Revista Eletrônica
Acervo Saúde
Electronic Journal Collection Health ISSN 2178-2091

Receptores Toll-like e suas implicações na hiperinflamação e nas complicações da COVID-19

Toll-like receptors and their implications in hyperinflammation and COVID-19 complications

Receptores tipo Toll y sus implicaciones en la hiperinflamación y las complicaciones de la COVID-19

Ana Elisa de Figueiredo Miranda Mundim[1], João Pedro Mendes de Souza[2], Felipe Guedes da Silva [1], Jéssica Barletto de Sousa Barros[1], Irmtraut Araci Hoffmann Pfrimer[1].

RESUMO

Objetivo: Avaliar a relação entre TLRs e complicações da COVID-19, identificar a resposta imune inata e elucidar a hiperinflamação associada ao SARS-CoV-2, com foco em complicações pulmonares, cardiovasculares e neurológicas. **Métodos:** Realizou-se uma revisão sistemática com protocolo submetido ao PROSPERO. Foram incluídos estudos sobre a expressão de TLRs em adultos com COVID-19, focando em complicações inflamatórias. A seleção e extração dos dados foram realizadas por dois revisores de forma independente. **Resultados:** Dos 1477 artigos identificados, 28 estudos foram analisados. O TLR4 foi o mais mencionado, associado principalmente ao pulmão, mas também ao SNC, coração, intestino e rim. Citocinas como IL-6, TNF-α e IL-1β, fortemente associadas ao TLR4, foram ligadas a complicações graves, refletindo a ativação dos TLRs e a inflamação exacerbada em vários órgãos. **Considerações finais**: A associação entre TLR4 e as citocinas indica a importância da resposta imune inata nas complicações da COVID-19. Intervenções terapêuticas focadas nesses receptores podem representar potenciais alvos terapêuticos a serem investigados, sendo um campo promissor para futuras pesquisas.

Palavras-chave: COVID-19, Receptores Toll-like, Inflamação.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the relationship between TLRs and COVID-19 complications, identify the innate immune response and elucidate the hyper inflammation associated with SARS-CoV-2, focusing on pulmonary, cardiovascular and neurological complications. **Methods:** A systematic review was carried out with a protocol submitted to PROSPERO. Studies on the expression of TLRs in adults with COVID-19 were included, focusing on inflammatory complications. Data selection and extraction were carried out independently by two reviewers. **Results:** Of the 1477 articles identified, 28 studies were analyzed. TLR4 was the most mentioned, associated mainly with the lung, but also with the CNS, heart, intestine and kidney. Cytokines such as IL-6, TNF-α and IL-1β, strongly associated with TLR4, have been linked to serious complications, reflecting the activation of TLRs and exacerbated inflammation in various organs. **Final considerations:** The association between TLR4 and cytokines indicates the importance of the innate immune response in COVID-19 complications. Therapeutic

[1] Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC Goiás), Goiânia – GO.
[2] Universidade Evangélica de Goiás (Unievangélica), Anápolis – GO.

SUBMETIDO EM: 8/2026 | **ACEITO EM: 9/2026** | **PUBLICADO EM: 10/2026**

interventions focused on these receptors can reduce the severity of inflammatory complications, being a promising field for future research.

Keywords: COVID-19, Toll-like receptors, Inflammation.

RESUMEN

Objetivo: Evaluar la relación entre los TLR y las complicaciones de la COVID-19, identificar la respuesta inmune innata y dilucidar la hiperinflamación asociada al SARS-CoV-2, con un enfoque en las complicaciones pulmonares, cardiovasculares y neurológicas. **Metodos:** Se realizó una revisión sistemática con un protocolo enviado a PROSPERO. Se incluyeron estudios sobre la expresión de los TLR en adultos con COVID-19, centrándose en las complicaciones inflamatorias. La selección y extracción de los datos fueron realizadas por dos revisores de forma independiente. **Resultados:** De los 1477 artículos identificados, se analizaron 28 estudios. El TLR4 fue el más mencionado, asociado principalmente al pulmón, pero también al SNC, el corazón, el intestino y el riñón. Citocinas como la IL-6, el TNF-α y la IL-1β, fuertemente asociadas al TLR4, se vincularon con complicaciones graves, lo que refleja la activación de los TLR y la inflamación exacerbada en varios órganos. **Consideraciones finales:** La asociación entre el TLR4 y las citocinas indica la importancia de la respuesta inmune innata en las complicaciones de la COVID-19. Las intervenciones terapéuticas centradas en estos receptores pueden reducir la gravedad de las complicaciones inflamatorias, siendo un campo prometedor para futuras investigaciones.

Palabras clave: COVID-19, Receptores tipo Toll, Inflamación.

INTRODUÇÃO

A pandemia da COVID-19, causada pelo SARS-CoV-2, começou em março de 2020 e representa um problema de saúde pública global até os dias de hoje. O vírus SARS-CoV-2 prejudica a homeostase do metabolismo, o que causa sintomas pulmonares, sintomas decorrentes de complicações cardiovasculares e efeitos neurológicos. É importante ressaltar que as complicações da doença são dependentes da relação entre a resposta imune do indivíduo com o vírus e a resposta inflamatória desencadeada por esse processo (BALKHI MY, 2021).

A resposta imunológica é a capacidade do organismo de se manter seguro, fornecendo proteção contra agentes patogênicos. A resposta imune inata, é a primeira linha de defesa do organismo, sendo pouco específica pois confere proteção contra um grupo de patógenos que apresentam padrões moleculares em comum, como o lipopolissacarídeo. As células que participam dessa resposta são principalmente neutrófilos, monócitos e macrófagos (HOSSEINI A, et al., 2020).

Já a resposta imune adaptativa, em sua maioria, é ativada quando um linfócito T ou linfócito B reconhece o antígeno. O linfócito B se diferencia em plasmócito que é responsável pela produção e liberação dos anticorpos, o que confere imunidade duradoura e específica após exposição ou à vacinação (HOSSEINI A, et al., 2020).

A principal característica da resposta imune inata é a sua capacidade de conter o processo infeccioso até que seja produzida uma resposta imune adquirida. Uma das estratégias, é a ativação dos macrófagos pelo patógeno com a consequente liberação de citocinas, quimiocinas e mediadores que desempenham um papel importante na resposta inflamatória (GUSEV E, et al., 2022; JANEWAY CA, et al., 2007).

Apesar de o SARS-CoV-2 primariamente utilizar os receptores em humanos, enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2), como sua porta de entrada celular, encontrados por exemplo no pulmão e no trato gastrointestinal (TGI), causando danos aos pulmões, outros receptores podem também estar igualmente implicados na entrada do vírus nas células. As células do sistema imune inato expressam receptores de reconhecimento de padrões moleculares associados a patógenos, incluindo os receptores Toll-like (TLRs), que desempenham um papel na detecção de invasões virais (GUSEV E, et al., 2022; HOSSEINI A, et al., 2020).

