

## Perfil celular imunológico e o papel na resposta inflamatória frente ao SARS-CoV-2

### Immune cell profile and the role in the inflammatory response to SARS-CoV-2

Renata Dellalibera-Joviliano<sup>1</sup>, Nathália Pereira Alves<sup>2</sup>, Edileine Dellalibera<sup>3</sup>,  
Allynson Takehiro Fujita<sup>4</sup>

**Resumo:** O novo coronavírus (SARS-CoV2) vem desafiando o cenário mundial devido à pandemia, de modo que compreender os aspectos do sistema imunológico na resposta do hospedeiro aos estímulos antigênicos é importante se consideramos possíveis ações eficazes farmacológicas e preventivas através de imunizações. Pacientes acometidos pela doença da COVID-19 têm apresentados sinais e sintomas diversos, inclusive podem desenvolver a forma grave e, eventual, óbito. Considerando esse contexto provocado pelo novo coronavírus, contextualizar o perfil celular imunológico e o seu papel na resposta inflamatória frente ao SARS-CoV2 é o objetivo deste estudo. A metodologia adotada foi uma contextualização teórica em bases catalogadas entre 2019 e 2020 utilizando compêndios do Scielo, Pubmed, Periódico da Capes. Como resultados, enfatiza-se que o SARS-CoV-2 em estágios variáveis de acometimento nos pacientes, apresentam uma tempestade de citocinas a incluir IL-2, IL-2R, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, TNF- $\alpha$ , G-CSF, IP-10, MCP1 e proteína inflamatória de macrófagos (MIP) - 1 $\alpha$ , resultando na ação de proteínas pró-inflamatórias, maior permeabilidade vascular e presença de considerável quantidade de líquido nos alvéolos do hospedeiro, caracterizando os quadros de dispneia e insuficiência respiratória. Ativação de células imunes capazes de produzir e/ ou serem moduladoras de citocinas (linfócitos T, Natural Killer, fagócitos) tem sido relatada em pacientes acometidos pela COVID-19. Número reduzido de células NK e células T e elevados níveis de IL-6 estão associados ao pior prognóstico dos pacientes. Sumariando, compreender o papel do sistema imune sob a ação do SARS-CoV2, facilita o desenvolvimento de estratégias preventivas e de tratamento frente a ação viral.

**Palavras-chave:** COVID-19. SARS-CoV-2. Mediadores inflamatórios. Resposta imune.

<sup>1</sup> Docente da Universidade de Ribeirão Preto (UNAERP) e da Universidade do Estado de Minas Gerais (UEMG). Contato: renata.dellalibera@uemg.br

<sup>2</sup> Discente do curso de Medicina da Universidade do Estado de Minas Gerais (UEMG). Bolsista do programa de iniciação científica (CNPq). Contato: nathaliapealves@gmail.com

<sup>3</sup> Biomédica do Laboratório de Biologia Molecular do Centro de Oncohematologia Pediátrica (CEONHPE) do Hospital Universitário Oswaldo Cruz da Universidade de Pernambuco (HUOC/UPE). Docente da UNINASSAU e da UNISÃO MIGUEL. Contato: edileine.del@gmail.com

<sup>4</sup> Docente da Universidade do Estado de Minas Gerais (UEMG). Contato: allynson.fujita@uemg.br

**Abstract:** The novo coronavirus (SARS-CoV2) has been challenging the world scenario due to the pandemic and understanding the aspects of the immune system in the host's response to antigenic stimuli is important if we consider possible effective pharmacological and preventive actions through immunizations. Patients affected by COVID-19 disease have presented different signs and symptoms, they can even develop the severe form and, eventually, death. Considering this context caused by the new coronavirus, contextualizing the immune cell profile and its role in the inflammatory response to SARS-CoV2, reflects the aim of this study. The methodology adopted was a theoretical contextualization in cataloged bases between 2019 and 2020 using compendiums from Scielo, Pubmed, Capes Periodical. As a result, it is emphasized that SARS-CoV-2 in varying stages of involvement in patients, presents a storm of cytokines including IL-2, IL-2R, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, TNF- $\alpha$ , G-CSF, IP-10, MCP1 and macrophage inflammatory protein (MIP) - 1 $\alpha$ , resulting in the action of pro-inflammatory proteins, greater vascular permeability and the presence of a considerable amount of fluid in the host alveoli, characterizing dyspnea and respiratory failure. Activation of immune cells capable of producing and / or modulating cytokines (T lymphocytes, Natural Killer, phagocytes) has been reported in patients affected by COVID-19. Reduced number of NK and T cells and high levels of IL-6 are associated with poorer patient prognosis. In summary, understanding the role of the immune system under the action of SARS-CoV2, facilitates the development of preventive and treatment strategies in the face of viral action.

