

COVID-19 E O SISTEMA IMUNOLÓGICO

Data de aceite: 01/03/2024

Aléxia Stefani Siqueira Zetum

Universidade Federal do Espírito Santo

Giulia Maria Giacinti

Universidade Federal do Espírito Santo

Yasmin Moreto Guaitolini

Universidade Federal do Espírito Santo

Felipe Ataides Mion

Universidade Federal do Espírito Santo

Lorena Souza Castro Altoé

Universidade Federal do Espírito Santo

Elizeu Fagundes de Carvalho

Universidade do Estado do Rio De Janeiro

Débora Dummer Meira

Universidade Federal do Espírito Santo

Iúri Drumond Louro

Universidade Federal do Espírito Santo

respostas inatas e adaptativas, durante a infecção pelo SARS-CoV-2 (DOPICO *et al.* 2021). A dificuldade em se compreender as diferentes respostas imunológicas apresentadas pelos indivíduos infectados pela COVID-19 pode estar associada a múltiplos fatores (KARLSSON; HUMBERT; BUGGERT, 2020), como, por exemplo, a quantidade de variantes que circularam durante os momentos críticos da Pandemia (ASTIN *et al.* 2022).

O sistema imune funciona como a primeira linha de defesa contra a COVID-19, entretanto, também pode causar prejuízo aos tecidos dependendo de que forma a resposta imune se manifesta (SOLTANI-ZANGBAR *et al.* 2022). O amplo espectro do quadro desenvolvido pelos pacientes infectados é um fator importante, pois seus sintomas podem variar do assintomático ao fatal (LIPSITCH *et al.* 2021). Nesse sentido, a especulação do tempo de infecção aguda por SARS-CoV-2 e a gravidade do quadro é quase imprevisível.

Avaliando-se a presente conjectura, este capítulo abordará a relação do sistema

INTRODUÇÃO

Desde o início da Pandemia pelo COVID-19, cientistas e pesquisadores se reúnem para compreender a ação do sistema imune, assim como das

imune e a infecção por COVID-19. Com esse objetivo, reuniu-se artigos que discorrem sobre o atual entendimento sobre como o SARS-CoV-2 afeta o sistema imune humano, altera funções fisiológicas, e prejudica a sua integridade. Além disso, será abordado como a vacinação completa pode estar associada à defesa do organismo.

O IMPACTO DO VÍRUS SARS COV-2 NO SISTEMA IMUNOLÓGICO

A compreensão do processo de infecção pelo vírus SARS CoV-2 é o primeiro passo para o entendimento de como a COVID-19 afeta o sistema imunológico. Li *et al.* (2022), indicam que o SARS-CoV-2 é altamente contagioso e, observa-se que o seu genoma, em especial o gene da proteína spike, responsável por desempenhar um papel crucial na entrada do vírus nas células hospedeiras, apresentam mutações constantes a partir da ocorrência da replicação viral ou da transferência do vírus para outro indivíduo, sendo essas altas taxas de mutações podendo ser explicadas pelo fato do vírus ser composto por RNA.

O genoma do SARS-CoV-2 apresenta 14 estruturas de leitura aberta (ORFs), que codificam proteínas não estruturais, proteínas estruturais e proteínas acessórias. Essas proteínas vão desempenhar papéis importantes, como a replicação viral, evasão imunológica e também a entrada do vírus no organismo através da relação entre a ECA2 (Angiotensin-Converting Enzyme 2) e a proteína estrutural S (Spike), que é formada pelo subconjunto das subunidades de ligação ao receptor (S1) e de fusão da membrana celular (S2) (MOHAMADIAN *et al.* 2021).

De acordo com Tavares *et al.* (2020), a enzima ECA2 age como um receptor para a proteína spike do SARS-CoV-2, através da qual o vírus ganha acesso a célula hospedeira, a partir da interação da proteína spike viral com o domínio extracelular da ECA2, desencadeando mudanças conformacionais que desestabilizam a membrana celular e permitem a internalização do SARS-CoV-2 e da ECA2, promovendo assim a replicação viral, e a transmissão célula a célula

Enquanto a subunidade S1 N-terminal, de aproximadamente 700 aminoácidos, contém o domínio de ligação ao receptor específico da espécie (RBD) e a maioria das alterações de aminoácidos que melhoram a aptidão observadas nas variantes circulantes são encontradas dentro deste domínio (MISTRY *et al.* 2021).

