

Resposta imunológica dos tecidos respiratórios em pessoas afetadas pela COVID-19: Uma revisão integrativa

Respiratory tissue immune response in people affected by COVID-19: An integrative review

Recebido: 12/09/2022 | Revisado: 20/09/2022 | Aceitado: 22/09/2022 | Publicado: 24/09/2022

Mariana Acioly Cavalcanti de Albuquerque

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0870-1595>

Universidade Católica de Pernambuco, Brasil

E-mail: marianacioly4@gmail.com

Matheus Acioly Cavalcanti de Albuquerque

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4743-7379>

Faculdade Pernambucana de Saúde, Brasil

E-mail: Matheus.acioly@gmail.com

Marina Acioly Cavalcanti de Albuquerque

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0440-3451>

Faculdade Pernambucana de Saúde, Brasil

E-mail: marinaacioly@gmail.com

Vinicius José Paulino Vergetti

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6223-4983>

Faculdade Pernambucana de Saúde, Brasil

E-mail: vinicius.vergetti@hotmail.com

Jordy Silva de Carvalho

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9276-8927>

Universidade Católica de Pernambuco, Brasil

E-mail: jordycarvalho@hotmail.com

Arlene de Siqueira Mendes Costa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3130-6080>

Universidade Católica de Pernambuco, Brasil

E-mail: arlenesiqueira@outlook.com

Luiz Américo do Lago Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3120-7624>

Universidade Católica de Pernambuco, Brasil

E-mail: luiz_americo2009@hotmail.com

Klaus de Moraes Freire

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3839-0457>

Universidade Católica de Pernambuco, Brasil

E-mail: klausfreire@gmail.com

Nathália Vieira de Souza Eugênio

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0772-8937>

Universidade Católica de Pernambuco, Brasil

E-mail: nathaliavseug@gmail.com

Ruth Elen Gonçalves Sales da Silva Santos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2137-6974>

Universidade Católica de Pernambuco, Brasil

E-mail: ruthelengss@gmail.com

Vitor Mateus Rocha Bernardes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9331-1320>

Universidade Católica de Pernambuco, Brasil

E-mail: vitor mrb@hotmail.com

Bereneuza Tavares Ramos Valente Brasileiro

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5722-4668>

Universidade Católica de Pernambuco, Brasil

E-mail: bereneuza.brasileiro@unicap.br

Resumo

A pandemia do COVID-19 acabou por deixar diversas sequelas em muitas pessoas, sejam elas motoras, sensoriais e até psicológicas. No entanto, um problema gerado por essa pandemia foi também da diferenciação de alguns tecidos de algumas pessoas, sendo vistas durante e em alguns casos após a infecção por essa doença. A presente revisão propõe avaliar e destrinchar as mudanças imunológicas e diferenciação tissulares das pessoas infectadas pela COVID-19. Por ser um tema muito recente, não se tem ainda muitos estudos sobre o mesmo, além de não ser um tema tão abordado. Sendo assim, o presente estudo se trata de uma revisão sistemática, integrativa e qualitativa, avaliando artigos dos últimos 5 anos (2017-2022), realizou-se um levantamento na base de dados do PubMed. Percebe-se assim a inflamação de tecidos e uma

consequente diferenciação tecidual em alguns casos, podendo ser mais graves ou mais leves, dependendo de pessoa para pessoa.

Palavras-chave: Doenças Respiratórias; Tecidos; Imunidade.

Abstract

The pandemic of COVID-19 ended up leaving several sequelae in many people, whether motor, sensory, and even psychological. However, a problem generated by this pandemic was also of the differentiation of some people's tissues, being seen during and in some cases after infection by this disease. The present review proposes to evaluate and unravel the immunological changes and tissue differentiation of people infected with COVID-19. Because it is a very recent subject, there are not many studies about it yet, besides not being such a widely covered topic. Thus, this study is a systematic, integrative, and qualitative review, evaluating articles from the last 5 years (2017-2022), a survey was conducted in the PubMed database. The inflammation of tissues and a consequent tissue differentiation is perceived in some cases, which can be more severe or milder, depending on the individual.

Keywords: Respiratory tract diseases; Tissues; Immunity.

1. Introdução

No dia 30 de janeiro de 2020, a Organização Mundial de Saúde (OMS) declarou a pandemia da COVID-19 (do inglês Coronavirus Disease 2019) uma emergência de saúde global de uma nova doença disseminando em diversos países e afetando um grande número de pessoas levando todo o planeta a uma crise socioeconômica, política, cultural, ética, científica, sanitária e humanitária, testando a espécie humana em várias dimensões. (Lima NT et al, 2020). Ao todo, sete coronavírus humanos (HCoVs) já foram identificados: Alpha coronavírus 229E e NL63, Beta coronavírus OC43 e HKU1, SARS-CoV que causa a Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS), MERS-CoV que causa a Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS) e o novo coronavírus nCoV-2019 ou SARS-COV-2 que causa síndrome respiratória aguda grave (SRAG) ou a doença COVID-19 (Chan et al., 2013; Chan et al., 2015).

Essa doença viral infectocontagiosa, causada por SARS-CoV-2, da família Coronaviridae causa infecção respiratória não só em humanos, mas também animais como, aves, morcegos e camelos. Os primeiros casos descritos foram informados à OMS no dia 31 de dezembro de 2019, em Wuhan, na China, onde foram identificados casos de pneumonia causada por um agente desconhecido e reportados às autoridades de saúde (Brito et al, 2020; Fauci et al, 2020; Wit et al, 2020). Desde então, diversas pesquisas tiveram início com o intuito de compreender a sua mecânica biológica, sua transmissibilidade e seus possíveis efeitos no organismo humano.

