

# *Infeção por SARS-CoV-2: Manifestações Imunomediadas*

## *SARS-CoV-2 Infection: Immunomediated Manifestations*

Henrique Luiz Staub<sup>1</sup>, Luana Miler Ghani<sup>2</sup>, Ana Luiza Leal de Mello<sup>3</sup>, Bárbara Dewes Silva<sup>4</sup>, Paula Barros de Barros<sup>5</sup>, Gabriel Lorentz Trein<sup>6</sup>, Fernanda Mambrini Só e Silva<sup>7</sup>, Victor Hugo Midões Santana de Oliveira<sup>8</sup>, Mariane Sabo de Oliveira<sup>9</sup>, Natalie da Silveira Donida<sup>10</sup>, Camila Ehrenbrink Scheid<sup>11</sup>

### RESUMO

A associação entre infecção por SARS-CoV-2 e estados inflamatórios e autoimunes é motivo de grande interesse no cenário clínico atual. O vírus apresenta definidas características pró-inflamatórias. Inerente à doença em si, o SARS-CoV-2 ativa macrófagos e induz síntese exacerbada de interleucina (IL)-6, IL-1, fator de necrose tumoral, quimiocinas e fator tecidual. A conhecida “tempestade de citocinas” se associa a um mau prognóstico pulmonar, dano multiorgânico e tendência trombótica. Em paralelo, a presença viral, por mimetismo molecular ou por inibição de células T reguladoras, parece exacerbar respostas linfocíticas e, eventualmente, deflagrar doenças autoimunes. A presente revisão aborda os mecanismos de resposta inata deflagrados pelo SARS-CoV-2 e as doenças autoimunes mais provavelmente associadas à exposição viral.

**PALAVRAS-CHAVE:** Covid-19, Estados Inflamatórios, Doenças Autoimunes.

### ABSTRACT

*The association between SARS-CoV-2 infection and inflammatory and autoimmune states is of great interest in the current clinical scenario. The virus has definite pro-inflammatory characteristics. Inherent to the disease itself, SARS-CoV-2 activates macrophages and induces exacerbated synthesis of interleukin (IL)-6, IL-1, tumor necrosis factor, chemokines, and tissue factor. The well-known “cytokine storm” is associated with a poor lung prognosis, multi-organ damage, and thrombotic tendency. In parallel, the viral presence, by molecular mimicry or by inhibiting regulatory T cells, appears to exacerbate lymphocytic responses and eventually trigger autoimmune diseases. The present review addresses the innate response mechanisms triggered by SARS-CoV-2 and the autoimmune diseases most likely associated with viral exposure.*

**KEYWORDS:** Covid-19, Inflammatory Status, Autoimmune Diseases.

<sup>1</sup> Doutor (Professor Adjunto de Medicina Interna/Reumatologia e Professor das Disciplinas de Clínica Médica e Imunologia Clínica na Graduação, Escola de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul – PUCRS. Preceptor da Residência Médica dos Serviços de Reumatologia do Hospital São Lucas da PUCRS e do Hospital Moinhos de Vento, em Porto Alegre/RS.)

<sup>2</sup> Acadêmica (Estudante de Medicina, PUCRS)

<sup>3</sup> Acadêmica (Estudante de Medicina, PUCRS)

<sup>4</sup> Acadêmica (Estudante de Medicina, PUCRS)

<sup>5</sup> Acadêmica (Estudante de Medicina, PUCRS)

<sup>6</sup> Acadêmico (Estudante de Medicina, PUCRS)

<sup>7</sup> Acadêmica (Estudante de Medicina, PUCRS)

<sup>8</sup> Acadêmico (Estudante de Medicina, PUCRS)

<sup>9</sup> Acadêmica (Estudante de Medicina, PUCRS)

<sup>10</sup> Acadêmica (Estudante de Medicina, PUCRS)

<sup>11</sup> Acadêmica (Estudante de Medicina, PUCRS)

## INTRODUÇÃO

A Síndrome Respiratória Aguda grave coronavírus 2 (SARS-CoV-2) foi descrita pela primeira vez em Wuhan (Província de Hubei, China), em dezembro de 2019, sendo declarada uma pandemia em março de 2020. Até abril de 2021, já foram relatados mais de 143,4 milhões de casos e, infelizmente, 3.054.862 de óbitos (1).