**Keywords:** COVID-19. SARS-CoV-2. Inflammatory mediators. Immune response.

Recebimento: 26/11/2020  
Aprovação: 14/12/2020

## INTRODUÇÃO

O cenário mundial em 2020 traz um impacto da pandemia provocada pelo novo coronavírus capaz de modificar gerações afetando não somente a área da saúde, mas também atividades no âmbito social, econômico e político. Trata-se de um evento inédito na história, dado que, no passado, epidemias parecidas se desenvolveram em áreas de muito menor integração entre países e pessoas, divisão técnica do trabalho e densidade populacional. Estudos têm buscado controle para a proliferação, tratamentos, imunizações e prevenção contra o agente viral causador da doença do coronavírus 2019 (COVID-19), porém ainda estão em processos investigativos, sendo priorizado o distanciamento e isolamento social (UDDIN *et al.* 2020; SHEERVALILOU *et al.*, 2020).

O novo coronavírus, SARS-CoV-2, que significa “severe acute respiratory syndrome coronavirus 2” (síndrome respiratória aguda grave de coronavírus 2), é o agente etiológico estabelecido pela Organização Mundial da Saúde (OMS). Ele recebeu essa nomenclatura por apresentar grande semelhança com o vírus SARS-CoV, agente causador da epidemia de SARS (Síndrome Respiratória Aguda Grave), em 2002. Descoberto no final de 2019, na China, atualmente o SARS-CoV-2 tornou-se um problema de saúde global, causando graves infecções do trato respiratório em vários estágios de desenvolvimento (GUO *et al.*, 2020; YOSHIMOTO, 2020).

OSARS-CoV-2 é um vírus de fita simples, envelopado, pertencente ao gênero betacoronavírus. Possui 16 proteínas não estruturais (Nsp1-Nsp16), codificadas pela estrutura de leitura aberta (ORF) 1a / b em seu terminal 5' e outra ORF em seu terminal 3'. Na membrana viral, encontram-se quatro componentes estruturais, a proteína spike (S), envelope (E), membrana (M) e proteína núcleo capsídeo (N). Estudos apontam a proteína S como principal determinante do tropismo e patogenicidade no hospedeiro. Dados recentes mostram que a OMS informou que o SARS-CoV2 infectou mais 62.336.859 contaminadas sendo registrados 1.454.012 óbitos, dados consultados no mapa mundial desenvolvido pela Universidade Johns Hopkins em 25/11/2020. Neste cenário, cientistas e profissionais da saúde estão em busca de compreender os processos fisiopatológicos envolvidos (SALLENAVE; GUILLOT, 2020; SOLEIMANIAN; YAGHOBI, 2020; OPAS, 2020).

A transmissão direta ocorre de forma mais intensa através de gotículas de saliva e secreções respiratórias, conhecidas como aerossóis, os quais são eliminados durante tosse ou espirro, podendo ser inaladas por indivíduos próximos. Estudos mostram risco elevado na transmissão em locais fechados quando comparados em ambiente ao ar livre, fato este relacionado ao contato mais próximo entre as pessoas e por mais tempo. Contato com superfícies contaminadas, consumo de animais selvagens contaminados e possibilidade de transmissão fecal-oral, vertical e através da superfície ocular, tem sido relatados. Evidenciando assim, a importância da incrementação da etiqueta

respiratória e o uso de máscaras pela população (DELLALIBERA-JOVILIANO *et al.*, 2020; RICHARDSON *et al.*, 2020).

Relacionado aos diversos sintomas (febre, dispnéia, mialgia, tosse, cefaléia, fadiga, anosmia, odinofagia, diarreia, tontura, náusea), verifica-se que em torno de 80% dos casos apresentam sintomas leves; 15% desenvolvem forma grave da doença e os 5% restantes, uma doença crítica com síndrome do desconforto respiratório agudo seguida de comprometimento de múltiplos órgãos. Se considerarmos grupos de risco, em torno de 20% dos pacientes acometidos podem ter a necessidade de permanência em Unidades de Terapia Intensiva (UTI) devido ao agravamento da comorbidade (DELLALIBERA-JOVILIANO *et al.*, 2020; CARRETERO-GÓMEZ *et al.*, 2020).

Devido ao aumento das necessidades nutricionais e à presença de um estado inflamatório severo, conota-se que a infecção pelo SARS-CoV-2 também está relacionada a um alto risco de desenvolvimento de desnutrição. Além disso, outros sintomas, como tosse, dispneia, diarreia e perda do paladar ou do olfato, contribuem para um estado hiporéxico que acentua o desequilíbrio nutricional. Da mesma forma, a disfagia orofaríngea, principalmente pós-intubação, piora e torna a ingestão insegura (ZUECHER *et al.*, 2019).

