



ASPECTOS IMUNOPATOLÓGICOS NA INFECÇÃO POR SARS-COV-2: UMA REVISÃO DE LITERATURA

JACKSON EMANUEL; ISA RITA BRITO DE MORAIS; HELBERT PINTO DE ALMEIDA; LÍDIA CRISTINA VILLELA RIBEIRO; MARCOS LÁZARO DA SILVA GUERREIRO

RESUMO

Introdução: As alterações imunopatológicas são geradas pela resposta imune contra o SARS-CoV-2, que é desencadeada quando as células imunológicas reconhecem PAMPs (Padrões Moleculares Associados a Patógenos) virais e DAMPs (Padrões Moleculares Associados ao Dano). A inflamação sistêmica desregulada é caracterizada por uma expansão de células imunes que secretam uma tempestade de citocinas pró-inflamatórias e quimiocinas em resposta a infecção que desencadeia o dano tecidual em diversos órgãos. A insuficiência respiratória hipoxêmica e opacidade alveolares bilaterais, detectadas por exames de imagens, são achados clínicos mais frequente em pessoas idosas ou com diagnóstico de comorbidades, como hipertensão arterial, diabetes mellitus, bronquite, doença coronária, obesidade, entre outras. **Objetivo:** O presente estudo tem como objetivo analisar as alterações imunopatológicas causadas pela infecção por SARS-CoV-2, vírus responsável pela pandemia de Covid-19. **Metodologia:** Este trabalho é uma revisão bibliográfica descritiva/integrativa fundamentada em artigos publicados nos bancos de dados: PubMed, Scielo, Google Acadêmico e LILACS. Os descritores: SARS-CoV-2, infecção por SARS-CoV-2, resposta imune, imunopatologia e histopatologia foram confirmados através dos descritores em ciência e saúde (DeCS). **Resultados:** A infecção pelo SARS-CoV-2 caracteristicamente produz acometimento pulmonar, variando de apresentações clínicas leves até formas mais graves, que podem causar óbito. Além do pulmão, estudos clínicos e experimentais demonstraram lesões teciduais em órgãos como coração, rim e cérebro, pois células nestes tecidos podem ser infectadas pelo vírus, causando maior gravidade da doença, sobretudo devido citocinas como o fator de necrose tumoral, interferons, interleucinas IL2 e IL6, agravando o estado de inflamação sistêmica. **Conclusão:** Características individuais dos pacientes, como idade e patologias pré-existentes são condições que podem predispor a um estado de exacerbação das lesões imunopatológicas, com um maior risco de evolução para casos graves de Covid-19 e, conseqüentemente, o óbito.

Palavras-chave: vírus, patogênese, inflamação, citocinas, Covid-19.

1 INTRODUÇÃO

Os Coronavírus (CoVs) são vírus de RNA fita simples, já estudados há muito tempo por causar infecções em aves, diversos mamíferos incluindo o homem. O coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2) é responsável pela doença COVID-19 (Coronavírus Disease 2019). No primeiro momento, poucos estudos se dispuseram a analisar os danos causados pelo SARS-CoV-2, devido à emergência de diagnósticos e tratamentos rápidos em vista do crescimento do número de casos no mundo inteiro. Apesar disso, com o avanço do controle da pandemia, os estudos patológicos observaram as lesões decorrentes da infecção em diferentes tecidos e órgãos, sobretudo no pulmão (Du *et al.*, 2016; Wang *et al.*, 2020; Wu *et al.*, 2020)

A infecção pelo vírus SARS-CoV-2 é caracterizada pelo acometimento do trato respiratório, tanto superior quanto inferior, causando um quadro de febre, tosse seca e dispnéia progressiva. Após sua entrada no indivíduo, o agente inicia o ataque já na fossa nasal, causando os primeiros sinais clínicos, como anosmia e congestionamento nasal (Petrarolha, 2020). Desde o início da pandemia do COVID-19, em 2020, diversos estudos demonstraram que a gravidade da doença estava relacionada com um estado de inflamação excessiva.

A resposta inflamatória sistêmica desregulada é caracterizada por uma expansão de células imunes que secretam uma tempestade de citocinas pró-inflamatórias e quimiocinas em resposta a infecção pelo SARS-CoV-2. Estes eventos imunopatológicos que resulta na SARS, é uma das principais causas de morte em indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2 (Yang *et al.*, 2020; Li *et al.*, 2021).

