

COVID-19: Imunopatologia e danos teciduais

COVID-19: Immunopathology and tissue

COVID-19: Inmupatología y daño tissular

Recebido: 08/02/2023 | Revisado: 21/02/2023 | Aceitado: 22/02/2023 | Publicado: 27/02/2023

Flávia Vitória Klinkonsky

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1277-2097>
Universidade Cesumar Maringá, Brasil
E-mail: flaviaklinkonsky@hotmail.com

Alanna Beatriz Vieira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1240-9634>
Universidade Cesumar Maringá, Brasil
E-mail: alannavieira58@gmail.com

Jean Carlos Fernando Besson

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2545-7184>
Universidade Cesumar Maringá, Brasil
E-mail: jean.besson@unicesumar.docentes.edu.br

Resumo

No último ano, todas as nações vêm vivenciando o avanço da pandemia viral pelo novo coronavírus. Dessa forma, os pesquisadores iniciaram uma intensa busca por informações claras e corretas, a fim de encontrar uma maneira de conter o seu avanço. O presente projeto de pesquisa tem como objetivo sintetizar os principais pontos sobre o SARS-CoV-2, seus mecanismos imunopatológicos e de agressão ao hospedeiro, por meio de levantamento de dados com base em publicações recentes. Através da revisão da literatura, foi concluído que, após a infecção do hospedeiro, danos teciduais em diversos órgãos podem acarretar lesões agudas e sequelas após eliminação do patógeno. Por fim, foi visto a relação entre a vacina e a redução de complicações pela doença.

Palavras-chave: SARS-CoV-2; Variantes; Tempestade de citocinas; Comorbidade; Vacinas.

Abstract

In the last year, all nations have been experiencing the advance of the viral pandemic caused by the new coronavirus. In this way, the researchers began an intense search for clear and correct information, in order to find a way to contain its advance. The present research project aims to synthesize the main points about SARS-CoV-2, its immunopathological mechanisms and host aggression, through data collection based on recent publications. Through the literature review, it was concluded that, after host infection, tissue damage in several organs can lead to acute injuries and sequelae after pathogen elimination. Finally, the relationship between the vaccine and the reduction of complications from the disease was seen.

Keywords: SARS-CoV-2; Variants; Cytokine storm; Comorbidity; Vaccines.

Resumen

En el último año, todas las naciones han estado experimentando el avance de la pandemia viral provocada por el nuevo coronavirus. De esta manera, los investigadores iniciaron una intensa búsqueda de información clara y correcta, con el fin de encontrar la manera de contener su avance. El presente proyecto de investigación tiene como objetivo sintetizar los puntos principales sobre el SARS-CoV-2, sus mecanismos inmunopatológicos y la agresión del huésped, a través de la recopilación de datos basados en publicaciones recientes. A través de la revisión de la literatura, se concluyó que, después de la infección del huésped, el daño tisular en varios órganos puede provocar lesiones agudas y secuelas después de la eliminación del patógeno. Finalmente, se vio la relación entre la vacuna y la reducción de complicaciones de la enfermedad.

Palabras clave: SARS-CoV-2; Variantes; Tormenta de citocinas; Comorbilidad; Vacunas.

1. Introdução

No ano de 2019, foi identificado um novo vírus da subfamília dos *Coronavirinae* na cidade de Wuhan, China, pertencente ao gênero dos *Betacoronavirus*: o SARS-CoV-2 (Rehman, et al., 2020). De forma concisa, este é um vírus envelopado de RNA fita simples, com diversas proteínas em sua membrana (Mittal, et al., 2020), dentre elas se destacam as proteínas Nucleocapsídeo (N), Envelop (E), de membrana (M) e Spike (S), que atuam no processo de replicação, montagem,

estruturação e invasão do vírus, respectivamente (Boopathi, et al., 2020). Por ser um vírus envelopado, sua transmissão se dá por meio de gotículas de aerossol, bem como por meio de contato direto com superfícies contaminadas, além de haver registros de transmissão por via oral-fecal (Harrison, et al., 2020).

Durante a infecção, o principal mecanismo de entrada na célula hospedeira se dá por meio da interação entre o receptor da enzima conversora de angiotensina II (ACE2) e a glicoproteína spike do vírus (Li, 2016). Quando o receptor interage com a subunidade S1 da proteína spike, esta é clivada pela proteína TMPRSS2 no local de interação entre suas subunidades S1 e S2, e esta última gera a fusão das membranas, permitindo, assim, a entrada do material genético do vírus na célula-alvo (Dhama, et al., 2020). Dentre os tecidos com receptores ACE2, se destacam os pulmões, coração, rins, testículos, fígado, intestinos e sistema nervoso, além da placenta, sendo mais expresso no sexo masculino (Li, et al., 2020).

O agravamento da doença ocorre, principalmente, pela tempestade de citocinas, que ocorre por hiperativação do sistema imunológico durante a infecção, dentre as quais se destacam as citocinas IL-6, TNF, IL-1, IL-2, IL-17, IFN- γ , G-CSF, MCP-1 (proteína inflamatória de macrófago 1) e IP - 10 (proteína induzida por interferon gama 10) (Bhaskar, et al., 2020). Uma das consequências causadas por essa tempestade é a lesão que ocorre nos alvéolos pulmonares, decorrente da resposta inflamatória seguida de fibrose pulmonar crônica, por meio do depósito de colágeno nos pulmões que pode progredir para sua forma mais grave, a síndrome do desconforto respiratório agudo observado na SARS-CoV-2 (Brito, et al., 2020).

Outra manifestação patológica causada pelo COVID-19 é o acometimento do tecido cardíaco, provocada por um conjunto de mecanismos, como a resposta inflamatória exacerbada resultante da grande liberação de citocinas pró- inflamatórias, a miocardite ou ainda a destruição dos vasos sanguíneos causando a isquemia do tecido (Tsatsakis, et al., 2020). Além disso, o vírus é capaz de invadir o sistema nervoso central por diversas vias, seja pela barreira hematoencefálica, transporte sanguíneo ou via bulbo olfatório, causando neuroinflamação e neurodegeneração (Amruta, et al., 2021). Essas manifestações podem ser intensificar por comorbidades pré-existentes, como hipertensão arterial, DPOC (doença pulmonar obstrutiva crônica), diabetes, doenças cardiovasculares, doenças renais, doenças hepáticas, asma, entre outras, que podem aumentar a expressão de ACE2 ou deixar o sistema imunológico prejudicado (Ejaz, et al., 2020).

Ademais, um conceito importante para a imunopatologia da doença é a janela imunológica, que compreende o período entre a contaminação do indivíduo e a detecção laboratorial de anticorpos presentes no sangue (Vieira, et al., 2020). No caso do SARS-CoV-2, a janela imunológica se dá aproximadamente entre os primeiros 7 a 10 dias, e a produção de anticorpos detectáveis varia por diversos fatores, como a carga e genótipo viral, genética do hospedeiro e imunidade, atingindo a produção máxima de IgG entre os 17º e 19º dia (Maria, et al., 2020). Por fim, o período de incubação deste vírus é variado (entre 2 a 4 dias) e pode ser assintomático (Silva, et al., 2020). Diante disso, por se tratar de uma crise sanitária global, é imprescindível que os líderes políticos adotem medidas de saúde pública, como promover o uso de máscaras e o distanciamento social, a fim de reduzir a transmissão do novo COVID-19 (Stawicki, et al., 2020).

2. Metodologia

O presente estudo utilizou como método uma revisão narrativa, teve por objetivo obter informações acerca da imunopatologia e danos teciduais associados a infecção causada pela COVID-19 .

Essa metodologia procura detectar e correlacionar, em trabalhos acadêmicos disponíveis nas principais plataformas e bibliotecas virtuais de publicação de periódicos e artigos científicos, trabalhos que abordem sobre os temas escolhidos.

Segundo Sales et al. (2022) e Cordeiro et al. (2007), a revisão narrativa é um método que consiste em formar um compilado das principais informações sobre determinada temática nas diversas bases de dados disponíveis, gerando um conteúdo compreensivo e atual, através do método, os autores selecionam os artigos mais relevantes para o tema, podendo filtrar os

trabalhos mais recentes e de maior impacto na comunidade científica.

