

A COVID-19 E AS CITOCINAS: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Recebido em: 10/05/2023

Aceito em: 21/06/2023

DOI: 10.25110/arqsaude.v27i6.2023-040

Fernanda Ivanski¹
Bárbara Luisa Fermino²
Katuscia de Oliveira Francisco Gabriel³
Bárbara Mendes Paz Chao⁴
David Livingstone Alves Figueiredo⁵
Emerson Carraro⁶

RESUMO: A COVID-19 surgiu em dezembro de 2019 na China, o contágio se espalhou rapidamente pelo mundo e já em março de 2020 a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou o surto como pandemia. A infecção causada por SARS-COV-2 mostrou-se com sintomatologia variada. Enquanto alguns infectados não tinham sintomas, outros apresentavam sinais que variam dos semelhantes a uma gripe, até uma possível evolução para síndrome do desconforto respiratório. Evidências indicam que, durante o curso da COVID-19 a rápida progressão e mortalidade pode ter sido associada à mecanismo hiperinflamatórios, com descontrole regulatório da produção de citocinas pró-inflamatórias, tanto em nível local, quanto sistêmico. Sendo assim, neste artigo revisamos a literatura sobre a COVID-19, seus aspectos epidemiológicos e clínicos, bem como a o papel das citocinas no contexto da infecção por SARS-CoV-2, já que a busca pelo entendimento dos mecanismos imunológicos que envolvem a COVID-19 e outras doenças de caráter inflamatório é de suma importância para o tratamento e o manejo de tais enfermidades.

PALAVRAS-CHAVE: Coronavírus; Covid-19; SARS-CoV-2; Citocinas; Tempestade de Citocinas.

COVID-19 AND CYTOKINES: A LITERATURE REVIEW

ABSTRACT: COVID-19 emerged in December 2019 in China, the contagion spread rapidly around the world, and already in March 2020 the World Health Organization (WHO) declared the outbreak a pandemic. The infection caused by SARS-COV-2 was shown to have varied symptomatology. While some infected people had no symptoms, others showed signs ranging from flu-like to a possible evolution to respiratory distress syndrome. Evidence indicates that during the course of COVID-19 the rapid progression and mortality may have been associated with hyperinflammatory mechanisms, with

¹ Doutoranda no Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas. Universidade Estadual do Centro-Oeste (UNICENTRO). E-mail: ferivanski@gmail.com

² Doutoranda no Programa de Desenvolvimento Comunitário. Universidade Estadual do Centro Oeste (UNICENTRO). E-mail: ferminolbarbara@gmail.com

³ Doutoranda no Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas. Universidade Estadual do Centro-Oeste (UNICENTRO). E-mail: katusciagabriel9@gmail.com

⁴ Doutoranda no Programa de Desenvolvimento Comunitário. Universidade Estadual do Centro Oeste (UNICENTRO). E-mail: barbarampaz@hotmail.com

⁵ Doutor em Ciências Médicas pela Universidade de São Paulo (USP). Universidade Estadual do Centro Oeste (UNICENTRO). E-mail: davidlafigueiredo@gmail.com

⁶ Doutor em Infectologia pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Universidade Estadual do Centro Oeste (UNICENTRO). E-mail: emersoncarraro@gmail.com

regulatory uncontrolled production of pro-inflammatory cytokines at both local and systemic levels. Therefore, in this article we review the literature on COVID-19, its epidemiological and clinical aspects, as well as the role of cytokines in the context of SARS-CoV-2 infection, since the search for understanding the immunological mechanisms surrounding COVID-19 and other inflammatory diseases is of paramount importance for the treatment and management of such diseases.

KEYWORDS: Coronavirus; Covid-19; SARS-CoV-2; Cytokines; Cytokine Storm.

COVID-19 Y CITOCINAS: UNA REVISIÓN DE LA LITERATURA

RESUMEN: El COVID-19 surgió en diciembre de 2019 en China, el contagio se extendió rápidamente por todo el mundo y ya en marzo de 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró el brote como pandemia. Se demostró que la infección causada por el SARS-COV-2 presentaba una sintomatología variada. Mientras que algunos infectados no presentaban síntomas, otros mostraban signos que iban desde similares a los de la gripe hasta una posible evolución a síndrome de dificultad respiratoria. Las pruebas indican que durante el curso del COVID-19 la rápida progresión y la mortalidad pueden haber estado asociadas a mecanismos hiperinflamatorios, con una producción descontrolada reguladora de citocinas proinflamatorias tanto a nivel local como sistémico. Por lo tanto, en este artículo revisamos la literatura sobre la COVID-19, sus aspectos epidemiológicos y clínicos, así como el papel de las citocinas en el contexto de la infección por SARS-CoV-2, ya que la búsqueda de la comprensión de los mecanismos inmunológicos que rodean la COVID-19 y otras enfermedades inflamatorias es de suma importancia para el tratamiento y la gestión de dichas enfermedades.

