

Fisiopatologia da sepse: um enfoque na atividade da interleucina 33 (IL-33)

Pathophysiology of sepsis: a focus on the activity of interleukin 33 (IL-33)

Patofisiología de la sepsis: se centra en la actividad de la interleucina 33 (IL-33)

Recebido: 04/11/2020 | Revisado: 08/11/2020 | Aceito: 14/11/2020 | Publicado: 18/11/2020

Mayara Ferreira Gonçalves

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6735-5517>

Faculdade Estácio de Macapá, Brasil

E-mail: may.ferreira.mf42@gmail.com

Naiely Castilho de Melo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0175-9591>

Faculdade Estácio de Macapá, Brasil

E-mail: nayecastilho18@gmail.com

Maysa de Vasconcelos Brito

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6078-9996>

Faculdade Estácio de Macapá, Brasil

E-mail: maysavb@yahoo.com.br

Resumo

A sepse representa uma das principais causas de morbidade e mortalidade, seu prognóstico está relacionado a todo processo fisiopatológico que ocorre durante o quadro. Nesse contexto esta pesquisa tem por objetivo apresentar a atuação da interleucina 33 (IL-33) no processo fisiopatológico que ocorre na sepse e avaliando seu envolvimento na imunossupressão, já que estudos mostram que a IL-33 na atuação do processo inflamatório desencadeia respostas do tipo T help 2 (Th2), além de ser uma espécie de alarmina para diversas células do sistema imune, sua ligação com o receptor ST2 é primórdio para suas ações, porém essa ativação por interferência de outras citocinas gera aumento no número de macrófagos M2 e consequentemente expansão da população de células T reguladoras, ligando esses eventos a imunossupressão de pacientes que passam pelo quadro de sepse. Esta pesquisa trata-se de uma revisão integrativa da literatura, fundamentada em artigos publicados a partir do ano de 2015 nos idiomas português, inglês dispostos nas bases de dados LILACS e MEDLINE. Como resultado foram selecionados 24 trabalhos onde 15 destes compuseram duas categorias: atividade funcional da IL-33 no quadro de pacientes em sepse, e a Imunossupressão por

atividade da IL-33 em paciente após recuperação do processo de sepse. Assim concluiu-se que essa citocina atua como um caminho de vários trilhos, onde beneficia o organismo trazendo também malefícios em determinados desencadeamentos associados a outros processos. Entender esses mecanismos é de extrema relevância para auxiliar no desenvolvimento de diagnóstico e terapias eficazes para minimizar danos posteriores causados pela sepse.

Palavras-chave: Disfunção Imunológica; Interleucina-33; Fisiopatologia da sepse; Citocinas.

Abstract

Sepsis is one of the main causes of morbidity and mortality, its prognosis is related to every pathophysiological process that occurs during the condition. In this context, this research aims to present the performance of Interleukin 33 (IL-33) in the pathophysiological process that occurs in sepsis and evaluate its involvement in immunosuppression, since studies show that IL-33 in the action of the inflammatory process triggers T-type responses help 2 (Th2), in addition to being a kind of alarmin for several cells Of patients who pass through sepsis. This research is an integrative literature review, based on articles published from 2015 in Portuguese, English arranged in the LILACS and MEDLINE databases. As a result, 24 studies were selected where 15 of these composed two categories: functional activity of IL-33 in the case of patients in sepsis, and Immunosuppression due to IL-33 activity in a patient after recovery from the sepsis process. Thus, it was concluded that this cytokine acts as a path of several trails, where it benefits the body, also bringing harm in certain triggers associated with other processes. Understanding these mechanisms is extremely relevant to assist in the development of effective diagnosis and therapies to minimize subsequent damage caused by sepsis.

Keywords: Immune dysfunction; Interleukin 33; Pathophysiology of sepsis; Cytokines.

Resumen

La sepsis es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad, su pronóstico está relacionado con todos los procesos fisiopatológicos que se producen durante la enfermedad. En este contexto, esta investigación pretende presentar el rendimiento de la interleucina 33 (IL-33) en el proceso fisiopatológico que se produce en la sepsis y evaluar su implicación en la inmunosupresión, ya que los estudios muestran que la IL-33 en la acción del proceso inflamatorio desencadena respuestas del tipo T ayuda a 2 (Th2), además de De los pacientes que pasan por la sepsis. Esta investigación es una revisión de la literatura integradora, basada

en artículos publicados a partir de 2015 en portugués, inglés organizado en las bases de datos LILACS y MEDLINE. Como resultado, se seleccionaron 24 estudios en los que 15 de estas formaban dos categorías: actividad funcional de IL-33 en el caso de pacientes en sepsis, e inmunosupresión debida a la actividad de IL-33 en un paciente después de la recuperación del proceso de sepsis. Por lo tanto, se concluyó que esta citocina actúa como una vía de varios caminos, donde beneficia al cuerpo, causando también daño en ciertos desencadenantes asociados a otros procesos. La comprensión de estos mecanismos es extremadamente relevante para ayudar al desarrollo de diagnósticos y terapias eficaces para minimizar el daño posterior causado por la sepsis.

Palabras clave: Disfunción inmunológica; Interleucina 33; Patofisiología de la sepsis; Citoquinas.

1. Introdução

A sepse é determinada como uma síndrome de resposta inflamatória sistêmica em decorrência de diversas causas como traumas, reações medicamentosas, queimaduras, pós-cirúrgicas, infecções, entre outros, que associadas com comprometimento do paciente, acarretam diversas reações imunológicas descontroladas que resulta em grande mortalidade e morbidade (Lopes, Neves & Torres, 2020).

O ILAS (Instituto Latino Americano de Sepse) divulgou um relatório nacional, e os números são alarmantes, onde foram incluídos no banco de dados 92.056 pacientes com sepse e choque séptico no período de 2005 – 2019 sendo 15.571 somente no ano de 2019, foram considerados informações de 84 centros Brasileiros (Ilas, 2019).