O fenômeno pandêmico da COVID-19 levou menos de três meses para que, no início de 2020, mais de 210 países e territórios confirmassem contaminações com o novo coronavírus, casos da doença e mortes. Atualmente, no ano de 2022, mais de 5 milhões de pessoas no mundo faleceram pela Covid-10 (OMS) e um dos fatores principais para causar uma maior taxa de morbidade e mortalidade desses pacientes é por causa da resposta inflamatória excessiva, que tem a capacidade de gerar um maior número de citocinas circulantes, linfopenia profunda e infiltração substancial de células mononucleares nos pulmões e coração (Mehta et al., 2020; Xu et al., 2020).

O principal mecanismo de defesa que vai existir no contexto das infecções que vão afetar o ser humano vai ser a resposta imunológica. Essa defesa do corpo humano contra micro-organismos é mediada por respostas sequenciais denominadas imunidade inata e adaptativa (ABBAS, 2012). No caso de estímulos de agentes virais, a imunidade inata vai ser uma defesa essencialmente efetiva no primeiro momento da infecção é assistida pelos interferons tipo I, macrófagos e células NK. O mecanismo começa com os interferons produzidos por células infectadas por vírus que vão interagir com uma não infectada e consequentemente lhe proteger da infecção e inibir sua replicação viral, além de ativar macrófagos e células NK (células citotóxicas naturais) para destruição dos micro-organismos. Já a imunidade adaptativa tem a resposta produzida somente na presença de agente infeccioso e ocorre com a

ativação de células TCD8+ serão citotóxicas, bem como a ativação de TCD4+, que são importantes para produção de anticorpos (Machado et al., 2004).

É importante que haja um equilíbrio para obter efetividade contra o agente agressor, sem acabar lesando excessivamente o hospedeiro. Os quadros mais graves estão relacionados ao desequilíbrio imune e ativação exacerbada dos neutrófilos, sendo a linfopenia e a neutrofilia sinais de pior prognóstico em pacientes com COVID-19. Acredita-se que a neutrofilia seja uma importante fonte para formação excessiva de NET (do inglês Neutrophil Extracellular Traps), responsáveis por erradicar patógenos, porém, quando não reguladas adequadamente e produzidas em excesso, podem desencadear uma cascata de reações inflamatórias que gera destruição dos tecidos, trombose microvascular e danos permanentes no sistema respiratório, cardiovascular e renal (Sordi et al., 2020).

Desta forma, a COVID-19 vai ter uma virulência e patogenicidade altamente relacionadas com a associação viral da família de receptores NOD-like, que vai ser do domínio pryn contendo 3 inflamassomas. Tal associação vai causar e intensificar a inflamação patogênica responsável pela gravidade dos sintomas da COVID-19, essa vai ser a ativação do inflamassoma em macrófagos, células epiteliais e talvez até células endoteliais que vão liberar citocinas pró-inflamatórias, interleucina (IL)-1 β e IL-18 (Azkur et al., 2020; Shneider et al., 2020).

Com relação às características histológicas na fase inicial das infecções pulmonares por SARS-CoV, essa é comumente associada a dano alveolar difuso agudo, enquanto as fases posteriores da doença demonstram uma combinação de dano alveolar difuso e pneumonia aguda fibrinosa e em organização. Além disso, os achados patológicos incluem um leve aumento de linfócitos intersticiais e um aumento moderado de macrófagos alveolares com formação de membrana hialina. Ademais, havia pneumócitos ocasionais demonstrando alterações citopáticas virais, incluindo citomegalia com aumento nuclear e nucléolos proeminentes (Bradley, 2019; Nicholls et al., 2003).

Neste contexto, a presente revisão propõe destrinchar como é a resposta imunológica nos tecidos respiratórios em pessoas acometidas pela COVID-19, explorando seu mecanismo e entendendo o motivo pelo qual a infecção afeta de forma tão severa o organismo humano.

2. Metodologia

Por se tratar de uma revisão sistemática de literatura (RSL), a mesma foi realizada de acordo com Tranfield, Denyer e Smart (2003) e Denyer e Tranfield (2006).

Trata-se de uma revisão bibliográfica sistemática, do tipo integrativa e qualitativa da literatura, a qual se utilizou das seguintes etapas para a sua realização: (1) Elaboração da pergunta da pesquisa; (2) busca na literatura; (3) seleção dos artigos; (4) extração dos dados; (5) avaliação da qualidade metodológica; (6) síntese dos dados ou metanálise; (7) avaliação da qualidade das evidências; (8) redação e publicação dos resultados.

