



SARS-CoV-2: Resposta imune e o panorama sobre os potenciais tratamentos para COVID-19

Anna Júlia Alves da Silva Campos¹, Lara Maia Duarte¹, Stela Firmino Soares Hostalácio¹, Bruno Cabral de Lima Oliveira²

ARTIGO DE REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

RESUMO

Objetivo: Analisar os aspectos imunopatológicos associados à infecção pelo SARS-CoV-2, além de discutir as potenciais ferramentas terapêuticas direcionadas aos componentes imunológicos.

Método: Trata-se de uma revisão bibliográfica, com buscas realizadas na base de dados PubMed. Foram definidos critérios de inclusão para artigos que investigassem diretamente a resposta imunológica e inflamatória à infecção pelo SARS-CoV-2, excluindo revisões, artigos em idiomas diferentes do inglês e aqueles não relacionados ao sistema imunológico ou à resposta inflamatória. Após uma busca inicial, 735 artigos foram identificados e submetidos a uma triagem com base nos critérios estabelecidos. Ao final, 65 artigos foram selecionados para a revisão final.

Resultados: O estudo revelou que os níveis de LDH e PCR diminuíram durante a hospitalização, enquanto a contagem de neutrófilos diminuiu nos pacientes críticos, indicando uma mudança na resposta imunológica. Diversas abordagens terapêuticas, como anticorpos monoclonais e células mesenquimais, foram exploradas para modular a resposta inflamatória, apesar das limitações logísticas e de disponibilidade. **Conclusão:** São necessários mais estudos para entender o comportamento do SARS-CoV-2 em pacientes graves e suas mutações, visando abordagens terapêuticas baseadas em evidências científicas.

Palavras-chave: SARS-CoV-2, Coronavírus, COVID-19 e immune response, immunity, immunological markers, inflammation, Inflammatory response.

SARS-CoV-2: Immune response and the overview of potential treatments for COVID-19 targeting the immune system

ABSTRACT

Objective: To analyze the immunopathological aspects associated with SARS-CoV-2 infection, in addition to discussing potential therapeutic tools targeting immunological components. **Method:** This is a bibliographic review, with searches carried out in the PubMed database. Inclusion criteria were defined for articles that directly investigated the immunological and inflammatory response to SARS-CoV-2 infection, excluding reviews, articles in languages other than English and those not related to the immune system or the inflammatory response. After an initial search, 735 articles were identified and subjected to screening based on the established criteria. In the end, 65 articles were selected for the final review. **Results:** The study revealed that LDH and CRP levels decreased during hospitalization, while neutrophil counts decreased in critically ill patients, leading to a change in the immunological response. Several therapeutic approaches, such as monoclonal antibodies and mesenchymal cells, have been explored to modulate the inflammatory response, despite logistical and availability limitations. **Conclusion:** More studies are needed to understand the behavior of SARS-CoV-2 in critically ill patients and its mutations, changes in therapeutic approaches based on scientific evidence.

Keywords: SARS-CoV-2, Coronavirus, COVID-19 and immune response, immunity, immunological markers, inflammation, inflammatory response.

Instituição afiliada – UNIVERSIDADE JOSÉ DO ROSÁRIO VELLANO – BELO HORIZONTE, MINAS GERAIS - BRASIL

Dados da publicação: Artigo recebido em 05 de Março e publicado em 25 de Abril de 2024.

DOI: <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n4p2256-2275>

Autor correspondente: Lara Maia Duarte lara.duarte@aluno.unifenas.br

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).





INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019 surgiram na cidade de Wuhan, na China, os primeiros casos de pneumonia severa com etiologia proveniente de um novo vírus da subfamília *Coronavirinae*. Devido aos casos severos causam pneumonia nos pacientes, o novo Coronavirus foi denominado SARS-CoV-2 (Coronavírus 2 causador da Síndrome Respiratória Aguda Grave). Além do mais, a doença causada pela infecção pelo SARS-CoV-2 foi denominada COVID-19. Posteriormente, a COVID-19 se demonstrou ser uma doença emergente altamente contagiosa e os casos foram sendo relatados em diferentes localidades do Mundo. Diante desse cenário, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou a pandemia na conferência de 11 de março de 2020 (1).

Os achados clínicos e laboratoriais dos pacientes com a COVID-19 demonstram que a severidade da doença está associada a aspectos imunológicos dos pacientes, onde o componente imune apresenta inflamação exacerbada com destruição tecidual que causa pneumonia severa (2). Sendo assim, atualmente há uma corrida para o desenvolvimento de uma vacina que seja segura e promova a proteção contra o vírus, além do desenvolvimento de um tratamento que seja eficiente para os casos severos da doença. Nesta revisão, descreveremos os principais aspectos imunopatológicos associados à infecção pelo SARS-CoV-2 e abordaremos os potenciais ferramentas terapêuticas objetivando componentes imunológicos.

METODOLOGIA

Foi realizada uma busca na base de dados PubMed utilizando os seguintes descritores e suas combinações: "SARS-CoV-2", "Coronavírus", "COVID-19" e "immune response", "immunity", "immunological markers", "inflammation", "Inflammatory response". Esses termos foram selecionados para abranger estudos relacionados à resposta imunológica e inflamatória associada à infecção pelo SARS-CoV-2. Os critérios de inclusão foram definidos como artigos que investigavam diretamente a resposta imunológica e inflamatória à infecção pelo SARS-CoV-2. Os critérios de exclusão incluíram: artigos de revisão; artigos em idiomas diferentes do inglês, devido às limitações de idioma da equipe de pesquisa; artigos que não estavam diretamente relacionados ao sistema imunológico ou à resposta inflamatória. Após a busca inicial,

foram identificados 735 artigos. Os artigos foram submetidos a uma triagem inicial, onde os títulos e resumos foram analisados de acordo com os critérios de inclusão e exclusão pré-definidos. Os artigos que atenderam aos critérios de inclusão foram selecionados para a revisão metofinal. Ao final do processo de seleção, um total de 65 artigos foram incluídos na revisão.

