

Aspectos imunológicos na síndrome inflamatória da Covid-19**Immunological aspects in Covid-19 inflammatory syndrome**

Gabriela Sousa Camilo¹
Dayane de Sousa Tavares²
Leonardo Francisco da Silva³

106

Resumo: O presente trabalho teve como foco analisar os aspectos imunológicos dentro da síndrome inflamatória presente na COVID-19 e os mecanismos imunológicos no combate a infecção viral. Tratou-se de uma pesquisa com levantamento bibliográfico sobre o tema, baseando-se em estudos realizados e publicados com essa temática. Embora a COVID-19 seja uma doença recente e tenha precisado de um estudo mais complexo e comparativo, compreende-se que foi fundamental a realização deste trabalho para melhor compreensão sobre as nuances do processo inflamatório, para o público em geral. Portanto, além de ser um trabalho científico, é também um objeto de conhecimento social a cerca dessa doença mundialmente conhecida e temida pela população. Salienta-se que os objetivos e a problemática levantada foram alcançados, garantindo o êxito do presente estudo.

Palavras-Chave: COVID-19; SARS-Cov-2; aspectos imunológicos; síndrome inflamatória.

Abstract: The present work focused on analyzing the immunological aspects within the inflammatory syndrome present in COVID-19 and the immunological mechanisms in combating viral infection. It was a research with a bibliographic survey on the subject, based on studies carried out and published on this subject. Although COVID-19 is a recent disease and has needed a more complex and comparative study, it is understood that this work was essential to better understand the nuances of the inflammatory process for the general public. Therefore, in addition to being a scientific work, it is also an object of social knowledge about this disease known worldwide and feared by the population. It should be noted that the objectives and issues raised were achieved, ensuring the success of this study.

Keywords: COVID-19; SARS-CoV-2; immunological aspects; inflammatory syndrome.

¹ Bacharel em Biomedicina pela Faculdade Tecsoma

² Bacharel em Biomedicina pela Faculdade Tecsoma

³ Professor Especialista do Curso de Biomedicina

Recebido em 28/12/2020

Aprovado em 24/02/2021

Sistema de Avaliação: *Double Blind Review*

1. INTRODUÇÃO

A COVID-19 é uma doença infecciosa que apresenta como agente etiológico o novo coronavírus, SARS-Cov-2, identificado pela primeira vez em pacientes com um quadro de pneumonia de origem desconhecida. A descoberta foi vinculada a um mercado atacadista de frutos do mar em dezembro de 2019, na cidade de Wuhan, na China. (OPAS, 2020a; ZHU et al., 2019). A nomenclatura COVID-19 (*coronavirus disease* - 2019) foi dada pela Organização Mundial de Saúde (OMS), em fevereiro de 2020, fazendo referência às características do vírus e o ano de sua identificação. (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2020).

Anteriormente, foram identificadas duas outras espécies de coronavírus conhecidas por causar quadros respiratórios patogênicos em seres humanos – a primeira versão do SARS-Cov, causador da síndrome respiratória aguda grave e o MERS-Cov, conhecido como o coronavírus da síndrome respiratória do Oriente Médio. (CDC, 2015).

O SARS-CoV-2, identificado como o novo coronavírus é capaz de provocar quadros de uma doença respiratória grave, com grande capacidade de transmissão. A diversidade das manifestações clínicas representa um grande problema epidemiológico. Muitos pacientes se mantêm assintomáticos durante a infecção, mas com grande chance de transmissão para os demais. Isso influencia na dificuldade de diagnóstico dos assintomáticos e favorece a disseminação do vírus. (MUNSTER et al., 2020).

De acordo com a Organização Mundial de Saúde, a maioria (cerca de 80%) dos pacientes com a COVID-19 podem ser assintomáticos ou oligossintomáticos (poucos sintomas), e aproximadamente 20% dos casos detectados requer atendimento hospitalar por apresentarem dificuldade respiratória, dos quais aproximadamente 5% podem precisar do suporte ventilatório. (BRASIL, 2020a).

O elevado grau de transmissibilidade e a expansão dos casos de infecções em diversas regiões geográficas fez com que em 11 de março de 2020, a OMS eleva-se os casos de contaminação pela COVID-19 para o grau de pandemia (OPAS, 2020b). Diversas estratégias de isolamento e distanciamento social têm sido adotadas em todo o mundo com intuito de conter a disseminação da infecção pelo novo coronavírus.

No mundo já foram registrados mais de 171 milhões de pessoas infectadas e 3,6

milhões de mortes. (JOHNS HOPKINS UNIVERSITY, 2020). No Brasil, o primeiro caso da COVID-19 foi confirmado em 26 de fevereiro de 2020, e atualmente o país é o terceiro maior em número de infectados com aproximadamente 16,8 milhões de brasileiros e o segundo maior país em mortes, ultrapassando a marca de 470 mil. (BRASIL, 2020b; JOHNS HOPKINS UNIVERSITY, 2020).

Diante de toda a evolução da história natural da doença, a infecção pelo SARS-CoV-2 tem se apresentado de maneira muito variável nos pacientes infectados. Desde infecções assintomáticas, resfriados comuns e de evolução benigna, e até mesmo uma evolução mais grave com quadros de insuficiência respiratória, síndrome de dificuldade respiratória aguda (ARDS), com a necessidade de utilização de ventilação mecânica invasiva e admissão dentro de uma unidade de terapia intensiva (UTI), podem evoluir rapidamente para a falência múltipla de órgãos e ao óbito. (AARESTRUP, 2020; BOECHAT; CHORA; DELGADO, 2020).

Dentro de toda a gravidade da doença e o seu desenvolvimento, existe uma forte relação do sistema imunológico e o grau de complicação e gravidade da doença. O sistema imunológico apresenta a capacidade de desenvolver várias respostas contra diversos patógenos de maneira muito específica, complexa e eficiente, utilizando mecanismos de reconhecimento de todas as características que o patógeno possa apresentar e desta forma conseguir combatê-lo de maneira precisa e eficiente. Dentro desta mesma lógica, o conhecimento mais preciso e profundo sobre uma doença nova e complexa como a COVID-19 apresenta uma relevância de saúde pública, social e científica muito grande. Todos os achados e evidências científicas precisam ser levantadas e pontuadas para uma melhor compreensão sobre este novo problema mundial e a busca novas soluções.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

Este estudo constitui-se de uma revisão de literatura especializada e uma reflexão sobre os aspectos imunológicos presentes na síndrome inflamatória da COVID-19, utilizando dados provenientes de publicações científicas na base eletrônica de dados *Scientific Eletronic Library Online Brazil* (SciELO) e da Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). O estudo foi realizado entre fevereiro a maio de 2021, utilizando a consulta a livros e periódicos selecionados.