O sistema imunológico tem um papel importante no mecanismo da resposta do hospedeiro frente a estímulos antigênicos. Pacientes acometidos pela COVID-19 têm apresentados sinais e sintomas diversos, inclusive podem desenvolver forma grave podendo ter consequência de óbito. Assim, diante do cenário mundial, para evitarmos que grande parcela da população continue sendo acometida, e para minimizar os efeitos políticos, econômicos e sociais é necessário compreender os processos envolvendo a COVID-19 nas suas diversidades. Considerando esse cenário provocado pelo novo coronavírus, contextualizar o perfil celular imunológico e o mecanismo funcional na resposta inflamatória frente ao SARS-CoV2, torna-se o objetivo deste estudo.

## METODOLOGIA

Através de um referencial teórico e bibliográfico foram avaliados artigos científicos indexados nas plataformas Elsevier, PubMed, Scielo, Capes compreendendo anos de 2019 e 2020. Os unitermos utilizados foram “COVID-19”, “SARS-CoV-2”, “*inflammatory mediators*” e “*immune response*”. Compilando 145 publicações, excluimos as que versavam pouco sobre a interação do SARS-CoV2 com o sistema imune, resultando na elaboração deste artigo, 30 estudos analisados.

As publicações foram classificadas de acordo com a temática: células inflamatórias e SARS-CoV2, células T e SARS-CoV2, célula Natural Killer e SARS-CoV2, Interferon e SARS-CoV2, Síndrome da Angústia Respiratória Aguda e SARS-CoV2, evasão do sistema imunológico pelo SARS-CoV2.

## DESENVOLVIMENTO

A imunidade aos patógenos tem vários níveis de complexidade, sendo responsável pela ativação de células, moléculas, tecidos e órgãos linfóides capazes de responderem contra a diversidades de antígenos. Barreiras físicas e químicas, proteínas séricas, anticorpos, citocinas, ativação celular (linfócitos B, linfócitos T CD4+/CD8+, macrófagos, células natural killer), têm sido fatores importante frente ao estímulo viral.

### *Células inflamatórias e SARS-CoV2*

A resposta inflamatória envolve mecanismos complexos incluindo a manutenção da homeostase eliminando a causa inicial da lesão, remodelamento de tecidos (fibrose e angiogênese), coordenação de respostas do sistema imune, eliminação das células lesadas e dos tecidos danificados para iniciar a reparação tecidual e restaurar a função. A participação celular torna-se peculiar por envolver os fagócitos, basófilos, eosinófilos no perfil da reposta inflamatória aguda e no crônico, predominantemente, os linfócitos.

Para que ocorra a migração celular, é importante a ativação de mediadores inflamatórios quimiotáticos (citocinas, por exemplo) e vasoativos como prostaglandinas, prostaciclina, histamina, óxido nítrico (YAO; NARUMIYA, 2019; VAN STEENWIJK; BAST; BOER, 2020).

Estudos mostraram níveis elevados de IL-1 $\beta$ , IFN-1 e 3, interferon-gama induzido por proteína 10 (IP-10), proteína quimioatraente de monócitos 1 (MCP-1) e IL-17 em indivíduos com SARS-CoV-2. Os interferons do tipo I são produzidos por muitas células do sistema imune e são cruciais para o enfrentamento do organismo diante do SARS-CoV2, pois promove respostas antivirais e preparam linfócitos para a resposta inflamatória. Além disso, estudos mostraram que as citocinas pró-inflamatórias liberadas podem estimular a resposta das células T helper tipo 1 a fim de combater a infecção (MARISA *et al.*, 2020).

Quando não há o controle da inflamação, tem-se uma tempestade de citocinas, envolvendo IL-2, IL-2R, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, TNF- $\alpha$ , G-CSF, IP-10, MCP-11 e proteína inflamatória de macrófagos (MIP)- 1 $\alpha$ , resultando na ação de proteínas pró-inflamatórias, maior permeabilidade vascular e presença de considerável quantidade de líquido nos alvéolos do hospedeiro, caracterizando os quadros de dispneia e insuficiência respiratória (ALLEGRA *et al.*, 2020; WANG *et al.*, 2020; SARZI-PUTTINI *et al.*, 2020).

