

## A TEMPESTADE DE CITOCINAS NO DESENVOLVIMENTO DA COVID-19.

**Sheila Oliveira Falcão<sup>1</sup>; Aslanny Ferreira Siqueira Freitas<sup>1</sup>; Gustavo Henrique Dias da Silva<sup>1</sup>; Bianca Barbosa Martins<sup>1</sup>; Layene Ariely de Oliveira Barros<sup>1</sup>; Edson de Jesus Sá<sup>1</sup>; César Augusto da Silva<sup>2</sup>.**

<sup>1</sup> Discentes, Universidade Federal do Vale do São Francisco (UNIVASF), Petrolina, Pernambuco.

<sup>2</sup> Docente, Universidade Federal do Vale do São Francisco (UNIVASF), Petrolina, Pernambuco.

**DOI:** 10.47094/ICONRES.2021/1

### RESUMO

O mau-prognóstico da COVID-19 está relacionada ao desenvolvimento da tempestade de citocinas, por isso se observou a necessidade de investigar essa relação de causa e efeito que já causou tantas perdas e desgastes desde do início da pandemia. Assim, essa revisão sistemática tem como objetivo compreender esse problema e condensá-lo nesse trabalho. Para destacar esse fenômeno, foi realizado busca nas bases de dados PubMed, Science Direct e Frontiers in Immunology, usando os descritores específicos pelo DeCS, selecionando um total de 9 artigos. A análise desses artigos mostrou que o processo infeccioso na COVID-19 pode desregular a resposta imune ao contribuir para uma resposta hiper inflamatória sistêmica; além disso, observou-se o desenvolvimento de distúrbios no processo de coagulação do hospedeiro. Por fim, apesar dessa revisão condensar as principais referências sobre o desenvolvimento da tempestade de citocinas a partir da COVID-19, as pesquisas ainda são recentes, podendo variar algumas hipóteses futuramente.

**PALAVRAS-CHAVES:** Sars-cov-2; Hiperinflamação; Imunopatogenia.

**ÁREA TEMÁTICA:** Áreas afins.

### INTRODUÇÃO

A rapidez com que o SARS-CoV-2 tomou proporções globais colocou em foco o manejo da principal causa das complicações apresentadas por uma parcela dos doentes, a tempestade de citocinas <sup>1</sup>. Apesar de não ser um fenômeno exclusivo da COVID-19, esse fator agravante se torna um desafio diário para os profissionais de saúde, devido às possíveis consequências trazidas ao indivíduo e à sua difícil administração <sup>2</sup>. Dito isso, este trabalho tem como objetivo abordar a reação do sistema

imunológico do hospedeiro à invasão do vírus e a interação com suas proteínas estruturais; visa, ainda, elucidar o processo de amplificação da tempestade de citocinas, e, por fim, mostrar algumas consequências da sepse sistêmica, a exemplo da coagulopatia desencadeada pelo processo inflamatória exacerbado.

## **METODOLOGIA**

Esta revisão de literatura foi desenvolvida a partir da busca de artigos científicos nas bases de dados PubMed, Science Direct e Frontiers in Immunology, utilizando-se os descritores: Cytokine Storm, SARS-CoV-2, COVID-19 e Comorbidities. Inicialmente foram selecionados 23 artigos relacionados aos descritores e lidos os seus resumos. Após a leitura integral de cada artigo, foram selecionados 9 artigos para serem base da fundamentação teórica.

## **FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA**

A análise da estrutura e da composição do SARS-CoV-2 mostrou que as respostas imunes à infecção viral se iniciam a partir do reconhecimento de Padrões Moleculares Associados ao Patógeno (PAMPs), como as proteínas N e S que o compõem<sup>3,4</sup>. Os Receptores de Reconhecimento de Padrões (RPPs) presentes em células de defesa do organismo, ao reconhecerem esses PAMPs, ativam vias de sinalização que induzem a expressão inicial de citocinas<sup>3,4,5</sup>. Os danos celulares ocasionados pelo SARS-CoV-2, após a invasão da célula por meio da interação da proteína Spike (S) com o receptor Enzima Conversora da Angiotensina II (ECA-2), geram Padrões Moleculares Associados a Danos (DAMPs), que também podem ser reconhecidos pelos RPPs<sup>3</sup>.

