

CITOCINAS ENVOLVIDAS NA SÍNDROME RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE CAUSADA PELO VÍRUS SARS-CoV-2

Lucas Gomes Souza¹
Ana Luíza Vieira Almeida¹
Láís Fernanda Miranda Braga¹
João das Graças Mendes¹
Pricila Soares Pomini¹
Adriano Carlos Soares²
professoradrianosoares@gmail.com

ÁREA DE CONHECIMENTO: Ciências da Saúde

PALAVRAS-CHAVE: Resposta imune; Citocinas; Inflamação; Covid-19.

INTRODUÇÃO

“As citocinas são polipeptídeos ou glicoproteínas extracelulares, hidrossolúveis, variando entre 8 e 30 kDa” (FORTE; VARELLA, 2001). São produzidas por diversos tipos de células no local da lesão e por células do sistema imunológico através da ativação de proteína quinases ativadas por mitógenos. As citocinas possuem atividades repetidas, ou seja, ações semelhantes podem ser desencadeadas por diferentes citocinas. Com frequência, são formadas em cascata, pois uma citocina estimula suas células alvo a produzir mais citocinas. Essas substâncias se ligam a receptores específicos, ativando mensageiros intracelulares que regulam a transcrição gênica. Dessa forma, as citocinas influenciam a atividade, a diferenciação, a proliferação e a sobrevivência da célula imunológica, assim como regulam a produção e a atividade de outras citocinas, que podem aumentar a resposta inflamatória. Algumas citocinas podem ter ações pró- (Th1) ou anti-inflamatórias (Th2), de acordo com o microambiente no qual estão localizadas (MACHADO, 2004). Dentre as consideradas pró-inflamatórias, temos as interleucinas (IL) 1, 2, 6, 7 e FNT (fator de necrose tumoral). As anti-inflamatórias são IL-4, IL-10, IL-13 e FTC β (fator transformador de crescimento β). Embora a resposta imune seja fundamental para a defesa contra a maioria de agentes infectantes, têm sido acumuladas nos últimos anos evidências de que em muitas doenças infecciosas os principais aspectos patológicos não estão relacionados com uma ação direta do agente agressor, mas sim com uma resposta imune anormal (CRUVINEL, 2010). Em muitas dessas situações existe uma reação de hipersensibilidade com resposta imune exagerada e não modulada que tem como consequência dano tecidual. No caso do novo coronavírus, é possível verificar o aumento da interleucina (IL) 2, 6 e 7, do fator estimulador de colônias de granulócitos, da proteína 10 induzível pelo interferon- γ , da proteína 1 monócito-quimiotática, da proteína inflamatória de macrófago 1- α e do fator de necrose tumoral- α , essa resposta imunológica leva em muitos casos a falência de órgãos e consequente óbito do paciente (CARDOSO, 2020). Assim esse trabalho busca

¹ Acadêmicos do curso de Farmácia – Faculdade Vértice – UNIVÉRTIX – Matipó.

² Farmacêutico Bioquímico (UFOP); Doutor em Bioquímica Aplicada (Biotecnologia) (UFV); Mestre em Ciências Naturais e da Saúde (UNEC); Especialista em Docência do Ensino Superior (UCAM, RJ); Especialista em Farmacologia (UFLA). Professor dos cursos de Farmácia, Psicologia, Enfermagem e Odontologia da Faculdade Vértice – UNIVÉRTIX.

realizar uma breve revisão da literatura sobre as principais citocinas envolvidas nos processos inflamatórios na Covid 19.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão bibliográfica, sendo realizada de 10 a 31 de Agosto de 2020. Através de uma busca ativa em plataformas científicas Google acadêmico e Scielo tendo como descritores: resposta imune, citocinas, inflamação Covid-19. Esse estudo é de natureza qualitativa com um objetivo exploratório. Foram identificados aproximadamente 13 mil resultados, onde foram selecionados 13 artigos dos quais foram utilizados 7 para revisão de literatura sobre o tema proposto.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A imunidade inata é responsável por inibir a replicação viral, promover o clearance viral, induzir reparo tecidual e desencadear uma provável resposta imune prolongada contra o vírus (DIAS *et al.* 2020). Uma resposta inata efetiva contra uma infecção viral depende da resposta do Interferon Tipo I, desencadeando uma cascata que culmina com o controle da replicação viral e indução da resposta imune adaptativa efetiva. As células do epitélio respiratório infectadas pelo vírus SARS-CoV-2 podem escapar do Interferon I resultando em replicação viral não controlada. A resposta celular à infecção pelo SARS-CoV-2 também pode ser inapropriada, pelas citocinas elevadas e alta expressão de IL-6. A expressão de genes pró-inflamatórios, especialmente as quimiocinas, são marcadamente elevadas nos casos de COVID-19 em comparação com casos de pneumonia comunitária ou em controles saudáveis, sugerindo que SARS-CoV-2 pode levar a uma hiper citoquinemia. Esta cursa com concentrações de marcadores inflamatórios e ferritina elevados, resultando em ativação local das células endoteliais vasculares pulmonares, disfunção da microvasculatura, expressão do fator tissular ativado, infiltração por macrófagos e neutrófilos ativados, amplificando a ativação da cascata de coagulação, sendo progressivamente exacerbada pelo desenvolvimento de hipóxia local, estabelecendo um ciclo trombo inflamatório. A IL-1 é primariamente produzida por macrófagos e monócitos, assim como por células não imunológicas, tais como fibroblastos e células endoteliais ativadas durante lesão celular, infecção, invasão e inflamação. A IL-1 β produz inflamação sistêmica através da ativação da ciclooxigenase-2, com a formação de PGE2 no hipotálamo anterior, causando febre. Também produz substância-P (SP), óxido nítrico e moléculas de adesão endotelial. Desse modo, fica evidente que a IL-2 contribui para a geração e a propagação de respostas imunológicas específicas do antígeno, pois a IL-4 é uma glicoproteína de 15 kDa, com propriedades anti-inflamatórias é produzida por linfócitos T-CD4, mastócitos, eosinófilos e basófilos (OLIVEIRA, 2011). A IL-6 é uma glicoproteína secretada por muitos tipos de células, como macrófagos, monócitos, eosinófilos, hepatócitos e da glia, sendo FNT α e IL-1 potentes indutores. Causa febre e ativa o eixo hipotálamo-hipofisário-adrenal, usando os receptores α (IL-6R α) e a subunidade gp130. Essa interleucina é um dos mais precoces e importantes mediadores de indução e controle da síntese e liberação de proteínas de fase aguda pelos hepatócitos durante estímulos dolorosos, como trauma, infecção, operação e queimadura. A IL-6 é uma citocina pró-inflamatória que promove maturação e ativação de neutrófilos, maturação de macrófagos e diferenciação/manutenção de linfócitos-T citotóxicos e células matadoras naturais. Além disso, ativa astrócitos e micróglia, e regula a expressão de neuropeptídeos após lesão neuronal, contribuindo para sua regeneração. Contudo, também exerce propriedades anti-inflamatórias durante a

