

RELAÇÃO ENTRE A INFECÇÃO PELO SARS-COV2 E A INFLAMAÇÃO ACENTUADA COMO UM FATOR AGRAVANTE NO COVID-19

RELATIONSHIP BETWEEN INFECTION THROUGH SARS-COV2 AND SHARP INFLAMMATION AS AN AGGRAVATING FACTOR IN COVID-19

KELVIN ALVES NAZARÉ¹, BRUNA TALIA FERREIRA RODRIGUES¹, JUNIA LARA MARTINS¹, LETÍCIA COELHO DUARTE¹, LAÍZA DUARTE ANÍCIO¹, LARYSSA LAGE NOBRE MARCIANO¹, ARYANE PRISCILA SOUZA DE OLIVEIRA², LORRAN MIRANDA ANDRADE DE FREITAS^{3*}

1. Acadêmicos de Graduação em Biomedicina da Faculdade ÚNICA de Ipatinga M.G; 2. Acadêmicos de Graduação em Farmácia da Faculdade ÚNICA de Ipatinga M.G; 3. Professor Doutor, Docente nas disciplinas de Hematologia Clínica, Bioquímica Básica e Bioquímica Clínica do curso de Biomedicina da Faculdade ÚNICA de Ipatinga M.G

* Rua Flávio Fraga França, 690, João XXIII, Muriaé, Minas Gerais, Brasil. CEP: 36883-217. lorranmiranda@hotmail.com

Recebido em 19/07/2021. Aceito para publicação em 16/08/2021

RESUMO

No fim de 2019, uma doença provocada pelo vírus SARS-COV2 foi notificada pela primeira vez em Wuhan, província de Hubei, na China. Com a rápida disseminação viral e conseqüente declaração do estado pandêmico, pesquisadores e instituições de todo o mundo uniram forças para o combate á pandemia do “novo coronavírus”. Os dados clínicos iniciais provenientes da China demonstraram ser uma pneumonia atípica, com dispnéia progressiva e tosse seca, entretanto, com o acometimento em grande escala da população mundial, percebeu-se que as complicações não se restringiam apenas ao sistema respiratório, mas que possuíam potencial atividade sistêmica. Neste sentido, têm se observado uma relação direta entre a gravidade da doença e a resposta inflamatória exacerbada. Diante deste contexto, este trabalho se propõe a realizar uma discussão através de uma revisão bibliográfica, sobre a interação entre o SARS COV2 e o sistema imune, abordando sobre o papel agravante da inflamação acentuada no COVID-19.

PALAVRAS-CHAVE: COVID-19, Inflamação, pneumonia.

ABSTRACT

In late 2019, a disease caused by the SARS-COV2 virus was first reported in Wuhan, Hubei Province, China. With the rapid viral spread and consequent declaration of a pandemic state, researchers and institutions from all over the world joined forces to fight the pandemic of the “new coronavirus”. Initial clinical data from China demonstrated that it is an atypical pneumonia, with progressive dyspnea and dry cough, however, with the large-scale involvement of the world population, it was noticed that the complications were not restricted to the respiratory system, but that they had potential systemic activity. In this sense, a direct relationship has been

observed between the severity of the disease and the exacerbated inflammatory response. Given this context, this work proposes to carry out a discussion, through a literature review, on the interaction between SARS COV2 and the immune system, addressing the aggravating role of severe inflammation in COVID-19.

KEYWORDS: COVID-19, inflammation, pneumonia.

1. INTRODUÇÃO

O coronavírus causador da Síndrome Respiratória Aguda Grave 2 (SARS-COV2) foi inicialmente identificado na cidade de Wuhan, província de Hubei na China, e notificado à Organização Mundial da Saúde (OMS) em 31 de dezembro de 2019¹. Em fevereiro de 2020, a OMS nomeou a doença provocada pelo “novo coronavírus” como COVID-19 (*CO*rona *VI*rus *DI*sease 2019)².

Desde então, os primeiros relatos de casos na China relataram um quadro de pneumonia, tosse seca e dispnéia progressiva. Entretanto, a maioria dos pacientes infectados apresentavam apenas sintomas leves ou moderados³, sendo a evolução mais grave do COVID-19 associada a doenças crônicas preexistentes, como disfunções cardiovasculares, pulmonares, diabetes e doença renal⁴.

O interesse em explorar e compreender os mecanismos fisiopatológicos do COVID-19 favoreceram uma rápida difusão científica acerca do tema, e estudos realizados em escala global contribuíram para a identificação da atividade viral sistêmica⁵.

