivo de 100% de chance de sobrevida em 30 dias; enquanto menor que 100, sobrevida cai para 87% em 30 dias. Neste caso, o índice de potência de neutralização de anticorpos anti-RBD também pode ter grande valia para estratificação de risco³⁹.

Notas finais e desafios futuros

A pandemia por SARS-CoV-2 ressignificou a importância da velocidade no manejo e da necessidade de predição de desfecho de pacientes sintomáticos. Compreender a fisiopatologia da doença não só é de suma importância para o desenvolvimento de técnicas de diagnóstico e protocolos de tratamento, mas também para auxiliar epidemiologicamente na prevenção da sua infecção e na prevenção de infecções futuras por vírus da mesma família ou não.

Nesse sentido, considerar que a modulação da resposta imune e suas modificações causadas pela infecção têm papel central no desfecho clínico do paciente é essencial. As diversas citocinas estudadas hoje (IL-1 β , IL-1RA, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10) e os marcadores inflamatórios associados (LDH, GM-CSF, IFN- γ , IP10, TNF- α , e VEGF) nos auxiliam a entender como o SARS-CoV-2 deprime a resposta imune sadia e predispõe a um estado pró-inflamatório e auto-reativo, propagando a inflamação e favorecendo danos teciduais em múltiplos órgãos.

O presente estudo trouxe a reflexão sobre o papel dessas diversas citocinas e marcadores inflamatórios e como conhecê-los e identificá-los pode auxiliar no desfecho clínico de cada paciente, especialmente nos internados e em estado grave. Através da análise dos artigos selecionados pode-se observar que a infecção pelo coronavírus causa aumento dos marcadores inflamatórios e aumento precoce de citocinas e outros mediadores de inflamação, tornando estes

possíveis preditores de desfecho. Além disso, observou-se que a infecção viral tem papel decisivo na modulação da imunidade inata através do aumento dos níveis séricos de IL-6 e TNF- α , com consequente redução na síntese de FOXP3, o que culmina em destruição celular imunomediada. O SARS-CoV-2 também mostrou-se responsável pela elevação de ferritina, pró-calcitonina e D-dímero, tornando-os possíveis marcadores inflamatórios inespecíficos da infecção, mas passíveis de serem utilizados como preditores de desfecho clínico.

Embora a dinâmica inicial vírus-hospedeiro seja parcialmente compreendida, as consequências a longo prazo da infecção por SARS-CoV-2 permanecem obscuras. Com base na nossa compreensão atual da biologia do SARS-CoV-2, o fator subjacente a muitos resultados de doenças agudas tornou-se mais claro, enquanto outros, especialmente aqueles relativos à COVID longa, permanecem enigmáticos. Os esforços iniciais para compreender a COVID-19 encontraram evidências de inflamação localizada e sustentada no sistema olfativo, alterações em áreas do cérebro e anomalias no sangue. No entanto, a resolução desta questão científica deve ser um foco central do avanço da comunidade, uma vez que será essencial para o desenvolvimento de tratamentos eficazes para as muitas vidas que continuam a ser afetadas pelo SARS-CoV-2.

Ainda assim, reiteramos a importância da compreensão da imunopatologia da COVID-19, a fim de que haja o desenvolvimento de novas vacinas e de anticorpos bloqueadores no manejo de pacientes. Contudo, mais estudos são necessários para estabelecer os marcadores bioquímicos de gravidade na COVID-19. Assim, será possível distinguir o padrão fisiopatológico dos pacientes que desenvolvem reação inflamatória protetora, dos que desenvolvem reação inflamatória exagerada (COVID-19 grave).

Agradecimentos - Núcleo de Pesquisa do Curso de Medicina da Universidade de Ribeirão Preto (UNAERP) pelo apoio e incentivo das Bolsas de PIBIC aos alunos.

Contribuição de autoria

A declaração de contribuição dos autores está identificada no documento.

