

RESPOSTA IMUNOLÓGICA DESREGULADA NA COVID-19 GRAVE: ENTRE A INFLAMAÇÃO E A IMUNOSSUPRESSÃO

DYSREGULATED IMMUNOLOGICAL RESPONSE IN SEVERE COVID-19: BETWEEN INFLAMMATION AND IMMUNOSUPPRESSION

Dalleska Juliana Moreira Oliveira¹, Lorena Ferreira Silva¹, Polyana de Paula Martins¹, Sabrynna Brito Oliveira².

Recebido: 09 de Setembro 2025 / Revisado: 15 de Setembro 2025 / Aceito: 01 de Outubro 2025.

RESUMO: A COVID-19, provocada pelo vírus SARS-CoV-2, manifesta-se clinicamente de maneira heterogênea, variando de casos assintomáticos, leves e até quadros severos com risco de morte. A gravidade da infecção está fortemente associada a uma resposta imunológica desregulada. Inicialmente, observa-se uma inflamação exacerbada, caracterizada por uma intensa liberação de citocinas pró-inflamatórias, fenômeno conhecido como tempestade de citocinas que pode agravar o quadro clínico, seguido posteriormente, em muitos casos, pelo desenvolvimento de um estado de imunossupressão, que compromete a capacidade do organismo de combater o vírus. Esta revisão integrativa tem como objetivo reunir e analisar os principais achados científicos sobre os mecanismos imunológicos envolvidos nos casos graves de COVID-19. Serão abordadas as fases inflamatória e imunossupressora da doença, com ênfase nos mediadores imunológicos, como interleucinas e células imunes reguladoras. Além disso, serão discutidos os biomarcadores relevantes para o prognóstico clínico, como IL-6, PCR e dímero-D, que podem auxiliar na estratificação de risco e no monitoramento da resposta terapêutica. A revisão também contempla as implicações clínicas dessas alterações imunológicas, bem como as abordagens terapêuticas atuais que visam modular a resposta imune, como o uso de corticosteróides e imunomoduladores. Compreender esses mecanismos é fundamental para o desenvolvimento de estratégias eficazes de manejo da COVID-19 grave.

PALAVRAS-CHAVE: COVID-19; Resposta Imune; Inflamação; Imunossupressão; SARS-CoV-2.

ABSTRACT: Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), caused by the SARS-CoV-2 virus, manifests with a heterogeneous clinical spectrum, ranging from asymptomatic and mild cases to severe, life-threatening conditions. The severity of the infection is strongly associated with a dysregulated immune response. Initially, an exacerbated inflammatory phase is observed, characterized by an intense release of pro-inflammatory cytokines—a phenomenon known as a "cytokine storm"—which can worsen the clinical outcome. This is often followed by the development of an immunosuppressive state that compromises the body's ability to combat the virus. This integrative review aims to synthesize and analyze the main scientific findings on the immunological mechanisms involved in severe cases of COVID-19. The inflammatory and immunosuppressive phases of the disease will be addressed, with an emphasis on immunological mediators such as interleukins and regulatory immune cells. Furthermore, relevant biomarkers for clinical prognosis, such as IL-6, C-reactive protein (CRP), and D-dimer, are discussed for their role in risk stratification and monitoring therapeutic response. The review also covers the clinical implications of these immunological alterations, as well as current therapeutic approaches aimed at modulating the immune response, such as the use of corticosteroids and immunomodulators. Understanding these mechanisms is fundamental for the development of effective strategies for managing severe COVID-19.

KEYWORDS: COVID-19; Immune Response; Inflammation; Immunosuppression; SARS-CoV-2.

1 INTRODUÇÃO

A COVID-19 é uma doença infecciosa respiratória causada pelo coronavírus SARS-CoV-2. Os primeiros casos foram identificados em dezembro de 2019, na cidade de Wuhan, província de Hubei, na China, e notificados à Organização Mundial da Saúde (OMS). Tratava-

¹ Discente do curso de Biomedicina - Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais

² Docente do curso de Biomedicina - Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais

se de uma nova cepa de coronavírus até então não identificada em humanos, cuja rápida disseminação levou à declaração de pandemia em março de 2020.

