

ASPECTOS CLÍNICOS E IMUNOLÓGICOS DE PACIENTES COM RECORRÊNCIA DA COVID-19

Data de aceite: 01/11/2023

Camilla Natália Oliveira Santos

Doutora, Pos-doutoranda do Laboratório de Imunologia e Biologia Molecular da UFS
Aracaju – Sergipe
<http://lattes.cnpq.br/3690974622115382>

Lucas Sousa Magalhães

Doutor, Professor da Universidade Federal de Alagoas/ Pós-doutorando do Laboratório de Imunologia e Biologia Molecular da UFS
Aracaju – Sergipe
<http://lattes.cnpq.br/9979656561221060>

RESUMO: A COVID-19 é uma doença infectocontagiosa transmitida principalmente pelo ar e que tem como agente causador o vírus SARS-CoV-2. Os primeiros casos foram relatados em dezembro de 2019 e, em poucos meses, se disseminou por todo planeta levando a uma situação de pandemia global, matando alguns milhões de pessoas e adoecendo centena de milhões. A COVID-19 tem uma ampla gama de apresentações clínicas, desde sintomas leves até casos graves que requerem hospitalização, frequentemente envolvendo pneumonia.

Além disso, diversas variantes do SARS-CoV-2 surgiram devido a mutações em seu genoma, levando a novas ondas da doença. Complementarmente, estudos mostram taxas variáveis de reinfecção, recorrência e readmissão hospitalar. A recorrência da COVID-19, caracterizada pelo reaparecimento de sinais e sintomas após um período sem o que difere da chamada COVID-19 longa ou síndrome pós-COVID, devido a constância dos sintomas desde a fase inicial. A resposta imune ao SARS-CoV-2 envolve respostas inatas e adaptativas e a capacidade do vírus de evadir o sistema imunológico é fundamental para o estabelecimento da doença. Além disso, a desregulação da resposta imune inata, induzindo uma inflamação exacerbada foi claramente associada as formas mais graves da doença. Dessa forma, compreender a resposta imune ao SARS-CoV-2 é crucial para enfrentar recorrências e futuras doenças infecciosas, além de estabelecer respostas para os milhões de casos da COVID-19.

PALAVRAS-CHAVE: COVID-19; recorrência; SARS-CoV-2; resposta imunológica.

CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL ASPECTS OF PATIENTS WITH RECURRENT COVID-19

ABSTRACT: COVID-19 is an infectious and contagious disease primarily transmitted through the air, caused by the SARS-CoV-2 virus. The first cases were reported in December 2019, and within a few months, it spread worldwide, leading to a situation of global pandemic, resulting in the deaths of millions of people and the illness of hundreds of millions. COVID-19 exhibits a wide range of clinical presentations, from mild symptoms to severe cases requiring hospitalization, often involving pneumonia. Moreover, various variants of the SARS-CoV-2 virus have emerged due to mutations in its genome, leading to new waves of the disease. Additionally, studies show varying rates of reinfection, recurrence, and hospital readmission. COVID-19 recurrence, characterized by the reappearance of signs and symptoms after a period without them, differs from the so-called “long COVID” or post-COVID syndrome, which involves persistent symptoms from the initial phase. The immune response to SARS-CoV-2 involves both innate and adaptive responses, and the virus’s ability to evade the immune system is crucial for the establishment of the disease. Furthermore, the dysregulation of the innate immune response, leading to excessive inflammation, has been clearly associated with more severe forms of the disease. Thus, understanding the immune response to SARS-CoV-2 is crucial for addressing recurrences and future infectious diseases, as well as providing insights for the millions of COVID-19 cases.

KEYWORDS: COVID-19; recurrence; SARS-CoV-2; immune response.

1 | O SARS-COV-2

Em dezembro de 2019 foi isolado pela primeira vez o SARS-CoV-2, na cidade de Wuhan, China. As primeiras amostras contendo o vírus, foram de pacientes que apresentavam patologia de pneumonia viral adquirida na comunidade e que o agente etiológico ainda não havia sido identificado (Zhu *et al.*, 2020). Mais tarde, com a identificação do novo coronavírus SARS-CoV-2, a doença causada por ele foi determinada como COVID-19 (Gorbalenya *et al.*, 2020).