Nesse sentido, o vírus é beneficiado pela rápida associação à ECA2, e ao adentrar o organismo humano direciona a diminuição da densidade do receptor no tecido vascular (ANDRADE *et al.* 2022). Tal entrada é prejudicial para o hospedeiro, visto que, as respostas inflamatórias desencadeadas pela infecção por SARS-CoV-2 podem gerar danos teciduais locais e sistêmicos, como por exemplo: vasoconstrição, efeitos pró-fibróticos e pró-inflamatórios, como também inflamação e fibrose tecidual (ANKA *et al.* 2020; ANDRADE *et al.* 2022).

Ainda sobre a ECA2, observa-se que essa enzima é um elemento indispensável na homeostase da via do sistema renina-angiotensina-aldosterona, sendo ricamente localizada nos tecidos pulmonares, rins, trato gastrointestinal, coração, fígado e vasos sanguíneos (MOHAMADIAN *et al.* 2021), e devido ao seu envolvimento hematogênico, ela permite que o vírus se espalhe pelo sistema vascular e alcance todo o organismo (ANDRADE *et al.* 2021).

RESPOSTA IMUNE INATA

A eficiência de uma resposta imune contra patógenos invasores, incluindo o SARS CoV-2, depende da ativação precoce da imunidade inata. Esta resposta não apenas controla a infecção por meio de moléculas antivirais e pró-inflamatórias, mas também sustenta a imunidade adaptativa específica. No contexto do SARS-CoV-2, as células imunitárias residentes nos tecidos pulmonares desencadeiam uma resposta imunitária local e resulta no recrutamento de mais células imunitárias inatas do sangue (RICCI; ETNA *et al.* 2021).

O estabelecimento de uma resposta antiviral eficaz exige que as células hospedeiras identifiquem patógenos específicos associados a padrões moleculares, como ácidos nucleicos e proteínas. Essa detecção é mediada por receptores de reconhecimento de padrões (PRRs) específicos. Os genomas de RNA, como o de do SARS CoV, são identificados por PRRs endossômicos/lisossômicos, como os receptores *Toll-like* (TLR) 3, 7 e 8, ou por sensores citosólicos de RNA, como os receptores semelhantes ao ácido retinóico, incluindo o gene I induzível pelo ácido retinóico (RIG-I) e a proteína 5 associada à diferenciação do melanoma (MDA5), receptores semelhantes a NOD e receptores de lectina tipo C. (CLRs) (DAVIS; GACK, 2015). Essa detecção desencadeia a resposta antiviral por meio da ativação da proteína de sinalização antiviral mitocondrial (MAVS) (PEARLMAN *et al.* 2009; THORNE *et al.* 2021).

A detecção de RNA viral pelos receptores TLR desencadeia uma intrincada cascata molecular que envolve proteínas adaptadoras como o domínio do receptor de interleucina Toll (TIR). Entre essas proteínas, incluem-se o fator de diferenciação mieloide 88 (MyD88), a proteína adaptadora contendo o domínio TIR (TIRAP) e a proteína adaptadora relacionada ao interferon- β (TRIF). Essa interação resulta na ativação de fatores de transcrição como fator regulador de interferon-3 (IRF-3), IRF-7 e fator nuclear kappa B ativado por células leves (NF- κ B). Esses fatores são essenciais para a indução transcricional de interferon antiviral, citocinas pró-inflamatórias e quimiocinas (CHAN *et al.* 2015).

As citocinas secretadas pelo sistema imunológico inato participam da regulação da resposta imune ao estimular as respostas imunes adaptativas e promover o recrutamento de diferentes células imunológicas para o local da infecção viral (HANAN *et al.* 2021). Esses estímulos são mediados por Granulócitos, monócitos e células dendríticas com funções antivirais distintas. Por exemplo, os granulócitos liberam enzimas e proteínas tóxicas para

matar vírus, enquanto monócitos se diferenciam em macrófagos e células dendríticas que fagocitam patógenos. Células dendríticas absorvem antígenos derivados do patógeno e os apresentam a células T auxiliares virgens (HANAN *et al.* 2021).

Na fase inicial da infecção, uma resposta imune inata eficaz contra o vírus é caracterizada por uma produção robusta de interferons (IFN). Os interferons tipo I (IFN1) são rapidamente regulados em células infectadas por vírus e coordenam a resposta antiviral e o direcionamento da inflamação. Surpreendentemente, em pacientes graves com COVID-19, Schroeder *et al.* 2021 observou uma supressão da vida do interferon em muitos pacientes graves com SARS-CoV-2. Um ponto de destaque nos estudos conduzidos por Williams *et al.* (2022) é a observação de que a “exaustão imunológica” pode ser um fator persistente na CL. Especificamente, os autores identificaram uma completa redução de IFN γ e IL-8, juntamente com reduções notáveis em IL-2, IL-4, IL-6, IL-13 e IL-17.