Estudos mostram o papel do sistema imunológico tanto no combate ao vírus como no surgimento de casos graves. É sugerido que a desregulação imunológica e o alto nível de citocinas pró-inflamatórias podem ser a causa da lesão tecidual, sobretudo nos pacientes com maior gravidade. As células infectadas são reconhecidas pelos sistemas imunes inato e adaptativo, iniciando a liberação de citocinas, como o Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF- α) e interferon-gama (IFN- γ). O TNF- α é capaz de induzir a ativação neutrofílica e a promoção da coagulação sanguínea, enquanto o IFN- γ é responsável por induzir a destruição dos patógenos por atividade macrófagica, além de aumentar a liberação de citocinas pró-inflamatórias (Azkur *et al.*, 2020; Brandão *et al.*, 2020; Yang *et al.*, 2022; Li *et al.*, 2021).

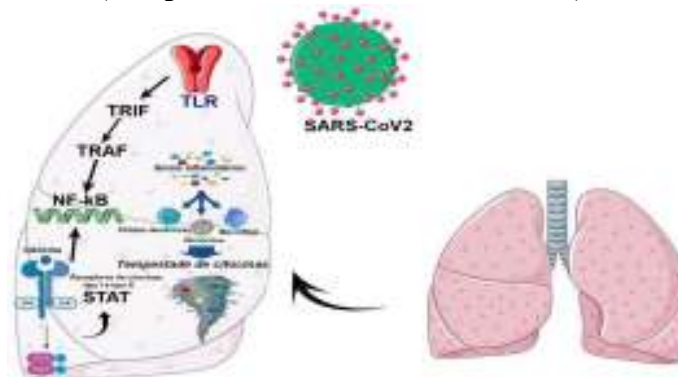
2 METODOLOGIA

Este trabalho é uma revisão bibliográfica descritiva/integrativa fundamentada em artigos publicados nos bancos de dados: PubMed, Scielo, Google Acadêmico e LILACS, publicados entre 2016 e 2023. Os descritores: SARS-CoV-2, infecção por SARS-CoV-2, resposta imune, imunopatologia e histopatologia foram confirmados através dos descritores em ciência e saúde (DeCS). Após a leitura dos artigos, foram selecionadas as informações mais relevantes e que estavam em congruência entre os diferentes estudos analisados, para traçar as repercussões com maior incidência nos pacientes infectados pelo SARS-CoV-2.

3 RESULTADOS e DISCUSSÃO

O principal órgão acometido na infecção pelo SARS-CoV-2 é o pulmão, com possibilidade de causar um estado de Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA). Dentre as lesões encontradas nos pulmões, observou-se: hiperplasia importante e irregular dos pneumócitos e espessamento intersticial, o que indica um processo arrastado de reparação (Li *et al.*, 2020; Tian *et al.*, 2020; Xu *et al.*, 2020); existência de partículas virais nos brônquios e pneumócitos tipo 2; e espessamento das paredes alveolares. Os achados de Xu *et al.* mostraram dano alveolar bilateral, com formação de membrana hialina, o que indica o processo de formação da SDRA nos pacientes com COVID (Xu *et al.*, 2020). O coronavírus danifica as células do revestimento alveolar e os capilares, aumentando o extravasamento das proteínas do plasma, o que piora a recepção de oxigênio e gera os quadros de pneumonias. A partir da necrose da célula hospedeira, DAMPs celulares e PAMPs virais podem ser lançados ao meio extracelular, recrutando macrófagos, linfócitos e produção de citocinas, potencializando a inflamação e consequente destruição do parênquima pulmonar (Azkur *et al.*, 2020; Yang *et al.*, 2023; Li *et al.*, 2021) (Figura 1).

Figura 1. Esquema representativo do processo inflamatório e da tempestade de citocinas. A infecção pelo SARS-CoV-2 nas células pulmonares induz o reconhecimento do vírus pelos TLRs, ativando a expressão de fatores de transcrição, células inflamatórias como as células apresentadoras de antígenos, potencializando a resposta inflamatória e desencadeando a tempestade de citocinas (**Adaptado de:** TORRES *et al.*, 2021).



A reação aumentada em pacientes graves, com a tempestade de citocinas é responsável pela lesão de outros órgãos pelo próprio sistema imunológico, como o coração e os rins. Os estudos histopatológicos avaliaram o acometimento de outros órgãos, como fígado, linfonodos, cérebro e rins. No tecido hepático, observou-se hepatomegalia e infiltração de células inflamatórias; ao contrário, a infecção pareceu causar atrofia no tecido esplênico. Além dessas alterações, os exames mostraram necrose hilar nos linfonodos, degeneração neuronal no cérebro e hemorragia focal nos rins (Li *et al.*, 2020).

