

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA**

RESPOSTA IMUNE AO SARS-CoV-2: UMA REVISÃO

Douglas Pastelletto Carmona

PORTO ALEGRE

2021/1

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA**

RESPOSTA IMUNE AO SARS-CoV-2: UMA REVISÃO

Autor: Douglas Pastelletto Carmona

**Trabalho apresentado à Faculdade de
Veterinária como requisito parcial para a
obtenção da graduação em Medicina
Veterinária**

Orientadora: Ana Paula Ravazzolo

PORTO ALEGRE

2021/1

CIP - Catalogação na Publicação

Carmona, Douglas
RESPOSTA IMUNE AO SARS-CoV-2: UMA REVISÃO / Douglas
Carmona. -- 2021.
37 f.
Orientador: Ana Paula Ravazzolo.

Trabalho de conclusão de curso (Graduação) --
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade
de Veterinária, Curso de Medicina Veterinária, Porto
Alegre, BR-RS, 2021.

1. Resposta Imune. 2. SARS-CoV-2. 3. Coronavírus.
4. COVID-19. I. Ravazzolo, Ana Paula, orient. II.
Título.

Douglas Pastelletto Carmona

RESPOSTA IMUNE AO SARS-CoV-2: UMA REVISÃO

Aprovado em 25 NOV 2021

APROVADO POR:

Prof. Dra. Ana Paula Ravazzolo

Orientadora e Presidente da Comissão

Prof. Dr. Cláudio Wageck Canal

Membro da Comissão

Prof. Dr. Matheus Nunes Weber

Membro da Comissão

AGRADECIMENTOS

Quero começar agradecendo à minha família, mãe você é o maior exemplo de lealdade que eu poderia ter tido, nunca mediu esforços para ajudar toda a família e sempre se dedicou para poder me proporcionar a melhor educação possível. Tia Sandra, muito obrigado por ter dedicado tantos anos da tua vida para ajudar a me criar e ensinar com tanto carinho e dedicação, amo vocês duas incondicionalmente. À minha avó Ilda (*in memoriam*) pelo amor e carinho que sempre me deu e por ser um exemplo de honestidade e simplicidade.

Gostaria também de agradecer à minha namorada Tarsila pelo companheirismo e incentivo durante toda minha jornada acadêmica, estendendo os agradecimentos a sua família que sempre me acolheu bem.

Aos meus amigos que sempre me acompanharam e apoiaram, em especial aos que fizeram o dia a dia da universidade mais aprazível. E por fim, mas não menos importante, aos professores que fizeram parte da minha formação acadêmica, desde os professores dos primeiros anos de colégio aos docentes da Faculdade de Veterinária.

À todos meus mais sinceros agradecimentos.

RESUMO

O coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2) é um betacoronavírus zoonótico que foi identificado com sendo a causa de um surto de pneumonia viral severa, em dezembro de 2019, na China. Menos de quatro meses depois, a Organização Mundial da Saúde (OMS) decretou a pandemia de COVID-19, a qual se tornou a maior emergência sanitária do século XXI. O quadro clínico é variado, podendo ainda o indivíduo acometido permanecer assintomático. O curso da doença se modela à resposta imune do hospedeiro, estando os casos mais graves relacionados a uma resposta inflamatória exacerbada que causa danos teciduais, principalmente associados ao trato respiratório. Essa resposta inflamatória ocorre devido à produção desregulada de citocinas, ocasionada pelos mecanismos de escape viral que comprometem a resposta imune inata. A vacinação tem demonstrado ser eficaz no controle da doença, comprovando a importância de uma adequada resposta imune do hospedeiro para o controle da replicação viral. A compreensão da resposta imune e sua influência no desenvolvimento da doença são fundamentais para o combate à enfermidade. Esta revisão abordará a resposta imune ao SARS-CoV-2, abrangendo aspectos relacionados à proteção, aos mecanismos de escape viral e aos casos graves da doença.

Palavras-chave: SARS-CoV-2. COVID-19. Resposta imune. Coronavírus.

ABSTRACT

Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) is a zoonotic betacoronavirus that was identified as being the cause of a severe viral pneumonia outbreak in December 2019 in China. Less than 4 months later, the World Health Organization (WHO) declared the COVID-19 pandemic, which has become the biggest health emergency of the 21st century. The clinical condition varies, and the affected individual can also remain asymptomatic. The course of the disease is shaped by the host immune response, with the most severe cases being related to an exacerbated inflammatory response that causes tissue damage, mainly to the respiratory tract. This inflammatory response occurs due to a deregulate production of cytokines, caused by viral escape mechanisms that compromise the innate immune response. The vaccination has been shown to be effective to control the disease, confirming the importance of an adequate host immune response to control viral replication. This review will approach the immune response to SARS-CoV-2, regarding aspects related to protection, viral escape mechanisms and to severe cases of the disease.

Keywords: *SARS-CoV-2. COVID-19. Immune response. Coronavirus.*

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Imagem de microscopia eletrônica de partículas de SARS-CoV-2 em cultivo celular.....	17
---	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Variantes do SARS-CoV-2.....	20
Tabela 2 – Vacinas desenvolvidas para COVID-19.....	22

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Ac	Anticorpo
ACE2	<i>Angiotensin Converting Enzyme</i> (Enzima Conversora de Angiotensina)
APCs	<i>Antigen Presenting Cells</i> (Células Apresentadoras de Antígenos)
BCRs	<i>B Cell Receptors</i> (Receptores dos Linfócitos B)
CoV	Coronavírus
COVID-19	<i>Coronavirus Disease 2019</i> (Doença causada por Coronavírus)
CTD	<i>C Terminal Domain</i> (Domínio C Terminal)
DC	<i>Dendritic Cell</i> (Célula Dendrítica)
FCS	<i>Furin Cleavage Site</i> (sítio de clivagem por furina)
FP	<i>Fusion Peptide</i> (peptídeo de fusão)
HCoVs	<i>Human Coronaviruses</i> (coronavírus de seres humanos)
ICTV	<i>International Committee on Taxonomy of Viruses</i> (Comitê Internacional de Taxonomia Viral)
IFNs	Interferons
IFNAR	<i>Interferon Alpha-beta Receptor</i> (receptor de interferon)
IL	Interleucina
IRF	<i>Interferon Regulatory transcription Factor</i> (fator regulador da transcrição de interferon)
ISG	<i>Interferon Stimulated Gene</i> (gene estimulante de interferon)
KIR	<i>Killing Inhibitory Receptor</i> (Receptores Inibidores de Destruição)
LLPCs	<i>Long Lived Plasma Cells</i> (células plasmáticas de vida longa)

LTh	<i>T helper lymphocytes</i> (Linfócitos T Auxiliares)
LTc	<i>T Cytotoxic Lymphocytes</i> (Linfócitos T Citotóxicos)
LTr	Linfócitos T Reguladores
MBCs	<i>Memory B Cells</i> (células B de memória)
mDCs	<i>Myeloids Dendritic Cells</i> (Células Dendríticas mielóides)
MERS-CoV	<i>Middle East Respiratory Syndrome</i> (Síndrome Respiratória do Oriente Médio)
MHC	<i>Major Histocompatibility Complex</i> (Complexo Principal de Histocompatibilidade)
mRNA	<i>Messenger RiboNucleic Acid</i> (RNA mensageiro)
nCoV	<i>New Coronavirus</i> (Novo Coronavírus)
NK	<i>Natural Killer</i>
NPSs	<i>Non Structural Proteins</i> (Proteínas não estruturais)
OMS	Organização Mundial da Saúde
PAMPs	<i>Pathogen-associated molecular pattern</i> (padrões moleculares associados a patógenos)
pDCs	<i>Plasmacytoid Dendritic Cells</i> (Células Dendríticas plasmocitóides)
PRRs	<i>Pattern recognition receptors</i> (receptores de reconhecimento de padrões)
RBD	<i>Receptor Binding Domain</i> (Domínio de ligação ao receptor)
SARS	<i>Severe Acute Respiratory Syndrome</i> (Síndrome Respiratória Aguda Grave)
SARS-CoV-2	<i>Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus</i> (Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave)