A avaliação e seleção dos artigos foi feita baseada em trabalhos publicados no período de 2016 a 2021, o tempo é restrito pois o foco da temática (COVID-19) teve um início recente e ainda demanda muitos estudos futuros para melhor detalhamento dos assuntos. O levantamento dos artigos científicos foi realizado nas seguintes bases de dados: Pubmed/MeLine (US National Library of Medicine); Google acadêmico (SCHOLAR) Portal Capes.

Para a seleção dos descritores, utilizou-se os descritores em Ciências da saúde (DeCS) em língua inglesa: SARS-CoV-2, cytokine storm, morbidity.

Foram excluídas referências que não apresentaram conteúdos que contribuam para o cumprimento dos objetivos deste estudo, os trabalhos publicados antes do ano de 2016 e aqueles que não estiverem disponíveis na íntegra nas bases de dados pesquisadas.

3. Resultados e Discussão

3.1 Visão Geral

No ano de 2019, uma nova infecção viral por coronavírus (COVID-19) se tornou um grande problema de saúde mundial por causar a síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2) (Bonjorno, et al., 2020). Diante disso, dados epidemiológicos mundiais constataram que houve, até o presente momento, mais de 328 milhões de infectados, com mais de 6,3 milhões de mortes (“Coronavirus World Map: Tracking the Global Outbreak”, 2022). No Brasil, os dados atuais confirmam cerca de 23 milhões de casos reportados, com aproximadamente 620 mil óbitos pela doença, validando, assim, o impacto de sua importância na área da saúde e pesquisa (Fiocruz).

O vírus causador foi denominado no meio científico de SARS-CoV-2, pertencente à ordem Nidovirales, da subfamília Coronavirinae e da ordem Betacoronavírus (Rehman, et al., 2020). Os coronavírus (CoV) ocasionaram relevantes problemas de saúde nos últimos vinte anos, no qual esse, o mais recente descoberto, se insere entre os sete membros da família que são capazes de infectar os humanos (Dhama, et al., 2020). Nesse sentido, em geral os vírus dessa família causam intercorrências de intensidade amena e intermediária, porém, podem aparecer de maneira crítica manifestando a SARS (Vieira, et al., 2020).

O vírus não possui uma origem bem definida, sendo o morcego o hospedeiro intermediário responsável pela sua propagação, pois os genes do SARS estão intimamente relacionados a outros dois CoVs (MERS e SARS) também originários dos morcegos (Dhama, et al., 2020). Outros animais selvagens também são considerados reservatórios do vírus e vinculados a sua transmissão, sendo que, além dos morcegos, martas e pangolins também podem atuar como hospedeiros intermediários (Silva, et al., 2020). Sua diversidade genética é muito alta pela instabilidade de seu RNA, causando uma capacidade de mutações em alta frequência, o que leva a uma capacidade de infectar diversas espécies (Dhama, et al., 2020).

Diante disso, após infectar humanos, o vírus se dissemina de forma contagiosa por meio de ingestão ou inalação de partículas virais, advindas de secreções, principalmente pela tosse, espirro ou quando essas gotículas contaminam superfícies (Boopathi, et al., 2020). De forma independente, se há ou não sintomatologia, as gotículas infectadas podem contaminar o ambiente em torno de um a dois metros de distância e pelo contato com as mucosas, especialmente olhos, boca e nariz possibilita a transmissão (Silva, et al., 2020). Neste cenário, medidas não farmacológicas são primordiais para controle da disseminação dele, na qual a lavagem das mãos, a cobertura facial por máscaras e o distanciamento social são medidas eficazes dessa intercorrência (Stawicki, et al., 2020).

Estruturalmente, o SARS-CoV-2 evidencia formato esférico, com diâmetro entre 60 a 140 nm e composto por material genético de RNA de fita simples, sentido positivo (Silva, et al., 2020). Além disso, ele é envolto por um envelope, no qual contém o nucleocapsídeo viral, esses, no entanto, são dispostos em formato helicoidal, ele possui também os picos, pela presença da

proteína Spike (S) em seu entorno o que lhe confere uma semelhança ao aspecto de coroa (Dhama, et al., 2020). O vírus ainda é constituído por proteínas como a do envelope (E), do nucleocapsídeo (N) e de membrana (M), no qual são responsáveis pelas características evolutivas do vírus (Rehman, et al., 2020).

A infecção da célula do hospedeiro se dá pela ligação da proteína Spike (S) ao receptor ECA2 (enzima conversora de angiotensina 2) presente nas células epiteliais, por meio de interações polares (Mittal, et al., 2020). Esta é subdividida em duas subunidades: S1, responsável pela fixação do vírus ao receptor, e S2, que gera a fusão das membranas (viral e do hospedeiro) (Li, 2016). Após a ligação da proteína ao receptor, há participação da protease transmembrana serina 2 (TMPRSS2), que promove a clivagem entre S1 e S2 para que a subunidade S2 fique ativa e o vírus consiga fundir sua membrana e adentrar a célula hospedeira (Harrison, et al., 2020).

Neste cenário, posteriormente à fusão das membranas, o vírus penetra a célula hospedeira, sofre desnudamento e rápida replicação viral, ativando modificações na célula invadida, levando a apoptose ou piroptose desta (Bonjorno, et al., 2020). As novas partículas virais invadem a corrente sanguínea e se disseminam, podendo infectar tecidos que possuem ECA2 em sua superfície, como rim, fígado, coração, músculo estriado, células do sistema nervoso, entre outros (BRITO et al., 2020). Seu período de incubação é rápido, girando em torno de 5 a 6 dias (Harrison, et al., 2020) e sua janela imunológica, entre 7 a 10 dias, variando entre 17 a 19 dias para IgG (Dias, et al., 2020).

3.2 Variantes

As mutações genéticas resultam naturalmente da replicação viral, sendo mais comum em vírus RNA que DNA (Lauring & Hodcroft, 2021). Diante disso, a OMS classifica as variantes do COVID-19 em Variantes de Preocupação (VOC), que possuem maior chance de aumento na frequência na virulência e transmissibilidade, e Variantes de Interesse (VOI), que causam transmissão comunitária e também sofrer mutações que alteram seu fenótipo (Linconl, et al., 2021). Uma das principais preocupações a respeito das variantes é a redução da atividade de anticorpos presentes nas vacinas, além de afetar a transmissão viral e eficácia de tratamentos (Dhawan, et al., 2022).

Com o surgimento das variantes, as instituições científicas focaram a atenção, geneticamente, nas mutações que ocorrem na proteína S, por ser uma estrutura determinante para atuação dos anticorpos neutralizantes (Lauring & Hodcroft, 2021). Além desse mecanismo, as mutações podem alterar ainda a hostilidade da infecção e a capacidade de transmissão do vírus, visto que, depende da interação dessa nova forma com o ECA2 nas células humanas (Pérez-Abeledo & Moreno, 2021). A rapidez e expressividade das novas variantes também tem relação com os hábitos de vida das populações e das políticas de vigilância epidemiológica (Enguix, et al., 2021).

Uma das variantes mais relevantes surgiu a partir de mutações da cepa original Alfa (α), nomeada como B.1.1.7, no qual começou a ser expressa no final de 2020 no Reino Unido (He, et al., 2021). Com rápida disseminação, sendo superior a 70% quando comparado ao vírus primário, apresentou aumento do índice R de 0,4, tal índice que mede a propagação (Conti, et al., 2021). Foi identificado também que ela possui uma maior gravidade dos quadros, assim como aumento da letalidade, no qual tem relação de 4,1 óbitos para 1000 casos detectados, em que anteriormente era de 2,5 para cada 1000 (Pérez-Abeledo & Moreno, 2021).