A associação entre exposição ao SARS-CoV-2 e fenômenos imunomediados é foco de grande interesse no momento atual. Enquanto algumas manifestações inflamatórias são inerentes à doença (caso das formas graves multiorgânicas, da ativação macrofágica e das formas trombofílicas), outras se configuram como entidades autoimunes e podem ocorrer em estágios pós-virêmicos. Para os clínicos, o reconhecimento pormenorizado desta interação vírus-imunidade pode ajudar em decisões terapêuticas (1,2).

A apresentação clínica da Covid-19 varia de assintomática ou sintomas constitucionais mínimos semelhantes aos da gripe – 80% dos casos – a uma condição grave com pneumonia intersticial e síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) (2). Esses casos decorrem da liberação excessiva de citocinas e de ativação imune descontrolada, levando à insuficiência respiratória progressiva e envolvimento de múltiplos órgãos. Complicações hematológicas, neurológicas e cardiovasculares podem resultar em mau prognóstico e morte (3).

Nas primeiras fases da doença, a infecção viral desencadeia uma resposta imune intensa e fundamental para a depuração viral, com uma cascata de eventos envolvendo imunidade inata e adaptativa; quando desreguladas, essas reações imunes podem se tornar danosas. As alterações imunológicas associadas aos diferentes estágios da Covid-19 foram descritas desde os primeiros relatos e incluem hiperexpressão de macrófagos, liberação acentuada de citocinas pró-inflamatórias, como interleucina (IL)-1 $\beta$ , IL-6 e TNF $\alpha$ , e ativação linfocitária.

O fenômeno chamado de “tempestade de citocinas”, abordado mais adiante nesta revisão, parece estar correlacionado com a gravidade do desfecho da doença (2,3), sendo potencialmente modificável com o uso de drogas imunomoduladoras como o tocilizumabe (fármaco anti-IL-6) (4). Vários estudos propõem semelhanças imunológicas e clínicas entre a Covid-19 e doenças autoinflamatórias ou autoimunes; postula-se, então, que a exposição ao SARS-CoV-2 possa desencadear hiper-respostas inatas ou adaptativas em indivíduos geneticamente predispostos (5,6). Apesar de intensa pesquisa mundial, a etiopatogenia das doenças imunomediadas induzidas pelo SARS-CoV-2 permanece obscura.

Entre as entidades imunomediadas descritas em pacientes com Covid-19, destacam-se afecções desmielinizantes (como as síndromes de Guillain-Barré e Miller-Fisher), a doença de Kawasaki (DK) e a síndrome antifosfolípide (SAF), entre outras (2,3). O conhecimento detalhado das doenças autoinflamatórias (mediadas pela imunidade inata)

ou autoimunes (mediadas por linfócitos) em pacientes com Covid-19 é de alta relevância na prática clínica atual, tendo motivado esta revisão.

## TEMPESTADE DE CITOCINAS E A ATIVAÇÃO DA IMUNIDADE ADAPTATIVA

O SARS-CoV-2, além de ocupar seu receptor ACE2 nos epitélios respiratório e digestivo, interage fortemente com o macrófago. A ativação do macrófago pelo SARS-CoV-2 ocorre de várias maneiras: ocupação do próprio receptor ACE2, o que gera ativação do inflamassoma e síntese de IL-1; ligação do vírus com receptores de superfície (*toll like receptors*), culminando com ativação de fatores de transcrição e síntese de citocinas pró-inflamatórias; ocupação de receptores Fc por IgG ligada ao vírus, o que também culmina com produção de citocinas (2,5,7).

A exposição ao SARS-CoV-2 desencadeia uma resposta inata exacerbada em alguns pacientes com Covid-19, com hiperexpressão de uma variedade de monocinas inflamatórias, como IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, interferon (IFN)- $\gamma$ ; em paralelo, quimiocinas como fator estimulante de colônias de granulócitos (G-CSF), proteína 10 induzida por interferon gama (IP-10), proteína quimioatraente de monócitos-1 (MCP-1) e proteína inflamatória de macrófagos 1 $\alpha$  (MIP-1 $\alpha$ ) atuam na ampliação de respostas inflamatórias, o que pode levar a uma má evolução clínica (2,5,7).

Conceitualmente, a síndrome de “tempestade de citocinas” é um distúrbio de múltiplas etiologias infecciosas (incluindo Covid-19) e/ou inflamatórias, tendo como resultado final uma inflamação sistêmica grave, instabilidade hemodinâmica, disfunção de múltiplos órgãos e potencialmente morte (2).