SLPCs	<i>Short Lived Plasma Cells</i> (células plasmáticas de vida curta)
TCRs	<i>T Cell Receptor</i> (receptores de células T)
TNF	<i>Tumor Necrosis Factor</i> (fator de necrose tumoral)
UH	<i>Upstream Helix</i> (Hélice superior)
VOC	<i>Variant of Concern</i> (Variante de Preocupação)
VOI	<i>Variant of Interest</i> (Variante de Interesse)

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
2	SÍNDROME RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE: COVID-19	14
2.1	SARS-CoV-2	15
2.2	Variantes virais	18
2.3	Desenvolvimento de vacinas	21
3	RESPOSTA IMUNE A VÍRUS EM GERAL	23
3.1	Resposta imune inata	24
3.2	Resposta imune adaptativa	26
4	RESPOSTA IMUNE AO SARS-CoV-2	29
4.1	Resposta imune inata	29
4.2	Resposta imune adaptativa	30
4.3	Resposta imune e doença clínica	32
5	CONCLUSÕES	34
	REFERÊNCIAS	35

1 INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019, na província de Hubei na China, um alto número de casos de pneumonia foi relatado. Após identificar o patógeno responsável pelo surto como um novo betacoronavírus, as autoridades sanitárias chinesas notificaram a OMS em 31 de dezembro de 2019. No dia 15 de janeiro, o primeiro óbito decorrente de COVID-19 (*Coronavirus Disease 2019*) foi registrado em Wuhan, capital da província de Hubei. Na mesma semana, a epidemia de SARS-CoV-2 já havia se espalhado para as cidades vizinhas e outras regiões. Ao final do mesmo mês foram relatados casos positivos em profissionais da saúde, quando ainda não se tinha confirmado a transmissão entre seres humanos. Em fevereiro o SARS-CoV-2 já era considerado uma emergência sanitária global, tendo casos confirmados em mais de 50 países (LIMA; SOUSA; LIMA, 2020). Em 11 de março de 2020 a OMS decretou a pandemia de COVID-19, quando já havia mais de 145 mil casos confirmados e mais de 4500 mortes no mundo todo (WORLDMETERS.INFO, 2021). Em novembro de 2021 tinham sido relatados mais de 254 milhões de casos no mundo, com taxa média global de mortalidade de 2,01 % (WHO, 2021).

Os Coronavírus capazes de infectar seres humanos (HCoVs) são responsáveis na grande maioria dos casos por infecções respiratórias, podendo ainda acometer o trato digestório. O SARS-CoV-2 foi o sétimo HCoV identificado em humanos. Quatro deles são os alfacoronavirus 229E e NL63 e os betacoronavirus OC43 e HKU1, responsáveis por resfriados com sintomas leves como febre e tosse. Os demais coronavírus, denominados SARS-CoV, MERS-CoV e SARS-CoV-2 são igualmente agentes causais de patologias graves do trato respiratório (TORBATI; KRAUSE; USSHER, 2021).

A gravidade da COVID-19 está diretamente relacionada com a resposta imune do hospedeiro. Enquanto a imunidade adaptativa está associada com o controle da infecção e a produção de células de memória, uma resposta imune inata ineficaz no controle da replicação viral pode resultar na resposta inflamatória descontrolada, causando danos teciduais que podem ser fatais (TORBATI; KRAUSE; USSHER, 2021).

O presente trabalho tem como objetivo abordar aspectos relevantes da resposta imune ao SARS-CoV-2 e o seu papel, tanto no curso da doença como no controle da COVID-19.

2 SÍNDROME RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE: COVID-19

Identificado pela primeira vez em dezembro de 2019 na província de Wuhan, na China, um novo coronavírus (CoV) causador de síndrome respiratória aguda grave (SARS, do inglês *Severe Acute Respiratory Syndrome*) é o responsável pela maior emergência sanitária mundial do século XXI. Primeiramente denominado de novo coronavírus (nCoV, do inglês *new coronavirus*), foi identificado após diversos relatos de casos de síndrome aguda respiratória grave em pacientes que frequentavam o mercado Huanan, uma feira de produtos da região. Foram coletadas amostras no local e, após análises, estas apresentaram 99,98% de identidade com o agente, identificando um novo betacoronavírus. Com quase 80% da sua sequência genética idêntica ao SARS-CoV, em fevereiro de 2020 o nCoV foi nomeado SARS-CoV-2 pelo *International Committee on Taxonomy of Viruses* (ICTV) (LIMA; SOUSA; LIMA, 2020).

Desde 2003, quando ocorreu um surto de pneumonia por SARS-CoV também na China, os betacoronavírus começaram a ser estudados com maior frequência, principalmente os altamente patogênicos. Os primeiros passos para o estudo destes novos vírus à época foram a caracterização genômica e a busca pela sua origem. Esta última uma tarefa árdua, visto que identificar os transmissores e reservatórios de vida silvestre é complicado, pois a transmissão zoonótica é oportunista e transitória (BANERJEE, 2021).

O surto de SARS-CoV em 2003 se alastrou por outros 29 países, além da China e teve mais de 8000 casos, sendo 9,5% destes letais. Outro surto de coronavírus zoonótico foi descrito na Arábia Saudita em 2012 e o agente infeccioso neste caso foi nomeado *Middle East Respiratory Syndrome* (MERS-CoV). Disseminou-se para outros 27 países e foi responsável por mais de 2400 casos, com letalidade de 34% (LIMA; SOUSA; LIMA, 2020).

No caso do SARS-CoV, os primeiros estudos identificaram uma variedade de CoVs muito similares em morcegos do gênero *Rhinolophus*. Em 2005 foi descrito um SARS-CoV apresentando 99,8% de identidade com amostras isoladas em civetas de palmeira asiática, indicando ser esta a provável via de transmissão. O MERS-CoV também possui morcegos como reservatórios silvestres, neste caso do gênero *Taphozous perforatus*, e de maneira similar foram identificados dromedários infectados pelo vírus, estabelecendo a provável via de infecção entre morcegos, dromedários e humanos (BANERJEE, 2021).

Devido à semelhança de 96,2% entre o SARS-CoV-2 e o RaTG13, uma cepa relacionada ao SARS-CoV (rSARS-CoV) de morcegos, mais precisamente de *Rhinolophus affinis*, foi sugerido que os morcegos fossem os hospedeiros naturais. Porém, uma divergência no *Receptor Binding Domain* (RBDs) da proteína S do SARS-CoV-2 e do RaTG13 aponta que o RBD do RaTG13 não consegue se ligar de maneira eficiente a enzima conversora de angiotensina (ACE2), passo fundamental para a entrada do vírus na célula, tornando o RaTG13 ineficaz na infecção de humanos. Por outro lado, pesquisadores de Guangzhou na China descreveram uma homologia genética de 99% entre um SARS-CoV de pangolins e o SARS-CoV-2. Porém ainda são aguardados resultados conclusivos do estudo, principalmente sobre a interação da proteína S, não podendo ainda ser afirmada a origem do SARS-CoV-2 (LIMA; SOUSA; LIMA, 2020; DUARTE, 2020).

COVID-19 é a doença causada pela infecção por SARS-CoV-2, com manifestação clínica de sintomas decorrentes de uma pneumonia. A gravidade da doença é classificada de acordo com os sintomas apresentados e os danos teciduais, podendo ser classificada como leve, moderada ou grave. O hospedeiro pode ainda estar infectado pelo SARS-CoV-2 e permanecer assintomático. A doença grave é caracterizada por uma resposta inflamatória descontrolada, que pode levar a danos teciduais: tanto no trato respiratório, quanto no sistema circulatório (TORBATI; KRAUSE; USSHER, 2021).

Após poucos meses do primeiro relato da infecção em humanos, no início de março de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) caracterizou o surto de SARS-CoV-2 como pandemia. No início de abril do mesmo ano já haviam sido identificados mais de 410 genomas do SARS-CoV-2, o que permitiu um estudo sobre a cronologia da variabilidade genômica e das variantes do vírus. Os pesquisadores chegaram à conclusão que os primeiros casos devem ter ocorrido entre novembro e dezembro de 2019, até um mês antes dos primeiros diagnósticos positivos em Wuhan (LIMA; SOUSA; LIMA, 2020).