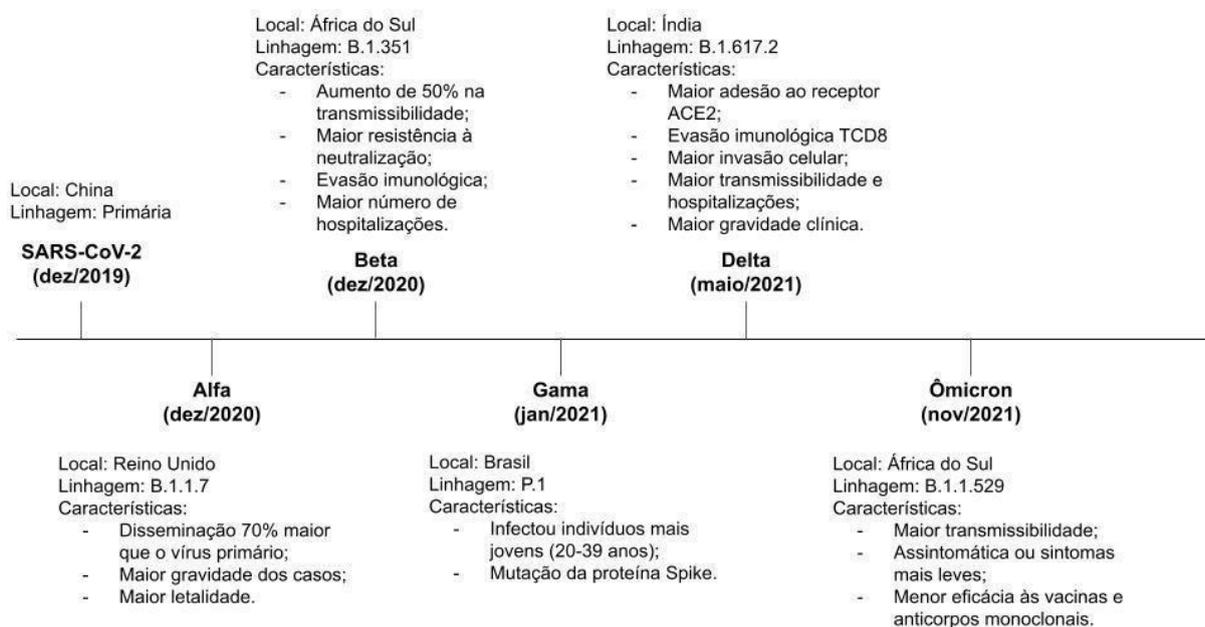
Neste cenário, ainda na classificação de variantes de preocupação encontra-se a Beta (β), também denominada de B.1.351, relatada nos meses finais do ano de 2020, documentada primeiramente na África do Sul (Zucman, et al., 2021). Essa variante, teve aumento de cinquenta por cento sua capacidade de transmissibilidade, além de possuir uma maior resistência da neutralização por soros das pessoas que já haviam se infectado ou vacinado (Pérez-Abeledo & Moreno, 2021). Além da evasão imunológica, houve maior número de mortes dos pacientes hospitalizados, em torno de vinte por cento maior, podendo ser decorrentes de uma demanda maior de internação (Hemmer, et al., 2021).

Além disso, outra variante emergiu no Brasil, especificamente no Amazonas, ao fim de 2020, sendo inicialmente nomeada de Gama e de modo científico de P.1 (B.1.1.28.1), também incluso nas VOC (Pérez-Abeledo & Moreno, 2021). Recentes estudos evidenciaram que a infecção acometia indivíduos mais jovens com taxa de letalidade entre idades de 20 a 39 anos, independente do sexo, sugerindo mudanças na virulência e patogenicidade (Freitas, et al., 2021). Além disso, a nova linhagem apresentou distintas mutações na proteína S que atinge diretamente a resolução dos anticorpos neutralizantes (Santos, et al., 2021).

Outra variante importante para a comunidade científica é a variante Delta (Δ), chamada B.1.617.2, descoberta primariamente em Bangladesh, na Índia (Moona, et al., 2021). Esta possui 23 mutações em comparação à primeira cepa (α), sendo 12 destas na proteína spike, como, por exemplo, a mutação L452, que permite uma maior ligação ao receptor ACE2 e evasão imunológica das células TCD8 citotóxicas (Shiehzadegan, et al., 2021). Uma outra mutação presente nesta cepa é a P681R, que auxilia a clivagem entre os sítios S1 e S1 da spike, o que auxilia na invasão celular, aumentando sua transmissibilidade e o número de hospitalizações (Shiehzadegan, et al., 2021).

A última cepa classificada pela OMS como VOC é a Ômicron (\omicron), chamada B.1.1.529, que surgiu em Botsuana, África do Sul, em novembro de 2021, e trouxe uma nova onda para a pandemia (He, et al., 2021). Esta é a variante mais mutada, com mais de 30 mutações em spike, tendo maior transmissibilidade, porém, causando infecção assintomática ou com sintomas mais leves (Mohapatra, et al., 2022). Por causa de suas mutações, a atividade dos anticorpos de vacinas e monoclonais pode ser afetada, reduzindo sua eficácia e causando uma maior evasão imune, além de levar uma ligação de maior afinidade ao receptor ACE2 (Dhawan, et al., 2022). A Figura 1 a seguir resume as principais características e cronologia destas variantes.

Figura 1 - Cronologia das Variantes.



A imagem relaciona a escala cronológica de aparecimento do SARS-CoV-2 durante o período de 2019 à 2021, no qual é interessante observar as especificidades de cada linhagem. Fonte: Autores (2022).

3.3 Fisiopatologia

A patogênese da COVID-19 está diretamente ligada a virulência e a resolução imune gerada pelo hospedeiro infectado, dessa forma, a resposta imune inata (RII) é ativada de forma primária contra o SARS-CoV-2 (Santos, et al., 2021). Primeiramente, os receptores TLR e RLRs promovem o reconhecimento dos antígenos e, após, ativam o fator de transcrição NF-

kB. Diante disso, vai haver um aumento de mediadores químicos e citocinas pró-inflamatórias que recrutam macrófagos, monócitos, linfócitos e neutrófilos para o tecido infecto (Brito, et al., 2020). No entanto, o vírus pode retardar a RII que está associada aos interferons (INFs) e progredir para situações de média e alta complexidade, pois deixa deficiente a ação das células dendríticas, macrófagos e células NK (Wang, et al., 2020).

Por conseguinte, a resposta imune adaptativa é iniciada e as APCs promovem a atração dos linfócitos TCD4+ para ativação do MHC II que em conjunto vão induzir a resposta do linfócito TCD8+ (BRITO et al., 2020). A resposta do Ly TCD8+ incita a que os linfócitos B, resposta imune humoral, a se diferenciar e promover a produção de anticorpos específicos, entre 7 e 14 dias após a infecção (Silva, et al., 2021). Contudo, principalmente nas formas mais graves, pelo declínio de linfócitos T e B e exacerbação das IL-10, IL-2, TNF e outras citocinas pode ocorrer uma maior lesão tecidual corroborando para um prognóstico clínico ruim e deficiência na produção de imunidade (Wang, et al., 2020).

Dessa maneira, com a alteração do sistema imunológico tem-se que os sintomas mais comuns da infecção por SARS-CoV-2 é a febre, que pode estar presente entre 45 e 89% dos casos, tosse e fadiga, em torno de 65% e 35% respectivamente (Brito, et al., 2020). Mesmo que uma grande maioria se apresente de forma assintomática, ainda pode aparecer sintomas como a disgeusia, anosmia e hiposmia (Tsatsakis, et al., 2020). Ainda, seja com quadros leves, moderados ou graves, o paciente ainda pode apresentar dores de cabeça, calafrios, dores musculares, dores de garganta, e em casos com gravidade elevada ainda se tem a SDRA e o choque séptico que ocasiona a disfunção de diversos órgãos (Wang, et al., 2020).

