



ESTADUAL DE FEIRA DE SANTANA
Autorizada pelo Decreto Federal nº 77.496 de 27/04/76
Recredenciamento pelo Decreto nº 17.228 de 25/11/2016
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
COORDENAÇÃO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA

XXVII SEMINÁRIO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA DA UEFS SEMANA NACIONAL DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - 2023

PRODUÇÃO *IN VIVO* DE CCL3 E SUA REPERCUSSÃO NA GRAVIDADE DA COVID-19.

Larissa da Silva Amorim Bispo¹; Soraya Castro Trindade²; Patrícia Mares de Miranda³, Vitor Antonio Fortuna⁴, Roberto José Meyer do Nascimento⁴, Isaac Suzart Gomes Filho³,

1. Bolsista PIBIC/CNPq, Graduando em Odontologia, Universidade Estadual de Feira de Santana, e-mail: larissa.sabispo@gmail.com
2. Orientador, Departamento de Saúde, Universidade Estadual de Feira de Santana, e-mail: soraya@uefs.br.
3. Participante do Núcleo de Pesquisa, Prática Integrada e Investigação Multidisciplinar, Departamento de Saúde, Universidade Estadual de Feira de Santana, e-mail: drapatriciamaresmiranda@gmail.com
4. Participante do Laboratório de Imunologia e Biologia Molecular da Universidade Federal da Bahia, e-mail: vfort@ufba.br

PALAVRAS-CHAVE: Quimiocinas; SARS-Cov-2; Tempestade de Citocinas.

INTRODUÇÃO

A COVID-19 é uma enfermidade causada pelo SARS-CoV-2, um vírus envelopado por membrana lipoproteica, pertencente à família Coronaviridae. Embora a maioria das pessoas infectadas pelo vírus permaneçam sem sintomas, ou apresentem sintomas leves, o vírus pode levar ao desenvolvimento de uma síndrome respiratória aguda (Yang, 2021). A manifestação dos sintomas mais graves ocorre principalmente em idosos e pessoas com comorbidades (Moothedath et al., 2021).

A infecção do SARS-CoV-2 em seus desfechos graves ou fatais impulsiona o organismo a liberar, de forma exagerada, mediadores IL-2, IL-6, IL-7, IL-10, fator de necrose tumoral (TNF) (Manoj et al., 2022), além de promover enriquecimento de neutrófilos e macrófagos cluster-1, CCL2 e CCL3.

A CCL3 é uma quimiocina pertencente à família das quimiocinas CC, que atraem células T, monócitos e macrófagos, estando presentes no desenvolvimento do processo inflamatório. A progressão para os desfechos graves da doença é frequentemente acompanhada pelo aumento dos níveis plasmáticos de CCL2 e CCL3, observando-se então manifestações características da doença (Alosaimi et al., 2021), (Hibah et al., 2020).

Este estudo pretende investigar a influência da CCL3 na COVID-19, avaliando os níveis séricos desta quimiocina em indivíduos com formas leve e grave da doença.

MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo do tipo caso-controle foi aprovado pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CAAE: 30764720.1.0000.0053; parecer nº 4.014.165). As coletas foram feitas em pessoas maiores de 18 anos, com diagnóstico de infecção por SARS-CoV-2, selecionadas em serviços de saúde das cidades de Feira de Santana e Salvador, Bahia, Brasil. Indivíduos com a forma grave da COVID-19 fizeram parte do grupo caso, e indivíduos com a forma leve fizeram parte do grupo controle. Não foram incluídas gestantes, pessoas com doença autoimune em atividade e/ou neoplasia maligna em tratamento. Dados referentes ao perfil socioeconômico-demográfico, condições de saúde geral e bucal, comportamento e estilo de vida, e acesso ao serviço de saúde foram coletados.

O diagnóstico da infecção por SARS-CoV-2 foi realizado por biologia molecular (RT-qPCR). A definição do diagnóstico da forma leve e grave da COVID-19 foi feita com base nos critérios estabelecidos por Yuki et al. (2020).

O sangue periférico dos participantes foi coletado para a obtenção do plasma e quantificação de CCL3 pelo método ELISA, seguindo-se as instruções do fabricante do kit (R&D, Systems, Mineapolis, EUA).

Foram calculadas as frequências das variáveis socioeconômicas, demográficas e de condição de saúde. A distribuição dos dados referentes à concentração de CCL3 foi avaliada com o teste Kolmogorov-Smirnov e a diferença entre os grupos com COVID-19 leve e COVID-19 grave foi verificada com o teste Mann-Whitney.

