

# COVID 19:

SAÚDE E INTERDISCIPLINARIDADE

VOLUME II

ORGANIZADORES

- Antônio Neres Norberg
- Bianca Magnelli Mangiavacchi
- Carlos Henrique Medeiros de Souza
- Fernanda Castro Manhães
- Nadir Francisca Sant'Anna



# COVID 19:

SAÚDE E INTERDISCIPLINARIDADE

VOLUME II

ORGANIZADORES

- Antônio Neres Norberg
- Bianca Magnelli Mangiavacchi
- Carlos Henrique Medeiros de Souza
- Fernanda Castro Manhães
- Nadir Francisca Sant'Anna

**Editora chefe**

Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira

**Editora executiva**

Natalia Oliveira

**Assistente editorial**

Flávia Roberta Barão

**Bibliotecária**

Janaina Ramos

**Projeto gráfico**

Camila Alves de Cremo

Daphynny Pamplona

Luiza Alves Batista

Maria Alice Pinheiro

Natália Sandrini de Azevedo

**Imagens da capa**

iStock

**Edição de arte**

Luiza Alves Batista

2021 by Atena Editora

Copyright © Atena Editora

Copyright do texto © 2021 Os autores

Copyright da edição © 2021 Atena Editora

Direitos para esta edição cedidos à Atena Editora pelos autores.

Open access publication by Atena Editora



Todo o conteúdo deste livro está licenciado sob uma Licença de Atribuição *Creative Commons*. Atribuição-Não-Comercial-NãoDerivativos 4.0 Internacional (CC BY-NC-ND 4.0).

O conteúdo dos artigos e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores, inclusive não representam necessariamente a posição oficial da Atena Editora. Permitido o *download* da obra e o compartilhamento desde que sejam atribuídos créditos aos autores, mas sem a possibilidade de alterá-la de nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais.

Todos os manuscritos foram previamente submetidos à avaliação cega pelos pares, membros do Conselho Editorial desta Editora, tendo sido aprovados para a publicação com base em critérios de neutralidade e imparcialidade acadêmica.

A Atena Editora é comprometida em garantir a integridade editorial em todas as etapas do processo de publicação, evitando plágio, dados ou resultados fraudulentos e impedindo que interesses financeiros comprometam os padrões éticos da publicação. Situações suspeitas de má conduta científica serão investigadas sob o mais alto padrão de rigor acadêmico e ético.

**Conselho Editorial****Ciências Biológicas e da Saúde**

Prof. Dr. André Ribeiro da Silva – Universidade de Brasília

Profª Drª Anelise Levay Murari – Universidade Federal de Pelotas

Prof. Dr. Benedito Rodrigues da Silva Neto – Universidade Federal de Goiás

Profª Drª Daniela Reis Joaquim de Freitas – Universidade Federal do Piauí

Profª Drª Débora Luana Ribeiro Pessoa – Universidade Federal do Maranhão

Prof. Dr. Douglas Siqueira de Almeida Chaves – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro

Prof. Dr. Edson da Silva – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri  
Profª Drª Elizabeth Cordeiro Fernandes – Faculdade Integrada Medicina  
Profª Drª Eleuza Rodrigues Machado – Faculdade Anhanguera de Brasília  
Profª Drª Elane Schwinden Prudêncio – Universidade Federal de Santa Catarina  
Profª Drª Eysler Gonçalves Maia Brasil – Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira  
Prof. Dr. Ferlando Lima Santos – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia  
Profª Drª Fernanda Miguel de Andrade – Universidade Federal de Pernambuco  
Prof. Dr. Fernando Mendes – Instituto Politécnico de Coimbra – Escola Superior de Saúde de Coimbra  
Profª Drª Gabriela Vieira do Amaral – Universidade de Vassouras  
Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria  
Prof. Dr. Helio Franklin Rodrigues de Almeida – Universidade Federal de Rondônia  
Profª Drª Iara Lúcia Tescarollo – Universidade São Francisco  
Prof. Dr. Igor Luiz Vieira de Lima Santos – Universidade Federal de Campina Grande  
Prof. Dr. Jefferson Thiago Souza – Universidade Estadual do Ceará  
Prof. Dr. Jesus Rodrigues Lemos – Universidade Federal do Piauí  
Prof. Dr. Jônatas de França Barros – Universidade Federal do Rio Grande do Norte  
Prof. Dr. José Max Barbosa de Oliveira Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará  
Prof. Dr. Luís Paulo Souza e Souza – Universidade Federal do Amazonas  
Profª Drª Magnólia de Araújo Campos – Universidade Federal de Campina Grande  
Prof. Dr. Marcus Fernando da Silva Praxedes – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia  
Profª Drª Maria Tatiane Gonçalves Sá – Universidade do Estado do Pará  
Profª Drª Mylena Andréa Oliveira Torres – Universidade Ceuma  
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federacão do Rio Grande do Norte  
Prof. Dr. Paulo Inada – Universidade Estadual de Maringá  
Prof. Dr. Rafael Henrique Silva – Hospital Universitário da Universidade Federal da Grande Dourados  
Profª Drª Regiane Luz Carvalho – Centro Universitário das Faculdades Associadas de Ensino  
Profª Drª Renata Mendes de Freitas – Universidade Federal de Juiz de Fora  
Profª Drª Vanessa da Fontoura Custódio Monteiro – Universidade do Vale do Sapucaí  
Profª Drª Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa  
Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande  
Profª Drª Welma Emidio da Silva – Universidade Federal Rural de Pernambuco

## Covid 19: saúde e interdisciplinaridade, V. 2

**Diagramação:** Natália Sandrini de Azevedo  
**Correção:** Flávia Roberta Barão  
**Indexação:** Gabriel Motomu Teshima  
**Revisão:** Os autores  
**Organizadores:** Antônio Neres Norberg  
Bianca Magnelli Mangiavacchi  
Carlos Henrique Medeiros de Souza  
Fernanda Castro Manhães  
Nadir Francisca Sant'Anna

### Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

C873 Covid 19: saúde e interdisciplinaridade, V. 2 / Organizadores Antônio Neres Norberg, Bianca Magnelli Mangiavacchi, Carlos Henrique Medeiros de Souza, et al. – Ponta Grossa - PR: Atena, 2021.

Outras organizadoras  
Fernanda Castro Manhães  
Nadir Francisca Sant'Anna

Formato: PDF  
Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader  
Modo de acesso: World Wide Web  
Inclui bibliografia  
ISBN 978-65-5983-630-7  
DOI: <https://doi.org/10.22533/at.ed.307210411>

1. Pandemia - COVID-19. 2. Saúde. I. Norberg, Antônio Neres (Organizador). II. Mangiavacchi, Bianca Magnelli (Organizadora). III. Souza, Carlos Henrique Medeiros de (Organizador). IV. Título.

CDD 614.5

Elaborado por Bibliotecária Janaina Ramos – CRB-8/9166

**Atena Editora**

Ponta Grossa – Paraná – Brasil

Telefone: +55 (42) 3323-5493

[www.atenaeditora.com.br](http://www.atenaeditora.com.br)

[contato@atenaeditora.com.br](mailto:contato@atenaeditora.com.br)

## DECLARAÇÃO DOS AUTORES

Os autores desta obra: 1. Atestam não possuir qualquer interesse comercial que constitua um conflito de interesses em relação ao artigo científico publicado; 2. Declaram que participaram ativamente da construção dos respectivos manuscritos, preferencialmente na: a) Concepção do estudo, e/ou aquisição de dados, e/ou análise e interpretação de dados; b) Elaboração do artigo ou revisão com vistas a tornar o material intelectualmente relevante; c) Aprovação final do manuscrito para submissão.; 3. Certificam que os artigos científicos publicados estão completamente isentos de dados e/ou resultados fraudulentos; 4. Confirmam a citação e a referência correta de todos os dados e de interpretações de dados de outras pesquisas; 5. Reconhecem terem informado todas as fontes de financiamento recebidas para a consecução da pesquisa; 6. Autorizam a edição da obra, que incluem os registros de ficha catalográfica, ISBN, DOI e demais indexadores, projeto visual e criação de capa, diagramação de miolo, assim como lançamento e divulgação da mesma conforme critérios da Atena Editora.