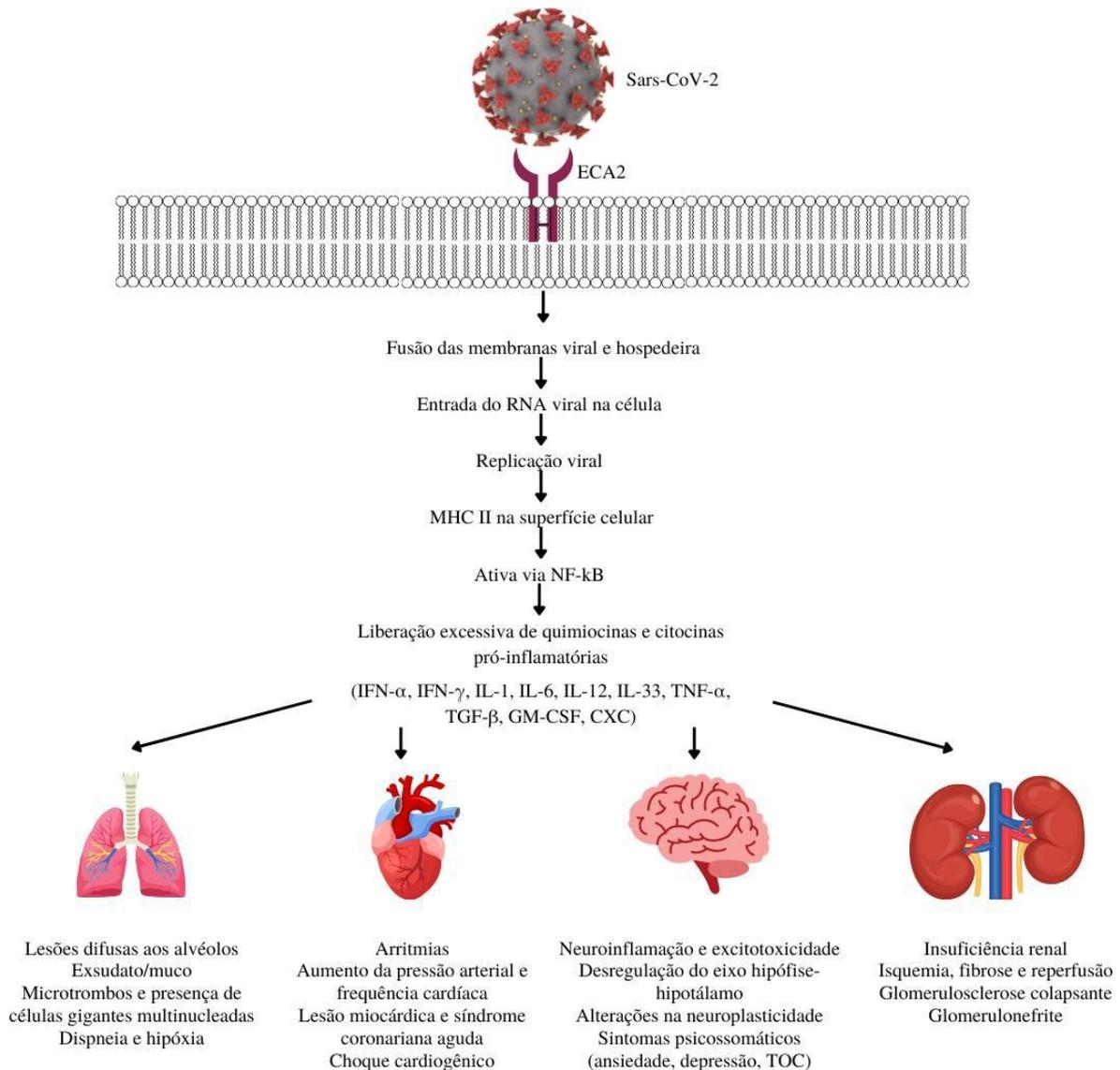
Em estudo realizado, as alterações pulmonares foram divididas em 4 fases: fase inicial (precoce), fase progressiva, fase de pico e fase de absorção (Accorsi, et al., 2020). À necrópsia pulmonar de pacientes infectados, foram encontradas lesões com descamação e perda de pneumócitos, membrana hialina, edema pulmonar, exsudato e excesso de muco, presença de células inflamatórias, lesões nos alvéolos difusamente, células gigantes multinucleadas e presença de microtrombos (Brito, et al., 2020). Estas lesões estão relacionadas à resposta imunológica humoral por anticorpos e pela presença de citocinas inflamatórias que injuriam o tecido pulmonar (Bonjorno, et al., 2020).

As agressões ao tecido alveolar geram uma dificuldade na realização das trocas gasosas e, conseqüentemente, da homeostase, especialmente em casos graves, causando dispneia e diminuição da saturação de oxigênio (Almeida, et al., 2020). Dentre as comorbidades que aumentam o risco de pior prognóstico estão documentadas a hipertensão arterial sistêmica, doenças cardiovasculares, diabetes, doença arterial obstrutiva periférica e asma (Ejaz, et al., 2020). As manifestações pulmonares mais comuns são causadas pela tempestade de citocinas, que levam à pneumonia viral e hipóxia (Tsatsakis, et al., 2020).

A tempestade de citocinas se caracteriza pela liberação súbita de citocinas pró-inflamatórias decorrente da hiperativação do sistema imunológico, as quais se espalham e levam aos sintomas sistêmicos (Wang, et al., 2020). Esta resposta exacerbada está relacionada com um pior prognóstico da doença e aumento da letalidade dos pacientes infectados (Bhaskar, et al., 2020). Várias citocinas são liberadas, tanto por células da resposta imune inata quanto da adaptativa, como IFN- α , IFN- γ , IL-1, IL-6, IL-12, IL-18, IL-33, TNF- α , TGF- β , GM-CSF, quimiocinas (CCL e CXC) (Brito, et al., 2020).

Ademais, sua ocorrência nos pacientes leva à patogênese da síndrome do desconforto agudo respiratório, doenças tromboembólicas (acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio), encefalite, lesão renal aguda e vasculite (Bhaskar, et al., 2020). Também ocasiona as manifestações sistêmicas da doença, como febre, mal-estar geral, fadiga, vazamento celular, cardiomiopatia, lesão pulmonar, ativação do complemento e da cascata de coagulação, incluindo a coagulação intravascular disseminada, mediados principalmente pelo TNF- α e IL-6 (Sun, et al., 2020). Sendo assim, a prevenção e tratamento desta tempestade é um ponto crucial para recuperar pacientes graves (Hu, et al., 2020). Todas estas alterações estão esquematizadas na Figura 2 abaixo.

Figura 2 - Fisiopatologia da COVID-19.



O esquema ilustra desde o início da infecção, passando pela exacerbação das citocinas inflamatórias, até a lesão que ocorre em cada um dos órgãos apresentados, respectivamente. Fonte: Autores (2022).

3.4 Danos Cardiorrenais

Como a via de contaminação ocorre pelo receptor de membrana ECA2, e este é expresso em diversos tecidos, especialmente no pulmão. Além disso, outros locais são facilmente afetados também e incluem os tecidos cardíaco, renal, hepático e cerebral, resultando na quebra homeostásica e desenvolvimento de severos efeitos patológicos no organismo humano, uma vez que as alterações se relacionam com os sintomas clínicos apresentados (Tsatakis, et al., 2020; Vieira, et al., 2020). À vista disso, destaca-se distúrbios cardíacos e renais que se apresentam em infecção por SARS-CoV-2, que podem se relacionar com alteração do Sistema Renina-Angiotensina (RAS) (Li, et al., 2020).

No Sistema Cardiovascular, percebe-se que há uma influência da tempestade de citocinas quando ela se torna um quadro inflamatório sistêmico, prejudicando então a preservação dos vasos e a coagulação intravascular. Além disso, a hipóxia gerada pelo dano pulmonar pode ocasionar a redução do fluxo sanguíneo às células cardíacas e comprometer o funcionamento adequado delas (Silva, et al., 2021). Além disso, o SARS-CoV-2 pode propiciar a inflamação do tecido cardíaco, miocardite, bem como a resposta inflamatória sistêmica levando a seps e como consequência a anomalia dos cardiomiócitos, agravando o

quadro clínico (Tsatsakis, et al., 2020).