O SARS-CoV-2 revela uma notável habilidade de atrasar ou evitar as respostas imunes inatas, especialmente as respostas relacionadas aos IFN1 e tipo III, tanto *in vitro*, quanto em humanos, através da expressão de uma série de proteínas virais que bloqueiam essas vias (BLANCO-MELO *et al.* 2020; ARUNACHALAM *et al.* 2020; BASTARD *et al.* 2020; MERAD *et al.* 2022). Aliás, um aspecto intrigante do SARS-CoV-2 é sua habilidade de codificar uma variedade de proteínas projetadas para neutralizar especificamente a resposta do IFN1 (HADJADJ *et al.* 2020; LEI *et al.* 2020)

A ineficácia da imunidade inata mediada pelo IFN está diretamente associada à falha no controle da infecção primária por SARS-CoV-2 e a um aumento no risco de desenvolver formas fatais de COVID-19 (DEL VALLE *et al.* 2020). Inclusive, um atraso considerável na resposta imune inata confere ao SARS-CoV-2 uma vantagem na replicação viral, principalmente no trato respiratório superior e pulmões (DEL VALLE *et al.* 2020).

Embora a resposta imune inata desempenhe funções antivirais críticas, a sua hiperatividade pode contribuir para a patogênese da doença. A sinalização excessiva de citocinas, quando desencadeada durante a infecção por COVID-19, pode fornecer uma explicação para o dano multiorgânico observado em alguns pacientes (MCKECHNIE *et al.* 2020).

Vários estudos anteriores destacaram a associação entre a secreção desregulada de citocinas e a progressão para casos graves de SARS-CoV-2 (BLANCO-MELO *et al.* 2021; HUANG *et al.* 2019; MCKECHNIE *et al.* 2020). Níveis elevados de várias citocinas, incluindo IL-1, IL-2, IL-6, IL-7, IL-10, G-CSF, IP-10, MCP-1, MIP-1 α e TNF α foram observados em pacientes graves da COVID-19. A superabundância dessas citocinas desencadeia a “tempestade de citocinas” (TC) (MCKECHNIE; BLISH, 2020). Ademais, pacientes de UTI apresentaram níveis elevados de IL-2, IL-7, IL-10, fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF), IP10, MCP1, proteína inflamatória de macrófagos 1- α e TNF- α em comparação com pacientes que não necessitam de UTI (HUANG *et al.* 2020).

A fisiopatologia da TC na COVID-19 é mediada por IFN1, secretadas durante a

fase inicial da infecção. A ineficácia da resposta inicial pelos IFN1 resulta na exacerbação da atividade imunológica e conseqüentemente a TC. O descontrole violento da resposta imune inflamatória contribui para o quadro de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SDRA), falência de múltiplos órgãos e morte (NILE *et al.* 2020).

Em pacientes com CL, um estudo recente destacou um perfil distinto de citocinas inflamatórias persistentes, estendendo-se por um período mínimo de 8 meses. Este perfil não foi identificado em sobreviventes assintomáticos de COVID-19 (PHETSOUPHAN *et al.* 2022). O desenvolvimento de sequelas persistentes da COVID-19, pode refletir a capacidade do SARS-CoV-2 de alterar mecanismos imunológicos que são moduladores-chave da inflamação tecidual, visto que os macrófagos alveolares, envolvidos na manutenção da integridade do tecido pulmonar através da eliminação do surfactante e de células danificadas, tenha sido fortemente reduzido na lavagem broncoalveolar de pacientes com COVID-19 grave, e substituídos por monócitos inflamatórios (MEHANDRU *et al.* 2022). Além de já ser visto em outros vírus, como o vírus *influenza*, que consegue enfraquecer a resposta imune do hospedeiro através de mecanismos que incluem o comprometimento da função de macrófagos e a depleção de macrófagos alveolares (PROAL *et al.* 2021).

SISTEMA COMPLEMENTO

O SC consiste em uma rede regulada de proteínas que desempenham um papel importante na defesa e na inflamação do hospedeiro, e a sua ativação resulta na opsonização de patógenos e a sua remoção pelos fagócitos, e na lise celular (SARMA *et al.* 2011). Ademais, ele se encontra na interface entre a imunidade inata e adaptativa e sua eficácia reside na capacidade de reconhecer e eliminar patógenos virais através de mecanismos estratégicos (WEST *et al.* 2018).

