

RESPOSTAS IMUNES INTEGRADAS NA COVID-19

Data de submissão: 05/05/2023

Data de aceite: 03/07/2023

Marcos Jessé Abrahão Silva

Instituto Evandro Chagas (IEC),
Ananindeua - Pará
<http://lattes.cnpq.br/6159451262343720>

Emmily Oliveira Amador

Universidade do Estado do Pará (UEPA),
Belém - Pará
<http://lattes.cnpq.br/4125868835116442>

Alex Brito Souza

Instituto Evandro Chagas (IEC),
Laboratório de Biologia Molecular,
Ananindeua – Pará
<http://lattes.cnpq.br/9252588536352588>

Ellen Polyana da Costa Gurrão

Instituto Evandro Chagas (IEC),
Laboratório de Biologia Molecular,
Ananindeua – Pará
<http://lattes.cnpq.br/3608177592538505>

Pablo Antony Silva dos Santos

Universidade do Estado do Pará (UEPA),
Belém - Pará
<http://lattes.cnpq.br/4428277310463980>

Layana Rufino Ribeiro

Universidade do Estado do Pará (UEPA),
Belém - Pará
<http://lattes.cnpq.br/6331399850875173>

Maria Isabel Montoril Gouveia

Universidade do Estado do Pará (UEPA),
Belém - Pará
<http://lattes.cnpq.br/1005403468741553>

Karla Valéria Batista Lima

Instituto Evandro Chagas (IEC),
Laboratório de Biologia Molecular,
Ananindeua – Pará
<http://lattes.cnpq.br/9795461154139260>

Luana Nepomuceno Gondim Costa Lima

Instituto Evandro Chagas (IEC),
Laboratório de Biologia Molecular,
Ananindeua – Pará
<http://lattes.cnpq.br/7224464870209425>

RESUMO: Há evidências científicas de que o coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2), agente etiológico da doença por coronavírus 2019 (COVID-19) provoca uma desregulação imunológica no indivíduo. Tal desregulação imune é uma das principais causas de óbito pela doença. Este trabalho teve como objetivo revisar sobre as características imunopatológicas do vírus em destaque na evolução da COVID-19. Trata-se de uma revisão integrativa, conduzida com o uso

dos descritores (DeCS/MeSH): “Imunidade”; “SARS-CoV-2”; “COVID-19”; “Citocinas”, em conjunto com “AND” em uma busca avançada de artigos nos bancos de dados PubMed e Medline no corte temporal de dezembro de 2019 a maio de 2022. Foram engendrados 20 artigos nesta revisão. A resposta imune inata apresenta sua potente e eficaz resposta através de interferons do tipo I e III (IFN-I e IFN-III), os quais são afetados em sua cascata de sinalização por proteínas virais (Nsps e ORFs) e, assim, citocinas pró-inflamatórias são liberadas por macrófagos, como interleucina (IL)-2, IL-6 e IL-7. A resposta adaptativa é caracterizada por ter subpopulações T *helper* (Th) 1, Th2, Th17 e T regulatórias (Treg), baixos níveis séricos de células T citotóxicas, células B exauridas, enquanto a imunidade humoral é descrita por altas concentrações de anticorpos neutralizantes, além de elementos do sistema complemento (C3a e C5a) que foram associados a maior gravidade. A resposta hiperinflamatória é distinguida pela tempestade de citocinas, fenômeno capaz de causar danos multissistêmicos, por intermédio de mediadores, como IL-2, IL-6, IL-10 e INF-g. As respostas inata, adaptativa e hiperinflamatória integradas de forma descoordenada guiam o paciente a complicações severas e, até a morte. Logo, o estudo sobre mediadores inflamatórios e imunidade celular e humoral pode ser de grande valia na produção de fármacos e de vacinas baseados na ação viral no organismo humano.

PALAVRAS-CHAVE: SARS-CoV-2; Citocinas; COVID-19; Imunidade.