3. RESULTADOS

3.1 A COVID-19 e a estrutura viral do SARS-Cov-2

Os coronavírus são um grupo de vírus que apresentam como material genético o RNA (ácido ribonucleico) e afetam o sistema respiratório e gastrointestinal de uma variedade de animais, incluindo aves, morcegos, cachorros, gatos, além dos seres humanos. (AHMED, 2020; XAVIER et al., 2020).

O agente responsável pela COVID-19, denominado SARS-Cov-2, ou novo coronavírus, é um vírus pertencente à família Coronaviridae. Esse novo vírus descoberto em 2019 apresenta uma elevada semelhança genética com o SARS-Cov, que foi responsável por causar um surto em 2003. (UZUNIAN, 2020). O novo coronavírus tem provocado quadros respiratórios com uma ampla faixa clínica, desde assintomáticos, sintomas gripais leves e até quadros de síndrome respiratória aguda grave, potencialmente fatal. (LANA et al., 2020; XAVIER et al., 2020).

A semelhança morfológica com o SARS-Cov, identificado anteriormente, fez com que a nova espécie viral descoberta no final de 2019, receba-se o nome de SARS-COV-2. Ambos, apresentam o material genético de ácido ribonucleico fita simples (ssRNA), com polaridade positiva, estrutura esférica, envolvidos por um envelope de constituição lipídica e proteínas estruturais (FERREIRA et al., 2020).

O SARS-Cov-2 apresenta um genoma com aproximadamente 30 kb e 29 diferentes proteínas virais. (CANDIDO et al., 2020; UZUNIAN, 2020). Dentro de todas as proteínas, as mais relevantes são a proteína S (spike), proteína N (nucleocapsídeo), proteína M (membrana), proteína HE (hemaglutinina esterase) e proteína do envelope. (FERREIRA et al., 2020; UZUNIAN, 2020).

A proteína S, (**Figura 1**) também conhecida como glicoproteína de pico, apresenta a função importante de permitir a entrada do vírus, SARS-Cov-2, dentro da célula a ser infectada, através da interação desta mesma proteína com o receptor celular proteico da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2). Essa interação permite que o vírus consiga entrar no interior da célula e a fusão da membrana. (FERREIRA et al., 2020; UZUNIAN, 2020; XAVIER et al., 2020). A proteína S está presente nas outras espécies de coronavírus e quando ligada ao envelope viral, fornece ao vírion o aspecto de uma coroa, e essa

característica foi realçada no momento da nomenclatura dos coronavírus. (FERREIRA et., 2020).

Figura 1 - Proteína S, responsável pela ligação do vírus à célula hospedeira.



Fonte: UZUNIAN, 2020.

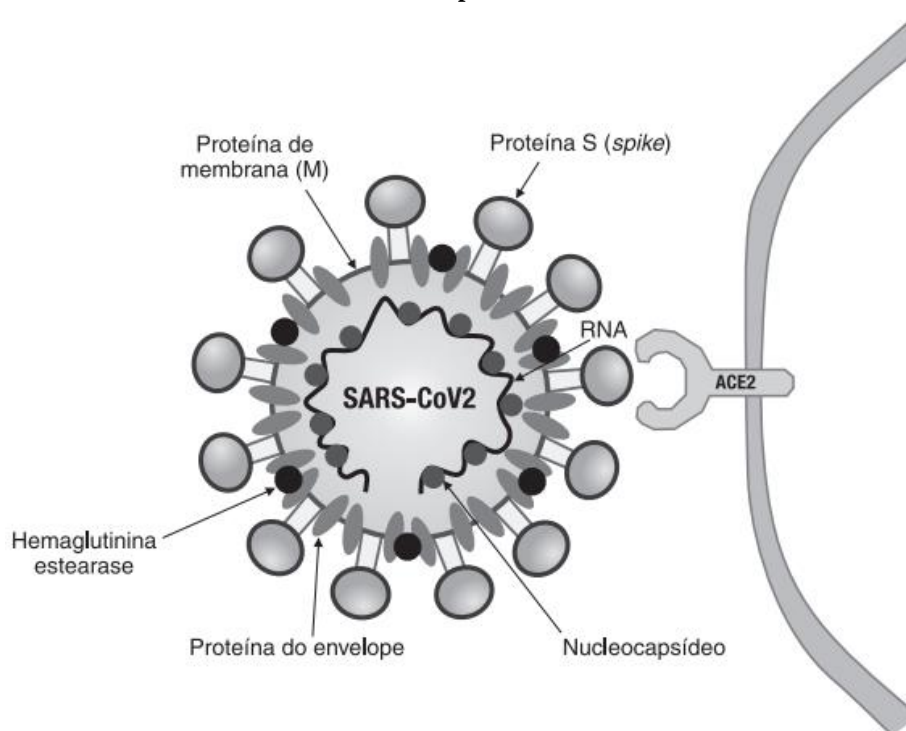
A proteína N, forma o nucleocapsídeo, apresenta grande importância na regulação do processo de replicação viral do SARS-Cov-2. É uma proteína estrutural que juntamente com o RNA do genoma viral forma uma estrutura de capsídeo helicoidal dentro do envelope, atuando na formação do seu genoma. Esta proteína também corrobora com a transcrição viral ao facilitar a interação com a proteína de membrana (M) no processo de montagem do vírion. (UZUNIAN, 2020; FERREIRA et al., 2020).

A proteína M, (Figura 2) é a proteína transmembrana mais abundante presente no vírion e garante a forma definitiva do envelope viral. Esta proteína se liga a proteína N e atua como organizador central do conjunto do coronavírus. (UZUNIAN, 2020; AARESTRUP, 2020).