Por intensificar a resposta imune, ampliar o recrutamento de células de defesa e ativar diferentes vias de sinalização de citocinas pró-inflamatórias, o processo de internalização do SARS-CoV-2 é considerado um dos precursores da tempestade de citocinas<sup>5,6</sup>. Isso porque leva a ativação e quimiotaxia de monócitos e macrófagos ao local inflamado e produzem citocinas pró-inflamatórias<sup>6</sup>. Apesar dos leucócitos exercerem papéis essenciais no combate à infecção viral, quando os mecanismos de controle às respostas imunes estão desequilibrados, essas células também podem estar envolvidas nos processos de lesão tecidual e, conseqüentemente, na persistência e disseminação do vírus pelo organismo<sup>4</sup>.

Normalmente, a expressão de citocinas pró-inflamatórias faz parte do curso normal da defesa imunológica em diferentes quadros infecciosos, porém, na COVID-19, alguns fatores são apontados como possíveis causas da desregulação da resposta imune já nos primeiros dias de infecção<sup>6</sup>. Dentre esses fatores, pode-se listar: 1) rápida replicação viral nos estágios iniciais da doença; 2) os mecanismos de evasão do SARS-CoV-2 às respostas imunes, que retardam a produção de IFNs e prejudicam a ação antiviral do sistema imune; e 3) atenuação da ação das células T, que resulta em uma resposta inflamatória ainda mais descontrolada, podendo culminar na apoptose das células epiteliais<sup>3,6,7</sup>.

Notou-se que o novo coronavírus humano (HCoV) apresenta características intrínsecas que tornam sua patogenia bastante complexa <sup>3</sup>. As proteínas virais podem ativar a via de transcrição de citocinas, principalmente a da IL-6, por meio do aumento da expressão do gene Inibidor de NFKB alfa (NFKBIA), o qual regula a ativação da via NF-kB (fator nuclear kappa B) <sup>4,5</sup>. Essa maquinaria também é estimulada pela ativação do transdutor de sinal IL-6 e do fator de transcrição 3 (STAT3) <sup>5</sup>. Todas essas vias contribuem para o aumento dos níveis séricos da IL-6, criando um loop de feedback positivo, aumentando a concentração de proteínas da fase aguda da inflamação <sup>5,8</sup>. Por isso, tem-se que o processo de ativação simultânea do NF-kB e do eixo “Interleucina (IL)-6-STAT3” como um dos principais mecanismos de amplificação dessa resposta inflamatória excessiva <sup>5,6</sup>.

Como já observado, o SARS-CoV-2, ao invadir a célula do hospedeiro, induz a internalização da ECA2, enzima responsável por converter a Angiotensina II (ANGII) em Angiotensina (1-7) <sup>3</sup>. Esse processo promove o acúmulo de ANG II no organismo, a qual tem efeitos pró-inflamatórios e vasoconstritores quando interage com o Receptor da Angiotensina II tipo 1 (AT1R), sendo capazes de ativar a via Janus quinase (JAK) <sup>1</sup>. Em contrapartida, há uma redução dos níveis séricos de ANG (1-7), que tem papel anti-inflamatório e vasodilatador <sup>3</sup>. Assim, a desregulação da ação do Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA) também é tida como um dos gatilhos para o começo da tempestade de citocinas <sup>5</sup>.

Diante do exposto, surge a hipótese de que os níveis séricos de ANG II e de IL-6 podem ser marcadores de um mau prognóstico da COVID-19 <sup>5,6,8</sup>. Desse modo, a tempestade de citocinas induzida pelo SARS-CoV-2 é caracterizada pela exacerbação na expressão de citocinas como IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-12, IL-18, TNF- $\alpha$  e IFN- $\gamma$  <sup>4,9</sup>. Quando esse fenômeno se estabelece, várias consequências sistêmicas são desencadeadas, visto que tais secreções circulam no sangue periférico, podendo causar danos ao corpo como um todo <sup>9</sup>. A IL-1 $\beta$ , a IL-6 e o TNF- $\alpha$  aumentam a expressão de moléculas de adesão celular (CAMs) e fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) no endotélio pulmonar após lesão do tecido, causando a destruição do glicocálice pulmonar e aumentando a permeabilidade do endotélio, permitindo que o vírus alcance outros órgãos <sup>6</sup>. É importante destacar que o vírus interage apenas com células que expressam receptores específicos, mas suas consequências serão sistêmicas <sup>2</sup>.