PALAVRAS CLAVE: Coronavirus; Covid-19, SARS-CoV-2, Citocinas; Tormenta de Citocinas.

1. INTRODUÇÃO

No final de dezembro de 2019 na província de Wuhan (China), foi relatado um novo coronavírus em pacientes com pneumonia viral (ZHU et al., 2020a). A doença causada por este patógeno foi posteriormente denominada COVID-19 (do inglês: *Coronavirus Disease 2019*), o contágio se espalhou rapidamente pelo mundo e já em março de 2020 a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou o surto como pandemia (CIOTTI et al., 2020). Em agosto de 2021, mais de 200 milhões de casos de infecção por COVID-19 e 4,3 milhões de mortes foram relatados em todo o mundo, sendo os Estados Unidos da América (EUA), seguidos por Índia, Brasil e Rússia os países com maiores números de infectados (DONG; DU; GARDNER, 2020) Devido a rápida disseminação da doença e a situação emergencial, pesquisadores do mundo inteiro voltaram seus esforços ao estudo do novo coronavírus. Em um mês de existência, o novo vírus já tinha análises descritivas dos primeiros casos, sequências genômicas e aspectos clínicos descritos no PubMed (LANA et al., 2020).

A COVID-19 mostrou-se com sintomatologia variada. Enquanto alguns infectados não tinham sintomas, outros apresentavam sinais que variam dos semelhantes a uma gripe, até uma possível evolução para síndrome do desconforto respiratório (SDRA, do inglês: *Acute Respiratory Distress Syndrome*) (HARRISON; LIN; WANG, 2020). Alguns grupos possuem risco aumentado para o desenvolvimento da COVID-19 grave, como idade avançada e doenças pré-existentes (SHI et al., 2021). Observou-se também que as variações genéticas do hospedeiro podem influenciar na suscetibilidade a infecção, uma vez que percebeu-se uma heterogeneidade de sintomas e desfecho da doença, mesmo em pessoas com idades e condições clínicas prévias semelhantes (MONTICELLI et al., 2021). Além disso, pacientes graves exibem condições hiperinflamatórias locais e sistêmicas, com alterações significativas em parâmetros inflamatórios (SIDDIQI; MEHRA, 2020). Achados clínicos sugerem que uma tempestade de citocinas está associada à gravidade da COVID-19 e também é uma causa crucial de morte por esta condição (HU; HUANG; YIN, 2021).

Embora a pandemia tenha trazido uma rapidez no progresso científico e tecnológico num curto espaço de tempo, ainda há muito o que se estudar acerca desta doença. Nesse sentido, buscamos nesta revisão de literatura descrever sobre a infecção de SARS-COV-2, seus aspectos epidemiológicos e clínicos, bem como o papel das citocinas no contexto da COVID-19, afim de trazer contribuições para a compreensão dos mecanismos biológicos que envolvem a doença, e com isso auxiliar em terapêuticas personalizadas e em observações epidemiológicas, que poderão nos guiar em futuras pandemias e endemias.

2. METODOLOGIA

Para realização da revisão bibliográfica utilizamos artigos científicos disponíveis nas bases de dados: Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), Google Acadêmico e Scientific Electronic Library Online (SciELO). Como descritores para a busca utilizamos as palavras: SARS-CoV-2, COVID-19, citocinas e tempestade de citocinas. Foram excluídas referências que não apresentaram conteúdos necessários para o cumprimento dos objetivos deste estudo e os trabalhos que não estavam disponíveis na íntegra.

3. DESENVOLVIMENTO

3.1 Aspectos Históricos e Epidemiológicos da COVID-19

Em 31 de dezembro de 2019, a Organização Mundial da Saúde (OMS) foi alertada sobre a ocorrência de numerosos casos de pneumonia de etiologia desconhecida na cidade Wuhan, na província de Hubei, na China (ZHU et al., 2020b). Deste dia, até 03 de janeiro de 2020, um total de 44 casos desta pneumonia foi relatado à OMS pelas autoridades chinesas. Logo em seguida, descobriram que se tratava de um novo tipo de coronavírus que ainda não havia sido identificado em humanos, que foi posteriormente denominado SARS-CoV-2. Já em 13 de janeiro, foi confirmado o primeiro caso fora da China, na Tailândia (MARTIN et al., 2020).