Neste sentido, atualmente, se entende que os prejuízos advindos da infecção pelo SARS-COV2 não se restringem apenas ao sistema respiratório, e diversos estudos relatam alterações sistêmicas em pacientes acometidos pelo COVID-19. A exemplo disto, podemos citar os prejuízos da função renal⁶, alterações neurológicas⁷, hepáticas⁸ e na coagulação⁹.

Portanto, as lesões que formam o perfil das manifestações clínicas na infecção pelo SARS-COV2 possuem dois mecanismos principais: o primeiro são os efeitos originados da infecção celular direta pelo vírus e sua ação citotóxica, e o segundo, decorrente do processo inflamatório intenso¹⁰.

Atualmente, têm se observado uma relação significativa entre a gravidade da doença e marcadores pró-inflamatórios. A resposta inflamatória eficiente é aquela que permite uma evolução autolimitada e benigna da doença. Por outro lado, quando essa resposta se apresenta de forma exacerbada, o indivíduo tende a evoluir para uma piora do quadro clínico¹¹.

De tal modo, quando se discute sobre quais os fatores são responsáveis pela variável gama de manifestações clínicas entre os pacientes, sugere-se que a resposta inflamatória seja um fator relevante. Uma vez que o receptor alvo do SARS-COV2 possui uma ampla distribuição no organismo, a proliferação rápida do vírus, especialmente na fase inicial (sendo comum a linfopenia), pode evocar uma resposta inflamatória sistêmica¹².

Neste sentido, a resposta imune desregulada associada ao perfil de “tempestade de citocinas”, característica na infecção grave, possui grande impacto no acometimento sistêmico do organismo¹³. Diante deste contexto, este trabalho tem como objetivo realizar uma revisão bibliográfica sobre a interação entre o SARS-COV2 e o sistema imune, enfatizando o estímulo inflamatório intenso no agravamento da doença.

2. MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo é uma revisão de literatura referente à fisiopatologia das respostas inflamatórias na infecção sistêmica pelo SARS COV2, utilizando-se de artigos científicos dispostos nos bancos de dados Google Acadêmico, *SciELO*, *Lilacs*, *ScienceDirect* e *PubMed*. Foram selecionados artigos disponíveis online em texto completo, sendo utilizados somente documentos publicados entre os anos de 2017 e 2021. Os critérios de exclusão foram: artigos não relacionados com a temática e que não estivesse disponível online na íntegra. As palavras chaves utilizadas foram: SARS-COV2, COVID-19, inflamação, fisiopatologia e imunopatogenese. Foi realizada uma leitura analítica e seletiva dos artigos de acordo com o interesse e relevância para o estudo. Em seguida, os artigos foram agrupados por assunto, interpretados, discutidos e construída a apresentação da revisão da literatura.

3. DESENVOLVIMENTO

Biologia e Infecção pelo SARS-COV2

Do gênero *Betacoronavirus*, o SARS-COV2 possui o seu RNA de fita simples positiva, tornando-o mais propenso a mutações em seu genoma, além de facilitar a tradução do seu material genético após a adsorção celular¹⁰.

Sua semelhança morfológica à uma coroa (de onde

vem o nome *corona*), se dá através de suas proteínas estruturais que são características nesta espécie. Quatro proteínas estruturais dão forma ao vírus e encapsulam o seu material genético, sendo elas: a proteína Spike (S), responsável por se ligar ao receptor celular e realizar a fusão entre as membranas; a proteína Membrana (M) que associada à proteína Envelope (E) dão forma ao vírus, e a proteína Nucleocapsídeo (N) que se associa ao RNA viral formando o nucleocapsídeo¹⁴.

Além destas proteínas estruturais, que correspondem a um terço do material genético do SARS-COV2, o vírus também possui proteínas não estruturais que estão relacionadas à tradução do RNAm e replicação do material genético, sendo essenciais para a montagem e liberação de novos vírus após a entrada na célula hospedeira¹⁵.

A infecção pelo “novo coronavírus” se dá inicialmente pela ligação da proteína Spike (S) do SARS-COV2 ao receptor ECA2 (enzima conversora de angiotensina 2) nas células hospedeiras. Vale ressaltar ainda que a patogenicidade e o tropismo viral sofrem influência da distribuição tecidual destes receptores e das proteases clivadoras da proteína S. A distribuição destes receptores é variável de acordo com a idade, doenças preexistentes e a utilização de anti-hipertensivos¹⁶.

É importante compreendermos que a proteína S possui duas subunidades classificadas como S1 (subunidade 1) e S2 (subunidade 2). Ambas participam ativamente do tropismo viral, entretanto, requerem da participação de uma protease clivadora da proteína S. Este processo decorre por que na porção S1, temos a região mais antigênica do vírus, também chamada de RBD (Domínio de ligação ao receptor). Essa, portanto, é a região com maior afinidade pelo receptor e que irá se ligar à ECA2¹⁷.