Análises da filogenética viral mostraram que o SARS-CoV-2 é consideravelmente divergente dos vírus SARS-CoV e MERS-CoV, coronavírus anteriores que causaram grandes epidemias. De forma complementar, os estudos sugerem que os morcegos podem ter sido os hospedeiros originais, já que há uma similaridade genética de cerca de 88% entre o coronavírus encontrado nesses animais e o SARS-CoV-2 (Ellinghaus *et al.*, 2020; Lu *et al.*, 2020).

O SARS-CoV-2 é um membro da família Coronaviridae, por isso carrega um genoma constituído de RNA de fita simples e sentido positivo. O SARS-CoV-2 é um β coronavírus que possui genoma com aproximadamente 30 mil pares de bases que codificam cerca de 29 proteínas, sendo quatro proteínas estruturais: Spike (S), relacionada à ligação do vírus ao hospedeiro; Envelope (E), proteína que desempenha papel importante na produção e maturação viral; Membrana (M), proteína mais abundante e envolvida na definição da

forma do envelope viral e Nucleocapsídeo (N), proteína envolvida na produção, maturação e formação da partícula viral infectiva (Lu *et al.*, 2020; Wang, Q. *et al.*, 2020).

2 | ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS E CLÍNICOS DAS INFECÇÕES POR SARS-COV-2

Devido ao seu aspecto de disseminação fácil e presença endêmica em quase todos os países do planeta, foi decretado pela Organização Mundial da Saúde, no começo do ano de 2020, o estado de pandemia, modificando completamente diversos aspectos sociais e econômicos em todo o mundo (Chen *et al.*, 2021; Kaye *et al.*, 2021; Lytras e Tsiodras, 2021; Varona e Gonzales, 2021).

Ao longo da pandemia, foram incalculáveis os esforços internacionais para o controle da doença, que atingiu mais de 650 milhões de indivíduos em todo o planeta e vitimou mais de 6,6 milhões de pessoas (WHO, 2022a). No Brasil, os casos chegaram aos apavorantes números de mais de 36 milhões de casos e 690 mil mortes conhecidas e confirmadas, o que confere ao Brasil o posto de país com o quinto maior número de óbitos por COVID-19 no mundo (WHO, 2022a).

A transmissão do SARS-CoV-2 ocorre sobretudo de maneira horizontal, por meio de gotículas respiratórias que contém partículas virais derivadas de uma pessoa infectada. Contudo, outras vias de transmissão menos comuns, como por aerossóis, fômites e por contato com outras amostras biológicas, como fezes e urina também têm sido relatadas (Chia *et al.*, 2020; Ding e Liang, 2020; Mondelli *et al.*, 2021; The Lancet Respiratory Medicine, 2020). Ademais, pessoas assintomáticas são capazes de transmitir o vírus, o que as coloca como uma importante fonte de infecção (Johansson *et al.*, 2021).

O tempo de incubação médio pode variar de acordo com a variante do vírus, mas costuma ser de 4 a 5 dias antes do começo dos sintomas. A COVID-19 tem um amplo espectro de apresentações clínicas. A maior parte dos indivíduos infectados podem demonstrar sintomas leves ou moderados, sendo os principais febre, tosse seca, fadiga, perda de paladar e olfato e cefaleia ou ser assintomáticas. Aproximadamente 20% das pessoas infectadas apresentam quadros graves da doença e necessitam de hospitalização, geralmente com quadros de pneumonia, evoluindo, entre outros casos, à síndrome respiratória aguda grave (Chen *et al.*, 2020; WHO, 2022b; Zeiser *et al.*, 2022; Zhu *et al.*, 2020). Além disso, alguns sinais e sintomas, como confusão mental, anosmia e disgeusia podem ser persistentes em algumas pessoas que tiveram COVID-19, porém o porquê de isso acontecer ainda é incerto e debatido na literatura (Noujaim *et al.*, 2022).