Guilherme Guimarães Leal - elaboração do referencial teórico e organização do manuscrito
Felipe Ribeiro Furlan - coleta de referencial teórico
Maria Fernanda de Castro Vilela - organização da metodologia
Renata Dellalibera-Joviliano - revisão geral do artigo e orientação

Declaração de conflito de interesses

Todos os autores deste artigo científico declaram que NÃO HÁ CONFLITO DE INTERESSE sobre a publicação.

BIBLIOGRAFIA

1. Aarestrup FM. Imunopatologia da COVID-19 e suas implicações clínicas. *Arq Asma Alerg Immunol* 2020; 4(2):172-180.
2. De Figueiredo BQ, Araújo APF, Silva CD, Cabral DAC; Amorim GS, Medeiros GA, Presot IQ, Queiroz JM, Miranda LD, Lessa MPP, Delboni VS. Tempestade de citocinas e desenvolvimento de doenças autoimunes como sequela da Covid-19. *Research, Society and Development* 2021; 10(11).
3. Napoleão RNMA, Santiago ABG, Moreira MA, Silva SL, Silva SFR. COVID-19: Compreendendo a “tempestade de citocinas”. *Research, Society and Development* 2021; 10(5).
4. Gilbert RE, Caldwell L, Misra PS, Chan K, Burns KD, Wrana JL, Yuen DA. Overexpression of the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 Receptor,

- Angiotensin-Converting Enzyme 2, in Diabetic Kidney Disease: Implications for Kidney Injury in Novel Coronavirus Disease 2019. *Can J Diabetes* 2021; 45(2):162-166.
5. Brandão SCS, Godoi ETAM, Ramos JOX, Melo LMMP, Sarinho ESC. COVID-19 grave: entenda o papel da imunidade, do endotélio e da coagulação na prática clínica. *Jornal Vascular Brasileiro* 2020; 19.
 6. Marques MO, Abdo A, Silva, PB, Junior AS, Alves LBO, Arruda GN, Brasil LMCR, Bachour P, Baiocchi OC. A tempestade de citocinas e o desbalanço imune no COVID-19 grave. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy* 2022; 44.
 7. Diamond MS, Kanneganti TD. Innate immunity: the first line of defense against SARS-CoV-2. *Nat Immunol* 2022; 23(2):165-176.
 8. Medetalibeyoglu A, Kaytaz M, Senkal N, Genc S, Aktar I, Omer B, Oncul O, Tukek T. Would Tracking Coagulation Together with Inflammation Markers be a Prospect for COVID-19 Disease Prognosis? *Clinical Laboratory* 2022; 68(6).
 9. De Sordi LHS, Magalhães ISO, Casselhas DA, Andrade MC. O Papel da Imunidade Inata na COVID-19. *Revista Ciências em Saúde* 2020; 10(3):5-8.
 10. Isazadeh A, Heris JA, Shahabi P, Mohammadasab R, Shomali N, Nasiri H, Valedkarimi Z, Khosroshahi AJ, Hajazimian S, Akbari M, Sadeghvand S. Pattern-recognition receptors (PRRs) in SARS-CoV-2. *Life Sciences* 2023; 329:121940.
 11. Oh SJ, Shin OS. SARS-CoV-2-mediated evasion strategies for antiviral interferon pathways. *J Microbiol* 2022; 60(3):290-299.
 12. Minkoff JM, tenOever B. Innate immune evasion strategies of SARS-CoV-2. *Nat Rev Microbiol* 2023; 21(3):178-194.