INTEGRATED IMMUNE RESPONSES IN COVID-19

ABSTRACT: There is scientific evidence that severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), the etiological agent of coronavirus disease 2019 (COVID-19), causes immune dysregulation in the individual. Such immune dysregulation is one of the main causes of death from the disease. This work aimed to review the immunopathological characteristics of the virus highlighted in the evolution of COVID-19. This is an integrative review, conducted using the descriptors (DeCS/MeSH): “Immunity”; “SARS-CoV-2”; “COVID-19”; “Cytokines”, together with “AND” in an advanced search of articles in the PubMed and Medline databases in the time frame from December 2019 to May 2022. A total of 20 articles were generated in this review. The innate immune response presents its potent and effective response through type I and III interferons (IFN-I and IFN-III), which are affected in their signaling cascade by viral proteins (Nsps and ORFs) and, thus, cytokines pro-inflammatory drugs are released by macrophages, such as interleukin (IL)-2, IL-6 and IL-7. The adaptive response is characterized by having T helper (Th) 1, Th2, Th17 and regulatory T (Treg) subpopulations, low serum levels of cytotoxic T cells, depleted B cells, while humoral immunity is described by high concentrations of neutralizing antibodies, in addition to elements of the complement system (C3a and C5a) that were associated with greater severity. The hyperinflammatory response is distinguished by the cytokine storm, a phenomenon capable of causing multisystem damage through mediators such as IL-2, IL-6, IL-10 and INF-g. Innate, adaptive and hyperinflammatory responses integrated in an uncoordinated way lead the patient to severe complications and even death. Therefore, the study of inflammatory mediators and cellular and humoral immunity can be of great value in the production of drugs and vaccines based on viral action in the human body.

KEYWORDS: SARS-CoV-2; Cytokines; COVID-19; Immunity.

1 | INTRODUÇÃO

A doença por coronavírus-2019 (COVID-19) é uma patologia infecciosa causada pelo agente viral coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2). Essa infecção ocasiona uma significativa morbidade e mortalidade, de maneira que constitui um grave problema de saúde pública. Nesse sentido, o SARS-CoV-2 pode apresentar-se na maioria dos indivíduos como infecção assintomática e em outros com quadros sintomáticos (LÓPEZ-COLLAZO *et al.*, 2020).

A sintomatologia da doença é dividida nas formas clínicas: leve, moderada, grave ou crítica. Grande parte dos pacientes têm a doença leve ou moderada, enquanto uma minoria dos pacientes progride para o estágio grave ou crítico, com risco de vida (AYRES, 2020). Casos moderados, graves e críticos de COVID-19 apresentam majoritariamente danos alveolares, síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) e redução da saturação de oxigênio, e ainda podem desencadear respostas inflamatórias severas (BATAH; FABRO, 2020).

A resposta imune humana (pode ser do tipo inata ou adaptativa) a qualquer infecção denota um conjunto de vias complexas e demoradas, sendo resultado de etapas heterogêneas agregadas que evoluem com o tempo e o espaço e incluem diferentes tipos de células imunes (ZAFER; MAHALLAWY; ASHOUR, 2021). Sob esta ótica, há evidências que apontam um protagonismo do sistema imunológico na patogênese e gravidade da COVID-19, por meio de uma resposta imune desequilibrada, tanto em padrão de resposta inato quanto adaptativo. Desse modo, essa resposta imune desregulada em pacientes gravemente enfermos por COVID-19 fomenta níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias, acentuando as complicações geradas por intermédio de uma resposta hiperinflamatória (ZAFER; EL-MAHALLAWY; ASHOUR, 2021).

Nessa perspectiva, a variabilidade na resposta imunológica do hospedeiro assume um encargo importante no contexto da progressão da doença. Entretanto, as lacunas referentes aos aspectos das respostas imunes inata, adquirida e hiperinflamatória no curso da infecção, dificultam o entendimento do espectro das manifestações dessa patologia no organismo humano. Diante disso, o presente estudo teve por objetivo revisar o papel dessas respostas imunes integradas na patogênese da COVID-19.