## DECLARAÇÃO DA EDITORA

A Atena Editora declara, para os devidos fins de direito, que: 1. A presente publicação constitui apenas transferência temporária dos direitos autorais, direito sobre a publicação, inclusive não constitui responsabilidade solidária na criação dos manuscritos publicados, nos termos previstos na Lei sobre direitos autorais (Lei 9610/98), no art. 184 do Código Penal e no art. 927 do Código Civil; 2. Autoriza e incentiva os autores a assinarem contratos com repositórios institucionais, com fins exclusivos de divulgação da obra, desde que com o devido reconhecimento de autoria e edição e sem qualquer finalidade comercial; 3. Todos os e-book são *open access*, desta forma não os comercializa em seu site, sites parceiros, plataformas de *e-commerce*, ou qualquer outro meio virtual ou físico, portanto, está isenta de repasses de direitos autorais aos autores; 4. Todos os membros do conselho editorial são doutores e vinculados a instituições de ensino superior públicas, conforme recomendação da CAPES para obtenção do Qualis livro; 5. Não cede, comercializa ou autoriza a utilização dos nomes e e-mails dos autores, bem como nenhum outro dado dos mesmos, para qualquer finalidade que não o escopo da divulgação desta obra.

## PREFÁCIO

Vírus são, juntamente a príons e viroides, os agentes infecciosos mais simples já identificados. Os primeiros, vírus, são estruturas constituídas essencialmente por material genético recoberto por um envelope de proteínas associadas ou não a lipídios. Viroides são estruturados como RNA circular não recobertos por envelope, e limitam-se a infecção de plantas. Já os príons são proteínas que possuem a capacidade de alterar a estrutura de outras proteínas, levando a disfunção das mesmas. Nenhum destes agentes infecciosos é capaz de replicar-se sem utilizar os recursos de uma célula hospedeira. Até o presente, discute-se se alguns destes podem ser considerados seres vivos ou não pela ausência de metabolismo autônomo.

Mesmo sendo tão elementares em sua constituição, vírus são capazes de muito mais que simplesmente causar doenças. Nos anos recentes, já observamos “ensaios” do que poderia ser a atual pandemia: HIV, Ebola, Zika, Chikungunya, Hantavírus, Nipah, e os coronavírus da gripe aviária SARS e MERS, juntos causaram milhares de mortes em surtos em diferentes regiões geográficas do planeta. Na corrente pandemia do SARS-CoV-2, um coronavírus que afetava originalmente animais adaptou-se e evoluiu de forma admiravelmente rápida e eficaz para infectar a espécie humana. A COVID-19 - pelas características de alta infectividade, fácil disseminação, magnitude de infectados e graves consequências à saúde - transformou-se em um problema global que impacta toda a sociedade. Seus reflexos vão além da evidente necessidade de prevenção, controle e tratamento de uma virose comum ou bem conhecida. A dinâmica abrangente da pandemia extrapola para complicações ainda pouco compreendidas da fisiopatologia da doença, interações com outros microrganismos, prejuízos duradouros à saúde do indivíduo após a infecção, alterações em âmbito psicológico individual e coletivo, mudanças na condução da vida social como as formas de interação pessoal, comportamento nas atividades profissionais, educacionais e nos campos da política, da ética e do direito. A disseminação de uma doença causada por uma criatura simples e minúscula – mil vezes menor que a espessura de um fio de cabelo – expõe a amplitude global que uma pandemia pode alcançar, evidenciando as fragilidades de uma sociedade complexa, desigualdades e idiosincrasias que a acompanham historicamente e a necessidade de investigações profundas para assegurar a saúde pública na população mundial.

Passados dois anos desde o início da pandemia, já não podemos dizer que a COVID-19 é um inimigo desconhecido. Mas, assim como o processo natural que levou o vírus a ser uma ameaça à nossa espécie, a ciência deve evoluir e adaptar-se com a intensidade necessária. O lançamento do segundo volume do livro COVID-19: saúde e interdisciplinaridade é uma resposta de cientistas de todas as áreas ao desafio contínuo de evoluir e adaptar, a fim de mitigar e combater a diversidade de implicações de uma doença que afeta transversalmente todas as atividades do ser humano.

## APRESENTAÇÃO

Desde o volume I desse livro, pesquisadores de diversas áreas do conhecimento, se reuniram buscando informar, de maneira gratuita, a comunidade médica brasileira e a população em geral, os avanços obtidos pela ciência no combate à COVID-19. Em meio a inúmeras publicações diárias, aceitas ou não pelos pares, era preciso garimpar o que funcionava de fato contra a tempestade de citocinas causada pela infecção do SARS-CoV-2 e suas consequências. As vacinas ainda estavam em fase II ou III de testes, e a desinformação sobre as novas tecnologias utilizadas, associadas a inúmeras Fake News espalhadas pelo mundo, já apontavam para uma batalha árdua. Mas essa etapa estamos vencendo. Menos de um ano após a aprovação de vacinas para uso emergencial, metade da população brasileira já está completamente vacinada. Contudo, ainda precisamos entender melhor o vírus, evitar o contágio e identificar sequelas que a doença tem deixado nos infectados. Novas variantes surgiram em diferentes países e algumas já chegaram ao Brasil. O grande objetivo do volume II, é dar continuidade as discussões acerca da infecção causada pelo vírus SARS-CoV-2. Mesmo após um ano e meio de estudos, debates e publicações pela comunidade acadêmica e científica, muitos pontos ainda não foram alinhados na grande rede das informações sobre a COVID-19. A doença não somente afetou países que apresentavam todos os recursos necessários para seu enfrentamento, como também países que não estavam sequer preparados para o enfrentamento das dificuldades inerentes ao controle de suas doenças endêmicas.

Esta nova obra revisita pontos, conceitos e técnicas já discutidas, porém com novas abordagens levando à um contexto interdisciplinar, advindo da análise multiprofissional. As pesquisas continuam se aprofundando e caminhando na medida em que novos pontos surgem dentro dos diferentes contextos políticos, sociais, econômicos, culturais e de saúde, onde todos os desafios de um levantamento e conhecimento baseado em evidências corroboram com análises críticas de processos clínicos, psicossociais e ambientais.

Nesse segundo volume trazemos a luz as novas análises dos mecanismos relacionados a fisiopatologia da infecção pelo SARS-CoV-2, bem como atualizações referentes aos mecanismos imunológicos, genéticos, farmacológicos, protocolos clínicos, a relação com infecções e as interações do vírus com diferentes tecidos e órgãos. Os capítulos trazem ainda o ponto de vista diante das relações do direito, da ética, bioética e biossegurança, além dos quesitos relacionados com a formação profissional dentro do contexto pandêmico.