RESULTADOS

Virologia do SARS-CoV-2. O SARS-CoV-2 é um vírus envelopado de RNA de fita simples com polaridade positiva, o que permite seu material genético ser lido e replicado prontamente pela célula hospedeira. Existem diferentes proteínas virais importantes na estrutura do vírus, incluindo a proteína N do nucleocapsídeo e a proteína Spike (S). A interação entre o Coronavírus e a célula hospedeira ocorre através da ligação de sua proteína S com a Enzima Conversora de Angiotensina II (ACE2), altamente presente em células pulmonares, e auxiliada pela serinoprotease transmembrana (TMPRSS2), promovendo a internalização do vírus. O domínio RBD da proteína Spike demonstrou ter alta afinidade com subunidades da ACE2, sendo crucial para a internalização do vírus. Uma vez dentro da célula, a replicação das estruturas virais ocorre diretamente e milhares de cópias virais poderão ser criadas por tradução direta do RNA viral. (3).

Resposta imune inata, supressão antiviral e tempestade de citocinas. Após a infecção, a replicação ativa do SARS-CoV-2 causa destruição de células hospedeiras nas vias aéreas e ativação da enzima caspase-1, a qual participa da imunidade inata. Esta, por sua vez, irá ativar citocinas pró-inflamatórias como IL-1 beta e IL-18. Além do mais, o processo replicativo citopático do vírus provavelmente induz apoptose em células infectadas e liberação subsequente de padrões moleculares associados a dano (DAMPs), tais como ATP e oligômeros de ASC, e ao patógeno (PAMPs) como ácidos nucleicos virais. Com isso, receptores semelhantes a Toll (TLRs) 3, 7, 8 e 9 e inflamassomas NLRP3 iniciam cascata de ativação do NF-κB com liberação de citocinas pró-inflamatórias como IL-1b e IL-6 (4, 5). Por outro lado, SARS-CoV-2 parece modular negativamente a resposta antiviral através da inibição da transcrição gênica de Interferons Tipo I mediada pela proteína M do vírus. Essa combinação de eventos pró-inflamatórios e supressão antiviral

ocorre em casos severos e resulta em exacerbação da resposta inflamatória associada a tempestade de citocinas, necrose e destruição tecidual local (6).

Além do dano tecidual local, a tempestade de citocinas é outro mecanismo inflamatório importante, o qual causa efeitos sistêmicos importantes. Em pacientes graves, a tempestade de citocinas inflamatórias com predominância de IL-6 é observada juntamente com a presença de Proteína C Reativa. Além de IL-6 e Proteína C reativa, são observadas na tempestade moléculas como a pró-calcitonina e a IL-1. Portanto, a sintomatologia pode ser resultado da desregulação do sistema imunológico em vez de dano viral direto e esses fatores podem ser prognósticos de severidade nos pacientes com a COVID-19 (7). IL-1 e a IL-6 estimulam a expressão da hepcidina no fígado, reduzindo a biodisponibilidade do ferro ao diminuir sua absorção intestinal e ocultando-o na ferritina. Dessa forma, o ferro estará menos disponível em fluidos corporais e sua quantidade sérica estará diminuída nas infecções, mecanismo responsável por reduzir a quantidade de ferro para o patógeno (8).

Com a progressão da doença, a associação entre a tempestade de citocinas, sua consequente inflamação sistêmica, e ao potencial de ação direto do vírus, parece causar lesão endotelial suficiente para aumentar os riscos de Acidentes Vascular Cerebral Isquêmico (AVCi). Foi observado que esta lesão endotelial aumenta os níveis de trombina e diminui o de fibrinogênio, contribuindo para a hipercoagulabilidade. Além disso, os níveis elevados de dímero D nesses pacientes tem sido associado a um pior prognóstico. Assim, o estado de hipercoagulabilidade tem sido sugerido como mecanismo de derrame em pacientes com COVID grave, dado seu alto nível de dímero D. Entretanto, alguns pacientes analisados no presente estudo também apresentavam à admissão idade avançada e múltiplas comorbidades, fatores de risco para o desenvolvimento do AVC isquêmico. Dessa forma, faz-se necessário mais estudos a fim de estabelecer uma relação entre AVC e covid-19 (9). No entanto, devido à multifatorialidade do AVE, mais estudos são necessários para afirmar a relação de causalidade entre as doenças.

Parte do prognóstico negativo pode estar relacionado a administração de antibióticos com propriedades inflamatórias, como a liberação de interleucina 1 β (IL-1 β), IL-6 e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) por diferentes rotas. Essas indicações

medicamentosas parecem terem sido mais predominantes durante os primeiros meses de pandemia (10).

Já em crianças, Feldstein et. al (2020) indicaram em um estudo com 186 pacientes a associação da síndrome inflamatória multissistêmica com a COVID-19, sendo que em 70% das crianças analisadas com a síndrome inflamatória foram positivas para SARS-CoV-2 por PCR ou testaram positivo para anticorpos. Além do mais, 88% dessas crianças foram hospitalizadas e tiveram elevação de pelo menos quatro biomarcadores de inflamação (11). Essa síndrome multissistêmica, em crianças, apresentou-se clinicamente com manifestações dermatológicas, mucocutâneas e gastrointestinais, desta forma, foi muitas vezes associada a sintomatologia da Doença de Kawasaki. Dufort et. al (2020) relatou que a relação sintomatológica entre essas doenças esteve mais prevalente em crianças de 0 a 12 anos. Os casos relatados entre adultos existem, mas são raros. No entanto, devido à baixa testagem de crianças para COVID-19, essa correlação ainda exige mais estudos (12). Klocperk et. al (2020) descreveu o caso de uma garota de 8 anos diagnosticada com COVID-19, que não apresentou os critérios diagnósticos para a doença de Kawasaki. Nesse caso, a doença manifestou-se com desconforto abdominal e inflamação sistêmica, associados a algo semelhante a linfocitose hemofagocítica (HLH) e a síndrome de ativação macrofágica (MAS) (13).