1.1 Resposta Imune Inata à Infecção por SARS-CoV-2

O sistema imune inato possui uma série de mecanismos com a finalidade de reconhecer moléculas e estruturas exógenas e/ou endógenas, iniciando assim a ativação da resposta imune. Para cumprir esta função e por estarem presentes tanto no citoplasma quanto nas membranas de diversas células, os Receptores de Reconhecimento de Padrões (RRPs) desempenham um papel essencial na resposta imunológica (BURGOYNE; FISHER;

BORTHWICK, 2021; LOWERY; SARIOL; PERLMAN, 2021; SILVA-LAGOS *et al.*, 2021). Os RRP reconhecem Padrões Moleculares Associados a Patógenos (PAMPs), e Padrões Moleculares Associados a Danos (DAMPs), (BURGOYNE; FISHER; BORTHWICK, 2021; LOWERY; SARIOL; PERLMAN, 2021). Os receptores TLRs, RLRs e NLRs e inflamassomas **são** PRRs que demonstraram ativar suas vias de sinalização em resposta ao SARS-CoV-2 (DIAMOND; KANNEGANTI, 2022).

De forma resumida, a porta de entrada do vírus nas células ocorre pela Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ECA2) via interação com a proteína S e posterior clivagem pela Serina Protease Transmembranase 2 (TMPRSS2), fazendo com que a proteína S seja ativada e adentre as células dos hospedeiros e possa utilizar da maquinaria celular para a sua proliferação. (LOWERY; SARIOL; PERLMAN, 2021; MORTAZ *et al.*, 2020). Os intermediários virais (ssRNA e dsRNA), quando expostos são PAMPs identificadas por TLR3, TLR7, RIG-I e MDA5. Essa interação inicia a ativação de uma cascata sinalizadora que resulta na ativação transcricional de genes imunes, incluindo citocinas inflamatórias e interferon (IFN) (LOWERY; SARIOL; PERLMAN, 2021). A resposta imune inata dispõe de mecanismos para uma resposta antiviral eficiente. A cascata de sinalização interferon (IFN) é um desses mecanismos, a produção de IFN que atua de maneira autócrina e parácrina potencializando ação antiviral no curso das infecções (LOWERY; SARIOL; PERLMAN, 2021).

A infecção por SARS-CoV-2 ativa e antagoniza a resposta mediada pela expressão e sinalização do IFN, altera a resposta inflamatória e a ação antiviral (mediada por INF), essas alterações promovem o desequilíbrio na resposta imune inata, bem como pode influenciar o curso da doença (DIAMOND; KANNEGANTI, 2022; LOWERY; SARIOL; PERLMAN, 2021; SONG *et al.*, 2020). A manifestação de resposta limitada e/ou tardia de IFN-I e III resulta em produção desregulada e exacerbada de citocinas pró-inflamatórias (IL-2, IL-6, IL-7, IL-10, G-SCF, IP-10, MCP-1, MIP-1A, TNF- α) (DIAMOND; KANNEGANTI, 2022; FAIST *et al.*, 2022; YONGZHI, 2021; ZHENG *et al.*, 2022).

Outra forma de interferir na cascata de sinalização do IFN é pela ação antagônica de genes SARS-CoV-2 que codificam proteínas acessórias, intercaladas entre os genes estruturais, que atuam em pontos chaves da cascata impedindo o reconhecimento de outros componentes virais por RRP (LOWERY; SARIOL; PERLMAN, 2021). Muitos desses genes são conhecidos, e como esperado, várias proteínas virais (Nsp1, Nsp6, Nsp12, Nsp13, S, M, N, ORF3a, ORF3b, ORF6, ORF7b, ORF8) reduzem ou retardam a expressão da resposta de IFN (SCHULTZE; ASCHENBRENNER, 2021)

Como relatado anteriormente qualquer condição que altere, limite ou atrase a resposta de IFN afeta a atividade antiviral da resposta imune inata. Dessa forma, quando estabelecida essa condição, ela favorece a rápida replicação viral e por consequência esta estritamente relacionada a maior gravidade e mortalidade da doença (LOWERY; SARIOL; PERLMAN, 2021).

1.2 Resposta Imune Adaptativa à Infecção por SARS-CoV-2

A resposta do sistema imune adaptativo é promovida pelas células B (produtoras de anticorpos), células T CD4+ (com função auxiliar e efetora) de células T CD8+ (com papel de eliminação de células infectadas). O controle e a eliminação das infecções virais dependem da resposta imune adaptativa do hospedeiro, de forma que compreender o funcionamento desta resposta frente ao SARS-CoV-2 é de fundamental importância para o tratamento terapêutico e profilaxia (criação de vacinas) para esta patologia (SETTE; CROTTY, 2021).