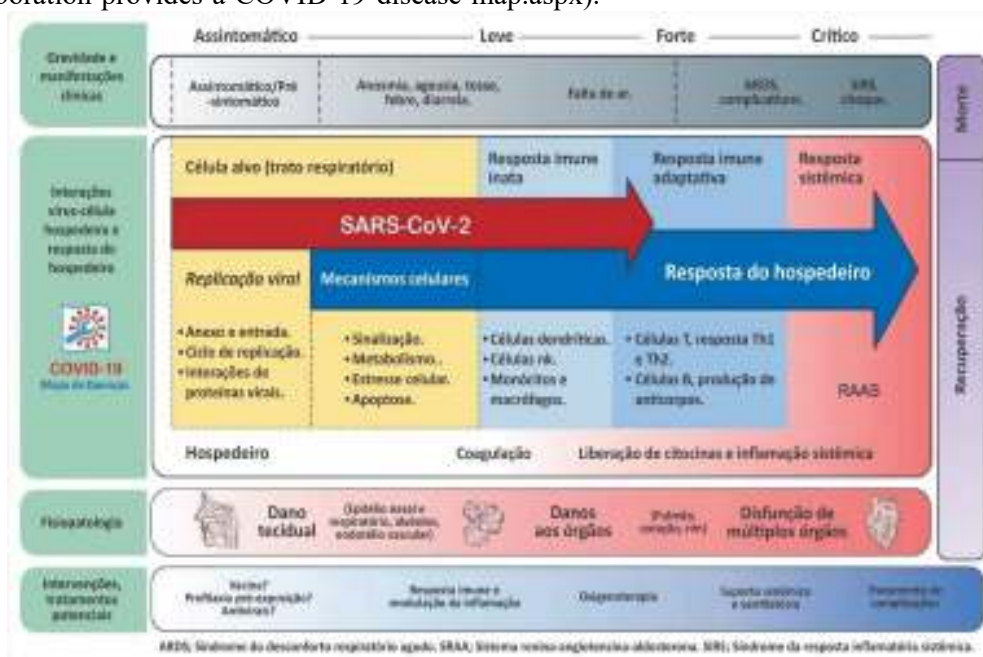
No dano cardíaco, suspeita-se que o vírus causa quadros de lesão miocárdica e miocardite viral (Bansal, 2020). Segundo os achados patológicos, essa miocardite se deve aos infiltrados inflamatórios mononucleares intersticiais, pelas citocinas e por citotoxicidade mediada por anticorpo. Além disso, a isquemia miocárdica causada por hipóxia pulmonar e a insuficiência de múltiplos órgãos também parecem ser responsáveis pelos danos ao miocárdio (Bansal, 2020).

A diferença de manifestação dos casos entre os indivíduos pode ser explicada pela suscetibilidade de algumas pessoas a desenvolverem uma resposta inflamatória desregulada. Diante disso, indivíduos com doenças relacionadas a processos inflamatórios crônicos, como os hipertensos, diabéticos, obesos e pessoas com doenças cardiovasculares apresentam maior chance de progredir para formas patológicas graves. No tocante à imunopatologia a liberação de citocinas inflamatórias, sobretudo a Interleucina 1, relacionada a mediadores locais e sistêmicos da inflamação é responsável pelo desfecho das lesões (Conte, 2020). Outra característica da resposta desses pacientes é a maior ativação das células T, com aumento de Th17 e alta citotoxicidade das células T CD8. Além disso, a imunopatologia da COVID-19 se caracteriza por elevação de IL-6 e TNF- α , produtos de ativação do receptor do tipo Toll 4 (TLR4), componente da imunidade inata. Além disso, um outro estudo demonstrou que um maior desequilíbrio entre resposta Th1/Th2 estava associado aos pacientes com admissão hospitalar e aumento da mortalidade por COVID-19 em pacientes asmáticos (Pavel *et al.*, 2021).