Estudos apontam que as concentrações séricas de IL-6 nos pacientes com COVID-19 estão positivamente relacionados com a gravidade da doença. Sabe-se que a IL-6 pode inibir as células TCD8 +, logo reduz também a produção de IFN. Além disso, a IL-6 é capaz de bloquear a resposta antiviral mediada por células no hospedeiro durante a tempestade de citocinas e alterar o reparo tecidual de lesões pulmonares causadas pelo vírus (ALLEGRA *et al.*, 2020). Desse modo, observou-se que semelhante à infecção por SARS-CoV e MERS-CoV, a elevação de IL-6, foi observada em pacientes graves e criticamente enfermos, bem como em casos com desfecho de óbito. Ademais, um estudo apontou níveis séricos de IL-6 mais elevados no soro de homens, em comparação ao de mulheres. Nesta conjuntura, dados sugerem que o

bloqueio da IL-6 possa reduzir a gravidade da COVID-19 (BADAWI, 2020; ZENGet al., 2020; SHI et al., 2020).

Outras citocinas também apresentaram correlação positiva com a gravidade da COVID-19, tais como TNF-alfa, fator estimulador de colônia de granulócitos, MCP-1, IP-10 e proteína inflamatória de macrófago-1 $\alpha$ . Essas citocinas estavam em níveis mais elevados em pacientes que foram encaminhados à unidade de terapia intensiva em comparação com indivíduos infectados de enfermarias gerais, evidenciando que a secreção de citocinas está correlacionado com a gravidade da doença (ALLEGRA et al., 2020; SARZI-PUTTINI et al., 2020).

### *Células T e SARS-CoV2*

Devido ao demasiado avanço da COVID-19 estudos tentam compreender as respostas das células T frente ao SARS-CoV2. Os linfócitos T possuem papel importante na resposta antiviral, devido citocinas derivadas de células T CD4 +, citotoxicidade mediada por células T CD8 + e ativação de células B resultando na produção de anticorpos. Foi observado resposta de células TCD4+ contra os antígenos NSP3, NSP4, ORF3s, ORF7a, NSP12 e ORF8, enquanto as células TCD8+ tinham como alvo a proteína S (FELSENSTEINS et al.,2020; GRIFONI et al., 2020).

Demais estudos trouxeram a correlação entre os níveis de células TCD4+ e TCD8+ com a gravidade do caso e prognóstico do paciente com COVID-19. Quanto menor a quantidade de células T, durante a hospitalização do paciente, pior o prognóstico do paciente. Entretanto, outros estudos não encontraram nenhuma correlação significativa, demandando assim maiores pesquisas (ALLEGRA et al., 2020; PACES et al., 2020).

Além da compreensão dos alvos de células T, estudos acerca da existência de reação cruzada também foram elaborados. A presença de células T específicas de SARS-CoV-2 em pacientes expostos ao SARS-CoV previamente e/ou pacientes que se recuperaram da infecção viral, foi encontrado resposta de células T contra proteínas estruturais (N) e não

estruturais (NSP7 e NSP13 de ORF1) do SARS-CoV2. Desse modo, as células T específicas para proteínas N de SARS-CoV-2 fazem parte do acervo de células T de indivíduos com história de infecção por SARS-CoV. Ainda, essas células T são capazes de se expandir de forma expressiva após encontrarem as proteínas N de SARS-CoV-2. Isso sugere que as células T específicas do vírus induzidas pela infecção com beta coronavírus são de longa duração, apoiando a hipótese de que os pacientes com COVID-19 desenvolverão imunidade das células T a longo prazo (BERT *et al.*, 2020; PACES *et al.*, 2020).

Considerando-se as respostas imunes adaptativas, as células T CD8+ citotóxicas exibem padrões de exaustão funcional, como a expressão de NKG2A, PD-1 e TIM-3. Paces *et al.* (2020) relatam que o SARS-CoV-2 restringe a apresentação do antígeno pela regulação negativa das moléculas MHC de classe I e II e, portanto, inibe as respostas imunes mediadas por células T.

### *Interferon e SARS-CoV2*

O interferon (IFN) conota-se em sua nomenclatura pois ele é capaz de interferir na replicação e atividade viral, estimulação de células T citotóxicas e células NK. Por esse motivo, é a defesa mais importante para conter os estágios iniciais de uma infecção viral. Podem ser classificados em três tipos, IFN-1, IFN-2, IFN-3, sendo o primeiro mais relacionado com a defesa nos estágios iniciais de uma infecção viral (VAN STEENWIJK, BAST, BOER, 2020). Durante um estudo, o uso de IFN- $\alpha$ 2b reduziu de modo significativo o tempo em que o SARS-CoV2 era encontrado no trato respiratório, sugerindo assim um método terapêutico para a depuração viral (SHIBABAW *et al.*, 2020; HADJADJ *et al.*, 2020).

### *Célula Natural Killer e SARS-CoV2*

Dentre os componentes do sistema imunológico, temos células de linha de frente nas infecções virais com imenso potencial terapêutico, conhecidas



como células Natural Killer (NK), que são linfócitos citotóxicos ativados pelo IFN-1 e cruciais na resposta antiviral e na conexão entre as respostas inatas e adaptativas (VAN STEENWIJK, BAST, BOER, 2020).