Estima-se que cerca de 15% dos casos de COVID-19 evoluam para formas graves, frequentemente associadas à desregulação da resposta imunológica. Esse cenário contrasta com a maioria dos pacientes infectados, que apresentam manifestações leves ou moderadas, conforme dados do Ministério da Saúde (BRASIL, 2025).

Na COVID-19 grave, a inflamação descontrolada — caracterizada pela chamada tempestade de citocinas — causa danos teciduais significativos, principalmente nos pulmões. Paralelamente, observa-se um colapso da imunidade adaptativa, resultando em imunossupressão e maior suscetibilidade a infecções oportunistas e outras complicações pós-infecção (WANJARI *et al.*, 2023).

Diante da relevância desse fenômeno, esta revisão narrativa busca compreender, com base na literatura científica, como ocorre a desregulação da resposta imunológica na COVID-19 grave, seus mecanismos fisiopatológicos, o fenômeno conhecido como “tempestade de citocinas”, biomarcadores associados e abordagens terapêuticas atualmente propostas.

2 REVISÃO DE LITERATURA

A principal porta de entrada do SARS-CoV-2 é o trato respiratório superior, onde o epitélio nasal atua como primeiro ponto de contato entre o vírus e o sistema imune. Nesse local, respostas imunes precoces são ativadas para impedir a disseminação viral, incluindo a barreira mucosa, a ativação do sistema complemento, o recrutamento de células fagocíticas e apresentadoras de antígenos (APCs) e a produção de citocinas como IL-1, IL-6, IL-12 e TNF.

O SARS-CoV-2 utiliza a proteína Spike (S) para se ligar ao receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) em células humanas, especialmente nas vias respiratórias. Essa ligação permite a entrada do vírus na célula hospedeira, onde ocorre sua replicação e ativação da resposta imune inata (RAMASAMY *et al.*, 2022).

Inicialmente, a neutralização viral pode ocorrer por anticorpos IgA, presentes no epitélio da mucosa, que impedem a ligação do vírus a novas células epiteliais. Entretanto, nos casos graves, a infecção é marcada por resposta inflamatória exacerbada, caracterizada pela tempestade de citocinas, com aumento expressivo de mediadores pró-inflamatórios que desestabilizam a homeostase do hospedeiro (MÜLLER; SCHULTZE, 2023).

Essas moléculas interagem de forma desordenada, estimulando ou inibindo a inflamação, resultando em danos sistêmicos como Síndrome do Desconforto Respiratório

Agudo (SDRA) e falência múltipla de órgãos, o que caracteriza os quadros mais graves da doença (GHAFFARPOUR *et al.*, 2025). O sistema imune inato desempenha papel essencial nas fases iniciais da infecção, orquestrando a ativação do sistema imune adaptativo por meio de diversos mecanismos integrados (RAMASAMY *et al.*, 2022).

Nos casos críticos, monócitos, macrófagos e neutrófilos são intensamente ativados, liberando altas concentrações de citocinas inflamatórias, como IL-6, IL-1 β e TNF- α (MERAD; MARTINEZ, 2020). A IL-6 destaca-se por sua ação multifuncional, contribuindo tanto para respostas pró-inflamatórias quanto regulatórias, e se correlaciona diretamente com a gravidade da doença (GHAFFARPOUR *et al.*, 2025).

A resposta imune adaptativa envolve linfócitos B, que, ao serem ativados, diferenciam-se em plasmócitos e produzem anticorpos específicos contra os antígenos virais. Na COVID-19, as principais imunoglobulinas detectadas são IgM, IgA e IgG. A IgM surge nos estágios iniciais, enquanto a IgG é responsável pela memória imunológica e proteção contra reinfecções (RAMASAMY *et al.*, 2022).

Com o avanço da infecção, ocorre uma transição na resposta humoral, em que os níveis de IgM e IgA declinam após algumas semanas, e a IgG pode persistir por meses. A duração dessa resposta varia conforme a gravidade clínica, sendo geralmente mais duradoura em pacientes com quadros moderados a graves (PHETSOUPHANH *et al.*, 2024).

Entretanto, estudos recentes indicam que a ativação excessiva dos monócitos por anticorpos pode induzir a formação de inflamassomas e a piroptose, um tipo de morte celular inflamatória que agrava o dano tecidual (JUNQUEIRA *et al.*, 2022). Esse mecanismo, embora faça parte da defesa do hospedeiro, pode contribuir para a inflamação exacerbada observada na COVID-19 grave.