13. Conti P, Caraffa AI, Gallenga CE, Ross R, Kritas SK, Frydas I, Younes A, Ronconi G. Coronavirus-19 (SARS-CoV-2) induces acute severe lung inflammation via IL-1 causing cytokine storm in COVID-19: a promising inhibitory strategy. *J Biol Regul Homeost Agents* 2020; 34(6): 1971-1975.
14. Birnhuber A, Fließer E, Gorkiewicz G, Zacharias M, Seeliger B, David S, Welte T, Schmidt J, Olschewski H, Wygrecka M, Kwapiszewska G. Between inflammation and thrombosis: endothelial cells in COVID-19. *European Respiratory Journal* 2021; 58(3).
15. Juckel D, Desmarets L, Danneels A, Rouillé Y, Dubuisson J, Belouzard S. MERS-CoV and SARS-CoV-2 membrane proteins are modified with polylactosamine chains. *J Gen Virol* 2023; 104(10).
16. Nazmul T, Lawal-Ayinde BM, Morita T, Yoshimoto R, Higashiura A, Yamamoto A, Nomura T, Nakano Y, Hirayama M, Kurokawa H, Kitamura Y, Hori K, Sakaguchi T. Capture and neutralization of SARS-CoV-2 and influenza virus by algae-derived lectins with high-mannose and core fucose specificities. *Microbiol Immunol* 2023; 67(7):334-344.
17. Zhang R, Sun C, Han Y, Huang L, Sheng H, Wang J, Zhang Y, Lai J, Yuan J, Chen X, Jiang C, Wu F, Wang J, Fan X, Wang J. Neutrophil autophagy and NETosis in COVID-19: perspectives. *Autophagy* 2023; 19(3):758-767.
18. Szturmowicz M, Demkow U. Neutrophil Extracellular Traps (NETs) in Severe SARS-CoV-2 Lung Disease. *Int J Mol Sci* 2021; 22(16):8854.
19. Brown B, Ojha V, Fricke I, Al-Sheboul SA, Imarogbe C, Gravier T, Green M, Peterson L, Koutsaroff IP, Demir A, Andrieu J, Leow CY, Leow CH. Innate and Adaptive Immunity during SARS-CoV-2 Infection: Biomolecular Cellular Markers and Mechanisms. *Vaccines (Basel)* 2023; 11(2):408.

20. Maison DP, Deng Y, Gerschenson M. SARS-CoV-2 and the host-immune response. *Front Immunol* 2023; 14:1195871.
21. Ning J, Wang Q, Chen Y, He T, Zhang F, Chen X, Shi L, Zhai A, Li B, Wu C. Immunodominant SARS-CoV-2-specific CD4+ and CD8+ T-cell responses elicited by inactivated vaccines in healthy adults. *J Med Virol* 2023; 95(4):e28743.
22. Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H, Wang T, Zhang X, Chen H, Yu H, Zhang X, Zhang M, Wu S, Song J, Chen T, Han M, Li S, Luo X, Zhao J, Ning Q. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J. Clin. Invest* 2020; 130(5):2620-2629.
23. Laing AG, Lorenc A, del Barrio IDM, Das A, Fish M, Monin L, Muñoz-Ruiz M, McKenzie DR, Hayday TS, Francos-Quijorna I, Kamdar S, Joseph M, Davies D, Davis R, Jennings A, Zlatareva I, Vantourout P, Wu Y, Sofra V, Cano F, Greco M, Theodoridis E, Freedman JD, Gee S, Chan JNE, Ryan S, Bugallo-Blanco E, Peterson P, Kisand K, Haljasmagi L, Chadli L, Moingeon P, Martinez L, Merrick B, Bisnauthsing K, Brooks K, Ibrahim MAA, Mason J, Gomez FL, Babalola K, Abdul-Jawad S, Cason J, Mant C, Seow J, Graham C, Doores KJ, Di Rosa F, Edgeworth J, Shankar-Hari M, Hayday, AC. A dynamic COVID-19 immune signature includes associations with poor prognosis. *Nature Medicine* 2020; 26: 1623-1635.
24. Potere N, Batticciotto A, Vecchié A, Porreca E, Cappelli A, Abbate A, Dentali F, Bonaventura A. The role of IL-6 and IL-6 blockade in COVID-19. *Expert review of clinical immunology* 2021; 17(6):601-618.
25. Dastar S, Gharesouran J, Mortazavi D, Hosseinzadeh H, Kian SJ, Taheri M, Ghafouri-Fard S, Jamali E, Rezazadeh M. COVID-19 pandemic: Insights into genetic susceptibility to SARS-CoV-2 and host genes implications on virus spread, disease severity and outcomes. *Hum Antibodies* 2022; 30(1):1-14.