Van Eeden et al. (2020) relatam que a infecção por SARS-CoV-2 distorce a resposta imune em direção a um fenótipo inflamatório. A restauração das funções efectoras das células NK tem o potencial de modular a homeostase do sistema imune sendo importante para o controle da infecção por SARS-CoV-2.

Estudos avaliaram amostras de sangue periférico de pacientes com COVID-19 grave, em que foi observado menos células NK circulantes, do que em amostras de pacientes com doença leve. Além disso, tendo em vista a importância das células NK na eliminação viral, entende-se que com seus níveis reduzidos, o paciente fica sujeito a infecções secundárias, comprometendo ainda mais sua recuperação e prognóstico. Dessa maneira, o uso de métodos que quantifiquem e qualifiquem as funções das células NK parecem ser viáveis para prever o prognóstico de pacientes com COVID-19, auxiliando assim nas decisões terapêuticas. Ademais, alguns estudos sugerem o uso de imunoterapias com células NK (MARISA et al., 2020).

### *SARS-CoV-2 e correlação com a ACE2*

Uma vez que o novo coronavírus atinge as vias aéreas esses entram em contato com receptores celulares a incluir, o receptor da Enzima de Conversão da Angiotensina 2 (ACE2). Essa metalopeptidase serve como um ponto de entrada celular sendo mais abundantemente expressa na superfície apical do que na basolateral de epitélios polarizados das vias aéreas, e também nas células epiteliais da mucosa oral. Acrescenta-se que entrada do vírus e a replicação nas células hospedeiras vão depender da interação entre a proteína S viral e o receptor ACE2 do hospedeiro (ALLEGRA et al., 2020; SHIBABAW et al., 2020).

ACE2 age como um receptor para a proteína estrutural S do SARS-CoV-2 através da qual o vírus ganha acesso à célula hospedeira. Esse mecanismo

envolve a interação da proteína S viral com o domínio extracelular da ECA2, desencadeando mudanças conformacionais que desestabilizam a membrana celular, propiciando a internalização do SARS-CoV-2 e da ECA2, a replicação viral, e a transmissão direto de célula para célula (TAVARES *et al.*, 2020).

Além de interagir com o receptor ACE2, estudos apontam para mais interações possíveis. Os materiais genéticos virais serão reconhecidos pelo sistema imunológico inato do hospedeiro, através de três grupos de receptores de reconhecimento de padrões, que são eles: receptores semelhantes a NOD (NLRs), receptores semelhantes a RIG-I (RLRs) e receptores semelhantes a Toll (TLRs). Os TLRs, uma família de proteínas sensoras, auxiliam o sistema imunológico na discriminação entre "próprio" e "não próprio", e desse modo são capazes de a produção de interferon (IFN) e desencadeiam efetores antivirais, como células T CD8 +, células Natural Killer (NK) e macrófagos. Além disso, alguns estudos apontam que a ligação entre o SARS-CoV2 e o TLR promove a clivagem da pró-IL-1 $\beta$  pela caspase-1, seguida pela ativação do inflamassoma e, conseqüentemente, aumento da secreção de interleucina (IL) -1 $\beta$ , o que gera inflamação pulmonar, febre e fibrose nos pacientes. Assim, diante da infecção pelo SARS-CoV-2, ocorre a ativação da resposta imune do hospedeiro com recrutamento de células da imunidade inata e adquirida, podendo ser ou não suficiente para controlar a infecção (ALLEGRA *et al.*, 2020; SHIBABAW *et al.*, 2020).

Quando a entrada celular do SARS-CoV2 e as respostas imunes inatas são descontroladas, pode ocorrer uma resposta sistêmica deletéria em alguns pacientes, o que estudos explicam através da tempestade de citocinas no organismo e uma subsequente falência de órgãos, culminando nos casos graves de COVID-19 (SALLENAVE, GUILLOT, 2020). A complexa interrelação entre ECA2, infecção por SARS-CoV-2 e envelhecimento tem sido descritos por TAVARES *et al.* (2020).

### *Síndrome da Angústia Respiratória Aguda e SARS-CoV2*

O estado hiperinflamatório presente nos casos de COVID-19 com resposta imune disfuncional gera recrutamento de macrófagos e granulócitos pró-inflamatórios. Em razão da presença de células inflamatórias ocorre aumento da permeabilidade vascular, e assim exagerada quantidade de líquido é direcionada para os alvéolos, culminando em casos de dispneia e insuficiência respiratória, bem como os casos de Síndrome da Angústia Respiratória Aguda (SARA), que podem levar à sepse e lesão orgânica (ALLEGRA *et al.*, 2020).