2.1 SARS-CoV-2

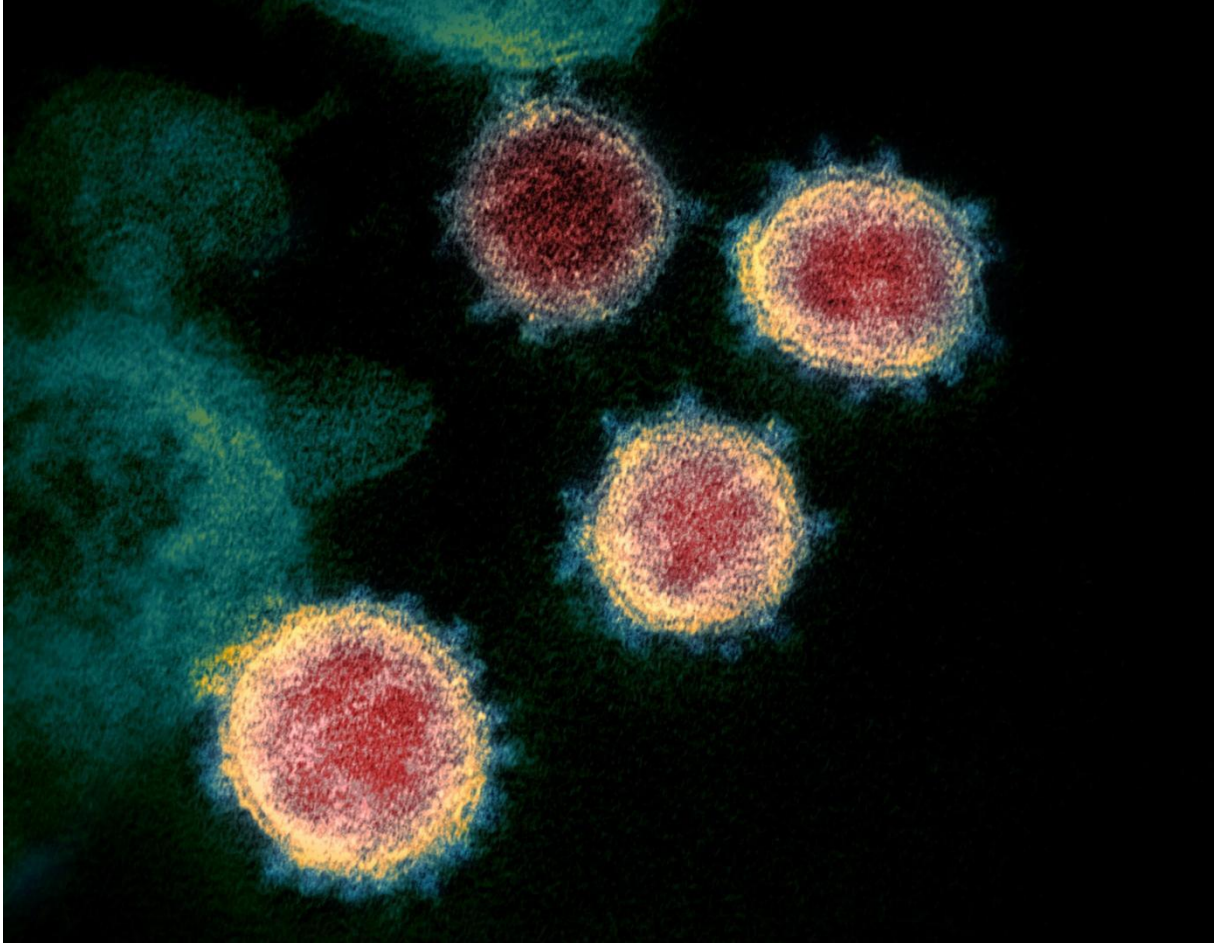
O SARS-CoV-2 é um vírus pertencente ao domínio *Eukarya* e da família *Coronaviridae*, sendo esta subdividida em 2 subfamílias, 4 gêneros, 26 subgêneros e 46 espécies. O SARS-CoV-2 faz parte da subfamília *Orthocoronavirinae*, gênero *Betacoronavirus*, subgênero *Sarbecovirus* da espécie vírus da *Síndrome Respiratória Aguda Grave*. Foi o sétimo coronavírus capaz de infectar seres humanos a ser identificado. Os

demais são os coronavírus OC43 e 229E, descritos na década de 1960, e os coronavírus HKU1 e NL63 descritos na década de 2000; sendo estes 4 responsáveis por sintomas leves de resfriado e febre. Já o SARS-CoV, o MERS-CoV e o SARS-CoV-2 são considerados altamente patogênicos e foram responsáveis, respectivamente, por surtos endêmicos e uma pandemia nas últimas duas décadas (PENG *et al.*, 2021; KHALIL; KHALIL, 2020).

Com uma estrutura aproximadamente esférica, o SARS-CoV-2 tem em sua superfície projeções que visualizadas em microscopia eletrônica se assemelham a coroas, característica que dá nome a sua família (Figura 1). Possui um genoma de RNA de fita simples com orientação positiva, com mais de 30 quilobases (kb) (PENG *et al.*, 2021).

Seu genoma codifica para 3 classes de proteínas: proteínas não estruturais, proteínas estruturais e proteínas acessórias. A partir de 2 poliproteínas, denominadas pp1a e pp1ab, serão geradas 16 proteínas não estruturais (NSPs, do inglês *Non Structural Proteins*) através de clivagem, as quais terão como função principal a síntese do RNA viral. Ainda, o genoma codifica para 9 proteínas acessórias associadas a processos de inibição das defesas do organismo e 4 proteínas estruturais denominadas: proteína S (do inglês *Spyke protein*), proteína E (do inglês *Envelope protein*), proteína M (do inglês *Membrane protein*) e proteína N (do inglês *Nucleocapsid protein*), que terão como funções promover a entrada na célula e a montagem do vírus (PENG *et al.*, 2021).

Figura 1 – Imagem de microscopia eletrônica de partículas de SARS-CoV-2 em cultivo celular



Fonte: NIAID (2021).

A entrada na célula é o primeiro passo para a infecção viral, etapa essencial no ciclo de replicação do vírus. No caso do SARS-CoV-2, esse processo é conduzido pela proteína S, localizada no envelope do vírus. A proteína S irá reconhecer e se ligar a enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2, do inglês *Angiotensin Converting Enzyme*), principal receptor do SARS-CoV-2 no organismo (PENG *et al.*, 2021).

A proteína S, na forma de trímero, se projeta na superfície do envelope com longas hélices que possuem a capacidade de se dobrar, podendo apresentar diferentes conformações. Durante o processo de invasão celular a proteína S sofre clivagem por proteases celulares e divide-se em duas subunidades, S1 e S2. É na subunidade S1 no domínio C terminal (CTD, do inglês *C Terminal Domain*) que se localiza o domínio de ligação ao receptor celular (RBD, do inglês *Receptor Binding Domain*), porção responsável pela ligação com a ACE2. A

subunidade S2 é a responsável pela fusão com a membrana celular e está dividida em 7 domínios. Diferentemente da maioria das proteínas de fusão viral de classe 1, a proteína S tem na porção N terminal da subunidade S2 um diferencial: no lugar do peptídeo de fusão (FP, do inglês *Fusion Peptide*) está a hélice superior (UH, do inglês *Upstream Helix*). Dessa forma, a UH atua como um escudo de proteção para o FP, que necessita de uma segunda clivagem, esta feita pela protease transmembranar a serina 2 (TMPRSS2), para expor o FP e ativar as funções fusogênicas da porção S2 da proteína S (PENG *et al.*, 2021).

A ACE2 faz a clivagem de polipeptídeos do sistema renina-angiotensina, fundamental para a função cardíaca e expressa por células de vários tecidos. O RBD do SARS-CoV-2, porção da proteína S responsável pela ligação com a ACE2, possui 74% de sua sequência idêntica ao RBD do SARS-CoV e ambos apresentam interação similar com a ACE2. Porém, o restante do genoma apresenta mudanças de resíduos-chave na interação atômica entre o RBD do SARS-CoV-2 e a ACE2, tornando a ligação entre a proteína S do SARS-CoV-2 e a ACE2 mais forte que no caso do SARS-CoV, o que pode explicar a característica de maior transmissibilidade do vírus entre humanos (PENG *et al.*, 2021).