A acelerada e desregrada dispersão global do SARS-CoV-2 permitiu que o vírus se adaptasse a ambientes variados proporcionando a ocorrência de várias mutações em seu genoma inicial e o surgimento de novas variantes do vírus. Até o momento, a maioria dessas mutações no genoma do SARS-CoV-2 tem tido um impacto neutro ou limitado. No

entanto, há as chamadas Variantes de Preocupação (VP), que apresentam um pequeno número de mutações capazes de afetar o comportamento do vírus e conferir-lhe vantagens evolutivas (Akkız, 2022). Essas VP têm sido identificadas em diferentes regiões do mundo e têm potencial para influenciar a transmissibilidade, a capacidade de infecção e a gravidade da doença resultante. Isso pode impactar o risco de reinfecção e a eficácia dos anticorpos neutralizantes gerados por infecção anterior ou vacinação. Portanto, a monitorização atenta do surgimento de VP do SARS-CoV-2 por meio da epidemiologia molecular desempenha um papel fundamental na vigilância epidemiológica atual (Akkız, 2022; Guo, Liu e Zheng, 2021; Hemmer, Löbermann e Reisinger, 2021; Naveca *et al.*, 2021; Tang, Tambyah e Hui, 2021; Tegally *et al.*, 2021).

Diversas VP demonstraram impactar a evolução da pandemia em várias partes do globo. No contexto brasileiro, uma pesquisa realizada pelo nosso grupo (conforme detalhado no Apêndice B) revelou que indivíduos infectados com as VP, como a Gamma/P.1 e P.2, apresentaram desfechos mais severos da COVID-19 em comparação com aqueles que contraíram a doença antes do surgimento dessas variantes (Victor *et al.*, 2022). Também as variantes conhecidas como Alpha, Beta e Delta também desempenharam um papel significativo tanto no Brasil quanto em todo o mundo, contribuindo para um aumento substancial no número de casos e hospitalizações por COVID-19 (WHO, 2022c). No último ano, a VP que merece destaque é a B.1.1.529, conhecida como Omicron (WHO, 2022c). Com um número de mutações maior do que as variantes anteriores, a Omicron parece ser mais transmissível e está se espalhando mais rapidamente do que qualquer variante anterior do SARS-CoV-2. As mutações no genoma da Omicron ocorrem principalmente na proteína Spike, importante da ligação do vírus com as células humanas. Dados preliminares sugerem que esta característica faz com que as vacinas preexistentes contra o SARS-CoV-2 sejam menos eficazes contra a variante Omicron, assim como a imunidade natural obtida por meio de doença, possibilitando o escape desta variante das defesas do sistema imunológico, aumentando o risco de reinfecção. Subvariantes da Omicron também já foram reportadas. Ainda não está claro se a Omicron causa doença mais grave do que as variantes anteriores, contudo, estudos preliminares sugerem que a Omicron possa causar sintomas menos graves do que as outras variantes (Ren *et al.*, 2022; WHO, 2022c).

Como mencionado anteriormente, apesar da disponibilização de vacinas que contribuíram significativamente para a redução dos casos de COVID-19, o surgimento de novas ondas de infecções tem suscitado preocupações sobre a capacidade de controle do vírus (Aleem, Akbar Samad e Slenker, 2022). Além disso, têm sido relatados casos de recorrência da COVID-19, nos quais os pacientes apresentam múltiplos episódios da doença, caracterizados pelo reaparecimento de sinais e sintomas, bem como resultados positivos em testes moleculares em cada episódio da enfermidade (Santos *et al.*, 2021; Sotoodeh Ghorbani *et al.*, 2022).

3 | RECORRÊNCIA DA COVID-19

Persistem incertezas quanto à duração da imunidade após a infecção pelo SARS-CoV-2. Em termos gerais, a literatura científica tem evidenciado a ocorrência de recorrência, definida como a ressurgência de sinais e sintomas da COVID-19 após um intervalo assintomático subsequente ao primeiro episódio da doença. Essa recorrência pode ser desencadeada por uma nova infecção, seja causada por uma variante do vírus ou não, bem como por um possível quadro de reativação viral após um período de latência (Sotoodeh Ghorbani *et al.*, 2022; Yahav *et al.*, 2021).