Como a ECA2 atua na regulação da Angiotensina II, vasoconstritora, e com a instabilidade provocada pelo vírus, há um descontrole da frequência cardíaca e arritmias, culminando no aumento da pressão arterial (Almeida, et al., 2020). Ainda, poucos pacientes são hospitalizados pela COVID-19 com alguma doença prévia cardiovascular, no entanto, as sequelas são vistas em muitos casos, como por exemplo lesão miocárdica aguda, síndrome coronariana aguda, choque cardiogênico entre outros (Tsatsakis, et al., 2020). A mortalidade se apresentou cerca de cinco vezes maior quando apresentou as lesões, no qual os exames apresentaram um aumento dos níveis séricos de troponina e alteração no eletrocardiograma ou ecocardiograma (Coelho-Filho, et al., 2020).

Faz-se ainda a relação de que pacientes internados em Unidade de Terapia Intensiva (UTI), apresentaram uma frequência maior de lesões cardíacas, independente ou não de comorbidades prévias. Além disso, essas lesões podem ser causadas por medicamentos, como antimaláricos (hidroxicloroquina), macrolídeos (azitromicina), entre outros, que podem acarretar arritmia ventricular perigosa (Tsatsakis, et al., 2020). Examinou-se ainda que pessoas com comorbidades pré-existent, seja doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), hipertensão, doença cardíaca coronária e diabetes apresentaram prognósticos clínicos mais graves que os demais (Li, et al., 2020).

Outrossim, o SARS-CoV-2 também possui manifestações como lesões renais, de forma que a ser uma das maiores complicações, pois, o vírus pode infectar células epiteliais tubulares proximais e interferir diretamente no funcionamento do órgão (Li, et al., 2020). O sistema renal, pode perturbado por deposição dos complexos imunes ou por mecanismos específicos, como linfócitos T e anticorpos. Essa invasão pode levar a um aumento da resposta inflamatória que o patógeno causa, além de provocar fragilidade pela desidratação e pelo Sistema Renina Angiotensina afetando de maneira contínua a outros órgãos ou provocando manifestações sistêmicas (Tsatsakis, et al., 2020).

A quantidade de ECA2 é maior no córtex renal quando comparado com o tecido cardíaco, provocando isquemia e reperfusão do órgão, além de acentuar patologias fibróticas renais (Li, et al., 2020). Dessa forma, foi possível perceber em exames como o PCR que foi realizado por meio da urina e autópsias, além alteração dos níveis de creatinina com progressão à insuficiência renal (Tsatsakis, et al., 2020). Para mais, a glomeruloesclerose colapsante de forma a manifestar proteinúria, assim como a glomerulonefrite, sendo causas que aumentam a taxa de mortalidade desses pacientes (Leónromán, et al., 2021).

Em consonância a esses fatos foi analisado que pacientes que já possuíam Doença Renal Crônica (DRC) têm maior risco para as formas graves da patologia. Sendo que qualquer paciente hospitalizado tem risco de, aproximadamente, 33% de estabelecer lesão renal aguda e depender de hemodiálise. Além do mais, os hospitalizados que apresentavam manifestações graves sejam pulmonares ou cardíacos tinham maior chance de complicação (Pecly, et al., 2021). Seja de forma direta ou indireta a deficiência renal que foi gerada pelo vírus impacta diretamente na vida do paciente, na dependência da diálise ou psicologicamente pela nova vivência a ser enfrentada (Saraiva & Vieira, 2021).

3.5 Danos Neurológicos

O coronavírus é capaz de penetrar o sistema nervoso central (SNC) por diferentes vias, seja por transporte axonal e migração viral, pela via hematogênica ultrapassando a barreira hematoencefálica, pelo bulbo olfatório ou por meio da infiltração de neutrófilos e macrófagos que adentram o sistema nervoso (Amruta, et al., 2021). Isso é possível pois na barreira hematoencefálica há expressão de receptores ACE2, também presente nos neurônios e células da glia (Carmo, 2021). Dessa maneira, a presença do vírus no sistema nervoso leva às manifestações neurológicas vistas em estudos e descritas a seguir (Whittaker, et al., 2020).

Uma das consequências dessa invasão ao tecido nervoso é a tempestade de citocinas ocasionada por uma neuroinflamação, que leva à mudança no metabolismo de neurotransmissores, desregulação do eixo hipotálamo-hipófise,

ativação das micróglia e alteração de neuroplasticidade (Accorsi, et al., 2020). Esta super ativação do sistema imunológico aumenta a permeabilidade da barreira hematoencefálica, o que contribui para a entrada do vírus e células imunes no cérebro (Kempuraj, et al., 2020). Esse aumento de mediadores inflamatórios auxilia na patogênese de doenças neurodegenerativas e neuroinflamatórias que a infecção pode causar (Kempuraj, et al., 2020).

Os tecidos hipotalâmico e hipofisário apresentam receptores ACE2, permitindo a entrada do vírus que leva a uma disfunção transitória do eixo (Pal, 2020). Como consequência, há uma diminuição nos níveis de cortisol (hipocortisolismo central) e ACTH circulantes, que sugerem uma forma de insuficiência adrenal secundária, manifestando uma resposta inadequada de glicocorticóides à infecção (Alzahrani, et al., 2021). Além disso, há registros de distúrbios endócrinos e metabólicos que iniciam pela lesão viral no eixo, como distúrbios dos níveis de GH, TSH e outros, que são significativos no manejo e tratamento destes pacientes (Lisco, et al., 2021).

Com a infecção dos neurônios e células gliais, ocorre liberação de citocinas e quimiocinas que lesam oligodendrócitos e leucócitos, causando um ciclo vicioso de neuroinflamação, que leva aos sintomas que podem, inclusive, preceder sintomas respiratórios (Harapan & Yoo, 2021) Uma consequência da invasão ao SNC é a desmielinização, que ocorre tanto durante a infecção aguda quanto durante a recuperação, resultando em neuropatia axonal desmielinizante (Carmo, 2021). Outrossim, quando ocorre infecção das células do bulbo alocado no tronco encefálico, pode haver comprometimento dos centros cardiovascular e respiratório (Bragatto, et al., 2021).

Dentre as principais manifestações neurológicas estão dor de cabeça, tontura e mialgia, causados pela lesão direta ao SNC ou associados a quadros de isquemia, sangramento e convulsões pelos quadros cardiovasculares e respiratórios, por inflamação sistêmica, hipercoagulabilidade e vasculopatia (Almeida, et al., 2020). Também há diversos casos relatados de meningite, encefalite, encefalopatia, acidente vascular encefálico (AVE), Síndrome de Guillain-Barré, redução no nível de consciência, hiposmia, hipogeusia entre outros (Accorsi, et al., 2020). Por fim, também pode ocorrer epilepsia e convulsões, pela redução do limiar convulsivo (Harapan & Yoo, 2021).

Neste cenário, existem relatos que esta afecção ao sistema nervoso pode agravar sintomas de doença de Parkinson, como queda, distúrbios de fala e espasmos distônicos (Amruta, et al., 2021). Além disso, pode ocorrer piora geral dos sintomas de pacientes com outros tipos de demências, como declínio na memória e orientação, sendo que estes possuem maior risco de contrair a doença (Amruta, et al., 2021). Estudos vêm demonstrando que o envolvimento neurológico na doença está associada a uma maior gravidade e mortalidade pela infecção (Whittaker, et al., 2020).

Pacientes recuperados da forma grave da doença podem apresentar fadiga, anosmia, “nevoeiro cerebral”, dormência/formigamento, dispneia, comprometimento da atenção e memória e mialgias por semanas a meses após a infecção aguda (Elkind, et al., 2022). Estes sintomas, também associado a confusão mental, que persistem por muito tempo após a cura da primoinfecção, se denomina Síndrome Pós-Covid (Bragatto, et al., 2021). Por fim, complicações neuropsiquiátricas relacionadas à doença se mostraram muito comuns, como ansiedade, depressão, transtorno de estresse traumático, transtorno obsessivo-compulsivo e insônia, as quais impactam diretamente na qualidade de vida dos pacientes (Mazza, et al., 2020).