A proteína E, é a principal proteína presente no envelope viral, representa a menor de todas as proteínas e apresenta várias funções na infecção pelo SARS-Cov-2 por ser uma proteína estrutural do envelope e participar da montagem e liberação do vírus durante o processo de infecção. (UZUNIAN, 2020; FERREIRA et al., 2020).

A hemaglutinina-estearase (HE) participa do processo de internalização do vírus na célula e na liberação viral da superfície celular via interação com as células do hospedeiro. (UZUNIAN, 2020).

Figura 2 - Estrutura molecular do SARS-CoV-2 e interação com o receptor celular ACE2



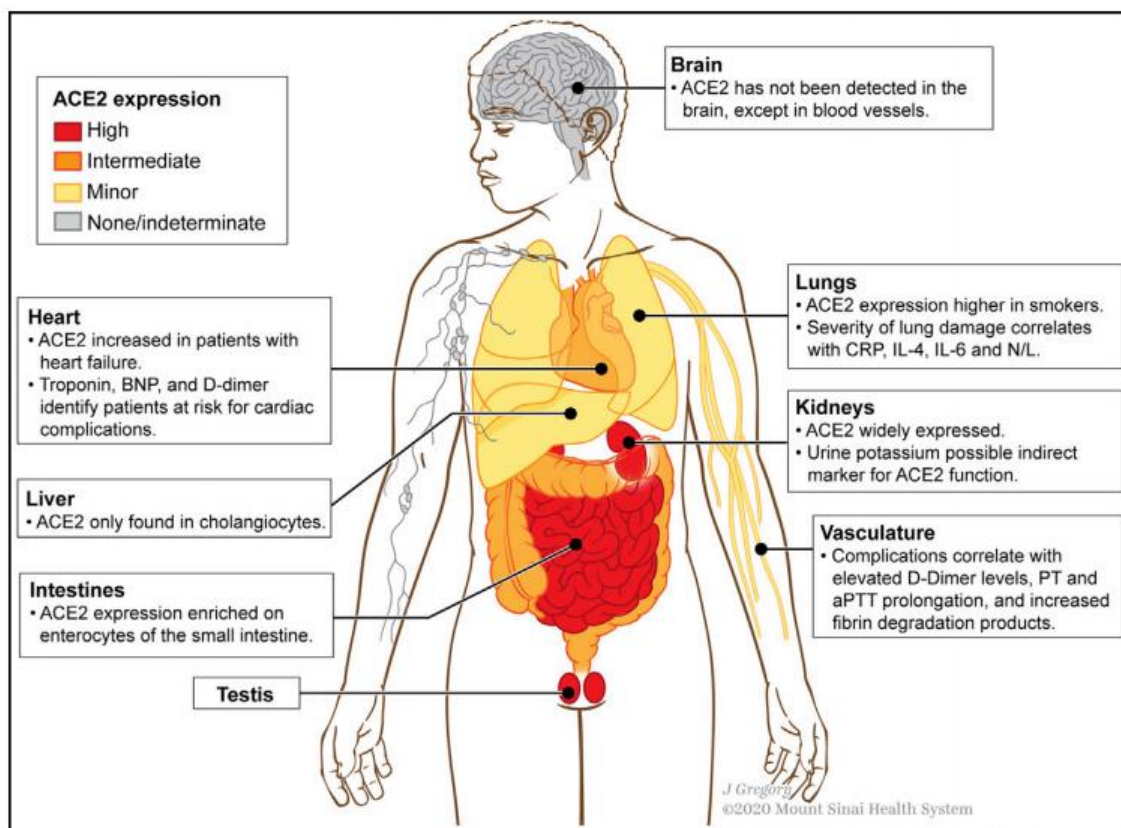
Fonte: AARESTRUP, 2020.

A ACE2 apresenta uma expressão muito variável em diversas partes no organismo, sendo muito expressa em células epiteliais dos alvéolos pulmonares, células endoteliais, enterócitos do intestino delgado, células da musculatura lisa, miocárdica e células epiteliais dos túbulos proximais renais (**Figura 3**). (VABRET, 2020; UZUNIAN, 2020). A expressão da ACE2 com o envelhecimento vai sofrendo uma redução considerável. Sabendo que a ACE2 é uma estrutura importante para o processo de internalização do vírus e o estabelecimento da infecção pelo SARS-CoV-2, é plausível levantar a hipótese que de quanto maior a expressão da ACE2 na membrana celular, maior o grau de infecção. (TAVARES et al., 2020).

Porém, no manejo clínico isso não é verificado. Os pacientes idosos apresentam maiores danos pulmonares, as formas mais graves da doença, e as maiores taxas de letalidade pela COVID-19 em comparação com os pacientes mais jovens. Essa incoerência pode ser explicada pelo papel inflamatório presente na doença, item 6.3, na qual os danos teciduais presentes nos infectados estão muito mais relacionados a inflamação gerada no tecido do que

a ação direta do vírus. (TAVARES et al., 2020).

Figura 3 - Expressão ACE2 em órgãos e sistemas mais frequentemente implicada nas complicações COVID-19.



Fonte: VABRET, 2020.

Enquanto a enzima conversora de angiotensina do tipo I (ACE, em português ECA), participa do sistema renina-angiotensina e tem papel na regulação da pressão arterial, a sua variante do tipo II (angiotensin-converting enzyme - ACE2) promove a vasodilatação e diminuição da pressão arterial. As duas variantes promovem a regulação do sistema renina - angiotensina e da pressão arterial. (PINTO et al., 2020).