Ghorbani e seus colegas revelaram que a estimativa combinada de reinfecção, recorrência e readmissão hospitalar entre pacientes que se recuperaram da COVID-19 foi de 3 casos, 133 casos e 75 casos por 1.000 pacientes, respectivamente. Além disso, observou-se uma taxa geral de reinfecção mais elevada entre indivíduos do sexo masculino. Embora a maioria dos casos estivesse associada a uma recorrência da doença leve, o estudo destacou a possibilidade de readmissão hospitalar devido a complicações da COVID-19 após a alta, o que constitui um motivo de preocupação em relação a esses eventos (Sotoodeh Ghorbani *et al.*, 2022). Um artigo posterior publicado pelo nosso grupo também relatou piora relativa dos sinais e sintomas em pacientes com recorrência da COVID-19 (Santos *et al.*, 2021). No entanto, outras pesquisas indicam que a gravidade do segundo episódio de infecção pelo SARS-CoV-2 se assemelha à do primeiro episódio (Nguyen *et al.*, 2022) e que a taxa global de reinfecção por SARS-CoV-2 é baixa (Nordström, Ballin e Nordström, 2022). Isso sustenta a hipótese de que algum tipo de imunodeficiência pode influenciar a resposta à infecção nos casos de recorrência. De maneira intrigante, Nguyen e sua equipe também demonstraram que a reinfecção pode ocorrer mesmo em pacientes que apresentam anticorpos circulantes contra o SARS-CoV-2 (Nguyen *et al.*, 2022).

Nesse ínterim, a atual conjectura demonstra a necessidade de melhor compreensão desses casos de recorrência, a fim de superar as dificuldades impostas por ele ao sistema de saúde e à população geral.

4 | ASPECTOS IMUNOLÓGICOS ASSOCIADOS ÀS INFECÇÕES POR SARS-COV-2

Apesar dos esforços significativos da comunidade científica, os mecanismos subjacentes à resposta imune (RI) desenvolvida durante a infecção por SARS-CoV-2 ainda não foram completamente esclarecidos (Chen *et al.*, 2020; Lake, 2020; Zhang *et al.*, 2021). Indivíduos com condições médicas preexistentes, como diabetes, obesidade, câncer, doenças cardiovasculares, doenças respiratórias crônicas e idosos, tendem a apresentar complicações mais graves quando infectados (Li *et al.*, 2020). No entanto, variações nos padrões da doença que contribuem para o agravamento dos casos em pessoas previamente saudáveis, bem como episódios de recorrência da doença mencionados anteriormente,

ressaltam o quanto ainda não compreendemos sobre a imunopatogênese da COVID-19.

A infecção pelo SARS-CoV-2 nas células pulmonares desencadeia uma resposta imune inata local, recrutando macrófagos e monócitos que respondem à infecção, liberam citocinas e iniciam as respostas imunes adaptativas de linfócitos T e B. Na maioria dos casos, esse processo é capaz de controlar a infecção. No entanto, em alguns casos, uma resposta imune disfuncional, caracterizada por uma alta infiltração de células e uma tempestade de citocinas, pode ocorrer, desencadeando um processo inflamatório extenso, que pode levar a graves danos nos pulmões e em outros órgãos (Tay *et al.*, 2020).

Vários biomarcadores da resposta imune foram identificados como característicos da infecção por SARS-CoV-2, a partir de análises do soro de pacientes afetados. Entre esses biomarcadores, incluem-se a IL-6, PCR, IL-2, IL-7, IL-10, G-CSF, IP-10, MCP-1, MIP-1A, TREM-1 e TNF- α , que foram detectados em níveis elevados no soro de pacientes que necessitaram de internação em unidades de tratamento intensivo (UTI), em comparação com pacientes que não precisaram de UTI (Bruin, de *et al.*, 2021; Huang *et al.*, 2020; Mudd *et al.*, 2020). Além disso, a análise da expressão gênica em fluido broncoalveolar e células mononucleares do sangue periférico revelou que os transcritos de mRNA dos genes IP10, MCP1, MIP1A e MIP1B estavam significativamente mais expressos em pacientes com COVID-19, em comparação com controles (Xiong *et al.*, 2020).