Em 6 meses, a COVID-19 chegou a 216 países, sendo os Estados Unidos um dos países mais atingidos, com altas taxas de contaminação e mortalidade, em julho de 2022 já haviam mais de 87 milhões de casos e mais de 1 milhão de mortes (CDC, 2022). No Brasil, o primeiro caso de COVID-19 foi notificado em 26 de fevereiro de 2020, no estado de São Paulo, tratava-se de um homem de 61 anos que havia viajado recentemente para Itália, na região da Lombardia, já em 16 de março de 2020 foi confirmada a primeira morte (NICOLINI; MEDEIROS, 2021). Em julho de 2022, o país já somava mais de 32 milhões de casos, e aproximadamente 600 mil óbitos (WHO, 2022).

Dentre vários estados brasileiros, o Paraná merece destaque. É o sexto maior em termos de população, com aproximadamente 11 milhões de habitantes, devido a isso e a sua proximidade territorial com o estado de São Paulo, está entre os 10 estados com maior número de casos de COVID-19 (IBGE, 2020). Conforme informe epidemiológico de julho de 2022, o número de casos já eram maiores que 2.000.000, com mais de 40.000 mortes, a média de idade dos casos é de 38 anos e a média de óbitos 65 anos, sendo os homens mais afetados que as mulheres (PARANÁ, 2021).

3.2 Aspectos Clínicos da Infecção – Transmissão, Sinais e Sintomas, Manejo Clínico e Tratamento

O SARS-CoV-2, vírus causador da COVID-19, é altamente transmissível em humanos. Seu contágio ocorre de pessoa para pessoa, principalmente por meio do contato direto com secreções como saliva ou gotículas respiratórias infectadas, assim como, o contato indireto mediante superfícies ou objetos contaminados, que podem infectar as mãos e serem levadas as mucosas da boca, nariz e olhos (WANG et al., 2020). No entanto,

o grande risco de propagação está relacionado a contatos breves ou prolongados com indivíduos sintomáticos, já a exposição rápida a pacientes assintomáticos têm menor probabilidade de resultar em transmissão (WIERSINGA et al., 2020). O período médio de incubação é estimado em 5,1 dias (IC 95%, 4,5–5,8), onde 97,5% dos infectados apresentar algum sintoma em até 11,5 dias (IC 95%, 8,2–15,6) após o contato com o patógeno (CIOTTI et al., 2020).

Habitualmente os coronavírus (CoVs) causavam apenas resfriados comuns e sintomas leves no trato respiratório, com ocasional envolvimento gastrointestinal. No entanto, a infecção por SARS-CoV-2 mostrou-se com sintomatologia variada. Enquanto aproximadamente 90% dos infectados são assintomáticos, oligossintomáticos ou com sintomas moderados outros evoluem para complicações pulmonares, respiratórias e sistêmicas (DE OLIVEIRA et al., 2022; HARRISON; LIN; WANG, 2020). As apresentações clínicas mais frequentes são: febre (83 – 99%), tosse (59 – 82%) e fadiga (44 – 70%), já os que ocorrem em menor frequência são: falta de ar, mialgia, cefaleia, congestão nasal, diarreia, náuseas e vômito, perda de olfato ou paladar (CHEN et al., 2020). Em casos graves, pode ocorrer quadros de pneumonia ou insuficiência pulmonar, síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS) que pode progredir para disfunção de múltiplos órgãos com consequências fatais (SALZBERGER et al., 2021).

A acelerada transmissão do SARS-CoV-2 e o elevado número de pacientes assintomáticos somados à sobrecarga do sistema de saúde com pacientes graves, tornou a contenção e a disseminação viral um grande desafio (MONTICELLI et al., 2021). Devido a isso, ao longo da pandemia foram tomadas medidas de controle e prevenção que incluíram o uso de máscaras, limpeza frequente das mãos, rastreamento de contato, distanciamento social e testagem preventiva (CIOTTI et al., 2020).

O teste mais indicado atualmente para diagnóstico da COVID-19 é o teste molecular da reação em cadeia da polimerase em tempo real via transcriptase reversa (RT-qPCR), que detecta presença do RNA viral no organismo na fase aguda da infecção. No entanto, para evitar falsos-negativos a coleta deve ser feita quando há suspeita de infecção, preferencialmente nos primeiros 7 dias de sintomas (CORMAN et al., 2020). Há ainda o teste sorológico que detecta a presença de anticorpos IgM (imunoglobulina M) e IgG (imunoglobulina G), ambos os anticorpos são encontrados aproximadamente após 14 dias de infecção sintomática. O IgM permanece positivo ainda por cerca de 60 a

90 dias após a infecção, já o IgG por até 8 meses, sendo assim, este teste indica infecção passada (MAGNO et al., 2020). Devido a urgência da situação, outros testes surgiram, como os testes rápidos de antígenos e anticorpos, disponíveis em farmácias comerciais, que são menos sensíveis e menos específicos, o que gerou um elevado número de casos falso negativo e falso positivo. Sendo assim, a interpretação dos testes e a definição diagnóstica deve ser associada aos exames e as informações clínico-epidemiológicas (FIOCRUZ, 2022).