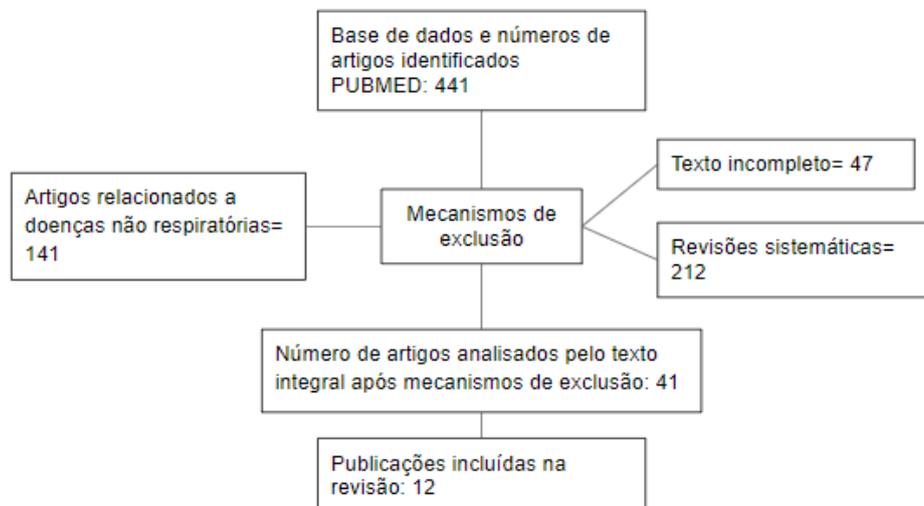
Para elaboração da pergunta norteadora deste estudo, utilizou-se a estratégia PICO, que é um anagrama para: população, intervenção, comparação e desfecho. Nesse sentido, o direcionamento deste estudo se apresentou da seguinte forma, acrônimo para P: pessoas afetadas pela COVID-19, I: resposta imunológica dos tecidos respiratórios, C: comparação tecidual de pessoas sem a COVID-19 e O: resultado da análise / outcome.

Dessa maneira, após um processo de fechamento operacional trazido pela estratégia PICO, chegou-se à seguinte pergunta norteadora e conseqüente abertura cognitiva para dar seguimento à revisão bibliográfica sistemática: “A inflamação causada pela COVID-19 modificou os tecidos respiratórios das pessoas afetadas?”.

Os artigos foram selecionados para leitura e análise dos estudos para inclusão. A busca foi realizada através das seguintes bases de dados: Biblioteca Virtual de Saúde (BVS) e National Library of Medicine (NIH). Foram utilizados os descritores em Ciências da Saúde (DeCS): COVID-19 AND tissue innate AND immune response. Os artigos selecionados e incluídos foram os que

se relacionavam diretamente ao tema, publicados entre 2020 e 2021, disponibilizados integralmente de forma gratuita e nos idiomas inglês e português. A pesquisa teve início em abril de 2022 e o fluxograma (Figura 1) mostra a estratégia de busca utilizada.

Figura 1. Fluxograma de demonstração da amostra final.



Fonte: Autores (2022).

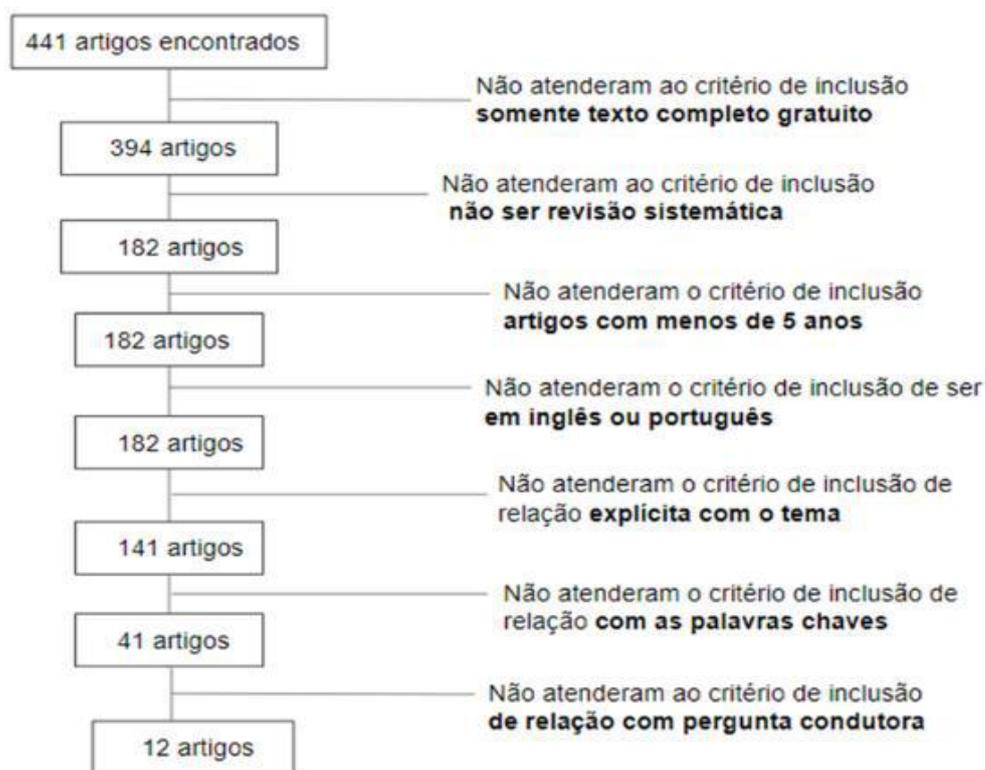
Em relação aos critérios de exclusão, não foram analisados: artigos de revisão sistemática, artigos com mais de 5 anos, artigos sem ser em inglês, espanhol e português, produções textuais incompletas, artigos relacionados com outras doenças sem ser respiratória ou que não falem sobre resposta imunológica e produções textuais pagas.