A estrutura trimérica da extremidade da proteína S que irá se ligar à ACE2 é composta por 3 RBDs independentes que podem apresentar diversas conformações antes e após a fusão de membranas, podendo o RBD individualmente estar exposto (conformação aberta) ou retraído (conformação fechada). Na fase pré-fusão de membranas os RBDs não estão sincronizados, podendo ocasionar interações assimétricas com a ACE2. A interação entre um RBD e a ACE2 só é possível se o RBD estiver em conformação aberta e essa interação também induz os demais RBDs da proteína S à mudança de conformação de maneira individual. A interação entre a proteína S e a ACE2 mediada pelo RBD vai mudar a conformação local da subunidade S1 da proteína S, dissociando as subunidades S1 e S2 e ativando a função fusogênica da subunidade S2 (PENG *et al.*, 2021).

2.2 Variantes virais

Durante o processo de replicação viral podem ocorrer aleatoriamente mutações, mudanças no genoma dos vírus. Nem todas as mutações irão aumentar a eficiência dos vírus, algumas irão ser mutações deletérias que ao longo do tempo farão com que o vírus seja eliminado pela seleção ambiental. Os genomas dos vírus acumulam mutações ao longo do tempo, mudanças que irão influenciar na evolução do patógeno. Quando a mutação do nucleotídeo altera o aminoácido a ser expresso, essa mutação é chamada de não sinônima;

quando o aminoácido não se altera, a mutação é chamada de sinônima ou silenciosa. No caso do SARS-CoV-2, as mutações não sinônimas teriam uma probabilidade 14 vezes menor de persistir na população quando comparadas às mutações silenciosas (OTTO *et al.*, 2021).

A Organização Mundial da Saúde estabeleceu critérios de classificação para as variantes do SARS-CoV-2 (Tabela 1), sendo classificadas como variantes de interesse (VOI, do inglês *Variant of Interest*) quando estudos revelam que as mutações podem ter impacto sobre a capacidade de transmissão, antigenicidade e virulência. Caso haja uma comprovação desse impacto sobre essas características do vírus, a classificação muda para variante de preocupação (VOC, do inglês *Variant of Concern*). O grande número de casos é uma ótima oportunidade para que as variantes se desenvolvam e a tendência é que seja cada vez mais comum o surgimento de novas variantes, caso não haja controle da doença. As primeiras VOCs a serem descobertas foram a B.1.1.7 (alfa), a B.1.351 (beta) e a P.1 (gama), apresentando cerca de 20 mutações; o dobro de alterações no genoma, em média, se comparadas a outras linhagens de coronavírus (OTTO *et al.*, 2021).

Tabela 1 – Variantes do SARS-CoV-2

Linhagem (tipo de variante)	Primeiro local de detecção	Designação OMS	Transmissão	Virulência	Neutralização
B.1.1.7 (VOC)	Reino Unido	Alpha	50% - 100% maior	39% - 72% mais letal	Mínimo impacto
B.1.351 (VOC)	África do Sul	Beta	20% - 113% maior	----	Redução
P.1 (VOC)	Brasil/Japão	Gamma	70% - 140% maior	20% - 90% mais letal	Redução
B.1.427 and B.1.429 (VOI)	United States (California)	Epsilon	18–22% maior	----	Redução
B.1.525 (VOI)	United States (New York)/Nigeria	Eta	----	----	Potente redução
B.1.526 (VOI)	United States (New York)	Iota	----	----	Redução
B.1.617.1 (VOI)	Índia	Kappa	----	----	Potente redução
B.1.617.2 (VOC)	Índia	Delta	----	----	Potente redução
B.1.617.3 (VOI)	Índia	----	----	----	Potente redução
P.2 (VOI)	Brasil	Zeta	----	----	Potente redução

VOC = variante de preocupação; VOI = variante de interesse

Fonte: Adaptado de OTTO et al. (2021).

Os pacientes imunodeprimidos, por terem dificuldades no combate ao patógeno, apresentam maior carga viral e a mantém por um maior período de tempo, permitindo assim maiores taxas de replicação viral e facilitando a ocorrência de mutações (OTTO *et al.*, 2021).

A maioria das variantes atualmente descritas como VOC tem como principal região de mutação o gene que codifica a proteína S, responsável pela invasão celular e,

consequentemente, pela infecção viral. Sendo a principal proteína do SARS-CoV-2 envolvida na transmissão viral e no escape de mecanismos da resposta imune (OTTO *et al.*, 2021).

Com o avanço da vacinação em todo o mundo e a consequente diminuição da população suscetível ao vírus, a tendência é que a seleção seja direcionada para variantes que tenham maior capacidade de evasão dos mecanismos de defesa criados pela imunização prévia. É provável que países com menores recursos médicos tenham sua população imunizada naturalmente antes de uma possível vacinação, podendo aumentar a potência de variantes que escaparem da resposta imune (OTTO *et al.*, 2021).

2.3 Desenvolvimento de vacinas

Num primeiro momento, o principal objetivo do desenvolvimento de vacinas para a COVID-19 foi combater o número de infecções sintomáticas, diminuindo o número de hospitalizações e mortes (SUBBARAO, 2021). A vacinação é o método de controle de doenças infecciosas mais eficaz, sendo responsável pelo controle de diversas doenças em humanos e animais (TIZARD, 2014).

Uma das características desejadas da vacina é o desenvolvimento de uma resposta imune duradoura, capaz de proteger frente a infecções heterólogas; isto é, quando o indivíduo é infectado por uma variante diferente da que foi utilizada no desenvolvimento da vacina. A cada variante que surge, novos mecanismos de evasão da resposta imune poderão surgir, a maioria ligados a mutações na proteína S. Portanto, ainda há necessidade de se avaliar se as vacinas atuais são capazes de proteger frente a novas variantes (SUBBARAO, 2021).

Ao passo que a vacinação avança e o número de casos diminui, o foco da vacinação passa a ser também a redução da transmissão. As vacinas podem conter a transmissão viral de 3 maneiras: prevenindo casos assintomáticos ou leves; em casos sintomáticos de indivíduos vacinados a carga viral permanece baixa, não chegando a níveis onde ocorre transmissão direta e a nível populacional devem diminuir o número de casos, diminuindo ou cessando a transmissão local (SUBBARAO, 2021).

O desenvolvimento de vacinas é um processo complexo e demorado, no qual existem etapas a serem seguidas. Durante este processo, podem ocorrer diversos erros e resultados inesperados que retardam o tempo de desenvolvimento do imunizante. Algo indisponível no caso de uma pandemia, como a de COVID-19. Na área de vacinologia veterinária os

coronavírus são objetos de estudo há muito mais tempo, como é o caso dos coronavírus entéricos de cães e gatos e dos coronavírus respiratórios de cães e bovinos. Apesar das particularidades intrínsecas de cada vírus, o conhecimento imunológico da área animal pode ajudar tanto no processo de desenvolvimento de vacinas como na condução dos processos de imunização e os desafios que este pode apresentar (TIZARD, 2020).

Ainda é importante citar que por mais que os conhecimentos sobre imunização contra CoVs de animais possam ajudar no desenvolvimento de vacinas para humanos, os imunizantes contra SARS-CoV-2 devem ser desenvolvidos obedecendo todas as etapas. Vacinas contra CoVs animais não geram resposta imunológica contra CoVs em humanos, mas a experiência veterinária pode confirmar que a vacinação é eficaz contra os coronavírus (TIZARD, 2020).

As vacinas para COVID-19 (Tabela 2), desenvolvidas em tempo recorde, de 12 a 15 meses, têm demonstrado resultados positivos; embora ainda haja necessidade de acompanhamento da pandemia. O conhecimento sobre os CoVs SARS e MERS permitiram avançar rapidamente no desenvolvimento de vacinas (SUBBARAO, 2021). Para a maioria das vacinas, o principal componente antigênico é a proteína S.