A incidência da sepse vem crescendo em consequência ao envelhecimento da população, dificuldades em realizar a identificação de sinais e sintomas em relação às comorbidades e comprometimento do sistema imunológico. O diagnóstico infeccioso está associado geralmente a certo órgão ou sistema que gera infecções em todo o organismo, por isso é primordial uma avaliação precoce, para localizar a origem da infecção possibilitando a definição da causa da sepse e um adequado direcionamento terapêutico (Santos, Cunha, Ishitani & França, 2019).

Acredita-se que a progressão da sepse depende de vários fatores fisiopatológicos ligados tanto a resposta imune do paciente, quanto as diversas características do microrganismo, que irão desencadear um processo inflamatório como defesa inicial do sistema imune inato, que é ativado pelos receptores de reconhecimento padrão (RRP). O

processo de defesa do corpo inicia pelo reconhecimento de padrões moleculares associados ao patógeno (PAMPs), através da ativação de RRP expressos nas células do sistema inato como macrófagos, neutrófilos e células dendríticas. Após esse reconhecimento são ativadas vias de transdução de sinais que vão causar expressão de diferentes genes, entre eles os genes de citocinas, que terão papel importante no recrutamento de leucócitos ao foco da infecção (Cebinelli, 2018).

As citocinas são polipeptídios que atuam como molécula de sinalização celular e desempenham significativas ações em diversas respostas fisiológicas produzidas por uma variedade de células em reação a patógenos e seus produtos. Estão divididas em muitas classes como interleucinas, quimiocinas, interferons, fatores estimuladores de colônia, fatores de necrose tumoral e iniciam sua atuação através de ligação com receptores de superfície específicos. Sua concentração basal é muito baixa e indetectável em pessoas saudáveis, porém em perda de homeostase pode se ter uma elevação de até 1.000 vezes, por isso são extremamente importantes para avaliar progressão de doença e efetividade de tratamento (Carvalho & Domingueti, 2016; Stenken & Poschenrieder, 2015).

Dessa forma, destacam-se variados elementos essenciais que atuam nos mecanismos fisiopatológicos da sepse, como as citocinas que sofrem importante imunomodulação no processo. A compreensão da atuação desses mediadores repercute em uma promissora possibilidade de tornarem-se novos focos terapêuticos. Estudos apontam novos indícios de uma relevante ligação da interleucina (IL-33) a mudanças na resposta imune durante a sepse (Morrow, Coopersmith & Ford, 2019).

Os mediadores do tipo interleucinas têm estrutura tridimensional com 12 filamentos conectados por 11 laços, são produzidos e atuantes na comunicação de leucócitos, ativados como uma cascata de sequência, estimulam moléculas e células para locais com infecção, trauma, inflamação entre outras funções biológicas. Membros da família IL-1 vem sendo amplamente estudados por apresentarem um papel primordial na sepse, envolvem 11 citocinas e 10 receptores, além de estimular a liberação sistêmica de outras citocinas importantes como a interleucina 33 que foi recentemente incluída (Ferreira, Borba, Bonetti, Leonart & Pontarolo, 2018; Portugal, 2018).

No quadro de sepse após um estresse ou dano celular, a interleucina 33 age como alarmina podendo ser produzida por estímulos exógenos via receptores Toll-like e endógenos via outras citocinas, podendo ser encontrada em numerosas células de tecidos do corpo, sua atuação é um parâmetro para mediar o quadro do paciente. Além disso, é relevante destacar que a sepse associada ao papel da IL-33/ST2 contribuem para Imunossupressão após melhora

do quadro tornando o indivíduo sucessível a infecções (Pedrosa, 2017).

Considerando o exposto, essa revisão da literatura justifica-se pela necessidade de conhecimento acerca de como a IL-33 atua no processo da fisiopatologia da sepse, pela importância de maior divulgação e discussão acerca dos estudos sobre os mediadores inflamatórios envolvidos. Portanto, constitui-se como objetivo deste estudo explicar as principais evidências sobre a atuação da citocina IL-33 nos mecanismos fisiopatológicos do processo de sepse, apontando a interferência da mesma no quadro do paciente em sepse e discutindo sua atividade com imunossupressão do paciente após recuperação.

2. Metodologia

Este estudo constitui uma revisão integrativa da literatura de caráter descritivo exploratório, sendo um estudo de análise de conteúdo que diz respeito a uma abordagem qualitativa, usando a técnica de coleta de dados por pesquisa bibliográfica a respeito da fisiopatologia da sepse com enfoque na atividade da interleucina 33 (Pereira, Moreira, Parreira & Shitsuka, 2018). A revisão integrativa é uma forma de estudo secundário que estabelece conclusões a partir dos resultados dos estudos primários com objetivo de aprofundar conhecimentos dos pesquisadores sobre o tema (Gonçalves, 2019).

Um método que resume especificamente o passado da literatura, fundamentada em conhecimento científico, que permite o fornecimento de informações amplas de rigor metodológico feito a partir de etapas como definição dos problemas de pesquisa, onde o pesquisador deseja responder com o seu estudo e que tenha relevância para a área proposta, após isso deve-se estabelecer critérios de inclusão e exclusão de estudos, explicar e definir quaisquer informações que devem ser extraídas dos estudos anteriores selecionados e se possível categorizando cada um. Deve-se avaliar cada evidência científica, realizar interpretação dos resultados e por fim apresentar todo o conhecimento adquirido (Sousa, Marques-Vieira, Severino & Antunes, 2017).

A coleta de dados foi executada no decorrer de fevereiro a outubro de 2020. Para a pesquisa, empregou-se as bases de dados Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde –LILACS e Medical Literature Analysis and Retrieval System Online - MEDLINE. Foram delimitados critérios de inclusão como: artigos publicados entre os anos de 2015 a 2020, pois no período anterior à 2015 há inófia de artigos que tratem o assunto em questão com maior minúcia. Optou-se pelo período de corte citado por acreditar que haveria uma abrangência mais realista de estudos atuais, outro critério para avaliação e escolha foram

os descritores em ciências da saúde, onde foram incluídos nesta pesquisa artigos que expusessem descritores como: Interleucina 33; citocina IL-33; fisiopatologia da sepse; citocinas e variantes em inglês.