Na Covid-19, a ativação da imunidade inata por citocinas pró-inflamatórias pode gerar fenômenos autoinflamatórios graves. A síndrome de ativação macrofágica, caracterizada por febre, pancitopenia, adenomegalias, hepatoesplenomegalia e hiperferritinemia, é exemplo. Também no contexto de ativação da imunidade inata, a produção exagerada de fator tecidual por macrófagos pode elevar o risco trombótico em alguns pacientes com Covid-19 (5,7). Além disso, a exposição ao SARS-CoV-2 parece também exacerbar respostas adaptativas, por mimetismo molecular ou por inibição da atividade de células T reguladoras.

O mecanismo mimético se fundamenta em sequências de aminoácidos que são similares em peptídeos virais e proteínas próprias do indivíduo. O reconhecimento de peptídeos próprios como autoantígenos deflagra ativação de macrófagos e de linfócitos autorreativos em indivíduos geneticamente suscetíveis (2,5). Os epítopos antigênicos comuns podem gerar intensas respostas humorais ou celulares e considerável dano orgânico (2,7).

Como exemplo, sabe-se que o SARS-CoV-2 compartilha 6 determinantes imunológicos (KTVLK, TPEEH, RETMS, PFVVS, GLEAP, ICLLQ) com o antígeno Ka-

wasaki Inositol-trifosfato 3-quinase C, acarretando, assim, prováveis reações cruzadas e consequente DK. Outro exemplo de mímica envolve sequências semelhantes em glicoproteínas do SARS-CoV2 e heptapeptídeos do proteoma humano (3).

Em adição ao mecanismo mimético, a infecção por SARS-CoV-2 parece também inibir a ação de linfócitos T reguladores FoxP3-positivos, bloqueadores de respostas adaptativas. O resultado é uma hiper-reatividade humoral e celular, com tendência a doenças autoimunes sistêmicas. As principais doenças imunomediadas que ocorrem no contexto de exposição prévia ao SARS-CoV-2 serão discutidas adiante.

## MANIFESTAÇÕES IMUNOMEDIADAS

### Síndrome de Guillain-Barré

A Síndrome de Guillain-Barré (SGB) é uma intrigante polirradiculoneuropatia imunomediada; 100.000 novos casos são descritos anualmente em todo o mundo. Na maioria dos pacientes, o início agudo dos sintomas neurológicos é precedido por uma doença infecciosa. A SGB é clinicamente heterogênea, sendo sua apresentação clínica clássica a fraqueza progressiva ascendente e simétrica dos membros associada à hipo ou arreflexia. Entretanto, alguns pacientes podem apresentar espectros diferentes de características clínicas, embora compartilhem biomarcadores sorológicos. As manifestações atípicas de SBG incluem a Síndrome de Miller Fisher (SMF) e a encefalite do tronco cerebral de Bickerstaff. O reconhecimento do espectro clínico amplo da SBG e variantes permitirá um diagnóstico mais acurado e terapêuticas mais rápidas (8).

Durante a pandemia de Covid-19, houve relatos de casos de SGB e SMF em pacientes com formas graves da doença por SARS-CoV-2. Em termos etiopatogênicos, postula-se mimetismo molecular entre sequências de aminoácidos do SARS-CoV-2 e de autoantígenos do sistema nervoso periférico, com produção intensa de anticorpos autorreativos (9,10,11). O dano neural se consolidaria através da reatividade cruzada dos autoanticorpos. Na SGB, o sítio de lesão imunológica se dá especificamente na bainha de mielina (5).

Postulam-se dois mecanismos de dano aos nervos centrais e periféricos em pacientes com Covid-19. O primeiro inclui uma transmissão hematogênica ou transneuronal para o sistema nervoso central, com tropismo viral pelo nervo olfatório, resultando nos sintomas neurológicos mais frequentes da Covid-19, a anosmia e a hipogeusia. O segundo mecanismo consiste em uma resposta imune anormal, gerando danos neurológicos secundários e sendo responsável por complicações durante ou após o período de doença, como na SGB (12,13).

A apresentação clínica da SGB no contexto da Covid-19, na maioria dos casos relatados na literatura até o

momento, foi muito semelhante à forma clássica da SGB. O intervalo entre o início da infecção por SARS-CoV-2 e os sintomas de SGB variou de cinco a 10 dias (9,11,12). Os estudos eletrofisiológicos foram consistentes com o processo desmielinizante e, mais raramente, com a forma axonal da doença. O diagnóstico é primordialmente clínico.