As principais características hematológicas presentes em pacientes com COVID-19 são leucocitose, linfopenia e relação neutrófilo-linfócito (NLR) aumentada, o que demonstra a importância de estudar as vias imunológicas do hospedeiro envolvidas no combate à infecção causada pelo SARS-CoV-2. Este vírus tem como estratégias potenciais para subverter os fatores da resposta imune adaptativa a procura por estruturas antigênicas, a indução da ativação de linfócitos policlonais, a iniciação de resposta autoimune, o bloqueio da interação entre as proteínas do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) em células apresentadoras de antígeno (APC) e os receptores de células T (TCR), a desregulação da rede de citocinas até o desequilíbrio entre as diferentes vertentes de resposta imune: i1 (de linfócitos T *helper* (Th) 1, macrófagos-M1, redução de células Natural Killer-NK e linfócitos citotóxicos-CTLs ou T CD8+); i2 (Th2, M2a, eosinófilos e mastócitos); i3 (Th17, M2b e neutrófilos); i-reg (Treg e M2c) (GUSEV *et al.*, 2022). O uso dessas táticas tem o potencial de causar danos teciduais locais e sistêmicos a partir de diferentes respostas autoinflamatórias e autoimunes, além de aumentar a invasão viral e infecções secundárias (bacterianas e fúngicas) (MOHAMED KHOSROSHAHI *et al.*, 2021).

Cinco nsps (nsp7, nsp8, nsp9, nsp12 e nsp13) e as proteínas estruturais (proteína Spike-S, Envelope-E, Membrana-M e Nucleocapsídeo-N) do SARS-CoV-2 foram relatadas por incluir peptídeos conservados capazes de induzir resposta imunogênica por intermédio de antígeno se ligando ao MHC de classe I (MHC-I) e MHC-II (GUSEV *et al.*, 2022). No intuito de averiguar a imunidade de células T e B em pacientes com COVID-19, estudo realizado por Savchenko *et al.* (2022) analisou o círculo de excisão tanto do receptor de células T (TREC) como da recombinação Kappa-deleting (KREC), os quais são produtos circulares de excisão extracromossômicos dos rearranjos de TCR e receptor de células B (BCR), respectivamente, durante a recombinação somática do ácido desoxirribonucleico (DNA) (SAVCHENKO *et al.*, 2022).

Nesse sentido, os autores indicaram que os subconjuntos de TREC e células T, assim como KREC e células B foram positivamente correlacionadas com presença de linfócitos T e B virgens (*naive*) em sobreviventes de COVID-19. Ademais, a redução das frequências de células T dos tipos CD3 + CD4 + CD45RO – CD62L + e CD3 + CD8 + CD45RO – CD62L + e aumento da contagem de células de CD3 + CD8 + CD45RO – CD62L – foram encontradas por caracterizar um mau prognóstico em pacientes com COVID-19

(SAVCHENKO *et al.*, 2022).

Anticorpos específicos de região do receptor do domínio de ligação (RBD) encontrados em sobreviventes de COVID-19 provaram proteger contra a reinfecção por SARS-CoV-2. Em contrapartida, os pacientes com infecção por SARS-CoV-2 apresentam antitilogênese precoce (7 a 14 dias após o início dos sintomas), passando de imunoglobulinas (Ig) M para IgG e, em menor grau, IgA. Outra função que deve ser considerada no contexto de uma resposta imune humoral é a ativação do complemento por anticorpos específicos do vírus. Foi reportado que a ativação dos complexos C3a e C5a, além de proteínas do complemento tais como a lectina de ligação à manose (MBL)/ serina protease 2 associada à manose (MASP-2) foram fatores preditivos de maior gravidade na COVID-19 (SETTE; CROTTY, 2021).