3.6 Vacinas

De acordo com o Our World in Data, aproximadamente 66.5% da população mundial está vacinada com, pelo menos, uma dose da vacina contra a COVID-19, sendo aplicadas 4 milhões de doses por dia no mundo (Ritchie, et al, 2020).As vacinas contra a COVID-19, independentemente de sua forma de apresentação e tecnologia, vêm se mostrando efetivas e seguras contra o vírus (Oliveira, et al, 2022). Elas estão sendo desenvolvidas por meio de diferentes tecnologias, como a partir de genes da glicoproteína Spike, de vírus inativado e por meio de vetores virais (Oliveira, et al, 2022).

Uma das vacinas pioneiras contra o vírus é a CoronaVac®, produzida a partir do vírus inativo reforçado com o adjuvante

hidróxido de alumínio (Teixeira, 2021). A taxa de soroconversão é de 100%, com redução da reatividade após 6 meses da segunda dose, o que indica uma necessidade da terceira dose (Gouvea, et al, 2022). Sua eficácia após a 2ª dose (com intervalo de 21 dias entre as doses) gira em torno de 63% para infecções sintomáticas e de 100% para casos graves e redução de 100% das hospitalizações após 14 dias da última aplicação (Teixeira, 2021).

Outra vacina utilizada no Brasil é a Pfizer®, feita a partir da tecnologia utilizando mRNA (RNA mensageiro) modificado com nucleotídeo que codifica a proteína Spike do vírus (Oliveira, et al, 2022). Está sendo utilizada em 2 doses, com intervalo entre 3 a 12 semanas entre elas e, como é feita a partir de um produto sintético, é produzida em maior escala (Bee, et al, 2022). Apresenta uma alta eficácia, de aproximadamente 95% após 7 dias da segunda dose (Vilela Filho, et al, 2022).

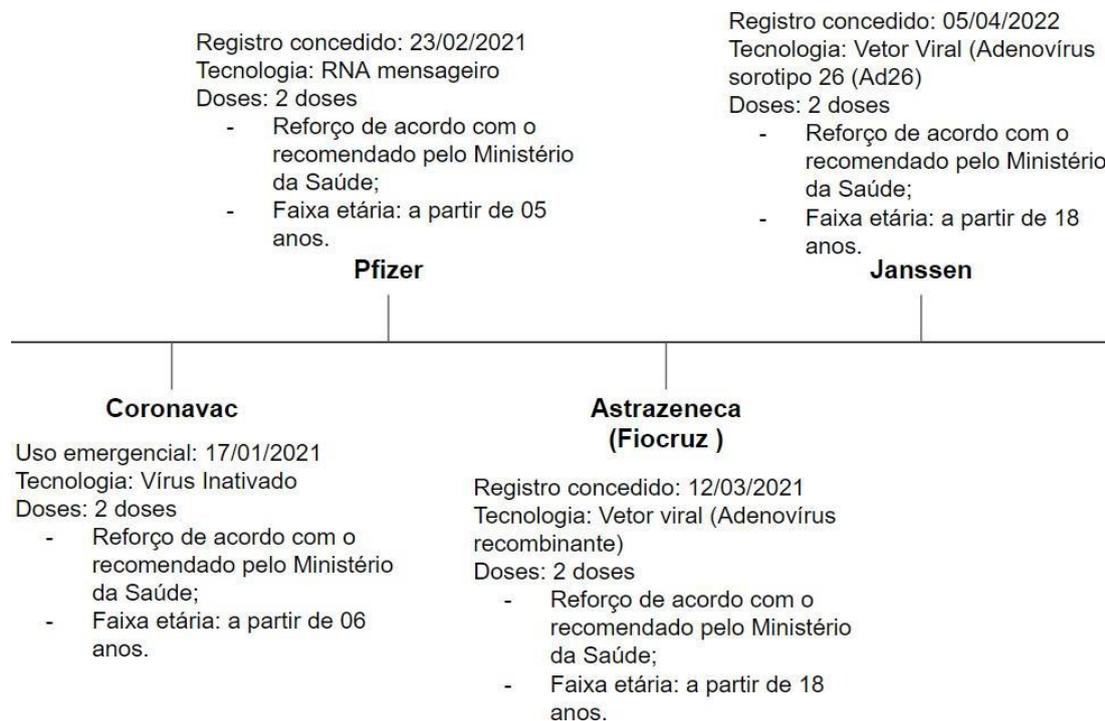
A vacina da covid Oxorfd-AstraZeneca®, tem como vetor o adenovírus recombinante de chimpanzé, denominada ChAdOx nCoV-19, está foi uma das primeiras a serem testadas em questão de eficácia, no qual, o intervalo entre as duas doses iniciais foi condicionado a 28 dias (Knoll & Wonodi, 2021). No Brasil, foi aplicada primariamente na cidade de São Paulo, apresentando eficácia de aproximadamente 81% após 12 semanas da segunda aplicação (Campos, et al., 2021). Em relação a algumas variantes ela também apresentou eficácia, como por exemplo da variante Gamma, de modo que foi eficaz em torno de 61% contra as mortes com apenas uma dose e 93% para aqueles que tomaram a segunda dose (Hitchings, et al., 2021)

Além disso, a empresa Johnson & Johnson® desenvolveu a vacina Ad26.COV2.S, mais conhecida por Janssen, ela também faz a utilização de um adenovírus não ativo recombinante, de forma que o gene inserido produz a proteína Spike do SARS-CoV-2 (Vilela Filho, et al., 2022). De modo geral, independente de idade e sexo, a eficácia foi de aproximadamente 67% após 14 dias da aplicação (Oliveira, et al., 2021). Ela se apresentou de maneira diferente das demais de maneira inicial por ser aplicada em dose única, a sua efetividade para casos graves foi de 76% depois de 14 dias da aplicação e subindo para 85% após 28 dias (Bee, et al., 2022).

Em relação a aprovação no Brasil para utilização, temos que a AstraZeneca®, do instituto Serum, teve sua aprovação emergencial no dia 17 de janeiro de 2021, mesma data da Sinovac Butantan®. Ainda, a AstraZeneca®, Fiocruz, obteve registro definitivo no dia 12 de março de 2021, outra nesse registro foi a Pfizer, 23 de fevereiro de 2021, além da Janssen dia 05 de abril de 2021 (Brasil, 2022). Todas com administração via intramuscular no braço, apresentando efeitos adversos variados, no qual todas apresentam dores leves no local de aplicação e cefaleia, até dores nas articulações e musculares no caso da AstraZeneca® (Bee, et al., 2022).

Em suma, pode-se notar que mesmo com a chegada das vacinas o número de casos se manteve por algum tempo, visto que as medidas não farmacológicas como uso de máscaras começaram a ser menos utilizadas, além do tempo de efetivação das segundas doses (Maciel, et al., 2022). No entanto, ao completar o esquema vacinal, foi possível observar que quadros clínicos graves diminuíram, salvo em algumas condições específicas como em gestantes e em crianças (Vilela Filho, et al., 2022). Mas, mesmo assim, se mostraram eficazes, com poucos efeitos colaterais e confiáveis, na população geral e reduzindo o número de óbitos entre os idosos (Bee, et al., 2022).

Figura 3 - Cronologia da autorização de uso das vacinas pela Anvisa.



Linha do tempo relacionando as primeiras vacinas que foram disponibilizadas no Brasil, bem como especificação de como cada uma teve sua aprovação e esquema vacinal inicial. Fonte: Autores (2022).

4. Conclusão

Com base na revisão da literatura atual, foi observado o processo fisiopatológico desencadeado pelo vírus ao adentrar no hospedeiro. Após a infecção por meio dos receptores ECA2, ocorre a ativação do sistema imunológico do indivíduo infectado, levando à liberação da tempestade de citocinas, responsável pela maior gravidade da doença. A partir disso, foi visto lesões em órgãos-alvo causados por ela, o que levou a uma grande morbimortalidade. Além do mais, percebeu-se que diferentes variantes do vírus se manifestaram clinicamente de maneiras distintas, tanto nos sinais e sintomas quanto no prognóstico. Por fim, a partir de estudos mundiais, foram desenvolvidas vacinas por meio de diferentes tecnologias, para o controle da doença e redução da mortalidade causada pelo vírus do SARS-CoV-2, visto que, até então, estas estão sendo eficazes na retenção da pandemia.