Sendo uma parte essencial do sistema imunológico, o SC pode ser ativado por três vias distintas, embora inter-relacionadas: a via clássica, a via das lectinas e a via alternativa. A via clássica é iniciada pela ligação de complexos antígeno-anticorpo, enquanto a via das lectinas é desencadeada pela interação de lectinas com açúcares em superfícies microbianas. A via alternativa, por sua vez, é ativada diretamente nas superfícies dos patógenos. Esse processo inicia-se com a hidrólise de C3 que forma C3 e se liga ao fator B. A clivagem subsequente pelo fator D, culmina na formação da via alternativa C3 (C3bBb). Essas convertases C3 clivam C3 em dois fragmentos: C3a, que é liberado e possui funções inflamatórias, e C3b, que é fundamental para os eventos posteriores (HENDAUS; JONHA, 2020; PIRES, 2023).

O C3b contribui para a formação de novas convertases C5, que, por sua vez, clivam C5 em C5a e C5b. É o C5b que desencadeia os eventos terminais da ativação do complemento, iniciando a formação do complexo de ataque à membrana (MAC ou complexo C5b-9). Este complexo, composto por C5b, C6, C7, C8 e múltiplas moléculas

C9, é responsável pela lise de patógenos e contribui para uma resposta imunológica eficaz contra invasores (PIRES; CALADO,2023; GHEBREHIWET *et al.* 2020).

O papel do SC durante a infecção por SARS-CoV-2 é complexo e ambíguo. Em contextos assintomáticos ou com sintomas leves, o complemento atua de forma benéfica na eliminação eficaz do vírus. No entanto, em casos mais graves, a ativação exacerbada do complemento pode desencadear uma resposta inflamatória descontrolada (JODELE; KOHL, 2021). A associação direta entre a gravidade da COVID-19 e a intensidade da ativação do complemento é evidenciada pela presença de altos níveis plasmáticos de marcadores como C5b-9 solúvel (sC5b-9), C5a e C4d em pacientes que desenvolvem doença grave e insuficiência respiratória (DERAVI *et al.* 2021).

A ativação desregulada do complemento representa um fenômeno crítico que pode desencadear uma série de eventos patológicos no corpo. Essa ativação descontrolada pode alimentar processos como a hiperinflamação mediada por citocinas, a microangiopatia trombótica e a imunotrombose causada por NET (neutrófilos extracelulares), contribuindo para uma cascata de eventos que, por fim, pode resultar na falência de múltiplos órgãos (MASTELLOS *et al.* 2020).

Em outro estudo, foram observados níveis plasmáticos significativamente elevados de C3a, C3c e MAC em pacientes com COVID-19 em comparação com indivíduos saudáveis. Ademais, os níveis de C3a e MAC estavam elevados em pacientes que necessitam de cuidados intensivos, em comparação com aqueles que não estavam na UTI. De acordo com o estudo conduzido por Holter *et al.* (2020), foi identificada uma ativação sistêmica do SC em pacientes com COVID-19. Os pesquisadores observaram aumentos significativos nos níveis de vários componentes do complemento, incluindo C4d, C3bBbP, C3bc, C5a e sC5b-9.

A inibição seletiva do SC pode representar uma estratégia terapêutica promissora para modular a resposta imunológica hiperativa associada à infecção por SARS-CoV-2. Inibidores específicos de componentes do complemento, como C3 e C5, podem ajudar a atenuar a ativação descontrolada do sistema e, assim, reduzir a inflamação exacerbada e a cascata de eventos patológicos associados à COVID-19 (SANTIESTEBAN-LORES *et al.* 2021). De fato, o anticorpo anti-C5a e/ou C5aR pode atenuar a lesão histopatológica nos alvéolos pulmonares e reduzir as citocinas inflamatórias (VLAAR *et al.* 2020).