Como qualquer nova enfermidade, o tratamento tornou-se desafiador devido a rápida transmissão da doença e a sobrecarga do sistema de saúde com pacientes que carecem de cuidados intensivos; os recursos terapêuticos se baseiam em medidas para contenção da evolução dos sintomas, com o uso de antivirais, imunomoduladores, inibidores de proteases e anticoagulantes (PASCARELLA et al., 2020). Em função da circunstância emergencial, esforços também foram direcionados para a produção de vacinas, que além da necessidade de rápido desenvolvimento ainda precisavam ser fornecidas em doses suficientes para cobrir as carências globais. Em junho de 2020 a Coalizão para Inovações em Preparação para Epidemias (CEPI) estimou a demanda de aproximadamente 4 bilhões de doses de vacinas contra COVID-19 até o fim de 2021 (DE SOUZA; BUSS, 2021). Devido aos esforços mundiais alcançou-se uma cobertura vacinal em um curto período de tempo nunca mais antes vista. No Brasil, em julho de 2022 mais de 446.500.000 doses de vacina já tinham sido administradas (WHO, 2022).

3.3 Fatores de Risco

Ao longo da pandemia observou-se que alguns grupos possuem risco aumentado para o desenvolvimento da COVID-19 grave. Um dos fatores mais notáveis é a idade avançada, a infecção é menor em crianças e muitas vezes assintomática em jovens (LAI et al., 2020), no entanto a taxa de mortalidade e de admissão em unidade de terapia intensiva (UTI) são elevadas em idosos, possivelmente por falhas no sistema imunológico devido a senescência (SOHRABI et al., 2020).

Indivíduos com doenças pré-existentes, tais como obesidade, doença respiratória crônica, doença cardiovascular, câncer, diabetes mellitus tipo 2 (T2DM) e hipertensão também apresentam maiores taxas de mortalidade (SHI et al., 2021). Muitas destas doenças enfraquecem o sistema imune, outras aumentam a expressão do receptor de enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2), principal porta de entrada o SARS-Cov-2,

sua expressão é maior no pâncreas e no coração de sujeitos portadores de diabetes e doenças cardiovasculares, respectivamente (LIU et al., 2020).

As variações genéticas do hospedeiro também podem influenciar na suscetibilidade à infecção por SARS-CoV-2, cada vez mais a comunidade científica tem concentrado seus esforços a fim de investigar por qual motivo algumas pessoas ficam gravemente doentes ou morrem, enquanto outras apresentam poucos ou nenhum sintoma, mesmo com idades e condições clínicas prévias semelhantes (MONTICELLI et al., 2021). Dentre estas buscas, podemos destacar o trabalho do Zhang et al. 2022 que utilizou inteligência artificial, pesquisadores da Universidade de Sheffield e de Stanford, nos Estados Unidos, identificaram mais de 1.000 genes em 19 tipos celulares que estão ligados ao desenvolvimento de casos graves em pacientes com COVID-19 (ZHANG et al., 2022).

3.4 Evolução da Doença

A COVID-19 é caracterizada por três principais fases, um estágio inicial no qual o vírus se replica nas células do hospedeiro, com foco no sistema respiratório que é clinicamente caracterizado por sintomas leves e inespecíficos, como mal-estar geral, febre e tosse seca (SIDDIQI; MEHRA, 2020).

A doença pode não evoluir para a segunda fase, mas quando evolui é marcada por alterações morfofuncionais nos pulmões causadas tanto pelos efeitos diretos do vírus quanto pela resposta do sistema imunológico do hospedeiro, essa fase é marcada por um quadro de pneumonia intersticial muitas vezes bilateral associada, mas que posteriormente pode levar a uma instabilidade clínica progressiva, por isso muitos pacientes precisam ser internados para observação seca (SIDDIQI; MEHRA, 2020).

Um número limitado de pessoas ainda pode avançar para um terceiro e grave estágio, onde ocorre um quadro hiperinflamatório de agravamento local e sistêmico, com significativas alterações em parâmetros inflamatórios como proteína C reativa (PCR), ferritina e citocinas pró-inflamatórias (IL2, IL6, IL7, IL10, TNF α , entre outras) e coagulantes, como níveis aumentados de fragmentos de degradação de fibrina como D-dímero, trombocitopenia, entre outros (SIDDIQI; MEHRA, 2020). O vírus pode ainda disseminar-se por diferentes partes do corpo além do pulmão, incluindo o cérebro, trato gastrointestinal, coração, rins e fígado, o que pode levar SDRA, insuficiência cardíaca,

insuficiência renal, lesão hepática, choque e falência múltipla de órgãos (ZAIM et al., 2020).