ANÁLISE E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

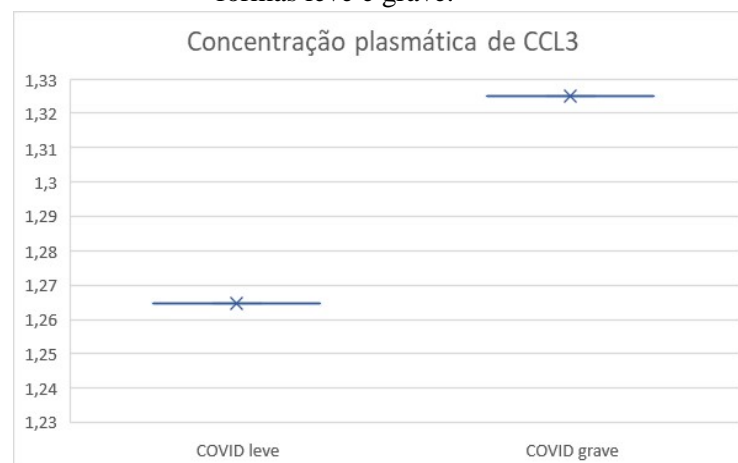
O grupo diagnosticado com COVID-19 leve foi composto por 46 indivíduos e o grupo com casos de COVID-19 grave foi composto por 25 indivíduos. Destaca-se no grupo com COVID-19 grave a maior proporção de homens, com idade igual ou maior que 65 anos, autodeclarados como pretos ou pardos, com diagnóstico de diabetes e de alguma doença cardiovascular (Tabela 1). Estes achados corroboram dados previamente publicados (Qiu et al., 2023), que apontam essas variáveis como favorecedoras da inflamação elicitada na imunidade inata e a consequente tempestade de citocinas característica da COVID grave. Também concordam com estudos que mostram que indivíduos mais velhos apresentam uma maior probabilidade de apresentar quadros graves das síndromes respiratórias agudas quando comparados aos mais jovens. (Assiri A, 2013; Huang C et al., 2020, Qiu J et al., 2023). Além disso, fatores como pouco acesso aos serviços de saúde, múltiplas comorbidades e insegurança alimentar também podem estar relacionadas à gravidade da doença (Silva, 2020).

Tabela 1: Características socioeconômicas e condições de saúde dos grupos com COVID leve e

	Leve (n = 46)	Grave (n = 25)
Sexo		
Masculino	39%	64%
Feminino	61%	36%
Etnia	N	N
Amarelo/Branco	39%	12%
Pardo/Preto	61%	88%
Idade	N	N
18 – 64	94%	64%
≥ 65	6%	36%
Hipertensão	N	N
Sim	17%	28%
Não	83%	72%
Diabetes	N	N
Sim	2%	40%
Não	98%	60%
Doença cardiovascular	N	N
Sim	2%	28%
Não	98%	72%

O grupo com a forma grave da COVID-19 apresentou maior concentração de CCL3 ($p < 0,001$) quando comparado ao grupo com a forma leve (Figura 1). Esses achados revelam que esta quimiocina pode estar associada à manutenção do processo inflamatório intenso, por favorecer o recrutamento de neutrófilos e macrófagos, aumentando o infiltrado inflamatório pulmonar (Xiong et al., 2020), (Alosaimi et al., 2021), (Olivarria; Lane, 2022). Considerando que uma das características iniciais do agravamento da COVID-19 é a desregulação das respostas advindas da imunidade inata e adaptativa, os altos níveis de citocinas e quimiocinas inflamatórias estão associados à intensa infiltração de células imunológicas nos pulmões e a resultados desfavoráveis da doença (Alosaimi et al., 2021).

Figura 1: Concentração de CCL3 em indivíduos com diagnóstico de COVID-19 nas formas leve e grave.



Sabendo-se que alguns dos mecanismos patogênicos envolvidos na progressão do coronavírus são regulados por, dentre outras reações, presença de citocinas e quimiocinas reguladas positivamente, como ocorre com a CCL3 (Channappanavar e Perlman, 2017), os resultados obtidos fortalecem achados quanto a correlação entre a concentração

plasmática de quimiocinas pró-inflamatórias e a gravidade da COVID-19 (Huang, C. et al., 2020; Chen, G. et al., 2020).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A detecção precoce do aumento de quimiocinas poderá auxiliar no monitoramento dos indivíduos diagnosticados e na tomada de decisão quanto à condução terapêutica, antes que o estado grave da doença se instale.

Portanto, é importante que cada vez mais estudos colaborem para a compreensão das diferenças na produção de CCL3 e outras quimiocinas nas formas leve e grave da doença, visando contribuir para um melhor entendimento da patogênese da COVID-19, possibilitando a sua proposição como um marcador de gravidade da doença.

Essa perspectiva traz uma nova possibilidade de abordagem clínica, aliando este marcador a outros recursos diagnósticos, para que se evite a evolução desfavorável dos quadros da referida doença.

REFERÊNCIAS

- MOOTHEATH, M. 2021. et al. "COVID and Animal Trials: A Systematic Review." *Journal of pharmacy & bioallied sciences* vol. 13, Suppl 1 (2021): S31-S35.
- CHEN, G. et al. 2020. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *The Journal of clinical investigation* vol. 130,5: 2620-2629.
- ALOSAIMI, B. et al. 2021. Complement Anaphylatoxins and Inflammatory Cytokines as Prognostic Markers for COVID-19 Severity and In-Hospital Mortality. *Front Immunol.* 1;12:668725.
- XIONG, Y. et al. 2020. Transcriptomic characteristics of bronchoalveolar lavage fluid and peripheral blood mononuclear cells in COVID-19 patients. *Emerg Microbes Infect.* Dec;9(1):761-770.
- QIU, J. et al. 2023. Comparative Analysis of Antimicrobial Antibodies between Mild and Severe COVID-19. *Microbiology spectrum* vol. 11,4.
- HUANG C. et al. 2020. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.*
- CHANNAPPANAVAR, R.; PERLMAN, S. 2017. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol* ;39(5):529-539.
- SILVA, J.; RIBEIRO-ALVES, M. 2021. Social inequalities and the pandemic of COVID-19: the case of Rio de Janeiro. *J Epidemiol Community Health.* Oct;75(10):975-979.
- OLIVARRIA G.; LANE T.E. 2022. Evaluating the role of chemokines and chemokine receptors involved in coronavirus infection. *Expert Rev Clin Immunol.* 2022 Jan;18(1):57-66.