



Aspectos gerais da reação inflamatória na COVID-19

General Aspects of the Inflammatory Reaction in COVID-19

DOI: 10.56238/isevmjv2n2-005

Recebimento dos originais: 02/03/2023

Aceitação para publicação: 24/03/2023

Leonardo Borghetti Calil

Curso de Medicina

Universidade de Ribeirão Preto

Renata Dellalibera-Joviliano

Curso de Medicina

Universidade de Ribeirão Preto,

Universidade do Estado de Minas Gerais

E-mail: redellajov@gmail.com

RESUMO

Na atualidade, nos deparamos com uma das mais contagiosas infecções virais da história, a pandemia produzida pelo coronavírus SARS-CoV-2, agente etiológico da apontada pela OMS Organização como COVID-19. Surgindo para o conhecimento de muitos no final de 2019, a COVID-19, já existente anteriormente à essa data, ganhou grande destaque após promover uma pandemia que durou anos de 2020 e 2021 e fez milhares de vítimas por todo o mundo. Por sua patogênese e mecanismo de ataque serem praticamente desconhecidos e pouco estudados até o momento, as organizações de saúde pouco puderam fazer em um período curto de tempo, e várias pessoas de todas as partes do mundo sofreram as consequências da doença, direta ou indiretamente. Os efeitos colaterais para cada cidadão eram, muitas vezes, diferentes entre si, variando dos sintomas de um resfriado comum até uma síndrome respiratória aguda grave e se tornando mais letais em pacientes portadores de diabetes, hipertensão arterial sistêmica, insuficiência renal, obesidade, doenças cardiovasculares, entre outras. A partir daí, se percebeu a existência de inúmeras formas clínicas na COVID-19 e a necessidade de realizar-se estudos que elucidassem como cada uma funciona por meio do entendimento do papel específico dos linfócitos TCD4+ e TCD8+ no direcionamento de uma inflamação, além de entender como a reação acontece e o que “motiva” os linfócitos a promovê-la (SURYASA et al., 2021; SETTE, CROTTY, 2021; GALVÃO, DELLALIBERA-JOVILIANO 2022).

1 INTRODUÇÃO

Na atualidade, nos deparamos com uma das mais contagiosas infecções virais da história, a pandemia produzida pelo coronavírus SARS-CoV-2, agente etiológico da apontada pela OMS Organização como COVID-19. Surgindo para o conhecimento de muitos no final de 2019, a COVID-19, já existente anteriormente à essa data, ganhou grande destaque após promover uma pandemia que durou os anos de 2020 e 2021 e fez milhares de vítimas por todo o mundo. Por sua patogênese e mecanismo de ataque serem praticamente desconhecidos e pouco estudados até o



momento, as organizações de saúde pouco puderam fazer em um período curto de tempo, e várias pessoas de todas as partes do mundo sofreram as consequências da doença, direta ou indiretamente. Os efeitos colaterais para cada cidadão eram, muitas vezes, diferentes entre si, variando dos sintomas de um resfriado comum até uma síndrome respiratória aguda grave e se tornando mais letais em pacientes portadores de diabetes, hipertensão arterial sistêmica, insuficiência renal, obesidade, doenças cardiovasculares, entre outras. A partir daí, se percebeu a existência de inúmeras formas clínicas na COVID-19 e a necessidade de realizar-se estudos que elucidassem como cada uma funciona por meio do entendimento do papel específico dos linfócitos TCD4+ e TCD8+ no direcionamento de uma inflamação, além de entender como a reação acontece e o que “motiva” os linfócitos a promovê-la (SURYASA et al., 2021; SETTE, CROTTY, 2021; GALVÃO, DELLALIBERA-JOVILIANO 2022).

2 OBJETIVO

Avaliar o papel dos linfócitos TCD4 + e TCD8 + na promoção de uma reação inflamatória na COVID19, estudando o mecanismo de ação dessas células, sua ativação, efeitos no organismo e imunomodulação a partir de revisão bibliográfica.

3 METODOLOGIA

Foi realizado um estudo retrospectivo do tema a partir de literatura internacional encontrada nas plataformas eletrônicas PubMed e SCIELO, utilizando os unitermos: COVID-19, inflamação e linfócitos TCD4+ e TCD8+. Os artigos científicos escolhidos foram publicados entre os anos de 2020 e 2023, não sendo escolhidos projetos anteriores à 2020. Os pré-requisitos para a escolha dos artigos foram datas de publicação recente, assuntos que abrangem o tema proposto e que demonstram regulação de linfócitos e marcadores pró-inflamatórios. Todas as informações que não abracassem essas selecionadas anteriormente foram desconsideradas.