O presente estudo foi analisado a partir do instrumento adaptado do CASP (do inglês Critical Appraisal Skills Programme), que contempla 10 itens a serem pontuados, incluindo: (1) objetivo; (2) adequação do método; (3) apresentação dos procedimentos teórica metodológicos; (4) seleção adequada de amostra, (5) detalhamento da amostra; (6) relação entre pesquisadores e pesquisados; (7) respeito aos aspectos éticos; (8) rigor na análise dos dados; (9) propriedade para discutir os resultados e (10) contribuições e limitações da pesquisa. Ao final do instrumento, o estudo foi classificado em nível A de 6 a 10 pontos, significando possuir boa qualidade metodológica e viés reduzido; ou nível B de até 5 pontos, indicando qualidade metodológica satisfatória, porém com tendência a viés. Na presente revisão optou-se pela utilização dos artigos classificados no nível A.

3. Resultados

Na Pesquisa inicial foram evidenciados 441 artigos potencialmente relevantes e condizentes com o tema, desses, 47 não estavam disponibilizados como texto gratuito, sobrando assim 394 artigos. Desses, 282 artigos eram revisão sistemática e foram excluídos, sobrando 182 artigos que eram dos últimos 5 anos e estavam em inglês ou português. Desses 182, 41 artigos não tinham relação explícita com o tema, 100 não tinham relação com as palavras chaves utilizadas e 28 não tinham relação com a pergunta condutora, sendo assim qualificados 12 artigos (Figura 2). Dos artigos da amostra final, 2 artigos foram da China e os outros foram do Irã, Iraque, Itália, Bélgica, Turquia, França, Japão, Rússia, Reino Unido e Estados Unidos. Todos os artigos que foram incluídos no estudo obtiveram classificação “A” de acordo com o CASP (Quadro 1).

Figura 2. Fluxograma PRISMA de seleção dos estudos que constituíram a amostra.



Fonte: Autores (2022).

Quadro 1. Descrição sintetizada e níveis de evidência de cada estudo que compôs a revisão, segundo CASP adaptado. Recife - PE, 2022. (Continua)

Autor, ano	País de estudo	Desenho de estudo	Objetivos	Principais achados	Evidências (CASP) adaptado
Ascierto PA, Fu B, Wei H. 2021	Itália	Revisão	Contextualizar os resultados de publicações sobre a terapia Anti-IL-6 para COVID-19 sob a perspectiva da patologia hiperinflamatória dirigida por monócitos e por macrófagos.	Evidências sugerem que adicionar Anti-IL-6 aos corticosteróides para pacientes hipóxicos pode reduzir a mortalidade e o tempo de internamento no hospital.	A
Kavianpour, Maria <i>et al.</i> 2020	Irã	Revisão	Revisar descobertas recentes em pesquisas sobre imunomodulação baseada em células-tronco mesenquimais (MSC) em pacientes com COVID-19.	As MSCs podem secretar fatores que melhoram o microambiente pulmonar, inibem a ativação excessiva do sistema imunológico, promovem o reparo tecidual, rejuvenescem as células epiteliais alveolares, inibem a fibrose pulmonar, ou melhoram a função no tecido pulmonar danificado por causa da infecção pelo SARS-CoV-2.	A
Al-Kuraishy, Hayder M <i>et al.</i> 2022	Iraque	Revisão	Explorar o possível papel das armadilhas extracelulares de neutrófilos (NETs) na patogênese da infecção pelo SARS-CoV-2 e identificar as drogas direcionadas contra as NETs em pacientes com COVID-19.	A formação de NETs na infecção pelo SARS-CoV-2 está ligada a complicações críticas, incluindo a lesão pulmonar aguda e a síndrome do desconforto respiratório agudo, devido ao desenvolvimento de hiperinflamação, tempestade de citocinas e imunotrombose. Portanto, a farmacoterapia	A

				anti-NETs pode ser uma meta promissora no manejo de pacientes com Covid-19 grave. Outros estudos in vitro e in vivo e ensaios clínicos e estudos prospectivos são recomendados a este respeito.	
Li, Qing <i>et al.</i> 2022	China	Revisão	Revisar as várias mutações do SARS-Cov-2 e as manifestações da COVID-19 em evolução, juntamente com as alterações das respostas imunológicas com foco específico na resposta imunológica inata, armadilhas extracelulares de neutrófilos, imunidade humoral e imunidade celular.	A análise da mutação do Omicron e suas variantes BA.2 indicam que suas proteínas de pico carregam grandes quantidades de mutações muito mais do que a variante de preocupação anterior. Das mutações, D614G é uma mutação bem conhecida que confere maior infecciosidade por múltiplos mecanismos; acredita-se que as mutações em K417 e E484 da região RBD alteram a afinidade do pico de ECA2; demonstrou-se que a mutação N501Y alterou o tropismo do vírus ao dotar a transmissão de espécies cruzadas a ratos.	A
Buccioli, Giorgia <i>et al.</i> 2021	Bélgica	Revisão	Resumir o que se sabe sobre o curso e o resultado do COVID-19 em pacientes com diferentes erros inatos de imunidade (IEIs) e o que se pode aprender sobre os mecanismos imunológicos que têm a capacidade de conferir proteção ou predisposição a doenças graves.	Foi observado que o defeito imunológico subjacente não representa um fator de risco independente para COVID-19 grave, exceto para diagnóstico de imunodeficiência combinada (CID) - embora o número de pacientes seja pequeno - mas especialmente desordens de desregulação imunológica (síndrome poliendócrina auto-imune tipo 1) e defeitos imunológicos inatos que prejudicam as respostas de interferon tipo I. Porém, outros estudos são necessários para avaliar o papel dos anticorpos anti-interferon tipo I em coortes maiores de indivíduos com IEI e COVID-19 críticos.	A
Akzur, Ahmet Kurstar <i>et al.</i> 2020	Turquia	Revisão	Revisar de forma abrangente o conhecimento atual sobre as alterações imunológicas observadas na infecção por COVID-19.	A COVID-19 apresenta formas clínicas desde assintomáticas até casos leves, moderados e muito graves, e ainda há muitas incógnitas. A imunologia de todos esses casos é diferente e se torna mais complexa quando os pacientes evoluem para doença grave. A linfopenia e seu monitoramento são importantes e representam um mecanismo chave na patogênese e biomarcador de evolução da gravidade e um alvo para o tratamento. A alta carga viral durante a primeira infecção e a exposição repetida ao vírus, especialmente em profissionais de saúde, podem ser um fator importante de gravidade e devem ser rigorosamente evitadas. A melhor compreensão da patogênese da linfopenia, tempestade de citocinas e SDRA e novas maneiras de prevenir seu desenvolvimento serão as principais rotas para pesquisas futuras para evitar doenças graves	A