Para trabalhos futuros, recomendamos que sejam aprofundadas as vacinas em suas fases de estudo, além da fisiopatologia e maneiras de interferir na tempestade de citocinas e nos mecanismos que são causadores da maior comorbidade e mortalidade pelo vírus. Também sugerimos que sejam estudados novos medicamentos que auxiliem a prevenir complicações e sequelas da doença.

Referências

- Accorsi, D. X., *et al* (2020). COVID-19 e o Sistema Nervoso Central. *Ulakes Journal Med*, 81-87.
- Almeida, J. O. de, *et al* (2020). COVID-19: Fisiopatologia e Alvos para Intervenção Terapêutica. *Revista Virtual de Química*, 12(6), 1-34.
- Alzahrani, A. S., *et al* (2021). The Impact of COVID-19 Viral Infection on the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis. *Endocrine Practice*, 27(2), 83-89.
- Amruta, N., *et al* (2020). SARS-CoV-2 mediated neuroinflammation and the impact of COVID-19 in neurological disorders. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 58, 1-15.
- Bee, G. R., *et al* (2022). Vacinas contra COVID-19 disponíveis no Brasil / Vaccines against COVID-19 available in Brazil. *Brazilian Journal Of Development*, 8(1), 6246-6263.
- Bhaskar, S., *et al* (2020). Cytokine Storm in COVID-19—Immunopathological Mechanisms, Clinical Considerations, and Therapeutic Approaches: the

reprogram consortium position paper. *Frontiers In Immunology*, 11, 1-16.

Bonjorno, L. P., *et al* (2020). Imunopatologia induzida por COVID-19: avaliação da resposta imune inata e adaptativa. *Revista Paulista de Reumatologia*, 19(3), 6-11.

Boopathi, S., Poma, A. B., & Kolandaivel, P. (2020). Novel 2019 coronavirus structure, mechanism of action, antiviral drug promises and rule out against its treatment. *Journal Of Biomolecular Structure And Dynamics*, 1-10.

Bragatto, M. G., *et al* (2021). Estudo das sequelas neuroanômicas associadas à Síndrome Pós-COVID-19. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, 13(12), 1-7.

Brasil. (2023). Vacinas – Covid-19. <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/paf/coronavirus/vacinas>. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa.

Brito, S. B. P., & Takenami, I. (2020). Immunopathological mechanisms involved in SARS-CoV-2 infection. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, 56, 1-10.

Campos, K. R., Sacchi, C. T., Abbud, A., & Caterino-de-Araujo, A. (2021). SARS-CoV-2 variants in severely symptomatic and deceased persons who had been vaccinated against COVID-19 in São Paulo, Brazil. *Revista Panamericana de Salud Pública*, 45, 1-5.

Carmo, A. C. Silva do (2021) Atuação Fisioterapêutica Nas Alterações Neurológicas Causadas Pela Covid-19: um estudo com ênfase na Síndrome de Guillain-Barré. Monografia (Especialização) - Curso de Fisioterapia, Centro Universitário Ages, Paripiranga.

Coelho-Filho, O. R., Pinto, I. M., & Vieira, M. L. C. (2020). Imagem Cardiovascular Na Covid-19. *Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo*, 30(4), 490-497.

Conti, P., *et al* (2021), The British variant of the new coronavirus-19 (Sars-Cov-2) should not create a vaccine problem. *Journal Of Biological Regulators And Homeostatic Agents*, 35(1), 1-4.

Cordeiro, A. M., de Oliveira, G. M., Rentería, J. M., & Guimarães, C. A. (2007). Revisão sistemática: uma revisão narrativa. *Ver. Col. Bras. Cir.* 34 (6). <https://doi.org/10.1590/S0100-69912007000600012>.

Coronavirus World Map: Tracking the Global Outbreak. *The New York Times*, 2022. <https://www.nytimes.com/interactive/2021/world/covid-cases.html>.

Dhama, K., Khan, S., Tiwari, R., Sircar, S., Bhat, S., Malik, Y. S., Singh, K. P., Chaicumpa, W., Bonilla-Aldana, D. K., & Rodriguez-Morales, A. (2020). Coronavirus Disease 2019–COVID-19. *Clinical Microbiology Reviews*, 33(4), 1-48.

Dhawan, M., Priyanka, & Choudhary, O. P. (2022). Omicron SARS-CoV-2 variant: reasons of emergence and lessons learnt. *International Journal Of Surgery*, 97, 106198-106199.

Dias, V. M. de C. H., *et al* (2020). Testes Sorológicos para COVID-19: Interpretação e Aplicações Práticas. *Journal Of Infection Control*, 90-101.

Ejaz, H., Alsrhani, A., Zafar, A., Javed, H., Junaid, K., Abdalla, A. E., Abosalif, K. O.A., Ahmed, Z., & Younas, S. (2020) COVID-19 and comorbidities: deleterious impact on infected patients. *Journal Of Infection And Public Health*, 13(12), 1833-1839.

Elkind, M. S. V., Cucchiara, B. L., & Korolnik, I. J. (2022). COVID-19: Neurologic complications and management of neurologic conditions. https://www.uptodate.com/contents/covid-19-neurologic-complications-and-management-of-neurologic-conditions?search=memory%20and%20Coronavirus%20infection&source=search_result&selectedTitle=4~150&usage_type=default&display_rank=4#H3110767570.

Enguix, D. M., *et al* (2021). PCR para COVID-19 positiva, luego negativa y otra vez positiva ¿Reinfección a los 55 días? *Medicina de Familia. Semergen*, 47(3), 207-208.

Freitas, A. R. R., *et al* (2021). A emergência da nova variante P.1 do SARS-CoV-2 no Amazonas (Brasil) foi temporalmente associada a uma mudança no perfil da mortalidade devido a COVID-19, segundo sexo e idade. *SciELO Preprints*. <http://dx.doi.org/10.1590/scielopreprints.2030>.

Gouvea, M. da P. G., *et al* (2022). Reatividade Vacinal E Duração De Resposta Imune Da Coronavac E Astrazeneca Em Uma Coorte De Trabalhadores. *The Brazilian Journal Of Infectious Diseases*, 26, 101713.

Harapan, B. N., & Yoo, H. J. (2021). Neurological symptoms, manifestations, and complications associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease 19 (COVID-19). *Journal Of Neurology*, 268, 3059-3071.

Harrison, A. G., Lin, T., & Wang, P. (2020). Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis. *Trends In Immunology*, 41(12), 1100-1115. He, X., *et al* (2021). SARS-CoV-2 Omicron variant: characteristics and prevention. *Medcomm*, 2(4), 838-845.

Hemmer, C. J., Lobermann, M., & Reisinger, E. C. (2021). COVID-19: epidemiologie und mutationen. *Der Radiologe*, 61(10), 880-887.

Hitchings, M. D. T., Ranzani, O. T., Dorion, M., D'agostini, T. L., Paula, R. C. de, Paula, O. F. P. de, Vilela, E. F. de M., Torres, M. S. S., Oliveira, S. B. de, & Schulz, W. (2021) Effectiveness of ChAdOx1 vaccine in older adults during SARS-CoV-2 Gamma variant circulation in São Paulo. *Nature Communications*, 12(1), 1-8.

Hu, B., Huang, S., & Yin, L. (2020). The cytokine storm and COVID-19. *Journal Of Medical Virology*, 93, (1), 250-256.

Kempuraj, D., *et al* (2020). COVID-19, Mast Cells, Cytokine Storm, Psychological Stress, and Neuroinflammation. *The Neuroscientist*, 26(5-6), 402-414. Knoll, M. D., Wonodi, C. (2021). Oxford–AstraZeneca COVID-19 vaccine efficacy. *The Lancet*, 397(10269), 72-74.

Lauring, A. S., & Hodcroft, E. B. (2021). Genetic Variants of SARS-CoV-2—What Do They Mean? *Jama*, 325(6), 529.