A partir daí as proteases do hospedeiro desempenharão um papel crucial na adsorção celular: a clivagem. Basicamente, grande parte estudos relatam que a principal protease, porém não única, envolvida neste processo é a Serina Protease Transmembrana do tipo II (TMPRSS2)¹⁸.

A TMPRSS2 possui afinidade por resíduos de arginina dispostos na proteína S que formam a região de ativação e clivagem proteolítica inédita nesta espécie. Após a clivagem da proteína em S1 e S2, a porção S2 realizará seu papel na infecção: fundir a membrana viral com a membrana da célula hospedeira ou endossomal¹⁷.

A ligação entre o receptor e a porção S1 torna-o inativo, fato este que vem sendo estudado afim de averiguar o seu papel no agravamento do quadro clínico. No entanto, até o presente momento não há uma resposta consistente para esta hipótese.

Todavia, sabe-se que logo após a fusão das membranas, o RNA viral é liberado no interior da célula, e a partir daí uma série de eventos darão início ao processo de síntese de novos vírus, a começar pelo desencapsulamento do material genético viral¹⁹.

Deste modo, o RNA genômico é sujeito a tradução de duas grandes fitas de leitura aberta: ORF1a e ORF1b.

A tradução destas duas grandes fitas dará origem as poliproteínas pp1a e pp1ab, que serão processadas na pós tradução e co-tradução de proteínas não estruturais individuais (nsps)²⁰.

Estas proteínas não estruturais formam o complexo que participará da replicação e transcrição viral. Durante a replicação do RNA viral e transcrição de mRNA's subgenômicos (mRNA's de sg), é formado um ambiente microprotetor²¹.

Este complexo decorre através da biogênese de organelas de replicação viral, consistindo de vesículas de membrana dupla perinuclear características (DMVs), membranas convolutas (CMs) e pequenas esférulas de membrana dupla abertas (DMSs)²².

Após a tradução e origem das proteínas estruturais, estas são direcionadas ao retículo endoplasmático, e se movimentam através do compartimento intermediário ER-para-Golgi (ERGIC). Posteriormente, a interação com o RNA genômico viral encapsulado pela proteína N resultará em brotamento no lúmen dos compartimentos vesiculares secretores, onde os novos vírions serão secretados por exocitose da célula infectada²³. Todo este processo de tropismo viral, replicação e tradução do material genético serão ilustrados abaixo, na Figura 1.