O exame líquórico pode demonstrar dissociação proteíno-citológica – a combinação de aumento de proteínas com celularidade baixa. Não houve identificação do SARS-CoV-2 no líquor em nenhum dos relatos de casos, o que sugere um processo mais imunomediado do que a ação direta do vírus no sistema nervoso. Cabe destacar que o nível normal de proteína no líquor (especialmente quando determinado na primeira semana após o início da doença) não exclui o diagnóstico da SGB.

Estudos de condução nervosa apoiam o diagnóstico e discriminam os subtipos desmielinizante e axonal, podendo estar relacionados ao prognóstico (8). O valor diagnóstico da testagem sérica para anticorpos antigangliosídeos é limitado pela falta de padronização do exame. Assim, quando houver suspeita clínica de SGB, não se deve aguardar o teste sorológico para iniciar o tratamento (9). O manejo terapêutico da SGB inclui primordialmente a imunoglobulina intravenosa ou a plasmaférese, de forma similar ao preconizado na SGB associada a outras infecções, além do tratamento para Covid-19 (15).

A SGB foi relatada em menos de 0,5% dos pacientes hospitalizados com Covid-19. Entre as manifestações neurológicas, a SGB e suas variantes representam 21% dos casos (16). Assim, a síndrome deve ser rapidamente suspeitada pelos clínicos em pacientes com Covid-19 e fraqueza ascendente associada à hiporreflexia. É importante enfatizar que um declínio da função respiratória nestes pacientes pode se dever tanto à SBG (por acometimento da caixa torácica), quanto à pneumopatia própria da Covid-19, representando um desafio para o clínico.

Uma relação causal entre exposição ao SARS-CoV-2 e ocorrência de SGB ainda não foi demonstrada, o que pode ser esclarecido em eventuais estudos de coortes. A patogênese da SGB associada à exposição ao SARS-CoV-2 é ainda obscura e necessita de detalhamento.

### Síndrome de Miller-Fisher

A SMF, afecção rara, é atualmente considerada uma variante leve no espectro da SGB, sendo observada em cerca de 5% dos casos. O quadro clínico é caracterizado pelo início agudo de oftalmoplegia, ataxia e arreflexia. Alguns pacientes exibem formas “incompletas” da SMF, as quais podem ser diagnosticadas na ausência de oftalmoplegia. Além disso, a oftalmoparesia aguda pode ocorrer na ausência de ataxia (17).

Suspeita-se que a fisiopatogenia da SMF também envolva o processo de mimetismo molecular, sendo precedida por infecção, similarmente à SGB. Neste contexto, o mimetismo entre antígenos microbianos e o nervo periféri-

co se dá através da ativação do sistema imune adaptativo, no qual a mobilização de linfócitos desempenha função primordial (18). Destaca-se, também, o acúmulo de anticorpos anti-GQ1b e anti-GD1-b nas terminações nervosas dos nervos oculomotor, troclear e abducente, sendo o primeiro mais relacionado à oftalmoplegia e o segundo, à diminuição da sensibilidade profunda (19).

Um grupo espanhol relatou o caso de dois pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 com formas agudas de SMF, incluindo polineurite cranial. Ambos os pacientes apresentaram os sintomas neurológicos típicos (3). O tratamento para SMF obedece às normas citadas para a SGB, com a imunoglobulina endovenosa e a plasmáferese como pilares. No contexto atual de pandemia, deve-se considerar infecção pelo SARS-CoV-2 em pacientes com SMF. Tais manifestações neurológicas podem ocorrer devido a uma resposta imune aberrante à Covid-19.

Como um todo, as manifestações neurológicas observadas em pacientes com Covid-19 (ação viral direta no nervo olfatório, e situações imunomediadas como SGB/SMF) são complexas, pleomórficas e demandam melhor caracterização (18).

### Doença de Kawasaki

A Doença de Kawasaki (DK) é uma vasculite aguda de médios e pequenos vasos, que acomete principalmente meninos abaixo dos 5 anos de idade. Os sintomas principais são febre, conjuntivite, mucosite, adenomegalias cervicais e lesões cutâneas (2,5). Podem também se apresentar com acometimento gastrointestinal, neurológico, mioarticular e cardiovascular. Este último inclui coronarite, miocardiopatia, valvulopatia e arteriopatia periférica (20). Em alguns casos, a doença pode ser complicada por um quadro de instabilidade hemodinâmica, condição conhecida como *Kawasaki Shock Syndrome* (KDSS), ou pela síndrome de ativação macrofágica (2).