Melenotte, Cléa <i>et al.</i> 2020	França	Revisão	Discutir as respostas imunes inatas e cognatas subjacentes às reações imunes protetoras ou deletérias contra esses coronavírus patogênicos.	Foi observado o impacto crítico de respostas polifuncionais de células T CD4+ e CD8+, talvez reforçadas por IgM precoce e IgA e, posteriormente, respostas de IgG para combater o vírus e vencer a corrida contra sua replicação aberta nos pulmões. Além disso, embora pareça claro que as respostas dos linfócitos T podem conferir proteção eficaz e durável contra o SARS-CoV-2, o papel das respostas humorais ainda é indefinido. Por fim, observou-se que a taxa de mortalidade associada ao COVID19 é principalmente o resultado de uma imunopatologia desregulada em resposta ao vírus, e não a lesão de órgãos devido à própria replicação viral.	A
QU, Lihua <i>et al.</i> , 2021	China	Revisão	Resumir a regulação da ECA2 e as células hospedeiras do pulmão resistem à invasão do SARS-CoV-2 ativando a resposta da imunidade inata. Além de discutir a ECA2 como alvo terapêutico, fornecendo referência e esclarecimento para o tratamento clínico da COVID-19.	As respostas imunes celulares normais têm proteção importante contra SARS-CoV-2 em células hospedeiras pulmonares, mas respostas imunes superexcitadas podem induzir uma tempestade de citocina, levando à morte celular. Isso acabará por causar danos aos tecidos pulmonares e afetar a função respiratória normal do pulmão. Embora o SARS-CoV-2 e o SARS-CoV são altamente homólogos, existem características diferentes entre SARS-CoV-2, MERS-CoV, SARS-CoV, vírus Ebola e infecção pelo vírus influenza A H1N1. SARS-CoV-2 e SARS-CoV se ligam a ECA2 na membrana celular usando sua proteína spike. Isso medeia a entrada viral em células, e por outro lado, também pode destruir ACE2. Células imunológicas hiper-reativas podem gerar tempestades de citocinas, deteriorando vários órgãosfunções em todo o corpo. Portanto, bloqueando a ligação do pico ao ACE2 ou restaurando o equilíbrio de RAS e ACE2/Ang-(1-7)/MasR são alvos potenciais para o desenvolvimento de medicamentos, anticorpos e vacinas para o tratamento da COVID-19. Mais estudos sobre SARS-CoV e ACE2 são necessários para entender o mecanismo patológico do SARS-CoV-2.	A
HIGASHIKUNI, Yasutomi <i>et al.</i> ,	Japão	Revisão	A revisão traz a base patogênica da tromboinflamação e lesão	O ciclo vicioso de interação entre tromboinflamação e lesão endotelial pode	A

2021			<p>endotelial no COVID-19. Ainda, destaca as contribuições de respostas imunes desreguladas, hiperativação plaquetária e disfunção endotelial para a patogênese do COVID-19. Além disso, discute potenciais estratégias terapêuticas direcionadas a esses mecanismos.</p>	<p>contribuir para a gravidade da doença. A contribuição de cada mecanismo patogênico para o COVID-19 pode diferir entre os pacientes, dependendo de suas características de base e dos estágios de progressão da doença. De fato, fatores de risco cardiovascular pré-existentes aumentam a incidência de eventos tromboembólicos no COVID-19. A infecção por SARS-CoV-2 direta e indiretamente induz respostas imunes desreguladas, ativação plaquetária e disfunção endotelial, o que leva a uma taxa mais alta de eventos tromboembólicos em pacientes gravemente enfermos com COVID-19 do que naqueles sem SARS-CoV-2. Em comparação com SARS e MERS graves, as características clínicas e patológicas da COVID-19 grave incluem trombocitopenia mais leve, níveis mais altos de IL-6 e mais frequências de manifestações extrapulmonares e trombose microvascular difusa com NETosis. Ao contrário do SARS-CoV e do MERS-CoV, foi relatado que o SARS-CoV-2 se replica em títulos muito altos no trato respiratório superior de pacientes na fase pré-sintomática, o que leva a alta transmissibilidade de humano para humano.</p>	
Gusev, Evgenii <i>et al.</i> , 2022	Rússia	Revisão	<p>Consolidar os resultados da pesquisa sobre os mecanismos moleculares e as características de virulência e patogenicidade do agente causador da doença por coronavírus (COVID-19), síndrome respiratória aguda grave coronavírus 2 (SARS-CoV-2), e sua relevância para quatro estágios típicos no desenvolvimento de infecção viral aguda.</p>	<p>O SARS-CoV-2 tem um alto nível de variabilidade genética, um grande genoma e um grande proteoma, todos acompanhados por pronunciada polifuncionalidade de suas proteínas. Como resultado, o SARS-CoV-2 pode infectar células-alvo no trato respiratório superior, epitélio dos alvéolos (principalmente alveócitos tipo 2) e intestinos, após o contato inicial. O SARS-CoV-2 também inibe os efeitos protetores precoces dos IFNs tipo I e III e outros sistemas de defesa antivirais inatos. Além disso, o SARS-CoV-2 também causa a formação de simplastos de células infectadas e saudáveis e vesículas extracelulares contendo vírus, que o ajudam a contornar as barreiras biológicas do epitélio e se espalhar por todo o corpo. Como a proteína S do SARS-CoV-2 pode reconhecer não apenas o receptor principal (ECA2) e seus correceptores, mas também outros receptores (alternativos), o SARS-CoV-2 pode potencialmente infectar uma ampla variedade de células-alvo no organismo hospedeiro. tecidos.</p>	A
Burgoyne, Rachel Ann <i>et al.</i> 2021	Reino Unido	Revisão	<p>Resumir a literatura que demonstra que o dano epitelial desempenha um papel fundamental na desregulação</p>	<p>A revisão da literatura destaca uma crescente apreciação do papel do dano epitelial e dos DAMPs derivados do epitélio como</p>	A