4 DESENVOLVIMENTO

A COVID 19 é uma doença viral causada pelo vírus SARS-CoV-2, apresentando casos assintomáticos até casos graves com risco de óbito. Muitas vezes é comum ocorrer uma agudização inflamatória, ocasionalmente excessiva, relacionada às modificações que o vírus leva à contagem de leucócitos, à elevação da proteína C reativa e à carga viral com que o indivíduo se infecta (quanto maior ela for, pior será a infecção) (PACES et al., 2020). Tudo começa com os linfócitos TCD4+, que frente a uma nova infecção liberam precocemente citocinas pró-inflamatórias na

circulação, como TNF-alfa e INF-gama, as quais ativam os linfócitos TCD8+ citotóxicos, células do sistema imune adaptativo, que promovem toxicidade celular, destruindo as células infectadas e assim também o reservatório e a maquinaria que o vírus utiliza para se replicar. Ocasionalmente, a liberação de citocinas pode ser exacerbada, causando a chamada “tempestade de citocinas”, que além de causar danos teciduais nos pacientes pode levar ao choque séptico (SETTE, CROTTY, 2021). A toxicidade celular causada pelos linfócitos ocorre por meio de lise celular. Os linfócitos TCD8+ citotóxicos possuem em seu citoplasma grânulos citoplasmáticos que contêm proteínas como perforinas e granzimas. Essas proteínas são transportadas para a célula infectada por meio do contato entre as membranas do linfócito e da célula alvo, ocorrendo exocitose e passagem das proteínas, as quais induzem citotoxicidade à célula hospedeira. Por exemplo, as perforinas produzem poros na superfície da membrana plasmática, o que acarreta lise (COSTA SILVA et al., 2022).

Relacionando a obesidade como um fator de risco em potencial para óbito na COVID 19, estudos recentes descobriram uma próxima relação entre o metabolismo lipídico do corpo humano e a reação inflamatória da doença. Isso acontece graças à existência de gotículas lipídicas intracelularmente, as quais, aparentemente, podem facilitar e potencializar a replicação viral do SARS-COV 2 dentro da célula hospedeira, agravando sua patogênese (MUNAVALLI et al., 2022). Provavelmente o vírus regula o metabolismo lipídico e faz com que a síntese de novo e a remodelação lipídica aumente, elevando a quantidade de gotículas dentro das células. O meio pelo qual o vírus faz essa proeza ainda é desconhecido. Além disso, existe uma estreita relação entre as gotículas lipídicas e a produção de mediadores inflamatórios e sinalização inata das células imunes, produzindo resposta inflamatória mais acentuada por meio da maior liberação de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias em obesos e portadores de sobrepeso (NADER, NADER, DELLALIBERA, DELLALIBERA-JOVILIANO, 2023; NADER et al., 2023). Isso explica porque a população com essas características fenotípicas sofre quadros tão letais da doença. Demonstrou-se que monócitos infectados pelo SARS-COV 2 começaram a sintetizar mais leucotrienos (LTB₄), mais quimiocinas, como IL-8 e CXCL 10, mais citocinas inflamatórias, como IL-6, TNF-alfa, IL-10 e IL-12, e diminuíram a fabricação de IL-4, citocina anti-inflamatória. O diacilglicerol aciltransferase 1(DGAT-1) pode ser utilizado para inibir as gotículas de lipídios, tornando a infecção mais suave e aumentando as quantidades de IL-4 (DIAS et al., 2020; PACES et al., 2020; NADER et al., 2023). A inflamação exacerbada na COVID 19 também pode estar associada à citocina pró-inflamação



IL-6, liberada durante a enfermidade. Essa citocina possui inúmeras funções no sistema imune, promovendo a diferenciação de linfócitos B, linfócitos T citotóxicos e das funções de macrófagos e monócitos. Porém, muitas vezes, alguns indivíduos desenvolvem a forma grave da doença, produzindo IL-6 elevadamente, o que passa a influenciar em uma resposta imune viral deficiente e negativo, prejudicando a funcionalidade das células TH1 e dos linfócitos TCD8+ citotóxicos na promoção da lise celular (MUNAVALLI et al., 2022). Ademais, a superexpressão de IL-6 provoca linfocitopenia e queda na produção de imunoglobulinas, o que leva à comprometimento adicional na opsonização. Com o objetivo de inibir a IL-6 e diminuir os seus danos, foi desenvolvida uma terapia utilizando soro anti-IL-6, que demonstrou resultados positivos no bloqueio da interleucina e parece não ser danoso à imunidade do SARS-COV 2 à longo prazo. O soro anti-IL-6 declinou marcadores inflamatórios, como PCR e além disso, aumentou a taxa de linfócitos e anticorpos, assim como suas respostas imunológicas. O estudo mostrou que após um do tratamento com o soro os níveis de anticorpos permaneciam altos e bem maiores do que em pacientes que não realizaram a terapia, apresentando melhores respostas de INF-gama e menor propensão para infectividade (MASIÁ et al., 2022).