Nos estágios avançados da infecção, o sistema imunológico adaptativo também pode sofrer colapso. Observa-se redução acentuada dos linfócitos (linfopenia) e exaustão funcional dessas células, que passam a expressar moléculas inibitórias e perdem sua capacidade antiviral. Esse processo está associado à inflamação persistente e à morte celular generalizada (CIDADE *et al.*, 2024).

De acordo com Cidade *et al.* (2024), pacientes com linfopenia apresentam formas mais graves da doença, exigindo suporte intensivo com ventilação mecânica e uso de vasopressores, além de apresentarem risco de mortalidade cerca de 11% maior. Esses achados reforçam a necessidade de novos estudos que esclareçam como a deficiência linfocitária compromete o sistema imunológico e predispõe a sequelas e infecções secundárias.

É importante destacar que a gravidade da COVID-19 também está associada a fatores individuais, como condições pré-existentes e idade. Para Boechat *et al.* (2021), a infecção pode ser mais grave em pacientes com doenças cardiovasculares, hipertensão e obesidade, e o risco de mortalidade é até 23 vezes maior em indivíduos acima de 65 anos. Assim, além da desregulação imunológica, fatores metabólicos e demográficos contribuem para a gravidade e os desfechos clínicos desfavoráveis.

3 MÉTODO DA PESQUISA

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura, voltada à síntese e análise crítica de estudos que abordam os mecanismos imunológicos da COVID-19. Esse tipo de revisão permite integrar diferentes tipos de publicações e interpretações, proporcionando uma visão ampla e contextualizada sobre o tema.

A busca foi realizada nas bases de dados PubMed, SciELO e Google Acadêmico, além de fontes institucionais como o Ministério da Saúde e a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS). Foram utilizados os descritores “COVID-19”, “resposta imune”, “inflamação”, “imunossupressão” e “SARS-CoV-2”, combinados por meio dos operadores booleanos AND e OR.

Foram incluídos artigos originais, revisões e relatos de caso publicados entre 2020 e 2025, em português ou inglês, que abordassem diretamente os mecanismos imunológicos e inflamatórios da COVID-19, com ênfase nas formas graves da doença. Foram excluídos materiais duplicados, textos sem acesso completo, publicações opinativas e estudos sem relação direta com a resposta imune à infecção.

Ao todo, foram identificadas 40 publicações, das quais 26 foram selecionadas após leitura crítica e análise de relevância, compondo a base teórica desta revisão.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Durante a fase inicial de investigação e levantamento bibliográfico, constatou-se a importância de compreender não apenas os mecanismos de desregulação da resposta imunológica na COVID-19 grave, mas também os processos fisiopatológicos que sustentam esse desequilíbrio. Ao todo, 40 artigos científicos foram analisados, dos quais 26 foram selecionados após triagem criteriosa, compondo o corpus final desta revisão integrativa, elaborado com o propósito de responder aos questionamentos propostos.

Para organizar os achados e estruturar a discussão, o conteúdo foi dividido em quatro subtópicos principais: Dinâmica da Resposta Imunológica na COVID-19 Grave, Papel das Citocinas e Biomarcadores na Progressão da Doença, Evidências de Desregulação Imunológica no Contexto Brasileiro e Implicações Terapêuticas e Desafios Clínicos.

O primeiro subtópico analisa as fases da resposta imunológica desregulada e sua relação com o estado de imunossupressão observado nos casos graves. Em seguida, discute-se o papel das citocinas e dos biomarcadores no agravamento do quadro clínico. O terceiro aborda as evidências brasileiras que corroboram os achados internacionais, e o último apresenta as estratégias terapêuticas e os desafios clínicos decorrentes dessa disfunção imunológica.

4.1 Dinâmica da resposta imunológica na COVID-19 grave: da inflamação à imunossupressão

A resposta imunológica desregulada representa um dos maiores desafios no manejo clínico da COVID-19. Os pacientes com quadros críticos evoluem por uma trajetória imunológica complexa, caracterizada por duas fases interligadas: a inflamação exacerbada inicial e a imunossupressão subsequente.