Além disso, os pacientes com COVID-19 grave apresentam linfócitos T CD4+ defeituosos e células B exauridas (MOHAMED KHOSROSHAHI *et al.*, 2021; SETTE; CROTTY, 2021). Nessa conjuntura, os casos graves de COVID-19 foram relacionados nesta fase imune por liberação excessiva de IL-6, IL-2, IL-21, proteína quimioatraente de monócitos-1 (MCP-1/CCL2) e ligante de quimiocina do motivo CXC 10 (CXCL10/IP-10) (CHIU *et al.*, 2022).

1.3 Resposta Hiperinflamatória à Infecção por SARS-CoV-2

Com relação aos estudos acerca do SARS-CoV-2, foram observados diversos marcadores clínicos para os piores prognósticos e desfechos. Grande parte dos pacientes adultos apresentam síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) ou síndrome da angústia respiratória aguda (SARA), a linfopenia já mencionada anteriormente (contagem de linfócitos abaixo de 1000 células/mm³), falência múltipla dos órgãos (MOFs), coagulação vascular intradisseminada (DIC), bem como, a resposta hiperinflamatória (aumento exacerbado de citocinas pró-inflamatórias, ou, Tempestade de Citocinas) por meio do aumento exagerado dos níveis de citocinas IL-6, IL-10 e fator de necrose tumoral - alfa (TNF-alfa) liberadas por células imunes, tais como linfócitos T e B, células Natural Killer (NK), macrófagos, células dendríticas (DCs) e células residentes dos tecidos, como demonstrado no estudo de Safadi (2020).

Aruanachalam *et al.* (2020) demonstrou por meio de um estudo de coorte que a capacidade de produção de IFN-gama é prejudicada em pacientes com COVID-19, fruto dos estímulos dos Receptores Toll-like (TLRs) nas células dendríticas plasmocitoides (pDCs). Em contrapartida, dados de pesquisas acerca da Tempestade de Citocinas em pacientes infectados foi realizado por outro estudo de coorte com 71 proteínas, e assim, 43 citocinas se apresentaram elevadas na infecção, fomentando que essa resposta é de origem tecidual. Foram identificadas as proteínas: membro 14 da superfamília do fator de necrose tumoral (TNFSF14/LIGHT), ENRAGE e oncostatina-M, que também são pró-inflamatórias,

principalmente em pacientes em estado grave ou em Unidades de Terapia Intensiva (UTIs), sugerindo que a COVID-19 pode causar uma resposta inflamatória diferente com citocinas oriundas dos tecidos pulmonares e a supressão do sistema imune.

O estudo de Delgado-Murcia *et al.* (2021) quantificou os níveis de produção de citocinas (IFN-g, TNF-alfa, IL-10, IL-6, IL-4 e IL-2), das quais INF-gama, TNF-alfa e IL-2 apresentam atividades pró-inflamatórias e IL-4, IL-10 e IL-6 têm sua atividade ligada a ambas as atuações pró- e anti-inflamatórias. Detectou-se através de teste molecular (RT-PCR) nesse estudo uma concentração diminuída de citocinas pró-inflamatórias e o aumento significativo de IL-6 em pacientes com outra condição respiratória não-COVID-19, significativamente diferente entre os grupos de infectados e não infectados. Os níveis séricos de IL-2 estão significativamente aumentados em pacientes sintomáticos de COVID-19, majoritariamente, mulheres.

Não há uma diferença de níveis de citocinas IL-8, IL-1gama e TNF-gama nos infectados por SARS-CoV-2 com manifestação grave ou leve, entretanto as IL-6 e IL-10 são diretamente proporcionais com o curso de gravidade da COVID-19 (WANG *et al.*, 2020). Durante a tempestade de citocinas haverá a formação de um fenômeno de *feedback* positivo, responsável por recrutar mais e mais moléculas, por exemplo, proteínas do sistema complemento, IL-17, IL-4, IL-12, IL-6, TNF-alfa, IL-1beta, IFN-gama, causando desequilíbrio na resposta imune do hospedeiro e maior morbimortalidade (COPERCHINI *et al.*, 2021).