Procuramos apresentar algumas respostas sobre a interação do vírus com o corpo humano e as consequências relacionadas a processo da infecção levando em consideração a presença das novas variantes já identificadas tanto no Brasil quanto no mundo e ainda

as atualizações referentes aos processos de imunização coletiva e o impacto referente a imunoprevenção coletiva. As questões sociais também abordadas nestes capítulos nos trazem luz a realidade do contexto vivenciado na atualidade trazendo experiências dentro dos cenários do ensino e das práticas que perpassam pelos conceitos do direito do indivíduo e da discussão sobre as desigualdades presentes nas sociedades.

Novas abordagens foram acrescentadas neste volume, haja vista a necessidade e urgência de se conversar sobre situações e consequências relacionadas ao contexto de Pandemia, que afetem não somente diretamente o indivíduo, como a comunidade como um todo. As pesquisas e discussões promovidas na comunidade científica em seus aspectos biológicos e sociais trazem consigo o maior entendimento sobre os processos relacionados à infecção pela COVID-19, entretanto não extingue a necessidade de estudos acerca de novas e velhas perguntas. As consequências da infecção a longo prazo ainda são pouco compreendidas; e buscamos novos caminhos a serem trilhados para responder novas questões, que surgem todos os dias, não somente no contexto biológico, mas também questões sociais envolvidas com o contexto pandêmico.

## SUMÁRIO

### **CAPÍTULO 1..... 1**

#### ATUALIZAÇÃO DOS MECANISMOS IMUNOLÓGICOS NA COVID-19

Lívia Mattos Martins

Bianca Magnelli Mangiavacchi

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.3072104111>

### **CAPÍTULO 2..... 13**

#### FATORES GENÉTICOS E EPIGENÉTICOS RELACIONADOS À COVID-19

Claudia Caixeta Franco Andrade Coléte

Lívia Mattos Martins

Paula Magnelli Mangiavacchi

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.3072104112>

### **CAPÍTULO 3..... 26**

#### FORMAÇÃO MÉDICA EM TEMPOS DE PANDEMIA DA COVID-19: QUAIS AS MUDANÇAS E AS ESTRATÉGIAS

Olavo Ferreira Nunes

Fernando Basílio dos Santos

Fernanda Castro Manhães

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.3072104113>

### **CAPÍTULO 4..... 36**

#### UM DIÁLOGO ENTRE TÊMIS E HIGÉIA: PENSAR OS OBSTÁCULOS EMERGENTES NA PROMOÇÃO DO DIREITO À SAÚDE EM TEMPOS DE PANDEMIA DA COVID-19 NO CENÁRIO BRASILEIRO

Tauã Lima Verdán Rangel

Fernanda Santos Curcio

Hugo Montesano Veríssimo da Costa

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.3072104114>

### **CAPÍTULO 5..... 52**

#### ÉTICA EM PESQUISA E INTEGRIDADE CIENTÍFICA NA PANDEMIA SARS-COV-2 (COVID-19): QUESTÕES E PERSPECTIVAS SOBRE A ATUAÇÃO DOS COMITÊS DE ÉTICA EM PESQUISA

Clara dos Reis Nunes

Fernanda Santos Curcio

Tháís Rigueti Brasil Borges

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.3072104115>

### **CAPÍTULO 6..... 68**

#### BIOSSEGURANÇA: A IMPORTÂNCIA DA ATUALIZAÇÃO DE PERITOS PARA O

## ENFRENTAMENTO DA COVID-19

Nadir Francisca Sant'Anna  
Rafael Gomes Corrêa Silva  
Rubya Ignês Vilela de Andrade Silva  
Carla Teixeira de Rezende  
Evandro Mário Lorens

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.3072104116>

## **CAPÍTULO 7..... 82**

### LIÇÕES DA PANDEMIA PARA UMA BIOÉTICA DA RESPONSABILIDADE

João Carlos de Aquino Almeida  
Daniel Marcio Amaral Ferreira do Valle  
Rafaela Batista Carvalho de Pina

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.3072104117>

## **CAPÍTULO 8..... 95**

### PANDEMIA E A QUESTÃO DE GÊNERO: QUEM SÃO AS PROFISSIONAIS DE SAÚDE NA LINHA DE FRENTE DA PANDEMIA EM BOM JESUS DO ITABAPOANA, RJ?

Ana Paula Borges de Souza  
Fernanda Castro Manhães

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.3072104118>

## **CAPÍTULO 9..... 105**

### INTERSECÇÕES EM CENÁRIO PANDÊMICO: LINHAS QUE SE INTERCRUZAM NO ACIRRAMENTO DAS DESIGUALDADES EM TEMPOS DE COVID-19

Fernanda Santos Curcio  
Hugo Montesano Veríssimo da Costa  
Tauã Lima Verdán Rangel  
Bianca Magnelli Mangiavacchi  
Ravena de S. Zanon Dellatorre

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.3072104119>

## **CAPÍTULO 10..... 122**

### MARCADORES INFLAMATÓRIOS NA DEPRESSÃO E COVID-19 E A RELAÇÃO COM A IMUNIDADE: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Maria de Lourdes Ferreira Medeiros de Matos  
Alcemar Antônio Lopes de Matos

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.30721041110>

## **CAPÍTULO 11 ..... 133**

### BARREIRA HEMATOENCEFÁLICA, EIXO GASTROINTESTINAL-SNC E INFECÇÃO PELO SARS-COV2

Andrea Cristina Vetö Arnholdt

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.30721041111>

**CAPÍTULO 12..... 143**

**COINFEÇÕES E SOBREINFEÇÕES MICROBIANAS EM PACIENTES COM COVID-19**

Antonio Neres Norberg  
Paulo Roberto Blanco Moreira Norberg  
Paulo Cesar Ribeiro  
Fabiano Guerra Sanches  
Nadir Francisca Sant'Anna

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.30721041112>

**CAPÍTULO 13..... 156**

**INFECÇÃO TRANSPLACENTÁRIA POR COVID-19: QUAIS AS POSSIBILIDADES?**

Ademir Hilário de Souza  
Bianca Magnelli Mangiavacchi  
Fernanda Castro Manhães

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.30721041113>

**CAPÍTULO 14..... 165**

**PRÁXIS DA FISIOTERAPIA NA SINDEMIA POR COVID-19: CONTEXTUALIZAÇÃO E PROGNÓSE**

Cléia Maria dos Santos Pereira  
Ingrid Jardim de Azeredo Souza Oliveira  
José Tadeu Madeira de Oliveira  
Mabel Carneiro Fraga  
Rogério Pinto de Lima  
Sirlene dos Santos Ribeiro  
Mércia Ferreira de Souza

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.30721041114>

**CAPÍTULO 15..... 180**

**A PESSOA COM DEFICIÊNCIA VISUAL NO CONTEXTO DA PANDEMIA DO COVID-19**

Eliana Leite Assis Figueiredo  
Fábio Brandolin  
Ingrid Jardim de Azeredo Souza Oliveira  
João Ricardo Melo Figueiredo  
José Tadeu Madeira de Oliveira  
Marcia Lins Abade

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.30721041115>

**CAPÍTULO 16..... 189**

**AVANÇO DA IMUNIZAÇÃO CONTRA SARS-CoV-2 E O IMPACTO NO CONTROLE DA DISSEMINAÇÃO DAS NOVAS VARIANTES**

Leandro de Oliveira Santos

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.30721041116>

<b>SOBRE OS AUTORES .....</b>	<b>206</b>
<b>SOBRE OS ORGANIZADORES .....</b>	<b>211</b>

## ATUALIZAÇÃO DOS MECANISMOS IMUNOLÓGICOS NA COVID-19

*Data de aceite: 16/09/2021*

*Data de submissão: 31/07/2021*

### Lívia Mattos Martins

Faculdade Metropolitana São Carlos - FAMESC  
Bom Jesus do Itabapoana – RJ  
Link Lattes: <http://lattes.cnpq.br/4281139511029611>