Estudos avaliaram as concentrações séricas de citocinas em pacientes com COVID-19 leve, moderada e grave durante hospitalização. E assim observaram que pacientes criticamente enfermos apresentaram níveis de IL-2, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  e desidrogenase de ácido láctico (LDH), substancialmente mais elevados do que os demais pacientes avaliados. Dessa forma, conseguiram correlacionar os níveis elevados de marcadores inflamatórios com a gravidade da doença (ZENGet *al.*, 2020).

Tendo níveis de células inflamatórias elevados nos pulmões, ocorre a indução de hialuronano sintase 2 (HAS2), células epiteliares e fibroblastos. Desse modo, estudos mostraram que o líquido presente nos pulmões de pacientes com SARA devido COVID-19, que produzem na tomografia de tórax o aspecto de “vidro fosco”, pode ser oriundo do hialuronano. Assim, diminuir ou inibir a presença do hialuronano nos pulmões de pacientes com COVID-19 podem melhorar seus quadros de insuficiência respiratória, para isso, pesquisadores propõem o uso da hialuronidase em casos específicos (SHlet *al.*, 2020).

O estado hiperinflamatório gerado pelo COVID-19 também tem implicações à níveis hematológicos. A hemoglobina é composta pelo grupo heme, o qual possui ferro e porfirina. Estudos mostraram que as proteínas virais ORF8 e S podem se combinar à porfirina, enquanto as demais proteínas ORF1ab, ORF10, ORF3a agrirem o heme a fim de dissociar o ferro. Desse modo, têm-se acúmulo de íons de ferro à nível sanguíneo, contribuindo para o

estado hiperinflamatório e redução dos níveis de hemoglobina, culminando em menos transporte de oxigênio e dióxido de carbono, bem como piora da dificuldade respiratória nos pacientes (HUALAN *et al.*, 2020).

Alguns estudos defendem a imunossupressão como uma das medidas terapêuticas da COVID-19. Tendo em vista, os efeitos deletérios ocasionados direta e indiretamente pela tempestade de citocinas, e a implicação na recuperação e sobrevivência dos infectados (ALLEGRA *et al.*, 2020).

### *Evasão do sistema imunológico pelo SARS-CoV2*

Até o momento foi apresentado diversos mecanismos que o sistema imunológico possui para combater o SARS-CoV2, entretanto supressão desses mecanismos pelo vírus estão sendo cada vez mais descobertos e pesquisados. Alguns dos mecanismos encontrados foram que o SARS-CoV2 pode inibir os fatores associados ao receptor TNF, vias de sinalização NfκB e induzir apoptose de células T. Além disso, tendo em vista que o IFN é o principal mecanismo de defesa do organismo diante do SARS-CoV2, o vírus atua na tentativa de impedir as respostas do IFN, a partir de proteínas acessórias, estruturais e não estruturais. A Nsp16 metila o RNA viral e Nsps inibe a transcrição do mRNA, e assim diminui a produção de IFN-1 bem como diminuir suas respostas. Dessa maneira, a supressão dos mecanismos imunes inatos podem permitir que o SARS-CoV2 prolifere sem desencadear a maquinaria de resposta antiviral inata dessas células (FELSENSTEINS *et al.*, 2020; MARISA *et al.*, 2020; PACES *et al.*, 2020).

## **CONCLUSÃO**

Achados conotam uma modulação de tempestade de citocina tem sido revelado frente ao estímulo pelo novo coronavírus. Interação do SARS-CoV-2 com o sistema imune do hospedeiro revelam que números reduzidos de células NK e células T associado aos elevados níveis de IL-6 estão associados ao mal prognóstico dos pacientes com COVID-19. Ademais, o estado hiperinflamatório

gerado pela tempestade de citocinas pode levar a quadros de SARA, queda nos níveis de hemoglobina e presença de hialuronano nos alvéolos, o que traz piora do quadro de insuficiência respiratória nos pacientes com COVID-19 e os deixam propícios a mais complicações.

Sugere-se que o SARS-CoV-2 ao interagir com o sistema imune promove ativação de citocinas, e a sua compreensão é necessária para identificar alvos terapêuticos e melhora clínica do paciente. Desse modo, compreender os processos imunológicos envolvidos ajuda a modular a resposta imune do paciente a fim de controlar a progressão da COVID-19.

**Conflitos de interesse:** Os autores declaram que não há conflitos de interesse.

**Agradecimentos:** Agradecimento pelo apoio do CNPq (Edital 02/2020, PIBITI CNPq/UEMG)

## REFERÊNCIAS

ALLEGRA, A.; DI GIOACCHINO, M.; TONACCI, A.; MUSOLINO, C.; GANGEMI, S. Immunopathology of SARS-CoV-2 Infection: Immune Cells and Mediators, Prognostic Factors, and Immune-Therapeutic Implications. **Int J Mol Sci.**, v. 6, n. 1, p. 4782, 2020.