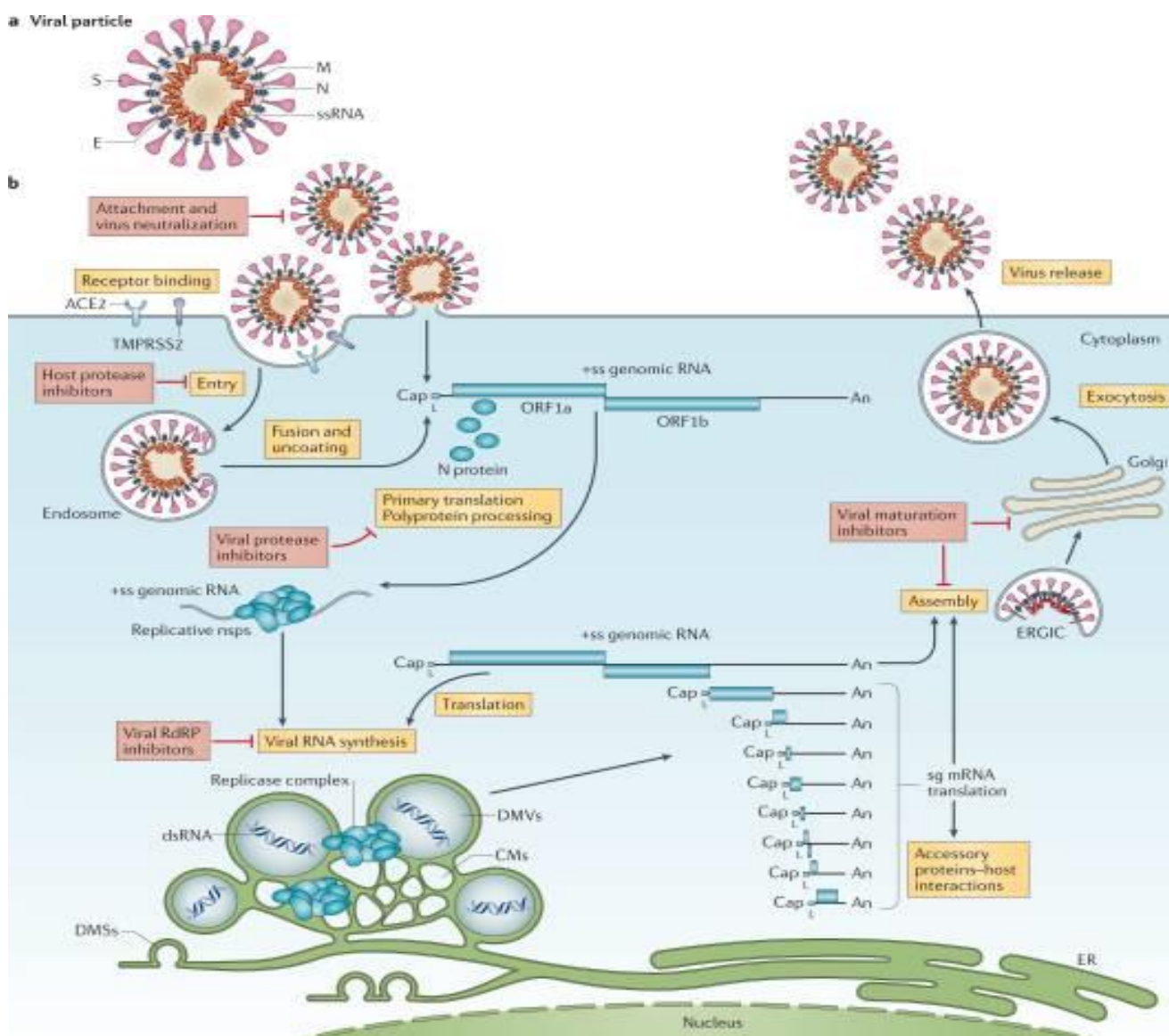


Figura 1. Ilustração do processo de tropismo viral, replicação e tradução do material genético. Fonte: V'kovski (2020)¹⁹

Resposta Imune ao SARS-COV2

Quando se discute sobre infecções, muito é abordado sobre a capacidade direta de lesão ou atividade citotóxica do microorganismo. Entretanto, apesar das disfunções provocadas pelo SARS-COV2 serem

conhecidas, outro fator tem sido largamente descrito como um biomarcador de gravidade da doença: a atividade inflamatória exacerbada²⁴.

Existem duas vertentes que devem ser analisadas quando se discute sobre a resposta do sistema imune: a primeira está relacionada à uma ação ineficaz devido a

supressão leucocitária, e a segunda, a sua resposta exacerbada. Sabe-se, portanto, que seja pela exacerbção ou pela supressão, ambas as respostas geralmente levam a um pior prognóstico²⁴.

De forma geral, após a infecção viral, o sistema imune inato é o responsável pela primeira linha de defesa do organismo, impedindo a replicação e disseminação viral, atuando de forma indispensável no controle da doença²⁵.

Geralmente, a lesão pulmonar tem início em um dos lobos, com rápida disseminação no parênquima pulmonar, podendo ocasionar uma inflamação intersticial grave^{26,27}.

A ativação dos linfócitos TCD4+ induz a atividade do fator estimulante de colônia de granulócitos e macrófagos (GM-CSF), culminando na alta liberação da interleucina 6 (IL-6), e consequente inflamação. Uma semelhança na alta expressão de citocinas pró inflamatórias entre o COVID-19 e a síndrome de ativação de macrófagos, especialmente pelo aumento nos níveis da IL-6 (interleucina 6), IL-7 (interleucina 7) e TNF α (fator de necrose tumoral alfa), sugere que a resposta inflamatória exacerbada pode ser induzida por um desequilíbrio no sistema fagocitário mononuclear²⁸.

Além disto, a ativação das respostas adaptativas pela imunidade inata objetiva eliminar a infecção através do estímulo à produção de anticorpos específicos (geralmente associados à proteína S). O conhecimento em relação à resposta imune específica ainda é pouco suficiente, mas considera-se que o reconhecimento acontece por meio de padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs), através de receptores que iniciarão a liberação de citocinas pró-inflamatórias²⁹.

Entretanto, ainda não se sabe ao certo como e qual a intensidade deste fator no acometimento da forma grave do COVID-19. Porém, diversos estudos vêm relatando sobre o papel crucial da inflamação na manifestação clínica sistêmica, sobretudo, em pacientes graves. De forma geral, uma inflamação localizada ocorre logo após a infecção das células epiteliais, com consequente dano tecidual, ativação do endotélio e desordenada liberação de citocinas pró inflamatórias^{30,31}.

O tecido endotelial participa ativamente da resposta à infecção através da liberação de quimiocinas responsáveis pela ativação e sinalização do sítio infectado, dando início à diapedese leucocitária¹⁰.