### Bianca Magnelli Mangiavacchi

Faculdade Metropolitana São Carlos - FAMESC  
Bom Jesus do Itabapoana – RJ  
Link Lattes: <http://lattes.cnpq.br/1193123990237709>

**RESUMO:** O sistema imunológico é o principal responsável pela proteção contra infecções virais e outros patógenos. Neste capítulo a resposta imunológica inata e adaptativa desenvolvida após a infecção por SARS-CoV-2 será investigada, apontando seus principais mecanismos protetores. Sabe-se, no entanto, que a resposta imunológica pró-inflamatória exacerbada, caracterizada pela produção de altos níveis de citocinas, em um fenômeno conhecido como tempestade de citocinas, pode ser a principal responsável por patologias associadas a COVID-19. Nesse contexto, o maior entendimento sobre os mecanismos imunológicos associados a COVID-19 são fundamentais para entendermos a evolução da doença e identificar corretamente os grupos de risco. O correto entendimento da resposta imunológica também será importante para o entendimento dos mecanismos de vacinas,

fomentando políticas públicas de prevenção e tratamento da COVID-19.

**PALAVRAS-CHAVE:** Resposta imunológica, tempestade de citocinas, COVID-19

**ABSTRACT:** The immune system is primarily responsible for protecting against viruses and other pathogens. In this chapter the innate and adaptive immune response developed after SARS-CoV-2 infection will be investigated, pointing to the main protectors mechanisms. It is known, however, that the exacerbated pro-inflammatory immune response, characterized by the production of high levels of cytokines, in a phenomenon known as cytokine storm, may be the main responsible for pathologies associated with COVID-19. In this context, a greater understanding of the immunological mechanisms associated with COVID-19 is fundamental for us to understand the evolution of the disease and correctly identify the risk groups. A correct understanding of the immune response will also be important for understanding the mechanisms of vaccines, promoting public policies for the prevention and treatment of COVID-19.

**KEYWORDS:** Immunologic response, Cytokine storm, COVID-19

## 1 | INTRODUÇÃO

A COVID 19 possui uma ampla variedade de apresentações clínicas, desde pacientes assintomáticos aos pacientes que apresentam quadros clínicos graves, como desenvolvimento

Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) e consequente falência respiratória, sepse, tromboembolismo, falência múltipla dos órgãos (COVID-19 CLINICAL MANAGEMENT: LIVING GUIDANCE, [s. d.]). Atualmente acredita-se que as manifestações clínicas da COVID-19 estejam relacionadas com a infecção direta das células endoteliais dos capilares pulmonares, hiperativação do sistema imune inato e o desenvolvimento de síndrome inflamatória, caracterizada pelo aumento nos níveis séricos de IL-6 e alarminas e quimiocinas inflamatórias, que podem resultar em linfopenia e coagulopatia (MELENOTTE *et al.*, 2020). No entanto, apesar de todo esforço realizado em laboratórios e centros de pesquisa de todo mundo, ainda há muito que se entender sobre a resposta imunológica e suas consequências clínicas durante a infecção por SARS-CoV-2.

Dessa forma, neste capítulo pretende-se apresentar o estado da arte em relação ao conhecimento da resposta imunológica durante a infecção por SARS-CoV-2. Seus desdobramentos clínicos, sua importância para o desenvolvimento de vacinas e tratamentos para a COVID-19.

## **2 | ASPECTOS GERAIS DO SARS-COV-2 E SUA ENTRADA NAS CÉLULAS HOSPEDEIRAS**

SARS-CoV-2 é um vírus de RNA fita simples e senso positivo (+ssRNA), que pertence ao grupo dos Coronavírus. Apresenta 89 % de semelhança com o SARS-likeCoVZXC21 de morcego e 82 % de semelhança com SARS-CoV humano (CHAN *et al.*, 2020).

O SARS-CoV-2 apresenta 4 estruturas protéicas bem caracterizadas: a espícula de contato com receptores (S), o envoltório glicoproteico (E), a glicoproteínas de membrana (M) e o nucleocapsídeo proteico (N) (ASTUTI; YSRAFIL, 2020; GORDON *et al.*, 2020). A superfície do SARS-CoV-2 é recoberta pela proteína S, que é capaz de se ligar ao receptor Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ACE2), mediando a entrada viral (LETKO; MARZI; MUNSTER, 2020). Uma vez que a proteína S se liga a ACE2, uma outra proteína de membrana, a Serina Protease Transmembranar 2 (TMPRSS2), ativa a proteína S e promove a entrada do vírus na célula. Uma vez dentro da célula, o RNA viral é liberado e as proteínas virais são transcritas, entre elas o complexo replicase-transcriptase. Deste modo, o RNA viral é replicado, as proteínas estruturais são sintetizadas e embaladas dentro da célula hospedeira, e posteriormente as partículas virais são liberadas (FEHR; PERLMAN, 2015).

Como outros coronavírus, o SARS-CoV-2 também produz proteínas não estruturais, entre elas proteínas capazes de manipular o sistema imunológico e a fisiologia da célula hospedeira. Embora todas suas proteínas sejam capazes de induzir a resposta imune, a proteína S, por ser responsável por interagir com enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2), e proteína N por sua alta concentração se destacam como antígenos centrais na

formação da resposta imunológica contra o SARS-CoV-2 (PETHERICK, 2020).

### 3 I RESPOSTA IMUNE INATA AO SARS-COV-2

De um modo geral, a resposta imune inata contra infecções virais se inicia por meio do reconhecimento de Padrões Moleculares associados a Patógenos (*Pathogen-Associated Molecular Pattern* ou PAMPs), tais como RNA viral, por meio de Receptores de Reconhecimento Padrão (*Pathogen Recognition Receptors* - PRRs). Diversas classes de PRRs foram identificadas e incluem os TLRs (*Toll Like Receptors*), RLRs (*Retinoic acid-inducible gene RIG-I like receptors*) e NLRC2 (*NOD-like receptor, CARD-containing-2*). Estas classes de receptores são expressas em diferentes tipos celulares da imunidade inata, incluindo macrófagos alveolares. O RNA viral fita simples pode ser reconhecido por uma gama de PRRs, incluindo o TLR7 e TLR8, enquanto os RLRs apresentam um papel central no reconhecimento de RNA fita dupla (ssRNA), formado durante os ciclos de replicação viral (STREICHER; JOUVENET, 2019).

Em células infectadas por SARS-CoV-2 a ativação de PRRs promove a ativação de uma resposta antiviral por meio de Interferons do tipo I, que inibe rapidamente a replicação viral. No entanto, foi demonstrado que vírus do grupo SARS-CoV são capazes de codificar diversas proteínas que interferem na sinalização por meio de PRRs, interferindo no controle viral via Interferon e a identificação de PAMPs virais (FRIEMAN; HEISE; BARIC, 2008).

Células dendríticas, macrófagos e neutrófilos formam a primeira linha de defesa do organismo. Acredita-se que os monócitos e macrófagos, por meio da ativação das vias de NF- $\kappa$ B e Interferon, sejam os principais responsáveis pela organização da resposta inflamatória em indivíduos infectados por SARS-CoV-2, (LÓPEZ-COLLAZO; DEL FRESNO, 2013). Foi demonstrado que pacientes com COVID-19 apresentaram baço e linfonodos altamente infiltrados por macrófagos expressando ACE2 e apresentando uma nucleoproteína de SARS-CoV-2, observou-se ainda que estes macrófagos expressavam níveis aumentados de IL-6, sugerindo sua contribuição para a inflação excessiva observada em pacientes com COVID-19 (PARK, M. D., 2020).