			da resposta imune levando à destruição tecidual e remodelação anormal em várias doenças crônicas. Especificamente, destacamos o papel dos padrões moleculares associados ao dano derivado do epitélio (DAMPs) e a senescência na formação da resposta imune e avaliamos sua contribuição para as vias de sinalização inflamatórias e fibróticas no pulmão.	principais fatores subjacentes à patogênese de várias doenças pulmonares inflamatórias e fibróticas. Além disso, o crosstalk complexo entre células epiteliais danificadas/senescentes com vários tipos de células, incluindo células imunes e fibroblastos, mostrou moldar a resposta imune à lesão, levando ao reparo aberrante da ferida e impedindo a função do tecido.	
JIA, Hongpeng; NEPTUNE, Enid; CUI, Honggang, 2021	Estados Unidos	Revisão	Destacar os desafios fundamentais e translacionais em mover esforços de pesquisa para aplicações clínicas.	A enzima conversora da angiotensina 2(ECA2) é receptora do vírus e moduladora das respostas inflamatórias. O direcionamento da ECA2 é uma abordagem pouco explorada para a terapêutica COVID-19 e pode aproveitar novos caminhos para esta pandemia.	A

Fonte: Autores (2022)

4. Discussão

Esta é a sexta vez na história que a OMS declara este tipo de emergência de saúde pública de importância internacional. As outras foram, em 25 de abril de 2009 a pandemia de H1N1, em 05 de maio de 2014 a disseminação internacional de poliovírus, 08 agosto de 2014 o surto de Ebola na África Ocidental, 01 de fevereiro de 2016 o vírus zika e aumento de casos de microcefalia e outras malformações congênitas e no dia 18 maio de 2018 o surto de ebola na República Democrática do Congo.

Sabe-se que, até o presente momento em que este artigo é escrito, 6,3 milhões de pessoas foram vítimas letais desta pandemia da COVID-19 de uma nova cepa de coronavírus (Our World in Data). Levando-se em consideração a todas as consequências causadas por este vírus, crise sanitária, humanitária e todas as vidas perdidas, pesquisadores em todo o mundo buscam compreender a patogênese do vírus e seu comportamento dentro do organismo humano, com a finalidade de aprimorar o manejo da doença e evitar que mais óbitos ocorram, além de pacientes com sequelas pós-Covid.

Neste cenário, segundo estudo conduzido por Lotfi et al. (2021), ficou demonstrada a extrema importância de entender o papel das respostas imunes na patogênese desta doença e como o SARS-CoV-2 escapa das respostas imunes. Sabe-se que o papel do sistema imunológico é crucial para combater e defender o organismo humano contra infecções virais, incluindo o vírus. No entanto, respostas imunes desreguladas e hiper inflamatórias podem também ser potencialmente prejudiciais e levar à condições severamente críticas. Dessa forma, observa-se o surgimento de um problema desafiador, segundo Lotfi e seus colaboradores, pode-se dizer que altos níveis de citocinas inflamatórias, linfopenia e exaustão de células T CD8 + em pacientes críticos com COVID-19 fazem com que seu sistema imunológico seja gravemente danificado e se torne incompetente. Assim, o sistema imunológico danificado tenta compensar suas deficiências liberando grandes quantidades de citocinas e quimiocinas inflamatórias, o que poderia resultar no desenvolvimento de síndrome de dificuldade respiratória aguda e disfunção de múltiplos órgãos. Por outro lado, sabe-se, ainda, que a 2019-nCoV consegue evitar o sistema imunológico aplicando diversas estratégias. Notavelmente, através da interrupção das respostas imunes normais, o vírus causa um sistema imunológico comprometido e desenvolve respostas inflamatórias incontroláveis em casos graves e críticos de COVID-19. Diante destes achados, percebe-se que o sistema imunológico atua como uma faca de dois gumes no combate ao SARS-CoV-2.