Na fase inflamatória, observa-se uma elevação acentuada de citocinas pró-inflamatórias, inicialmente voltadas à eliminação viral. Contudo, o descontrole desse processo leva a danos teciduais, principalmente nos pulmões, contribuindo para o desenvolvimento da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) e falência de múltiplos órgãos (Walter *et al.*, 2022).

Na sequência, muitos pacientes progridem para um estado de imunossupressão profunda, com redução da expressão de HLA-DR em monócitos, diminuição da capacidade de apresentação de antígenos e maior suscetibilidade a infecções secundárias (Walter *et al.*, 2022). Essa condição pode persistir após a fase aguda, favorecendo complicações como sepse hospitalar e síndromes pós-COVID.

Estudos brasileiros reforçam que esse desequilíbrio imunológico é determinante da gravidade da infecção. Pesquisas como as de Walter *et al.* (2022) e da Agência FAPESP (2021) mostraram padrões semelhantes aos relatados internacionalmente, com elevação de IL-6, IL-8 e IL-10 e alterações na relação neutrófilo-linfócito (RNL). O monitoramento desses biomarcadores é essencial para orientar condutas terapêuticas e reduzir o risco de mortalidade (Lourenço *et al.*, 2022; Brasil, 2020).

Compreender a resposta imunológica desregulada vai além da simples observação do processo inflamatório: trata-se de reconhecer o impacto sistêmico da infecção e a necessidade

de intervenções individualizadas, baseadas no perfil imunológico de cada paciente. Durante a tentativa de conter o vírus, o organismo libera citocinas que ativam o sistema imunológico; entretanto, na COVID-19 grave, esse mecanismo se torna descontrolado, culminando na tempestade de citocinas, responsável pelo agravamento clínico (Merad; Martinez, 2020; Walter *et al.*, 2022).

Entre as principais citocinas envolvidas, a IL-6 apresenta elevações significativas associadas ao risco de insuficiência respiratória, necessidade de UTI e mortalidade aumentada. Já a TNF- α contribui para danos endoteliais e formação de trombos, fenômenos frequentes nos casos mais severos (Tay *et al.*, 2020). Em contrapartida, a IL-10, de natureza anti-inflamatória, atua como mecanismo compensatório, tentando conter a inflamação exagerada. Contudo, níveis persistentemente elevados podem indicar instalação de imunossupressão, com falha na resposta imunológica (Muller; Schultze, 2023).

A Relação Neutrófilo-Linfócito (RNL) é outro marcador relevante. Valores elevados refletem aumento de neutrófilos e redução de linfócitos, indicando desregulação imunológica e associação direta com maior risco de UTI e ventilação mecânica (Walter *et al.*, 2022).

A chamada tempestade de citocinas configura-se como marco fisiopatológico da COVID-19 grave, caracterizada pela liberação descontrolada de IL-6, IL-8, TNF- α e IL-10, promovendo inflamação sistêmica e falência de múltiplos órgãos (Tay *et al.*, 2020). Estudos recentes (Montazersaheb *et al.*, 2022) destacam que níveis elevados de IL-6 e RNL correlacionam-se diretamente à mortalidade. A produção maciça de IL-6 por macrófagos induz disfunção endotelial e hipercoagulação, instaurando um ciclo inflamatório vicioso e autossustentado.

De forma complementar, Ghaffarpour *et al.* (2025) evidenciam o papel da IL-8 no recrutamento de neutrófilos aos pulmões, cuja atividade excessiva gera espécies reativas de oxigênio, resultando na Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA). Essas moléculas atuam em momentos distintos do curso da infecção — IL-8 e TNF- α predominam nas fases iniciais, enquanto IL-6 se mantém elevada nas fases críticas, consolidando-se como biomarcador prognóstico relevante. O estudo desses mediadores é crucial para compreender a gravidade, prever desfechos e direcionar intervenções terapêuticas eficazes.

4.2 Papel das citocinas e biomarcadores na progressão e gravidade da doença

Na COVID-19 grave, o acompanhamento de alguns exames específicos, chamados de biomarcadores, se tornou essencial para entender como o sistema imunológico está reagindo.

Esses biomarcadores ajudam a prever se o quadro do paciente tende a evoluir bem ou se há risco de complicações, como insuficiência respiratória, trombose ou até falência múltipla de órgãos (HEROLD *ET AL*, 2020). O monitoramento desses biomarcadores não é apenas uma rotina laboratorial, mas uma estratégia fundamental no acompanhamento dos pacientes com COVID-19 grave.

