

IMUNOPATOGÊNESE NO DESENVOLVIMENTO DA COVID-19

César Augusto Silva¹, Aslanny Ferreira Siqueira Freitas¹, Bianca Barbosa Martins¹, Edson de Jesus Sá¹, Gustavo Henrique Dias da Silva¹, Layene Ariely de Oliveira Barros¹, Sheila Oliveira Falcão¹, Bruna Del Vechio Koike¹

1 Colegiado de Medicina, Campus Petrolina. Universidade Federal do Vale do São Francisco

RESUMO

Nos últimos meses, acompanhou-se a emergência de um novo coronavírus humano (SARS-CoV-2) e das complexas manifestações apresentadas pelos indivíduos infectados por esse vírus. Tendo em vista os diferentes processos que permeiam o desenvolvimento da COVID-19 e as diversas incógnitas existentes em relação à infecção pelo SARS-CoV-2, esta revisão apresenta aspectos relacionados à imunopatogênese da COVID-19, abordando a ação da imunidade inata e adquirida, o papel dos interferons I e III, bem como a influência da tempestade de citocinas no decorrer da infecção pelo SARS-CoV-2. Desta forma, pretende-se aqui expor um breve panorama a respeito do que vem sendo debatido nos trabalhos científicos sobre o assunto. Foi feito um levantamento bibliográfico em duas bases de dados: Science Direct, PubMed. A partir da análise dos artigos encontrados foi possível concluir que as manifestações imunológicas, apesar da grande importância para o controle e eliminação do patógeno causador da COVID-19 do organismo, quando desreguladas ou inoportunas, podem influenciar no desenvolvimento de quadros clínicos mais graves.

Palavras-chave: SARS-CoV-2; Imunidade Inata; Imunidade Adaptativa; Citocinas.

IMMUNOPATHOGENESIS IN THE COVID-19 DEVELOPMENT

ABSTRACT

In recent months, the emergence of a new human coronavirus (SARS-Cov-2) and the complex symptoms manifested by individuals infected with this virus have been followed. In view of different processes that permeate the development of COVID-19 and the lack of information related to SARS-Cov-2 infection, this article aims to present a brief review about the immunopathogenesis of COVID-19, addressing the action of innate and acquired immunity, the role of interferons I and III, as well as the influence of cytokine storm in the course of SARS-Cov-2 infection. In this way, we intend to present an overview of what is being discussed in the scientific works among the subject. A bibliographic survey was conducted in two databases: Science Direct and Pubmed. Due to articles analysis, despite the fundamental role on control and elimination of the pathogen of COVID-19 from the organisms, it was possible to conclude that the immunological manifestations, when deregulated or inopportune, may influence the severe clinical conditions development.

Keywords: SARS-CoV-2; Innate Immunity; Adaptive Immunity; Cytokine.

INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019, foram identificados alguns casos de uma pneumonia atípica em Wuhan, província de Hubei, na China^(1,2). Posteriormente, descobriu-se que eram resultantes de



uma infecção causada por um novo β -coronavírus de RNA de fita simples e senso positivo^(1,3), sendo nomeado, pela Organização Mundial de Saúde (OMS), de SARS-CoV-2⁽²⁾.

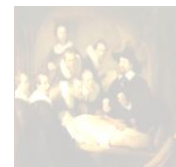
Esse vírus é o sétimo patógeno da família dos coronavírus cuja capacidade de infectar seres humanos é conhecida. Junto a outros dois patógenos da mesma família, o SARS-CoV-1 e o MERS-CoV, compõem o grupo dos β -coronavírus, os quais, ao infectar seres humanos, causam quadros mais graves^(1,3,4). Nos últimos 20 anos, essa é a terceira epidemia desencadeada por infecções com coronavírus, mas a primeira a tomar dimensões pandêmicas, pois a faixa de surto da COVID-19 é mais rápida e mais extensa do que a do SARS^(1,5). Isso pode ser explicado a partir de recombinação genética da proteína Spike (S) do SARS-CoV-2, na região do *Receptor Binding Domain* (RBD), uma possível razão apontada para o aumento na capacidade de transmissão desse coronavírus⁽⁶⁾.

A COVID-19 é uma doença com diversos cursos, a depender das características do indivíduo hospedeiro⁽⁵⁾. Uma razão provável para esses quadros distintos é que a doença grave está associada a respostas imunológicas exacerbadas e a uma regulação imune distorcida contra respostas pró-inflamatórias, que é diferente em cada organismo⁽⁷⁾.

Até o fechamento da coleta de informações para a construção desta revisão (16/01/2021) foram notificados 91.816.091 casos de COVID-19 em todo o mundo, com uma taxa de letalidade de 2,16⁽⁸⁾. Além disso, diante do grande número de vidas perdidas e das complicações da infecção, não há dúvidas sobre os impactos socioeconômicos dessa pandemia. Devido a essas repercussões, faz-se necessário um entendimento da imunopatogênese desse vírus⁽⁹⁾. Neste sentido, a presente revisão tem como objetivo discutir a ação da imunidade inata e adquirida na infecção por SARS-CoV-2, a função dos interferons (IFN) I e III e, por fim, o papel da tempestade de citocinas durante o agravamento da doença.

METODOLOGIA

Este trabalho trata-se de uma revisão integrativa com o objetivo de sistematizar informações a cerca dos mecanismos pelos quais o sistema imunológico atua durante a infecção pelo SARS-CoV-2 e os possíveis efeitos da tempestade de citocinas no desenvolvimento da doença. Na busca por artigos científicos, realizada em duas base de dados bibliográficas - Science Direct e PubMed, foram usados como descritores: SARS-CoV-2; Innate Immunity; Adaptive Immunity; Cytokine e Toll-Like Receptors. Ao finalizar a pesquisa em cada base de dados, as referências duplicadas foram excluídas e, levando-se em consideração que estavam em ordem de relevância e que os títulos e resumos orientavam sobre seus focos, 70 deles foram selecionados para uma leitura completa e criteriosa por abordarem manifestações imunológicas na COVID-19. Por fim,



após leitura e análise, 52 artigos foram selecionados para a construção da presente revisão bibliográfica. Foram selecionados artigos escritos em inglês ou português e publicados entre 2018 e 2020.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Reconhecimento do antígeno e atuação do Sistema Imune Inato

O principal receptor do SARS-CoV-2, que atua como porta de entrada para a infecção celular, é a Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ECA2), a qual interage com o vírus por meio da proteína S, estrutura semelhante a espículas, que concede aos coronavírus o característico formato de coroa^(3,10,11). Durante esse processo, o Domínio de Ligação ao Receptor (RBD), presente na subunidade 1 da proteína-S, se liga a ECA 2, permitindo a estruturação espacial adequada para que o sítio polibásico de clivagem seja exposto e clivado por proteases presentes na membrana plasmática da célula hospedeira. Estudos mostraram que as principais proteases utilizadas pelo SARS-CoV-2 são a Serina Protease Transmembranase 2 (TMPRSS2) e a Furina^(1,11,12). Após essa clivagem, a proteína S está adequadamente ativada para que a sua subunidade 2 permita a fusão do envelope viral ao envoltório celular ou a endocitose do vírus, que, livre no citoplasma, pode se utilizar da maquinaria celular para a sua proliferação^(10,13).