A infecção viral também leva a ativação do sistema complemento, sendo este considerado um mecanismo essencial para eliminação do agente patogênico (RAJAEI; DABBAGH, 2020). A ativação do sistema complemento promove a formação de moléculas bioativas, como a C3 e C5. A presença de componentes do sistema complemento, especialmente C3, foi identificada no epitélio das vias aéreas, com função de combater patógenos, inclusive em casos de infecção por COVID-19. C3a e C5a são apontados como potentes estimuladores de resposta pró-inflamatória, sendo moléculas associadas a danos no epitélio alveolar (MAGRO *et al.*, 2020). C5a também é apontado como responsável pelo recrutamento de células inflamatórias, como eosinófilos, neutrófilos, monócitos,

macrófagos e linfócitos T. C5a também promove a produção prolongada de citocinas pró-inflamatórias, estimulando a produção de IL-2, TNF- $\alpha$  e MIP pelas células da imunidade inata, ao mesmo tempo que estimulam a produção de IL-1 $\beta$ , IL-6 e IL-8 pelas células da imunidade adaptativa (GOU *et al.*, 2020; MAGRO *et al.*, 2020; SMOLE; KRATZER; PICKL, 2020)

A formação de uma resposta inflamatória excessiva pode levar a um fenômeno denominado tempestade de citocinas (*cytokine storm*) e uma subsequente exaustão do sistema imune. Nestes casos é observado um aumento na expressão de citocinas pró-inflamatórias tais como IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-7, IL-10, GSCF, IP-10, MCP-1, MIP-1A, e TNF- $\alpha$  (HU *et al.*, 2012; HUANG *et al.*, 2020), e como consequência, o desenvolvimento de um quadro de hiper inflamação, hiperferritinemia e falha múltipla de órgãos (FAJGENBAUM; JUNE, 2020). A tempestade citocinas tem sido considerada comum em pacientes com manifestações severas da COVID-19 e está relacionado com uma piora no prognóstico (HUANG *et al.*, 2020; LIU, J. *et al.*, 2020; WANG *et al.*, 2020).

A tempestade de citocinas pode levar a diversos cenários clínicos, entre os quais devemos destacar Síndrome de ativação de macrófagos (*Macrophage Activation Syndrome* – MAS), que pode ser caracterizada por febre, hepatoesplenomegalia variável, elevações nos níveis de Proteína C Reativa (CPR), hiperferritinemia, hemofagocitose, citopenia e coagulopatia ligada a disfunção hepática e coagulação intravascular disseminada (CIVD) (MCGONAGLE; RAMANAN; BRIDGEWOOD, 2021). Embora pacientes com COVID-19 não apresentem todos os quadros clínicos relacionados com a Síndrome Tempestade Citocinas e MAS, diversos aspectos associados a MAS e a tempestade de citocinas, especialmente níveis elevados de IL-6 (DEL VALLE *et al.*, 2020), estão relacionados ao desenvolvimento de pneumonias, Síndrome Respiratória Aguda Grave e a mortalidade por COVID-19 (CHEN, T. *et al.*, 2020; LI *et al.*, 2020).

O desenvolvimento de sepse também está relacionado a tempestade citocina e super ativação de macrófagos (SHALOVA *et al.*, 2015), de modo que a sepse pode ser um fator indutor da tempestade de citocinas ou a síndrome da tempestade de citocinas ser responsável por induzir um quadro de sepse (FAJGENBAUM; JUNE, 2020). Em casos de pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 a relação entre sepse e a tempestade de citocinas ainda não está totalmente esclarecida.

Corroborando com estes achados, Hadjadj e colaboradores (2020) observaram um aumento tanto na transcrição de genes de citocinas e quimiocinas relacionados a via NF- $\kappa\beta$  quanto nos níveis de IL-6 e TNF circulantes, relacionado com a severidade dos sintomas. No entanto, neste mesmo estudo os autores observaram que em relação aos genes relacionados às vias de Interferon, um aumento nos níveis de transcrição gênica foi observado em pacientes com a doença moderada, enquanto em pacientes com sintomas severos houve diminuição. Os níveis séricos de IFN também se encontraram diminuídos

em pacientes com condições graves (CHEN, G. *et al.*, 2020; HADJADJ *et al.*, 2020)

Outros estudos têm demonstrado a importância da via de sinalização de IFN no desenvolvimento de sintomas graves na COVID-19. A presença de mutações em genes relacionados às vias de IFN (ZHANG *et al.*, 2020) e presença de autoanticorpos contra INF ( IFN- $\alpha$  e/ou IFN- $\omega$  (BASTARD *et al.*, 2020) são mais comuns em pacientes com sintomas mais severos. Deste modo é possível que a diminuição nos níveis de IFN e na ativação de suas vias de sinalização produza uma resposta antiviral impotente, mas que de algum modo colabora com o desenvolvimento de a resposta pró-inflamatória crônica característica de casos mais graves da doença (PARK, A.; IWASAKI, 2020).

De modo contrário, pacientes assintomáticos não apresentariam uma resposta rápida na produção de citocinas. Nestes casos a resposta imune adaptativa impediria a progressão da doença. Nessa perspectiva, seria interessante o desenvolvimento de estratégias que potencializem o desenvolvimento rápido da resposta imune adaptativa. Shi e colaboradores propuseram que a resposta imune durante a infecção por SARS-CoV-2 pode ser dividida em duas fases. Na primeira fase observa-se a resposta imune protetora e na segunda fase a resposta inflamatória. Desse modo, estratégias que promovam o aumento da resposta imune na primeira fase e a supressão da resposta imune da segunda fase poderiam ser fundamentais para novas estratégias terapêuticas na COVID-19 (SHI *et al.*, 2020).

#### 4 | LINFÓCITOS T E RESPOSTA IMUNE ADAPTATIVA AO SARS-COV-2

Em infecções virais, a produção local de citocinas e apresentação de antígenos por MHC do tipo I geralmente leva ao desenvolvimento de resposta imune adaptativa do tipo Th1. Neste contexto, as células T *helper* (TCD4<sup>+</sup>) são responsáveis pela produção de citocinas pró-inflamatórias e células T citotóxicas (TCD8<sup>+</sup>) são responsáveis por identificar e eliminar células infectadas pelos vírus. A eliminação do vírus depende de uma resposta rápida das células TCD4<sup>+</sup> e TCD8<sup>+</sup>, e a magnitude desta resposta está diretamente relacionada com a rapidez na eliminação do vírus (MELENOTTE *et al.*, 2020).