Citocinas como IL-6, IL-8 e TNF- α mostram se há uma inflamação intensa em curso, indicando necessidade de intervenções para conter essa resposta, enquanto a IL-10 elevada sinaliza que, além da inflamação, o paciente pode estar entrando numa fase de imunossupressão, exigindo cuidados específicos. Complementarmente a estas, a citocina RNL alta serve como um alerta rápido e acessível de que o sistema imunológico está em desequilíbrio.

Pacientes que foram eventualmente internados na UTI apresentaram níveis séricos significativamente mais elevados de interleucina-6 (IL-6), proteína C reativa (PCR) e procalcitonina, sendo os preditores mais fortes de gravidade em pacientes hospitalizados com COVID-19 (HEROLD *ET AL*, 2020).

Esses dados, juntos, ajudam as equipes médicas a entenderem em que fase da doença determinado paciente se encontra e qual abordagem terapêutica será mais eficaz naquele momento, seja focando no controle da inflamação ou na proteção contra infecções secundárias.

4.3 Evidências de desregulação imunológica no contexto brasileiro

Pesquisas realizadas no Brasil têm contribuído para entender melhor como o sistema imunológico reage de forma desregulada nos casos graves de COVID-19. Esses estudos confirmam os padrões inflamatórios observados em outros países e mostram particularidades da resposta imune em pacientes brasileiros.

Em adultos hospitalizados, o estudo de Walter *et al.* (2022), da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), observou aumento das citocinas IL-6, IL-8 e IL-10, elevação da relação neutrófilo-linfócito (RNL) e redução da expressão de HLA-DR em monócitos. Esses achados indicam uma inflamação intensa seguida de imunossupressão, características marcantes da forma grave da doença.

De forma semelhante, o Jornal da USP (2022) divulgou que pesquisadores brasileiros identificaram um mecanismo que ajuda a explicar a piora dos quadros graves: a ativação descontrolada de monócitos e a formação de inflamassomas, estruturas que levam à piroptose (um tipo de morte celular inflamatória) e à liberação de citocinas como IL-1 β e IL-6, aumentando ainda mais o processo inflamatório.

O estudo multicêntrico Lymph-COVID (Cidade *et al.*, 2024) reforçou que a linfopenia, ou seja, a queda no número de linfócitos, está ligada à maior gravidade da infecção. Pacientes com esse quadro tiveram mais necessidade de internação em UTI e apresentaram um risco de morte cerca de 11% maior. Além disso, Boechat *et al.* (2021) destacaram que comorbidades como obesidade, hipertensão e doenças cardíacas estão associadas à intensificação da resposta inflamatória e à piora clínica da COVID-19.

Entre crianças e adolescentes, a Agência FAPESP (2021) mostrou que a maioria apresenta sintomas leves, mas uma parte desenvolve a Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica (SIM-P), marcada por inflamação generalizada que pode atingir o coração, rins e intestinos, levando, nos casos mais graves, a choque e falência de órgãos. Outra publicação da mesma agência relatou que autópsias de crianças brasileiras com COVID-19 revelaram inflamações intensas em vários órgãos e altos níveis de IL-6 e IL-10, semelhantes aos observados em adultos com a forma grave da doença. Isso mostra que, mesmo sendo mais rara, a resposta imunológica desregulada também pode ocorrer em crianças.

Segundo o Ministério da Saúde (2020), parâmetros como IL-6, IL-8, IL-10, RNL elevada e redução da expressão de HLA-DR são considerados biomarcadores importantes para o acompanhamento clínico e avaliação do risco de agravamento.

Em conjunto, os estudos brasileiros — Walter *et al.* (2022); Jornal da USP (2022); Cidade *et al.* (2024); Boechat *et al.* (2021); FAPESP (2021) e Ministério da Saúde (2020) — reforçam que, tanto em adultos quanto em crianças, a desregulação imunológica é um fator-chave para explicar a progressão da COVID-19 grave. Esses achados nacionais ajudam a compreender melhor os mecanismos imunológicos envolvidos e contribuem para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais direcionadas à realidade brasileira.