As pesquisas nas bases LILACS e MEDLINE, tiveram delimitados os idiomas português e inglês, posteriormente a seleção dos artigos utilizando todos os critérios de inclusão previamente definidos, foram seguidos nessa ordem os seguintes passos: escolha do tema com produção de pergunta norteadora, leitura primária; seletiva e triagem do material que se ajustam aos objetivos e tema desta pesquisa; leitura analítica dos textos, finalizando interpretação do conteúdo e expressão escrita.

A seguir constituiu-se um recorte de elementos do estudo, abordados nas seguintes categorias: Atividade funcional da IL-33 no quadro de pacientes em sepse e Imunossupressão por atividade da IL-33 em paciente após recuperação do processo de sepse.

3. Resultados e Discussão

Dos 44 artigos identificados em uma busca primária nas bases de dados LILACS e MEDLINE, inicialmente 18 foram retirados por questões de ano de publicação não equivalente ao proposto, foram selecionados para leitura 26 estudos que se mostravam potencialmente relevantes para a pesquisa em questão, todos concerniam com idioma português e inglês com período de publicação entre aos anos 2015 a 2020, após minuciosa leitura dos artigos inicialmente selecionados apenas 15 integraram ao estudo por abordarem a fisiopatologia da sepse e atuação da interleucina 33, assim 11 foram excluídos por não seguirem critérios do tema tratado e mais 9 adicionados como mostra o Fluxograma 1.

Fluxograma 1. Estudos selecionados sobre fisiopatologia da sepse e atividade da IL-33.



Fonte: Autores.

Dos 24 artigos foram selecionados 15, distribuídos da seguinte forma: um de 2015, três do ano de 2016, seis do ano de 2017, quatro trabalhos no período de 2018 e um de 2019. Destes foram identificados cinco estudos experimentais, três foram realizados utilizando modelo murino, dois feitos com pacientes de hospitais, um com clones Treg e Th humanos que foram derivados e cultivados e outro teste controlado com níveis séricos da IL-33 e o restante dos estudos estão enquadrados em artigos feitos a partir da literatura disponível. Considerando o enfoque da pesquisa, os estudos selecionados foram analisados e distribuídos em duas categorias distintas onde uma segue a atividade funcional da IL-33 no quadro de pacientes em sepse (Tabela 1); e a outra a Imunossupressão por atividade da IL-33 em paciente após recuperação do processo de sepse (Tabela 2).

A seguir, para uma visão mais ampla desses conteúdos são apresentadas resenhas individuais de cada uma das pesquisas, contemplando suas principais características direcionadas as categorias propostas.

Tabela 1. Evidências científicas da atuação da IL-33 durante quadro de sepse.

FONTE	TIPO DE ESTUDO	PRINCIPAIS RESULTADOS	ATUAÇÃO DA IL-33
Nascimento et al., 2017.	Estudo Experimental com murinos	A produção de IL-33 é crítica causa para imunossupressão induzida por sepse.	Aumento da população de tregs.
Freitas et al., 2017	Revisão Da literatura	Regular a resposta imune e metabólica frente a um estímulo exógeno, estratégias de defesa que buscam parar ou expandir o progresso da sepse.	Ativação da resposta imune adaptativa.
Stockis et al., 2017.	Estudo clínico Experimental in vivo	α V β 8 poderia ser a integrina de ligação a RGD que ativa o TGF- β 1 latente em Tregs humanas.	Expansão da população das T reguladoras.
Braun, Afonina, Mueller & Beyaert, 2018.	Revisão Da literatura	Efeitos pleiotrópicos da IL-33 implicam um fator chave papel do eixo IL-33 / ST2 na homeostase e na doença.	Promover Função Th1, Th2 e Treg.
Morrow, Coopersmith & Ford, 2019.	Revisão Da literatura	A interação da IL-17, IL-27 e IL-33, ocasionam efeitos durante a sepse e acarretam em disfunção imunológica.	Indução de Tregs.

Fonte: Autores.

Tabela 2. Estudos científicos da IL-33 na indução de imunossupressão.

FONTE	TIPO DE ESTUDO	PRINCIPAIS RESULTADOS	ATUAÇÃO DA IL-33
Ran et al., 2017	Estudo clínico experimental in vivo	Papel de regulador, impossibilitando a via da IL-17 por meio da ativação do SOCS3.	Prevenir a apoptose dos linfócitos T
Netea, Van de Veerdonk, van der Meer, Dinarello & Joosten, 2015.	Revisão da literatura	Mecanismos alternativos para a ativação das citocinas da família IL-1 é mediado por mecanismos dependentes de inflamação e independentes.	Induzir inflamação e regular as respostas dos linfócitos T.
Sellam et al., 2016.	Teste controlado	A IL-33 sérica detectável pode prever a resposta clínica ao RTX independentemente e sinergicamente com os autoanticorpos e o nível sérico de IgG.	Ativação dos mastócitos e células B
Cayrol & Girard, 2018.	Revisão da literatura	Modulador imunológico crucial com atividades pleiotrópicas no tipo 2, tipo 1 e respostas imunológicas regulatórias.	Reguladora de Tregs e ILC2s de tecidos.
Krychtiuk et al., 2018.	Ensaio clínico in vivo	A ausência de detectáveis IL-33 circulante é um preditor independente de mortalidade por todas as causas em 30 dias em uma coorte não selecionada de pacientes criticamente enfermos	Aumento do influxo de neutrófilo
Di Salvo, Ventura-Spagnolo, Casciaro, Navarra & Gangemi, 2018.	Revisão da literatura	A IL-33 foi identificada como uma "alarmina" liberada das células epiteliais e de diferentes tecidos e órgãos humanos após um dano decorrente, ou seja, um processo inflamatório.	Maturação e ativação de mastócitos humanos.
Noel et al., 2016.	Experimentos com murinos	Eixo IL-33 / ST2 induziu um efeito protetor durante a hepatite induzida por Con A, por modulação de células ST2 ⁺ Treg, controle da ativação / citotoxicidade das células NK e promoção da sobrevivência celular.	Aumento do número de celular B e celular T
Griesenauer & Paczesny, 2017.	Revisão da literatura	Células do sistema imune, sinaliza ST2 / IL-33 que ajuda a ativar células com as do tipo T, aumentando uma resposta do tipo 2, no entanto progredindo os efeitos imunomoduladores de Tregs.	Ativar células T, ILC2s, células B, mastócitos, basófilos, eosinófilos.
Siede et al., 2016.	Estudo Experimental murinos	A sinalização de IL-33 é dispensável para a geração, manutenção e função supressora de Tregs, incluindo ST2 + Tregs, em estado estacionário.	Influencia positivamente a expansão das ST2 + Tregs.
Xu, Turnquist, Hoffman & Billiar, 2017.	Revisão da literatura	A interação IL-33-ST2 eixo desempenham vários papéis num quadro de sepse, através de células imunológicas que podem expressar ST2 e responder à IL-33.	Reduzir o dano a órgãos secundários.