Pesquisas que investigaram os estágios iniciais da infecção pelo SARS-CoV-2 revelaram que as respostas mediadas pelo interferon-1 (IFN-1) e pelos genes induzidos pelo IFN são reprimidas, o que compromete a resposta imune inata e limita a ativação dos mecanismos da resposta imune adaptativa (Alavi Darazam *et al.*, 2021). Além disso, foi observado uma acentuada redução no número total de células Natural Killer (NK) em pacientes infectados com o SARS-CoV-2, e essas células passaram a expressar mais marcadores de exaustão em comparação com indivíduos saudáveis. No mesmo estudo, verificou-se que o número total de células NK e de linfócitos TCD8+ foi restaurado em pacientes em recuperação, acompanhado por uma diminuição na expressão dos marcadores de exaustão nesses linfócitos (Zheng *et al.*, 2020). Esses achados sugerem que o SARS-CoV-2 pode evadir a resposta imune antiviral.

No que diz respeito à resposta imune adaptativa, a literatura aponta que a infecção pelo SARS-CoV-2 está associada à leucopenia, com uma diminuição gradual dos linfócitos TCD4+ e TCD8+ em proporção à gravidade da COVID-19. Pacientes com COVID-19 grave também apresentam um aumento nos marcadores de ativação dessas células em comparação com aqueles com sintomas leves (Qin *et al.*, 2020; Wang, F. *et al.*, 2020), sugerindo variações na quantidade e função dos linfócitos em diferentes desfechos da infecção pelo SARS-CoV-2. Além disso, pacientes com COVID-19 grave exibem uma diminuição das células dendríticas e dos linfócitos B ativados (Wang, F. *et al.*, 2020), bem como níveis mais baixos de células T reguladoras e células de memória, além de níveis mais baixos de células T reguladoras e células T de memória (Qin *et al.*, 2020).

No que se refere à produção de anticorpos em resposta à infecção pelo SARS-CoV-2, estudos indicam que anticorpos específicos para o vírus são detectados aproximadamente duas semanas após o início dos sintomas e persistem até a quarta semana. Após cinco semanas, alguns pacientes deixam de apresentar IgM, enquanto os níveis de IgG continuam a aumentar e permanecem detectáveis até o final do estudo, que foi realizado sete semanas após o início dos sintomas (Xiao, Gao e Zhang, 2020). Além disso, foi observada a ocorrência de reatividade cruzada entre anticorpos previamente adquiridos contra outros coronavírus humanos e o SARS-CoV-2 (Demey *et al.*, 2020).

SARS-CoV-2 tem demonstrado uma notável habilidade para gerar VP, como mencionado anteriormente, que apresentam alterações significativas em estruturas cruciais para a infecção viral (Yewdell, 2021). Essas modificações podem permitir a evasão do sistema imunológico e contribuir para episódios de reinfeção. Além disso, fatores relacionados ao hospedeiro desempenham um papel crucial na susceptibilidade ou capacidade de controlar a infecção pelo SARS-CoV-2 e no desenvolvimento da COVID-19, sendo considerados um aspecto importante na compreensão dos casos de recorrência da doença (Anastassopoulou *et al.*, 2020).

Em um artigo recente publicado pelo nosso grupo de pesquisa, foi observado que pacientes com recorrência da COVID-19 apresentaram mais sintomatologia moderada da doença, de acordo com a escala de gravidade da Organização Mundial de Saúde e envolvia mais mulheres, como o descrito anteriormente. Mas numa análise mais profunda da resposta imune, foi observado que pacientes com COVID-19 recorrente apresentaram um perfil de linfócitos T mais produtores de IFN- γ quando comparados a pacientes com apenas um episódio da doença ou pessoas sem histórico de COVID-19 (Santos *et al.*, 2023). Esse mesmo perfil de linfócitos predominantemente produtores de IFN- γ foi associado a um estágio ainda recente da resposta imune, sendo substituído por um perfil de células produtoras de TNF- α em fases de convalescência da COVID-19 (Ploeg, van der *et al.*, 2022). Curiosamente, ainda no mesmo trabalho publicado pelo nosso grupo, após a vacinação, os pacientes com recorrência da COVID-19 apresentaram uma predominância de linfócitos T produtores de TNF- α após a vacinação. Tais achados, apesar de não serem conclusivos, apontam a importância de se discutir e observar as pessoas com recorrência da COVID-19, que pode estar associada a defeitos na montagem da resposta imune. Dessa forma, compreender melhor a RI do organismo hospedeiro em relação à infecção pelo vírus SARS-CoV-2 e elucidar o porquê algumas pessoas desenvolvem quadros recorrentes da COVID-19 é imprescindível para contribuir em conhecimento de base para futuros surtos de novas doenças infecciosas.