Quanto à sintomatologia, há correlação entre as fases da doença e a intensidade da resposta imune. Nos casos em que a resposta do organismo é adequada, os quadros não avançam além da fase I (leve), com febre, tosse seca e fadiga. Conforme a resposta imunológica é exacerbada, a doença evolui em gravidade, chegando à fase II (dispneia e diminuição da saturação de oxigênio) e à fase III (sinais de choque circulatório, falência respiratória). Nessa última, pode estar presente uma síndrome de inflamação pulmonar e extrapulmonar, a Linfocitose Hemofagocítica Secundária (LHHs), caracterizada pela

ativação imunológica elevada devido ao insucesso na eliminação dos macrófagos ativados pelas células Natural Killer (NK) e pelos linfócitos T citotóxicos, que resulta na produção excessiva de citocinas pró-inflamatórias (Brandão *et al*, 2020). A figura 2, mostra uma visão geral no contexto da progressão da COVID-19 nas diferentes formas clínicas da doença.

Figura 2. Panorama geral da progressão da COVID-19. Esquema representativo das vias e dos tipos de celulares envolvidos nos estágios sequenciais da COVID-19, incluindo algumas das manifestações clínicas comuns (Adaptado: <https://www.news-medical.net/news/20201102/Global-collaboration-provides-a-COVID-19-disease-map.aspx>).



A ativação do sistema imunológico pelo vírus SARS-CoV-2 induz a produção de um tipo específico de anticorpo, o afucosilado. A atuação desse anticorpo consegue neutralizar o vírus, contudo leva à fagocitose pelos monócitos, que a partir disso ativam seus inflassomas, causando à morte da linhagem monocítica. Essa degradação dos monócitos libera sinalizadores que induzem a produção de novas células de defesa, iniciando a cascata inflamatória, que abre precedente para uma possível inflamação sistêmica. Este cenário desencadeia lesões vasculares e consequentemente disfunção orgânica em múltiplos órgãos (Brandão, *et al*, 2020).

Choudhury e Mukherjee, em um estudo com simulações computacionais, concluíram que a proteína spike do SARS-CoV-2, a mesma que se liga aos receptores ECA2, interage com o TLR4, o que sugere que esse receptor seria o responsável pelo reconhecimento do sistema imune ao SARS-CoV-2. Assim, outra alteração relacionada à pior evolução da doença é a redução da atividade da ECA2 aumentando a desregulação do Sistema Renina Angiotensina Aldosterona e levando ao excesso de bradicinina, causando aumento da tosse, vasodilatação e aumento da permeabilidade vascular (Brandão, *et al*, 2020).

Condições de hiperinflamação, como a infecção por SARS-CoV-2, levam à ativação plaquetária e disfunção endotelial. Nesse sentido, as principais alterações na coagulação observada na doença foram: aumento na trombina, dímero-D, e no tempo de protrombina (TP); e redução na fibrinólise e contagem de plaquetas (Brandão, *et al*, 2020).

Dentre as alterações, o aumento do Dímero D esteve presente nos piores prognósticos, relacionando-se com o aumento da formação de trombina e consequente aumento da frequência de Coagulação Intravascular Disseminada nos pacientes (ABHH, 2020). Ackermann *et al* (2020) demonstraram que a microangiopatia trombótica alveolar é uma

trombose primária desencadeada na COVID-19 e difere da trombose arterial pulmonar secundária ao tromboembolismo venoso (TEV) clássico (Ackermann *et al*, 2020). Nesse contexto, a formação de microtrombos se destaca entre as complicações letais associadas à Covid-19.

Corroborando com essa análise, o estudo de Cientistas da University of Science and Technology, em Wuhan na China mostrou aumento significativo do Dímero D, tempo de protrombina e produto de degradação da fibrina em pacientes não sobreviventes à infecção pelo SARS-CoV-2, o que reforça a relação entre a CIVD com os casos graves e óbitos pela doença (Brandão, *et al*, 2020). Vale destacar que apesar da relevância, tal análise possui a limitação de ter sido realizada em um único centro no local de início da pandemia.

No entanto, as evidências disponíveis em estudos clínicos e experimentais comprovam que o amplo espectro de lesões imunopatológicas são as responsáveis pelos danos teciduais em diversos órgãos como pulmão, rim, fígado e coração que podem ocorrer por mecanismos virais direto como a piroptose ou indireto, através da resposta imunológica celular e humoral.

4 CONCLUSÃO

A infecção pelo SARS-CoV-2 responsável pela pandemia do Covid-19, é caracterizada sobretudo pelo acometimento pulmonar, contudo é marcante a lesão em outros órgãos, como coração e rins. Quando se trata da gravidade da doença, é evidenciada a relação entre a resposta imunológica com as fases mais avançadas e quadros clínicos de pior prognóstico. Conclui-se, portanto, que condições individuais pregressas a doença também são fatores que implicam na gravidade da infecção ao propiciarem os processos de resposta e inflamação exacerbadas.