26. Chu H., Zhou J., Wong B.H.Y., Li C., Chan J.F.W., Cheng Z.S., Yang D., Wang D., Lee A.C.Y., Li C.G., Yeung M.L., Cai J.P., Chan I.H.Y., Ho W.K., To K.K.W., Zheng B.J., Yao Y.F., Qin C.A., Yuen K.Y. Middle East respiratory syndrome coronavirus efficiently infects human primary T lymphocytes and activates the extrinsic and intrinsic apoptosis pathways. *J. Infect. Dis.* 2016; 213:904–914.
27. Giamarellos-Bourboulis EJ, Netea MG, Rovina N, Akinosoglou K, Antoniadou A, Antonakos N, Koutsoukou A. Complex immune dysregulation in COVID-19 patients with severe respiratory failure. *Cell Host & Microbe* 2020; 27(6):992-1000.
28. Kochi AN, Tagliari AP, Forleo GB, Fassini GM, & Tondo C. Cardiac and arrhythmic complications in patients with COVID-19. *Journal of cardiovascular electrophysiology* 2020; 31(5): 1003-1008.
29. D'Ardes D, Boccacorda A, Cocco G, Fabiano S, Rossi I, Bucci M, Guagnano MT, Schiavone C, Cipollone F. Impaired coagulation, liver dysfunction and COVID-19: Discovering an intriguing relationship. *World Journal of Gastroenterology* 2022; 28(11):1102-1112.
30. Rodrigues TS, de Sá KSG, Ishimoto AY, Becerra A, Oliveira S, Almeida L, Gonçalves AV, Perucello DB, Andrade WA, Castro R, Veras FP, Toller-Kawahise JE, Nascimento DC, de Lima MHF, Silva CMS, Caetite DB, Martins RB, Castro IA, Pontelli MC, de Barros FC, do Amaral NB, Giannini MC, Bonjorno LP, Lopes MIF, Santana RC, Vilar FC, Auxiliadora-Martins M, Luppino-Assad R, de Almeida SCL, de Oliveira FR, Batah SS, Siyuan L, Benatti MN, Cunha TM, Alves-Filho JC, Cunha, FQ, Cunha LD, Frants FG, Kohlsdorf T, Fabro AT, Arruda E, de Oliveira RDR, Louzada-Junior P, Zamboni DS. Inflammasomes are activated in response to SARS-CoV-2 infection and are associated with COVID-19 severity in patients. *Journal of Experimental Medicine* 2021; 218(3).