Basicamente, a doença apresenta três fases distintas: a primeira é a fase da replicação viral, que se dá quando o vírus se liga aos receptores ECA2 nas células do sistema respiratório, promovendo o início da infecção, podendo permanecer até o sétimo dia da doença; a segunda fase é no tecido pulmonar, e se caracteriza por fenômenos imunotrombóticos com presença de infiltrados pulmonares, febre alta, dispnéia e uma diversidade de reações inflamatórias que dão início do oitavo ao décimo segundo dia; e a terceira fase, caracterizada pela hiperinflamação resultante da tempestade de citocinas, corroborando para uma piora no quadro clínico com insuficiência respiratória, hipotensão, choque e tromboembolismo³².

O aumento na produção de citocinas pró-inflamatórias acontece entre o 7º e o 14º dia da infecção. Dentre as citocinas citadas, enfatiza-se o papel da IL-6, IL-10 (interleucina 10) e TNF α ³³.

Deste modo, alguns autores relatam ainda a presença de uma síndrome hemofagocítica secundária resultante da expansão de macrófagos que apresentem tal atividade, seja pelo aumento da IL-6, ou pela infecção de macrófagos alveolares, uma vez que possuem o receptor ECA2 e sua ativação pode provocar o início da síndrome³⁴.

Comumente relatada na COVID-19, a tempestade de citocinas se evidencia por provocar lesões pulmonares. De forma geral, o estímulo inflamatório intenso provoca danos às vias aéreas e células epiteliais pulmonares, ocasionando vasodilatação dos capilares e inflamação progressiva, que de forma conjunta, podem levar a morte pela síndrome do desconforto respiratório agudo (SRDA)³⁵.

Neste contexto, o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) tem sua importância na promoção do processo inflamatório³⁶.

Isto decorre quando o SARS-COV2 se liga ao receptor ECA2, tornando-o inativo e resultando no aumento dos níveis de angiotensina II na circulação. Uma vez que esta molécula atua estimulando a fosforilação da subunidade p65, consequentemente amplifica-se a expressão de citocinas pró-inflamatórias, tais como TNF α , IL-6 e IL-10. Além desta via, a ativação do receptor AT1 culmina na regulação de quinases pela angiotensina II, que tem como função a liberação de IL-1, IL12, TNF α e IL-10³⁶.

Uma diminuição na liberação de Interferon (INF) I também foi descrita na resposta ao SARS-COV2. Essa queda na produção de INF do tipo I favorece o aumento da carga viral, gerando uma exaustão de células T devido a sua hiperativação³⁴.

De tal modo, vale enfatizar ainda a importante atividade citotóxica dos linfócitos TCD8+ através da destruição de células infectadas, bem como a ação auxiliadora dos linfócitos TCD4+ na produção de anticorpos específicos pelas células B^{37,38}.

Entretanto, têm se observado uma queda na concentração de linfócitos TCD8+, TCD4+ e Natural Killer (NK) em pacientes graves, suscitando para a importância destas células no combate ao SARS-COV2³⁹.

A presença de linfócitos específicos nos pulmões de pacientes graves também foi descrita com uma redução de células T reguladoras (T reg) FOXP-3+CD4+, com predomínio de CD4+CD25+PD-1+⁴⁰.

Não obstante, pesquisas publicadas recentemente descrevem sobre os estágios da infecção, com um quadro inicial de linfopenia e moderada baixa na contagem de leucócitos. Em casos de redução da atividade dos Linfócitos B, pode haver um retardo na produção de anticorpos, debilitando a resposta humoral⁴¹.

Ainda neste contexto, a hipótese atualmente mais aceita para esta condição é a alta depleção dos linfócitos

B nos órgãos linfóides, geralmente decorrente do aumento na liberação de IL-6 por macrófagos. Além disto, a baixa contagem de linfócitos circulantes pode estar relacionada ao acúmulo de linfócitos sequestrados nos tecidos hiperinflamados, bem como a indução de apoptose nestas células⁴².

Já os anticorpos específicos contra o SARS-COV2 começam a ser detectados entre o 3º e o 5º dia. Se tratando da imunidade humoral, alguns resultados apresentados sugerem que uma maior concentração de IgA sérica voltada para a proteína S esteja relacionada a manifestação mais grave da doença, independente da idade^{43,44}.

Pacientes assintomáticos também apresentam menor concentração de IgG quando comparados com pacientes mais graves⁴⁴. A participação dos anticorpos específicos na resposta inflamatória ao SARS-COV2 ainda precisa ser melhor elucidada, assim como o papel dos anticorpos neutralizantes, uma vez que boa parte dos indivíduos apresentam baixa concentração de imunoglobulinas após a infecção⁴⁵.