2 | CONCLUSÃO

A desregulação imunológica na COVID-19 é uma das principais causas de geração de um estado hiperinflamatório no paciente, com hipercitocinemia e produção de espécies reativas de oxigênio (ROS), o qual pode levar a lesões graves nos tecidos pulmonares e outros órgãos vitais, resultando em mau funcionamento de vários órgãos e morte (Fig. 1). Estudos futuros podem trazer maiores esclarecimentos sobre a tardia resposta adaptativa e novas estratégias terapêuticas e profiláticas que podem ser desenvolvidas e direcionadas a esses pacientes.

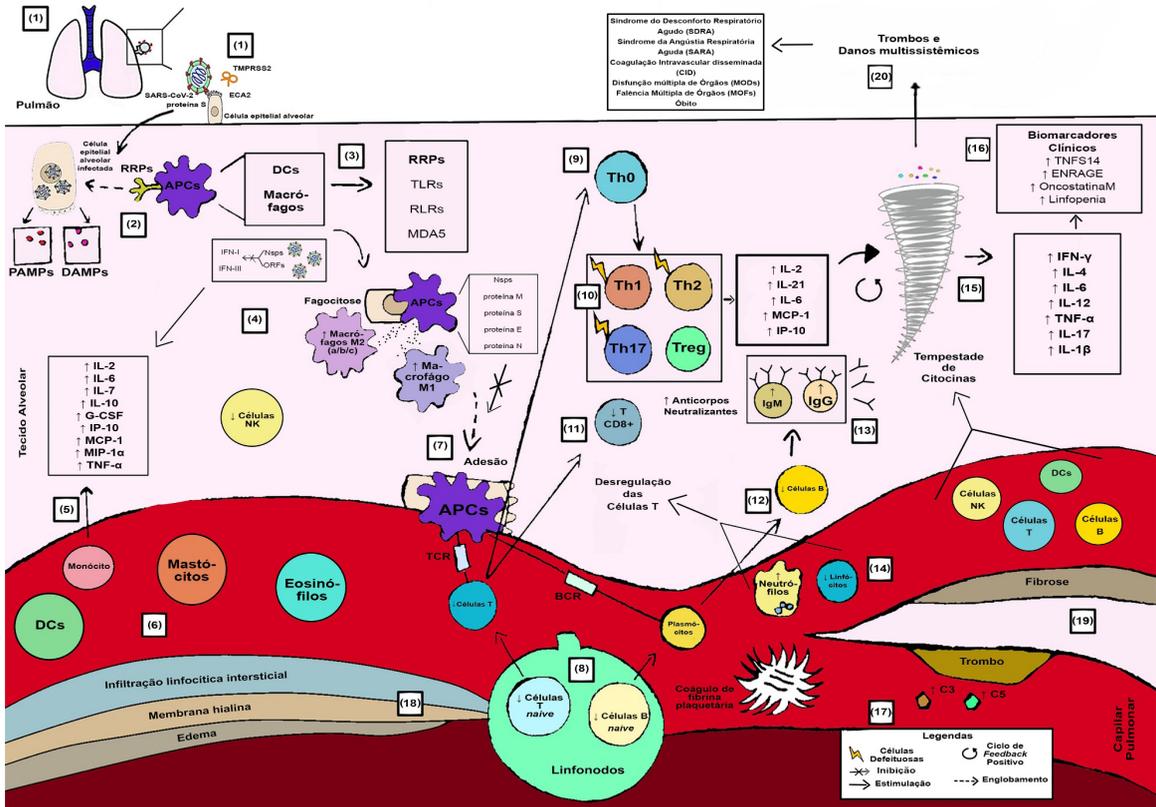


Figura 1 - Ilustração esquematizada das Respostas Imunes Integradas na infecção por SARS-CoV-2. Na etapa (1), há a invasão por tropismo na célula epitelial alveolar do hospedeiro através da ligação da proteína S com a ECA2, clivada pela protease TMPRSS2. Na fase (2), há o reconhecimento de PAMPs e DAMPs da célula infectada por células imunes, primeiramente, por APCs a partir de RRP de macrófagos e células dendríticas. Em (3), há os RRP, como TLRs, NLRs e MDA5 detectando essas partículas virais, as quais através de proteínas, como Nsp e ORFs inibem a sinalização de IFN-I e IFN-III, citocinas de bom prognóstico em pacientes. No estágio (4), os macrófagos agem na fagocitose de células infectadas sob uma polarização mista M1/M2 (a, b, c) e há redução de níveis de células NK. Em (5), no meio plasmático, os monócitos ativados liberam citocinas pró-inflamatórias. Em (6), há a caracterização neste ambiente da presença de mastócitos, eosinófilos e DCs. Em (7), proteínas virais estruturais e Nsp atuam na inibição da atividade de adesão da célula infectada com APC ao capilar para indução de resposta adaptativa. Na fase (8), os linfócitos secretam níveis reduzidos de células T e plasmócitos a partir de subpopulações *naive* ligadas às APCs por TCR e BCR. Em (9), as células Th0 são formadas e, logo, em seguida, em (11) formam os fenótipos atípicos Th1, Th2 e Th17, além de gerar Treg, com síntese de citocinas pró-inflamatórias. Em (12) há diminuição nos níveis de células B, com formação excessiva de anticorpos neutralizantes (13). Em (14), observa-se a razão elevada de neutrófilos por linfócitos, a qual é uma das causas para a desregulação das células T nessas pacientes. Para (15), há evolução em uma resposta hiperinflamatória no tecido alveolar, onde células T, B, NK e DCs induzem uma tempestade de citocinas. Como resultado, em (16), há elevação de parâmetros clínicos dos pacientes. Em (17), a elevação de complexos do complemento gera hipercoagulabilidade. Histopatologicamente, há em (18), infiltração linfocítica intersticial, formação de membrana hialina, edema e, consequentemente, em (19), fibrose tecidual. No estágio (20), trombos e danos multissistêmicos são desenvolvidos, com repercussões clínicas, que vão desde a SDRA e/ou SARA, CID, MOD, MOF até o óbito. Fonte: Autores (2022).

REFERÊNCIAS