Esses TLRs atuam possibilitando uma resposta imune durante a infecção e fazem parte do sistema imune inato mas também são expressas em outras células como Linfócitos B e Linfócitos T reconhecidas como células do sistema imune adaptativo (KHANMOHAMMADI S e REZAEI N, 2021; ONOFRIO L, et al., 2020).

Os TLRs incluindo os TLR2, 3, 4, 6, 7, 8 e 9, são receptores de membrana tipo I estruturados com repetições ricas em leucina no domínio extracelular que têm um papel crucial no reconhecimento de partículas virais e na sua eliminação, mas em contrapartida, a inflamação persistente ou hiperinflamação que essas partículas geram podem ser prejudiciais para o indivíduo. As respostas podem resultar, por exemplo, no agravamento da lesão pulmonar aguda e imunopatologia da infecção (HOSSEINI A, et al., 2020).

No caso do Coronavírus, a gravidade da infecção pode estar associada a uma ativação celular causada pelos TLRs após exposição ao vírus, como à produção e a liberação de citocinas pró-inflamatórias, como a interleucina 1 (IL-1), a interleucina 6 (IL-6), o fator de necrose tumoral (TNF) e o interferon (IFN) tipo 1 além da ativação de transdutores Janus quinase (JAK/STAT), que levam à síndrome de ativação de macrófagos (KHANMOHAMMADI S e REZAEI N, 2021; CARTY M, et al., 2021).

Analisando o cenário atual, em que há poucas opções terapêuticas para a infecção da COVID-19 e a doença continua sendo um desafio para a saúde pública mundial, o desenvolvimento de estudos que abordam os TLRs é de grande relevância. Isso se deve ao fato de que os efeitos de agonistas ou antagonistas dos TLRs poderem reduzir as complicações e a mortalidade da doença (ONOFRIO L, et al., 2020).

Portanto, considerando tanto os benefícios quanto os malefícios das citocinas liberadas pelos TLRs no combate à infecção pelo Coronavírus, fica evidente que eles têm um papel crucial como componentes da desregulação da resposta imune que leva à replicação do vírus e causa hiperinflamação, que pode gerar complicações pulmonares, cardiovasculares e neurológicas (BALKHI MY, 2021; KHANMOHAMMADI S e REZAEI N, 2021; HOSSEINI A, et al., 2020). Por fim, o presente estudo, tem por objetivo entender quais as atribuições dos receptores Toll-Like na hiperinflamação e qual a influencia destes, no curso da infecção pelo vírus SARS-CoV-2.

MÉTODOS

A priori, foi desenvolvido um protocolo para uma revisão sistemática que foi submetido à plataforma PROSPERO e aprovado em 13 de março de 2024, com o número de registro CRD42024483817.

Quanto aos critérios de elegibilidade, a população exposta ao SARS-CoV-2 foi comparada quanto à expressão de diferentes marcadores Toll-like que causam hiperinflamação e às complicações com pacientes sem infecção por SARS-CoV-2. Frente a isso, foi incluído nessa revisão sistemática estudos realizados em humanos adultos com SARS-CoV-2 que abordaram expressão de TLRs associados à hiperinflamação ou complicações do SARS-CoV-2/COVID-19.

Foram excluídos artigos indisponíveis na íntegra, estudos de revisão, relato de experiência ou relato de caso, bem como artigos referentes a tratamentos e/ou vacinas e que não contemplaram objetivo proposto ou que não conseguiram responder à questão norteadora. Não houve utilização de filtros, restrições de idioma ou ano de publicação. Por fim, o diagrama de fluxo PRISMA foi utilizado para demonstrar os resultados quanto à seleção dos estudos (ZHAO Y, et al., 2019).

A estratégia de pesquisa foi estruturada conforme acrônimo PECO. As estratégias utilizadas nas bases de dados foram: ("SARS-CoV-2" OR "COVID-19") AND ("Toll-like Receptors" OR TLR OR "TLR markers" OR "TLR signaling") AND (Inflammation OR hyper inflammation OR Complications). Essa estratégia foi adaptada para demais bases de dados e foi revisada com base nas diretrizes para revisão por pares de estratégia de busca eletrônica (PRESS) (PAGE MJ, et al., 2022). As buscas seguiram as estratégias completas, como no exemplo a seguir, utilizada na pesquisa no PubMed/NCBI: (("COVID-19"[Mesh] OR "SARS-CoV-2"[Mesh] OR "COVID-19"[Title/Abstract] OR "SARS-CoV-2"[Title/Abstract]) AND ("Toll-like Receptors"[Mesh] OR "TLR4"[Title/Abstract] OR "TLR signaling"[Title/Abstract]) AND ("Inflammation"[Mesh] OR "Cytokines"[Mesh] OR hyperinflammation[Title/Abstract] OR complications[Title/Abstract])).

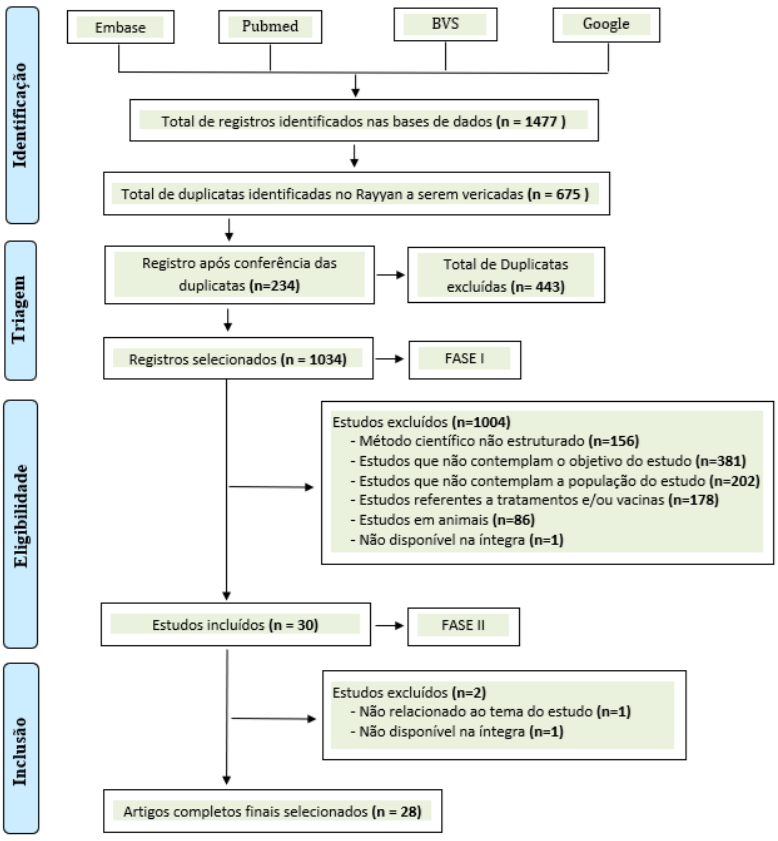
A busca foi realizada no dia 22 de fevereiro de 2024 nas bases de dados da BVS, Embase, Google Acadêmico e PubMed/NCBI. As referências alcançadas nas respectivas bases foram importadas para o aplicativo Rayyan.