Tabela 2 - Vacinas desenvolvidas para COVID-19

Vacina	Tipo	Eficácia*
Moderna	mRNA	94,1%**
Pfizer BioNTech	mRNA	95%**
AstraZeneca	Vetor viral	63,1%**
Gamaleya Sputnik V	Vetor viral	91,6%**
Janssen	Vetor viral	66,9%**
China National Biotec Group Company Limited	Inativada	72,8%**

*Resultados obtidos em estudos com intervalo de confiança de 95%. ** Eficácia contra cepa ancestral de SARS-CoV-2, após protocolo de imunização completo.

Fonte: Adaptado de SUBBARAO (2021)

3 RESPOSTA IMUNE A VÍRUS EM GERAL

Os vírus são microrganismos intracelulares obrigatórios. Por não possuírem os mecanismos necessários para sua replicação, precisam infectar células para que, usando sua maquinaria, consigam se reproduzir. Por este fator, sua existência depende de sua capacidade de driblar os mecanismos de defesa do seu hospedeiro, ao passo que sua replicação gênica depende da subsistência da célula infectada. Existirão situações em que a infecção viral poderá não resultar na manifestação da doença por parte do hospedeiro, resultar em uma manifestação branda da doença ou até na manifestação grave da doença; porém, a letalidade será baixa devido a uma maior adaptação entre vírus e hospedeiro. Contudo, existirão situações em que a doença causada pela infecção viral poderá ser letal, quando a interação vírus-hospedeiro for de baixa adaptação ou nova, como por exemplo no caso de uma primeira interação de um vírus com a espécie do hospedeiro ou quando o vírus infecta uma nova espécie (TIZARD, 2014).

O processo de infecção viral começa pela adsorção, que ocorre quando o vírion se liga a receptores da superfície celular. Esses receptores possuem funções fisiológicas nas células normais e acabam sendo aproveitados como porta de entrada pelo vírion. Cada vírus tem seus receptores de interesse na célula, cujas características como natureza, distribuição e número destes receptores irão influenciar nas propriedades do vírus como no tropismo tecidual e na variedade de hospedeiros. Após essa ligação, o vírion entra na célula por endocitose ou por fusão com a membrana plasmática. Já dentro da célula ocorre um processo chamado desnudamento, quando o capsídeo se desfaz e os ácidos nucléicos virais são liberados no citoplasma, iniciando a replicação (TIZARD, 2014).

A resposta imune do hospedeiro contra infecções virais se divide em imunidade inata e imunidade adquirida. Os mecanismos de ação da resposta imune inata já estão prontos e funcionais no hospedeiro, atuando de imediato ao contato entre os antígenos virais e as células do hospedeiro. Não são específicos para o patógeno e não necessitam de uma exposição prévia para serem ativados, enquanto que os mecanismos de ação da resposta imune adquirida são produzidos após a exposição ao antígeno, necessitando de tempo para o seu desenvolvimento. Outro diferencial das respostas imunes inata e adquirida é o desenvolvimento de células de memória por parte da imunidade adquirida, algo que não acontece na resposta imune inata (KREUTZ, 2007).

Por não serem específicos, os componentes da resposta imune inata são os primeiros a serem ativados, de maneira imediata após a infecção. Esse reconhecimento ocorre através da ligação de padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs, do inglês *Pathogen-Associated Molecular Pattern*), características específicas do patógeno que serão reconhecidas pelos receptores de reconhecimento de padrões (PRRs, da sigla em inglês *Pattern Recognition Receptors*). Sua função é atacar o vírus e, em caso de insucesso neste combate, retardar suas ações e limitar a replicação viral até que a resposta imune adquirida, especializada e mais eficiente, esteja desenvolvida (KREUTZ, 2007).

Apesar de serem processos distintos por suas características, as respostas imunes inata e adquirida atuam em conjunto no combate ao patógeno. As células dendríticas (DCs, do inglês *Dendritic Cells*) vinculadas à imunidade inata protagonizam um papel muito importante nessa ação conjunta, pois são estas células, enquanto circulam por tecidos periféricos, que capturam antígenos e os conduzem para os órgãos linfóides secundários, onde haverá a apresentação do patógeno às células linfóides (KREUTZ, 2007).

Simultaneamente ao processo de resposta imune inata, a resposta imune adquirida está sendo mobilizada, porém em uma velocidade menor devido à necessidade de proliferação das células específicas. Os linfócitos que possuem receptores de superfície celular complementares às proteínas virais serão ativados e induzidos a proliferar (KREUTZ, 2007).

Após essa interação antígeno-linfócito ocorrem sinalizações celulares que levam à expansão clonal dos linfócitos e subsequente diferenciação em células efetoras. Isso acontece tanto para os linfócitos T auxiliares (LTh, do inglês *T helper lymphocytes*) e linfócitos T citotóxicos (LTc, do inglês *T Cytotoxic Lymphocytes*) como para os linfócitos B (LB) em plasmócitos. Os LTh irão agir para eliminar o antígeno através da liberação de citocinas e são responsáveis por coordenar a resposta imune como um todo. O tipo de resposta induzida será reflexo das citocinas produzidas pelos LTh, agindo nas células do sistema imune. A resposta poderá apresentar um viés citotóxico pelo estímulo dos LTc (resposta celular/Th1) ou a indução da produção de anticorpos (Ac) pelos plasmócitos (resposta humoral/Th2) (TIZARD, 2014).

3.1 Resposta imune inata

A resposta imune inata é a primeira linha de defesa do sistema imunológico. Além de células, outros mecanismos naturais de proteção contra patógenos atuam na defesa do organismo. Barreiras como a pele, os pêlos, muco, enzimas e proteínas antimicrobianas são

exemplos. Apresenta ação imediata após o contato com o agente, não diferencia tipos de antígenos e não induz memória imunológica. Mesmo não conseguindo eliminar a infecção viral, seus mecanismos tendem a retardar a replicação viral para que haja tempo de ser produzida a resposta imune adquirida que é específica frente ao vírus (KREUTZ, 2007; ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2019)

Um dos primeiros mecanismos da resposta imune inata contra as infecções virais é a síntese de interferons (IFNs) do tipo I (IFN-I). Os interferons têm este nome justamente por terem como ação a interferência na replicação viral. Os IFN-I principais são o interferon alfa (IFN- α) e o interferon beta (IFN- β), os quais são produzidos por diversos tipos de células nucleadas em resposta à infecção vírica. A indução da produção de IFN-I está associada, principalmente, à produção RNA de fita dupla no interior da célula. As células dendríticas plasmocitóides (pDCs, do inglês *Plasmacytoid Dendritic Cells*) são a principal fonte destas citocinas (KREUTZ, 2007).

Os IFN-I são produzidos pelas células infectadas e secretados no meio extracelular para sinalizar às células vizinhas a presença de infecção viral, levando a um estado local de resistência antiviral. Além disso, ocorre a ativação de células *Natural Killer* (NK), LTc e macrófagos, e um aumento na expressão de proteínas do complexo principal de histocompatibilidade do tipo I (MHC-I, do inglês *Major Histocompatibility Complex*). A interação do IFN-I com receptores específicos das superfícies celulares desencadeia uma sequência de sinais intracelulares que irão induzir a transcrição de genes cujos produtos irão inibir a replicação viral. Os principais efeitos antivirais do IFN-I são a degradação de RNA mensageiro (mRNA, do inglês *Messenger Ribonucleic Acid*) e a inibição da tradução. Desta forma a célula-alvo das ações do IFN não poderá replicar o vírus, caso infectada (KREUTZ, 2007; ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2019).

O sistema complemento, outro mecanismo da imunidade inata, é formado por um conjunto de proteínas circulantes inativas que podem ser ativadas por três vias e desencadear uma cascata de ativações moleculares. Uma vez ativas ocorre a formação de moléculas intermediárias que tem uma série de funções, principalmente ligadas ao processo inflamatório. As funções dos componentes ativos do sistema complemento são: opsonização, quimiotaxia e estímulo de neutrófilos e outras células inflamatórias, desgranulação de mastócitos e formação do complexo de ataque a membrana (MAC, do inglês *Membrane Attack Complex*) (KREUTZ, 2007).