O sistema imune inato possui uma série de mecanismos de reconhecimento de moléculas não próprias do indivíduo, que permitem sua ativação⁽¹⁴⁾. Os Receptores de Reconhecimento de Padrões (RRPs) fazem parte desse sistema e são formados por proteínas e fatores, que estão presentes tanto no citoplasma quanto nas membranas das células e que possuem a capacidade de reconhecer Padrões Moleculares Associados a Patógenos (PAMPs), bem como Padrões Moleculares Associados a Danos (DAMPs), liberados pelas células lesadas durante invasão do patógeno.^(12,14,15)

Os Toll-like receptors (TLR) são RRP's transmembranares que podem estar expressos tanto na membrana plasmática, quanto na membrana de compartimentos endossomais e possuem papel importante no reconhecimento de padrões moleculares dos coronavírus^(14,15,16). Após a interação com os PAMPs/DAMPs, os TLRs ativam vias de sinalização que estimulam a liberação de inúmeros mediadores químicos, como citocinas e quimiocinas^(15,16,17). Esses mediadores agem induzindo a transcrição e secreção de fatores associados a mecanismos anti-patogênicos nas células infectadas e nas células vizinhas, recrutando células imunes residentes (macrófagos e células dendríticas) e não residentes do tecido para o combate da infecção^(11,15,16).



Os Interferons (IFNs) I e III são os primeiros mediadores químicos liberados pelas células, em resposta ao reconhecimento das partículas virais pelos RRP, e são extremamente importantes para a inibição da replicação do vírus, impedindo que a carga viral aumente descontroladamente e cause maiores problemas^(15,18). Outras citocinas liberadas são a IL-6, TNF α , IL-1 β e IL-8, que são responsáveis por desencadear a resposta inflamatória, alterar o calibre e a permeabilidade dos vasos sanguíneos e atrair, por quimiotaxia, células do sistema imune inato e adaptativo, para lidar com a infecção^(14,15).

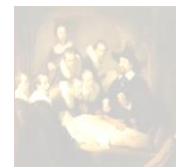
Além de todos esses fatores, há, ainda, o sistema de complemento, que é o principal mediador humoral do processo inflamatório e um importante agente no processo de recrutamento de células do sistema imunológico para a área infectada^(15,19). Constituído de mais de 20 glicoproteínas plasmáticas, o processo de ativação desse sistema envolve uma cascata de ativação de fatores, ao longo da qual ocorre a produção de mediadores que alteram a permeabilidade vascular, contribuem para a resposta inflamatória e culminam na formação do Complexo de Ataque à Membrana (MAC)⁽¹⁶⁾.

Em uma resposta imune eficiente, os processos de combate ao patógeno são multifatoriais, mas ocorrem de forma síncrona⁽¹²⁾. A infecção viral ativa os mecanismos de reconhecimento, via DAMPs e PAMPs, os quais desencadeiam a ação do sistema imune inato^(11,15,17). Com a progressão da resposta, a ação efetiva e controlada das citocinas e quimiocinas no recrutamento de células imune adaptativas, o sistema imune específico, que assume o controle da resposta, promove a retroalimentação negativa do sistema imune inato, visando diminuir o dano causado ao hospedeiro⁽¹²⁾.

Quando o patógeno é eliminado, as células regulatórias do sistema imune auxiliam na resolução da inflamação gerada⁽¹¹⁾. No entanto, nos quadros mais graves da COVID-19, nota-se exacerbação e desregulação da resposta imunológica^(11,15).

O SARS-CoV-2 possui, em seu sítio polibásico de clivagem, resíduos de prolina, que permitem a ligação de glicanos^(2,12). Embora, não se saiba ao certo qual a real função desses glicanos, presentes exclusivamente no SARS-CoV-2, acredita-se que eles podem recobrir os epítomos dos domínios chaves para o desencadeamento do processo infeccioso⁽¹²⁾. Dessa forma, eles funcionam como uma “máscara” que impede a percepção de estruturas virais imunogênicas pelos RRP presentes na superfície das células invadidas pelo vírus^(2,12). Esse seria o primeiro de uma série de mecanismos de evasão do vírus em relação ao sistema imune⁽¹²⁾.

A ação do Sistema Imune Inato em resposta à infecção e danos teciduais

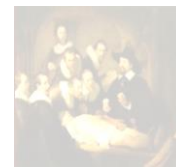


Os neutrófilos, células importantes para o combate às infecções respiratórias, provavelmente, contribuem para a lesão aguda dos pulmões, agravando a Síndrome da Angústia Respiratória Aguda (SARA)^(10,15,16). Isso porque, para chegar ao local infectado, os neutrófilos produzem a proteína MMP9, que promove a quebra do colágeno no tecido pulmonar. Além disso, a produção de TNF nas células circundantes pode aumentar a produção dessa proteína, resultando num maior recrutamento de neutrófilos para a região da inflamação ou infecção⁽¹⁴⁾. Após a chegada a esse local, os neutrófilos iniciam a fagocitose, a degranulação de mieloperoxidase neutrofílica e de elastase e a produção de Armadilhas de Neutrófilos Extracelulares (NETs) e de espécies reativas de oxigênio (EROs)^(3,14,16). Todas essas substâncias contribuem para a eliminação do patógeno, mas, quando liberadas por tempo prolongado, causam danos ao tecido alveolar sadio^(10,12).

Diversos processos da resposta imune inata, como o recrutamento de diferentes células imunes, a produção de citocinas pró-inflamatórias e as NETs, contribuem para um amplo dano às células^(10,16). Como resultado dessas agressões às células do tecido alveolar, ocorre uma dificuldade crescente para realização da hematose, provocando queda na saturação de oxigênio em pacientes com quadros graves da doença^(3,10,14). Dessa forma, o recrutamento exacerbado de células imunes, como os neutrófilos do sangue periférico, pode estar relacionado ao agravamento da COVID-19⁽¹⁴⁾.

Além disso, o epitélio das vias aéreas funciona como primeira barreira mecânica de defesa contra patógenos, expelindo-os pelo movimento síncrono dos cílios do trato respiratório, pelo muco e pela tosse ou espirro induzidos⁽¹⁶⁾. Quando essas ações são insuficientes para conter a invasão do patógeno, as células epiteliais, e não só as células imunes, podem reconhecer o vírus pelos TLRs, principalmente o TLR7 e o TLR8^(14,16,17). Dessa forma, as células infectadas podem garantir, via Complexo Principal de Histocompatibilidade I (MHC I), a ativação de linfócitos TCD8+⁽²⁰⁾, os quais liberam perforinas e granzimas, provocando apoptose de células infectadas^(14,16).

Observações feitas durante a infecção de macrófagos pelo SARS-CoV apontaram que a proteína codificada pelo ORF 8 do genoma viral induz mecanismos de estresse intracelular e dano lisossomal⁽¹⁵⁾. Esse processo conduz à agregação intracelular e à interação com a proteína NLRP3 do inflamassomo, o que culmina com a liberação da caspase 1, uma enzima proteolítica que causa a morte celular por piroptose, e a liberação de citocinas. Dessa forma, devido à semelhança de 79%⁽¹⁰⁾ entre os genomas do SARS-CoV e do SARS-CoV-2, é plausível que esse processo desencadeado pela ORF 8 ocorra de forma análoga na infecção por SARS-CoV-2. No entanto, o que se sabe, até então, é que a invasão do vírus causador da COVID-19 pode gerar lise das células epiteliais, resultando na liberação do material intracelular para o meio⁽¹⁵⁾. Esse



material é reconhecido por RRP's como DAMPs, conduzindo à resposta imune inflamatória e ao dano tecidual^(15,16).