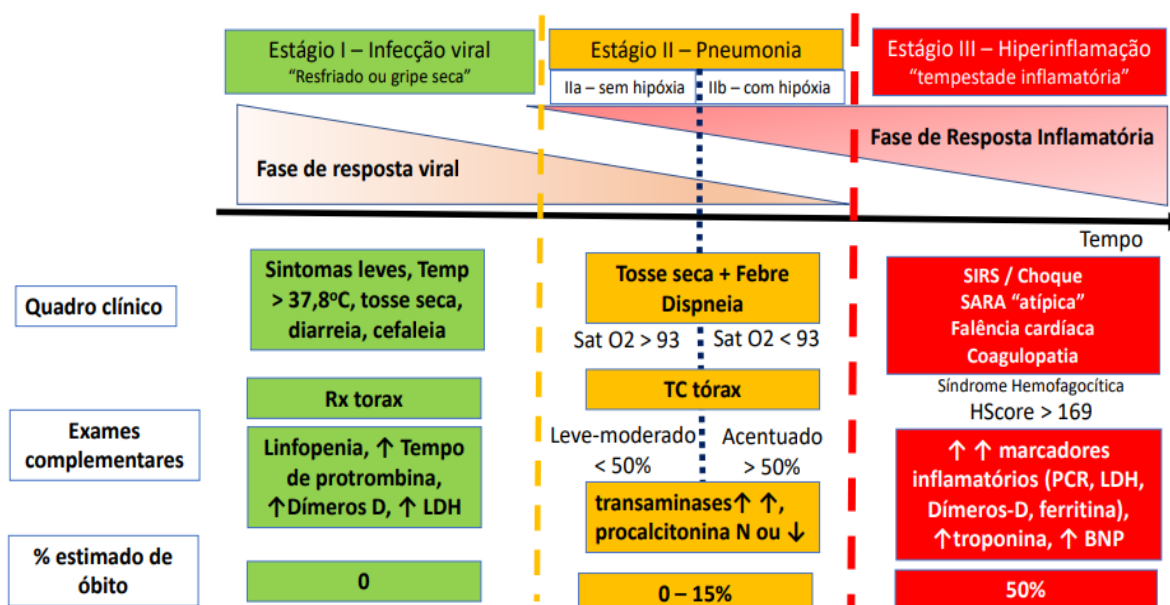
Pacientes com doenças crônicas, como diabetes, hipertensão e doenças cardiovasculares apresentam uma maior expressão da ACE2, o que os tornam mais susceptíveis a infecção pelo SARS-CoV-2. Nestes pacientes também é comum a utilização de medicamentos inibidores da enzima conversora de angiotensina (iECA) e dos bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRA), para o controle da hipertensão arterial. O uso destes medicamentos pode provocar o aumento da produção da variante II (ACE2) por mecanismo compensatório (*upregulation*). (TAVARES et al., 2020).

3.2 Estágios da COVID-19

A infecção pelo SARS-CoV-2 (ou COVID-19) pode ser dividida em três estágios de gravidade crescente (**Figura 4**):

- Estágio I: Na fase inicial da infecção viral é visualizado a fase de resposta viral, alta replicação viral e o surgimento dos primeiros sintomas.
- Estágio II: Há predominância do comprometimento pulmonar, com o desenvolvimento de um quadro de pneumonia com ou sem hipóxia.
- Estágio III: O quadro mais avançado da infecção, com grande comprometimento do parênquima pulmonar, fase de resposta inflamatória intensa (hiperinflamação), o desenvolvimento de síndrome respiratória aguda grave, sepse e falência múltipla de órgãos. (GATTINONI et al., 2020; MEHTA et al., 2020; SIDDIQI; MEHRA, 2020).

Figura 4 - Estágios da COVID-19.



Fonte: SIDDIQI; MEHRA, 2020; MEHTA et al., 2020; GATTINONI et al., 2020.
(Adaptado).

3.3 Aspectos imunológicos e inflamatórios da COVID-19

Em uma infecção viral, como pelo SARS-Cov-2, a imune inata tem a capacidade de realizar o reconhecimento de padrões moleculares associados a patógenos (PAMPS) através dos seus receptores de reconhecimento de padrões (PRR) como os receptores do tipo Toll-

like (*Toll-like receptors* - TLRs), que realizam o reconhecimento do ssRNA do vírus por TLR endossômicos e realizam a ativação de receptores tipo RIG citoplasmáticos e isso converge para ativação de proteínas quinases que, por sua vez, ativam fatores de transcrição IRF, que estimulam a transcrição do gene IFN. A produção de interferons (IFN) do tipo I atuam inibindo a replicação viral e estimulam o killing das células infectadas pela célula NK. Essa resposta imune controlada atua na fase inicial do processo infeccioso, limitando a replicação e disseminação viral. (ABBAS; LITCHMAN; PILLAI, 2019; CRUVINEL et al., 2010).

As células dendríticas (CD), que também participam da imunidade inata, realizam a conexão da imunidade inata com a imunidade adaptativa através da apresentação do antígeno viral para os linfócitos T. Essas células apresentam um papel muito importante no reconhecimento e apresentação de antígenos devido a sua localização privilegiada em tecidos como a pele, cavidade nasal, tecido pulmonar, entre outros. (ABBAS; LITCHMAN; PILLAI, 2019; CRUVINEL et al., 2010).

Após a apresentação do antígeno viral, os linfócitos T do tipo CD4⁺ são ativados e começam uma intensa produção de citocinas com o objetivo de recrutar mais células imunológicas para o local e realizar o controle da infecção. Os linfócitos CD4⁺ também ativam os linfócitos CD8⁺ e os linfócitos do tipo B. Os linfócitos CD8⁺ ativados, começam uma intensa atividade citotóxica realizando o killing das células infectadas, buscando estabelecer a erradicação da infecção e os linfócitos B quando ativados, se transformaram em plasmócitos e iniciam a produção de anticorpos com intensa especificidade ao antígeno apresentado. (CRUVINEL et al., 2010).

A imunossenescência é caracterizada pelo declínio na responsividade do sistema imune, tornando o indivíduo mais susceptível a infecções, ao desenvolvimento de doenças autoimunes, neoplasias, entre outras. A evolução de uma infecção pelo organismo humano depende da capacidade do sistema imune em responder de maneira adequada dentro de todo o seu maquinário celular e vias de ativação. (TAVARES et al., 2020; ZHONG et al., 2020).

Em idosos, o sistema imune inato e adaptativo sofrem pelo processo de imunossenescência e isso resulta em cargas virais mais altas e persistentes neste modelo de paciente. Em descrições mais recentes verificou-se que a carga viral detectada na orofaringe posterior se correlaciona com a idade do paciente infectado, o que justifica a presença dos quadros mais graves em pacientes mais idosos devido a um estímulo antígeno intenso e persistente e uma menor imunorregulação. (TAVARES et al., 2020; ZHONG et al., 2020).