Os pacientes que desenvolvem KDSS usualmente apresentam manifestações clínicas mais precoces e anormalidades laboratoriais mais graves, como plaquetopenia, aumento de proteína C reativa, transaminases elevadas, acidose metabólica, coagulopatias e albuminemia. Além disso, são mais resistentes ao tratamento com imunoglobulina intravenosa e apresentam maior acometimento cardíaco (2).

A etiologia da Doença de Kawasaki permanece incerta, porém gatilhos infecciosos parecem desempenhar importante papel em sua patogênese, especialmente as infecções causadas por vírus respiratórios. Durante a pandemia de Covid-19, houve um aumento notável no número de casos de DK, o que sugere uma associação, ainda a ser confirmada, entre o vírus SARS-CoV-2 e a presença desta condição (2,5).

Neste período de pandemia pela Covid-19, diversas publicações pediátricas descreveram manifestações compatíveis com a DK clássica. No entanto, outros relatos não foram representativos da forma tradicional de DK, segundo os critérios da *American Heart Association* de 2017. Essas for-

mas clínicas são consideradas uma variação da DK clássica, sendo denominadas “*pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 infection*” (PIMS-TS) na Europa e “*multisystem inflammatory syndrome in children*” (MIS-C) nos EUA. De acordo com a Organização Mundial da Saúde, a definição diagnóstica da PIMS-TS difere em alguns critérios da DK tradicional, porém ambas incluem febre, provas inflamatórias alteradas e disfunção orgânica única ou múltipla, excluídas outras causas infecciosas (2).

Quanto à apresentação clínica e epidemiológica, os pacientes com PIMS-TS, em comparação à DK, são geralmente mais velhos e com maior tendência a manifestações cardíacas e gastrointestinais, choque e coagulopatia (20). Além disso, esses pacientes cursam com estado hiperinflamatório, leucocitose neutrofílica, elevação da eritrossedimentação e proteína C reativa, hiponatremia e hipertrigliceridemia; tais manifestações são muito provavelmente decorrentes de uma hiperativação do sistema imune inato (20).

De acordo com estudos realizados na Itália, a maior parte dos casos registrados de PIMS-TS apresentou as seguintes características comuns: crianças entre 6-9 anos, com história de febre, dor abdominal, diarreia, lesões cutâneas e rápida deterioração clínica, evoluindo para importante desidratação e choque. O ecocardiograma foi consistente com miocardite na maioria dos casos, diferindo da DK clássica, que se apresenta principalmente com doença coronariana (3). Outra casuística de PIMS-TS evidenciou incidência de miocardite sintomática em 40-80% e acometimento coronariano em 9-24% dos pacientes (20).

De modo geral, as complicações cardiovasculares são as mais proeminentes em crianças com PIMS-TS (70%), com maior elevação de enzimas cardíacas comparativamente à DK clássica (20-25%). Conforme instruções do *American College Rheumatology* e do *American Academy of Pediatrics*, o tratamento dos pacientes com PIMS-TS deve incluir imunoglobulina intravenosa (21). No entanto, aproximadamente 30-80% dos pacientes não respondem a este tratamento de forma isolada, requerendo terapia imunomoduladora adjuvante. Esse dado difere significativamente da DK clássica, em que a resistência à imunoglobulina endovenosa foi observada em menos de 15% dos pacientes (20).

A corticoterapia pode ser acrescentada especialmente em pacientes com doença moderada a grave, como choque, disfunção cardíaca, arritmias e aneurisma de artérias coronárias, assim como naqueles com febre persistente e aumento de marcadores inflamatórios (ferritina, proteína C reativa e D-dímero). Reiterando, o aumento de casos de DK (típica ou atípica) em tempos de pandemia foi bastante significativo; a relação entre a infecção por SARS-CoV-2 e o deflagramento da doença permanece nebulosa em termos patogênicos e clínicos (2,5).