Acredita-se, ainda, que o sistema de complemento pode ser ativado pela interação da proteína N, do nucleocapsídeo viral do SARS-CoV-2, com a *MBL associated serine protease 2* (MASP2) e, posteriormente, pelo complexo imune, quando IgGs específicos para o SARS-Cov-2 são produzidos^(15,21). Assim, supõe-se que esse sistema seja um dos responsáveis pelo recrutamento de neutrófilos e macrófagos adicionais para o pulmão, sendo essas células responsáveis por parte do dano causado ao tecido alveolar em casos mais graves da COVID-19^(15,20).

Ação do Sistema Imune Específico em resposta à infecção pelo SARS-CoV-2

As células apresentadoras de antígeno (APCs), a exemplo dos macrófagos e das células dendríticas, ao induzirem a liberação de sinalizadores químicos, atraem linfócitos TCD4+ para a apresentação do antígeno por meio do MHC II^(9,22). Os linfócitos TCD4+, por sua vez, estimulam a ação efetiva dos linfócitos TCD8+ e a diferenciação de células B em plasmócitos, sendo esses responsáveis pela resposta humoral com a produção dos anticorpos⁽¹⁰⁾.

Linfócitos TCD8+ e NK são extremamente importantes para o controle da doença^(3,10). Porém, há registros que indicam a ocorrência de linfopenia nos pacientes admitidos com COVID-19, sendo mais frequente nos quadros mais graves da doença^(3,12). Em um estudo realizado, utilizando dados de pacientes infectados com SARS-CoV-2, foi observado que a expressão de um receptor heterodimérico inibitório da ação dessas células, o NKG2A, era significativamente maior em células NK e TCD8+ quando comparada com pessoas saudáveis⁽²¹⁾. Isso foi percebido, após testes usando a coloração de citocinas intracelulares, resultando em dados que sugeriram exaustão funcional de linfócitos citotóxicos em pacientes com COVID-19⁽²¹⁾. E, ainda condizente com os resultados, foi relatado recuperação da contagem desses linfócitos com a diminuição subsequente da NKG2A. Portanto, o SARS-CoV-2 pode impedir a imunidade antiviral, resultante da ação crucial dessas células, em um estágio inicial^(3,13,21).

Embora não se saiba ao certo a real causa dessa diminuição no número de linfócitos, pesquisas apontam as seguintes razões possíveis: i) dano causado pelo vírus à medula óssea (dificultando a linfopoiese); ii) infecção direta de células do sistema imune, entre elas os linfócitos T (via CD147 *spike protein*, também conhecida como *basigin* ou EMMPRIN)^(20,22); iii) indução de apoptose ou piroptose dessas células^(21,22); iv) exaustão dos linfócitos, realocação dessas células para os tecidos afetados e, ainda, v) supressão por outras células do sistema imune,



possivelmente, na tentativa de diminuir os danos ao hospedeiro, causados pela resposta inflamatória^(3,12).

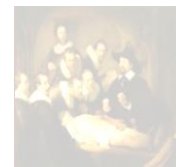
A redução da linfopoiese pode estar relacionada a capacidade das citocinas inflamatórias, a exemplo da IL-1 e da IL-6, de direcionar a hematopoiese, polarizando-a para a síntese de células da linhagem mielóide, competindo com a diferenciação de linfócitos. Essas citocinas podem, ainda, inibir a ativação dos linfócitos pelas células dendríticas. Assim, os poucos linfócitos atuantes tendem à exaustão⁽¹²⁾.

Desse modo, a diminuição dos linfócitos TCD4+ contribui para a desregulação da resposta imune nos pacientes com COVID-19⁽¹³⁾. Bem como a redução do número de linfócitos TCD8+ , diminuindo a efetividade da resposta imune na eliminação do vírus, permitindo o aumento da multiplicação viral e intensificando o dano pulmonar^(13,22).

Semelhante a outras infecções virais, o perfil de anticorpos na COVID-19 tem um padrão comum de produção de imunoglobulinas IgM e IgG em resposta à infecção^(23, 24, 25). O IgM, comumente, não é detectado após um certo período posterior à melhora da doença, porém o IgG, de acordo com alguns estudos, talvez possa ser identificado mesmo depois de meses e anos da recuperação^(22,23,25). O que indica que o anticorpo IgG desempenha uma função protetora^(24,25). Contudo, esta permanência de IgG pós-COVID-19 ainda precisa ser melhor esclarecida e confirmada no futuro. Estudos apontam que as proteínas S e N do SARS-CoV-2 são as mais imunogênicas, dessa forma, IgG N específico e IgG S específico são identificados com maior frequência^(10,14).

Direcionar anticorpos aos locais de interação do receptor pode impedir a ligação da proteína S à ECA2 e, conseqüentemente, a invasão viral⁽¹⁴⁾. Porém, a proteína IgG anti-S ligada ao vírus pode facilitar a absorção viral por meio da família de receptores Fc, fenômeno conhecido como *Antibody-Dependent Enhancement (ADE)*^(14,23). Isso pode levar à infecção subsequente em macrófagos, células B e monócitos, aumentando fontes de produção viral e diminuindo a depuração do patógeno. Ligação dos fatores do sistema de complemento aos complexos antígeno-anticorpo, formados por IgG1 e IgG3, também pode facilitar o ADE⁽²⁶⁾. Dessa forma, mesmo a presença de anticorpos não neutralizantes pode contribuir para o desenvolvimento de formas graves da doença, não só por facilitar a invasão viral, mas também por induzir tempestade de citocinas^(14, 23, 26).

A possibilidade de ocorrência de ADE na COVID-19 ainda não foi confirmada e também é uma preocupação comum para o desenvolvimento de vacinas e terapias com anticorpos, já que os mecanismos que motivam a proteção contra o vírus por essa via têm um potencial teórico para amplificar a infecção ou induzir imunopatologia prejudicial^(3,14,26).



O SARS-CoV-2, tendo como via de entrada e alvo a mucosa do trato pulmonar, estimula também a produção e secreção de IgA^(14,23). O aumento da resposta de IgA foi detectado em pacientes graves, o que pode evidenciar seus efeitos prejudiciais. É proposto que a COVID-19 seja, possivelmente, em parte, uma doença mediada por IgA (associada à vasculite e ao depósito desse anticorpo), o que explica as lesões a órgãos relacionados à infecção por SARS-CoV-2, como lesão renal ou embolia pulmonar aguda⁽¹²⁾. Embora possua um suposto papel importante durante a infecção, os estudos a respeito desse anticorpo ainda são limitados^(14,23).

Um estudo conduziu o alinhamento completo da sequência entre o SARS-CoV e o SARS-CoV-2, mostrando 87,2% de similaridade, 76,2% de identidade e 2% de lacunas entre suas sequências da proteína S⁽¹¹⁾. Outro estudo identificou que a proteína N e a proteína E do SARS-CoV-2 possuíam áreas mais conservadas evolutivamente com as do SARS-CoV, possuindo uma identidade de sequência de 89,6% e 96%, respectivamente^(11,12). Essas similaridades levantam questionamentos sobre uma possível resposta imune cruzada entre anticorpos específicos para antígenos do SARS-CoV em relação ao SARS-CoV-2⁽¹⁰⁾. Porém mais estudos nessa área ainda são necessários.