A seleção consistiu em duas etapas: I) leitura dos títulos e resumos e II) leitura na íntegra dos artigos. Ambas as fases foram realizadas de maneira independente por dois revisores e as discrepâncias foram avaliadas por um terceiro revisor. Para auxiliar e otimizar o processo de seleção dos estudos utilizou-se o Rayyan. Os estudos com potencial de elegibilidade tiveram suas referências consultadas manualmente com intuito de identificar outros estudos em potencial. Ademais, os estudos indisponíveis na íntegra ou com informações insuficientes foram excluídos.

Foram identificados 1.477 artigos nas quatro bases de dados previamente selecionadas para a presente revisão. Desse total, 675 registros foram apontados como duplicatas pelo software Rayyan. Após a etapa de verificação manual, conduzida de forma independente por dois revisores, constatou-se que, dos 675 registros inicialmente sinalizados, 443 correspondiam efetivamente a duplicações. Os registros não confirmados como duplicatas correspondiam a artigos com títulos semelhantes, porém com diferenças no DOI, base de indexação ou versão preliminar. Dessa forma, permaneceram 1.034 estudos para a primeira etapa de triagem, que consistiu na leitura criteriosa dos títulos e resumos.

Na primeira fase de elegibilidade, realizada com o auxílio de um formulário previamente estruturado e padronizado, foram excluídos 1.004 artigos por não atenderem aos critérios estabelecidos, resultando na seleção de 30 estudos para a etapa subsequente. A segunda fase correspondeu à leitura e análise integral dos textos completos desses 30 artigos remanescentes. Ao final desse processo, a amostra final foi composta por 28 estudos, uma vez que um dos trabalhos não se encontrava disponível na íntegra e outro não contemplava os critérios de inclusão previamente definidos no protocolo da pesquisa (**Figura 1**).

Figura 1 - Fluxograma PRISMA, adaptado.



Fonte: Mundim AEFM, et al., 2026.

Posteriormente, a extração dos dados também foi realizada por dois revisores e as divergências resolvidas por consenso. Para extração de dados, foi elaborado um formulário no Excel contendo as seguintes informações: (a) primeiro autor e ano de publicação (referência); (b) data de publicação; (c) país onde o estudo foi realizado; (d) número de indivíduos segundo sexo; (e) idade; (f) receptor Toll-like investigado; (g) tipo de expressão de cada marcador; (h) complicação da doença; (i) se houve investigação de citocinas; (j) comparação entre o receptor e a presença da complicação; (k) razão de chances e intervalo de confiança de 95%; (l) valor p; (m) complicações da COVID-19; e (n) tipo de técnica utilizada para identificar cada receptor Toll-like em amostras biológicas.

Os resultados do processo de seleção foram expostos por meio do fluxograma PRISMA e por fim, foi realizada uma síntese descritiva das evidências encontradas nos estudos, sendo apresentados no formato de gráfico e tabelas.

RESULTADOS

Foram identificados 1.477 artigos nas bases consultadas, sendo 675 inicialmente classificados como duplicatas pelo Rayyan; após conferência dos revisores, 443 duplicatas foram confirmadas, restando 1.034 estudos para triagem de títulos e resumos. Nessa etapa, 1.004 foram excluídos, permanecendo 30 para leitura na íntegra. Ao final, 28 estudos compuseram a amostra, uma vez que um não estava disponível integralmente e outro não atendeu aos critérios de inclusão.

Ao final do processo de seleção, 28 estudos compuseram a amostra desta revisão. As características individuais das publicações incluídas, considerando autor e ano, país, delineamento, amostra, receptores Toll-like investigados, tipo de amostra biológica, técnica de detecção, citocinas avaliadas, complicações associadas e principais achados, estão apresentadas no Quadro 1. Nos estudos incluídos, foram identificadas 48 menções aos diferentes TLRs. Dessas, 48% estavam relacionadas ao pulmão, 23% ao sistema nervoso central (SNC), 15% ao coração, 8% ao intestino e 6% ao rim.

Quadro 1 - Caracterização dos artigos incluídos na análise da revisão sistemática.

Autor/ ano	País	Delineamento	Amostra	TLR analisado	Amostra biológica	Técnica de detecção	Citocinas avaliadas	Complicações associadas	Principais achados
Sahanic et al., 2023	Áustria	Experimental in vitro	Macrófagos humanos diferenciados de THP-1; réplicas experimentais	TLR4/MyD88	Macrófagos humanos em cultura	RT-qPCR; Western blot; imunofluorescência; ensaios de inibição	IL-6; IL-1β	Hiperinflamação; doença pulmonar grave	SARS-CoV-2 ativou TLR4/MyD88 e aumentou mediadores pró-inflamatórios; a inibição de TLR4 reduziu IL-6 e IL-1β.
Pedicillo et al., 2023	Itália	Observacional, anatomopatológico post mortem	25 pacientes da série anatomopatológica, com casos letais de COVID-19 e controles	TLR4	Tecido pulmonar de autópsia	Histologia; imuno-histoquímica/imunofluorescência; hibridização in situ; PCR	Não dosadas como desfecho principal	Pneumonia letal; dano alveolar; desequilíbrio macrofágico	Maior expressão de TLR4 associou-se à persistência inflamatória, alteração de macrófagos CD68/CD163 e expressão de galectina-3.
Panzer et al., 2023	Áustria	Revisão narrativa	Não se aplica	TLR2, TLR3, TLR4, TLR7/8 e TLR9	Não se aplica	Não se aplica	Citocinas pró-inflamatórias discutidas; sem dosagem própria	Imunotrombose; trombose arterial/venosa; coagulopatia	A ativação de TLRs em plaquetas, endotélio e células imunes pode conectar inflamação, NETose, fator tecidual e trombose.
Carreto-Binaghi et al., 2023	México	Coorte prospectiva com seguimento de 14 dias	30 hospitalizados com COVID-19 e 12 controles saudáveis	TLR2, TLR4, TLR7/8 e TLR9; NOD1/2	Sangue venoso total e soro	Estimulação ex vivo com agonistas; ELISA; ensaio colorimétrico de tióis	IL-8; TNF-α; IFN-γ	COVID-19 crítica; imunossupressão após hiperinflamação; mortalidade	Na admissão, as respostas de IL-8 aos agonistas estavam reduzidas; a funcionalidade de vários receptores recuperou-se após 14 dias.