Com origem linfóide, as células NK foram assim nomeadas pela sua aptidão em destruir células infectadas e tumorais. As células NK diferenciam as células infectadas das normais por receptores presentes na superfície celular, as moléculas de MHC-I. As células infectadas diminuem a expressão de MHC-I, dessa forma os receptores inibidores de destruição (KIR, do inglês *Killing Inhibitory Receptor*) estão em maior disponibilidade devido à falta de moléculas de MHC-I que seriam seus ligantes complementares, o que torna estas células alvo das células NK (KREUTZ, 2007).

As células NK atacam as células infectadas de maneira similar aos LTc. Após identificar as células alvo, liberam perforinas no meio extracelular, as quais irão agir na membrana plasmática da célula alvo produzindo poros. Através da ação de enzimas chamadas granzimas, também produzidas e secretadas pelas células NK, ocorrerá indução da morte celular por apoptose (KREUTZ, 2007)

As células dendríticas não só desenvolvem seu papel na resposta imune inata como também atuam realizando tarefas importantes aos primeiros passos da resposta imune adquirida. Estas podem ser classificadas em mielóides (mDCs, do inglês *Myeloids DCs*), que irão ter papel fundamental na apresentação de antígenos aos linfócitos e em DCs plasmocitóides (pDCs, do inglês *Plasmacytoid DCs*) que são as principais células produtoras de IFN-I e estimulam as células NK (KREUTZ, 2007).

3.2 Resposta imune adaptativa

A resposta imune adaptativa ou adquirida tem como primeiro passo, o reconhecimento dos antígenos. Há necessidade de reconhecer o agente infeccioso específico e também distinguir os antígenos próprios dos não próprios, visando não gerar respostas imunes contra o próprio hospedeiro. Na resposta imune adaptativa contra os vírus, o reconhecimento dos antígenos se dará através dos receptores específicos presentes na superfície dos linfócitos, ocorrendo de formas distintas pelos linfócitos B e pelos linfócitos T (KREUTZ, 2007).

O reconhecimento dos antígenos pelos linfócitos B se dá através da ligação das porções do vírus com os receptores dos linfócitos B (BCRs, do inglês *B Cell Receptors*). Os BCRs são imunoglobulinas presentes na superfície celular dos linfócitos B com uma gama enorme de variações, possibilitando aos linfócitos B a capacidade de reconhecerem muitos antígenos diferentes. No caso dos vírus, as estruturas virais mais reconhecidas pelas BCRs são

as proteínas de superfície das partículas virais e as proteínas virais em membranas celulares das células infectadas, podendo também ocorrer o reconhecimento através de proteínas secretadas pelas células infectadas (KREUTZ, 2007).

O reconhecimento dos antígenos pelos linfócitos T é mais complexo, pois os linfócitos T não reconhecem sozinhos os antígenos, necessitando que sejam apresentados por células e moléculas especializadas. As células apresentadoras de antígenos são chamadas de APCs (do inglês *Antigen Presenting Cells*). Duas subpopulações de LT atuam na resposta imune a vírus: os LTh (ou CD4⁺) e os LTc (ou CD8⁺) que irão reconhecer os antígenos por duas vias similares, porém distintas. Para que haja a ativação dos linfócitos Th ocorre a ligação entre a porção do antígeno processado por clivagem conjugado com moléculas do MHC-II que serão reconhecidas pelos receptores de células T (TCRs, do inglês *T Cell Receptors*) em associação com a molécula acessória CD4. Essa via de apresentação foi nomeada exógena, pois as proteínas do antígeno são extracelulares e são internalizadas para processamento. Somente as DCs, os macrófagos e os linfócitos B expressam MHC-II e, portanto, atuam diretamente nessa via, sendo chamadas de APCs profissionais. Para que haja a ativação dos linfócitos Tc também é necessário processamento do antígeno e suas proteínas são conjugadas a moléculas de MHC-I, sendo estas reconhecidas pelos TCRs em associação com a molécula acessória CD8. Essa via de apresentação é chamada de endógena, pois as proteínas do antígeno a serem processadas são restritas às proteínas sintetizadas e presentes intracelularmente (KREUTZ, 2007).

Após o reconhecimento ocorre a fase de expansão clonal, onde os linfócitos se multiplicam para aumentar sua população antes da fase de diferenciação. Na fase de diferenciação, os linfócitos B irão se tornar plasmócitos, células capazes de produzir anticorpos. Os anticorpos atuam na chamada imunidade humoral, sendo proteínas circulantes que irão combater a infecção viral através dos mecanismos de neutralização, opsonização, ativação do sistema complemento e citotoxicidade mediada por células dependentes de anticorpos (KREUTZ, 2007)

Os linfócitos Th e Tc atuam na chamada imunidade celular, agindo sobre as células infectadas. Os linfócitos Th produzem citocinas que irão estimular e regular as demais células do sistema imune e funcionam como organizadores da resposta imune, ainda se diferenciando em Th1, caracterizada pela síntese de citocinas como o fator de necrose tumoral (TNF, do inglês *Tumor Necrosis Factor*) e o IFN- γ que irão estimular as células responsáveis pela

resposta celular; e Th2, caracterizada pela síntese de Interleucina 2 (IL-2) e a Interleucina 4 (IL-4) que irão estimular as células e moléculas responsáveis pela resposta humoral. Os linfócitos Tc, ao entrar em contato com uma célula infectada, produzem citocinas que irão mediar a morte da célula infectada (KREUTZ, 2007).

Após a eliminação do vírus, pela ausência do antígeno e da ausência do seu estímulo às células de defesa, os linfócitos irão morrer naturalmente. Devido a sua ação direta na morte celular, uma possível permanência dos linfócitos Tc poderia causar um dano desnecessário ao hospedeiro. Para evitar que isso aconteça, os linfócitos T reguladores (LTreg) entram em ação, suprimindo a resposta imune e levando estes linfócitos Tc à morte. Mesmo após a supressão da resposta imune, permanecem as células de memória geradas durante o processo de diferenciação, para todos os tipos de linfócitos (LB, LTh e LTc). São as células de memória que garantem uma resposta rápida e eficiente na ocorrência de um novo contato com o mesmo antígeno (TIZARD, 2014).

4 RESPOSTA IMUNE AO SARS-CoV-2

As citocinas e quimiocinas que agem na resposta imune ao SARS-CoV-2 são o principal foco de estudos sobre a resposta imune a este vírus. Elas têm grande importância dentro os mecanismos de defesa inata do organismo e são os principais alvos das proteínas virais não estruturais para subverter a resposta imune (LOWERY; SARIOL; PERLMAN, 2021; VABRET *et al.*, 2020). Na imunidade adquirida, os linfócitos T desempenham o principal papel no combate à infecção pelo SARS-CoV-2, garantindo a geração de células de memória (RÖLTGEN; BOYD, 2021).

4.1 Resposta imune inata

Como nos casos de SARS-CoV e MERS-CoV a resposta imune inata do hospedeiro infectado por SARS-CoV-2 fica desregulada, sendo os IFNs as peças chave nesse desequilíbrio (LOWERY; SARIOL; PERLMAN, 2021). Os IFNs, associados a citocinas pró inflamatórias como o TNF- α e as interleucinas 1, 6 e 18 (IL-1, IL-6 e IL-18) irão induzir o estado antiviral nas células alvo. Por ter ação inibidora da replicação viral, os IFNs dos tipos I e III são considerados as citocinas mais importantes na resposta imune contra o SARS-CoV-2 e outros CoVs (VABRET *et al.*, 2020). A expressão de IFN pelas células é desencadeada por uma cascata de sinalização que tem como ponto inicial o reconhecimento de PAMPs do SARS-CoV-2 pelos PRRs. A produção de IFNs é fundamental, pois essa é a principal citocina que irá inibir a replicação viral nas células (LOWERY; SARIOL; PERLMAN, 2021).