Cerca de 80% dos infectados por SARS-CoV-2 são casos leves que tem a doença limitada ao primeiro estágio, os demais 20% podem progredir para as outras fases, destes cerca de 5% ainda podem evoluir para estágio mais grave, resultando em intubação ou morte (HASHIMOTO; SUZUKI; HASHIMOTO, 2022).

3.5 Citocinas e a Resposta Imune

Citocinas são moléculas que atuam na sinalização celular, com o intuito de regular a inflamação e modular atividades como crescimento, sobrevivência e diferenciação de respostas imunes (RAMESH; MACLEAN; PHILIPP, 2013). São um grupo grande e diversificado de fatores pró ou anti-inflamatórios, secretados por diversas populações de células, incluindo linfócitos B e T, macrófagos, células endoteliais, fibroblastos, mastócitos, células estromais do baço, timo e medula óssea, em resposta a estímulos imunológicos (COONDOO, 2011).

Podem ser agrupadas em famílias com base em sua homologia estrutural ou de seus receptores. São classificadas de diversas maneiras, quanto a função, podemos citar: os interferons (IFNs), fatores estimuladores de colônias (CSF), interleucinas (ILs), quimiocinas, fatores de crescimento transformadores (TGF) e fatores de necrose tumoral (TNF) (TO; CHO, 2020).

Seus efeitos são capazes de atuar na própria célula que a secreta (autócrina), limitar-se à curtas distâncias (parácrina) ou ainda difundir-se e atuar em regiões distantes do corpo via sangue ou plasma para alcançar diferentes tecidos (endócrina) (GRUNNET; MANDRUP-POULSEN, 2011). Podem ainda, exercer suas ações de forma pleórica (múltiplos efeitos em uma única célula ou em um conjunto diferente de efeitos em células diferentes) ou redundante (onde várias citocinas enviam sinais para a mesma classe de receptores, usando transdução de sinal semelhantes, causando sobreposição de efeitos biológicos) (OZAKI; LEONARD, 2002). Podem ainda, atuar de forma sinérgica, (onde duas ou mais citocinas agem juntas, produzindo o mesmo efeito) ou de forma antagônica (quando as citocinas geram resultados opostos) (OPPENHEIM, 2001).

Para mediar seus efeitos à outras células, as citocinas, utilizam uma série de vias de transdução de sinal, possuem alta afinidade a seus receptores de membrana específicos e com isso desencadeiam suas respostas através de segundos mensageiros, levando a

indução ou inibição de vias a jusante (IHLE, 1995). As principais vias de atuação das citocinas são a via JAK-STAT e a via NF-Kb. Outras importantes vias são a Ras; Erk MAP quinase; PI3 quinase; Fosforilase C; IRS 1 e 2; Src família tirosinase quinases e as vias da ceramida da esfingomielinase (COONDOO, 2011).

3.6 A Tempestade de Citocinas na COVID-19

A inflamação é um importante mecanismo para combater patógenos invasivos, no entanto é necessário que isso ocorra de forma equilibrada, o que envolve o controle fino de vias pró e anti-inflamatórias do sistema imune (CHOUSTERMAN; SWIRSKI; WEBER, 2017). Uma vez que o sistema imunológico reconhece e neutraliza agentes invasores, este deve, após uma defesa bem-sucedida retornar ao seu estado de homeostase, tal condição é atingida por mecanismos complexos que são controlados e equilibrados por diversos ciclos de feedback de ativação e inibição (VAN DER POLL; SHANKAR-HARI; WIERSINGA, 2021). Por isso, em uma apropriada resposta inflamatória deve haver uma produção equilibrada de citocinas, com o intuito de evitar respostas hiperinflamatórias, onde o excesso de mediadores causa danos clinicamente significativos ao hospedeiro (JARCZAK; NIERHAUS, 2022).

A tempestade de citocinas é caracterizada justamente por um desequilíbrio nesta reação imunológica em resposta à infecção e outros estímulos, com descontrole regulatório da produção de citocinas pró-inflamatórias, tanto em nível local, quanto sistêmico (FAJGENBAUM; JUNE, 2020). Tal condição pode ser desencadeada por diversas situações, como: invasão de patógenos, condições autoimunes, câncer, terapias, entre outros (FAJGENBAUM; JUNE, 2020; LUKAN, 2020).

Evidências indicam que, durante o curso da COVID-19 a rápida progressão e mortalidade pode ter sido associada à tempestade de citocinas (YE; WANG; MAO, 2020). No soro de pacientes graves foram encontrados níveis elevados de IL-1 β , IL-6, IL-7, IL-17, IL-18, TNF, proteína inflamatória de macrófagos (MIP) 1 α e 1 β , interferon- γ , proteína indúziuvel 10 (IP-10), VEGF, entre outros importantes marcadores inflamatórios (HADJADJ et al., 2020; HUANG et al., 2020; ZHU et al., 2020b).