Apesar da importância no bloqueio do epítipo da proteína S na neutralização do vírus, vale enfatizar ainda a capacidade que as proteínas N do MERS-CoV, SARS-CoV e SARS-COV2 têm de se ligar à MASP-2, uma serina protease que atua ativando o sistema complemento, culminando no agravamento da inflamação e lesão pulmonar. De tal modo, sugere-se que a neutralização mediada por anticorpos contra a proteína N pode apresentar efeitos inibitórios sobre mediadores de inflamação⁴⁶.

Além das citocinas pró inflamatórias já citadas, os linfócitos T de pacientes mais graves possuem uma maior expressão de moléculas ativadoras, tais como o Antígeno Leucocitário Humano Alelo DR (HLA-DR), CD69, perforina, CD45RO e Proteína 1 de Morte Celular Programada (PD-1)⁴².

Neste sentido, estudos *post mortem* demonstraram a importância da atividade inflamatória relatando a presença de infiltrados pulmonares de neutrófilos, macrófagos e células NK (*natural killer*) em pacientes mortos por COVID-19. Além disto, as lavagens broncoalveolares de pacientes mais graves também apresentaram níveis mais altos destas células, além da alta expressão de genes de fatores de ativação e migração, associado a altos níveis de citocinas pró-inflamatórias³³.

Demais estudos ainda revelam que pacientes internados em unidades de terapia intensiva possuem uma maior concentração de citocinas quando comparadas com pacientes mais estáveis. Ressalta-se ainda, que este padrão hiperinflamatório provocado pelo COVID-19 é semelhante às características da infecção pelo MERS-CoV e SARS-CoV⁴⁷.

A respeito disto, Brandão (2020)¹⁰ relata haver indícios de que as fases da COVID-19 não estão relacionadas necessariamente a atividade viral citotóxica, mas sim à intensidade da resposta imune. Complementa ainda que as fases II e III da doença (que apresentam desde queda da saturação até falência

respiratória) estão associadas à um aumento na expressão de fatores pró-inflamatórios.

Ademais, estudos *in vitro* apresentaram efeitos citopáticos e interrupção do batimento ciliar de células epiteliais infectadas pelo SARS-COV2. Após a adsorção viral por estas células, elas passam a produzir mediadores lesivos aos tecidos, além da alta ativação de neutrófilos. À medida que o vírus infecta novas células, ocorrem prejuízos da função metabólica e instabilidade no processo de hematose devido à falhas na integridade vascular, edema e/ou isquemia pulmonar por aumento da permeabilidade, disseminação da coagulação intravascular e insuficiência respiratória hipóxica^{27, 48, 49}.

Embora o pulmão seja considerado o tecido alvo do SARS-COV2, sua atividade sistêmica é expressamente associada à uma maior carga viral, com uma maior probabilidade no desenvolvimento de infarto do miocárdio e lesão renal aguda.

Portanto, a hipótese de que muitos dos danos severos e sistêmicos são ocasionados pela resposta inflamatória vêm sendo largamente descrita na literatura científica, assim como a supressão viral na fase I da doença se deve à resposta imune controlada. A resposta imune é de grande importância no combate ao vírus, mas é essencial a homeostasia para que haja uma efetividade contra o agente infeccioso, sem que haja danos secundários à infecção no organismo⁵⁰.

4. CONCLUSÃO

Diversos fatores podem ser determinantes na manifestação clínica do COVID-19. Diante do exposto, observa-se que a atividade sistêmica do vírus é largamente associada ao quadro de inflamação exacerbada, com acometimento múltiplo dos órgãos, contribuindo para um pior desfecho nestes indivíduos. Apesar dos esforços, afim de compreender a fisiopatologia do COVID-19, a alta complexidade da doença ainda não nos permite afirmar com total certeza como se dá esse mecanismo pró-inflamatório. Entretanto, verificou-se a importância do conhecimento sobre a imunopatogênese desta doença na elaboração e desenho racional de medidas terapêuticas, com o objetivo de minimizar os danos causados pela hiperinflamação largamente descrita nesta doença.

5. REFERÊNCIAS

- [1] Baptista AB, Fernandes LV. Covid-19, análise das estratégias de prevenção, cuidados e complicações sintomáticas. DESAFIOS - Revista Interdisciplinar Da Universidade Federal Do Tocantins. 2020. 7(3), 38-47.
- [2] Campos MR, Schramm JMA, Emmerick ICM, et al. Carga da doença da COVID-19 e de suas complicações agudas e crônicas: reflexões sobre a mensuração (DALY) e perspectivas no Sistema Único de Saúde. Cad Saúde pública. 2020. 36(11), e00148920.
- [3] Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. JAMA Intern Med. 2020. 180(7), 934-43.