Portanto, a partir dos estudos apresentados, há evidências segundo Gusev et al. (2022), que o SARS-CoV-2 apresenta um grau particularmente alto de variabilidade genética e isto devido ao seu grande genoma e tamanho do proteoma, bem como à

polifuncionalidade pronunciada de suas proteínas. Além disso, a alta variabilidade da proteína spike, em particular, influencia a possibilidade de invasão de muitos tipos diferentes de células, incluindo alveolócitos, não apenas através do receptor principal (Enzima Conversora da Angiotensina 2 - ECA2), mas também através de uma variedade de correceptores e receptores alternativos. Como resultado, os efeitos da proteína SARS-CoV-2 S nos receptores de reconhecimento de padrões (RRP) dos imunócitos (incluindo Receptores Toll-Like (TLR)), receptor de IL-17 e outras moléculas sensoriais podem ser disfuncionais para o sistema imunológico, resultando em danos nos tecidos e replicação viral em várias células.

5. Conclusão

A presente revisão destrincha os efeitos imunológicos e diferenciações teciduais nas pessoas infectadas pela COVID-19, avaliando como essa infecção afeta o sistema imunológico e causa dificuldades de recuperação após a infecção e atuação da doença. Dentre as questões avaliadas, pode-se perceber que essas respostas imunológicas e diferenciações eram ainda mais presentes quando se tinha uma maior infecção, podendo identificar situações como: tromboinflamação, lesões endoteliais, respostas imunes desreguladas e hiperatividade plaquetária.

O principal desafio enfrentado por muitos pesquisadores da área é que a presente pesquisa apresenta suas limitações, uma vez que a COVID-19 ainda se trata de um tema recente e ainda por não ter tantos estudos que falem diretamente sobre as diferenciações de tecidos, podendo causar certa escassez nos trabalhos realizados sobre a doença e vírus. Por sua escala global, a pandemia transformou o mundo em um grande laboratório em que diferentes processos estão sendo testados.

Desta forma, este estudo propõe que as futuras pesquisas sobre a COVID-19 sejam mais aprofundadas e que as mesmas busquem avaliar recortes mais específicos dos participantes, podendo investigar melhor quais impactos essas respostas imunológicas podem causar. Além de observar se ela só está relacionada a uma infecção maior, ou se há relação com a idade, sexo e fatores humorais, para que assim, seja possível ter um resultado mais detalhado e fidedigno do impacto da pandemia e possam ser feitas intervenções e soluções com a finalidade de minimizar tais problemas e reverter os prejuízos detectados.

Referências

- Ascierto, P. A., Fu, B., & Wei, H. (2021). IL-6 modulation for COVID-19: the right patients at the right time?. *Journal for immunotherapy of cancer*, 9(4), e002285. <https://doi.org/10.1136/jitc-2020-002285>
- Al-Kuraishy, H. M., Al-Gareeb, A. I., Al-Hussainy, H. A., Al-Harcen, N. A. H., Alexiou, A., & Batiha, G. E. S. (2022). Neutrophil Extracellular Traps (NETs) and Covid-19: A new frontiers for therapeutic modality. *International immunopharmacology*, 108516. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.108516>
- Azkar, A. K., Akdis, M., Azkur, D., Sokolowska, M., van de Veen, W., Brügggen, M. C., O'Mahony, L., Gao, Y., Nadeau, K., & Akdis, C. A. (2020). Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. *Allergy*, 75(7), 1564–1581. <https://doi.org/10.1111/all.14364>
- Bottino, E., & Ponce, A. A. (2022). Respuesta inmunitaria innata pulmonar en la infección por Sars-Cov-2 [Pulmonary innate immune response in Sars-cov-2 infection]. *Revista de la Facultad de Ciencias Medicas (Cordoba, Argentina)*, 79(1), 33–42. <https://doi.org/10.31053/1853.0605.v79.n1.30642>
- Bradley, B. T., & Bryan, A. (2019). Emerging respiratory infections: The infectious disease pathology of SARS, MERS, pandemic influenza, and Legionella. *Seminars in diagnostic pathology*, 36(3), 152–159. <https://doi.org/10.1053/j.semmp.2019.04.006>
- Brito, S. B. P., Braga, I. O., Cunha, C. C., Palácio, M. A. V., & Takenami, I. (2020). Pandemia da COVID-19: o maior desafio do século XXI. *Vigilância Sanitária em Debate: Sociedade, Ciência & Tecnologia*, 8(2), 54-63. <https://doi.org/10.22239/2317-269X.01531>
- Burgoyne, R. A., Fisher, A. J., & Borthwick, L. A. (2021). The role of epithelial damage in the pulmonary immune response. *Cells*, 10(10), 2763. <https://doi.org/10.3390/cells10102763>
- Chan, J. F., Lau, S. K., Para, K. K., Cheng, V. C., Woo, P. C., Yuen, K. Y. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus: Another Zoonotic Betacoronavirus Causing SARS-Like Disease. *Clin Microbiol Rev*. 2015 abr; 28 (2): 465-522.
- Chan, J. F., To, K. K., Tse, H., Jin, D. Y., Yuen, K. Y. Interspecies transmission and emergence of novel viruses: lessons from bats and birds. *Tendências Microbiol*. 2013 out; 21 (10): 544-55.
- De Wit, E., Van Doremalen, N., Falzarano, D., & Munster, V. J. (2016). SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nature Reviews Microbiology*, 14(8), 523-534. <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2016.81>