- ARUNACHALAM, Prabhu S. *et al.* **Systems biological assessment of immunity to mild versus severe COVID-19 infection in humans.** Science, [S.L.], v. 369, n. 6508, p. 1210-1220, 4 set. 2020. American Association for the Advancement of Science (AAAS). <http://dx.doi.org/10.1126/science.abc6261>.
- AYRES, Janelle S. **A metabolic handbook for the COVID-19 pandemic.** Nature metabolism, v. 2, n. 7, p. 572-585, 2020.
- BATAH, Sabrina Setembro; FABRO, Alexandre Todorovic. **Pulmonary pathology of ARDS in COVID-19: a pathological review for clinicians.** Respiratory Medicine, v. 176, p. 106239, 2021.
- BURGOYNE, R. A.; FISHER, A. J.; BORTHWICK, L. A. **The Role of Epithelial Damage in the Pulmonary Immune Response.** Cells, v. 10, n. 10, 1 out. 2021.
- CHANNAPPANAVAR, Rudragouda; PERLMAN, Stanley. **Infecções patogênicas por coronavírus humano: causas e consequências da tempestade de citocinas e imunopatologia.** In: Seminários em imunopatologia. Springer Berlin Heidelberg, 2017. p. 529-539.
- CHIU, C.-H. *et al.* **Humoral, Cellular and Cytokine Immune Responses Against SARS-CoV-2 Variants in COVID-19 Convalescent and Confirmed Patients With Different Disease Severities.** Frontiers in Cellular and Infection Microbiology, v. 12, p. 862656, 17 maio 2022.
- COPERCHINI, F. *et al.* **The cytokine storm in COVID-19: Further advances in our understanding the role of specific chemokines involved.** Cytokine & growth factor reviews, v. 58, p. 82–91, abr. 2021.
- DIAMOND, M. S.; KANNEGANTI, T. D. **Innate immunity: the first line of defense against SARS-CoV-2.** Nature Immunology/Nat Immunol, , 1 fev. 2022.
- DELGADO-MURCIA, Lucy Gabriela; ÁLVAREZ-MORENO, Carlos; GRANADOS-FALLA, Diana. **Citoquinas pro y anti-inflamatorias en la infección por SARS-CoV-2, en población de Colombia.** Infectio, [S.L.], v. 25, n. 2, p. 94, 9 nov. 2020. Asociacion Colombiana de Infectologia - ACIN. <http://dx.doi.org/10.22354/in.v25i2.926>.
- FAIST, A. *et al.* **Virus Infection and Systemic Inflammation: Lessons Learnt from COVID-19 and Beyond.** Cells, v. 11, n. 14, p. 2198, 14 jul. 2022.
- GUSEV, E. *et al.* **SARS-CoV-2-Specific Immune Response and the Pathogenesis of COVID-19.** International Journal of Molecular Sciences, v. 23, n. 3, p. 1716, 2 fev. 2022.
- LÓPEZ-COLLAZO, Eduardo *et al.* **Immune Response and COVID-19: A mirror image of Sepsis.** International journal of biological sciences, v. 16, n. 14, p. 2479, 2020.
- LOWERY, S. A.; SARIOL, A.; PERLMAN, S. **Innate immune and inflammatory responses to SARS-CoV-2: Implications for COVID-19.** Cell Host and Microbe, v. 29, n. 7, p. 1052–1062, 14 jul. 2021.
- MAECKER HT. **Immune profiling of COVID-19: preliminary findings and implications for the pandemic.** J Immunother Cancer. maio de 2021.
- MOHAMED KHOSROSHAH, L. *et al.* **Immunology, immunopathogenesis and immunotherapeutics of COVID-19; an overview.** International immunopharmacology, v. 93, p. 107364, abr. 2021.
- MORTAZ, E. *et al.* **The Immune Response and Immunopathology of COVID-19.** Frontiers in Immunology, v. 11, n. August, p. 1–9, 2020.