- [4] Wang C, Xie J, Zhao L, *et al.* Alveolar macrophage dysfunction and cytokine storm in the pathogenesis of two severe COVID-19 patients. *EBioMedicine*. 2020. 57:102833.
- [5] Albuquerque LP, Silva RB, Araújo RMS. COVID-19: origem, patogênese em transmissão, aspectos clínicos e atuais estratégias terapêuticas. *Revista Prevenção de Infecção e Saúde*. 2020. 6:10432.
- [6] Matos ACG, Andrade TV, Noronha NCM, *et al.* Lesão renal aguda na COVID-19 e abordagem multiprofissional. *Research, Society and Development*. 2021. 10(3), e53310313436.
- [7] Whittaker A, Anson M, Harky A. manifestações neurológicas de COVID-19: uma revisão sistemática e atualização atual. *Acta Neurol Scand*. 2020. 142(1), 14-22.
- [8] Dandan TMS, Qing YMD. Complicações hepáticas de COVID-19 e seu tratamento. *Journal of medical virology*. 2020. 92(10), 1818-1824.
- [9] Zhang Y, Cao W, Jiang W, *et al.* Profile of natural anticoagulant, coagulant factor and anti-phospholipid antibody in critically ill COVID-19 patients. *Journal of thrombosis and thrombolysis*. 2020. 50(3), 580–586.
- [10] Brandão SCS, Godoi ETAM, Ramos JOX, *et al.* COVID-19 grave: entenda o papel da imunidade, do endotélio e da coagulação na prática clínica. *Jornal Vascular Brasileiro*. 2020. 19(1), 20200131.
- [11] Sordi LHS, Magalhães ISO, Casselhas DA, *et al.* O papel da imunidade inata na COVID-19. *Health Sciences Journal*. 2020. 10(3), 5-8.
- [12] Wang X, Gui J. Cell-mediated immunity to SARS-CoV-2. *Pediatr Investig*. 2020. 4(4):281-291.
- [13] Barjud MB. COVID 19, uma doença sistêmica. *Revista da FAESF*. 2020. 4(COVID 19), 4-10.
- [14] Harrison AG, Lin T, Wang P. Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis. *Trends Immunol*. 2020. ;41(12), 1100-1115.
- [15] Mohamadian M, Chiti H, Shoghli A, *et al.* COVID-19: Virology, biology and novel laboratory diagnosis. *J Gene Med*. 2021. 23(2), e3303.
- [16] Khadke S, Ahmed N, Ratts R, *et al.* Harnessing the immune system to overcome cytokine storm and reduce viral load in COVID-19: a review of the phases of illness and therapeutic agents. *Virol J*. 2020. 17, article 154.
- [17] Bordallo B, Bellas M, Cortez AF, *et al.* Severe COVID-19: what have we learned with the immunopathogenesis? *Adv Rheumatol*. 2020. 60, 50. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s42358-020-00151-7>.
- [18] Pillay TS. Gene of the month: the 2019-nCoV/SARS-CoV-2 novel coronavirus spike protein. *J Clin Pathol*. 2020. 73(7), 366-369.
- [19] V'kovski P, Kratzel A, Steiner S, *et al.* Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. *Nat Rev Microbiol*. 2020. 19(3), 155-170.
- [20] Gorbalenya AE, Enjuanes L, Ziebuhr J, *et al.* Nidovirales: evoluindo o maior genoma do vírus RNA. *Virus Res*. 2006. 117, 17-37.
- [21] Mestres PS. A biologia molecular dos coronavírus. *Adv. Virus Res*. 2006. 65, 193-292.
- [22] Knoops K, Kikkert M, Worm SHEVD, *et al.* SARS-coronavirus é suportada por uma rede reticulovesicular de tiquellum endoplasmático modificado. *PLoS Biol*. 2008. 6: e226.
- [23] V'kovski P, Gerber M, Kelly J, *et al.* Determination of host proteins composing the microenvironment of coronavirus replicase complexes by proximity-labeling. *ELife*. 2019. 8:e42037.
- [24] Sordi LHS, Magalhães ISO, Casselhas DA, *et al.* O papel da imunidade inata na COVID-19. *Health Sciences Journal*. 2020. 10(3), 5-8.
- [25] Dias VMCH, Carneiro M, Michelin L, *et al.* Testes Sorológicos para COVID-19: Interpretação e Aplicações Práticas. *Journal of Infection Control*. 2020. 9(2).
- [26] Rothan, Hussin A, Siddappa NB. “The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak.” *Journal of autoimmunity*. 2020. 109: 102433.
- [27] Liu J, Zheng X, Li QTW, *et al.* Overlapping and discrete aspects of the pathology and pathogenesis of the emerging human pathogenic coronaviruses SARS-CoV, MERS-CoV, and 2019-nCoV. *Journal of Medical Virology*. 2020. 92, 491–494.
- [28] Miriam M, Jerome CM. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages. *Nature Reviews Immunology*. 2020. 20, 355–362.
- [29] Vabret N, Britton G, Gruber C, Hegde S, Kim J, Kuksin M *et al.* Immunology of COVID-19: Current State of the Science. *Immunity*. 2020. 52(6), 910-941.
- [30] Dhama K, Khan S, Tiwari R, *et al.* “Coronavirus Disease 2019-COVID-19.” *Clinical microbiology reviews*. 2020. 33(4), e00028-20.
- [31] Li H, Zhou Y, Zhang M, *et al.* Updated Approaches against SARSCoV-2. *American Society for Microbiology Journals*. 2020. 64: e00483-20.
- [32] Alves JMR. Relação neutrófilo-linfócito e resposta imune como fatores de prognóstico para COVID-19. *RBAC*. 2020. 10(3).
- [33] Liao M, Liu Y, Yuan J, *et al.* Paisagem de célula única de células imunes broncoalveolares em pacientes com COVID-19. *Nat Med*. 2020. 26(6):842-844.
- [34] Zong J, Tang J, Ye C, *et al.* A imunologia do COVID-19: a modulação imunológica é uma opção de tratamento?. *Elsevier*. 2020. 2(7), 428-436.
- [35] Wang X, Gui J. Cell-mediated immunity to SARS-CoV-2. *Pediatr Investig*. 2020. 4(4):281-291.
- [36] Mehdi M, Jamshid R, Mohsen K, *et al.* COVID-19 cytokine storm: The anger of inflammation. 2020. 133.
- [37] Cheng MH, Zang S, Porrit RA *et al.* An insertion unique to SARS-CoV-2 exhibits superantigenic. *Biorxiv*, 2021.1-6
- [38] Wab S, Yi Q, Fan S, *et al.* Characteristics of lymphocyte subsets and cytokines in peripheral blood of 123 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus pneumonia (NCP). *MedRxiv*. 2020.
- [39] Wang D, Hu B, Hu C *et al.* Características clínicas de 138 pacientes hospitalizados com pneumonia infectada por coronavírus em 2019 em Wuhan, China. 2020. *Jama*. 323 (11), 1061–1069.
- [40] Kalfaoglu B, Santos JA, Tye CA *et al.* Hiperativação e paralisia de células T em infecção grave por COVID-19 reveladas por análise de célula única. 2020. *Immunology*. 11, 1-13.
- [41] Toor SM, Saleh R, Nair VS *et al.* T-cell responses and therapies against SARS-CoV-2 infection. *Immunology*. 2021. 162(1), 30-43.
- [42] Vabret N, Britton G, Gruber C *et al.* Immunology of COVID-19: Current State of the Science. *Immunity*. 2020. 52(6), 910-941.
- [43] Long QX, Tang XJ, Shi QL *et al.* Avaliação clínica e imunológica de infecções assintomáticas por SARS-CoV-2. 2020. *Nat Med* 26, 1200-1204.
- [44] Cervia C, Nilsson J, Zurbuchen Y, *et al.* Secreção