As proteínas acessórias do genoma do SARS-CoV-2, apesar de não serem fundamentais para a replicação viral, serão responsáveis pelos mecanismos de escape viral da resposta imune inata. No caso dos IFNs do tipo I, essas proteínas agem direto na cascata de sinalização, antagonizando ou evadindo o reconhecimento do antígeno pelos PRRs. Outro mecanismo de escape dos CoVs é a replicação e transcrição viral em vesículas de membrana dupla, que agem como escudo e dificultam o reconhecimento do RNA viral pelos PRRs da célula (LOWERY; SARIOL; PERLMAN, 2021).

Os PRRs reconhecem o antígeno e ativam adaptadores que irão sinalizar a cascata de ativação para a produção de IFNs. Os PRRs mais importantes no reconhecimento do SARS-CoV-2 são o TLR3, TLR7, RIG-I e MDA5. No caso dos TLRs 3 e 7, os adaptadores que irão ativar a produção de IFNs são o TRIF e o MyD88, no caso do RIG-I e do MDA5 os adaptadores são o MAVS e o TBK1. Esses adaptadores irão ativar o fator regulador da transcrição de interferon (IRF, do inglês *Interferon Regulatory Transcription Factor*). O

próprio IFN vai agir de forma parácrina ou autócrina na via de sinalização, que é ativada a partir do receptor (IFNAR, do inglês *Interferon Alpha-beta Receptor*), e tem como objetivo induzir a transcrição do gene estimulante de interferon (ISG, do inglês *Interferon Stimulated Gene*), responsável por regular a produção de interferon (LOWERY, SARIOL; PERLMAN, 2021).

As citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias têm como fator de transcrição o fator nuclear kappa B (NFκB), um complexo proteico que irá induzir a expressão de citocinas como as interleucinas e o TNF-α. A infecção por SARS-CoV-2 também resulta em recrutamento de células do sistema imune inato como macrófagos e células NK. As células NK participam da resposta imune produzindo citocinas como o TNF e IFN-II e eliminando as células infectadas. Foi descrito em pacientes com COVID-19, a redução de células NK circulantes, um mecanismo de defesa do organismo visto que estas produzem muita perforina e granzima B, proteínas que tem correlação com o aumento da expressão de interleucinas e fatores que indicam falência de órgãos (LOWERY, SARIOL; PERLMAN, 2021).

4.2 Resposta imune adaptativa

A resposta imune adaptativa inicia após o reconhecimento do antígeno pelos receptores dos linfócitos. Por terem genomas similares, a resposta imune gerada para outros HCoVs poderia resultar numa reatividade cruzada. Ensaio clínico foram realizados, a fim de avaliar essa possibilidade e demonstraram que amostras sorológicas de indivíduos não infectados pelo SARS-CoV-2 apresentavam anticorpos IgG contra a proteína S de HCoVs pré-pandêmicos. Porém, menos de 1% das amostras apresentaram anticorpos do tipo IgG capazes de se ligar ao RBD da proteína S do SARS-CoV-2, resultado atribuído à baixa conservação da sequência genômica do RBD do SARS-CoV-2 em relação aos demais HCoVs. Outros resultados deste mesmo estudo demonstraram que a reatividade cruzada de anticorpos de HCoVs pré-pandêmicos para outras proteínas do SARS-CoV-2 é inexpressiva ou inexistente, não conferindo nenhuma proteção contra COVID-19. (RÖLTGEN; BOYD, 2021).

O primeiro passo após o reconhecimento do antígeno é a expansão clonal dos linfócitos. Os LTh, através da liberação de citocinas, também irão estimular a expansão clonal tanto de linfócitos B virgens, assim como de possíveis células de memória de outros HCoVs. Estas células B ativadas irão se diferenciar, podendo ser extrafoliculares, como as células

plasmáticas de vida curta (SLPCs, do inglês *Short Lived Plasma Cells*) e as células B de memória (MBC, do inglês *Memory B Cells*) apresentando baixa taxa de hipermutação somática, ou podem entrar em centros germinativos de órgãos linfóides secundários onde terão altas taxas de hipermutação se tornando células plasmáticas de vida longa (LLPCs, do inglês *Long Lived Plasma Cells*) (RÖLTGEN; BOYD, 2021).

Há ainda mais uma particularidade na produção de anticorpos da resposta imune ao SARS-CoV-2. Normalmente, em infecções virais, a IgM é primeiro anticorpo a ser produzido na resposta primária. Em análises sorológicas de pacientes infectados, as IgMs capazes de se ligar a proteína S e N do SARS-CoV-2 são detectadas ao mesmo tempo que as IgGs, não desenvolvendo uma produção antecipada como na maioria dos casos de infecção viral (RÖLTGEN; BOYD, 2021).

As imunoglobulinas capazes de se ligar aos RDBs da proteína S e impedir a entrada do vírus na célula são chamadas de anticorpos neutralizantes. Desempenham papel fundamental na imunidade contra a infecção por SARS-CoV-2; porém, uma vez estabelecida a infecção, sua função parece não ser a mais importante para o controle da replicação viral. Os níveis de anticorpos neutralizantes em pacientes com casos graves são altos, inclusive nos pacientes que vão a óbito. E nos casos com sintomas leves, os títulos destes anticorpos são baixos quando comparados aos de casos graves, o que corrobora com a ideia de que os anticorpos neutralizantes não são fundamentais para o controle da doença (RÖLTGEN; BOYD, 2021).

Os linfócitos T, após serem apresentados aos antígenos, também irão passar pelo processo de diferenciação. Na resposta imune ao SARS-CoV-2 os linfócitos Tc secretam citocinas como o IFN- γ e a perforina que irão agir nas células infectadas, as levando à morte, sendo essenciais na eliminação do vírus. Linfócitos Th específicos para diversos antígenos do SARS-CoV-2 já foram identificados e os mais altos níveis de expressão de suas citocinas são detectados nas fases mais agudas da COVID-19 (TORBATI; KRAUSE; USSHER, 2021).

Os linfócitos Th podem se diferenciar em linfócitos Th1 e Th2, sendo os LTh1 responsáveis pela produção de citocinas como o IFN- γ e os LTh2 responsáveis por estimular a maturação de linfócitos B nos centros germinativos dos órgãos linfóides secundários, sendo fundamentais na produção de anticorpos, como os LLPCs (TORBATI; KRAUSE; USSHER, 2021).

4.3 Resposta imune e doença clínica

O principal desafio do organismo no combate ao SARS-CoV-2 é desenvolver uma resposta imune apropriada, uma vez que as alterações na resposta imune provocadas pelos mecanismos de escape do vírus e o tamanho da resposta inflamatória irão ditar o curso da doença (LOWERY, SARIOL; PERLMAN, 2021). A patogenia da COVID-19 tem como base o desequilíbrio da resposta imune inata, onde proteínas virais irão tentar impedir a síntese de interferons, visando manter a replicação viral. Em resposta a essa replicação viral persistente ocorre a resposta inflamatória, que tem correlação positiva com a severidade da doença. A resposta inflamatória exacerbada leva ao dano tecidual (LOWERY, SARIOL; PERLMAN, 2021).

Os sintomas da COVID-19 variam de leves a severos. Os pacientes com sintomas leves podem apresentar sintomas não específicos como febre e tosse, ou até sintomas gastrointestinais como diarreia. Casos moderados e graves têm como principal sintoma, a queda nos níveis de saturação de oxigênio, causados pela pneumonia (LOWERY, SARIOL; PERLMAN, 2021). Casos raros de manifestação de doenças neurológicas agudas decorrentes de processos inflamatórios vêm sendo descritos em pacientes com COVID-19, como a síndrome de Guillain-Barré e meningoencefalite (POYIADJI, 2020; ZHAO, 2020).

Em casos leves de COVID-19, geralmente a expressão de interferons é precoce: tem seu pico ao mesmo tempo que a replicação viral e resulta na eliminação do vírus. Há uma correlação positiva entre a gravidade da doença e a expressão tardia e diminuída dos interferons do tipo I e III. Sendo assim, nos casos em que a replicação viral não é impedida e a carga viral se mantém, os interferons e citocinas inflamatórias seguem sendo expressos causando danos aos tecidos (LOWERY, SARIOL; PERLMAN, 2021).