A falha na imunorregulação do processo inflamatório tem provocado danos maiores e mais extensos no parênquima pulmonar dos pacientes que apresentam as formas mais graves da COVID-19 do que a ação direta do vírus, isso tem gerado uma atividade imunopatogênica responsável por quadros de pneumonia grave, insuficiência respiratória e acometimento de diversos outros órgãos e tecidos. (BRANDÃO et al., 2020; MORAES et al., 2020).

Em pacientes idosos e com doenças crônicas tem se verificado uma incapacidade de modulação do sistema imune no processo inflamatório, gerando uma exacerbação de células do sistema imune e uma grande produção de citocinas inflamatórias nos pulmões, um evento conhecido como tempestade de citocinas (*cytokine storm*). (TAVARES et al., 2020). Esse evento já esteve descrito em outras doenças como a sepse (CHOUSTERMAN; SWIRSKI; WEBER, 2017), e está presente nas formas graves da COVID-19 (estágio III). Diversas citocinas que atuam no combate a infecções virais e com caráter pró-inflamatório estão constantemente sendo produzidas no período da tempestade de citocinas, como a IL-6, o TNF (fator de necrose tumoral) e interferon gama (IFN- γ). (ABBAS; LITCHMAN; PILLAI, 2019).

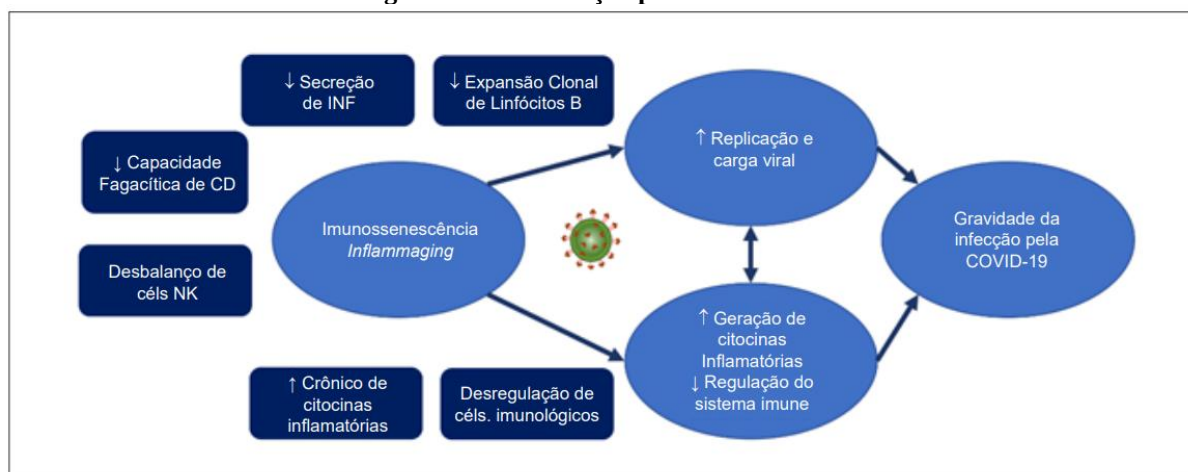
A IL-6 é uma citocina sintetizada por monócitos/macrófagos, fibroblastos, DCs, células endoteliais vasculares e outras células em resposta ao reconhecimento de PAMPS presentes no organismo. (OLIVEIRA et al., 2011). A citocina apresenta efeitos locais e sistêmicos e com capacidade de induzir a produção de produtos de fase aguda pelo fígado, desencadeando o processo inflamatório e injúria tecidual. O excesso da produção de IL-6 por monócitos/macrófagos gera a produção de fator tissular que inicia um quadro de coagulação exagerada, podendo representar a principal causa de danos tissulares em órgãos alvo e de mortalidade. (ABBAS; LITCHMAN; PILLAI, 2019; OLIVEIRA et al., 2011).

O TNF é um mediador da resposta inflamatória aguda produzido principalmente por macrófagos e CDs. Nas infecções graves, é produzido em grandes quantidades e são capazes de induzir efeitos sistêmicos como a diminuição da contratilidade miocárdica e o tônus da musculatura lisa vascular, resultando em acentuada diminuição da pressão arterial ou em choque. A produção prolongada de TNF causa o desgaste das células musculares e adiposas, chamado caquexia. (**Figura 5**) (ABBAS; LITCHMAN; PILLAI, 2019; OLIVEIRA et al., 2011; MACHADO et al., 2004).

O TNF, IL-1 e IL-6 estimulam a produção de neutrófilos na medula óssea, atuando o suprimento de células que podem ser recrutadas para os locais de infecção e repõem os leucócitos consumidos durante as reações inflamatórias. (ABBAS; LITCHMAN; PILLAI,

2019; MACHADO et al., 2004).

Figura 5 - Relação entre imunossenescência, inflammaging e gravidade de infecção pela COVID-19.



Fonte: TAVARES, 2020.

3.4 Inflamassoma

O inflamassoma é um complexo multiproteico formado no citosol após contato a alguma estrutura que apresente um padrão molecular associado a patógeno (PAMPS) ou dano (DAMPS) citosólico. A formação do inflamassoma tem a participação de uma proteína sinalizadora, que na sua grande maioria são proteínas da família NLR, por uma caspase-1 (CASP1), e uma proteína adaptadora chamada ASC (do inglês, *apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD*). Na formação do complexo, a proteína sinalizadora se liga a proteína adaptadora e sofrem uma alteração conformacional que resulta no agrupamento e recrutamento de um precursor da CASP-1, a pró-caspase-1.

O agrupamento de todas essas proteínas resulta na formação da CASP1 (ativa). Diferente de outras caspases que apresentam a função de induzir o processo de apoptose nas células, a CASP1 realiza a clivagem dos precursores citoplasmáticos inativos da interleucina-1 beta (IL-1 β) e interleucina-18 (IL-18). Após serem ativadas, essas citocinas estimulam a atividade inflamatória. (ABBAS; LITCHMAN; PILLAI, 2019; GUO, 2015).