Diversos estudos têm encontrado evidências que a infecção por SARS-CoV-2 está relacionada com a redução das células T, B e NK periféricas totais em pacientes sintomáticos durante a fase aguda doença, frequentemente acompanhada pela exaustão das células T, caracterizada pela expressão dos marcadores PD-1 e Tim-3 (BAO *et al.*, 2020; SHROTRI *et al.*, 2021). Alguns estudos identificaram redução na contagem tanto de células TCD4<sup>+</sup> quanto de TCD8<sup>+</sup>, enquanto outros estudos apontam uma redução maior de células TCD8<sup>+</sup> quando comparados às células TCD4<sup>+</sup> (LAING *et al.*, 2020; MAZZONI *et al.*, 2020). Foi observado que pacientes em condições críticas apresentam depleção de células T ativas, isto é, células expressando HLA-DR+, quando comparados a pacientes com

sintomas severos a moderados (ANFT *et al.*, 2020). Interessante notar que em um estudo com pacientes Italianos apontou que a contagem de células TCD4<sup>+</sup> e TCD8<sup>+</sup> permaneceu estável entre pacientes com sintomas brandos ou assintomáticos (CARSETTI *et al.*, 2020). Resultados semelhantes foram observados em pacientes pediátricos que apresentaram a contagem de células T semelhante a controles pediátricos, ou maior que em pacientes adultos (BAI *et al.*, 2020).

Os mecanismos relacionados com a linfopenia observada em pacientes adultos com COVID-19 possivelmente são multifatoriais e ainda não são completamente compreendidos. As explicações possíveis incluem os linfócitos serem redistribuídos do sangue periférico e sítios de infecção para os órgãos linfóides, que tenha um aumento na apoptose e possível diminuição na produção de linfócitos pela medula óssea (ADAMO *et al.*, 2020; CHEVRIER *et al.*, 2021). Estudos anteriores mostraram que a produção de IL-6, citocina presente em altos níveis em pacientes com COVID-19, pode estar relacionada com o bloqueio da linfopoiese (MAEDA *et al.*, 2005). No entanto, a relação deste mecanismo com linfopenia apresentada por indivíduos infectados por SARS-CoV-2 ainda precisa ser investigada.

A resposta mediada por células T também pode ser um fator central na relação entre severidade da COVID-19 e idade. A menor susceptibilidade observada em indivíduos jovens pode estar relacionada ao seu maior repertório de células T *naive*. Por outro lado, o aumento da idade está relacionado com a diminuição destas células. A escassez de células T *naive* está associada com a descoordenação da resposta imunológica e conseqüentemente com a severidade da doença observada com o aumento da idade (RYDYZNSKI MODERBACHER *et al.*, 2020). O aumento da idade também está relacionado com a imunossenescência, ou seja, à progressiva diminuição das funções imunológicas, que também contribuiria para o maior risco de desenvolvimento de sintomas severos (VARDHANA; WOLCHOK, 2020).

## 5 | ANTICORPOS CONTRA SARS-COV-2

Anticorpos possuem um papel importante no desenvolvimento de resposta imunológica em infecções virais, sendo capazes de inibir a infecção viral por diversos mecanismo que incluem a neutralização viral, o bloqueio da entrada ou da fusão vírus na célula hospedeira, aumentando a atividade de outros componentes da resposta imune, tais como o sistema complemento, células fagocíticas e células *Natural Killer* (NK) (LAGUNAS-RANGEL; CHÁVEZ-VALENCIA, 2021).

Atualmente acredita-se que os níveis séricos de anticorpos anti-SARS-Cov2 aumentem de maneira discreta no início da doença, a partir dos 4º dia após o surgimento de sintomas e com aumento gradual nos níveis de IgG e IgM específicos até a terceira semana após o início da infecção. Na maioria dos pacientes os níveis de IgM atingem seu pico antes de IgG. Após este período os níveis de IgM começam a diminuir, enquanto os níveis

de IgG continuam aumentando (LAGUNAS-RANGEL; CHÁVEZ-VALENCIA, 2021). Embora IgM seja importante para identificação de infecção recente, após 8 dias ou mais do início dos sintomas, a detecção de IgG é uma ferramenta mais importante para o diagnóstico da doença (IYER *et al.*, 2020).

A produção de IgA específico também tem sido observada em pacientes com COVID-19, e apresenta uma dinâmica similar a IgM, com seu pico de produção 20 dias após a infecção. Estima-se que após 51 e 47 dias os pacientes se tornam soronegativos para IgA e IgM específicos, respectivamente (IYER *et al.*, 2020). A infecção por SARS-CoV-2 também estimula a produção de IgG, IgM e IgA específicos na saliva. Nestes pacientes foi possível detectar IgG específico na saliva três meses após a infecção (ISHO *et al.*, 2020).

Cerca de 97% dos pacientes que se tomam soropositivos até 20 dias após o desenvolvimento de sintomas, enquanto 3% dos pacientes não apresentam soroconversão. Em média a soroconversão para IgG, IgM e IgA ocorre no 12º dia após a infecção (LONG *et al.*, 2020). Nota-se ainda que alguns pacientes assintomáticos não apresentam soroconversão, provavelmente devido a baixa carga viral (LEE *et al.*, 2020; YONGCHEN *et al.*, 2020).

Alguns estudos apontam que pacientes com sintomas mais severos da COVID-19 apresentam níveis mais elevados de IgG específicos, quando comparados a pacientes com sintomas brandos (CRAWFORD *et al.*, 2020; QU *et al.*, 2020; SEOW *et al.*, 2020). Indivíduos com sintomas severos, de um modo geral apresentam um aumento na carga viral, que por sua vez estimularia a ativação aumentada de células B extra foliculares e a produção precoce de anticorpos (YONGCHEN *et al.*, 2020). A produção e diminuição precoce de IgM, bem como níveis elevados de IgM e IgG também foram reportados em indivíduos com sintomas mais severos (IYER *et al.*, 2020; LONG *et al.*, 2020). No entanto, é importante ressaltar que alguns estudos não observaram relação entre os níveis de anticorpos e severidade da doença (LIU, X. *et al.*, 2020), enquanto Wu e colaboradores observaram níveis elevados de IgG específicos em pacientes com sintomas moderados ou assintomáticos (WU *et al.*, 2021). Desse modo, a relação entre níveis séricos de anticorpos e severidade da COVID-19 ainda não está completamente esclarecida.

## 6 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

A resposta imunológica na infecção por SARS-CoV-2 é complexa e ainda não é completamente compreendida. No entanto, as informações disponíveis apontam que o sistema imune possui um papel central no desenvolvimento e severidade dos sintomas na COVID-19. A resposta inflamatória excessiva, caracterizada pela tempestade citocinas está claramente relacionada com a severidade da doença e piora no prognóstico.

As funções de cada compartimento da resposta imunológica e seu papel no balanço

entre a proteção e o desenvolvimento de patologia quando completamente compreendidos terão impactos profundos na saúde pública. A melhor compreensão dos mecanismos imunológicos envolvidos na COVID-19 facilitaria a identificação de grupos de risco, a identificação de mecanismos relacionados à eficácia das vacinas, bem como a elaboração de políticas públicas relacionadas a estratégias de imunização e de testagem populacional.

## REFERÊNCIAS

ADAMO, Sarah *et al.* Lymphopenia-induced T cell proliferation is a hallmark of severe COVID-19. **BioRxiv**, [s. l.], 2020.

ANFT, Moritz *et al.* COVID-19 progression is potentially driven by T cell immunopathogenesis. **medRxiv**, [s. l.], 2020.

ASTUTI, Indwiani; YSRAFIL. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): An overview of viral structure and host response. **Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews**, [s. l.], v. 14, n. 4, p. 407–412, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.020>. Acesso em: 14 mar. 2021.

BAI, Ke *et al.* Clinical analysis of 25 COVID-19 infections in children. **The Pediatric infectious disease journal**, [s. l.], v. 39, n. 7, p. e100–e103, 2020.

BAO, Jinfeng *et al.* Comparative analysis of laboratory indexes of severe and non-severe patients infected with COVID-19. **Clinica chimica acta**, [s. l.], v. 509, p. 180–194, 2020.