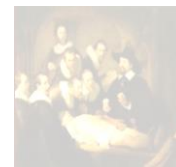
Deteção do patógeno e produção de IFN do tipo I e III

Casos mais graves da COVID-19 estão relacionados a uma rápida e intensa replicação viral, acúmulo de células inflamatórias e extensa produção de mediadores químicos⁽²⁷⁾. Os IFNs, em especial os tipos I e III, quando atuam de forma oportuna e adequada, ajudam a prevenir essa situação, uma vez que são citocinas com potente capacidade de controlar a replicação viral^(27, 28,29).

Em resposta a infecções virais, como a desencadeada pelo SARS-CoV-2, é comum a produção de interferons⁽³⁰⁾ e é por meio do reconhecimento de Padrões Moleculares Associados ao Patógeno (PAMPs) por Receptores de Reconhecimento de Padrões (RRPs), expressos em células do sistema imune inato, que se inicia o desencadeamento da produção dessas citocinas^(27,31). Após o reconhecimento dos PAMPs, desencadeiam-se vias de sinalização responsáveis pela ativação de fatores de transcrição como os fatores reguladores de interferon (IRF), em especial IRF3 e IRF7, e o fator nuclear-kappa B (NF-kB), o qual garante a expressão tanto de IFNs quanto de citocinas pró-inflamatórias⁽²⁷⁾.

Papel antiviral dos IFNs I e III e função imunomoduladora dos IFNs I

Os IFNs do tipo III (IFN- λ) ligam-se a receptores de IFN tipo III (IFNLR), os quais são expressos em um número restrito de células, a exemplo das células epiteliais e de algumas células mieloides (macrófagos, células dendríticas e neutrófilos)^(28,32). Já os receptores de IFN tipo



I (IFNAR) estão distribuídos em diversas células nucleadas, garantindo ao IFN I uma resposta mais ampla e sistêmica, uma vez que há receptores disponíveis em diferentes tecidos.^(29, 32)

Os IFNs do tipo III têm uma atuação mais restrita à proteção de barreiras de superfícies epiteliais, regiões onde há ampla exposição a microrganismos e, portanto, necessidade de uma resposta imune inata local eficaz a fim de promover o controle viral sem desencadear uma resposta inflamatória aguda exacerbada^(18, 27).

Os IFNs do tipo I (IFN α , β , ϵ , κ e ω) são amplamente expressos e estão envolvidos na ativação, diferenciação e migração celular nas respostas imunes⁽²⁷⁾. Estimulam a produção de outras citocinas que garantem, por exemplo, a migração de células T, o aumento da ativação de células NK e a sobrevivência de neutrófilos^(27, 29). Dessa forma, em adição ao papel antiviral, os IFNs I também atuam na modulação de outras respostas imunes, inclusive com efeitos pró-inflamatórios e sistêmicos, podendo auxiliar no desenvolvimento de quadros patológicos a depender das condições do hospedeiro e das características do vírus responsável pela infecção^(18, 19, 29).

A ligação dos IFNs I e III aos seus respectivos receptores permite que a via de sinalização JAK/STAT seja ativada. STAT 1 e STAT2 são fosforilados no citoplasma e, posteriormente, são transportados para o núcleo, permitindo o aumento da expressão de genes estimulados por interferons (ISGs)^(18, 29, 31).

Os ISGs realçam a apresentação do MHC-I, garantem a apoptose de células infectadas, ativam células imunes e permitem a produção de proteínas antivirais⁽³¹⁾. Dentre os genes cuja expressão é estimulada pelos IFNs I e III, a proteína antiviral ZAP (*zinc finger antiviral protein*) desempenha um importante papel no combate à infecção, posto que tem como alvo preferencial dinucleotídeos presentes na sequência de RNA do SARS-CoV-2, restringindo a ação infecciosa do vírus, especialmente as isoformas curtas da referida proteína⁽³³⁾.

Mecanismos de evasão dos coronavírus humanos e ineficiência da resposta antiviral

Os coronavírus humanos (HCoV) apresentam uma série de mecanismos de evasão à sensibilidade e à ação do sistema imune inato, como a capacidade de replicação em vesículas de dupla membrana, evitando que o RNA viral seja reconhecido por RRP^(28,31) e a capacidade de bloquear a fosforilação e translocação de importantes fatores de transcrição dos genes de IFNs^(3,29). A proteína Orf3b do capsídeo do SARS-CoV, por exemplo, inibe a fosforilação do fator regulador de interferon 3 (IRF 3)^(3,29). Esses mecanismos de evasão foram melhor avaliados em estudos sobre a infecção por SARS-CoV, nos quais se mostraram capazes de tornar a resposta antiviral do sistema imune inato ineficiente^(3,31).

Quadros clínicos mais graves da COVID-19, com viremia elevada, intensa produção de citocinas pró-inflamatórias e com um maior número de tecidos atingidos pelo SARS-CoV-2, estão



relacionados a mecanismos semelhantes de escape desse vírus às respostas imunes, em especial, à resposta antiviral^(3,28). Verifica-se que, com a ausência ou atraso da atuação de IFNs, a produção de ISGs e seu papel de controle da replicação viral são prejudicados^(27,34). Essa evasão contribui, inclusive, para o desencadeamento da tempestade de citocina⁽³⁾, já que a atuação tardia de IFN- I auxilia na regulação de outras respostas imunes, agindo na diferenciação, migração e ativação de diversos leucócitos e aumentando a expressão de importantes citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias^(3, 27, 29).

O SARS-CoV-2 induz resposta aberrante de IFN tipo I em células cultivadas, uma vez que as expressões de IFN- β e ISG56 mal foram induzidas no início da infecção viral, embora aumentassem em momentos tardios⁽³⁴⁾. Esse atraso na expressão de IFNs do tipo I mostrou-se como um meio pelo qual o vírus contorna a resposta imune inata^(27, 34). Esses mecanismos de evasão, provavelmente, contribuem para o agravamento da doença causada pelo SARS-CoV-2.

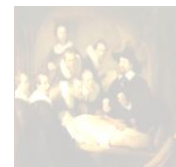
Células epiteliais infectadas por SARS-CoV-2: bloqueio da produção de IFNs e manutenção da sensibilidade a essas citocinas

Em ensaios *ex vivo* com células epiteliais primárias das vias aéreas humanas (pHAE) foi observado que essas células produziram uma grande quantidade de citocinas pró-inflamatórias, enquanto apresentaram um bloqueio da produção de interferons, do tipo I e do tipo III, em resposta à infecção pelo SARS-CoV-2⁽³²⁾. Por outro lado, estudos com cultura de células infectadas pelo novo coronavírus humano também sinalizam sobre um possível potencial terapêutico e profilático de IFNs exógenos^(32,34,35). Em resposta aos IFNs exógenos aplicados nas pHAE, células do trato respiratório em cultivo, tanto no pré-tratamento como pós-tratamento, houve um aumento da expressão de ISGs e uma redução da replicação do SARS-CoV-2,⁽³²⁾ indicando que, mesmo não produzindo IFNs, as células infectadas continuam sensíveis a essas citocinas^(32, 34, 35).

Esses estudos colaboram para compreensão sobre um possível potencial profilático e terapêutico dos IFNs I e III no contexto da COVID-19. No entanto, mais estudos ainda precisam ser realizados, em especial, ensaios clínicos, para que uma compreensão mais clara e detalhada seja alcançada.