Durante a tempestade de citocinas pode haver uma hiper ativação das vias de coagulação <sup>2</sup>. Assim como a liberação de citocinas, essa ativação, quando equilibrada, faz parte do curso natural do combate ao patógeno <sup>7</sup>. No entanto, nos quadros de hiper inflamação, ocorre um desequilíbrio dos fatores pró coagulantes/anticoagulantes, já que os anticoagulantes fisiológicos relacionados ao controle dos níveis de trombina circulante têm sua produção prejudicada e um alto consumo <sup>2,7</sup>. Esse desbalanço favorece a formação de microtromboses sistêmicas que influenciam diretamente na perfusão dos tecidos, podendo levar a danos no fígado e no pâncreas, lesão renal aguda, danos neurológicos, lesão pulmonar grave, falência múltipla e sepse sistêmica <sup>2,6,9</sup>.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Vários estudos disponíveis até o momento mostram que há uma tempestade de citocinas decorrente da infecção por SARS-CoV-2, sendo importante destacar a relevância de proteínas virais e a presença de receptores como fatores desencadeadores da resposta hiper inflamatória, que pode resultar no agravamento da doença e em danos a diversos órgãos e tecidos. Além disso, foi visto que o desequilíbrio no processo de coagulação sanguínea pode contribuir negativamente com o processo inflamatório na infecção. Vale salientar que novos estudos vêm sendo desenvolvidos mundialmente com o objetivo de esclarecer vários questionamentos e ampliar as informações acerca desse fenômeno inflamatório apresentado por alguns pacientes com COVID-19.

## PRINCIPAIS REFERÊNCIAS

1. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression, *The Lancet*, Volume 395, Issue 10229, 2020, Pages 1033-1034, ISSN 0140-6736, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0).
2. Ricardo J Jose, Ari Manuel, COVID-19 cytokine storm: the interplay between inflammation and coagulation, *The Lancet Respiratory Medicine*, Volume 8, Issue 6, 2020, Pages e46-e47, ISSN 2213-2600, [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30216-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30216-2).
3. Azkur, AK, Akdis, M, Azkur, D, et al. Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. *Allergy*. 2020; 75: 1564– 1581. <https://doi.org/10.1111/all.14364>.
4. KARWACIAK, I. *et al.* Nucleocapsid and Spike Proteins of the Coronavirus SARS-CoV-2 Induce IL6 in Monocytes and Macrophages—Potential Implications for Cytokine Storm Syndrome. *Vaccines*, vol. 9, nº 1, p. 54, 15 jan. 2021. DOI 10.3390/vaccines9010054. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3390/vaccines9010054>.
5. HOJYO, S. *et al.* How COVID-19 induces cytokine storm with high mortality. *Inflammation and Regeneration*, vol. 40, nº 1, 1 out. 2020. DOI 10.1186/s41232-020-00146-3. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1186/s41232-020-00146-3>.
6. ZARRILLI, G. *et al.* The Immunopathological and Histological Landscape of COVID-19-Mediated Lung Injury. *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 22, nº 2, p. 974, 19 jan. 2021. DOI 10.3390/ijms22020974. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms22020974>.
7. DE LA RICA, Roberto; BORGES, Marcio; GONZALEZ-FREIRE, Marta. COVID-19: In the Eye of the Cytokine Storm. *Frontiers in Immunology*, vol. 11, 24 set. 2020. DOI 10.3389/fimmu.2020.558898. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2020.558898>.
8. ABDIN, S. M. *et al.* Tackling the cytokine storm in COVID-19, challenges and hopes. *Life*

Sciences, vol. 257, p. 118054, set. 2020. DOI 10.1016/j.lfs.2020.118054. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118054>.

9. ZHAO, Zhongyi; WEI, Yinhao; TAO, Chuanmin. An enlightening role for cytokine storm in coronavirus infection. *Clinical Immunology*, vol. 222, p. 108615, jan. 2021. DOI 10.1016/j.clim.2020.108615. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clim.2020.108615>.