O inflamassoma está envolvido no desenvolvimento de várias doenças autoimunes, neurodegenerativas, neoplasias e em algumas infecções, como pelo vírus Zika, Chikungunya e Mayaro. Na infecção pelo vírus Mayaro, descobriu-se que o inflamassoma é acionado por

meio da ativação da proteína NLRP3, estimulando a produção da IL-1 β . Os pesquisadores desenvolveram um modelo de infecção celular em macrófagos de camundongos e os experimentos permitiram mostrar que o vírus induz a expressão das proteínas NLRP3, ASC e CASP1. Diante da nova realidade, existe a suspeita que a mesma maquinaria celular esteja participando do processo inflamatório na COVID-19. (CASTRO-JORGE, 2019).

3.5 Síndrome pós-COVID-19

Após o processo infeccioso gerado pelo SARS-CoV-2, na COVID-19, e a sua recuperação, alguns pacientes começaram a relatar alguns sintomas e manifestações em diversos aspectos que antes não haviam. Além do comprometimento pulmonar, alguns relataram fadiga física e mental profunda, fraqueza muscular, dormência, alterações de pele, inchaços e dores. Todos esses sintomas ficaram conhecidos como síndrome pós-COVID-19. Até o momento não há explicação para grande parte destes sintomas, mas são situações que levam a perturbações e limitações dos pacientes recuperados em realizar atividades diárias. (ISLAM et al., 2020; LANDI et al., 2020).

Em um estudo realizado por Carli et al. (2020), com 143 pacientes, após 2 meses da recuperação 44% dos mesmos apresentaram piora na qualidade de vida, com 53,1% apresentando fadiga e 43,4% dispneia, além de dores articulares e dor no peito. A extensão sobre os danos gerados pela COVID-19 ainda está longe de ser elucidada, por isso, todas as evidências científicas não podem ser descartadas.

4. DISCUSSÃO

Segundo Zhang e outros (2020) há sequelas mais graves após o tratamento da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS), são elas: a necrose da cabeça do fêmur e a fibrose pulmonar. Após avaliar a recuperação do pulmão e da necrose femoral em um estudo de corte observacional de pacientes com SARS, estes pesquisadores concluíram que o dano intersticial pulmonar causado pela SARS e o declínio funcional se recuperaram, permanecendo estável depois disso.

Por sua vez, a necrose da cabeça do fêmur, se mostrou parcialmente reversível. A fadiga foi notada, também foi um sintoma comum em estudos relacionado à SARS, à Gripe A (H1N1) e ao vírus Ebola. Islam e outros (2000) destacam que a reação à febre está associada

a uma resposta imunológica, dessa forma os dados conhecidos sobre as patologias em questão sugerem que os padrões notados em epidemias podem acontecer também na pandemia COVID-19.

Segundo Perrin e outros (2020) existe a possibilidade de uma remissão da infecção pelo SARS-CoV-2 que pode ser manifestada com efeitos adversos de longa duração. Fraser (2020) complementa que os pacientes ainda manifestam problemas respiratórios meses após o início da COVID-19, são eles: tosse, fibrose pulmonar, doença vascular pulmonar e bronquiectasia. Diante desse fato aponta a necessidade de avaliar melhor a extensão da gravidade e as possíveis complicações respiratórias da COVID-19.

Afirmam que além da persistência de sintomas respiratórios, alertam para a possibilidade da ocorrência da condição chamada de Síndrome Pós-Cuidados Intensivos (PICS). Esta é caracterizada como problemas de saúde que permanecem após uma doença crítica, podendo envolver os pensamentos, o corpo, os sentimentos tanto do paciente como da sua família. Os sintomas apontados são: disfunção cognitiva, fraqueza muscular prolongada e outros problemas de saúde mental.

Há relatos por parte de Choustermann e colaboradores (2020) que um homem de 57 anos apresentou após uma tosse e mal-estar uma neuropatia sensorial e motora, flácida, simétrica e progressiva que duraram uma semana. Ele foi diagnosticado com síndrome de Guillain-Barré secundária à COVID-19 e teve o seu tratamento com imunoglobulina intravenosa. Devido ter a piora da função respiratória, ele precisou de intubação e ventilação mecânica, este foi o primeiro caso relatado dessa complicação. Porém é necessário que os clínicos estudem mais para garantir um diagnóstico para que se tenha monitoramentos e tratamentos precoces.

Diante disto é importante salientar que a investigação de sintomas após a COVID-19 é primordial, já que se notam sequelas deixadas pela doença. Perrin e outros (2000) salientam que enquanto os novos estudos estão sendo realizados para analisar a extensão destas complicações e quais são os indivíduos mais susceptíveis, é necessária uma atenção primária que consiste em identificar a complexidade das lesões pulmonares encontradas e com isso encaminhar os pacientes que precisem dos serviços da atenção secundária. Portanto, como o caráter sistêmico das manifestações clínicas pós-infecção pelo SARS-CoV-2 são evidentes as abordagens multidisciplinares incluem áreas da medicina.

O Sistema Nacional de Saúde Britânico (2020) ressalta que o cuidado deve ser

imediatos para os pacientes que sobreviveram à COVID-19, após a alta hospitalar, esses cuidados podem ser de longo prazo e envolvem cuidados sociais, físicos e neuropsicológicos:

- Respiratórios (reabilitação pulmonar, tosse crônica, doença vascular pulmonar, disfagia, traqueostomia e suas feridas, bronquiectasia e fibrose pulmonar);
- Cardiologia (reabilitação cardíaca e acompanhamento imediato para complicações relacionadas à COVID-19);
- Urologia (cateteres urinários);
- Neuromusculares (neuropatia e fraqueza muscular);
- Endocrinologia (diabetes);
- Função Geral e Bem-Estar (úlceras de pressão, dieta/nutrição, fadiga, problemas de fala e linguagem e cuidados odontológicos);
- Psicológicos e Neuropsicológicos (dificuldades cognitivas, delírio e demência);
- Saúde Mental (depressão, recorrência de problemas de saúde mental prévios, transtorno de estresse pós-traumático (PTSD), transtornos de ansiedade e insônia);
- Sociais (prejuízo nas atividades diárias).

Na Inglaterra, já está sendo implementando *Your COVID Recovery* (Sua Recuperação COVID), além dos serviços de saúde comunitários, atenção primária e saúde mental. São diferentes guias, específicos publicados com a finalidade de nortear o serviço de saúde pós-epidemia, estes são referenciados na publicação principal como: necessidades de cuidados posteriores de pacientes internados em recuperação de COVID-19 (NHS, 2020). Com essa inspiração a sociedade Britânica de Tórax (2020) publicou também diversos guias focados na reabilitação pulmonar pós COVID-19.