Eosinopenia. Estudos demonstraram que a infecção pelo SARS-CoV-2 pode causar significativa diminuição da contagem de eosinófilos nos pacientes (14, 15). Em um estudo retrospectivo realizado em dois hospitais de Wuhan, Du e colaboradores observaram que em 85 casos fatais, a maioria teve o óbito associado com falha múltipla de órgãos e histórico de outras comorbidades. Achado importante, a eosinopenia ocorreu em 81.2% dos casos de morte, com a contagem abaixo dos níveis normais ($0.02-0.52 \times 10^9$ células/L) (16). Sendo assim, a eosinopenia pode indicar um prognóstico ruim para os pacientes com COVID-19.

Neutrocitose. Diferentemente de eosinófilos, parece que os neutrófilos aumentam após a infecção pelo SARS-CoV-2 nos casos severos. Achados demonstraram que o aumento na contagem absoluta de neutrófilos tem sido associada com pior prognóstico da doença (17, 18, 19). Além do mais, em pacientes foram observadas as redes extracelulares de neutrófilos (NETs), as quais são importantes para os neutrófilos controlarem infecções. Entretanto, estudos recentes indicaram a desregulação de NETs

em pacientes com COVID-19. Zuo et al demonstraram o aumento de mieloperoxidase-DNA (MPO-DNA) e histona H3 citrulinada (Cit-H3), os quais são marcadores para NETs, durante infecção pelo SARS-CoV2 (20). Uma vez que a desregulação de NETs pode estar associada com inflamação e trombose vascular em outros modelos, disfunção nesse sistema neutrofílico pode estar associada com a evolução grave da COVID-19 (21).

Apresentação de antígenos e estimulação de linfócitos. Uma vez estabelecida a infecção, células apresentadoras de antígenos, como as células dendríticas, iniciam o processamento de peptídeos virais. Epítomos virais são apresentados aos linfócitos T CD8 e T CD4 via moléculas de MHC tipo I e II, respectivamente. Estudos recentes têm demonstrado diferentes epítomos de células T e B provenientes de proteínas do Coronavírus, como a proteína Spike e N (22, 23, 24).

Linfócitos B específicos para a glicoproteína Spike. Geralmente são encontrados no sangue de pacientes cerca de 21 dias após o início dos sintomas. Foram encontrados dois tipos de anticorpos neutralizantes do vírus, um que se ligava externamente ao domínio RBD, e outro com interação direta ao domínio, sendo este último capaz de impedir a ligação ao receptor ECA2 e conseqüentemente se tornando mais potente. Quando essa ligação não é impedida, os pacientes podem evoluir ao óbito (25). Resultados como esses evidenciam a importância do domínio RBD para possíveis tratamentos e/ou vacinas, no entanto mais estudos são necessários.

Linfopenia. SARS-CoV-2 parece modular a viabilidade de linfócitos, tendo como principal consequência a linfopenia (26). Essa diminuição leucocitária foi observada principalmente nas células T e seus subtipos, parecendo ocorrer em grande maioria dos pacientes, especialmente em pacientes críticos. Da mesma forma, também foi verificado uma permanência da razão entre os linfócitos CD4/CD8 (8). Quin et al. revelaram diminuição significativa da contagem de linfócitos T, com supressão de células T de memória e Tregs em casos severos. Em outro estudo, Chen e colaboradores observaram em análise por citometria de fluxo de amostras de sangue periférico de pacientes que a redução da contagem de linfócitos TCD4 e CD8 foi acompanhada à sua hiperativação. Além do mais, o estudo relatou aumento da concentração de linfócitos Th17 com perfil altamente inflamatórios. Os achados sugerem que a hiperativação de células T e sua diminuição, possivelmente causada por uma extenuação/apoptose, são fatores importantes para a evolução de casos severos. Corroborando com isso, em pacientes



com SARS causada por outro tipo de coronavírus apresentam aumento de marcadores sanguíneos e intracelulares de apoptose, FAS ligante e caspase 3, respectivamente. Nesses pacientes, os níveis de caspase foram aumentados em linfócitos T CD4 e CD8 em fases agudas da infecção (28).

Potenciais tratamentos com objetivo de modulação imunológica contra SARS-CoV-2

- **Fármacos**

A severidade e a mortalidade da COVID-19 parecem ser mediadas não diretamente pela infecção, mas sim pela resposta inflamatória exacerbada do paciente promovendo diversos danos. Diante disso, o uso de imunomoduladores tem se mostrado uma terapêutica promissora. Um estudo randomizado duplo-cego analisou a eficácia do fármaco Piridostigmina, um inibidor da acetilcolinesterase, em adultos com infecção severa pelo SARS-CoV-2. Nesta classe de fármacos é sugerido haver com potencial efeito imunomodulatório em pacientes com síndrome da resposta inflamatória sistêmica severa. Assim, é possível que a Piridostigmina possa levar a diminuição na produção de citocinas pró- inflamatórias em pacientes com COVID-19 (29).

Ademais, um estudo com anakinra, um antagonista recombinante solúvel do receptor IL-1 que bloqueia IL-1a e IL-1b, o qual é comumente utilizado para o tratamento de artrite reumatóide, mostrou resultados promissores, pois seu uso associado ao receptor solúvel do ativador do plasminogênio da uroquinase (suPAR) demonstrou redução da Síndrome Respiratória Aguda e restaurou o equilíbrio anti-inflamatório. Além disso, também atua na diminuição da IL-6 circulante e assim amenizando a cascata inflamatória e o dano tecidual (30).