Autor/ ano	País	Delineamento	Amostra	TLR analisado	Amostra biológica	Técnica de detecção	Citocinas avaliadas	Complicações associadas	Principais achados
Mantovani et al., 2023	Itália	Revisão narrativa	Não se aplica	TLR2, TLR3, TLR4, TLR7/8 e TLR9	Não se aplica	Não se aplica	IFNs; IL-1β; IL-6; TNF-α e outras discutidas	Hiperinflamação; lesão pulmonar; gravidade	TLRs endossomais podem favorecer defesa antiviral, enquanto ativação excessiva de TLR2/TLR4 pode amplificar a inflamação.
Pannucci et al., 2023	Reino Unido	Revisão narrativa	Não se aplica	TLR2, TLR3, TLR4, TLR7/8 e TLR9	Não se aplica	Não se aplica	Citocinas inflamatórias discutidas; sem dosagem própria	Miocardite; lesão miocárdica; disfunção cardíaca	ACE2, resposta imune inata e ativação de TLRs são mecanismos propostos para lesão miocárdica, sem definição da contribuição relativa.
Straburzyński et al., 2023	Polônia	Revisão narrativa	Não se aplica	TLRs relacionados ao reconhecimento viral	Não se aplica	Não se aplica	IL-1β; IL-6; TNF-α; IL-18; interferons (discutidos)	Cefaleia aguda e persistente; neuroinflamação	A ativação imune inata e de mediadores inflamatórios pode sensibilizar o sistema trigeminovascular; faltam dados causais específicos.
Sari et al., 2022	Turquia	Observacional retrospectivo	1.597 pacientes avaliados por suspeita/diagnóstico de COVID-19	TLR = razão trombócito/linfócito, não receptor Toll-like	Sangue periférico e dados laboratoriais	Hemograma e albumina sérica; cálculo de razões; curvas ROC	Não avaliadas	Hospitalização; gravidade; mortalidade	TLR, NLR e NAR foram preditores independentes; NLR e NAR apresentaram melhor discriminação para mortalidade.
Mabrey et al., 2021	Estados Unidos	Revisão narrativa	Não se aplica	TLR2, TLR3, TLR4, TLR7/8 e TLR9	Não se aplica	Não se aplica	IFNs; IL-1β; IL-6; TNF-α e quimiocinas discutidas	Tempestade de citocinas; SDRA; dano multiorgânico	Desequilíbrio entre sinalização MyD88 pró-inflamatória e TRIF/interferon pode favorecer imunopatologia e oferece alvos de modulação.

Autor/ ano	País	Delineamento	Amostra	TLR analisado	Amostra biológica	Técnica de detecção	Citocinas avaliadas	Complicações associadas	Principais achados
Zheng et al., 2021	Estados Unidos	Experimental translacional in vitro e in vivo	Macrófagos murinos; células transfectadas; camundongos; dados transcriptômicos humanos	TLR2/MyD88	Células em cultura, macrófagos, tecido pulmonar murino e dados humanos	RT-qPCR; ELISA; immunoblot; histologia/imunomarcação; knockout e bloqueio farmacológico	IL-1β; IL-6; TNF-α; IL-18; CXCL1/10; CCL3/5; G-CSF	Inflamação pulmonar; tempestade de citocinas; gravidade	TLR2 reconheceu a proteína E e desencadeou inflamação independente da entrada viral; o bloqueio da via protegeu no modelo in vivo.
Welcome e Mastorakis, 2021	Nigéria/ Grécia	Revisão narrativa	Não se aplica	TLRs e outros receptores de reconhecimento de padrões	Não se aplica	Não se aplica	IL-1β; IL-6; TNF-α; interferons e quimiocinas discutidos	Neuroinflamação; ruptura da barreira hematoencefálica; manifestações neurológicas	Inflamação, estresse oxidativo e disfunção de ACE2 podem comprometer a barreira hematoencefálica e contribuir para dano neurológico.
Brandão et al., 2021a	Brasil	Revisão narrativa	Não se aplica	TLR2, TLR3, TLR4, TLR7/8 e TLR9	Não se aplica	Não se aplica	Citocinas pró-inflamatórias e interferons discutidos	Hiperinflamação; alterações cardiometabólicas; lesão multiorgânica	A interação entre imunometabolismo, ECA2 e TLRs, sobretudo TLR4, pode influenciar a intensidade da resposta inflamatória.
Uzzan et al., 2020	França	Artigo de hipótese/revisão narrativa	Não se aplica	TLR4 e vias imunes inatas discutidas	Não se aplica	Não se aplica	Citocinas de adiposidade e inflamação discutidas	COVID-19 grave em obesidade; inflamação pulmonar; risco cardiovascular	Propõe que gordura visceral e drenagem linfática intestinal componham um eixo intestino-pulmão; hipótese sem comprovação experimental direta.

Autor/ ano	País	Delineamento	Amostra	TLR analisado	Amostra biológica	Técnica de detecção	Citocinas avaliadas	Complicações associadas	Principais achados
Sallenave e Guillot, 2020	França	Revisão narrativa	Não se aplica	TLR2, TLR3, TLR4 e TLR7/8; outros sensores	Não se aplica	Não se aplica	IFNs; IL-1β; IL-6; TNF-α; IL-8 e quimiocinas discutidos	SDRA; inflamação pulmonar; dano tecidual	O desfecho depende do equilíbrio entre resposta antiviral, inflamação e proteólise; várias vias são alvos candidatos, ainda sem validação clínica.
Kumar et al., 2021	Índia	Revisão narrativa	Não se aplica	TLR3, TLR4 e TLR7/8; outros sensores	Não se aplica	Não se aplica	IL-1β; IL-6; TNF-α; interferons e quimiocinas discutidos	Encefalopatia; AVC; neuropatias; neuroinflamação	Neuroinvasão, disfunção endotelial, tempestade de citocinas e ruptura da barreira hematoencefálica são mecanismos propostos.
Lubrano e Balzan, 2020	Itália	Revisão narrativa	Não se aplica	TLR3, TLR4 e outros TLRs discutidos	Não se aplica	Não se aplica	IL-1β; IL-6; TNF-α e interferons discutidos	Trombose; lesão miocárdica; disfunção endotelial; falência multiorgânica	Inflamação, ativação endotelial/coagulatória e alterações de ACE2 podem elevar o risco cardiovascular na COVID-19.
Kaushik et al., 2021	Índia	Revisão narrativa	Não se aplica	TLR4	Não se aplica	Não se aplica	IL-1β; IL-6; TNF-α e outras discutidas	SDRA; inflamação pulmonar; neuroinflamação	TLR4 é um alvo biologicamente plausível para complicações respiratórias e neurológicas, mas requer validação clínica.