Nesse sentido pode-se notar a preocupação crescendo dos países, da população em si que toma ciência dos riscos que a COVID-19 traz, mesmo para quem já a enfrentou e recebeu alta. Sendo assim, é fundamental destacar a urgência de se pensar em medidas para identificação e tratamento imediato após a alta, analisando as possíveis consequências deste mal.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante das considerações inicialmente propostas, com a problemática levantada:

“quais são os mecanismos imunológicos presentes na síndrome inflamatória gerada diante da infecção pelo SARS-Cov-2 na COVID-19?”, pode-se perceber que de fato a relevância deste estudo é evidente no contexto social mundial e foi possível responder a essa questão que norteou o presente trabalho e seu objetivo geral.

Por sua vez, os objetivos específicos consistiam em: realizar o levantamento de informações disponíveis na literatura até o momento sobre o processo inflamatório presente na COVID-19; correlacionar o processo inflamatório na COVID-19 com o inflamassoma e as comorbidades presentes nos grupos de risco da doença; analisar o grau de envolvimento do processo inflamatório nas manifestações presentes nos pacientes que desenvolveram a síndrome pós-COVID-19; e por fim, contribuir com a comunidade científica através de um trabalho reflexivo sobre informações que estejam presentes na literatura e que possam produzir uma nova perspectiva sobre essa doença.

REFERÊNCIAS

AARESTRUP, Fernando M. **Imunopatologia da COVID-19 e suas implicações clínicas. Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia.** v. 4, n. 2, 2020.

ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H.; PILLAI, S. H. I. V. **Imunologia celular e molecular.** 9. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2019.

AHMED, Sheikh Salahuddin. **The Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. Journal of Advances in Medicine and Medical Research.** v. 32, n. 4, 2020.

BBC. **Coronavírus: a síndrome da fadiga crônica causada pela covid-19 que deixa jovem sem forças após 12 semanas.** Disponível em: <https://www.bbc.com/portuguese/geral-53135646> Acesso em: 18 nov. 2020.

BOECHAT, José Laerte; CHORA, Inês; DELGADO, Luís. **Imunologia da Doença por Coronavírus-19 (COVID-19): Uma Perspectiva Para o Clínico, nos Primeiros 4 Meses da Emergência do SARS-CoV-2.** Medicina Interna [online], v. 27, suppl.1, 2020. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.24950/rspmi/COVID19/FMUP/S/2020>>. Acesso em: 20 nov. 2020.

BRANDÃO, Simone Cristina Soares et al. **COVID-19 grave: entenda o papel da imunidade, do endotélio e da coagulação na prática clínica.** Jornal Vascular Brasileiro, v. 19, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/1677-5449.200131>>. Acesso em: 18 nov. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. **O que é COVID-19**. Disponível em: <<https://coronavirus.saude.gov.br/index.php/sobre-a-doenca>>. Acesso em: 15 set. 2020.

_____. COVID-19. **Painel Coronavírus**. Disponível em: <<https://covid.saude.gov.br/>>. Acesso em: 29 out. 2020.

CANDIDO, Darlan S. et al. **Evolution and epidemic spread of SARS-CoV-2 in Brazil**. Science. v. 369, n. 6508, p. 1255–1260, 2020. Disponível em: <<https://science.sciencemag.org/content/369/6508/1255/tab-pdf>>. Acesso em 26 nov. 2020.

CARFI, Angelo et al. **Persistent symptoms in patients after acute COVID-19**. Journal of the American Association, v. 324, n. 6, 2020. Disponível em: <<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2768351>>. Acesso em: 27 nov. 2020.

CASTRO-JORGE, Luiza A de et al. **The NLRP3 inflammasome is involved with the pathogenesis of Mayaro virus**. PLoS Pathogens, v. 15, n. 9, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1007934>>. Acesso em 22 nov. 2020.

CDC. Centers for Disease Control and Prevention. **Middle East Respiratory Syndrome (MERS)**. 2015. Disponível em: <https://www.cdc.gov/coronavirus/mers/downloads/factsheet-mers_en.pdf>. Acesso em 29 out. 2020.

CHOUSTERMAN, Benjamim G; SWIRSKI, Filip K.; WEBER, Georg F. **Cytokine storm and sepsis disease pathogenesis**. Semin Immunopathol, v. 39, n. 5, 2017.

CRUVINEL, Wilson de Melo et al. **Sistema Imunitário – Parte I Fundamentos da imunidade inata com ênfase nos mecanismos moleculares e celulares da resposta inflamatória**. Revista Brasileira de Reumatologia, v. 50, n. 4, 2010. Disponível em: <<https://www.scielo.br/pdf/rbr/v50n4/v50n4a08.pdf>>. Acesso em: 15 nov. 2020.

FERREIRA, Eskálath Morganna S. et al. **SARS-COV-2 - Aspectos relacionados à biologia, propagação e transmissão da doença emergente COVID-19**. Revista Desafios. v. 7, n. Supl., 2020. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/1517-869220162203142486>>. Acesso em: 26 nov. 2020.

FRASER, E. **Long term respiratory complications of covid-19**. BMJ. Aug 2020. Acesso em 24/09/2020.

GATTINONI, Luciano. **COVID-19 Does Not Lead to a “Typical” Acute Respiratory Distress Syndrome**. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, v. 201, n. 10, 2020. Disponível em: <<https://www.atsjournals.org/doi/full/10.1164/rccm.202003-0817LE>>. Acesso em: 27 nov. 2020.

GUO, Haitao et al. **Inflammasomes: mechanism of action, role in disease, and therapeutics**. Nature Medicine, v. 21, n. 7, 2015.

ISLAM, Mohammed F. et al. **Post viral fatigue and COVID-19: lessons from past epidemics**. Fatigue: Biomedicine, Health & Behavior, v. 8, n. 2, 2020. Disponível em: <<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/21641846.2020.1778227>>. Acesso em: 27 nov. 2020.

ISLAM, M.F. et al. **Post viral fatigue and COVID-19: lessons from past epidemics. Fatigue: Biomedicine, Health & Behavior**. Jun 2020. Acesso em 15/05/2021.