- **Anticorpos monoclonais**

Foi revelado recentemente que os níveis séricos de várias citocinas em pacientes com COVID-19 são patogênicos assim como nas doenças reumáticas. Desta forma, a terapêutica com o Tocilizumabe tem sido testada em diversos estudos (31). Dastan et al. reportaram o caso de uma mulher de 36 anos, sem comorbidades, com histórico de

tosse seca e febre há 3 dias. A paciente foi diagnosticada com pneumonia devido a COVID-19 e apresentou piora nos próximos dias dispneia, saturação de O₂ de 85%, tosse persistente e infiltração pulmonar. A administração de hidroxicloroquina, oseltamivir, lopinavir/ritonavir e interferon beta-1a não impediram a piora progressiva da paciente a qual seria candidata para intubação e ventilação mecânica. Entretanto, isso não aconteceu devido ao uso do Tocilizumabe como terapia de última chance. Após dois dias, a dispneia teve grande melhora, assim como a saturação de O₂ que atingiu 90% e a infiltração pulmonar que havia diminuído. Os níveis de IL-6 também haviam diminuído, pois o Tocilizumabe tem mostrado prevenir a ligação dela aos seus receptores, o que reduz sua atividade. Logo, o Tocilizumab poderia prolongar a sobrevivência entre os pacientes hospitalizados com COVID-19 (33).

Um estudo caso-controle demonstrou que o Canakinumab, um anticorpo monoclonal humano anti-IL-1b pareceu diminuir a necessidade de ventilação mecânica invasiva e melhorou os sintomas em pacientes com COVID-19. Pois, foi vista ação bloqueadora da tempestade de citocinas com consequente melhora clínica e prevenção da deterioração clínica para pneumonia, favorecendo a alta precoce (34).

- **Células mesenquimais**

Segundo Meng et al (2020), células tronco mesenquimais são células não derivadas da medula hematopoiética que possuem capacidade regenerativa, de diferenciação e de modulação do sistema imune. Além disso, elas também são conhecidas por suprimirem uma resposta inflamatória exacerbada, o principal mecanismo patológico da COVID-19. Desta forma, tem se observado que a infusão intravenosa dessas células derivadas do cordão umbilical, é segura e bem tolerada.

Em um relato de caso de Zhang et al; após o tratamento, houve um aumento do número de linfócitos, em contraposição a linfopenia observada em pacientes potencialmente graves, e diminuição de marcadores inflamatórios como IL-6, TNF-alfa e PCR (36).

Os possíveis efeitos do uso de células mesenquimais podem ser anti-inflamatórios, de reparo de tecido e *down regulation* de citocinas pró-inflamatórias associadas ao aumento de IL-10 e VEGF que podem promover o reparo do pulmão (37). Porém, ainda são necessários mais estudos para confirmar esses resultados



preliminares. No entanto, essa linha de tratamento tem se mostrado bastante promissora (36).

Além disso, um estudo de triagem clínica fase 1 demonstrou que a injeção de células-tronco mesenquimais em pacientes com COVID-19 é segura e bem tolerada, especialmente na fase inflamatória, já que eleva os níveis de SDF-1 e a expressão de CXCR4 em células-tronco mesenquimais e desempenha um papel importante no transplante de células em tecidos lesionados (38).

- **Plasma**

Em um estudo desenvolvido por Chenguang Shen e colaboradores, cinco pacientes graves foram tratados com plasma convalescente contendo IgG específico para SARS-CoV-2 obtido de cinco pacientes que já haviam se recuperado. Após a administração, foi observada a redução da temperatura corporal, redução do SOFA - *Sequential Organ Failure Assessment - score*, que avalia disfunção dos sistemas do corpo através de exames laboratoriais. Em adição, a ARDS (Síndrome de aflição respiratória aguda) foi resolvida em quatro dos cinco pacientes 12 dias após a transfusão, e três deles não precisavam mais de ventilação mecânica até duas semanas após o tratamento. Esses resultados são promissores, mas ainda restritos, serão necessários mais estudos acerca do assunto (39).

Hyoung, J et al (2020) reafirmam como a falta de tratamentos comprovadamente eficazes contra o COVID-19 tem sido um desafio importante no tratamento dos pacientes infectados. No entanto, reforçam que o uso de plasma convalescente pode ser bastante útil. A falta da difusão desse método, muitas vezes se dá pela dificuldade de se combinar pacientes e doadores, uma vez que a pouca experiência dos profissionais da saúde causa certo receio em transfusões de plasma com incompatibilidade do sistema ABO, mesmo não havendo contra indicações na literatura. Além disso, algumas sugestões são feitas para superação de obstáculos como distância e cronograma, dentre elas ressalta-se a criação de bancos de doação de plasma.

Por fim, ressalta-se como avanços nesse tipo de tratamento seriam eficazes não só contra a pandemia do COVID-19, mas também em quaisquer possíveis novas doenças infecciosas emergentes (40).

Um relato de caso apresentado por Díaz, F et al. (2021) apresentou como benéfico o uso de plasmaférese terapêutica (TPE) em crianças com Síndrome Inflamatória Multissistêmica em Crianças associada à infecção por SARS-CoV-2, visto que a TPE é uma técnica imunomoduladora que remove substâncias de alto peso molecular, incluindo citocinas inflamatórias e autoanticorpos, que restaura a homeostase do paciente (41).

- **CD24 solúvel**

Um ensaio clínico feito com CD24 solúvel e placebo visando discernir o impacto do seu uso na homeostase de pacientes com COVID-19. Concluiu-se então que seu uso atenua a resposta sistêmica de citocinas, impacta na dinâmica populacional de células imunes do sangue (linfócitos T e NK) e se relaciona com a normalização das moléculas CD4+ e T CD8+ no combate à uma infecção. Diante disso, pode mostrar-se como terapêutica eficaz pois reverte as marcas inflamatórias associadas ao COVID-19 grave (42).