Fonte: Autores

3.1 Atividade funcional da IL-33 no quadro de pacientes em sepse

Estudos antecedentes evidenciam que a IL-33 foi identificada como da família IL-1 e há uma ligação com o receptor ST2 (conhecido como IL-1RL1). Alguns estudos demonstram que os níveis de IL-33 ou ST2 aumentam na circulação de indivíduos com sepse. Relatam que pacientes adultos possuem altos níveis séricos de ST2 durante a sepse diferente das crianças que os níveis séricos mais elevados de IL-33 e ST2 são no primeiro dia de sepse, ou seja, exaltam que os níveis de ST2 podem ser utilizados no diagnóstico de sepse. A IL-33 durante inflamação alérgica e infecção é produzidas por células como macrófagos e outras células do sistema imune inato, cedendo mediadores pró-inflamatórios (Xu, Turnquist, Hoffman & Billiar, 2017).

Dessa forma, com base nas informações encontradas, foram discutidos aspectos da atuação da interleucina 33 no processo fisiopatológico da sepse. Autores como Netea, Van de Veerdonk, van der Meer, Dinarello e Joosten (2015) descrevem a IL-33 como parte da família das citocinas IL-1, tendo papel importante na resposta imunológica mediada pelas células T helper 2 (Th2), sendo secretada por células estromais, como as células epiteliais que após dano ou necrose celular, é liberada para sinalizar o sistema imune para danos ou estresse tecidual, além de possuir atividades anti-inflamatórias que sugerem ser dependentes do sequestro nuclear, que ocorre em vista da IL-33 se ligar ao DNA e atuar como um fator nuclear.

Sendo assim a relação da interleucina 33 com a sepse se mostra de extrema relevância por sua progressão ser diretamente relacionada à resposta imunológica desencadeada por processo inflamatório regulado por citocinas incluindo a já citada, esse processo de reconhecimento de um novo mediador se torna marco importante para um futuro biomarcador terapêutico para pacientes com quadro de sepse.

Um teste controlado evidenciou que essa interleucina além de possuir papel importante na resposta mediada por Th2, induz produção de eosinofilia e ativação de mastócitos que através da IL-33 podem liberar outras citocinas pró-inflamatórias, em murinos de estudo houve aumento da síntese de imunoglobulina M causada pela IL-33, isso resultou na indução e ativação de células B1 de uma maneira autônoma de seu receptor ST2, e essas células B podem fazer a produção de interleucina 10 (Sellam et al., 2016).

Recentemente diversos autores vem mostrando que a interleucina 33 possui efeitos múltiplos em variadas células que atua com dupla função, na expressão gênica, agindo como um fator nuclear regulador intracelular, e também atuando como citocina da família da IL-1

extracelular. A qualidade da interleucina 33 de estender a sobrevida durante a sepse está ligada a melhorias na depuração bacteriana, além de incluir papéis na regulação do reparo de órgãos específicos, tecido basal, lesão, imunidade a vírus e neoplasias. Essa citocina tem efeitos em células como, por exemplo, os linfócitos Th2, além de poder desempenhar um papel essencial no recrutamento de células linfoides inatas do tipo 2 (ILC2). A ativação do eixo IL-33 / ST2 é um biomarcador da resposta imune devido à elevação dos níveis séricos em doenças autoimunes e inflamatórias, que pode ser utilizado para ajudar no diagnóstico precoce, avaliar e controlar todas as atividades e progressão de doenças inflamatórias (Di Salvo, Ventura-Spagnolo, Casciaro, Navarra & Gangemi, 2018).

Em um estudo realizado com modelo murino, inferiu-se que IL-33 é desnecessária para a geração, suporte e acúmulo de ST2, tornando a junção ST2-Tregs um subconjunto encontrado em localização única, para responder aos processos inflamatórios que envolvem sua liberação. O acréscimo da citocina IL-33, entretanto, não demonstrou efeito positivo em sua capacidade supressora, no entanto ocasionando em um crescimento seletivo da expressão de ST2 em ST2-Tregs. Estes resultados apresentam que ST2 + Tregs suprimem justamente a proliferação de células T CD4 + efetoras. Mesmo que a interleucina 33 não tenha influenciado a capacidade supressora de ST2 + Tregs *in vitro*, ela aumenta a extensão de ST2 expressa na sua superfície celular. Para avaliar se distintas funções são afetadas pela capacidade de ST2 + Tregs de identificar IL-33, estimularam ST2 + e ST2 - Tregs *in vitro* na presença ou ausência da IL-33, logo puderam ver que o total de células vivas foi maior quando ST2 + Tregs foram cultivadas na presença de IL-33 (Siede et al., 2016).