REFERÊNCIAS

AKKIZ, H. The Biological Functions and Clinical Significance of SARS-CoV-2 Variants of Concern. *Frontiers in Medicine*, v. 9, n. May, p. 1–15, 2022.

ALAVI DARAZAM, I. *et al.* Role of interferon therapy in severe COVID-19: the COVIFERON randomized controlled trial. **Scientific Reports**, v. 11, n. 1, p. 1–11, 2021.

ALEEM, A.; AKBAR SAMAD, A. B.; SLENKER, A. K. **Emerging Variants of SARS-CoV-2 And Novel Therapeutics Against Coronavirus (COVID-19)**. [s.l.] StatPearls [Internet], 2022.

ANASTASSOPOULOU, C.; GKIZARIOTI, Z.; PATRINOS, G. P.; TSAKRIS, A. Human genetic factors associated with susceptibility to SARS-CoV-2 infection and COVID-19 disease severity. **Human Genomics**, v. 14, n. 1, p. 1–8, 2020.

BRUIN, S. DE *et al.* Clinical features and prognostic factors in Covid-19: A prospective cohort study. **EBioMedicine**, v. 67, p. 1–9, 2021.

CHEN, J. *et al.* Epidemiological and economic impact of COVID-19 in the US. **Scientific Reports**, v. 11, n. 1, p. 1–12, 2021.

CHEN, N. *et al.* Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. **The Lancet**, v. 395, n. 10223, p. 507–513, 2020.

CHIA, P. Y. *et al.* Detection of air and surface contamination by SARS-CoV-2 in hospital rooms of infected patients. **Nature Communications**, v. 11, n. 1, 2020.

DEMEY, B.; DAHER, N.; FRANÇOIS, C.; LANOIX, J. P.; DUVERLIE, G.; CASTELAIN, S.; BROCHOT, E. Dynamic profile for the detection of anti-SARS-CoV-2 antibodies using four immunochromatographic assays. **Journal of Infection**, v. 81, n. 2, p. e6–e10, 2020.

DING, S.; LIANG, T. J. Is SARS-CoV-2 Also an Enteric Pathogen With Potential Fecal–Oral Transmission? A COVID-19 Virological and Clinical Review. **Gastroenterology**, v. 159, n. 1, p. 53–61, 2020.

ELLINGHAUS, D.; DEGENHARDT, F.; BUJANDA, L.; BUTI, M.; ALBILLOS, A. Genomewide Association Study of Severe Covid-19 with Respiratory Failure. **New England Journal of Medicine**, v. 383, n. 16, p. 1522–1534, 2020.

GORBALENYA, A. E. *et al.* The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. **Nature Microbiology**, v. 5, n. 4, p. 536–544, 2020.

GUO, S.; LIU, K.; ZHENG, J. The Genetic Variant of SARS-CoV-2: Would it matter for Controlling the Devastating Pandemic? **International Journal of Biological Sciences**, v. 17, n. 6, p. 1476–1485, 2021.

HEMMER, C. J.; LÖBERMANN, M.; REISINGER, E. C. COVID-19: Epidemiologie und Mutationen. **Der Radiologe**, v. 61, n. 10, p. 880–887, out. 2021.

HUANG, C. *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. **The Lancet**, v. 395, n. 10223, p. 497–506, 2020.

JOHANSSON, M. A.; QUANDELACY, T. M.; KADA, S.; PRASAD, P. V.; STEELE, M.; BROOKS, J. T.; SLAYTON, R. B.; BIGGERSTAFF, M.; BUTLER, J. C. SARS-CoV-2 Transmission from People without COVID-19 Symptoms. **JAMA Network Open**, v. 4, n. 1, p. 4–11, 2021.

KAYE, A. D. *et al.* Economic impact of COVID-19 pandemic on healthcare facilities and systems: International perspectives. **Best Practice and Research: Clinical Anaesthesiology**, v. 35, n. 3, p. 293–306, 2021.