Ao entrar no corpo do hospedeiro o SARS-CoV-2 é identificado por receptores de reconhecimento de padrão (PRR), do tipo Toll 3, 7, 8 e 9 e sensores de infecção viral RIG-I e MDA5 (LIM et al., 2016). Essa verificação induz cascatas celulares e moleculares altamente organizadas, que visam regular o equilíbrio entre a eliminação do vírus e o

dano imunológico. Em pouco tempo, o sistema imune inato envia uma resposta antiviral rápida pela produção de IFN tipo I/III e genes estimulados por IFN (ISGs), essa ativação precoce do IFN tipo I é vital, pois fornece uma supressão imediata da replicação viral (CHANNAPPANAVAR et al., 2019). No entanto, o SARS-CoV-2 possui várias proteínas estruturais e não estruturais que são capazes de modificar e retardar as respostas do IFN-I (BRODIN, 2021; TAY et al., 2020). Com isso, ocorre a uma vertiginosa replicação viral, seguida de uma resposta inflamatória anormal induzida por PRR. Cada vez mais vírus invade diferentes células imunes, como células endoteliais, macrófagos, monócitos, células dendríticas, células natural killer e células T, que visam reduzir a disseminação do vírus no corpo, mas que também estimulam inúmeras vias inflamatórias produzindo grandes quantidades de citocinas e quimiocinas, o que resulta em hiperinflamação e tempestade de citocinas, levando a danos teciduais, SDRA e falência de múltiplos órgãos (TAN; KOMARASAMY; RMT BALASUBRAMANIAM, 2021).

Além disso, o RNA de SARS-CoV-2 ao ser reconhecido pelo receptor toll-like 3 (TLR3), ativa a transcrição do domínio de pirina da família NLR contendo o gene 3 (NLRP3), que juntamente com outras respostas celulares à invasão viral leva a agregação de proteínas, fluxo de cálcio do citoplasma e formação de espécies reativas oxidativas (ROS). Juntas, essas ações ativam o inflamassoma NLRP3, induzindo cascatas inflamatórias e de coagulação a jusante. Essas alterações envolvem a secreção de interleucina-18 (IL-18), interleucina-1 β (IL-1 β) e gasdermina D (GSDMD) (BRODIN, 2021). Eventos que culminam em piroptose celular, evidente pelo aumento da lactato desidrogenase plasmática em pacientes com COVID-19 (KAIVOLA; NYMAN; MATIKAINEN, 2021; RODRIGUES et al., 2020).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com a realização desta revisão pode-se observar a importância de uma resposta equilibrada e efetiva do sistema imune na infecção por SARS-COV-2, uma vez que respostas excessivas e desreguladas podem causar danos ao hospedeiro. Sendo assim, ressaltamos que o controle inflamatório nos estágios iniciais aumenta a taxa de sucesso no tratamento e reduz a mortalidade de pacientes com COVID-19 (JARCZAK; NIERHAUS, 2022).

Buscamos também, na presente revisão descrever alguns dos mecanismos imunológicos que envolvem a COVID-19 com o intuito de trazer contribuições para a

compreensão desta doença, uma vez que este conhecimento é de suma importância para o seu manejo e tratamento. A nossa limitação foi a obtenção de mais publicações que descrevem os mecanismos imunológico envolvidos na COVID-19. Devido a isso, como perspectiva futura, pretendemos continuar a pesquisa para avançar no conhecimento desta doença.

Por isso, reforçamos a ideia de que ainda que os maiores desafios da pandemia da COVID-19 tenham passado, é necessário continuar os estudos acerca dos diversos aspectos desta doença a fim avançar no conhecimento e compreensão dos mecanismos biológicos da mesma, agregando em conhecimento acadêmico. Para a sociedade e a clínica, isso se torna relevante na prevenção de novos surtos, no monitoramento dos sintomas tardios ou para preparar-nos para o caso do surgimento de novas pandemias.

REFERÊNCIAS

BRODIN, P. Immune determinants of COVID-19 disease presentation and severity. **Nature medicine**, v. 27, n. 1, p. 28–33, jan. 2021.

CDC, 2022. **Center for Diseases Control and Prevention (CDC)**. , [s.d.]. Disponível em: <<https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#datatracker-home>>

CHANNAPPANAVAR, R. et al. IFN-I response timing relative to virus replication determines MERS coronavirus infection outcomes. **The Journal of clinical investigation**, v. 129, n. 9, p. 3625–3639, jul. 2019.