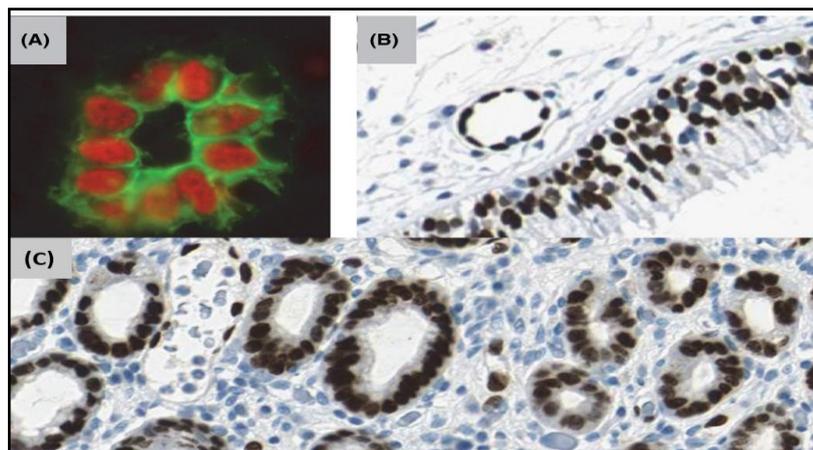
Além disso, um estudo experimental com murinos realizado por Noel et al (2016) avalia a IL-33 positivamente com efeitos na manutenção da vida celular, que resultou em um maior número de células B e células T. Isso se deu pela ativação das Tregs e ST2, além disso foi visto que a IL-33 exógena injetada reprimia a expressão de genes que favoreciam a apoptose e expandia expressão dos genes anti-apoptóticos. A atuação dessa interleucina nas diversas patologias ainda é uma incógnita a ser desvendada, mas é notório que na sepse sua deficiência está relacionada a maiores chances de complicações e afim de minimizar isso, diversas substâncias biológicas vêm sendo investigadas como IL-33 atuando direta e indiretamente com o ST2 e Tregs gerando uma resposta imune eficaz na sepse por causar alterações, ativação e modulação celular.

Um estudo clínico realizado a fim de medir os níveis séricos de citocinas pró-inflamatórias, incluindo IL-33 em pacientes com sepse mostrou que essa citocina tem papel pleiotrópico ativada por dano ou necrose tecidual, mediando seus efeitos biológicos através

do receptor primário ST2 e sua proteína acessória IL-1RAcP, podendo conter o quadro de sepse através do acréscimo de concentração de neutrófilos no local em casos de infecção, além de prevenir apoptose de linfócitos T acarretando assim em redução de mortalidade. Nota-se papel primordial da interleucina 33 na manutenção da homeostase tecidual, auxiliando na resolução de quadro inflamatório, além de gerar reparação de lesão tecidual, sendo assim IL-33 pode ser vista como uma alarmina associada a resultados fisiopatológicos essenciais para um bom prognóstico destes pacientes (Ran et al., 2017).

Outro estudo clínico evidencia que essa interleucina se acumula nos núcleos das células estromais, endoteliais, epiteliais nos tecidos humanos (figura1) e após liberação exerce interação com ST2, seu receptor primário de ligação, comunicando-se com todos os três domínios de ST2 que são D1, D2, D3, conforme Figura 2.

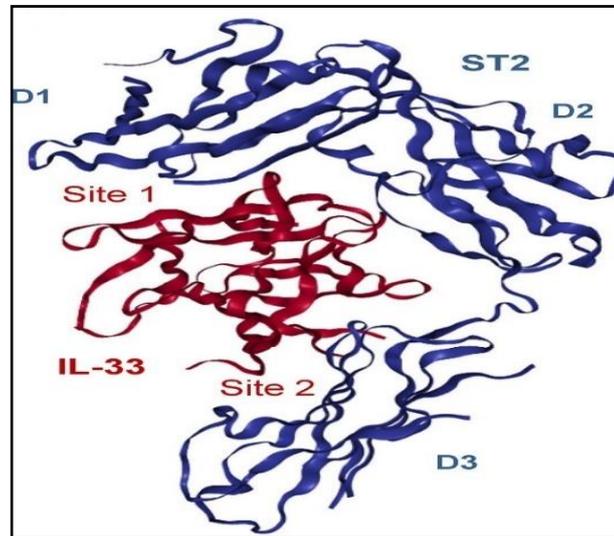
Figura 1. Expressão abundante da IL-33 em células de tecidos humano normais.



Fonte: Cayrol & Girard (2018, P. 159).

Pode-se observar na Figura 1 especificação (A) células endoteliais de um vaso sanguíneo na amígdala com exposição da IL-33 destacada em vermelho; na (B) mostra células epiteliais e células endoteliais nos brônquios onde nota-se realce na cor marrom onde há depósito de IL-33; a identificação (C) demonstra células epiteliais glandulares na parte superior do estômago onde a IL-33 destaca-se em marrom.

Figura 2. Estrutura em 3d da interação IL-33/ST2: Região 1 da IL-33 dispõe de resíduos ácidos e carga negativa que se liga no segmento ST2 D1-D2 o qual possui resíduos básicos e carga positiva. Região 2 da interleucina seria ligante de D3, a complementaridade de carga nos mostra um papel crítico no reconhecimento específico de IL-33 por ST2.



Fonte: Cayrol & Girard (2018, P. 157).