31. Nader TO, Nader TO; Dellalibera E; Dellalibera-Joviliano R. Covid-19: o papel das citocinas IL-1, IL-6 e TNF- α na resposta inflamatória. *Brazilian Journal of Health Review* 2023; 6:225-256.
32. Nader TO, Nader TO, Dellalibera E, Dellalibera-Joviliano R. Análise das citocinas inflamatórias IL-4, IL-8 e interferon-gama em pacientes infectados pelo Sars-Cov2 na fase aguda. *Brazilian Journal of Health Review* 2023, 6:742-769.
33. Feng W, Hou H, Luo Y, Tang G, Wu S, Huang M, Liu W, Zhu Y, Lin Q, Mao L, Fang M, Zhang H, Sun Z. The laboratory tests and host immunity of COVID-19 patients with different severity of illness. *JCI Insight* 2020; 5(10).
34. Broman N, Rantasarkka K, Feuth T, Valtonen M, Waris M, Hohenthal U, Rintala E, Karlsson A, Marttila H, Peltola V, Vuorinen T. IL-6 and other biomarkers as predictors of severity in COVID-19. *Annals of Medicine* 2021; 53(1):410–412.
35. Huan H, Ma Q, Li C, Liu R, Zhao L, Wang W, Zhang P, Liu X, Gao G, Liu F, Jiang Y, Cheng X, Zhu C, Xia Y. Profiling serum cytokines in COVID-19 patients reveals IL-6 and IL-10 are disease severity predictors. *Emerging microbes & infections* 2020; 9(1):1123-1130.
36. Gjuzelova AA, Nakova VV, Nanovic Z, Metodieva M, Stojkoska AJ, Camurovski N, Mitreski V, Krstevska SS. Association of Inflammatory Markers with Disease Severity and Outcome in Covid-19 Patients. *Prilozi* 2023; 44:89-95.
37. Munguía L, Nájera N, Martínez FJ, Díaz-Chiguier D, Jiménez-Ponce F, Ortiz-Flores M, Villarreal F, Ceballos G. Correlation of Biomarkers of Endothelial Injury and Inflammation to Outcome in Hospitalized COVID-19 Patients. *Journal of Clinical Medicine* 2022; 11(24).
38. Hariyanto TI, Japar KV, Kwenandar F, Damay V, Siregar JI, Lugito NPH, Tjiang MM, Kurniawan A. Inflammatory and hematologic markers as predictors of severe outcomes

in COVID-19 infection: A systematic review and meta-analysis. *Am J Emerg Med* 2021; 41:110-119.

39. Garcia-Beltran WF, Lam EC, Astudillo MG, Yang D, Miller TE, Feldman J, Hauser BM, Caradonna TM, Clayton KL, Nitido AD, Murali MR, Alter G, Charles RC, Dighe A, Branda JA, Lennerz JK, Lingwood D, Schmidt AG, Iafrate AJ, Balazs AB. COVID-19-neutralizing antibodies predict disease severity and survival. *Cell* 2021; 184(2):476-488.

Este preprint foi submetido sob as seguintes condições:

- Os autores declaram que estão cientes que são os únicos responsáveis pelo conteúdo do preprint e que o depósito no SciELO Preprints não significa nenhum compromisso de parte do SciELO, exceto sua preservação e disseminação.
- Os autores declaram que os necessários Termos de Consentimento Livre e Esclarecido de participantes ou pacientes na pesquisa foram obtidos e estão descritos no manuscrito, quando aplicável.
- Os autores declaram que a elaboração do manuscrito seguiu as normas éticas de comunicação científica.
- Os autores declaram que os dados, aplicativos e outros conteúdos subjacentes ao manuscrito estão referenciados.
- O manuscrito depositado está no formato PDF.
- Os autores declaram que a pesquisa que deu origem ao manuscrito seguiu as boas práticas éticas e que as necessárias aprovações de comitês de ética de pesquisa, quando aplicável, estão descritas no manuscrito.
- Os autores declaram que uma vez que um manuscrito é postado no servidor SciELO Preprints, o mesmo só poderá ser retirado mediante pedido à Secretaria Editorial do SciELO Preprints, que afixará um aviso de retratação no seu lugar.
- Os autores concordam que o manuscrito aprovado será disponibilizado sob licença [Creative Commons CC-BY](#).
- O autor submissor declara que as contribuições de todos os autores e declaração de conflito de interesses estão incluídas de maneira explícita e em seções específicas do manuscrito.
- Os autores declaram que o manuscrito não foi depositado e/ou disponibilizado previamente em outro servidor de preprints ou publicado em um periódico.
- Caso o manuscrito esteja em processo de avaliação ou sendo preparado para publicação mas ainda não publicado por um periódico, os autores declaram que receberam autorização do periódico para realizar este depósito.
- O autor submissor declara que todos os autores do manuscrito concordam com a submissão ao SciELO Preprints.