- **Filtro Cytosob**

O *Cytosorbents* é um dispositivo de filtro aprovado na Europa e que está sendo usado como base experimental nos EUA para tratar pacientes em uma tempestade de citocinas, a qual temos visto com frequência nos casos graves de COVID-19. Ele foi bem sucedido no uso em pacientes com tempestade de citocinas com choque séptico, grave estado pró-inflamatório em condições pós-operatórias. Além disso, viu-se também melhora na hemodinâmica, incluindo pressão arterial e sobrevivência geral a curto prazo. O caso reportado por Sanyia Rizvi et al, foi de um paciente com 52 anos, homem e com histórico de diabetes que foi infectado pelo COVID-19 e apresentou sintomas respiratórios e hipóxia. Durante sua hospitalização, ele desenvolveu falha respiratória dependente de ventilação, injúria renal aguda e tempestade de citocinas, sendo selecionado para o uso do filtro de citocinas.

O paciente também recebeu hidroxicloroquina, azitromicina, sem resposta terapêutica, e no final da sua estadia no hospital, tocilizumabe IV e plasma convalescente. Diante disso, os autores acreditam que o uso do filtro Cytosorb não foi

uma terapia de cura, porém ele foi uma ponte para o paciente prevenir a morte iminente devido ao estado inflamatório grave, visto que ele ainda precisará de hemodiálise (43).

- **Líquido Amniótico Humano**

De acordo com Selzman et al (2021), a transmissão vertical de mulheres infectadas pelo vírus SARS-CoV-2 é incomum e não houve a detecção do vírus no líquido amniótico (hAF). Ainda, o estudo demonstrou que o hAF pode amenizar a inflamação e a fibrose causadas pela COVID-19. (44). Em outro estudo, foi utilizada uma vesícula biológica acelular derivada do líquido amniótico chamada Zofin para tratar uma paciente com COVID-19 (45). Os autores relataram que a paciente apresentava antes da intervenção terapêutica infiltrados bilaterais moderados. Após a introdução do Zofin, houve uma melhora progressiva do quadro da paciente, sendo observada diminuição de consolidações em ambos pulmões apenas 4 dias após o início da terapia. Os autores ainda relatam que 60 dias após a introdução do agente biológico, a radiografia já não foi solicitada e a paciente retornou ao trabalho (45). É importante ressaltar que o estudo apresenta limitação óbvia pelo número da amostra. Entretanto, o grupo de pesquisa realizou posteriormente um ensaio clínico com 8 pacientes apresentando sintomas médios a moderados de COVID-19, no qual os achados reforçam os resultados do estudo inicial. Foi observado que todos os sintomas da COVID-19, associado a melhora nos marcadores inflamatórios e radiográficos, foram resolvidos e os pacientes não apresentaram piora (46).

Possíveis dificuldades para implementação de tratamento com líquido amniótico e/ou seus derivados poderia ser a dificuldade em se obter quantidade suficiente de amostra, além de questões econômicas entre outras. Porém, os ensaios clínicos demonstram a possibilidade para um tratamento alternativo para COVID-19, ao menos em casos médios a moderados.

Diante disso, foi visto que ao comparar o PCR, LDH, linfócito e subtipos, contagem de neutrófilos e RNL (razão neutrófilo linfócito) de pacientes admitidos, os níveis de LDH e PCR mostraram-se significativamente mais elevados na admissão hospitalar e diminuíram na alta. Além disso, nos pacientes críticos, também foi



observado diminuição relativa dos neutrófilos no momento da alta comparado à admissão (47). Tais análises são importantes, pois permitem conhecer melhor a virulência do SARS-CoV-2.

Sabe-se que geralmente, ao entrar em contato com um novo agente infeccioso, Th0 incita a resposta imunológica pelo Th1, que tem como objetivo a defesa de microrganismos intracelulares e mediada por macrófagos e linfócitos T citotóxicos (Tc). Por razões ainda desconhecidas, talvez relacionadas a carga viral ou para colapsar a resposta do Th1 e Tc, o sistema imune é estimulado a criar uma resposta Th2 contra o SARS-CoV-2 em pacientes que necessitam de cuidados intensivos (48).

Os anticorpos monoclonais tem se mostrado uma terapêutica de grande impacto, visto que são medicamentos que ajudam a combater organismos invasores. Independente da causa, reumática ou infecciosa, seu mecanismo de ação ajuda a diminuir a tempestade de citocinas com consequente melhora clínica. No mesmo sentido, as células mesenquimais, as quais são conhecidas por suprimirem uma resposta inflamatória exacerbada, pode ser útil no paciente grave, sendo visto ser segura e bem tolerada do paciente COVID-19 positivo (38).

O uso de plasma convalescente, terapia antiga que funciona como soroterapia, apesar de eficaz, esbarra nas dificuldades de se combinar doadores. Ademais, a logística de recebimento devido a necessidade de armazenamento correto em bancos de doação de plasma, o torna difícil (40).

O uso do CD24 solúvel, apesar de pouco testado e pouco disponível, poderia reverter as marcas inflamatórias associadas à infecções graves (42). Assim como o filtro Cytosorb, o qual tem uso aprovado na Europa (43).

Por fim, foi visto que o líquido amniótico pode amenizar a inflamação e a fibrose causadas pelo SARS-CoV-2, tendo sido observada melhora clínica rápida da paciente a qual fez uso (45).

Todas as ferramentas terapêuticas descritas objetivam a modulação imunológica contra o vírus. Entretanto, os estudos mostram limitações visto que são pouco disponíveis no geral. Elas apresentam custo elevado e demandam alta tecnologia para que possam ser implantadas. Fora as dificuldades inerentes, apresentaram-se como bons tratamentos para pacientes graves, visando diminuir o dano da cascata inflamatória no doente acometido.