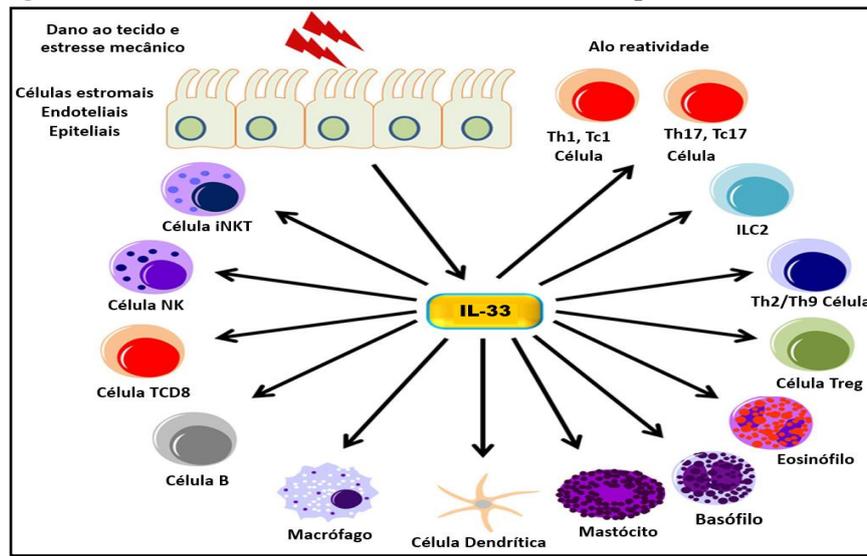
A redução ou falta desse receptor específico pode acarretar complicações durante o quadro de sepse por reduzir a modulação da resposta mediada pela interleucina 33 diminuindo a sobrevida desse paciente (Cayrol & Girard, 2018). Assim o eixo IL-33/ST2 se mostra excelente alvo terapêutico através da compreensão de seu impacto no diagnóstico e prognóstico do paciente, já que pacientes que não sobreviveram à sepse apresentaram níveis mais altos de ST2 do que pacientes que sobreviveram às infecções.

Dentre os achados mais significativos na literatura, foi possível perceber que esse imunomodulador ativa uma vasta variedade de células do sistema imunológico como mostra na Figura 3, contribuindo para a manutenção e recuperação do paciente, tendo em vista que cada um desses componentes do sistema imunológico tem função diferenciada que atuara no quadro afim de proporcionar melhora ao paciente. A IL-33 nuclear pode manter ligação com diversos locais nas regiões promotoras de ST2 em células endoteliais humanas onde a perda do domínio de localização nuclear da IL-33 levou à inflamação letal sem resolução (Griesenauer & Paczesny, 2017).

Em um estudos clínicos, que foi realizado em pacientes com idade maior que 18 anos de uma UTI hospitalar mostrou que, dos 223 pacientes que demonstraram taxas de IL-33, 166 são taxas detectáveis e 57 tiveram baixa na interleucina sérica com estimativa abaixo do

detectável no método escolhido, a carência ou até ausência dessa alarmina é um agravante para o risco de morte onde terapias com a mesma podem dispor de prognóstico satisfatório em pacientes gravemente enfermos, já que ela pode aumentar influxo de neutrófilo e de depuração bacteriana decorrente de suas funções ligadas a múltiplas células (Krychtiuk et al., 2018).

Figura 3. Células do sistema imune sinalizadas e produtoras de IL-33.



Fonte: Griesenauer & Paczesny (2017).

A liberação da IL-33 ocorre quando há dano ou estresse tecidual, atua como uma alarmina ativando vários tipos celulares dentre macrófago, células T, células dendríticas, natural killer que terão sua função potencializada por essa citocina auxiliando na defesa do organismo.

3.2 Imunossupressão por atividade da IL-33 em paciente após recuperação de sepse

Na literatura encontra-se indícios que a sepse pode levar indivíduos a um quadro de imunossupressão devido a fatores anti-inflamatórios e pró-inflamatórios, que acabam sendo grandes mediadores para desencadear uma disfunção orgânica. Logo a citocina IL-33 sinaliza por meio de receptor de citocina ST2 e atua através de ação anti-inflamatória durante a sepse, gerando macrófagos M2, ajudando na sobrevivência num quadro inicial, porém levando à imunossupressão extensa provocada por excessiva ação de células T reguladoras (Tregs) (Freitas et al., 2017).

Estudo clínico realizado *in vivo* por Stockis et al. (2017), nos faz entender que as Tregs são parte do conjunto de linfócitos T mais especificamente do tipo T CD4+ que são habilitados em supressão de resposta do sistema imune, essas células podem produzir citocinas imunossupressoras, além de reduzir a capacidade de células T estimularem as células apresentadoras de antígeno, por isso a alteração de função ou expansão da população de Tregs durante a sepse modifica a atuação do sistema imunológico.

Entretanto, na sepse a resposta imunológica da IL-33 teve intuito de progredir por duas fases distintas, assim uma resposta imune inicialmente inflamatória mudou para uma profunda imunossupressão causada pelo comprometimento funcional dos linfócitos. Assim, a imunossupressão resultante desse processo é provocada por grande ação de células T reguladoras (Tregs), ainda que o dano tecidual, decorrente de inflamação, acarretem um número elevado de mortes, a grande parte da mortalidade é o resultado de imunossupressão exacerbada (Morrow et al., 2019).

Estudo de revisão molecular relata que de forma equivalente a IL-33 colabora para proteção mediada por Tregs, já que a mesma tem capacidade de causar diferenciação destas para células similares a Th2, provavelmente alteradas por influência também do microambiente tecidual que irão ajudar no processo inflamatório afim de reduzir os danos aos pacientes. Assim, ela se adapta as respostas imunes inatas e adaptativas ao executar a função Th1, Th2, Treg e os diversos mecanismos moleculares que regulam a atividade da IL-33 e por fim, probabilidades de modulação terapêutica da sinalização de IL-33 (Braun, Afonina, Mueller & Beyaert, 2018).

Em estudo experimental com murinos analisando grupo de camundongos que sobreviveram a sepse, descreve-se um aumento da produção da interleucina 33 induzida por uma sepse prolongada, instigando-se a investigar se essa citocina obtém um papel de levar a imunossupressão, verificou-se que a IL-33 endógena liberada em resposta a grandes danos nos tecidos assume uma função primordial na disfunção das células Treg, após a sepse as células T ao receberem sinalização da interleucina 33 realizam modulação para uma resposta do tipo Th2. Indivíduos que sobrevivem o quadro de sepse terão uma concentração elevada de IL-33 e conseqüentemente uma maior população de células T reguladoras (Treg) e aumento da IL-10 ocasionada pela expansão de macrófagos M2 polarizados pela IL-4, e IL-13 que são produzidos quando a IL-33 ativa as ILC2, toda essa cascata de eventos é responsável por ocasionar imunossupressão nos pacientes após a sepse deixando-os susceptíveis a infecções secundárias (Nascimento et al., 2017).