LAKE, M. A. What we know so far: COVID-19 current clinical knowledge and research. **Clinical medicine (London, England)**, v. 20, n. 2, p. 124–127, 2020.

LI, Q. *et al.* Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus–Infected Pneumonia. **New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 13, p. 1199–1207, 2020.

LU, R. *et al.* Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. **The Lancet**, v. 395, n. 10224, p. 565–574, 2020.

LYTRAS, T.; TSIODRAS, S. Lockdowns and the COVID-19 pandemic: What is the endgame? **Scandinavian Journal of Public Health**, v. 49, n. 1, p. 37–40, 2021.

MONDELLI, M. U.; COLANERI, M.; SEMINARI, E. M.; BALDANTI, F.; BRUNO, R. Low risk of SARS-CoV-2 transmission by fomites in real-life conditions. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 21, n. 5, p. e112, 2021.

MUDD, P. A. *et al.* Distinct inflammatory profiles distinguish COVID-19 from influenza with limited contributions from cytokine storm. **Science Advances**, v. 6, n. 50, p. 16–18, 2020.

NAVECA, F. G. *et al.* COVID-19 in Amazonas, Brazil, was driven by the persistence of endemic lineages and P.1 emergence. **Nature Medicine**, v. 27, n. 7, p. 1230–1238, jul. 2021.

NGUYEN, N. N.; HOUHAMDI, L.; HOANG, V. T.; DELERCE, J.; DELORME, L.; COLSON, P.; BROUQUI, P.; FOURNIER, P. E.; RAOULT, D.; GAUTRET, P. SARS-CoV-2 reinfection and COVID-19 severity. **Emerging Microbes and Infections**, v. 11, n. 1, p. 894–901, 2022.

NORDSTRÖM, P.; BALLIN, M.; NORDSTRÖM, A. Risk of SARS-CoV-2 reinfection and COVID-19 hospitalisation in individuals with natural and hybrid immunity: a retrospective, total population cohort study in Sweden. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 22, n. 6, p. 781–790, 2022.

NOUJAIM, P. J.; JOLLY, D.; COUTUREAU, C.; KANAGARATNAM, L. Fatigue and quality of life in the year following SARS Cov2 infection. **BMC Infectious Diseases**, p. 4–11, 2022.

PLOEG, K. VAN DER *et al.* TNF- α CD4+ T cells dominate the SARS-CoV-2 specific T cell response in COVID-19 outpatients and are associated with durable antibodies. **Cell Reports Medicine**, v. 3, n. 6, p. 100640, 2022.

QIN, C.; ZHOU, L.; HU, Z.; ZHANG, S.; YANG, S.; TAO, Y.; XIE, C.; MA, K.; SHANG, K.; WANG, W.; TIAN, D. S. Dysregulation of immune response in patients with coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. **Clinical Infectious Diseases**, v. 71, n. 15, p. 762–768, 2020.

REN, S.-Y.; WANG, W.-B.; GAO, R.-D.; ZHOU, A.-M. Omicron variant (B.1.1.529) of SARS-CoV-2: Mutation, infectivity, transmission, and vaccine resistance. **World Journal of Clinical Cases**, v. 10, n. 1, p. 1–11, 2022.

SANTOS, C. N. O.; CALDAS, G. C.; OLIVEIRA, F. A. DE; SILVA, A. M. DA; SILVA, J. S. DA; SILVA, R. L. L. DA; JESUS, A. R. DE; MAGALHÃES, L. S.; ALMEIDA, R. P. DE. COVID-19 recurrence is related to disease-early profile T cells while detection of anti-S1 IgG is related to multifunctional T cells. **Medical Microbiology and Immunology**, 2023.

SANTOS, L. A. DOS *et al.* Recurrent COVID-19 including evidence of reinfection and enhanced severity in thirty Brazilian healthcare workers. **Journal of Infection**, v. 82, n. 3, p. 399–406, 2021.

SOTOODEH GHORBANI, S.; TAHERPOUR, N.; BAYAT, S.; GHAJARI, H.; MOHSENI, P.; HASHEMI NAZARI, S. S. Epidemiologic characteristics of cases with reinfection, recurrence, and hospital readmission due to COVID-19: A systematic review and meta-analysis. **Journal of Medical Virology**, v. 94, n. 1, p. 44–53, 2022.

