

## Relação da histologia do sistema imunológico com a COVID-19 e o lúpus eritematoso sistêmico

*Relationship of immune system histology with COVID-19 and systemic lupus erythematosus*

Mariana Schenato Araújo **PEREIRA**<sup>1</sup>, Francisco Beraldi de **MAGALHÃES**<sup>1</sup>, Helena Messias **GOMES**<sup>1</sup>, Livia Bittencourt **TAHAN**<sup>1</sup>, Livia Matos **BADOTTI**<sup>1</sup>, Irlena Monica Wisniewska de **MOURA**<sup>1,2</sup>

### RESUMO

**Introdução:** O sistema imunológico é responsável pela imunidade celular e humoral do organismo. Pode ser ativado pela presença de antígenos externos, como os vírus ou por produção de autoanticorpos, provocando doenças autoimunes, como por exemplo o lúpus eritematoso sistêmico.

**Objetivo:** Descrever a histologia e funcionamento do sistema imunológico e compreender a possibilidade de exacerbação de sintomas do COVID-19 em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico.

**Método:** Revisão narrativa em livros técnicos e artigos publicados no SciELO e PubMed.

**Resultados:** O sistema imunológico inato e adaptativo contém células que povoam os órgãos linfoides. O coronavírus é agente externo que estimula a produção de anticorpos e de células secretoras de citocinas, ao passo que pacientes com lúpus eritematoso sistêmico apresentam autoanticorpos que podem comprometer antígenos próprios, levando a inflamação.

**Conclusão:** Células do tecido linfóide desencadeiam resposta imunológica contra o coronavírus, ao passo que pacientes com lúpus eritematoso sistêmico apresentam autoimunidade e, ao contraírem COVID, podem desenvolver a forma exacerbada dessa doença por hipometilação ou demetilação do DNA, que pode aumentar os níveis de citocinas.

**PALAVRAS-CHAVE:** COVID-19. Lúpus eritematoso sistêmico. Sistema imunológico.

### ABSTRACT

**Introduction:** The immune system is responsible for the body's cellular and humoral immunity. It can be activated by the presence of external antigens, such as viruses, or by the production of autoantibodies, causing autoimmune diseases, such as systemic lupus erythematosus.

**Objective:** To describe the histology and functioning of the immune system and to understand the possibility of exacerbation of COVID-19 symptoms in patients with systemic lupus erythematosus.

**Method:** Narrative review of technical books and articles published in SciELO and PubMed.

**Results:** The innate and adaptive immune system contains cells that populate the lymphoid organs. The coronavirus is an external agent that stimulates the production of antibodies and cytokine-secreting cells, whereas patients with systemic lupus erythematosus have autoantibodies that can compromise their own antigens, leading to inflammation.

**Conclusion:** Lymphoid tissue cells trigger an immune response against the coronavirus, while patients with systemic lupus erythematosus have autoimmunity and, when contracting COVID, can develop the exacerbated form of this disease by hypomethylation or demethylation of DNA, which can increase the cytokine levels.

**KEYWORDS:** COVID-19. Systemic lupus erythematosus. Immunity system.

### Mensagem Central

A imunidade celular e humoral do organismo é feita pelo sistema imunológico, protegendo contra elementos agressores ao nosso organismo. É especialmente ativado em infecções virais, como na COVID-19. Em doenças autoimunes, há perda de capacidade do sistema em diferenciar o próprio e o não próprio. O lúpus eritematoso sistêmico é das doenças autoimunes mais graves e há evidências de que pacientes com ela podem ser especialmente propensos à COVID-19 grave. Assim estudar a histologia e funcionamento do sistema imunológico e compreender a possibilidade de exacerbação de sintomas dessa virose em pacientes com lúpus pode protegê-los contra maior gravidade.

### Perspectiva

Há relatos de indivíduos sem doenças autoimunes que desenvolveram lúpus após a infecção pelo coronavírus. O mecanismo dessa ocorrência não está totalmente elucidado. O sistema imunológico é formado por diferentes tipos de células, presentes em todos os tecidos e concentradas nos órgãos linfóides que promovem resposta imunológica a agressores como na COVID-19. Por outro lado, pacientes com lúpus, apresentam autoimunidade e, ao contraírem o coronavírus podem desenvolver a forma exacerbada dessa doença, por hipometilação ou demetilação do DNA o que pode aumentar os níveis de citocinas.