lesão, por liberar receptores solúveis de FNT e IL-1AR. É estruturalmente relacionado à linfotóxina- α (LT α , também chamada FNT β), tendo os mesmos receptores, FNTR1 e FNTR2. O FNTR1 é expresso exclusivamente em neurônios e está associado à maioria dos efeitos biológicos do FNT α , incluindo respostas inflamatórias e apoptose. Já o FNTR2 manifesta-se principalmente em macrófagos e monócitos no gânglio da raiz dorsal, estimulando a proliferação de linfócitos-T, fibroblastos e células matadoras naturais. O FNT α é um potente indutor de metabolismo muscular e caquexia, por estimular a lipólise e inibir a lipoproteína lipase. Outras ações do FNT α consistem em ativar a coagulação, estimular a expressão ou liberação de moléculas de adesão, PGE2, fator ativador de plaquetas, glicocorticóides e eicosanóides, e influenciar a apoptose celular (ANVISA, 2004). A ideia tradicional do microambiente pós-trauma revela que a migração de leucócitos associados à inflamação é responsável por secretar mediadores químicos que produzem dor. Entretanto, evidências atuais sugerem que a função da resposta inflamatória na geração de dor não é limitada apenas a efeitos produzidos pela migração de leucócitos. Desse modo, acredita-se que as citocinas pró-inflamatórias que participam do processo tóxico podem ter origem em células imunológicas, neuronais e gliais, tanto no sistema nervoso periférico quanto no central, e que essas moléculas podem desencadear efeitos em curto e longo prazo, com eventual hiperexcitabilidade crônica e alterações na expressão fenotípica dos nociceptores, processamento anormal dos sinais nócicos e exacerbação dos processos de dor. Esses efeitos são causados diretamente pelas citocinas ou por mediadores formados sob seu controle (DIAS *et al.* 2020).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Percebe-se que a resposta não controlada de citocinas e do sistema imune em geral desencadeia casos graves de síndrome respiratória aguda em pacientes com Covid-19. A interleucina 2, 6 e 7, do fator estimulador de colônias de granulócitos da proteína 10 induzível pelo interferon- γ , da proteína 1 monócito-quimiotática, da proteína inflamatória de macrófago 1- α e do fator de necrose tumoral- α são até o momento os parâmetros observados que se alteraram e explica a gravidade da resposta imunológica e inflamatória.

REFERÊNCIAS

MACHADO, P. R. L. *et.al.* Mecanismos de resposta imune às infecções. **Anais Brasileiros de Dermatologia**. Rio de Janeiro. V. 79 n. 6, dez. 2004.

CRUVINEL, W. M. *et al.* Sistema Imunitário – Parte I. Fundamentos da imunidade inata com ênfase nos mecanismos moleculares e celulares da resposta inflamatória. **Revista Brasileira de Reumatologia**. [s. l.] v. 50, n. 4, p.434-61, 2010.

CARDOSO, C. Entenda os riscos da resposta imunológica excessiva em casos de Covid-19. **Redação Secad Artmed**. [s. l.], jun. 2020.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária. ANVISA. **Principais Síndromes Infeciosas**. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/servicosauade/microbiologia/mod_1_2004.pdf. Acesso em: 31 ago. 2020.

OLIVEIRA, C. M. B. *et al.* Citocinas e dor. **Revista Brasileira de Anestesiologia**. Campinas. V. 61, n. 2, abr. 2011.

FORTE, W. C. N.; VARELLA, P. P. V. Citocinas: revisão. **Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia**. São Paulo. V. 24, n. 4, p.146-154. 2001.

DIAS, V. M. C. H. *et.al.* Testes sorológicos para COVID-19: Interpretação e aplicações práticas. **Diário Oficial da Associação Brasileira de Controle de Infecção e Epidemiologia Hospitalar P.**[s./] v.9, n. 2, p. 2-12, jun. 2020.