BADAWI, A. Hypercytokinemia and Pathogen–Host Interaction in COVID-19. **J Inflamm Rev.**, v. 13, p. 255-261, 2020.

BERT, N. L.; TAN, A. T.; KUNASEGARAN, K. SARS-CoV-2-specific T cell immunity in cases of COVID-19 and SARS, and uninfected controls. **Nature**, n.584, p. 457–462, 2020.

CARRETERO GÓMEZ, J.; MAFÉ NOGUEROLES, M. C.; GARRACHÓN VALLO, F.; ESCUDERO ÁLVAREZ, E.; MACIÁ BOTEJARA, E.; MIRAMONTES GONZÁLEZ, J. P. La inflamación, la desnutrición y la infección por SARS-CoV-2: una combinación nefasta. **Rev Clin Esp.**, v. 220, n. 8, p. 511-517, 2020. (En representación del Grupo de Diabetes, Obesidad y Nutrición de la Sociedad Español de Medicina Interna – SEMI)

DELLALIBERA-JOVILIANO, R.; LIBERALE, V. O.; PRADO, R. M. A. P.; et al. Principais evidências clínicas, diagnósticos e manejo da COVID-19: uma revisão sobre a pandemia do SARS-CoV-2. **Rev Cient Inte**, v. 4, n. 4, 2020.

FELSENSTEINS, S.; HELBERT, J. A.; McNAMARA, P. S.; HENDRICH, C. M. COVID-19: Immunology and treatment options. **Clin Immunol.**, v. 215, 2020.

GELMAN, R.; BAYATRA, A.; KESSLER, A.; IILAN, Y. Targeting SARS-CoV-2 receptors as a means for reducing infectivity and improving antiviral and immune response: an algorithm-based method for overcoming resistance to antiviral agents. **Emerg Microbes Infect.**, v. 9, n. 1, 2020.

GRIFONI, A.; WEISKOPF, D.; RAMIREZ, S. I.; MATEUS, J.; DAN, J. M.; MODERBACHER, C. R.; RAWLINGS, S. A.; SUTHERLAND A.; PREMKUMAR, L.; JADI, R. S.; MARRAMA, D.; SILVA, A. M.; FRAZIER, A.; CARLIN, A. F.; GREENBAUM, J. A.; PETERS, B.; KRAMMER, F.; SMITH, D. M.; CROTTY, S.; SETTE, A. 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. 489-1501, 2020.

GUO, G, et al. New Insights of Emerging SARS-CoV-2: Epidemiology, Etiology, Clinical Features, Clinical Treatment, and Prevention. **Front Cell Dev Biol.**, v.22, n. 8, p. 410, 2020.

HADJADJ, J.; YATIM, N.; BARNABEI, L.; CORNEAU, A.; BOUSSIER, J.; SMITH, N.; PÉRÉ, H.; CHARBIT, B.; BONDET, V.; CHENEVIER-GOBEAUX, C.; BREILLAT, P.; CARLIER, N.; GAUZIT, R.; MORBIEU, C.; PÈNE, F.; MARIN, N.; ROCHE, N.; SZWEBEL, T. A.; MERKLING, S. H.; TERRIER, B. Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. **Science**, v. 369. n. 6504, 2020.

HUALAN, L. COVID-19: Attacks the 1-Beta Chain of Hemoglobin and Captures the Porphyrin to Inhibit Human Heme Metabolism. **ChemRxiv**, n. 4, 2020.

MARISA, M.; ANGKA, L.; MARTEL, A. B.; BASTIN, D.; OLANUBI, O.; TENNAKON, G.; BOUCHER, D. M.; ARDOLINO, M.; AUER, R. C. Flattening the COVID-19 Curve With Natural Killer Cell Based Immunotherapies. **Front. Immunol.**, v. 11, 2020.

OPAS. Organização Pan-Americana da Saúde. Folha informativa COVID-19- Escritório OPAS e da OMS no Brasil. **Informes OPAS/OMS Brasil**, São Paulo, 11 dez. 2020.

PACES, J.; STRIZOVA, Z.; SMRZ, D.; CERNY, J. COVID-19 and the immune system. **Physiol Res.**, v. 9, n. 3, p. 379-388, 2020.

RICHARDSON, S.; HIRSCH, J. S.; NARASIMHAN, M.; CRAWFORD, J. M.; MCGINN, T.; DAVIDSON, K. W. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. **JAMA**, v. 323, p. 2052–2059, 2020.