### Síndrome antifosfolípide

Desde os primeiros relatos da pandemia, a Covid-19 foi associada a anormalidades de coagulação e a um esta-

do pró-trombótico, com significativa prevalência de eventos arteriais e venosos – até 31% dos pacientes em Unidades de Terapia Intensiva. Entre os possíveis mecanismos subjacentes, estão a imobilização, a hipóxia e a coagulação intravascular disseminada (CID)(2). Diversos estudos buscam esclarecer a patogênese da trombose associada à infecção pelo SARS-CoV-2, sendo a presença de anticorpos antifosfolípidos (AAF) um dos principais focos de investigação (22).

A síndrome antifosfolípide (SAF) é uma doença autoimune sistêmica complexa, caracterizada por trombozes vasculares, morbidade gestacional e níveis elevados de AAF, estes confirmados em pelo menos 2 medidas com intervalo de 12 semanas (23). Os critérios diagnósticos atualmente utilizados para SAF são os de Sydney, de 2006. Neste cenário, a SAF pode ser diagnosticada na presença de pelo menos um critério clínico (trombose vascular venosa ou arterial ou morbidade gestacional) e um laboratorial, incluindo positividade para anticoagulante lúpico (AL), anticardiolipinas (aCL) IgG ou IgM ou anti-beta-2-glicoproteína I IgG ou IgM (3). Além de sua forma primária, a SAF pode também ocorrer em paralelo a outras doenças autoimunes, geralmente o lúpus eritematoso. A forma catastrófica de SAF, caracterizada por microtrombozes simultâneas de vários órgãos, é evento raro (24). A patogênese da SAF é nebulosa, mas infecções sabidamente podem induzir o aparecimento de AAF. Alguns estudos sugerem mimetismo molecular entre as proteínas virais/bacterianas e a beta2-glicoproteína I. O tratamento básico é a anticoagulação.

Entre as diversas apresentações clínicas da infecção pelo SARS-CoV-2, as obstruções venosas ou arteriais são bem conhecidas, com importante incidência em indivíduos com menos de 50 anos. Tal estado trombofílico pode decorrer, primariamente, da ativação macrofágica e da síntese de fator tecidual, gerando coagulopatia. Entretanto, o fenótipo clínico de pacientes jovens com envolvimento pulmonar e cerebral remete também ao diagnóstico diferencial com a SAF (3). Alguns autores relataram uma alta incidência de AAF em pacientes com infecção por SARS-CoV-2: em uma casuística de 56 pacientes, o AL foi detectado em 44,6% dos pacientes com Covid-19. Nenhuma relação específica com trombose, contudo, foi mencionada neste estudo (3).

Outros autores avaliaram AAF em pacientes com síndrome respiratória aguda grave por Covid-19 em Unidades de Terapia Intensiva. Neste estudo, 50 dos 59 (84,7%) pacientes testaram positivo para AL, dado fortemente associado à elevação de D-dímeros e à ocorrência de trombozes (22).

A relação da infecção pelo SARS-CoV-2 e aparecimento de AAF/SAF é motivo de grande debate no momento. O conceito de SAF secundária à Covid-19 está em evolução (24). Ainda permanece obscuro se o SARS-CoV-2 induz o aparecimento de AAF ou se atua como um cofator em pacientes previamente AAF-positivos. Neste contexto, e conhecendo-se a associação entre infecções virais e formas catastróficas de SAF, o detalhamento da relação entre

SARS-CoV-2, AAF e SAF deverá ser tema de vários estudos em futuro breve.

### Outras manifestações autoimunes

Embora igualmente fundamentadas apenas em relatos ou séries de casos, deve-se citar que encefalites, miastenia gravis, citopenias autoimunes e vasculites sistêmicas/cutâneas foram documentadas em pacientes com Covid-19 (3). Em uma meta-análise recente de 51 estudos, a presença de mialgia e fadiga foi relevante na apresentação ou no decorrer da Covid-19. A ocorrência de autoanticorpos, independentemente de sintomas, e de vasculites foi corroborada neste mesmo estudo (25).

## CONCLUSÃO

O sistema imunológico inato (através de citocinas como interferons e células NK) e o sistema adaptativo desempenham importantes funções antivirais, o que ocorre na resposta ao SARS-CoV-2. Em alguns pacientes com provável predisposição genética, a estimulação excessiva de macrófagos gera a conhecida “tempestade citocínica”, levando a desfechos clínicos desfavoráveis, estados hiperinflamatórios, ativação macrofágica e trombofilia. Nestas circunstâncias, terapias anticitocinas e anticoagulantes podem ser benéficas. Cabe salientar que as formas atípicas de DK (PIMS-TS) são representativas de um cenário hiperimune, afetando o sistema inato (1,2).