CONSIDERAÇÕES FINAIS

Estes parâmetros têm demonstrado como o SARS-CoV-2 têm se comportado em pacientes graves. Entretanto, ainda são necessários mais estudos a fim de se mapear melhor a atividade do vírus, assim como suas possíveis mutações, para uma abordagem direcionada e individualizada dos pacientes baseada em evidências científicas mundiais. Diante do impacto da pandemia de COVID-19, do qual houve o acometimento severo da economia e da saúde pública dos países, é de extrema relevância estudos que abordem os aspectos imunológicos do vírus com o intuito de gerar dados científicos para o melhor conhecimento deste.

REFERÊNCIAS

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, Zhao X, Huang B, Shi W, Lu R, Niu P, Zhan F, Ma X, Wang D, Xu W, Wu G, Gao GF, Tan W. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China. *N Engl J Med.* 2020 Feb 20;382(8):727-733.
2. Li G, Fan Y, Lai Y, Han T, Li Z, Zhou P, Pan P, Wang W, Hu D, Liu X, Zhang Q, Wu J. Coronavirus infections and immune responses. *J Med Virol.* 2020 Apr;92(4):424-432.
3. Azkur AK, Akdis M, Azkur D, Sokolowska M, van de Veen W, Brüggen 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.
4. Yang M. Cell Pyroptosis, a Potential Pathogenic Mechanism of 2019-nCoV Infection. *SSRN Journal.* 2020.
5. Conti P, Ronconi G, Caraffa A, Gallenga CE, Ross R, Frydas I, Kritas SK. 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. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2020 March-April;34(2):327-331.
6. Siu KL, Kok KH, Ng MJ, Poon VKM, Yuen KY, Zheng BJ, Jin DY. Severe acute respiratory syndrome coronavirus M protein inhibits type I interferon production by impeding the formation of TRAF3.TANK.TBK1/IKKepsilon complex. *J Biol Chem.* 2009 Jun 12;284(24):16202-16209.



7. Liu F, Li L, Xu M, Wu J, Luo D, Zhu Y, Li B, Song X, Zhou X. Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. *J Clin Virol.* 2020 Jun;127:104370.
8. Bolondi G, Russo E, Gamberini E, Circelli A, Meca MCC, Brogi E, Viola L, Bissoni L, Poletti V, Agnoletti V. Iron metabolism and lymphocyte characterisation during Covid-19 infection in ICU patients: an observational cohort study. *World J Emerg Surg.* 2020 Jun 30;15(1):41.
9. Barrios-López JM, Rego-García I, Muñoz Martínez C, Romero-Fábrega JC, Rivero Rodríguez M, Ruiz Giménez JA, Escamilla-Sevilla F, Mínguez-Castellanos A, Fernández Pérez MD. Ischaemic stroke and SARS-CoV-2 infection: A causal or incidental association? *Neurologia (Engl Ed).* 2020 Jun;35(5):295-302.
10. Hantoushzadeh S, Norooznehad AH. Possible Cause of Inflammatory Storm and Septic Shock in Patients Diagnosed with (COVID-19). *Arch Med Res.* 2020 May;51(4):347-348.
11. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, Collins JP, Newhams MM, Son MBF, Newburger JW, Kleinman LC, Heidemann SM, Martin AA, Singh AR, Li S, Tarquinio KM, Jaggi P, Oster ME, Zackai SP, Gillen J, Ratner AJ, Walsh RF, Fitzgerald JC, Keenaghan MA, Alharash H, Doymaz S, Clouser KN, Giuliano JS Jr, Gupta A, Parker RM, Maddux AB, Havalad V, Ramsingh S, Bukulmez H, Bradford TT, Smith LS, Tenforde MW, Carroll CL, Riggs BJ, Gertz SJ, Daube A, Lansell A, Coronado Munoz A, Hobbs CV, Marohn KL, Halasa NB, Patel MM, Randolph AG; Overcoming COVID-19 Investigators; CDC COVID-19 Response Team. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *N Engl J Med.* 2020 Jul 23;383(4):334-346.
12. Dufort EM, Koumans EH, Chow EJ, Rosenthal EM, Muse A, Rowlands J, Barranco MA, Maxted AM, Rosenberg ES, Easton D, Udo T, Kumar J, Pulver W, Smith L, Hutton B, Blog D, Zucker H; New York State and Centers for Disease Control and Prevention Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Investigation Team. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in New York State. *N Engl J Med.* 2020 Jul 23;383(4):347-358.
13. Klocperk A, Parackova Z, Dissou J, Malcova H, Pavlicek P, Vymazal T, Dolezalova P, Sediva A. Case Report: Systemic Inflammatory Response and Fast Recovery in a Pediatric Patient With COVID-19. *Front Immunol.* 2020 Jul 3;11:1665.
14. Zhang JJ, Dong X, Cao YY, Yuan YD, Yang YB, Yan YQ, Akdis CA, Gao YD. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy.* 2020 Jul;75(7):1730-1741.
15. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, Xie C, Ma K, Shang K, Wang W, Tian DS. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* 2020 Jul 28;71(15):762-768.