- Leónromán, J., *et al* (2021). Glomerulosclerosis focal y segmentaria asociada a infección por COVID-19. *Nefrología*, 41(6), 706-708. Li, F. (2016). Structure, Function, and Evolution of Coronavirus Spike Proteins. *Annual Review Of Virology*, 3(1), 237-261.
- Li, Y., Zhou, W., Yang, L., & You, R. (2020). Physiological and pathological regulation of ACE2, the SARS-CoV-2 receptor. *Pharmacological Research*, 157, 104833.
- Lincoln, B., *et al* (2021). Variantes de atenção e/ou preocupação por sequenciamento genômico do COVID-19 no Brasil. **REVISA (Online)**. <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1354127>.
- Lisco, G., *et al* (2021). COVID-19 and the Endocrine System: a comprehensive review on the theme. *Journal Of Clinical Medicine*, 10(13), 2920.
- Maciel, E., Fernandez, M., Calife, K., Garrett, D., Domingues, C., Kerr, L., & Dalcolmo, M. (2022). A campanha de vacinação contra o SARS-CoV-2 no Brasil e a invisibilidade das evidências científicas. *Ciência & Saúde Coletiva*, 27(3), 951-956.
- Mazza, M. G., *et al* (2020). Anxiety and depression in COVID-19 survivors: role of inflammatory and clinical predictors. *Brain, Behavior, And Immunity*, 89, 594-600.
- Mittal, A., Manjunath, K., Ranjan, R. K., Kaushik, S., Kumar, S., & Verma, V. (2020). COVID-19 pandemic: insights into structure, function, and hACE2 receptor recognition by sars-cov-2. *Plos Pathogens*, 16(8), 1-19.
- Mohapatra, R. K., *et al* (2022). Omicron (B.1.1.529 variant of SARS-CoV-2); an emerging threat: current global scenario. *Journal Of Medical Virology*, 94(5), 1780-1783.
- Moona, A.A., *et al* (2021). Bangladesh reported delta variant of coronavirus among its citizen: actionable items to tackle the potential massive third wave. *Infection Prevention In Practice*, 3(3), 100159-100160.
- Fiocruz, Observatório Covid-19. <https://portal.fiocruz.br/observatorio-covid-19>.
- Oliveira, A. M., *et al* (2021). Mecanismo De Ação Das Vacinas Utilizadas Para A Covid-19 Atualmente Como Uso Emergencial No Brasil. *Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação*, 7(11), 1087-1106.
- Oliveira, L. N., *et al* (2022). Avaliação da eficácia e segurança das principais vacinas utilizadas contra COVID-19 no Brasil / Evaluation of the efficacy and safety of the main vaccines used against COVID-19 in Brazil. *Brazilian Journal Of Development*, 8(4), 31753-31767.
- Oliveira, R. de C. S., *et al* (2022). Desenvolvimento de vacinas contra a COVID-19: uma revisão de literatura / development of vaccines against covid-19. *Brazilian Journal Of Health Review*, 5(1), 3473-3492.
- Pal, R. (2020). COVID-19, hypothalamo-pituitary-adrenal axis and clinical implications. *Endocrine*, 68(2), 251-252.
- Pecly, I. M. D., *et al* (2021). A review of Covid-19 and acute kidney injury: from pathophysiology to clinical results. *Brazilian Journal Of Nephrology*, 43(4), 551-571.
- Pérez-Abeledo, M., & Moreno, J. C. S. (2021). Variantes de SARS-CoV-2, una historia todavía inacabada. *Vacunas*, 22(3), 173-179.
- Rehman, S. U., Shafique, L., Ihsan, A., & nLiu, Q. (2020) Evolutionary Trajectory for the Emergence of Novel Coronavirus SARS-CoV-2. *Pathogens*, 9(3), 240-252.
- Ritchie, H., *et al*. **Coronavirus Pandemic (COVID-19)**. <https://ourworldindata.org/covid-vaccinations>.
- Sales, P. H., Hery, S. K., & Besson, J. C. F. Aspectos fisiopatológicos envolvidos na sintomatologia da COVID-19 e suas consequências: uma revisão bibliográfica de literatura. *Research, Society and Development*, 11(13), e238111335441, 2022. <<https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/35441>>. Acesso em: 20/2/2023.
- Santos, A. A. R., Pula, K. K. O., Marasco, B. F. D., & Castilho, D. G. (2021) Diferentes aspectos da resposta imunológica na COVID-19. *Research, Society And Development*, 10(14), 1-8.
- Santos, C. A., *et al* (2021). SARS-CoV-2 genomic surveillance in Northeast Brazil: timing of emergence of the brazilian variant of concern p1. *Journal Of Travel Medicine*, 28(7), 1-3.
- Saraiva, B. S., & Vieira, T. dos S. (2021). Relato de experiência: nefropatia por covid-19 na residência de clínica médica / experience report. *Brazilian Journal Of Development*, 7(11), 103279-103289.
- Shiehzhadegan, S., *et al* (2021). Analysis of the Delta Variant B.1.617.2 COVID-19. *Clinics And Practice*, 11(4), 778-784.
- Silva, C. A., Freitas, A. F. S., Martins, B. B., Sá, E. de J., Silva, G. H. D. da, Barros, L. A. de O., Falcão, S. O., & Koike, B. del V. (2021). Imunopatogênese No Desenvolvimento Da Covid-19. *Revista Saúde & Ciência Online*, 9(1), 85-102.
- Silva, D. P., Santos, I. M. R., & Melo, V. dos S. (2020). Aspectos da infecção ocasionada pelo Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave 2 (SARS-CoV-2). *Brazilian Journal Of Health Review*, 3(2), 3763-3779.
- Stawicki, S. P., Papadimos, T. J., Soghoian, S., Nanayakkara, P., Singh, S., Miller, A., Saddikuti, V., Jayatilleke, A. U., Dubhashi, S. P., Firstenberg, M., Dutta, V., Chauhan, V., Sharma, P., Galwankar, S. C., Garg, M., Taylor, N., & Stawicki, S. P. (2020). COVID-19 blind spots: a consensus statement on the importance of competent political leadership and the need for public health cognizance. *Journal Of Global Infectious Diseases*, 12(4), 167-190.
- Sun, X., *et al* (2020). Cytokine storm intervention in the early stages of COVID-19 pneumonia. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 53, 38-42.

Teixeira, L. C. S. (2021). Comparação das vacinas Coronavac e Astrazeneca aprovadas para uso emergencial no Brasil. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) - Fundação Educacional Vale do São Francisco – FEVASF-MG. <http://repositorio.fevasf.edu.br/jspui/handle/FEVASF/65>

Tsatsakis, A., *et al* (2020). SARS-CoV-2 pathophysiology and its clinical implications: an integrative overview of the pharmacotherapeutic management of covid-19. *Food And Chemical Toxicology*, 146, 1-18.

Vieira, L. M. F., Emery, E., & Andriolo, A. (2020) COVID-19: laboratory diagnosis for clinicians. an updating article. *Sao Paulo Medical Journal*, 138(3), 259-266.

Vilela Filho, A. de S., Bianchetti, B. M., Peixer, C. M., Córdón, M. S., Rocha, M. de O. F., & Vasconcelos, V. C. R. (2022). Vacinas para Covid-19: uma revisão de literatura / covid-19 vaccines. *Brazilian Journal Of Development*, 8(1), 1880-1901.

Wang, J., Jiang, M., Chen, X., & Montaner, L. J. (2020). Cytokine storm and leukocyte changes in mild versus severe SARS-CoV-2 infection: review of 3939 covid :19 patients in china and emerging pathogenesis and therapy concepts. *Journal Of Leukocyte Biology*, 108(1), 17-41.

Whittaker, A., Anson, M., & Harky, A. (2020). Neurological Manifestations of COVID-19: a systematic review and current update. *Acta Neurologica Scandinavica*, 142(1), 14-22.

Zucman, N., *et al* (2021). Severe Reinfection With South African Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Variant 501Y.V2. *Clinical Infectious Diseases*, 73(10), 945-1946.