CHEN, N. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. **Lancet (London, England)**, v. 395, n. 10223, p. 507–513, fev. 2020.

CHOSTERMAN, B. G.; SWIRSKI, F. K.; WEBER, G. F. Cytokine storm and sepsis disease pathogenesis. **Seminars in immunopathology**, v. 39, n. 5, p. 517–528, jul. 2017.

CIOTTI, M. et al. The COVID-19 pandemic. **Critical reviews in clinical laboratory sciences**, v. 57, n. 6, p. 365–388, set. 2020.

COONDOO, A. Cytokines in dermatology - a basic overview. **Indian journal of dermatology**, v. 56, n. 4, p. 368–374, jul. 2011.

CORMAN, V. M. et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. **Euro surveillance : bulletin Européen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin**, v. 25, n. 3, jan. 2020.

DE OLIVEIRA, D.S.; DA SILVA, I.C.P.; VIEIRA, R.J.; VIEIRA, S.L.V. Alterações gastrointestinais causadas pela infecção do Sars-Cov-2, Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR. Umuarama. v. 26, n. 3, p. 1427-1436, set./dez. 2022.

DE SOUZA, L. E. P. F.; BUSS, P. M. Global challenges for equitable access to COVID-19 vaccination. **Cadernos de Saude Publica**, v. 37, n. 9, 2021.

DISEASE, B. W. C. **WHO, 2022.** Disponível em: <<https://covid19.who.int/region/amro/country/br>>. Acesso em: 4 ago. 2022.

DOCHERTY, A. B. et al. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. **BMJ (Clinical research ed.)**, v. 369, p. m1985, maio 2020.

DONG, E.; DU, H.; GARDNER, L. **An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. The Lancet. Infectious diseases** United States, maio 2020.

FAJGENBAUM, D. C.; JUNE, C. H. Cytokine Storm. **The New England journal of medicine**, v. 383, n. 23, p. 2255–2273, dez. 2020.

FIOCRUZ, 2022. **Covid-19: Pesquisador da Fiocruz tira dúvidas sobre testes de Covid-19.** Disponível em: <<https://portal.fiocruz.br/noticia/covid-19-pesquisador-da-fiocruz-tira-duvidas-sobre-testes-de-covid-19>>. Acesso em: 5 ago. 2022.

GRUNNET, L. G.; MANDRUP-POULSEN, T. Cytokines and type 1 diabetes: a numbers

game. **Diabetes**, v. 60, n. 3, p. 697–699, mar. 2011.

HADJADJ, J. et al. Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. **Science (New York, N.Y.)**, v. 369, n. 6504, p. 718–724, ago. 2020.

HARRISON, A. G.; LIN, T.; WANG, P. Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis. **Trends in immunology**, v. 41, n. 12, p. 1100–1115, dez. 2020.

HASHIMOTO, Y.; SUZUKI, T.; HASHIMOTO, K. Mechanisms of action of fluvoxamine for COVID-19: a historical review. **Molecular Psychiatry**, v. 27, n. 4, p. 1898–1907, 2022.

HU, B.; HUANG, S.; YIN, L. The cytokine storm and COVID-19. **Journal of medical virology**, v. 93, n. 1, p. 250–256, jan. 2021.

HUANG, C. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. **Lancet (London, England)**, v. 395, n. 10223, p. 497–506, fev. 2020.

IBGE, I. B. DE G. E. E. Estimativas da população residente no Brasil e unidades da federação com data de referência em 1º de julho de 2020. **Ibge**, n. 3, p. 119, 2020.

IHLE, J. N. Cytokine receptor signalling. **Nature**, v. 377, n. 6550, p. 591–594, out. 1995.

JARCZAK, D.; NIERHAUS, A. Cytokine Storm-Definition, Causes, and Implications. **International journal of molecular sciences**, v. 23, n. 19, out. 2022.

KAIVOLA, J.; NYMAN, T. A.; MATIKAINEN, S. Inflammasomes and SARS-CoV-2 Infection. **Viruses**, v. 13, n. 12, dez. 2021.

LAI, C.-C. et al. Asymptomatic carrier state, acute respiratory disease, and pneumonia due to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): Facts and myths. **Journal of microbiology, immunology, and infection = Wei mian yu gan ran za zhi**, v. 53, n. 3, p. 404–412, jun. 2020.

LANA, R. M. et al. **Emergência do novo coronavírus (SARS-CoV-2) e o papel de uma vigilância nacional em saúde oportuna e efetiva. Cadernos de Saúde Pública**scielo , , 2020.

LIM, Y. X. et al. Human Coronaviruses: A Review of Virus-Host Interactions. **Diseases (Basel, Switzerland)**, v. 4, n. 3, jul. 2016.