A presença viral pode deflagrar ativação linfocitária e respostas propriamente autoimunes (detalhamos nesta revisão os quadros desmielinizantes, a DK e a SAF, mas encefalites, miastenia gravis, citopenias e vasculites são também citadas). O mecanismo que conecta a presença viral à autoimunidade provavelmente inclui mimetismo molecular e inibição de respostas T reguladoras (3).

Deve-se enfatizar que a grande maioria dos estudos associando a Covid-19 a quadros imunomediados está baseada em relatos e séries de casos, o que significa baixo nível de evidência científica. No entanto, o grande número de relatos publicados pode inferir associações consistentes, a serem confirmadas em estudos futuros mais adequadamente delineados.

Sabe-se que infecções como a Covid-19 são capazes de desencadear doenças autoimunes mesmo após um longo período de latência. Por esse motivo, será relevante avaliar os desfechos clínicos dos pacientes já recuperados, uma vez que ainda podem estar sob risco de desenvolver fenômenos de autoimunidade.

Outra limitação na análise do binômio SARS-CoV-2-autoimunidade consiste no fato de que a maioria dos estudos descreve pacientes com doença viral moderada a grave. Não se conhece a prevalência de estados inflamatórios/autoimunes em indivíduos assintomáticos ou com doença viral leve, o que será de relevância na tomada de decisões clínicas.

O tratamento dos estados inflamatórios graves de Covid-19 pode demandar terapias imunomoduladoras (anticorpos monoclonais anticitocinas, terapias anti-JAK), à semelhança do que é procedido em algumas doenças autoimunes, como a artrite reumatoide. O nível de eficácia da imunomodulação ainda não é consensual em pacientes com Covid-19. Em uma situação ideal, essas terapias imunossupressoras deveriam ser acompanhadas de tratamento antiviral efetivo, algo ainda em evolução (5,7).

Para pacientes com doenças autoimunes associadas à infecção por SARS-CoV-2 (SGB, SMF, DK, SAF, citopenias, encefalites, miastenia gravis, vasculites), não há protocolos terapêuticos especificamente estabelecidos, devendo-se seguir as diretrizes tradicionais (se possível, com tratamento antiviral paralelo).

Em suma, a interação do SARS-CoV-2 com o sistema imune é complexa e intrigante, gerando manifestações clínicas pleomórficas (estados inflamatórios inerentes à doença em si, como ativação macrofágica, trombofilia, e doenças autoimunes). A descrição recente da Covid-19 seguramente é fator limitante para a qualidade dos estudos, e a associação entre exposição ao SARS-CoV-2 e fenômenos imunomediados é, ainda, um campo amplamente aberto à pesquisa translacional e clínica.