## INTRODUÇÃO

O sistema imunológico ou sistema linfóide é responsável pela imunidade celular e humoral do organismo, protegendo contra patógenos, substâncias estranhas, vírus, bactérias e células anormais. É especialmente ativado em infecções virais, como no caso do coronavírus, causador da COVID. Em algumas situações constata-se autoimunidade, que é uma reação imune contra antígenos próprios devido a falha nos mecanismos de autotolerância (linfócitos autorreativos e autoanticorpos). Em doenças autoimunes, há perda de capacidade do sistema em diferenciar o próprio e o não próprio. O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é das doenças autoimunes mais graves e há evidências de que pacientes com ela podem ser especialmente propensos a COVID-19 grave.

O objetivo deste estudo foi descrever a histologia e funcionamento do sistema imunológico e compreender a possibilidade de exacerbação de sintomas do COVID em pacientes com LES.

## MÉTODOS

Este trabalho é uma revisão narrativa exploratória-descritiva baseada em livros-texto sobre o tema e em artigos científicos publicados nas plataformas de busca SciELO e PubMed.

## RESULTADOS

O sistema imune é formado pelos componentes inato e adaptativo. O inato é inespecífico e composto pelo sistema complemento, macrófagos, neutrófilos, células natural killer (NK) e dendríticas. Já o adaptativo engloba os linfócitos T (LT) e B (LB) e macrófagos especializados, que são células apresentadoras de antígeno (APC). Todas estão dispersas pelos tecidos ou concentradas nos órgãos linfóides: os primários incluem a medula óssea e timo, e os secundários os linfonodos, baço e tonsilas. Os componentes celulares principais do sistema imune são os LT e LB, originados na medula óssea vermelha. Os LT completam a maturação no timo e os LB já saem da medula maduros. Os LB ativados migram do córtex do linfonodo como plasmócitos e entram nos seios medulares, podendo secretar imunoglobulinas (anticorpos) lá.<sup>1</sup> As células efectoras originárias dos LT secretam citocinas, destroem células estranhas ou mesmo as células próprias, porém alteradas. Infecções virais levam a grande estresse oxidativo. A infecção pelo coronavírus estimula produção de anticorpos e de células do sistema imunológico celular TCD4 e TCD8. Os linfócitos do tipo TCD4 respondem à infecção por meio da produção de citocinas e de interleucinas, os do tipo TCD8 reconhecem e eliminam células infectadas pelo vírus.<sup>2</sup> O LES é doença inflamatória crônica de origem autoimune, ou seja, são produzidos anticorpos que reconhecem e reagem contra antígenos próprios como DNA, eritrócitos, fatores de coagulação, entre outros. Pacientes com LES podem apresentar pápulas eritematosas mas também deposição de imunocomplexos nos glomérulos renais, articulações, pele e vasos sanguíneos.<sup>3</sup> Isso pode gerar inflamação e danos aos órgãos.<sup>4</sup> Também podem ser observados

nesses pacientes anormalidades nos linfócitos T e B, caracterizados pela perda de tolerância a autoantígenos nucleares, além de alterações em citocinas, o que os deixa, provavelmente, em maior risco para infecções secundárias, novas doenças autoimunes e inflamações crônicas.

## DISCUSSÃO

A função do sistema imunológico é defender o organismo contra agentes infecciosos. Esse processo se inicia através de reações da imunidade inata e avança para a atividade da imunidade adaptativa. Normalmente, a COVID-19 evolui de forma autolimitada e benigna graças a uma resposta inflamatória normal. Porém, há pacientes que desenvolvem resposta imunológica exacerbada em resposta a essa doença.<sup>5</sup> O aumento de citocinas é decorrente da atividade imune em resposta à vírus. As principais citocinas produzidas são o fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) e interferon gama (INF- $\gamma$ ). O TNF- $\alpha$  ativa neutrófilos, atua na coagulação e na produção da febre, já o INF- $\gamma$  ativa macrófagos e aumenta mais ainda a liberação de citocinas.<sup>6</sup> Sugere-se que pacientes portadores de LES sejam mais propensos a formas graves de COVID-19<sup>7,8</sup> o que pode ser argumentado pelo comprometimento do mecanismo de metilação do DNA (gerando hipermetilação) pela superexpressão da proteína ACE-2 e, conseqüentemente, maior viremia – 3 situações geradas pelo aumento do estresse oxidativo causado por infecções virais, inclusive pelo coronavírus. Além disso, a desmetilação de genes regulados por interferon, NFkB e citocinas em indivíduos com lúpus pode intensificar a resposta imune à infecção e elevar ainda mais os níveis de citocinas. O conjunto desses fatores contribuiriam para resposta imunológica mais exacerbada.<sup>9</sup> Por outro lado, são também relatados casos de indivíduos sem doenças autoimunes que desenvolveram lúpus após a infecção pelo vírus.<sup>5,7,8</sup> Esse mecanismo não está totalmente elucidado.