BASTARD, Paul *et al.* Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. **Science**, [s. l.], v. 370, n. 6515, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1126/science.abd4585>. Acesso em: 15 mar. 2021.

CARSETTI, Rita *et al.* Spectrum of innate and adaptive immune response to SARS CoV 2 infection across asymptomatic, mild and severe cases; a longitudinal cohort study. **medRxiv**, [s. l.], 2020.

CHAN, Jasper Fuk-Woo *et al.* Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. **Emerging Microbes & Infections**, [s. l.], v. 9, n. 1, p. 221–236, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1719902>. Acesso em: 14 mar. 2021.

CHEN, Guang *et al.* Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. **Journal of Clinical Investigation**, [s. l.], v. 130, n. 5, p. 2620–2629, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1172/JCI137244>. Acesso em: 15 mar. 2021.

CHEN, Tao *et al.* Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: Retrospective study. **The BMJ**, [s. l.], v. 368, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1091>. Acesso em: 14 mar. 2021.

CHEVRIER, Stéphane *et al.* A distinct innate immune signature marks progression from mild to severe COVID-19. **Cell Reports Medicine**, [s. l.], v. 2, n. 1, p. 100166, 2021.

COVID-19 CLINICAL MANAGEMENT: LIVING GUIDANCE. [S. l.], [s. d.]. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2021-1>. Acesso em: 14 mar. 2021.

CRAWFORD, Katharine H D *et al.* Dynamics of neutralizing antibody titers in the months after SARS-CoV-2 infection. **The Journal of infectious diseases**, United States, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa618>

DEL VALLE, Diane Marie *et al.* An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival. **Nature Medicine**, [s. l.], v. 26, n. 10, p. 1636–1643, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-1051-9>. Acesso em: 14 mar. 2021.

FAJGENBAUM, David C.; JUNE, Carl H. Cytokine Storm. **New England Journal of Medicine**, [s. l.], v. 383, n. 23, p. 2255–2273, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/NEJMra2026131>. Acesso em: 14 mar. 2021.

FEHR, Anthony R.; PERLMAN, Stanley. Coronaviruses: An overview of their replication and pathogenesis. In: **CORONAVIRUSES: METHODS AND PROTOCOLS**. [S. l.]: Springer New York, 2015. v. 1282, p. 1–23. Disponível em: [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2438-7\\_1](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2438-7_1). Acesso em: 14 mar. 2021.

FRIEMAN, Matthew; HEISE, Mark; BARIC, Ralph. SARS coronavirus and innate immunity. **Virus Research**, [s. l.], v. 133, n. 1, p. 101–112, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2007.03.015>. Acesso em: 14 mar. 2021.

GORDON, David E. *et al.* A SARS-CoV-2 protein interaction map reveals targets for drug repurposing. **Nature**, [s. l.], v. 583, n. 7816, p. 459–468, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2286-9>. Acesso em: 14 mar. 2021.

GOU, Wanglong *et al.* Gut microbiota may underlie the predisposition of healthy individuals to COVID-19. **MedRxiv**, [s. l.], 2020.

HADJADJ, Jérôme *et al.* Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. **Science**, [s. l.], v. 369, n. 6504, p. 718–724, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1126/science.abc6027>. Acesso em: 15 mar. 2021.

HU, Wanchung *et al.* SARS-CoV regulates immune function-related gene expression in human monocytic cells. **Viral Immunology**, [s. l.], v. 25, n. 4, p. 277–288, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1089/vim.2011.0099>. Acesso em: 14 mar. 2021.

HUANG, Chaolin *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. **The Lancet**, [s. l.], v. 395, n. 10223, p. 497–506, 2020. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5). Acesso em: 14 mar. 2021.

ISHO, Baweleta *et al.* Persistence of serum and saliva antibody responses to SARS-CoV-2 spike antigens in patients with COVID-19. **Science Immunology**, [s. l.], v. 5, n. 52, p. eabe5511, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abe5511>

IYER, Anita S *et al.* Dynamics and significance of the antibody response to SARS-CoV-2 infection. **medRxiv**, [s. l.], p. 2020.07.18.20155374, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1101/2020.07.18.20155374>

LAGUNAS-RANGEL, Francisco Alejandro; CHÁVEZ-VALENCIA, Venice. **What do we know about the antibody responses to SARS-CoV-2?**. [S. l.]: Elsevier GmbH, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2021.152054>

LAING, Adam G *et al.* A consensus Covid-19 immune signature combines immuno-protection with discrete sepsis-like traits associated with poor prognosis. **MedRxiv**, [s. l.], 2020.

LEE, Yu-Lin *et al.* **Dynamics of anti-SARS-Cov-2 IgM and IgG antibodies among COVID-19 patients.** [S. l.: s. n.], 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.04.019>

LETKO, Michael; MARZI, Andrea; MUNSTER, Vincent. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. **Nature Microbiology**, [s. l.], v. 5, n. 4, p. 562–569, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0688-y>. Acesso em: 14 mar. 2021.

LI, Shaohua *et al.* Clinical and pathological investigation of patients with severe COVID-19. **JCI Insight**, [s. l.], v. 5, n. 12, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1172/jci.insight.138070>. Acesso em: 14 mar. 2021.

LIU, Jing *et al.* Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. **EBioMedicine**, [s. l.], 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102763>

LIU, Xuemei *et al.* **Patterns of IgG and IgM antibody response in COVID-19 patients.** [S. l.: s. n.], 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1773324>

LONG, Quan-Xin *et al.* Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. **Nature Medicine**, [s. l.], v. 26, n. 6, p. 845–848, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0897-1>

LÓPEZ-COLLAZO, Eduardo; DEL FRESNO, Carlos. **Pathophysiology of endotoxin tolerance: Mechanisms and clinical consequences.** [S. l.]: BioMed Central, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/cc13110>. Acesso em: 14 mar. 2021.

MAEDA, Kazuhiko *et al.* IL-6 blocks a discrete early step in lymphopoiesis. **Blood**, [s. l.], v. 106, n. 3, p. 879–885, 2005.

MAGRO, Cynthia *et al.* Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: a report of five cases. **Translational Research**, [s. l.], v. 220, p. 1–13, 2020.

MAZZONI, Alessio *et al.* **Impaired immune cell cytotoxicity in severe COVID-19 is IL-6 dependent.** [S. l.: s. n.], 2020. ISSN 1558-8238. Disponível em: <https://doi.org/10.1172/JCI138554>

MCGONAGLE, Dennis; RAMANAN, Athimalaipet V.; BRIDGEWOOD, Charlie. **Immune cartography of macrophage activation syndrome in the COVID-19 era.** [S. l.]: Nature Research, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41584-020-00571-1>. Acesso em: 14 mar. 2021.

MELENOTTE, Cléa *et al.* **Immune responses during COVID-19 infection.** [S. l.]: Bellwether Publishing, Ltd., 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/2162402X.2020.1807836>. Acesso em: 14 mar. 2021.