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Tendo visto a maneira como ocorre a imunidade celular e a inflamação na COVID 19, percebe-se certos casos de agravamento que totalizam a doença e necessitam de tratamentos que auxiliem na melhora dos quadros clínicos e previnam as sequelas e a chance de óbito. As análises de monócitos de pacientes infectados com a patologia mostraram que essas células apresentam acúmulo de gotículas lipídicas e a explicação se pauta na convocação de fatores de transcrição para a lipogênese após 24 horas de infecção. Essa alteração no metabolismo lipídico pode funcionar como um achado importante para a descoberta do SARS-COV 2, pois as gotículas funcionam como um “fenótipo” para a enfermidade. O uso de DGAT-1 inibe a acil-COA e interrompe o metabolismo lipídico, evitando o prognóstico dos pacientes que a utilizam. Da mesma forma, a terapia com soro anti-IL-6 previne contra uma exacerbação inflamatória ao inibir IL-6 e seus receptores, sendo recomendado para o tratamento de pacientes com a forma grave da doença. Assim, conclui-se que é de extrema importância o conhecimento do que ocorre no organismo humano quando este é infectado pelo vírus SARS-COV 2, pois o bom entendimento desse processo pode ser crucial para o achado de tratamentos chave para as várias formas clínicas da COVID 19.



REFERÊNCIAS

COSTA SILVA RCM, BANDEIRA-MELO C, PAULA NETO HA, VALE AM, TRAVASSOS LH. COVID-19 diverse outcomes: Aggravated reinfection, type I interferons and antibodies. *Med Hypotheses*. 2022 Oct;167:110943. doi: 10.1016/j.mehy.2022.110943. Epub 2022 Sep 9. PMID: 36105250; PMCID: PMC9461281.

DIAS SSG, SOARES VC, FERREIRA AC, SACRAMENTO CQ, FINTELMAN-RODRIGUES N, TEMEROZO JR, TEIXEIRA L, NUNES DA SILVA MA, BARRETO E, MATTOS M, DE FREITAS CS, AZEVEDO-QUINTANILHA IG, MANSO PPA, MIRANDA MD, SIQUEIRA MM, HOTTZ ED, PÃO CRR, BOU-HABIB DC, BARRETO-VIEIRA DF, BOZZA FA, SOUZA TML, BOZZA PT. Lipiddroplets fuel SARS-CoV-2 replication and production of inflammatory mediators. *PLoS Pathog*. 2020 Dec 16;16(12):e1009127. doi: 10.1371/journal.ppat.1009127. PMID: 33326472; PMCID: PMC7773323.

GALVÃO, MTM, DELLALIBERA-JOVILIANO, R. The social impact of the stigma attached to Sars-CoV-2. *International Journal of Health Science*, v. 2, p. 1-2, 2022.

MASIÁ M, FERNÁNDEZ-GONZÁLEZ M, GARCÍA JA, PADILLA S, GARCÍA-ABELLÁN J, BOTELLA Á, MASCARELL P, AGULLÓ V, GUTIÉRREZ F. Robust long-term immunity to SARS-CoV-2 in patients recovered from severe COVID-19 after interleukin-6 blockade. *EBioMedicine*. 2022 Aug;82:104153. doi: 10.1016/j.ebiom.2022.104153. Epub 2022 Jul 8. PMID: 35816896; PMCID: PMC9265168.

MUNAVALLI GG, GUTHRIDGE R, KNUTSEN-LARSON S, BRODSKY A, MATTHEW E, LANDAU M. COVID-19/SARS-CoV-2 virus spike protein-related delayed inflammatory reaction to hyaluronic acid dermal fillers: a challenging clinical conundrum in diagnosis and treatment. *Arch Dermatol Res*. 2022 Jan;314(1):1-15. doi: 10.1007/s00403-021-02190-6. Epub 2021 Feb 9. PMID: 33559733; PMCID: PMC7871141.

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*, v. 6, p. 742-769, 2023. (b)

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*, v. 6, p. 225-256, 2023. (a)

PACES J, STRIZOVA Z, SMRZ D, CERNY J. COVID-19 and the immune system. *Physiol Res*. 2020 Jul 16;69(3):379-388. doi: 10.33549/physiolres.934492. Epub 2020 May 29. PMID: 32469225; PMCID: PMC8648321.

SETTE A, CROTTY S. Adaptive immunity to SARS-CoV-2 and COVID-19. *Cell*. 18;184(4):861-880, 2021 doi: 10.1016/j.cell.2021.01.007. Epub 2021 Jan 12. PMID: 33497610; PMCID: PMC7803150.

SURYASA, I. WAYAN, MARÍA RODRÍGUEZ-GÁMEZ, AND TIHNOV KOLDORIS. "The COVID-19 pandemic." *International Journal of Health Sciences* 5.2, 2021.