A tempestade de citocinas e a COVID-19

Várias citocinas têm resultados positivos na promoção da progressão benigna da doença causada pelo novo coronavírus humano, uma vez que atuam na modulação de processos inflamatórios e podem facilitar o reparo de tecidos⁽³⁶⁾. No entanto, algumas citocinas também são identificadas como biomarcadores que predizem casos severos da COVID-19⁽³⁷⁾. A associação entre o curso para a forma grave da doença e os níveis séricos de citocinas ocorre devido à Síndrome de Tempestade de Citocinas Relacionada ao COVID-19 (COVID-CSS), a qual se define



como uma resposta imune anormal e que está relacionada a muitas das consequências patológicas da infecção ocasionada pelo SARS-CoV-2⁽³⁸⁾.

Nessa tempestade, as citocinas pró-inflamatórias mais prevalentes, atribuídas aos resultados clínicos, são, principalmente, TNF- α , IFN- γ , IL-1, IL-6, IL-18 e IP-10, que se mostram com concentrações elevadas^(36, 39, 40). As expressões de IL-6, IL-10 e IP-10 são representantes da tríade da gravidade da inflamação, sendo a IL-6 apontada como o principal biomarcador inflamatório^(36,41). Dessa forma, a quantificação precoce desses e de outros traços associados ao estado grave da doença é de suma importância, já que estão intimamente relacionados aos diferentes prognósticos observados na COVID-19⁽⁴⁰⁾. No quadro 01 estão esquematizadas as principais citocinas e seus efeitos mais recorrentes.

Quadro 01: Principais citocinas e seus efeitos mais recorrentes na resposta imunológica.

CITOCINAS	FONTE	EFEITO BIOLÓGICO
IL-1 β .	Macrófagos, células dendríticas, fibroblastos, hepatócitos e células endoteliais.	Inflamação e coagulação; síntese de proteínas de fase aguda; febre.
IL-6.	Macrófagos, células endoteliais e células T.	Síntese de proteínas de fase aguda; proliferação de células produtoras de anticorpos.
IL-10.	Macrófagos e células T regulatórias.	Inibição da expressão de IL-12 e de MHC de classe II.
IL-18.	Monócitos, macrófagos e células dendríticas.	Síntese de IFN γ ; ativação de neutrófilos; liberação de citocinas.
IL-8 (Quimiocina).	Monócitos, macrófagos e fibroblastos.	Quimiotaxia e ativação de neutrófilos, ceratinócitos e células endoteliais; angiogênese.
IP-10 (Quimiocina).	Leucócitos, neutrófilos ativados, monócitos, células endoteliais.	Regulação das respostas imunes inatas e adaptativas, afetando a função das células T ativadas.
IFN do tipo I (α , β , Ω ...).	Infecções virais.	Exercem atividade antiviral, antiproliferativa e imunomoduladora.
IFN do tipo II (γ).	Células Natural Killer (NK), linfócitos T, macrófagos e células dendríticas.	Exerce atividade antiviral, antiproliferativa e imunomoduladora.
IFN do tipo III (λ).	Infecções virais.	Inibição da multiplicação viral, regulação da expressão de MCH de classe I e indução de fatores de transcrição semelhantes aos induzidos por IFNs do tipo I.

Fonte: ABBAS, 2015.

Sistema de amplificação da tempestade de citocinas

Com a ativação do inflamassoma em células infectadas pelo SARS-CoV-2, há a secreção induzida da IL-1 β na forma madura, que se liga a IL-1R e ativa eventos de sinalização subsequentes, como o fator de transcrição NF- κ B, quinase c-Jun N-terminal (JNK) e quinase



mitogênica P38^(31, 42-44). Essas vias garantem um aumento dos níveis de IL-6 sérica, criando um loop de feedback positivo, que amplifica a expressão dessa citocina e, conseqüentemente, de proteínas da fase aguda da inflamação^(42, 43).

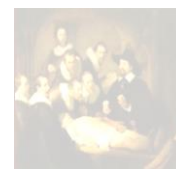
O eixo “Interleucina (IL)-6-STAT3” é um outro ponto fundamental para a amplificação dessa resposta inflamatória excessiva e está relacionada à regulação negativa da ACE2 nas células pulmonares de pacientes com COVID-19^(42,43). O SARS-CoV-2, ao infectar células epiteliais e endoteliais, é capaz de induzi-las a realizar endocitose da ACE2, de maneira que a expressão dessa enzima nessas células é reduzida e ocorre um aumento dos níveis séricos de Angiotensina-II, molécula que, ao se associar ao receptor AT1R, apresenta efeitos prejudiciais aos tecidos^(42,44). Essa condição relaciona-se com a amplificação de IL-6, uma vez que complexos Ang II/AT1R colaboram para a ativação das vias de sinalização do NF-κB e JAK/STAT3 de forma simultânea em células não imunes, como fibroblastos, células epiteliais e endoteliais^(31,42,43). Esses processos contribuem, por sua vez, para a liberação de uma série de produtos pró-inflamatórios oriundos de genes alvos do NF-κB^(31,43), o que intensifica a inflamação pulmonar, o aumento da permeabilidade vascular e, conseqüentemente, a insuficiência respiratória aguda⁽⁴⁴⁾, assim como também contribui para a exacerbação da tempestade de citocinas^(31, 42, 43).

Efeitos sistêmicos da tempestade de citocinas

A cascata de danos associados à tempestade de citocinas pode levar a uma ruptura da barreira epitelial pulmonar e desencadear maiores danos endoteliais, além de permitir a disseminação viral pelo organismo^(9,44,45). A expressão de mRNA da ACE2 em diversos tecidos, em especial no trato gastrointestinal, testículos, rins, coração, pulmão e no endotélio de artérias e veias, inclusive intracranianas, garante um aumento da replicação viral em diversos órgãos, de maneira que a infecção e a resposta inflamatória não ficam restritas apenas aos pulmões⁽⁴⁶⁾.

Percebe-se que as conseqüências sistêmicas da tempestade de citocinas têm início com um processo inflamatório local, que, ao se difundir para a circulação, desencadeia um processo inflamatório sistêmico⁽³⁶⁾. A figura 01 ilustra as principais correlações entre as citocinas e diferentes manifestações clínicas da COVID-19.