- Denyer, D., & Tranfield, D. (2006). Using qualitative research synthesis to build an actionable knowledge base. *Management Decision*, 44, 213-227. DOI: 10.1108/00251740610650201
- Fauci, A. S., Lane, H. C., & Redfield, R. R. (2020). Covid-19—navigating the uncharted. *New England Journal of Medicine*, 382(13), 1268-1269. <https://doi.org/10.1056/nejme2002387>
- Ferreira, J., de Mesquita, H., Aragão, D. M., & Bastos, C. (2021). O sistema imunológico e a autoimunidade. *Revista Científica Do UBM*, 20(39), 40-58. <https://doi.org/10.52397/rcubm.v20i39.950>
- Gusev, E., Sarapultsev, A., Solomatina, L., & Chereshev, V. (2022). SARS-CoV-2-Specific immune response and the pathogenesis of COVID-19. *International journal of molecular sciences*, 23(3), 1716. <https://doi.org/10.3390/ijms23031716>
- Higashikuni, Y., Liu, W., Obana, T., & Sata, M. (2021). Pathogenic basis of thromboinflammation and endothelial injury in COVID-19: Current findings and therapeutic implications. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(21), 12081. <https://doi.org/10.3390/ijms222112081>
- Jia, H., Neptune, E., & Cui, H. (2021). Targeting ACE2 for COVID-19 therapy: opportunities and challenges. *American journal of respiratory cell and molecular biology*, 64(4), 416-425. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2020-0322PS>
- Kavianpour, M., Saleh, M., & Verdi, J. (2020). The role of mesenchymal stromal cells in immune modulation of COVID-19: focus on cytokine storm. *Stem Cell Research & Therapy*, 11(1), 1-19. <https://doi.org/10.1186/s13287-020-01849-7>
- Lima, N. T., Buss, P. M., & Paes-Sousa, R. (2020). A pandemia de COVID-19: uma crise sanitária e humanitária. *Cadernos de Saúde Pública*, 36, e00177020. <https://doi.org/10.1590/0102-311X00177020>
- Mehta, P., McAuley, D. F., Brown, M., Sanchez, E., Tattersall, R. S., & Manson, J. J. (2020). COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The lancet*, 395(10229), 1033-1034. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)
- Melenotte, C., Silvin, A., Goubet, A. G., Lahmar, I., Dubuisson, A., Zumla, A., Raoult, D., Merad, M., Gachot, B., Hénon, C., Solary, E., Fontenay, M., André, F., Maeurer, M., Ippolito, G., Piacentini, M., Wang, F. S., Ginhoux, F., Marabelle, A., Kroemer, G., ... Zitvogel, L. (2020). Immune responses during COVID-19 infection. *Oncoimmunology*, 9(1), 1807836. <https://doi.org/10.1080/2162402X.2020.1807836>
- Merad, M., & Martin, J. C. (2020). Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages. *Nature reviews. Immunology*, 20(6), 355-362. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0331-4>
- Meyts, I., Bucciol, G., Quinti, I., Neven, B., Fischer, A., Seoane, E., ... & Tangye, S. G. (2021). Coronavirus disease 2019 in patients with inborn errors of immunity: an international study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 147(2), 520-531. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.09.010>
- Nicholls, J. M., Poon, L. L., Lee, K. C., Ng, W. F., Lai, S. T., Leung, C. Y., Chu, C. M., Hui, P. K., Mak, K. L., Lim, W., Yan, K. W., Chan, K. H., Tsang, N. C., Guan, Y., Yuen, K. Y., & Peiris, J. S. (2003). Lung pathology of fatal severe acute respiratory syndrome. *Lancet (London, England)*, 361(9371), 1773-1778. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(03\)13413-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(03)13413-7)
- Organização Pan-Americana de Saúde (2020). OMS declara emergência de saúde pública de importância internacional por surto de novo coronavírus. <https://www.paho.org/pt/news/30-1-2020-who-declares-public-health-emergency-novel-coronavirus>
- Qu, L., Chen, C., Yin, T., Fang, Q., Hong, Z., Zhou, R., Tang, H., & Dong, H. (2021). ACE2 and Innate Immunity in the Regulation of SARS-CoV-2-Induced Acute Lung Injury: A Review. *International journal of molecular sciences*, 22(21), 11483. <https://doi.org/10.3390/ijms222111483>
- Ricci, D., Etna, M. P., Rizzo, F., Sandini, S., Severa, M., & Coccia, E. M. (2021). Innate Immune Response to SARS-CoV-2 Infection: From Cells to Soluble Mediators. *International journal of molecular sciences*, 22(13), 7017. <https://doi.org/10.3390/ijms22137017>
- Silva de Sordi, L. H., Magalhães, I. S. O., Casselhas, D. A., & Andrade, M. C. (2020). O Papel da Imunidade Inata na COVID-19. *Revista Ciências Em Saúde*, 10(3), 5-8. <https://doi.org/10.21876/rcshci.v10i3.997>
- Tranfield, D., Denyer, D., & Smart, P. (2003). Towards a methodology for developing evidence-informed management knowledge by means of systematic review. *British Journal Management*, 14, 207-222. DOI: <https://doi.org/10.1111/1467-8551.00375>
- Xu, Z., Shi, L., Wang, Y., Zhang, J., Huang, L., Zhang, C., Liu, S., Zhao, P., Liu, H., Zhu, L., Tai, Y., Bai, C., Gao, T., Song, J., Xia, P., Dong, J., Zhao, J., & Wang, F. S. (2020). Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *The Lancet. Respiratory medicine*, 8(4), 420-422. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30076-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-X)
- World Health Organization (2020). International Health Regulations Emergency Committee on novel coronavirus in China. <https://www.who.int/news-room/events/detail/2020/01/30/default-calendar/international-health-regulations-emergency-committee-on-novel-coronavirus-in-china>