4.4 Implicações terapêuticas e desafios clínicos

O tratamento da COVID-19 grave envolve dois desafios principais: controlar a inflamação exagerada e evitar a imunossupressão que pode surgir após essa fase. Entender essas duas etapas da resposta imune é essencial para orientar as condutas clínicas e reduzir complicações e mortes.

Na fase inflamatória, ocorre a chamada tempestade de citocinas, que pode causar danos aos pulmões, insuficiência respiratória e até falência de múltiplos órgãos. Nessa etapa, o objetivo do tratamento é diminuir a inflamação sem inibir totalmente o sistema imunológico. A

terapia com corticosteroides tem se mostrado eficaz para reduzir a mortalidade, especialmente quando usada precocemente (LI *ET AL.*, 2021).

A dexametasona é o principal exemplo. De acordo com o Recovery Collaborative Group (2021), o uso de 6 mg por dia reduziu o risco de morte em pacientes com COVID-19 grave que precisavam de oxigênio ou ventilação mecânica. O estudo mostrou ainda que o tratamento ajudou a evitar a progressão para ventilação invasiva em alguns casos.

Além dos corticosteroides, alguns pacientes podem se beneficiar do uso de imunobiológicos, como o tocilizumabe e o sarilumabe, que bloqueiam o receptor da interleucina-6 (IL-6), e o anakinra, que bloqueia o receptor da interleucina-1 (IL-1). Esses medicamentos mostraram redução da mortalidade em pacientes com inflamação persistente e níveis elevados de marcadores como PCR e ferritina, mesmo após o uso de corticosteroides (KYRIAZOPOULOU *ET AL.*, 2021; LESCURE *ET AL.*, 2021; RECOVERY COLLABORATIVE GROUP, 2021).

Outros medicamentos, como os inibidores de JAK, ainda estão sendo estudados e, por enquanto, não fazem parte dos protocolos clínicos mais usados. No entanto, é importante destacar que, embora esses tratamentos sejam eficazes no controle da inflamação, o uso prolongado pode levar à imunossupressão, caracterizada por linfopenia, disfunção dos monócitos e redução da expressão de HLA-DR (MULLER; SCHULTZE, 2023; WALTER *ET AL.*, 2022).

Essa condição torna o organismo mais vulnerável a infecções secundárias, sepse hospitalar e até COVID longa. Por isso, o acompanhamento clínico deve incluir exames laboratoriais frequentes, com avaliação de linfócitos e neutrófilos, além de rastreamento precoce de infecções e suporte nutricional adequado, essencial para a recuperação do sistema imune (HEROLD *ET AL.*, 2020; BRASIL, 2020; BRANDÃO *ET AL.*, 2020).

O manejo ideal requer o trabalho de equipes multiprofissionais, com médicos, infectologistas, fisioterapeutas e nutricionistas, que atuem de forma integrada para reduzir complicações e melhorar o prognóstico. O sucesso terapêutico depende do equilíbrio entre o controle da inflamação e a preservação da resposta imune, com acompanhamento contínuo mesmo após a melhora clínica (SCHULTZE; ASCHER, 2021; PORTAL AFYA, 2022; WALTER *ET AL.*, 2022).

Em resumo, as implicações terapêuticas da resposta imunológica desregulada na COVID-19 grave envolvem estratégias que buscam modular a inflamação sem comprometer a defesa imunológica, garantindo um tratamento mais eficaz, seguro e adaptado ao perfil dos pacientes.

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A compreensão dos mecanismos que levam à desregulação da resposta imunológica na COVID-19 grave é essencial para aprimorar as abordagens clínicas e reduzir a mortalidade associada à doença. Esta revisão evidenciou que os casos graves são caracterizados por uma sequência complexa de eventos imunológicos, que se inicia com uma resposta inflamatória exacerbada — frequentemente marcada pela tempestade de citocinas — e evolui para um estado de imunossupressão profunda. Esses processos estão intimamente interligados e contribuem de maneira significativa para a piora do quadro clínico dos pacientes.

Apesar dos avanços no entendimento dessa dinâmica, ainda há lacunas importantes relacionadas aos mecanismos que regulam a transição entre inflamação e imunossupressão, bem como à eficácia e segurança do uso de imunobiológicos nessas condições. São necessárias novas pesquisas que permitam identificar perfis imunológicos específicos e definir intervenções terapêuticas mais direcionadas, capazes de modular adequadamente a resposta imune e melhorar o prognóstico dos pacientes.