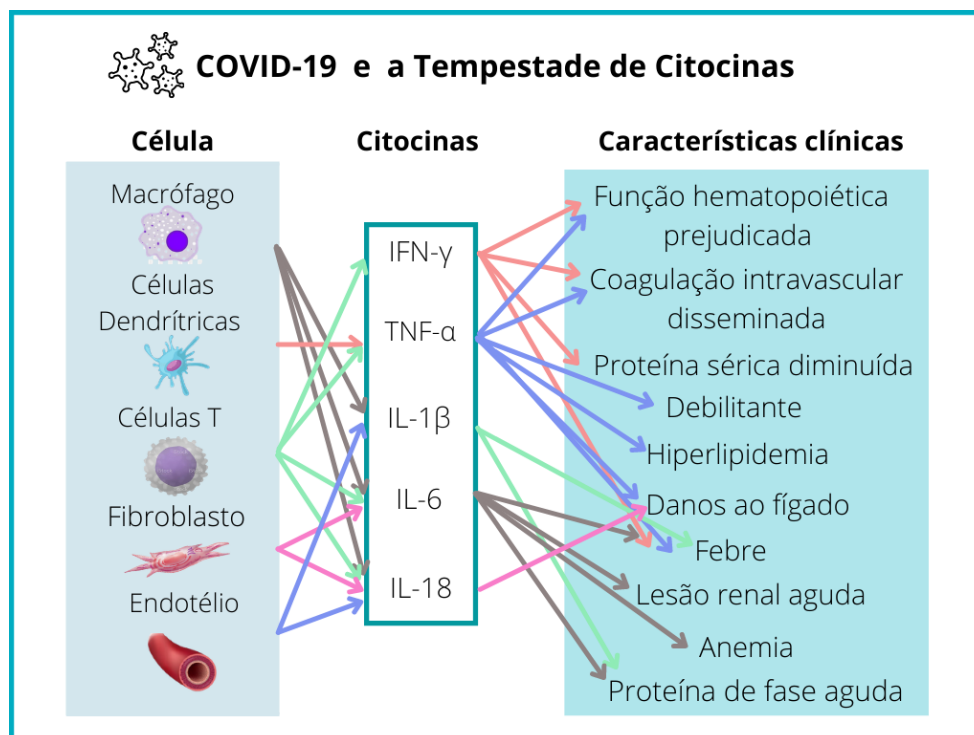
Esse é um fenômeno reconhecido com um dos principais fatores que contribuem para o aumento da mortalidade por COVID-19 e está associado a quadros de hipercoagulabilidade e a disfunções em múltiplos órgãos^(31,36,46). Características intrínsecas do SARS-CoV-2, assim como condições específicas de alguns indivíduos, a exemplo da idade e a manifestação de comorbidades, podem facilitar o desencadeamento da tempestade de citocinas e de suas conseqüências malélicas^(31,47).



A resposta inflamatória no pulmão, em casos graves da infecção pelo SARS-CoV-2, tende a desencadear um Dano Alveolar Difuso (DAD) proeminente⁽⁴⁴⁾, com acúmulo de exsudato nos alvéolos, formação de membrana hialina, aumento da permeabilidade da parede alveolar e consequente insuficiência respiratória aguda^(44,45,48).

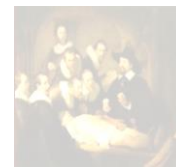
A principal característica histológica da Síndrome da Angústia Respiratória Aguda, identificada como um tipo grave e agudo de DAD, é a alteração da permeabilidade da membrana alvéolo-capilar, que, em fases iniciais, resulta em um edema intra-alveolar; já em fases mais avançadas é perceptível a proliferação de fibroblastos e formação de fibrose pulmonar, condição que altera a biomecânica e funcionalidade do pulmão^(44,48). O desenvolvimento da fibrose pulmonar entre pacientes com COVID-19 é resultante do processo de cicatrização, o qual é desencadeado em resposta aos danos teciduais causados pela atividade inflamatória exacerbada, incluindo a tempestade de citocinas, nos casos mais graves da doença⁽⁴⁴⁾.

Figura 01: Relação entre células, citocinas e manifestações clínicas na COVID-19.



Fonte: Sun et al, 2020⁽⁴⁵⁾.

Já os danos endoteliais e a ativação de fatores de coagulação, provocados pela tempestade de citocinas, desregulam a hemostasia do organismo, ou seja, a resposta fisiológica natural do corpo para a garantia da fluidez do sangue circulante e da manutenção da integridade dos vasos. Dessa forma, contribuem para o desenvolvimento de quadros de hipercoagulabilidade,



para formação de trombos em vasos de pequeno calibre e, conseqüentemente, para a redução da oferta de oxigênio aos tecidos⁽⁴⁶⁾. O acidente vascular cerebral isquêmico, por exemplo, é uma das complicações neurológicas mais recorrentes entre os casos graves da COVID-19 e está relacionado a desequilíbrios entre fatores pró-coagulantes/anticoagulantes desencadeados pela tempestade de citocinas^(46,49).

Acredita-se que as complicações hepáticas estejam relacionadas, especialmente, a quadros de inflamação sistêmica. Estudos clínicos evidenciaram a correlação entre altos níveis séricos de IL-6 e um aumento significativo de Aspartato Aminotransferase (AST), um dos principais biomarcadores de danos hepáticos⁽⁵⁰⁾. Já as complicações renais, que são bastante comuns entre os casos mais graves da COVID-19, podem estar relacionados tanto à infecção e à replicação local do SARS-CoV-2 nos rins, quanto a processos inflamatórios sistêmicos, a exemplo da mediação de citocinas pró-inflamatórias no desencadeamento de danos renais⁽⁵¹⁾.

As complicações cardiovasculares podem se apresentar tanto como um fenômeno tardio decorrente das complicações respiratórias, quanto como resultado direto da infecção viral aos miócitos cardíacos, uma vez que a ECA2 é abundante nessas células^(36, 52). Os reais fatores causais desse comprometimento cardíaco, em alguns pacientes infectados pelo SARS-CoV-2, ainda não foram muito bem elucidados⁽⁵²⁾. Uma das explicações envolve a atuação da resposta inflamatória desordenada e exacerbada na restrição do fluxo sanguíneo coronariano, o que, junto à hipóxia resultante das complicações pulmonares, reduziria a oferta de oxigênio às células cardíacas, dificultando a sua ação efetiva⁽⁵²⁾. Apesar das causas incertas, sabe-se que existem grupos de risco relacionados ao envolvimento cardíaco na COVID-19, principalmente aqueles que possuem idade avançada, hipertensão, diabetes e algum tipo de doença cardiovascular^(47, 52).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

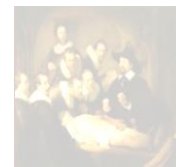
Diante da grande quantidade de estudos que vêm sendo publicados mundialmente sobre a COVID-19, esse artigo teve como objetivo apresentar de forma sucinta algumas características, propriedades e o papel do sistema imune durante a infecção por SARS-CoV-2. A proposta foi sintetizar informações acerca do funcionamento desse sistema, detalhando o papel dos mecanismos imunes inatos e adquiridos, e auxiliar no entendimento da imunopatologia causada por essa doença. A análise dos estudos já publicados mostrou que a resposta imune ocorre por meio de diversos fatores, que agem em conjunto, envolvendo mecanismos celulares e humorais, com a liberação de diversas citocinas responsáveis pela ativação de diferentes vias de sinalização relacionadas à depuração do patógeno. Destacou-se, também, que anormalidades no funcionamento desse sistema podem resultar no agravamento da doença e nos danos teciduais observados em alguns pacientes.



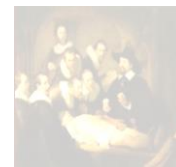
Além disso, é imprescindível ressaltar que, por ser uma doença nova, muitas pesquisas, envolvendo a COVID-19, ainda estão em andamento. Com isso em mente, é natural entender que as informações expostas nesse artigo não são absolutas e que novas informações surgirão, a fim de ampliar os conhecimentos já estabelecidos sobre os efeitos da resposta imunológica na COVID-19.