- sistêmica e mucosa de anticorpos específica para SARS-CoV-2 durante COVID-19 leve versus grave. 2020. BioRxiv, p.1-42;
- [45] Ni L, Ye F, Cheng ML *et al.* Detecção de imunidade humoral e celular específica para SARS-CoV-2 em indivíduos convalescentes COVID-19. 2020 Immunity, v. 52, ed. 6, p 971-977
- [46] Gao T, Hu M, Zang X, *et al.* Proteína N de coronavírus altamente patogênica agrava a lesão pulmonar por hiperativação do complemento mediada por MASP-2. 2020, MedRxiv, p. 1-25.
- [47] Yi Miao, Lei Fan, Jian-Yong Li. Potential Treatments for COVID-19 Related Cytokine Storm - Beyond Corticosteroids.
- [48] Singh Satarudra Prakash *et al.* Microstructure, pathophysiology, and potential therapeutics of COVID-19: A comprehensive review. Journal of Medical Virology [Internet]. 2020 Jul 03 [cited 2020 Jul 19]. doi: 10.1002/jmv.26254 Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jmv.26254>.
- [49] Cao W, Li T. Updated Approaches against SARS-CoV-2. Cell Research [Internet]. 2020 Apr 28 [cited 2020 Jul 14];367-369. doi: 10.1038/s41422-020-0327-4 Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41422-020-0327-4>.
- [50] Zhong J, Tang J, Ye C *et al.* The immunology of COVID-19: is immune modulation an option for treatment? Lancet Rheumatol.2020;2(7):e428-436.