SAFADI, Marco Aurélio Palazzi. **The intriguing features of COVID-19 in children and its impact on the pandemic.** *Jornal de Pediatria*, [S.L.], v. 96, n. 3, p. 265-268, maio 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jped.2020.04.001>.

SAVCHENKO, A. A. *et al.* **TREC/KREC Levels and T and B Lymphocyte Subpopulations in COVID-19 Patients at Different Stages of the Disease.** *Viruses*, v. 14, n. 3, p. 646, 21 mar. 2022.

SCHULTZE, J. L.; ASCHENBRENNER, A. C. **COVID-19 and the human innate immune system.** *Cell*, v. 184, n. 7, p. 1671–1692, 1 abr. 2021.

SETTE, A.; CROTTY, S. **Adaptive immunity to SARS-CoV-2 and COVID-19.** *Cell*, v. 184, n. 4, p. 861–880. <http://doi.org/10.1016/j.cell.2021.01.007>. Epub 2021 Jan 12.

SILVA-LAGOS, L. A. *et al.* **DAMPening COVID-19 Severity by Attenuating Danger Signals.** *Frontiers in Immunology*, v. 12, 12 ago. 2021.

SONG, P. *et al.* **Cytokine storm induced by SARS-CoV-2.** *Clinica Chimica Acta Elsevier B.V.*, 1 out. 2020.

WANG, Feng; HOU, Hongyan; LUO, Ying; TANG, Guoxing; WU, Shiji; HUANG, Min; LIU, Weiyong; ZHU, Yaowu; LIN, Qun; MAO, Liyan. **The laboratory tests and host immunity of COVID-19 patients with different severity of illness.** *Jci Insight*, [S.L.], v. 5, n. 10, p. 1-11, 21 maio 2020. American Society for Clinical Investigation. <http://dx.doi.org/10.1172/jci.insight.137799.880>, 18 fev. 2021.

YONGZHI, X. **COVID-19-associated cytokine storm syndrome and diagnostic principles: an old and new Issue.** *Emerging Microbes & Infections*, v. 10, n. 1, p. 266, 2021.

ZAFER, Mai M.; EL-MAHALLAWY, Hadir A.; ASHOUR, Hossam M. **Severe COVID-19 and sepsis: immune pathogenesis and laboratory markers.** *Microorganisms*, v. 9, n. 1, p. 159, 2021.

ZHENG, C. *et al.* **Innate Immune Evasion by Human Respiratory Syncytial Virus.** *Frontiers in Microbiology* | www.frontiersin.org, v. 1, p. 865592, 2022.