Autor/ ano	País	Delineamento	Amostra	TLR analisado	Amostra biológica	Técnica de detecção	Citocinas avaliadas	Complicações associadas	Principais achados
Brandão et al., 2021b	Brasil	Revisão narrativa/hipótese	Não se aplica	TLR4	Não se aplica	Não se aplica	IL-1β; IL-6; TNF-α e mediadores metabólicos discutidos	COVID-19 grave em obesidade, diabetes e doença cardiovascular	Ativação basal de TLR4 em comorbidades cardiometabólicas pode intensificar a resposta inflamatória ao SARS-CoV-2.
Nakazawa et al., 2023	Japão	Experimental in vitro	Linhagens humanas HK-2 e HUEhT; réplicas experimentais	TLR3 e TLR4; IL-1R	Células epiteliais tubulares e endoteliais renais humanas	Infecção celular; transcriptômica/RNA-seq; RT-qPCR; TUNEL; imunofluorescência; triagem farmacológica	IL-1 e mediadores inflamatórios avaliados por expressão gênica	Lesão renal aguda; morte tubular/endotelial	O vírus causou lesão inflamatória sem replicação renal produtiva; bloqueio de TLR4 e IL-1R protegeu células via STAT3/NF-κB.
Habeichi et al., 2024	Líbano	Revisão narrativa	Não se aplica	TLR4; KIM-1/TIM-1; CD147	Não se aplica	Não se aplica	IL-6; IL-8; TNF-α e outras discutidas	Lesão renal aguda; necessidade de diálise; dano tubular	TLR4, KIM-1/TIM-1 e CD147 são receptores/vias alternativas plausíveis, mas sua importância clínica permanece inconclusiva.
Aghdaei et al., 2021	Irã	Revisão narrativa	Não se aplica	TLR3, TLR7 e TLR8	Não se aplica	Não se aplica	Interferons; IL-1β; IL-6; TNF-α e outras discutidas	Inflamação intestinal; doença inflamatória intestinal	O reconhecimento de ácidos nucleicos virais por TLR3/7/8 pode alterar a homeostase mucosa; causalidade e aplicação terapêutica não estão definidas.

Autor/ ano	País	Delineamento	Amostra	TLR analisado	Amostra biológica	Técnica de detecção	Citocinas avaliadas	Complicações associadas	Principais achados
Leboyer, 2022	França	Resumo de congresso/revisão conceitual	Não informado no resumo disponível	Não informado	Não informado	Não informado	Mediadores inflamatórios discutidos; sem dados de dosagem recuperáveis	Fenótipos psiquiátricos associados à inflamação	O resumo aborda a interface imunidade–psiquiatria, mas não fornece métodos ou resultados suficientes para atribuir achados experimentais específicos.
Conte, 2021	Itália	Revisão narrativa/hipótese	Não se aplica	TLR4	Não se aplica	Não se aplica	IL-1β; IL-6; TNF-α e mediadores microgliais discutidos	Neuroinflamação; possível aceleração de neurodegeneração/Parkinson	Propõe que ativação microglial e TLR4 possa ligar COVID-19 à neurodegeneração em suscetíveis; não demonstra causalidade.
Liu et al., 2022	China	Revisão narrativa	Não se aplica	TLR2, TLR3, TLR4, TLR7/8 e TLR9	Não se aplica	Não se aplica	Interferons; IL-1β; IL-6; TNF-α e outras discutidas	Hiperinflamação; lesão pulmonar; gravidade	Agonistas e antagonistas de TLRs podem ter funções distintas conforme receptor e fase da doença; candidatos permanecem sobretudo pré-clínicos.
Choudhury e Mukherjee, 2020	Índia	Estudo computacional in silico	Sequências e estruturas de spike, homólogos de ACE2 e TLRs humanos	TLR1–TLR10	Não se aplica; bancos de sequências/estruturas	Alinhamento de sequências; modelagem estrutural; docking molecular	Não avaliadas	Tropismo e reconhecimento imune; hipóteses de inflamação	Foram previstas interações entre spike, ACE2 e determinados TLRs; resultados computacionais necessitam validação bioquímica e experimental.

Autor/ ano	País	Delineamento	Amostra	TLR analisado	Amostra biológica	Técnica de detecção	Citocinas avaliadas	Complicações associadas	Principais achados
Frank et al., 2023	Estados Unidos	Revisão narrativa	Não se aplica	TLR2 e TLR4, entre outros TLRs	Não se aplica	Não se aplica	IL-1β; IL-6; TNF-α; interferons e quimiocinas discutidos	Neuroinflamação; sintomas neurológicos/neuropsiquiátricos agudos e pós-agudos	Proteínas estruturais circulantes podem atuar como PAMPs e ativar TLRs mesmo sem vírus replicante no cérebro; mecanismo requer confirmação.
Zare et al., 2021	Não confirmado	Estudo anatomopatológico; resumo de congresso	Material cardíaco de autópsia; número não informado no resumo recuperado	Não informado	Tecido cardíaco post mortem	Avaliação morfológica e molecular; técnicas específicas não detalhadas no resumo	Não informado	Miocardite; endocardite; pericardite; lesões microvasculares/trombóticas	O resumo relata inflamação das camadas cardíacas e comprometimento vascular; a ausência do texto integral limita a caracterização metodológica.
Dobkin e Mangalmurti, 2022	Estados Unidos	Revisão narrativa	Não se aplica	TLR9	Não se aplica	Não se aplica	Quimiocinas e mediadores inflamatórios discutidos	Anemia; inflamação sistêmica; lesão pulmonar	Hemácias participam da ligação/depuração de quimiocinas, complemento e ácidos nucleicos e podem modular ou amplificar a inflamação via TLR9.

Nota: “Não se aplica” identifica artigos sem amostra ou método experimental próprio; “não informado” indica dado não recuperável na publicação acessível. Em Sari et al. (2022), TLR significa razão trombócito/linfócito, e não receptor Toll-like. O país corresponde à afiliação principal dos autores.
Fonte: Mundim AEFM, et al., 2026.

Foram identificados onze tipos de TLRs nos estudos desta revisão, sendo mencionados 48 vezes. O TLR4 foi o mais citado, representando 37,5% das menções, seguido pelo TLR3 com 18,8%, TLR2 com 16,7%, TLR7 com 10,4%, TLR8 com 6,3%, TLR5 com 4,2%, e os TLR1, TLR6 e TLR9, cada um representando 2,1%. Todos os TLRs foram encontrados no pulmão, enquanto os TLRs 2, 3, 4 e 7 foram associados à hiperinflamação do tecido nervoso. Já os TLRs 2, 4 e 7 estiveram ligados a complicações cardíacas, os TLRs 8, 3, 5 e 7 a complicações intestinais, e os TLRs 3 e 4 a complicações renais. (**Tabela 1**).