REFERÊNCIAS

1. Liu YC, Kuo RL, Shih SR. COVID-19: The first documented coronavirus pandemic in history. *Biomedical Journal* [Internet]. 2020 [cited 2021 Jan 9];43:328-333. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2319417020300445?via%3Dihub>.
2. Yi Y, Lagniton PNP, Ye S, Li E, Xu RH. COVID-19: what has been learned and to be learned about the novel coronavirus disease. *Int J Biol Sci* [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 27];16(10):1753-1766. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7098028/>.
3. Guihot A, Litvinova E, Autran B, Debré P, Vieillard V. Cell-Mediated Immune Responses to COVID-19 Infection. *Front Immunol* [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 27];11. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7350607/>.
4. Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, Jin HJ, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. *Mil Med Res* [Internet]. 2020 [cited 2020 Dec 3];7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32169119/>.
5. Kumar M, Taki K, Gahlot R, Sharma A, Dhangar K. A chronicle of SARS-CoV-2: Part-I - Epidemiology, diagnosis, prognosis, transmission and treatment. *Sci Total Environ* [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 27];734. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0048969720327959?via%3Dihub>.
6. Sheeren MA, Khan S, Kazmi A, Bashir N, Siddique R. COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *Journal of Advanced Research* [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 28];24:91-98. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2090123220300540>.
7. Rodriguez L, Pekkarinen PT, Lakshmikanth T, Tan Z, Consiglio CR, Pou C, et al. Systems-Level Immunomonitoring from Acute to Recovery Phase of Severe COVID-19. *Cell Reports Medicine* [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 28];1. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2666379120300999>.
8. OPAS [homepage na internet]. Folha informativa COVID-19 - Escritório da OPAS e da OMS no Brasil [cited 2020 Dez 4]. Available from: <https://www.paho.org/pt/covid19>.
9. Bhaskar S, Sinha A, Banach M, Mittoo S, Weissert R, Kass JS, et al. Cytokine Storm in COVID-19—Immunopathological Mechanisms, Clinical Considerations, and Therapeutic Approaches. *Front Immunol* [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 19];11. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7365905/>.
10. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: Immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol* [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 27];20(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32346093/>.
11. Muralidar S, Ambi SV, Sekaran S, Krishnan UM. The emergence of COVID-19 as a global pandemic: Understanding the epidemiology, immune response and potential therapeutic targets of SARS-CoV-2. *Biochimie* [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 27];179:85-100. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7505773/>.
12. Zhou T, Su TT, Mudianto T, Wang J. Immune asynchrony in COVID-19 pathogenesis and potential immunotherapies. *J Exp Med* [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 27];217(10). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32910820/>.



13. Josenak M, Brndiarova M, Urbancikova I, Rennerova Z, Vojtkova J, Bobcakova A, et al. Immune Parameters and COVID-19 Infection – Associations With Clinical Severity and Disease Prognosis. *Front Cell Infect Microbiol* [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 27];10. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7338601/>.
14. Molaei S, Dadkhah M, Asghariazar V, Karami C, Safarzadeh E. The immune response and immune evasion characteristics in SARS-CoV, MERS-CoV, and SARS-CoV-2: Vaccine design strategies. *Int Immunopharmacol*. 2020 [cited 2020 Oct 27];22. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7522676/>.
15. Birra D, Benucci M, Landolfi L, Merchionda A, Loi G, Amato P, et al. COVID 19: a clue from innate immunity. *Immunologic Research* [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 27];68:161-168. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7286633/>.
16. Ahmed-Hassan H, Sisson B, Shukla RK, Wijewantha W, Funderburg NT, Li Z, et al. Innate Immune Responses to Highly Pathogenic Coronaviruses and Other Significant Respiratory Viral Infections. *Front Immunol* [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 27];11. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7468245/>.
17. Carvalho DCS, Moraes Neto RN, Albuquerque RP de, Soares EFA, Carvalho RC, De Sousa EM. Immunological response against SARS-CoV-2: a review between the host and virus response. *RSD* [Internet]. 2020 [cited 2020 Nov 21];9(10):e239108132. Available from: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/8132>.
18. Sousa CP, Brites C. Immune response in SARS-CoV-2 infection: the role of interferons type I and type III. *Braz J Infect Dis* [Internet]. 2020;24(5):428-433. Available from: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1413-86702020000500428&script=sci_arttext.
19. Degasperi GR, Paschoal CS, Aoki ISA, Fernandes AM. Revisitando o Sistema Complemento – Revisão de Literatura. *Jornal Interdisciplinar de Biociências* [Internet]. 2019 [cited 2021 Feb 18];4:30-34. DOI 10.26694/jibi.v4i1.7735. Available from: <https://ojs.ufpi.br/index.php/jibi/article/view/7735/5771>
20. Boechat JL, Chora I, Delgado L. Imunologia da Doença por Coronavírus-19 (COVID-19): Uma Perspetiva Para o Clínico, nos Primeiros 4 Meses da Emergência do SARS-CoV-2. *Medicina Interna* [Internet]. 2020 [cited 2020 Nov 21]; 27(1): 87-96. Available from: http://www.scielo.mec.pt/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0872-671X2020000200027&lng=pt.
21. McKechnie JL, Blish CA. The Innate Immune System: Fighting on the Front Lines or Fanning the Flames of COVID-19? *Cell Host Microbe* [Internet]. 2020;27(6):863-869. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7237895/>.
22. Azkur AK, Akdis M, Azkur D, Sokolowska M, Van De Veen W, Brügger MC, et al. Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. *Allergy* [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 27];75(7):1564-1581. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32396996/>.
23. García LF. Immune Response, Inflammation, and the Clinical Spectrum of COVID-19. *Front Immunol* [Internet]. 2020;11:1441. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2020.01441/full>.
24. Mathur G, Mathur S. Antibody Testing for COVID-19. *American journal of clinical pathology* [Internet]. 2020;154(1):1–3. Available from: <https://academic.oup.com/ajcp/article/154/3/425/5861767>.
25. Lee YL, Liao CH, Liu PY, Cheng CY, Chun MY, Liu CE, et al. Dynamics of anti-SARS-Cov-2 IgM and IgG antibodies among COVID-19 patients. *The Journal of infection*[Internet]; 81(2): 55–58. Available from: [https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453\(20\)30230-9/fulltext](https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453(20)30230-9/fulltext)
26. Wang J, Zand MS. The potential for antibody-dependent enhancement of SARS-CoV-2 infection: Translational implications for vaccine development. *J Clin Transl Sci* [Internet]. 2020; 1-4. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7274027/>.
27. Jafarzadeh A, Nemati M, Saha B, Bansode YD, Jafarzadeh S. Protective Potentials of Type III Interferons in COVID-19 Patients: Lessons from Differential Properties of Type I- and III