16. Du Y, Tu L, Zhu P, Mu M, Wang R, Yang P, Wang X, Hu C, Ping R, Hu P, Li T, Cao F, Chang C, Hu Q, Jin Y, Xu G. Clinical Features of 85 Fatal Cases of COVID-19 from Wuhan. A Retrospective Observational Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020 Jun 1;201(11):1372-1379.
17. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020 Feb 15;395(10223):497-506.
18. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J, Wang Y, Song B, Gu X, Guan L, Wei Y, Li H, Wu X, Xu J, Tu S, Zhang Y, Chen H, Cao B. Clinical course and risk factors for mortality of adult in-patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020 Mar 28;395(10229):1054-1062.
19. Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H, Wang T, Zhang X, Chen H, Yu H, Zhang X, Zhang M, Wu S, Song J, Chen T, Han M, Li S, Luo X, Zhao J, Ning Q. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest.* 2020 May 1;130(5):2620-2629.
20. Zuo Y, Yalavarthi S, Shi H, Gockman K, Zuo M, Madison JA, Blair C, Weber A, Barnes BJ, Egeblad M, Woods RJ, Kanthi Y, Knight JS. Neutrophil extracellular traps in COVID-19. *JCI Insight.* 2020 Jun 4;5(11):e138999.
21. Porto BN, Stein RT. Neutrophil Extracellular Traps in Pulmonary Diseases: Too Much of a Good Thing? *Front Immunol.* 2016 Aug 15;7:311.
22. Liu J, Wu P, Gao F, Qi J, Kawana-Tachikawa A, Xie J, Vavricka CJ, Iwamoto A, Li T, Gao GF. Novel immunodominant peptide presentation strategy: a featured HLA-A*2402-restricted cytotoxic T-lymphocyte epitope stabilized by intrachain hydrogen bonds from severe acute respiratory syndrome coronavirus nucleocapsid protein. *J Virol.* 2010 Nov;84(22):11849-57.
23. Nguyen A, David JK, Maden SK, Wood MA, Weeder BR, Nellore A, Thompson RF. Human Leukocyte Antigen Susceptibility Map for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2. *J Virol.* 2020 Jun 16;94(13):e00510-20.
24. Poh CM, Carissimo G, Wang B, Amrun SN, Lee CYP, Chee RSL, Fong SW, Yeo NKW, Lee WH, Torres-Ruesta A, Leo YS, Chen MIC, Tan SY, Chai LYA, Kalimuddin S, Kheng SSG, Thien SY, Young BE, Lye DC, Hanson BJ, Wang CI, Renia L, Ng LFP. Two linear epitopes on the SARS-CoV-2 spike protein that elicit neutralising antibodies in COVID-19 patients. *Nat Commun* 11, 2806 (2020).
25. Seydoux E, Homad LJ, MacCamy AJ, Parks KR, Hurlburt NK, Jennewein MF, Akins NR, Stuart AB, Wan YH, Feng J, Whaley RE, Singh S, Boeckh M, Cohen KW, McElrath MJ, Englund JA,



- Chu HY, Pancera M, McGuire AT, Stamatatos L. Analysis of a SARS-CoV-2-Infected Individual Reveals Development of Potent Neutralizing Antibodies with Limited Somatic Mutation. *Immunity*. 2020 Jul 14;53(1):98-105.e5.
26. Xie L, Wu Q, Lin Q, Liu X, Lin W, Hao S, Hu W, Xiang G, Lu H, Li S. Dysfunction of adaptive immunity is related to severity of COVID-19: a retrospective study. *Ther Adv Respir Dis*. 2020 Jan-Dec;14: 1–15.
27. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, Xie C, Ma K, Shang K, Wang W, Tian DS. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 2020 Jul 28;71(15):762-768.
28. Chen RF, Chang JC, Yeh WT, Lee CH, Liu JW, Eng HL, Yang KD. Role of vascular cell adhesion molecules and leukocyte apoptosis in the lymphopenia and thrombocytopenia of patients with severe acute respiratory syndrome (SARS). *Microbes Infect*. 2006 Jan;8(1):122-7.
29. Frago-so-Saavedra S, Iruegas-Nunez DA, Quintero-Villegas A, García-González HB, Nuñez I, Carbajal-Morelos SL, Audelo-Cruz BM, Arias-Martínez S, Caro-Vega Y, Calva JJ, Luqueño-Martínez V, González-Duarte A, Crabtree-Ramírez B, Crispín JC, Sierra-Madero J, Belaunzarán-Zamudio PF, Valdés-Ferrer SI. A parallel-group, multicenter randomized, double-blinded, placebo-controlled, phase 2/3, clinical trial to test the efficacy of pyridostigmine bromide at low doses to reduce mortality or invasive mechanical ventilation in adults with severe SARS-CoV-2 infection: the Pyridostigmine In Severe COVID-19 (PISCO) trial protocol. *BMC Infect Dis*. 2020 Oct 16;20(1):765.
30. Kyriazopoulou E, Panagopoulos P, Metallidis S, Dalekos GN, Poulakou G, Gatselis N, Karakike E, Saridaki M, Loli G, Stefos A, Prasianaki D, Georgiadou S, Tsachouridou O, Petrakis V, Tsiakos K, Kosmidou M, Lygoura V, Dareioti M, Milionis H, Papanikolaou IC, Akinosoglou K, Myrodiá DM, Gravvani A, Stamou A, Gkavogianni T, Katrini K, Marantos T, Trontzas IP, Syrigos K, Chatzis L, Chatzis S, Vechlidis N, Avgoustou C, Chalvatzis S, Kyprianou M, van der Meer JW, Eugen-Olsen J, Netea MG, Giamarellos-Bourboulis EJ. An open label trial of anakinra to prevent respiratory failure in COVID-19. *Elife*. 2021 Mar 8;10:e66125.
31. Cai S, Sun W, Li M, Dong L. A complex COVID-19 case with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab. *Clin Rheumatol*. 2020 Sep;39(9):2797-2802.
32. Dastan F, Nadji SA, Saffaei A, Tabarsi P. Tocilizumab administration in a refractory case of COVID-19. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;56(2):106043-106044
33. Tian J, Zhang M, Jin M, Zhang F, Chu Q, Wang X, Chen C, Yue H, Zhang L, Du R, Zhao D, Zeng Z, Zhao Y, Liu K, Wang M, Hu K, Miao X, Zhang H. Repurposed Tocilizumab in Patients with Severe COVID-19. *J Immunol*. 2021 Feb 1;206(3):599-606.