Tabela 1 - Local onde cada TLR foi identificado.

Local	Coração	Intestino	Pulmão	Rim	SNC
TLR1			1		
TLR2	1		5		2
TLR3		1	2	1	5
TLR4	5		8	2	3
TLR5		1	1		
TLR6			1		
TLR7	1	1	2		1
TLR8		1	2		
TLR9			1		

Fonte: Mundim AEFM, et al., 2026.

Diferentes citocinas, famílias de citocinas e quimiocinas foram associadas aos TLRs nos 28 estudos analisados, totalizando 156 menções. As mais citadas foram: IL-6 (30,1%), TNF-α (Fator de necrose tumoral do Tipo α) com 21,2%, IL-1β (Interleucina 1 do Tipo β) com 18,6%, IL-8 (Interleucina 8) com 7,7%, IFNα (Interferon do Tipo α) e IL-12 (Interleucina 12) 4,5% cada, IFNs e IFNβ (Interferon do Tipo β) 3,2% cada, IL-1 e IL-10 (Interleucina 10) 1,9% cada, TNF e IL-1α (Interleucina 1 do Tipo α) 1,3% cada, e IL-18 (Interleucina 18) com 0,6%. A maioria dessas citocinas foi identificada no pulmão (47,4%), seguida pelo SNC (25%), coração (16,7%), intestino (5,8%) e rim (5,1%) (**Tabela 2**).

Tabela 2 - Local onde cada citocina foi identificada.

Local	Coração	Intestino	Pulmão	Rim	SNC
IL-1	0	0	1	0	2
IL-1β	6	1	14	1	7
IFNs	3	1	1	0	0
TNF-α	6	1	16	2	8
IFNβ	1	0	2	0	2
IFNα	1	0	3	1	2
IL-18	0	0	1	0	0
IL-12	0	1	4	0	2
IL-10	0	0	2	0	1
IL-8	3	1	7	0	1
TNF	0	0	0	0	2
IL-1α	0	0	0	1	1
IL-6	6	4	23	3	11

Fonte: Mundim AEFM, et al., 2026.

Para entender por que a hiperinflamação é mais grave em alguns tecidos ou órgãos e apresenta mais complicações em certas áreas, correlacionamos cada citocina identificada com os respectivos TLRs. Encontramos as seguintes associações: a IL-6, a citocina mais presente, está predominantemente associada ao TLR4, assim como o TNF-α, a IL-1β, a IL-8 e o IFNα, que são as citocinas subsequentes mais frequentes. A IL-12, encontrada em proporção semelhante ao IFNα, foi principalmente associada ao TLR3. Os IFNs mostraram maior associação com o TLR2, enquanto o IFNβ esteve relacionado ao TLR4. A IL-1 foi igualmente associada aos TLRs 3, 4 e 7, assim como a IL-10 foi correlacionada com os TLRs 2, 3 e 7. O TNF foi associado aos TLRs 3 e 7, e a IL-1α aos TLRs 3 e 4. Finalmente, a IL-18 foi associada uma única vez ao TLR4.

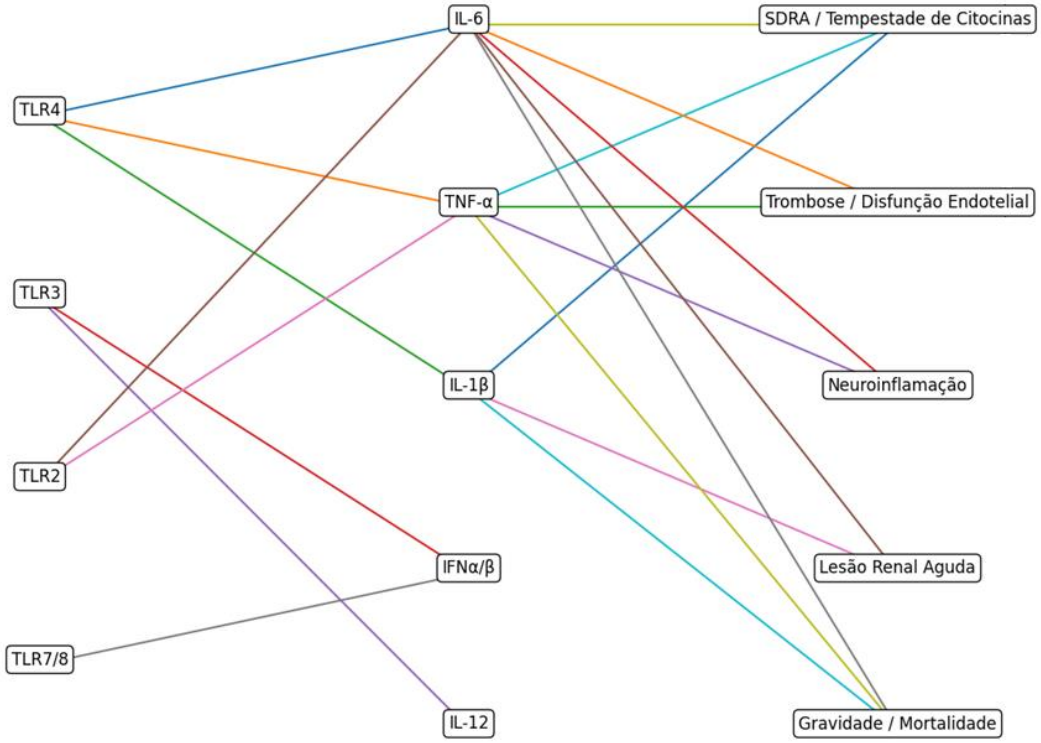
Síntese das evidências por órgão e eixo inflamatório

As complicações pulmonares foram as mais frequentemente associadas à ativação de TLRs, consolidando o pulmão como principal eixo da resposta inflamatória exacerbada na COVID-19. TLR4, TLR3 e TLR2 foram os mais implicados, com destaque para o TLR4, associado à síndrome do desconforto respiratório agudo, tempestade de citocinas e pior prognóstico. A ativação do TLR4 correlacionou-se consistentemente com elevação de IL-6, TNF-α e IL-1β, indicando que o eixo TLR4–IL-6/TNF-α/IL-1β constitui o principal mediador da inflamação pulmonar e da desregulação imune sistêmica nos casos graves.