- Interferons. *Viral Immunol* [Internet]. 2020. DOI: [10.1089/vim.2020.0076](https://doi.org/10.1089/vim.2020.0076). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33147113/>.
28. Park A, Iwasaki A. Type I and Type III Interferons - Induction, Signaling, Evasion, and Application to Combat COVID-19. *Cell Host Microbe*. [Internet] 2020;27(6):870-878. DOI: 10.1016/j.chom.2020.05.008. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32464097/>.
29. Schreiber G. The Role of Type I Interferons in the Pathogenesis and Treatment of COVID-19. *Front Immunol*. [Internet] 2020 Sep 30 [cited 2021 Jan 4]; DOI:2020;11:595739; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7561359>.
30. Weaver JJA, Shoemaker JE. Mathematical modeling of rna virus sensing pathways reveals paracrine signaling as the primary factor regulating excessive cytokine production. *Processes*. [Internet] 2020;8(6). DOI:10.3390/pr8060719. Available from: <https://www.mdpi.com/2227-9717/8/6/719/htm>.
31. Bordallo B, Bellas M, Cortez AF, Vieira M, Pinheiro M. Severe COVID-19: what have we learned with the immunopathogenesis? *Advances in Rheumatology*. [Internet] 2020;60(50). DOI: 10.1186/s42358-020-00151-7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7506814/>.
32. Vanderheiden A, Ralfs P, Chirkova T, et al. Type I and Type III Interferons Restrict SARS-CoV-2 Infection of Human Airway Epithelial Cultures. *J Virol*. [Internet] 2020;94(19):e00985-20. DOI: 10.1128/JVI.00985-20. Available from: <https://jvi.asm.org/content/94/19/e00985-20.long>.
33. Nchioua R, Kmiec D, Müller JA, Conzelmann C, Groß R, Swanson CM et al. Sars-cov-2 is restricted by zinc finger antiviral protein despite preadaptation to the low-cpg environment in humans. *mBio*. [Internet] 2020;11(5). DOI: 10.1128/mBio.01930-20. Available from: <https://jvi.asm.org/content/94/19/e00985-20.long>.
34. Lei X, Dong X, Ma R. et al. Activation and evasion of type I interferon responses by SARS-CoV-2. *Nat Commun* [Internet] 2020;11. DOI:10.1038/s41467-020-17665-9. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41467-020-17665-9>.
35. Stanifer ML, Kee C, Cortese M, et al. Critical Role of Type III Interferon in Controlling SARS-CoV-2 Infection in Human Intestinal Epithelial Cells. *Cell Rep*. [Internet] 2020;32(1):107863. DOI:10.1016/j.celrep.2020.107863. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7303637/>.
36. Zhao Z, Wei Y, Tao C. An enlightening role for cytokine storm in coronavirus infection. *Clin Immunol* [Internet]. 2020;(February):108615. DOI: 10.1016/j.clim.2020.108615. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1521661620307750>.
37. Riquelme B, Vergara M, Altamirano C, Cavieres MF. In vitro Notch-mediated adjuvant immunogenic potency is induced by combining QS-21 and MPL in a co-culture model of PBMC and HUVEC cells. *Toxicol Vitro* [Internet]. 2020;104947. DOI: 10.1016/j.tiv.2020.104947. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0887233320304975?via%3Dihub>.
38. Brandão SCS, Godoi ETAM, Ramos JOX, Melo LMMP, Sarinho ESC. COVID-19 grave: entenda o papel da imunidade, do endotélio e da coagulação na prática clínica. *J. vasc. bras*. [Internet]. 2020 [cited 2020 Dec 02]; 19: e20200131. DOI: 10.1590/1677-5449.200131. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1677-54492020000100414&lng=en.
39. Ragab D, Salah Eldin H, Taeimah M, Khattab R, Salem R. The COVID-19 Cytokine Storm; What We Know So Far. *Front Immunol* [Internet]. 2020;11(June):1–4. DOI: [10.3389/fimmu.2020.01446](https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01446). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7308649/>.
40. Laing AG, Lorenc A, del Molino del Barrio I, Das A, Fish M, Monin L, et al. A dynamic COVID-19 immune signature includes associations with poor prognosis. *Nat Med* [Internet]. 2020;26(10):1623–35. DOI: 10.1038/s41591-020-01186-5. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41591-020-1038-6>.
41. Sayah W, Berkane I, Guermache I, Sabri M, Merah F, Belaid B, et al. Interleukin-6, procalcitonin and neutrophil-to-lymphocyte ratio: Potential immune-inflammatory parameters to



- identify severe and fatal forms of COVID-19. *Cytokine* [Internet]. 2021;155428. DOI: 10.1016/j.cyto.2021.155428. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1043466621000089>.
42. Hojyo S, Uchida M, Tanaka K, Hasebe R, Tanaka Y, Murakami M, Hirano T. How COVID-19 induces cytokine storm with high mortality. *Inflamm Regen*. [Internet] 2020 Oct 1 [cited 2021 Jan 4]; 40:37. DOI:10.1186/s41232-020-00146-3. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7527296/>.
43. Abdin SM, Elgendy SM, Alyammahi SK, Alhamad DW, Omar HA. Tackling the cytokine storm in COVID-19, challenges and hopes. *Life Sci* [Internet]. 2020;257(July):118054. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.118054. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7832727/>.
44. Wigén J, Löfdahl A, Bjermer L, Elowsson-Rendin L, Westergren-Thorsson G. Converging pathways in pulmonary fibrosis and Covid-19 - The fibrotic link to disease severity. *Respir Med X*. [Internet] 2020 Nov [cited 2021 Jan 4]; 2:100023. DOI:10.1016/j.yrmex.2020.100023. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33083782/>.
45. Sun X, Wang T, Cai D, Hu Z, Chen J, Liao H, Zhi L, Wei H, Zhang Z, Qiu Y, Wang J, Wang A. Cytokine storm intervention in the early stages of COVID-19 pneumonia. *Cytokine Growth Factor Rev*. [Internet] 2020 Jun [cited 2021 Jan 4]; 53:38-42. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2020.04.002. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32360420>.
46. Snell J. SARS-CoV-2 infection and its association with thrombosis and ischemic stroke: a review. *Am J Emerg Med*. [Internet] 2020 Sep 30 [cited 2021 Jan 4];40:188–92. DOI: 10.1016/j.ajem.2020.09.072. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7525327>.
47. Souza TA, Siqueira BS, Grassioli S. Obesidade, Comorbidades e Covid-19: Uma Breve Revisão de Literatura. *Varia Sci - Ciências da Saúde*. [Internet] 2020 [cited 2020 Nov 21];6(1):72–82. DOI: 10.48075/vscs.v6i1.25403. Available from: <http://e-revista.unioeste.br/index.php/variasaude/article/view/25403/16033>.
48. Derwall M, Martin L, Rossaint R. The acute respiratory distress syndrome: pathophysiology, current clinical practice, and emerging therapies. Taylor & Francis [Internet]. 2018 [cited 2021 Feb 1]; DOI <https://doi.org/10.1080/17476348.2018.1548280>. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30431366/>
49. Bridwell R, Long B, Gottlieb M. Neurologic complications of COVID-19. *Am J Emerg Med* [Internet]. 2020;38(7):1549.e3-1549.e7. DOI: 10.1016/j.ajem.2020.05.024. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7229718/>.
50. Effenberger M, Grander C, Grabherr F, Griesmacher A, Ploner T, Hartig F, et al. Systemic inflammation as fuel for acute liver injury in COVID-19. *Dig Liver Dis*. [Internet] 2021 Feb [cited 2021 Feb 4]; 53(2):158-165. DOI:10.1016/j.dld.2020.08.004. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7416681/>.
51. Braun F, Lütgehetmann M, Pfefferle S, Wong MN, Carsten A, Lindenmeyer MT, et al. SARS-CoV-2 renal tropism associates with acute kidney injury. *Lancet*. [Internet] 2020 Aug 29 [cited 2021 Feb 4];396(10251):597-598. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31759-1. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32818439>.
52. Kwenandar F, Japar KV, Damay V, Hariyanto TI, Tanaka M, Lugito NPH, et al. Coronavirus disease 2019 and cardiovascular system: A narrative review. *IJC Hear Vasc* [Internet]. 2020;29:100557. DOI: 10.1016/j.ijcha.2020.100557. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352906720301949?via%3Dihub>.