SALLENAVE, J. M.; GUILLOT, L. Innate Immune Signaling and Proteolytic Pathways in the Resolution or Exacerbation of SARS-CoV-2 in Covid-19: Key Therapeutic Targets? **Front Immunol.**, v. 11, n. 1, 2020.

SARZI-PUTTINI, P.; GIORGI, V.; SIROTTI, S.; MAROTTO, D.; ARDIZZONE, S.; RIZZARDINI, G.; ANTINORI, S.; GALLI, M. COVID-19, cytokines and immunosuppression: what can we learn from severe acute respiratory syndrome? **Clin Exp Rheumatol.**, v. 38, n. 2, p. 337-342, 2020.

SHEERVALILOU, R.; SHIRVALILOO, M.; DADASHZADEH, N.; SHIRVALILOU, S.; SHAHRAKI, O.; PILEHVAR-SOLTANAHMADI, Y.; GHAZNAVI, H.; KHOEI, S.; NAZARLOU, Z. COVID-19 under spotlight: a close look at the origin, transmission, diagnosis, and treatment of the 2019-nCoV disease. **J Cell Physiol.**, v.26, 2020.

SHI, Y.; WANG, Y.; SHAO, C.; HUANG, J.; GAN, J.; HUANG, X.; BUCCI, E.; PIACENTINI, M.; IPPOLITO, G.; MELINO, G. COVID-19 infection: the perspectives on immune responses. **Cell Death Differ.**, v. 27, n. 5, 2020.

SHIBABAW, T.; MOLLA, M. D.; TEFERI, B.; AYELIGN, B. Role of IFN and Complements System: Innate Immunity in SARS-CoV-2. **J Inflamm Rev.**, v. 13, 2020.

SOLEIMANIAN, S.; YAGHOBI, R. Harnessing Memory NK Cell to Protect Against COVID-19. **Front Pharmacol.**, 2020.

TAVARES C.; AVELINO-SILVA, T. J.; BENARD, G.; CARDOZO F. A. M.; FERNANDES JR, D.; GIRARDI, A. C. C.; JACOB FILHO, W. ACE2 Expression and Risk Factors for COVID-19 Severity in Patients with Advanced Age. **Arq Bras Cardiol.**, v. 115, n.4, p. 701-707, 2020.

UDDIN, M.; MUSTAFA, F.; RIZVI, T. A.; LONEY, T.; SUWAIDI, H. A.; AL-MARZOUQI, A. H. H.; ELDIN, A. K.; ALSABEEHA, N.; ADRIAN, T. E.; STEFANINI C.; NOWOTNY, N.; ALSHEIKH-ALI, A.; SENOK, A. C. SARS-CoV-2/COVID-19: Viral Genomics, Epidemiology, Vaccines, and Therapeutic Interventions. **Viruses**, v. 10, n. 12, p. 526, 2020.

VAN EEDEN, C.; KHAN, L.; OSMAN, M. S.; COHEN TERVAERT, J. W. Natural Killer Cell Dysfunction and Its Role in COVID-19. **Int J Mol Sci.**, v. 21, n. 17, p. 6351, 2020.

VAN STEENWIJK, H. P.; BAST, A.; DE BOER, A. The Role of Circulating Lycopene in Low-Grade Chronic Inflammation: A Systematic Review of the Literature. **Molecules**, v. 23, n. 25, p. 4378, 2020.

WANG, F.; NIE, J.; WANG, H.; ZHAO, Q.; XIONG, Y.; DENG, L.; SONG, S.; MA, Z.; MO, P.; ZHANG, Y. Characteristics of Peripheral Lymphocyte Subset Alteration in COVID-19 Pneumonia. **J Infect Dis.**, v. 11, p. 1762-1769, 2020.

YAO C, NARUMIYA S. Prostaglandin-cytokine crosstalk in chronic inflammation. **Br J Pharmacol.**, v. 176, n. 3, p.337-354, 2019.

YOSHIMOTO FK. The Proteins of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS CoV-2 or n-COV19), the Cause of COVID-19. **Protein J.**, v.39, n. 3, p.198-216, 2020.

ZENG, Z.; YU, H.; CHEN, H., QI, W.; CHEN, L.; CHEN, G.; YAN, W.; CHEN, T.; NING, Q.; HAN, M.; WU, D. Longitudinal changes of inflammatory parameters and their correlation with disease severity and outcomes in patients with COVID-19 from Wuhan, China. **Crit Care**, v. 24, n. 1, p. 525, 2020.

ZUERCHER P., MORET C. S., DZIEWAS R., SCHEFOLD J. C. Dysphagia in the intensive care unit: epidemiology, mechanisms, and clinical management. **Crit Care**, v. 23, n. 103, 2019.