No sistema nervoso central, TLR2, TLR3, TLR4 e TLR7 foram associados à neuroinflamação, encefalopatia e eventos cerebrovasculares, com predomínio de IL-6 e TNF-α, sugerindo participação na disfunção da barreira hematoencefálica. No sistema cardiovascular, TLR2, TLR4 e TLR7 relacionaram-se a miocardite, disfunção endotelial e fenômenos tromboinflamatórios, novamente com destaque para o TLR4. Complicações renais estiveram associadas principalmente a TLR3 e TLR4, indicando possível lesão tubular mediada por inflamação. No trato gastrointestinal, TLR3, TLR5, TLR7 e TLR8 sugerem envolvimento da imunidade inata intestinal na inflamação sistêmica.

De forma consistente, o TLR4 foi o receptor mais frequentemente associado às complicações sistêmicas, reforçando seu papel como potencial biomarcador de gravidade e alvo terapêutico. A **Figura 2** sintetiza a convergência entre TLRs, citocinas e desfechos clínicos, destacando o eixo central TLR4–IL-6/TNF-α/IL-1β.

Figura 2 - Modelo conceitual da interação TLR-Citocinas - Principais desfechos.



Fonte: Mundim AEFM, et al., 2026.

DISCUSSÃO

A análise dos 28 estudos selecionados evidenciou que a ativação dos receptores Toll-like (TLRs) está intimamente associada às complicações inflamatórias sistêmicas da COVID-19, com predominância do eixo pulmonar e destaque consistente para o TLR4. Os TLRs foram citados em diferentes tecidos, sendo o pulmão o órgão mais frequentemente associado, seguido pelo sistema nervoso central (SNC), coração, intestino e rim. Essa distribuição reforça a importância do tecido pulmonar como principal alvo da resposta inflamatória mediada por TLRs, especialmente no contexto de doenças infecciosas e inflamatórias graves (SAHANIC S, et al., 2023).

Onze tipos de TLRs foram identificados, com predominância do TLR4, seguido por TLR3 e TLR2. Esses receptores estão intimamente relacionados à ativação de respostas inflamatórias severas, o que pode explicar sua maior frequência nos estudos analisados (MANTOVANI S, et al., 2023; SAHANIC S, et al., 2023). A organização das evidências por órgão permitiu identificar um padrão relativamente uniforme de hiperativação da imunidade inata, no qual o TLR4 se mostrou central na amplificação da resposta inflamatória mediada principalmente por IL-6, TNF-α e IL-1β.

A análise das citocinas associadas demonstrou que a IL-6 foi a mais frequentemente identificada, seguida por TNF-α e IL-1β. A forte correlação entre IL-6 e TLR4 sugere papel central desse receptor na mediação da resposta inflamatória exacerbada. Tal achado é congruente com a literatura, que associa o TLR4 à ativação de cascatas inflamatórias intensas, observadas em condições como sepse e outras patologias inflamatórias graves (WELCOME MO e MASTORAKIS NE, 2021; MANTOVANI S, et al., 2023; SAHANIC S, et al., 2023).

Cada citocina identificada desempenha papel relevante na hiperinflamação multiorgânica. A IL-6 participa da regulação da resposta imune e amplificação inflamatória (MANTOVANI S, et al., 2023; SAHANIC S, et al., 2023), enquanto o TNF-α promove inflamação e apoptose celular (MANTOVANI S, et al., 2023; STRABURZYŃSKI M, et al., 2023). A IL-1β atua como potente moduladora da resposta imune, ativando diferentes populações celulares (PEDICILLO MC, et al., 2023; SAHANIC S, et al., 2023). A IL-8 (CXCL8) contribui para o recrutamento de neutrófilos e intensificação da inflamação (LUBRANO V e BALZAN S, 2020; WELCOME MO e MASTORAKIS NE, 2021).

Os interferons, como IFNα e IFNβ, são fundamentais na resposta antiviral e inibição da replicação viral (PANNUCCI P, et al., 2023), enquanto a IL-12 estimula células T helper e células NK. A IL-10 exerce papel regulador, limitando dano inflamatório excessivo. A IL-1α estimula produção de IL-6 por mastócitos (PEDICILLO MC, et al., 2023; STRABURZYŃSKI M, et al., 2023) e a IL-18 promove produção de IFNγ, importante na imunidade contra patógenos intracelulares (ZHENG M, et al., 2021).

No pulmão, a hiperativação da via TLR4/MyD88 pode contribuir para síndrome da tempestade de citocinas, síndrome de superativação de macrófagos e síndrome do desconforto respiratório agudo não resolvida, podendo evoluir para óbito (LUBRANO V e BALZAN S, 2020; MABREY FL, et al., 2021; MANTOVANI S, et al., 2023; PEDICILLO P, et al., 2023; SAHANIC S, et al., 2023). Esse padrão inflamatório também foi observado em menor intensidade nos sistemas cardiovascular, neurológico, renal e gastrointestinal, sugerindo que a hiperativação da imunidade inata participa de um processo inflamatório multiorgânico.

No coração, a ativação de TLR2 e TLR4 esteve associada a miocardite, disfunção endotelial, coagulação intravascular disseminada, fibrose e síndrome coronariana aguda (MANTOVANI S, et al., 2023; PANNUCCI P, et al., 2023). No SNC, a ativação inflamatória pode contribuir para disfunção da barreira hematoencefálica, encefalopatia e eventos cerebrovasculares (LUBRANO V e BALZAN S, 2020; STRABURZYŃSKI M, et al., 2023; WELCOME MO e MASTORAKIS NE, 2021). No rim, a lesão tubular associada à inflamação pode ocorrer independentemente de replicação viral direta (NAKAZAWA D, et al., 2023). No intestino, a ativação de vias inflamatórias mediadas por TLRs pode contribuir para manifestações gastrointestinais e exacerbação inflamatória sistêmica (AGHDAEI HÁ, et al., 2021). Apesar da consistência de alguns achados, esta revisão apresenta limitações importantes. Observou-se heterogeneidade metodológica significativa entre os estudos incluídos, tanto em relação às populações avaliadas (diferenças de idade, gravidade clínica, presença de comorbidades) quanto aos tecidos analisados. Além disso, foram utilizadas diferentes técnicas de

mensuração da expressão de TLRs e citocinas — incluindo RT-PCR, imuno-histoquímica, citometria de fluxo e análises séricas — o que pode impactar comparabilidade e interpretação dos resultados.

Adicionalmente, não houve padronização dos desfechos clínicos entre os estudos, especialmente na definição de complicações específicas por órgão, o que limita comparações diretas e síntese quantitativa mais robusta. Deve-se considerar também o possível viés de publicação, uma vez que estudos com resultados positivos ou associações significativas tendem a ser mais frequentemente publicados. A inclusão do Google Acadêmico como base complementar ampliou a sensibilidade da busca, porém introduz limitações relacionadas à reprodutibilidade e ao controle de qualidade da indexação, visto que essa plataforma possui menor padronização de filtros e maior suscetibilidade a ruído metodológico. Outro ponto relevante é que a maioria dos estudos apresentou delineamento observacional, o que impede inferência de causalidade entre ativação de TLRs e desenvolvimento de complicações. Assim, embora as associações sejam consistentes, não é possível estabelecer relação causal direta.