REFERÊNCIAS

Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in COVID-19. **N Engl J Med**. 2020;383(2):120-8. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2015432>. PMID:32437596.

Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular. Recomendações do comitê de hematologia e hemoterapia pediátrica da ABHH: Doenças Hematológicas Benignas e covid-19. In: **Associação Médica Brasileira**. [s. 1.], 27 mar. 2020. Disponível em: <https://abhh.org.br/wp-content/uploads/2020/03/hemato-benigna.-pediatria.atualizacao01.pdf>

Azkur AK, Akdis M, Azkur D, Sokolowska M, Van De Veen W, Brüggem MC, O'Mahony L, Gao Y, Nadeau K, Akdis CA. Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. **Allergy**. 2020 Jul;75(7):1564-1581. doi: 10.1111/all.14364. PMID: 32396996; PMCID: PMC7272948.

Bansal, Manish. Cardiovascular disease and COVID-19. **Diabetes & Metabolic Syndrome**, v.14, n.3, p. 247-250. Jun. 2020. Doi: 10.1016/j.dsx.2020.03.013. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32247212>

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. **J Vasc Bras**. 2020;19:e20200131. <https://doi.org/10.1590/1677-5449.200131>

Conte, P. et al. Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVID-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies.

Journal of biological regulators and homeostatic agents, março 2020.

Du L, Tai W, Yang Y, Zhao G, Zhu Q, Sun S, Liu C, Tao X, Tseng CK, Perlman S, Jiang S, Zhou Y, Li F. Introduction of neutralizing immunogenicity index to the rational design of MERS coronavirus subunit vaccines. **Nat Commun**. 2016 Nov 22; 7:13473. doi: 10.1038/ncomms13473. PMID: 27874853; PMCID: PMC5121417.

Li G, Fan Y, Lai Y, Han T, Li Z, Zhou P, Wu J. Coronavirus infections and immune responses. **J Med Virol**. 2020;92(4):424–32.

Pavel AB, Glickman JW, Michels JR, Kim-Schulze S, Miller RL, Guttman-Yassky E. Th2/Th1 Cytokine Imbalance Is Associated With Higher COVID-19 Risk Mortality. **Front Genet**. 2021 Jul 16; 12:706902. doi: 10.3389/fgene.2021.706902. PMID: 34335703; PMCID: PMC8324177.

Petrarolha SMP. ANOSMIA, HIPOSMIA e AGEUSIA: Sintomas na infecção por COVID-19 [Internet]. São Paulo: **Sociedade Brasileira de Cirurgia de Cabeça e Pescoço**; 2020. Disponível em: <http://sbccp.org.br/anosmia-hiposmia-e-ageusia-sintomas-na-infeccao-por-covid-19>.

Tian, Sufang et al. Pulmonary Pathology of Early-Phase 2019 Novel Coronavirus (COVID-19). Pneumonia in Two Patients With Lung Cancer. **ELSEVIER**, [S. 1.], 28 fev. 2020. DOI <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.02.010>.

Torres AJL, Marchioro SB, Ribeiro MB, DE Moraes IRB, Freire SM, Nascimento RJM. Severe Cases of COVID-19 and High Association with Causes of Immune Dysregulation: A Systematic Review. **Crit Rev Immunol**. 2021;41(3):15-25. doi: 10.1615/CritRevImmunol.2021039675. PMID: 35378008.

Wang C, Xie J, Zhao L, et al. Alveolar macrophage dysfunction and cytokine storm in the pathogenesis of two severe COVID-19 patients. **EBioMedicine**. 2020; 57:102833. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102833>. PMid:32574956.

Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. **JAMA Intern Med**. 2020;180(7):934-43. <http://dx.doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>. PMid:32167524.

Xu, Zhe et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. **The Lancet**, [S. I.], p. 420-422, 18 fev. 2020. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30076-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-X).

Yan X, Chen G, Jin Z, Zhang Z, Zhang B, He J, et al. Anti-SARS-CoV-2 IgG Levels in Relation to Disease Severity of COVID-19. **J Med Virol** (2022). 94:380–3. DOI: 10.1002/JMV.27274

Yang L, Liu S, Liu J, Zhang Z, Wan X, Huang B, Chen Y, Zhang Y. COVID-19: immunopathogenesis and Immunotherapeutics. **Signal Transduct Target Ther**. 2020 Jul 25;5(1):128. DOI: 10.1038/s41392-020-00243-2. PMID: 32712629; PMCID: PMC7381863.