A literatura analisada também revela a escassez de dados quantitativos e clínico-patológicos detalhados, especialmente no contexto brasileiro, onde a COVID-19 teve forte impacto epidemiológico. Estudos conduzidos no país podem oferecer uma compreensão mais ampla sobre as particularidades imunológicas e os efeitos da doença na população local, contribuindo para estratégias de manejo mais eficazes e contextualizadas.

Por fim, reforça-se que o enfrentamento da COVID-19 grave vai além do domínio técnico-científico. A humanização do cuidado deve estar presente em todas as etapas do tratamento, garantindo suporte não apenas físico, mas também psicológico aos pacientes, considerando os efeitos prolongados da doença sobre a saúde global e individual.

REFERÊNCIAS

AGÊNCIA FAPESP. Quando as crianças adoecem gravemente. Revista Pesquisa / FAPESP. Disponível em: <https://revistapesquisa.fapesp.br/quando-as-criancas-adoecem-gravemente/>

AGÊNCIA FAPESP. Ação direta do SARS-CoV-2 em vários órgãos pode causar reação imune exagerada em crianças. São Paulo: Agência FAPESP, 29 abr. 2021. Disponível em: <https://agencia.fapesp.br/acao-direta-do-sars-cov-2-em-varios-orgaos-pode-causar-reacao-imune-exagerada-em-criancas/35743/>.

ALZAMIL, Z. S.; *et al.* Thromboinflammatory biomarkers in COVID-19: systematic review and meta-analysis of 17,052 patients. *Thrombosis and Haemostasis*, v. 121, n. 1, p. 77–89, 2021. Disponível em: 10.1055/s-0040-1720978.

BRASIL. Ministério da Saúde. *Diretrizes para diagnóstico e tratamento da COVID-19: versão 2 – 8 de abril de 2020*. Brasília: Ministério da Saúde, 2020. Disponível em: https://rblh.fiocruz.br/sites/rblh.fiocruz.br/files/usuario/80/150_diretrizes_para_diagnostico_e_tratamento_da_covid-19_versao_2_-_06042020_0.pdf

BOECHAT, JL *et al.* The immune response to SARS-CoV-2 and COVID-19 immunopathology - Current perspectives. *Pulmonology*. 2021, Disponível em: 10.1016/j.pulmoe.2021.03.008.

CIDADE, JP *et al.* Advancing insights in critical COVID-19: unraveling lymphopenia through propensity score matching - Findings from the Multicenter LYMPH-COVID Study. *Crit Care Sci*. 2024 Sep 27;36:e20240236en. doi: 10.62675/2965-2774.20240236-en. PMID: 39356899; PMCID: PMC11463993.

GHAFFARPOUR, S. *et al.* Dinâmica dos perfis de citocinas em pacientes com COVID-19: uma análise longitudinal da gravidade e dos desfechos da doença. *Scientific Reports*, v. 15, p. 14209, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41598-025-98505-y>.

HEROLD, T.; JASCHINSKI, K.; MARCUS, B.; *et al.* Elevated levels of IL-6 and CRP predict the need for mechanical ventilation in COVID-19. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, v. 146, n. 1, p. 128–136.e4, 2020. Disponível em: 10.1016/j.jaci.2020.05.008.

JORNAL DA USP. *Descoberto novo mecanismo associado ao agravamento da COVID-19*. São Paulo: Universidade de São Paulo, 2022. Disponível em: <https://jornal.usp.br/ciencias/descoberto-novo-mecanismo-associado-ao-agravamento-da-covid-19/>

JUNQUEIRA, C. *et al.* FcγR-mediated SARS-CoV-2 infection of monocytes activates inflammasomes. *Nature*, v. 606, n. 7914, p. 576–584, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41586-022-04702-4>.

KALIL, A. C. *et al.* Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19. *The New England Journal of Medicine*, v. 384, n. 9, p. 795–807, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2031994>.

KYRIAZOPOULOU, E. *et al.* Early treatment of COVID-19 with anakinra guided by soluble urokinase plasminogen receptor plasma levels: a double-blind, randomized controlled phase 3 trial (SAVE-MORE). *Nature Medicine*, v. 27, p. 1752–1760, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01499-z>.