Apesar da consistência dos achados, esta revisão apresenta limitações metodológicas relevantes. Observou-se heterogeneidade significativa entre os estudos incluídos, tanto em relação às populações avaliadas (diferenças de idade, gravidade clínica e comorbidades) quanto aos tecidos analisados e às técnicas utilizadas para mensuração da expressão de TLRs e citocinas, incluindo RT-PCR, imuno-histoquímica, citometria de fluxo e dosagens séricas. Essa variabilidade metodológica limita a comparabilidade direta entre os estudos e pode influenciar a magnitude das associações observadas. Ademais, não houve padronização dos desfechos clínicos por órgão, especialmente na definição de complicações pulmonares, cardiovasculares ou neurológicas, o que dificulta síntese quantitativa mais robusta. Deve-se considerar também o risco de viés inerente a delineamentos predominantemente observacionais, bem como possível viés de publicação. A utilização do Google Scholar como base complementar ampliou a sensibilidade da busca, porém introduz limitações relacionadas ao ruído metodológico e à menor reprodutibilidade da estratégia de busca.

Como perspectivas futuras, destaca-se a necessidade de estudos translacionais que investiguem mecanismos moleculares específicos da ativação de TLRs na COVID-19, bem como ensaios clínicos controlados avaliando moduladores desses receptores, especialmente antagonistas do TLR4. A estratificação por gravidade clínica, perfil inflamatório e variantes virais poderá contribuir para melhor compreensão do papel prognóstico dos TLRs e para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas direcionadas. Particularmente, o papel apresentado do TLR4 na fisiopatologia das complicações sistêmicas da COVID-19, sugere que a sua modulação pode representar uma estratégia terapêutica promissora e um campo relevante para investigações futuras.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo revisou sistematicamente a associação entre os TLRs e as complicações inflamatórias causadas pela infecção por SARS-CoV-2. Os achados indicam que os TLRs, especialmente o TLR4, apresentam associação relevante com a resposta inflamatória exacerbada e com complicações multiorgânicas da COVID-19. A relação entre TLR4, IL-6, TNF-α e IL-1β reforça a importância da resposta imune inata na progressão da doença. Embora esses receptores possam representar potenciais biomarcadores de gravidade e possíveis alvos terapêuticos, ainda são necessários estudos clínicos e translacionais para confirmar sua aplicabilidade no manejo das complicações inflamatórias associadas ao SARS-CoV-2.

REFERÊNCIAS

1. AGHDAEI HA, et al. Virus in the pathogenesis of inflammatory bowel disease: role of Toll- like receptor 7/8/3, Gastroenterology and hepatology from bed to bench, 2021; 14(4): 295–303.
2. BALKHI, MUMTAZ Y. Mechanistic understanding of innate and adaptive immune responses in SARS-CoV-2 infection. Molecular Immunology, 2021; 135: 268–275.

3. CARTY M, et al. Detection of Viral Infections by Innate Immunity, Biochemical Pharmacology, 2021; 183: e114316.
4. GUSEV E, et al. SARS-CoV-2-Specific Immune Response and the Pathogenesis of COVID-19, International Journal of Molecular Sciences, 2022; 23(3): 1716.
5. HOSSEINI A, et al. Innate and adaptive immune responses against coronavirus, Biomedicine & Pharmacotherapy, 2020; 132: e110859.
6. JANEWAY CA, et al. Imunobiologia: o sistema imune na saúde e na doença**.** 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2007; 824.
7. KHANMOHAMMADI S, REZAEI N. Role of Toll-like receptors in the pathogenesis of COVID-19, Journal of Medical Virology, 2021; 93(5), p. 2735–2739.
8. LUBRANO V, BALZAN S. Cardiovascular risk in COVID-19 infection, American journal of cardiovascular disease, 2020; 10(4), 284–293.
9. MABREY FL, et al. TLRs in COVID-19: How they drive immunopathology and the rationale for modulation, Innate Immunity, 2021; 27(7–8), p. 503–513.
10. MANDEL J, et al. Beyond Hemostasis: Platelet Innate Immune Interactions and Thromboinflammation, International Journal of Molecular Sciences, 2022; 23(7), p. 3868.
11. MANTOVANI S, et al. TLRs: Innate Immune Sentries against SARS-CoV-2 Infection, International Journal of Molecular Sciences, 2023; 24(9), p. 8065.
12. NAKAZAWA D, et al. Inhibition of Toll-like receptor 4 and Interleukin-1 receptor prevent SARS-CoV-2 mediated kidney injury, Cell Death Discovery, 2023; 9(1), p. 293.
13. ONOFRIO L, et al. Toll-like receptors and COVID-19: a two-faced story with an exciting ending, Future Science OA, 2020; 6(8), p. FSO605.
14. PAGE MJ, et al. A declaração PRISMA 2020: diretriz atualizada para relatar revisões sistemáticas, Revista Panamericana de Salud Pública, 2022; 46, p. 1.
15. PANNUCCI P, et al. COVID-19-Induced Myocarditis: Pathophysiological Roles of ACE2 and Toll-like Receptors, International Journal of Molecular Sciences, 2023; 24(6), p. 5374.
16. PEDICILLO MC, et al. The Role of Toll-like Receptor-4 in Macrophage Imbalance in Lethal COVID-19 Lung Disease, and Its Correlation with Galectin-3, International Journal of Molecular Sciences, 2023; 24(17), e13259.
17. SAHANIC S, et al. SARS-CoV-2 activates the TLR4/MyD88 pathway in human macrophages: A possible correlation with strong pro-inflammatory responses in severe COVID-19, Heliyon, 2023; 9(11), e21893.
18. STRABURZYŃSKI M, et al. COVID-19-related headache and innate immune response — a narrative review, Neurologia i Neurochirurgia Polska, 2023; 57(1), p. 43–52.
19. WELCOME MO e MASTORAKIS NE. Neuropathophysiology of coronavirus disease 2019: neuroinflammation and blood brain barrier disruption are critical pathophysiological processes that contribute to the clinical symptoms of SARS-CoV-2 infection, Inflammopharmacology, 2021; 29(4), p. 939–963.
20. ZHAO Y, et al. Genetics of diabetic neuropathy: Systematic review, meta-analysis and trial sequential analysis, Annals of Clinical and Translational Neurology, 2019; 6(10), p. 1996–2013.
21. ZHENG M, et al. TLR2 senses the SARS-CoV-2 envelope protein to produce inflammatory cytokines, Nature Immunology, 2021; 22(7), p. 829–838.