LIU, F. et al. ACE2 Expression in Pancreas May Cause Pancreatic Damage After SARS-CoV-2 Infection. **Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association**, v. 18, n. 9, p. 2128- 2130.e2, ago. 2020.

LUKAN, N. “Cytokine storm”, not only in COVID-19 patients. Mini-review. **Immunology letters**, v. 228, p. 38–44, dez. 2020.

MAGNO, L. et al. Challenges and proposals for scaling up COVID-19 testing and diagnosis in Brazil. **Ciencia e Saude Coletiva**, v. 25, n. 9, p. 3355–3364, 2020.

MARTIN, P. DA S. et al. História e Epidemiologia da COVID-19. **ULAKES Journal of**

Medicine. Martin et al. ULAKES J Med, v. 2020, p. 11–22, 2020.

MONTICELLI, M. et al. Why does SARS-CoV-2 hit in different ways? Host genetic factors can influence the acquisition or the course of COVID-19. **European journal of medical genetics**, v. 64, n. 6, p. 104227, jun. 2021.

NICOLINI, C.; MEDEIROS, K. É. G. Historical learning in pandemic times. **Estudos Historicos**, v. 34, n. 73, p. 281–298, 2021.

OPPENHEIM, J. J. Cytokines: past, present, and future. **International journal of hematology**, v. 74, n. 1, p. 3–8, jul. 2001.

OZAKI, K.; LEONARD, W. J. Cytokine and cytokine receptor pleiotropy and redundancy. **The Journal of biological chemistry**, v. 277, n. 33, p. 29355–29358, ago. 2002.

PARANÁ. SECRETÁRIA DA SAÚDE. Informe epidemiológico COVID-19 Paraná. p. 1–32, 2021.

PASCARELLA, G. et al. COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review. **Journal of internal medicine**, v. 288, n. 2, p. 192–206, ago. 2020.

RAMESH, G.; MACLEAN, A. G.; PHILIPP, M. T. Cytokines and chemokines at the crossroads of neuroinflammation, neurodegeneration, and neuropathic pain. **Mediators of inflammation**, v. 2013, p. 480739, 2013.

RODRIGUES, T. S. et al. Inflammasomes are activated in response to SARS-CoV-2 infection and are associated with COVID-19 severity in patients. **Journal of Experimental Medicine**, v. 218, n. 3, p. e20201707, 24 nov. 2020.

SALZBERGER, B. et al. Epidemiology of SARS-CoV-2. **Infection**, v. 49, n. 2, p. 233–239, abr. 2021.

SHI, C. et al. Predictors of mortality in patients with coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. **BMC infectious diseases**, v. 21, n. 1, p. 663, jul. 2021.

SIDDIQI, H. K.; MEHRA, M. R. **COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. The Journal of heart and lung transplantation: the official publication of the International Society for Heart Transplantation**, maio 2020.

SOHRABI, C. et al. World Health Organization declares global emergency: A review of the 2019 novel coronavirus (COVID-19). **International journal of surgery (London, England)**, v. 76, p. 71–76, abr. 2020.

TAN, L. Y.; KOMARASAMY, T. V.; RMT BALASUBRAMANIAM, V. Hyperinflammatory Immune Response and COVID-19: A Double Edged Sword. **Frontiers in immunology**, v. 12, p. 742941, 2021.

TAY, M. Z. et al. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. **Nature reviews. Immunology**, v. 20, n. 6, p. 363–374, jun. 2020.

TO, K. K. W.; CHO, W. C. S. Drugs repurposed to potentiate immunotherapy for cancer

treatment. **Drug Repurposing in Cancer Therapy: Approaches and Applications**, p. 311–334, 2020.

VAN DER POLL, T.; SHANKAR-HARI, M.; WIERSINGA, W. J. The immunology of sepsis. **Immunity**, v. 54, n. 11, p. 2450–2464, nov. 2021.

WANG, D. et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. **JAMA**, v. 323, n. 11, p. 1061–1069, mar. 2020.

WIERSINGA, W. J. et al. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. **JAMA**, v. 324, n. 8, p. 782–793, ago. 2020.

ZAIM, S. et al. COVID-19 and Multiorgan Response. **Current problems in cardiology**, v. 45, n. 8, p. 100618, ago. 2020.

ZHANG, S. et al. Multiomic analysis reveals cell-type-specific molecular determinants of COVID-19 severity. **Cell systems**, jun. 2022.

ZHU, N. et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. **The New England journal of medicine**, v. 382, n. 8, p. 727–733, fev. 2020a.

ZHU, Z. et al. Clinical value of immune-inflammatory parameters to assess the severity of coronavirus disease 2019. **International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases**, v. 95, p. 332–339, jun. 2020b.