A afirmação que a interleucina leva a imunossupressão é levada em consideração quando pacientes que apresentam níveis elevados de IL-33, automaticamente evidenciam aumento de Macrófagos M2 e conseqüentemente a elevação das Tregs, ou seja, o próprio reparo tecidual que ocorre naturalmente em pacientes que sobrevivem a sepse, também pode levar a longo prazo à imunossupressão. A citocina IL-33 age de forma indireta deixando o indivíduo imunossuprimido. Mais estudos sobre a ação dessa citocina são necessários para melhor compreensão dos seus efeitos e mecanismos imunomodulatórios para indução de macrófagos M2 de forma a impedir que seja gerado em excesso as células T reguladoras, o conhecimento agregado desse processo será de suma importância para auxiliar o desenvolvimento de uma terapia alternativa para o tratamento da sepse.

Essa teoria é descrita porque a IL-33 possui diversas atividades e em nosso estudo a enfatizamos na junção com o eixo ST2, que durante a fase de pico da resposta inflamatória sistêmica leva a uma lesão tecidual e a IL-33 é liberada. Logo após essa interleucina induz o perfil M2 em macrófagos que além de produzir mediadores que são de extrema importância para o reparo tecidual, eles então fornecem citocinas anti-inflamatórias e citocinas que modulam o sistema imune, assim os estudos evidenciam que após o surgimento dessas células, havia aumento dessas citocinas e células T reguladoras. O papel da IL-33 na sepse é controlar o sistema imune ajudando no reparo tecidual e modulação, a ativação do biomarcador da reposta imune o eixo IL-33 / ST2 pode ser utilizado para ajudar no diagnóstico precoce, avaliando e controlando as atividades e progressão dessa doença, assim essa junção nos mostra ser um excelente foco terapêutico através da compreensão de seu impacto no diagnóstico e prognóstico do paciente, devido ao aumento dos níveis séricos em doenças autoimunes e inflamatórias.

Nota-se que a elevação do nível de IL-33 que ocasiona a circulação de muitas células Treg, serão responsáveis pela imunossupressão extensa pós-sepse, possibilitando que o indivíduo se torne vulnerável a infecções. Pois bem, a desregulação imunológica provinda de uma sequência de respostas ao quadro fisiopatológico que ocorre durante a sepse, trazem como resultado insatisfatório a profunda imunossupressão devido à expansão e disfunção das células T reguladoras que acabam fazendo com que exerçam atividades supressora no sistema imunológico bloqueando a imunovigilância deixando esse sistema incapacitado de gerar uma resposta imune funcional. Essas evidências conduzem a reflexão da importância do equilíbrio dos mediadores pró e anti-inflamatórios.

4. Considerações Finais

A sepse como um grave problema de saúde nos indica a extrema importância do entendimento dos mecanismos ativados pela interação de um agente agressor com o sistema imunológico, afim de gerar eventos que possam combater ou minimizar o agravo do caso, onde a descoberta da atuação da interleucina 33 abriu grande ênfase para novas perspectivas terapêuticas, com base nas informações dos estudos observamos que ela age como um gatilho inicial para desencadear diversos mecanismos fisiopatológicos na sepse, podendo levar a um possível quadro de imunossupressão em alguns pacientes pós-sepse.

Nesta revisão destacamos informações clinicamente relevantes que podem explicar muitos dos achados fisiopatológicos da sepse onde o conhecimento dos mecanismos básicos envolvidos na resposta inflamatória do hospedeiro é de extrema importância, e se mostraram diretamente relacionados à liberação e atuação da interleucina 33. Ainda há muito a ser desvendado sobre as funções e mecanismo da IL-33 na sepse e os avanços na compreensão podem direcionar esta citocina para promover defesas e reduzir danos de forma que possa ser controlada externamente para que não ocorra imunossupressão.

A inesgotável busca de conhecimentos é capaz de nos levar a novos desfechos e diversos estudos vêm sendo realizados a fim de apurar a atuação da IL-33 no processo fisiopatológico que ocorre durante um quadro de sepse e tem se mostrado promissor para desenvolvimento de melhores estratégias terapêuticas dirigidas a este mediador, promovendo evoluções nessa área e apoiando para o crescimento da expectativa de vidas dos pacientes, reduzindo a número de morbidade e mortalidade

Por outro lado, é necessário intensificar novas pesquisas voltadas ao desenvolvimento de protocolos para investigação e utilização da IL-33 como biomarcador no diagnóstico e terapias em casos de sepse, desvendar modulações que ainda são uma incógnita, e estudar uma possível estimulação por via exógena, além de visionar estudos de fármacos que possam atuar na contenção da imunossupressão causada após o quadro afim de gerar recuperação sem sequelas aos pacientes, onde possam ter como primórdio o controle no crescimento da população das células Tregs, evoluções na ciência voltadas a novas pesquisas é o ponta pé para uma melhor qualidade e perspectiva de vida.