## CONCLUSÃO

O sistema imunológico é formado por diferentes tipos de células, presentes em todos os tecidos e concentradas nos órgãos linfóides que promovem resposta imunológica a agressores como, por exemplo, o coronavírus. Por outro lado, pacientes com LES, apresentam autoimunidade e, ao contraírem COVID podem desenvolver a forma exacerbada dessa doença por hipometilação ou demetilação do DNA o que pode aumentar os níveis de citocinas.

### Trabalho realizado nas

<sup>1</sup>Faculdades Pequeno Príncipe, Curitiba, PR, Brasil;

<sup>2</sup>Faculdade Evangélica Mackenzie, Curitiba, PR, Brasil.

Conflito de interesse: Nenhum

Financiamento: Nenhum

### Correspondência:

Irlena Monica Wisniewska de Moura

E-mail: irlenamoura@gmail.com

**Contribuição dos autores:**

Conceituação: Helena Messias Gomes

Investigação: Livia Bittencourt Tahan

Funções/escrita - rascunho original: Livia Matos Badotti

Metodologia: Francisco Beraldi de Magalhães

Supervisão: Mariana Schenato Araujo Pereira

Redação (revisão e edição): Irlena Monica Wisniewska de Moura

**REFERÊNCIAS**

1. Ferreira, J.; De Mesquita, H.; Aragão, D. M.; Bastos, C. O sistema imunológico e a autoimunidade. *Revista Científica do UBM*, v. 20, n. 39, 1 maio 2021: 40-58
2. Gusev, Evgenii et al. "SARS-CoV-2-Specific Immune Response and the Pathogenesis of COVID-19." *International journal of molecular sciences*. vol. 23,3 1716. 2 Feb. 2022, doi:10.3390/ijms23031716
3. Pan, Lu et al. "Immunological pathogenesis and treatment of systemic lupus erythematosus." *World journal of pediatrics: WJP*. vol. 16,1 2020:19-30. doi:10.1007/s12519-019-00229-3
4. Zucchi, Dina et al. "One year in review 2022: systemic lupus erythematosus. *Clinical and experimental rheumatology*. vol. 40,1 2022: 4-14. doi:10.55563/clinexprheumatol/nolys
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(6):363-74. <http://dx.doi.org/10.1038/s41577-020-0311-8> PMID:32346093. » <http://dx.doi.org/10.1038/s41577-020-0311-8>
6. Wang, C., Xie, J., Zhao, L., et al. Alveolar macrophage dysfunction and cytokine storm in the pathogenesis of two severe COVID-19 patients. *EBioMedicine*. 2020;57:102833. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102833> PMID:32574956. » <http://dx.doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102833>
7. Bonometti, R., Sacchi, M. C., Stobbione, P., Lauritano, E. C., Tamiazzo, S., Marchegiani, A., Novara, E., Molinaro, E., Benedetti, I., Massone, L., Bellora, A. & Boverio, R. O primeiro caso de lúpus eritematoso sistêmico (SLE) desencadeada por infecção COVID-19. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 24 (1), 2020: 9695-9697.
8. Batista, B. de Oliveira.; Santos, T., J., F., D., F.; Gonçalves, H. M. . Uma análise sobre a relação da doença do coronavírus com o lúpus eritematoso sistêmico. *Revista Multidisciplinar em Saúde*, [S. l.], v. 2, n. 2, 2021:65. DOI: 10.51161/rem/s/1017. Disponível em: <https://editoraime.com.br/revistas/index.php/rem/s/article/view/1017>. Acesso em: 18 fev. 2023. <https://doi.org/10.51161/rem/s/1017>
9. Sawalha, Amr H. et al. "Epigenetic dysregulation of ACE2 and interferon-regulated genes might suggest increased COVID-19 susceptibility and severity in lupus patients." *Clinical immunology*. vol. 215 (2020). <https://doi:10.1016/j.clim.2020.108410>