JOHNS HOPKINS UNIVERSITY. **COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU)**. [Internet]. Johns Hopkins University; 2020. Disponível em: <<https://coronavirus.jhu.edu/map.html>>. Acesso em 29 out. 2020.

LANA, Raquel Martins et al. **Emergência do novo coronavírus (SARS-CoV-2) e o papel de uma vigilância nacional em saúde oportuna e efetiva**. Caderno de Saúde Pública, v. 36, n. 3, 2020. Disponível em: <<https://www.scielo.org/pdf/csp/2020.v36n3/e00019620/pt>>. Acesso em: 26 nov. 2020.

LANDI, Francesco; GREMESE, E. et al. **Post-COVID-19 global health strategies: the need for an interdisciplinary approach**. Aging Clinical and Experimental Research, v. 32, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s40520-020-01616-x>>. Acesso em 27 nov. 2020.

LANDI, F. et al. **Post-COVID-19 global health strategies: the need for an interdisciplinary approach**. Aging Clin Exp Res. Jun 2020. Acesso em 15/05/2021.

MACHADO, Paulo R. L. et al. **Mecanismos de resposta imune às infecções. Anais Brasileiros de Dermatologia**, Rio de Janeiro, v. 79, n. 6, 2004. Disponível em: <<https://www.scielo.br/pdf/abd/v79n6/a02v79n6.pdf>>. Acesso em: 17 nov. 2020.

MARCONI, Marina de Andrade; LAKATOS, Eva Maria. **Técnicas de pesquisa**. 7. ed. São Paulo: Atlas, p. 57, 2011.

MEHTA, Puja et al. **COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression**. The Lancet, v. 395, n. 10229, 2020. Disponível em: <<https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S0140-6736%2820%2930628-0>>. Acesso em 27 nov. 2020.

MORAES, Edgar Nunes de et al. **COVID-19 nas instituições de longa permanência para idosos: estratégias de rastreamento laboratorial e prevenção da propagação da doença**. Ciência & Saúde Coletiva, v. 25, n. 9, 2020.

MUNSTER, Vincent J. et al. **A novel coronavirus emerging in china — key questions for**

impact assessment. The New England Journal of Medicine. [Internet]. 2020. Disponível em: <<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMp2000929?query=TOC>>. Acesso em: 10 nov. 2020.

National Health Services UK (NHS). **Covid-19: investigation and initial clinical management of possible cases. 2020b.** Disponível em <https://www.gov.uk/government/publications/wuhan-novel-coronavirus-initial-investigation-of-possible-cases/investigation-and-initial-clinical-management-of-possible-cases-of-wuhan-novel-coronavirus-wn-cov-infection>. Acesso em 27 mai. 2021.

OLIVEIRA, Caio Marcio Barros de., et al. Citocinas e Dor. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 61, n. 2, 2011. Disponível em: <<https://www.scielo.br/pdf/rba/v61n2/v61n2a14.pdf>>. Acesso em: 16 nov. 2020.

OPAS. Organização Panamericana de Saúde. **Folha informativa COVID-19 - Escritório da OPAS e da OMS no Brasil.** Disponível em: <<https://www.paho.org/pt/covid19>>. Acesso em 29 out. 2020.

OPAS. Organização Panamericana de Saúde. **OMS afirma que COVID-19 é agora caracterizada como pandemia.** Disponível em: <https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=6120:oms-afirma-que-covid-19-e-agora-caracterizada-como-pandemia&Itemid=812>. Acesso em 29 out. 2020.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Novel coronavirus(2019-nCoV): situation report – 22 [Internet]. Geneva: World Health Organization;** 2020. Disponível em: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200211-sitrep-22-ncov.pdf?sfvrsn=fb6d49b1_2>.

PERRIN, R. et al. **Into the looking glass: Post-viral syndrome post COVID-19.** Med Hypotheses. Jun 2020. Acesso em 17/05/2021.

PINTO, Bruna G. G. et al. **ACE2 Expression Is Increased in the Lungs of Patients With Comorbidities Associated With Severe COVID-19.** The Journal of Infectious Diseases. [Internet]. 2020. DOI: 10.1093/infdis/jiaa332.

SIDDIQI, Hasan K.; MANDEEP, R. Mehra et al. **COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical–therapeutic staging proposal.** The Journal of Heart and Lung Transplantation, v. 39, n. 5, 2020. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7118652/pdf/main.pdf>>. Acesso em: 26 nov. 2020.

TAVARES, Caio de Assis Moura et al. **Alterações da ECA2 e fatores de risco para gravidade da COVID-19 em pacientes com idade avançada.** Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 115, n. 4, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.36660/abc.20200487>>. Acesso em: 20 nov. 2020.

UZUNIAN, Armênio. **Coronavírus SARS-CoV-2 e Covid-19**. Jornal Brasileiro de Patologia Clínica e Medicina Laboratorial. v. 56, 2020. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/jbpml/v56/pt_1676-2444-jbpml-56-e3472020.pdf>. Acesso em 26 nov. 2020.

VABRET, Nicolas et al. **Immunology of COVID-19: Current State of the Science**. Immunity Review, v. 52, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.05.002>>. Acesso: 26 nov. 2020.

XAVIER, Analucia R. et al. **COVID-19: manifestações clínicas e laboratoriais na infecção pelo novo coronavírus**. Jornal Brasileiro de Patologia Clínica e Medicina Laboratorial, v. 56, 2020. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/jbpml/v56/pt_1676-2444-jbpml-56-e3232020.pdf>. Acesso em: 15 set. 2020.

ZHANG P. et al. **Long-term bone and lung consequences associated with hospital-acquired severe acute respiratory syndrome: a 15-year follow-up from a prospective cohort study**. Bone Res. Feb 2020. Acesso em 17/05/2021.

ZHONG, Jixin et al. **The immunology of COVID-19: is immune modulation an option for treatment?**. The Lancet Rheumatology, v. 2, 2020. Disponível em: <<https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S2665-9913%2820%2930120-X>>. Acesso em: 26 nov. 2020.

ZHU, Na; et al. **A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019**. The New England Journal of Medicine. v. 382, n. 8, 2019. Disponível em: <<http://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>>.