Referências

- Braun, H., Afonina, I. S., Mueller, C., & Beyaert, R. (2018). *Dichotomous function of IL-33 in health and disease: from biology to clinical implications*. *Biochemical Pharmacology*, 148, 238-252.
- Carvalho, A. C. V., & Domingueti, C. P. (2016). *Papel das citocinas inflamatórias na nefropatia diabética*. *Rev. Soc. Bras. Clín. Méd*, 177-182.
- Cayrol, C., & Girard, J. P. (2018). *Interleukin-33 (IL-33): a nuclear cytokine from the IL-1 family*. *Immunological Reviews*, 281(1), 154-168.
- Cebinelli, G. C. M. *Papel dos monócitos inflamatórios na sepse* (Doctoral dissertation, Universidade de São Paulo).
- Di Salvo, E., Ventura-Spagnolo, E., Casciaro, M., Navarra, M., & Gangemi, S. (2018). *IL-33/IL-31 axis: a potential inflammatory pathway*. *Mediators of inflammation*, 2018.
- Ferreira, V. L., Borba, H. H., Bonetti, A. D. F., Leonart, L. P., & Pontarolo, R. (2018). *Cytokines and interferons: types and functions*. In *Autoantibodies and cytokines*. IntechOpen.
- Freitas, R. B., Santiago, M. T., Bahia, C. P., Pereira, L. P., de Mello, C. M., Nogueira, A. C., & Antonioli, T. (2017). *Aspectos relevantes da sepse*. *Revista Científica FAGOC-Saúde*, 1(2), 25-32.
- Gonçalves, M. J. R. (2019). *Como escrever um Artigo de Revisão de Literatura*. *Revista JRG de Estudos Acadêmicos*, 2(5), 29-55
- Griesenauer, B., & Paczesny, S. (2017). *The ST2/IL-33 axis in immune cells during inflammatory diseases*. *Frontiers in immunology*, 8, 475.
- Instituto Latino Americano de sepse (ILAS). *Programa de melhoria de qualidade protocolos gerenciados de sepse*, 3, 2019.

Krychtiuk, K. A., Stojkovic, S., Lenz, M., Brekalo, M., Huber, K., Wojta, J., & Speidl, W. S. (2018). *Predictive value of low interleukin-33 in critically ill patients*. *Cytokine*, 103, 109-113.

Lopes, A. T. D. H., & Neves, C. R. (2020). *A aplicação dos novos conceitos de sepse no Brasil: uma revisão integrativa*.

Lv, R., Zhao, J., Lei, M., Xiao, D., Yu, Y., & Xie, J. (2017). *IL-33 Attenuates sepsis by inhibiting IL-17 receptor signaling through upregulation of SOCS3*. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 42(5), 1961-1972.

Morrow, K., Coopersmith, C., & Ford, M. (2019). *IL-17, IL-27, and IL-33: A novel axis linked to immunological dysfunction during sepsis*. *Frontiers in immunology*, 10, 1982.

Nascimento, D. C., Melo, P. H., Pineros, A. R., Ferreira, R. G., Colón, D. F., Donate, P. B., & Borges, M. C. (2017). *IL-33 contributes to sepsis-induced long-term immunosuppression by expanding the regulatory T cell population*. *Nature communications*, 8(1), 1-14.

Netea, M. G., van de Veerdonk, F. L., van der Meer, J. W., Dinarello, C. A., & Joosten, L. A. (2015). *Inflammasome-independent regulation of IL-1-family cytokines*. *Annual review of immunology*, 33, 49-77.

Noel, G., Arshad, M. I., Filliol, A., Genet, V., Rauch, M., Lucas-Clerc, C., & Samson, M. (2016). *Ablation of interaction between IL-33 and ST2+ regulatory T cells increases immune cell-mediated hepatitis and activated NK cell liver infiltration*. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 311(2), G313-G323.

Pedrosa, I. A. (2017). *Impacto da interleucina-33 como fator prognóstico no câncer gástrico* (Master's thesis, Universidade Federal de Pernambuco).

Pereira, A. S., Shitsuka, D. M., Parreira, F. J., & Shitsuka, R. (2018). *Metodologia da pesquisa científica*. Editora UAB/NTE/UFSM, Santa Maria/RS. Recuperado de http://repositorio.ufsm.br/bitstream/handle/1/15824/Lic_Computacao_Metodologia-Pesquisa-Cientifica.pdf?sequence=1.

Portugal, C. A. A. *Avaliação das concentrações da interleucina 33 e do receptor ST2 em secreções respiratórias e no plasma de crianças com bronquiolite viral aguda e sua associação com a gravidade da doença* (Doctoral dissertation, Universidade de São Paulo).

Santos, M. R. D., Cunha, C. C. D., Ishitani, L. H., & França, E. B. (2019). *Mortes por sepse: causas básicas do óbito após investigação em 60 municípios do Brasil em 2017*. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, 22, e190012-supl.

Sellam, J., Rivière, E., Courties, A., Rouzair, P. O., Tolusso, B., Vital, E. M., & Chavez, H. H. (2016). *Serum IL-33, a new marker predicting response to rituximab in rheumatoid arthritis*. *Arthritis research & therapy*, 18(1), 294.

Siede, J., Fröhlich, A., Datsi, A., Hegazy, A. N., Varga, D. V., Holecska, V., & Löhning, M. (2016). *IL-33 receptor-expressing regulatory T cells are highly activated, Th2 biased and suppress CD4 T cell proliferation through IL-10 and TGF β release*. *PloS one*, 11(8), e0161507.

Sousa, L. M. M. S., Marques-Vieira, C. M. A., Severino, S. S., & Antunes, A. V. (2017). *Metodologia de revisão integrativa da literatura em enfermagem*.

Stenken, J. A., & Poschenrieder, A. J. (2015). *Bioanalytical chemistry of cytokines—A review*. *Analytica chimica acta*, 853, 95-115.

Stockis, J., Liénart, S., Colau, D., Collignon, A., Nishimura, S. L., Sheppard, D., & Lucas, S. (2017). *Blocking immunosuppression by human Tregs in vivo with antibodies targeting integrin $\alpha V\beta 8$* . *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 114(47), E10161-E10168.

Xu, H., Turnquist, H. R., Hoffman, R., & Billiar, T. R. (2017). *Role of the IL-33-ST2 axis in sepsis*. *Military Medical Research*, 4(1), 1-9.

Porcentagem de contribuição de cada autor no manuscrito

Mayara Ferreira Gonçalves- 40%

Naiely Castilho de Melo- 40%

Maysa de Vasconcelos Brito- 20%