A resposta humoral pode apresentar variações de acordo com a gravidade da doença. Análises sanguíneas apontaram um aumento de linfócitos Th circulantes em pacientes com sintomas leves e uma redução no número de linfócitos B e Th em pacientes com sintomas graves. Apesar disso, pacientes com quadro grave de COVID-19 podem apresentar altos títulos de anticorpos (TORBATI; KRAUSE; USSHER, 2021).

Estudos apontaram, em pacientes com sintomas leves, uma rápida produção de linfócitos Th específicos para SARS-CoV-2 e esta foi associada à rápida eliminação do vírus. Em casos graves ou fatais, com mais de 22 dias após o aparecimento dos sintomas, foi

constatada a ausência de linfócitos Th específicos para SARS-CoV-2, dados que confirmam a importância dos linfócitos Th na eliminação viral (TORBATI; KRAUSE; USSHER, 2021).

5 CONCLUSÕES

São necessários estudos mais amplos sobre a origem não só do SARS-CoV-2, bem como de outros HCoVs e demais patógenos zoonóticos emergentes a fim de elucidar os possíveis caminhos evolutivos destes microrganismos, possibilitando monitorar essa evolução. Buscar maneiras de, no caso de novos patógenos emergentes surgirem, antecipar os movimentos necessários para combatê-los e fazer com que os impactos de novas enfermidades sejam minimizados. O conhecimento prévio sobre os betacoronavírus SARS-CoV e MERS-CoV foram fundamentais para o combate à COVID-19.

A proteína S do SARS-CoV-2 é a proteína imunoprotetora, de ligação com o receptor celular. Os anticorpos neutralizantes gerados pela vacinação se ligam à proteína S e inibem a ligação com a célula. É no gene que codifica a proteína S onde ocorre a maioria das mutações persistentes, no caso das principais variantes de preocupação descritas até o momento. Portanto, estudos que avaliem a evolução do gene que codifica a proteína S são de extrema importância para garantir o controle da COVID-19.

Por outro lado, a resposta imune ao SARS-CoV-2 desempenha um papel importante na patogenia da COVID-19. As proteínas acessórias do SARS-CoV-2 são responsáveis por alguns dos mecanismos de escape viral e atuam desregulando a expressão de citocinas, especialmente os interferons. Assim, prejudicam a resposta imune inata e, conseqüentemente, também a adquirida. Essa inibição na ação dos interferons irá permitir a replicação viral, fator que irá tornar necessária uma resposta imune mais robusta para combater a maior carga viral. Ao passo que a infecção persiste, ocorre uma resposta inflamatória exacerbada, produzida pelo organismo na tentativa de eliminar o vírus e causando danos teciduais.

Não existem tratamentos com medicamentos antivirais para a COVID-19, até o momento. As vacinas são o método mais eficaz no controle da doença e, apesar de estarem sendo utilizadas de maneira emergencial, não representam risco à saúde. A potência e a durabilidade das células de memória desenvolvidas têm relação direta com a severidade da doença no caso dos indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2. A imunidade adquirida produzida, tanto pela infecção quanto pela imunização não tem se mostrado tão duradoura, sendo fundamental a manutenção e monitoração da vacinação para que o controle da pandemia avance.

REFERÊNCIAS

- ABBAS, Abul K.; LICHTMAN, Andrew H.; PILLAI, Shiv. **Imunologia Celular e Molecular**. 9. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2019. 1581 p. Tradução de: Cellular and molecular immunology.
- BANERJEE, Arinjay. Virus hunters: discovering the evolutionary origins of sars-cov-2. **Cell Host & Microbe**, [S.L.], v. 29, n. 7, p. 1031-1033, jul. 2021.
- DUARTE, Phelipe Magalhães. COVID-19: origem do novo coronavirus. **Brazilian Journal Of Health Review**, [S.L.], v. 3, n. 2, p. 3585-3590, 2020. Disponível em: brazilianjournals.com/index.php/bjhr/article/viewfile/9131/7740. Acesso em: 3 out. 2021.
- KHALIL, Omar Arafat Kdudsi; KHALIL, Sara da Silva. SARS-CoV-2: taxonomia, origem e constituição. **Revista de Medicina**, [S.L.], v. 99, n. 5, p. 473-479, 10 dez. 2020. Universidade de Sao Paulo, Agencia USP de Gestão da Informação Acadêmica (AGUIA). Disponível em: revistas.usp.br/revistadc/article/view/169595/166346. Acesso em: 3 out. 2021.
- KREUTZ, Luiz Carlos. Resposta imunológica contra vírus. In: FLORES, Eduardo Furtado (org.). **Virologia Veterinária**. Santa Maria: Editora da UFSM, 2007. Cap. 9. p. 237-260.
- LIMA, Luana Nepomuceno Gondim Costa; SOUSA, Maisa Silva de; LIMA, Karla Valéria Batista. As descobertas genômicas do SARS-CoV-2 e suas implicações na pandemia de COVID-19. **Journal of Health and Biological Sciences**, Fortaleza, v. 9, n. 1, p. 1-9, 2021. Anual. Disponível em: periodicos.unichristus.edu.br/jhbs/article/view/3232. Acesso em: 12 out. 2021.
- LOWERY, Shea A.; SARIOL, Alan; PERLMAN, Stanley. Innate immune and inflammatory responses to SARS-CoV-2: implications for covid-19. **Cell Host & Microbe**, [S.L.], v. 29, n. 7, p. 1052-1062, jul. 2021.
- NIAD. National Institute of Allergy and Infectious Diseases. New Images of Novel Coronavirus SARS-CoV-2 Now Available. 13 fev. 2020. Disponível em: <https://www.niaid.nih.gov/news-events/novel-coronavirus-sarscov2-images>. Acesso em: 18 nov 2021.
- OTTO, Sarah P. *et al.* The origins and potential future of SARS-CoV-2 variants of concern in the evolving COVID-19 pandemic. **Current Biology**, [S.L.], v. 31, n. 14, p. 918-929, jul. 2021.
- PENG, Ruchao *et al.* Cell entry by SARS-CoV-2. **Trends In Biochemical Sciences**, [S.L.], v. 46, n. 10, p. 848-860, out. 2021.
- POYIADJI, Neo *et al.* COVID-19–associated Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy: imaging features. **Radiology**, [S.L.], v. 296, n. 2, p. 119-120, ago. 2020. Radiological Society of North America (RSNA). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32228363/>. Acesso em: 20 nov. 2021.

RÖLTGEN, Katharina; BOYD, Scott D. Antibody and B cell responses to SARS-CoV-2 infection and vaccination. **Cell Host & Microbe**, [S.L.], v. 29, n. 7, p. 1063-1075, jul. 2021.

SUBBARAO, Kanta. The success of SARS-CoV-2 vaccines and challenges ahead. **Cell Host & Microbe**, [S.L.], v. 29, n. 7, p. 1111-1123, jul. 2021.

TIZARD, Ian R. **Imunologia Veterinária**. 9. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014. 1217 p. Tradução de: Veterinary immunology.

TIZARD, Ian R. Vaccination against coronaviruses in domestic animals. **Vaccine**, [S.L.], v. 38, n. 33, p. 5123-5130, jul. 2020.

TORBATI, Elham; KRAUSE, Kurt L.; USSHER, James E. The Immune Response to SARS-CoV-2 and Variants of Concern. **Viruses**, [S.L.], v. 13, n. 10, p. 1911, 23 set. 2021.

VABRET, Nicolas *et al.* Immunology of COVID-19: current state of the science. **Immunity**, [S.L.], v. 52, n. 6, p. 910-941, jun. 2020.

WHO. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Disponível em: <https://covid19.who.int> Acesso em: 17 nov. 2021.

WORLDOMETERS.INFO. Covid-19 Coronavirus Pandemic. Coronavirus Live Updates. World O Meters.Info. Dover, Delaware, U.S.A., 2021. Disponível em: <https://www.worldometers.info/coronavirus/>. Acesso em: 16 nov. 2021.

ZHAO, Hua; SHEN, Dingding; ZHOU, Haiyan; LIU, Jun; CHEN, Sheng. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence?. **The Lancet Neurology**, [S.L.], v. 19, n. 5, p. 383-384, maio 2020. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422\(20\)30109-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422(20)30109-5/fulltext). Acesso em: 20 nov. 2021