34. Generali D, Bosio G, Malberti F, Cuzzoli A, Testa S, Romanini L, Fioravanti A, Morandini A, Pianta L, Giannotti G, Viola EM, Giorgi-Pierfranceschi M, Foramitti M, Tira RA, Zangrandi I, Chiodelli G, Machiavelli A, Cappelletti MR, Giossi A, De Giuli V, Costanzi C, Campana C, Bernocchi O, Sirico M, Zoncada A, Molteni A, Venturini S, Giudici F, Scaltriti M, Pan A. Canakinumab as treatment for COVID-19-related pneumonia: A prospective case-control study. *Int J Infect Dis.* 2021 Mar;104:433-440.
35. Meng F, Xu R, Wang S, Xu Z, Zhang C, Li Y, Yang T, Shi L, Fu J, Jiang T, Huang L, Zhao P, Yuan X, Fan X, Zhang JY, Song J, Zhang D, Jiao Y, Liu L, Zhou C, Maeurer M, Zumla A, Shi M, Wang FS. Human umbilical cord-derived mesenchymal stem cell therapy in patients with COVID-19: a phase 1 clinical trial. *Signal Transduct Target Ther.* 2020 Aug 27;5(1):172.
36. Zhang Y, Ding J, Ren, S, Wang W, Yang Y, Li S, Meng M, Wu T, Liu D, Tian H, Chen S, Zhou C. Intravenous infusion of human umbilical cord Wharton's jelly-derived mesenchymal stem cells as a potential treatment for patients with COVID-19 pneumonia. *Stem Cell Res Ther.* 2020 May. 11, 207.
37. Liang B, Chen J, Li T, Wu H, Yang W, Li Y, Li J, Yu C, Nie F, Ma Z, Yang M, Xiao M, Nie P, Gao Y, Qian C, Hu M. Clinical remission of a critically ill COVID-19 patient treated by human umbilical cord mesenchymal stem cells: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2020 Jul 31;99(31):e21429.
38. Saleh M, Vaezi AA, Aliannejad R, Sohrabpour AA, Kiaei SZF, Shadnoush M, Siavashi V, Aghaghazvini L, Khoundabi B, Abdoli S, Chahardouli B, Seyhoun I, Alijani N, Verdi J. Cell therapy in patients with COVID-19 using Wharton's jelly mesenchymal stem cells: a phase 1 clinical trial. *Stem Cell Res Ther.* 2021 Jul 16;12(1):410.
39. Shen C, Wang Z, Zhao F, Yang Y, Li J, Yuan J, Wang F, Li D, Yang M, Xing L, Wei J, Xiao H, Yang Y, Qu J, Qing L, Chen L, Xu Z, Peng L, Li Y, Zheng H, Chen F, Huang K, Jiang Y, Liu D, Zhang Z, Liu Y, Liu L. Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma. *JAMA.* 2020 Apr 28;323(16):1582-1589.
40. Im JH, Nahm CH, Baek JH, Kwon HY, Lee JS. Convalescent Plasma Therapy in Coronavirus Disease 2019: a Case Report and Suggestions to Overcome Obstacles. *J Korean Med Sci.* 2020 Jul 6;35(26):e239.
41. Díaz F, Cores C, Atenas O, Rodríguez N, Bustos R, Cruces P. Rationale of Therapeutic Plasma Exchange as Rescue Immunomodulatory Treatment for MIS-C With Multiorgan Failure. *Pediatr Infect Dis J.* 2021 Jul 1;40(7):e259-e262.
42. Song NJ, Allen C, Vilgelm AE, Riesenber BP, Weller KP, Reynolds K, Chakravarthy KB, Kumar A, Khatiwada A, Sun Z, Ma A, Chang Y, Yusuf M, Li A, Zeng C, Evans JP, Bucci D, Gunasena M, Xu M, Liyanage NPM, Bolyard C, Velegraki M, Liu SL, Ma Q, Devenport M, Liu Y, Zheng P,



- Malvestutto CD, Chung D, Li Z. Treatment with soluble CD24 attenuates COVID-19-associated systemic immunopathology. *J Hematol Oncol.* 2022 Jan 10;15(1):5.
43. Rizvi S, Danic M, Silver M, LaBond V. Cytosorb filter: An adjunct for survival in the COVID-19 patient in cytokine storm? a case report. *Heart Lung.* 2021 Jan-Feb;50(1):44-50.
44. Selzman CH, Tonna JE, Pierce J, Vargas C, Skidmore C, Lewis G, Hatton ND, Phillips JD. A pilot trial of human amniotic fluid for the treatment of COVID-19. *BMC Res Notes.* 2021 Jan 22;14(1):32.
45. Mitrani MI, Bellio MA, Meglin A, Khan A, Xu X, Haskell G, Arango A, Shapiro GC. Treatment of a COVID-19 long hauler with an amniotic fluid-derived extracellular vesicle biologic. *Respir Med Case Rep.* 2021;34:101502.
46. Bellio MA, Bennett C, Arango A, Khan A, Xu X, Barrera C, Friedewald V, Mitrani MI. Proof-of-concept trial of an amniotic fluid-derived extracellular vesicle biologic for treating high risk patients with mild-to-moderate acute COVID-19 infection. *Biomater. Biosyst.* 2021; 4, 100031.
47. Xie L, Wu Q, Lin Q, Liu X, Lin W, Hao S, Hu W, Xiang G, Lu H, Li S. Dysfunction of adaptive immunity is related to severity of COVID-19: a retrospective study. *Ther Adv Respir Dis.* 2020 Jan-Dec;14:1-15.
48. Roncati L, Ligabue G, Fabbiani L, Malagoli C, Gallo G, Lusenti B, Nasillo V, Manenti A, Maiorana A. Type 3 hypersensitivity in COVID-19 vasculitis. *Clin Immunol.* 2020 Aug;217:108487.