LESCURE, F. X. *et al.* Sarilumab in patients admitted to hospital with severe or critical COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Respiratory Medicine*, v. 9, n. 5, p. 522–532, 2021. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00099-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00099-0).

LI, Han; YAN, Bingdi; GAO, Rong; REN, Jin; YANG, Junling. Effectiveness of corticosteroids to treat severe COVID-19: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *International Immunopharmacology*, v. 100, p. 108121, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.108121>.

LOURENÇO, I. *et al.* Morte por COVID-19: o que a ciência sabe sobre os fatores de risco? Belo Horizonte: Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais, 2022. Disponível em: <https://coronavirus.saude.mg.gov.br/blog/80-morte-por-covid-19>. Acesso em: 15 jun. 2025.

LU, Qingqing; ZHU, Zhenhua; TAN, Chaochao; ZHOU, Hui; HU, Yan; SHEN, Ge; ZHU, Pan; YANG, Gang; XIE, Xiaobing. *Changes of serum IL-10, IL-1 β , IL-6, MCP-1, TNF- α , IP-10 and IL-4 in COVID-19 patients*. *International Journal of Clinical Practice*, [S.l.], v. 75, n. 7, e14462, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/ijcp.14462>.

MERAD, M.; MARTINEZ, F. O. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages. *Nature Reviews Immunology*, v. 20, p. 355-362, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0331-4>.

MULLER, S.; SCHULTZE, J. L. *Systems analysis of human innate immunity in COVID-19*. *Frontiers in Immunology*, v. 14, 2023. PMID: 37267758. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1180306. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10201327/>. Acesso em: 11 out. 2025.

MONTAZERSAHEB, S. *et al.* Infecção por COVID-19: uma visão geral sobre a tempestade de citocinas e intervenções relacionadas (2022). Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12985-022-01814-1>

PHETSOUPHANH, C. *et al.* Melhora da desregulação imunológica em indivíduos com COVID-19 prolongada 24 meses após a infecção por SARS-CoV-2 (2024). Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41467-024-47720-8>

RAMASAMY, R. Innate and Adaptive Immune Responses in the Upper Respiratory Tract and the Infectivity of SARS-CoV-2. *Viruses*, v. 14, n. 5, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/v14050933>.

RECOVERY COLLABORATIVE GROUP. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *The Lancet*, v. 397, n. 10285, p. 1637-1645, 2021. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00676-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00676-0).

RECOVERY Collaborative Group; Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, Staplin N, Brightling C, Ustianowski A, Elmahi E, Prudon B, Green C, Felton T, Chadwick D, Rege K, Fegan C, Chappell LC, Faust SN, Jaki T, Jeffery K, Montgomery A, Rowan K, Juszczak E, Baillie JK, Haynes R, Landray MJ. Dexamethasone in Hospitalized

Patients with Covid-19. *N Engl J Med* (2021). Disponível em: <https://doi.org/10.1056/nejmoa2021436>.

TAY, M. Z. *et al.* The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nature Reviews Immunology*, v. 20, p. 363–374, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0311-8>.

WALTER, Laura Otto; CARDOSO, Chandra Chiappin; SANTOS-PIRATH, Íris Mattos; COSTA, Heloísa Zorzi; GARTNER, Rafaela; WERLE, Isabel; MOHR, Eduarda Talita Bramorski; ROSA, Júlia Salvan da; FELISBERTO, Mariano; KRETZER, Iara Fabricia; MASUKAWA, Ivete Ioshiko; VANNY, Patrícia de Almeida; LUIZ, Magali Chaves; MORAES, Ana Carolina Rabello de; DALMARCO, Eduardo Monguilhott; SANTOS-SILVA, Maria Cláudia. *The relationship between peripheral immune response and disease severity in SARS-CoV-2-infected individuals: a cross-sectional study*. *Immunology*. Disponível em: 10.1111/imm.13457.

WANJARI, M. *et al.* Consequências pulmonares e extrapulmonares de longo prazo da COVID-19: uma revisão abrangente das evidências atuais e perspectivas futuras. *Narra J* (2023). Disponível em: <http://doi.org/10.52225/narra.v3i2.156>.