## REFERÊNCIAS

1. Universidade Johns Hopkins. *Centro de Recursos do Coronavírus*. Disponível on-line em: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html> (acessado em 21 de abril de 2021).
2. Rodríguez Y, Novelli L, Rojas M, De Santis M, Acosta-Ampudia Y, Monsalve D.M. Autoinflammatory and autoimmune conditions at the crossroad of COVID-19. *J. Autoimmun.* 2020;114:102506
3. Ehrenfeld M, Tincani A, Andreoli L, Cattalini M, Greenbaum A, Kanduc D, Alijotas-Reig J, et al. Covid-19 and autoimmunity. *Autoimmun Rev.* 2020;19:102597.
4. Mehta P, McAule DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression *Lancet.* 2020; 395:1033-1034
5. Tay M.Z., Poh C.M., Rénia L., MacAry P.A., Ng L.F.P. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat. Rev. Immunol.* 2020;20:363-374.
6. Caso F, Costa L, Ruscitti P, Navarini L, Del Puente A, Giacomelli R, Scarpa R. Could Sars-coronavirus-2 trigger autoimmune and/or autoinflammatory mechanisms in genetically predisposed subjects? *Autoimmun Rev.* 2020;19 (5):102524.
7. Tang KT, Hsu BC, Chen DY. Autoimmune and Rheumatic Manifestations Associated With COVID-19 in Adults: An Updated Systematic Review. *Front Immunol.* 2021;12: 645013.
8. Shahrizaila N, Lehmann HC, Kuwabara S. Guillain-Barré syndrome. *Lancet.* 2021;397(10280):1214-1228.
9. Leonhard SE, Mandarakas MR, Gondim FAA, Bateman K, Ferreira MLB, Cornblath DR, et al. Diagnosis and management of Guillain-Barré syndrome in ten steps. *Nat Rev Neurol.* 2019;(11):671-683.
10. Liu Y, Sawalha AH, Lu Q. COVID-19 and autoimmune diseases. *Curr Opin Rheumatol.* 2021;33(2):155-162.
11. Abu-Rumeileh S, Abdelhak A, Foschi M, Tumani H, Otto M. Guillain-Barré syndrome spectrum associated with COVID-19: an up-to-date systematic review of 73 cases. *J Neurol.* 2021;268(4):1133-1170.
12. Wang L, Shen Y, Li M, Chuang H, Ye Y, Zhao H, et al. Clinical manifestations and evidence of neurological involvement in 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol.* 2020;267(10):2777-2789.
13. Costello F, Dalakas MC. Cranial neuropathies and COVID-19: Neurotropism and autoimmunity. *Neurology.* 2020;95(5):195-196.
14. Caress JB, Castoro RJ, Simmons Z, Scelsa SN, Lewis RA, Ahlawat A, Narayanaswami P. COVID-19-associated Guillain-Barré syndrome: The early pandemic experience. *Muscle Nerve.* 2020;62(4):485-491.
15. Munhoz RP, Pedrosa JL, Nascimento FA, Almeida SM, Barsottini OGP, Cardoso FEC, Teive HAG. Neurological complications in patients with SARS-CoV-2 infection: a systematic review. *Arq Neuropsiquiatr.* 2020;78(5):290-300.
16. Maury A, Lyoubi A, Peiffer-Smadja N, de Broucker T, Meppiel E. Neurological manifestations associated with SARS-CoV-2 and other coronaviruses: A narrative review for clinicians. *Rev Neurol (Paris).* 2021;177(1-2):51-64.
17. Mori M, Kuwabara S, Fukutake T, Yuki N, Hattori T. Clinical features and prognosis of Miller Fisher syndrome. *Neurology.* 2001; 56:1104-1106.
18. Gutiérrez-Ortiz C, Méndez-Guerrero A, Rodrigo-Rey S, San Pedro-Murillo E, Bermejo-Guerrero L, Gordo-Mañas R, et al. Miller Fisher syndrome and polyneuritis cranialis in COVID-19. *Neurology;* 2020, 95 (5) 601-605.
19. Willison HJ. Fine specificity of anti-GQ1b antibodies and clinical features. *J Neurol Sci.* 2001; 15;185(1):1-2.
20. Kabeerdoss J, Paliana RK, Karkhele R, Kumar TS, Danda D, Singh S. Severe COVID-19, multisystem inflammatory syndrome in children, and Kawasaki disease: immunological mechanisms, clinical manifestations and management. *Rheumatol Int.* 2021, (1) 19-32.
21. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet.* 2020 23;395(10237):1607-1608.
22. El Hasbani G, Taher AT, Jawad A, Uthman I. COVID-19, Antiphospholipid Antibodies, and Catastrophic Antiphospholipid Syndrome: A Possible Association? *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord.* 2020. 13:1-8.
23. Meroni PL, Chighizola CB, Rovelli F, Gerosa M. Antiphospholipid syndrome in 2014: more clinical manifestations, novel pathogenic players and emerging biomarkers. *Arthritis Res Ther.* 2014;16(2):209.
24. Cavalli E, Bramanti A, Ciurleo R, Tchobanov AI, Giordano A, Fagone P, et al. Entangling COVID-19 associated thrombosis into a secondary antiphospholipid antibody syndrome: Diagnostic and therapeutic perspectives (Review). *Int J Mol Med.* 2020;46(3):903-912.
25. Jacopo Ciaffì J, Meliconi R, Ruscitti P, Berardicurti O, Giacomelli R, Ursini F. Rheumatic manifestations of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *BMC Rheumatol* 2020; 28;4:65.

✉ Endereço para correspondência

**Henrique Luiz Staub**

Rua Castro Alves, 141/406

90.430-131 – Porto Alegre/RS – Brasil

☎ (51) 3320-5057

✉ [milerluanagh@gmail.com](mailto:milerluanagh@gmail.com)

Recebido: 29/4/2021 – Aprovado: 31/5/2021