PARK, Annsa; IWASAKI, Akiko. **Type I and Type III Interferons – Induction, Signaling, Evasion, and Application to Combat COVID-19.** [S. l.]: Cell Press, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.05.008>

- PARK, Matthew D. Macrophages: a Trojan horse in COVID-19? **Nature Reviews Immunology**, [s. l.], v. 20, n. 6, p. 351, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0317-2>. Acesso em: 14 mar. 2021.
- PETHERICK, Anna. Developing antibody tests for SARS-CoV-2. **Lancet (London, England)**, [s. l.], v. 395, n. 10230, p. 1101–1102, 2020. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30788-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30788-1). Acesso em: 14 mar. 2021.
- QU, Jiuxin *et al.* Profile of Immunoglobulin G and IgM Antibodies Against Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). **Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America**, [s. l.], v. 71, n. 16, p. 2255–2258, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa489>
- RAJAEI, Samira; DABBAGH, Ali. The immunologic basis of COVID-19: a clinical approach. **Journal of Cellular & Molecular Anesthesia**, [s. l.], v. 5, n. 1, p. 37–42, 2020.
- RYDZNSKI MODERBACHER, Carolyn *et al.* Antigen-Specific Adaptive Immunity to SARS-CoV-2 in Acute COVID-19 and Associations with Age and Disease Severity. **Cell**, [s. l.], v. 183, n. 4, p. 996-1012.e19, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.09.038>
- SEOW, Jeffrey *et al.* Longitudinal observation and decline of neutralizing antibody responses in the three months following SARS-CoV-2 infection in humans. **Nature microbiology**, [s. l.], v. 5, n. 12, p. 1598–1607, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41564-020-00813-8>
- SHALOVA, Irina N. *et al.* Human monocytes undergo functional re-programming during sepsis mediated by hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$ . **Immunology**, [s. l.], v. 42, n. 3, p. 484–498, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2015.02.001>. Acesso em: 14 mar. 2021.
- SHI, Yufang *et al.* **COVID-19 infection: the perspectives on immune responses**. [S. l.]: Springer Nature, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41418-020-0530-3>. Acesso em: 15 mar. 2021.
- SHROTRI, Madhumita *et al.* T cell response to SARS-CoV-2 infection in humans: A systematic review. **PLoS One**, [s. l.], v. 16, n. 1, p. e0245532, 2021.
- SMOLE, Ursula; KRATZER, Bernhard; PICKL, Winfried F. Soluble pattern recognition molecules: guardians and regulators of homeostasis at airway mucosal surfaces. **European journal of immunology**, [s. l.], v. 50, n. 5, p. 624–642, 2020.
- STREICHER, Felix; JOUVENET, Nolwenn. **Stimulation of Innate Immunity by Host and Viral RNAs**. [S. l.]: Elsevier Ltd, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.it.2019.10.009>. Acesso em: 14 mar. 2021.
- VARDHANA, Santosha A; WOLCHOK, Jedd D. The many faces of the anti-COVID immune response. **Journal of Experimental Medicine**, [s. l.], v. 217, n. 6, 2020.
- WANG, Wenjun *et al.* Definition and Risks of Cytokine Release Syndrome in 11 Critically Ill COVID-19 Patients with Pneumonia: Analysis of Disease Characteristics. **Journal of Infectious Diseases**, [s. l.], v. 222, n. 9, p. 1444–1451, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa387>. Acesso em: 14 mar. 2021.
- WU, Jun *et al.* SARS-CoV-2 infection induces sustained humoral immune responses in convalescent patients following symptomatic COVID-19. **Nature communications**, [s. l.], v. 12, n. 1, p. 1–9, 2021.

YONGCHEN, Zhang *et al.* Different longitudinal patterns of nucleic acid and serology testing results based on disease severity of COVID-19 patients. [S. l.: s. n.], 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1756699>

ZHANG, Qian *et al.* Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19. **Science**, [s. l.], v. 370, n. 6515, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1126/science.abd4570>. Acesso em: 15 mar. 2021.



# COVID 19:

## SAÚDE E INTERDISCIPLINARIDADE

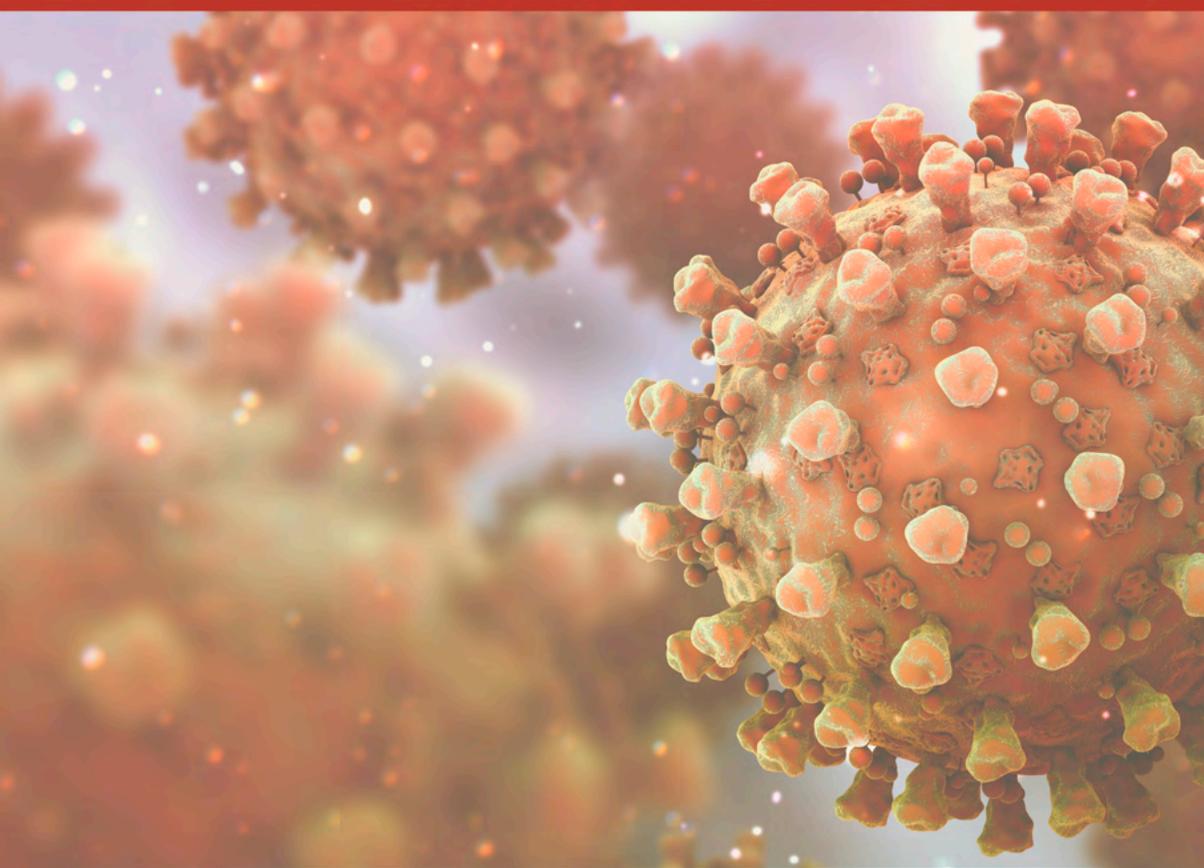
**VOLUME II**

[www.atenaeditora.com.br](http://www.atenaeditora.com.br) 

[contato@atenaeditora.com.br](mailto:contato@atenaeditora.com.br) 

[@atenaeditora](https://www.instagram.com/atenaeditora) 

[www.facebook.com/atenaeditora.com.br](https://www.facebook.com/atenaeditora.com.br) 



# COVID 19:

SAÚDE E INTERDISCIPLINARIDADE

**VOLUME II**

[www.atenaeditora.com.br](http://www.atenaeditora.com.br) 

[contato@atenaeditora.com.br](mailto:contato@atenaeditora.com.br) 

[@atenaeditora](https://www.instagram.com/atenaeditora) 

[www.facebook.com/atenaeditora.com.br](https://www.facebook.com/atenaeditora.com.br) 