TANG, J. W.; TAMBYAH, P. A.; HUI, D. S. Emergence of a new SARS-CoV-2 variant in the UK. **Journal of Infection**, v. 82, n. 4, p. e27–e28, abr. 2021.

TAY, M. Z.; POH, C. M.; RÉNIA, L.; MACARY, P. A.; NG, L. F. P. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. **Nature Reviews Immunology**, v. 20, n. 6, p. 363–374, 2020.

TEGALLY, H. *et al.* Detection of a SARS-CoV-2 variant of concern in South Africa. **Nature**, v. 592, n. 7854, p. 438–443, abr. 2021.

THE LANCET RESPIRATORY MEDICINE. COVID-19 transmission—up in the air. **The Lancet Respiratory Medicine**, v. 8, n. 12, p. 1159, 2020.

VARONA, L.; GONZALES, J. R. Dynamics of the impact of COVID-19 on the economic activity of Peru. **PLoS ONE**, v. 16, n. 1 January, p. 1–30, 2021.

VICTOR, J.; SANTOS, G.; TORRES, S. A.; NATÁLIA, C.; SANTOS, O. Clinical and epidemiological aspects of patients infected with SARS-CoV-2 variants : a case-control study Aspectos clínicos e epidemiológicos de pacientes infectados com variantes do SARS-CoV-2 : um estudo caso controle Aspectos clínicos y epidemiológicos. **Research, Society and Development**, v. 2022, p. 1–9, 2022.

WANG, F. *et al.* The laboratory tests and host immunity of COVID-19 patients with different severity of illness. **JCI Insight**, v. 5, n. 10, 2020.

WANG, Q. *et al.* Structural and functional basis of SARS-CoV-2 entry by using human ACE2. **Cell**, p. 1–11, 2020.

WHO, W. H. O. **WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard | WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard With Vaccination Data**. Disponível em: <<https://covid19.who.int/>>. Acesso em: 30 dez. 2022a.

____. **Coronavirus disease (COVID-19)**. Disponível em: <<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>>. Acesso em: 15 jun. 2022b.

____. Tracking SARS-CoV-2 variants. **World Health Organization (WHO)**, 2022c.

XIAO, A. T.; GAO, C.; ZHANG, S. Profile of specific antibodies to SARS-CoV-2: The first report. **Journal of Infection**, v. 81, n. 1, p. 147–178, jul. 2020.

XIONG, Y. *et al.* Transcriptomic characteristics of bronchoalveolar lavage fluid and peripheral blood mononuclear cells in COVID-19 patients. **Emerging Microbes and Infections**, v. 9, n. 1, p. 761–770, 2020.

YAHAV, D.; YELIN, D.; ECKERLE, I.; EBERHARDT, C. S.; WANG, J.; CAO, B.; KAISER, L. Definitions for coronavirus disease 2019 reinfection, relapse and PCR re-positivity. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 27, n. 3, p. 315–318, 2021.

YEWDELL, J. W. Antigenic drift: Understanding COVID-19. **Immunity**, v. 54, n. 12, p. 2681–2687, 2021.

ZEISER, F. A. *et al.* First and second COVID-19 waves in Brazil: A cross-sectional study of patients' characteristics related to hospitalization and in-hospital mortality. **The Lancet Regional Health - Americas**, v. 6, n. November 2021, p. 100107, 2022.

ZHANG, Q.; XIANG, R.; HUO, S.; ZHOU, Y.; JIANG, S.; WANG, Q.; YU, F. Molecular mechanism of interaction between SARS-CoV-2 and host cells and interventional therapy. **Signal Transduction and Targeted Therapy**, v. 6, n. 1, 2021.

ZHENG, M.; GAO, Y.; WANG, G.; SONG, G.; LIU, S.; SUN, D.; XU, Y.; TIAN, Z. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. **Cellular and Molecular Immunology**, v. 17, n. 5, p. 533–535, 2020.

ZHU, N. *et al.* A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. **New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 8, p. 727–733, 2020.