RESPOSTA IMUNOLÓGICA ADAPTATIVA

A resposta imunológica adaptativa envolve células B produtoras de anticorpos, células T CD4+ com mecanismos adjuvantes e efetores, e células T CD8+ com potencial citotóxico, capaz de produzir memória imunológica e controle da infecção viral (SILVA *et al.* 2022)

O organismo responde ao SARS-CoV-2 de maneira sequencial, ao liberar imunoglobulina G (IgG) como uma resposta subsequente às fases iniciais de liberação de imunoglobulina M (IgM) e imunoglobulina A (IgA). Este processo atinge seu ápice entre 7 a 10 dias após a infecção por COVID-19 e presume-se que após esse período, as respostas imunológicas confirmam uma imunidade esterilizante ao SARS-CoV-2, e aliado ao desenvolvimento presumido de células B, resultem na recuperação de respostas IgG contra a COVID-19 (JORDAN, 2021).

Os linfócitos B têm a capacidade de se diferenciar em células plasmáticas especializadas na produção de anticorpos (TIRELLI *et al.* 2023). Essas células são subdivididas em: memória de repouso (MR), memória ativada (MA), memória intermediária (MI) e memória semelhante a tecido (MT) e, de acordo com Silva *et al.* (2022), os níveis de anticorpos neutralizantes do SARS-CoV-2 são menores em pacientes leves e moderados.

Além disso, de acordo com pesquisas realizadas por Jia *et al.* (2023), os sobreviventes da COVID-19 apresentaram níveis séricos de IgM e IgG anti-SARS-CoV-2 significativamente mais elevados que em nos pacientes controle. No entanto, a imunidade contra a infecção por SARS-CoV-2 é mediada por linfócitos T, destacando-se os linfócitos T citotóxicos CD8+ específicos do vírus, e subconjuntos diversos de células T auxiliares CD4+, como Th1, Th2, Th17 e T folicular Helper (Tfh) (SETTE; CROTTY, 2021). Cada subconjunto está associado a padrões únicos de secreção de citocinas e diferenciação, e tanto as células T CD4+, com seu papel regulador, quanto as células T CD8+, efetoras no combate a células infectadas, colaboram para conter a disseminação viral (SETTE; CROTTY, 2021).

Acumulam-se evidências que apontam para a capacidade do Sars-Cov-2 em prejudicar o sistema imunológico adaptativo durante o período agudo da infecção (JIA *et al.* 2023). As células T CD4+ demonstram uma eficácia antiviral mais acentuada em comparação com as células T CD8+ na infecção por SARS-CoV-2 (GRIFONI *et al.* 2020). As células T CD4+ têm como alvos principais na resposta imunológica ao vírus os antígenos spike, M e nucleocapsídeo, que são altamente expressos durante a infecção (RYDYZNSKI *et al.* 2020). Em contraste, as células T CD8+ expressam uma imunorreatividade distinta com preferências pela proteína spike, nucleocapsídeo, M, nsp6, ORF8 e ORF3a (GRIFONI *et al.* 2020).

As células T CD8+ demonstram uma capacidade notável de rápida diferenciação após a infecção, sendo possível observar seu desenvolvimento apenas um dia após o início dos sintomas (SCHULIEN *et al.* 2020). Outrossim, as células T CD8+ revelam seu potencial citotóxico por meio da produção de várias moléculas, incluindo interferon-gama (IFN γ), perforina, CD107a e granzima B (SEKINE *et al.* 2020). Referente às células T CD4+, elas podem se especializar em dois subtipos específicos: as células T auxiliares 1 (Th1), que produzem IFN- γ e outras citocinas antivirais, e as células T auxiliares foliculares (Tfh), relacionados a promoção de anticorpos neutralizantes (SETTE; CROTTY, 2021), mas

que promovem o processo de envelhecimento das células B na restauração da COVID-19 (SILVA *et al.* 2022)

A intensidade da COVID-19 está associada à diminuição da expressão de IFN- γ e fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α) nas células T CD4+, ao passo que está correlacionada com níveis elevados de granzima B e perforina nos linfócitos T CD8+ (ZHENG *et al.* 2020). Com isso, esses dados indicam que o desfecho desfavorável da COVID-19 está vinculado a disfunções na resposta imune evidenciada pelas irregularidades nos linfócitos T CD4+ e T CD8+ (SILVA *et al.* 2022). Yin *et al.* 2024 identificaram a presença de inflamação sistêmica e desregulação imunológica em indivíduos com CL. Indivíduos com LC exibiram um aumento nas frequências de células T CD4+ prontas para migrar para tecidos inflamados, juntamente com células T CD8+ específicas para o SARS-CoV-2 esgotadas. Além disso, apresentaram níveis elevados de anticorpos SARS-CoV-2 e uma coordenação inadequada entre as respostas imunológicas de células T e B específicas para o vírus.

PAPEL DA VIA ECA2-EGFR

A entrada do SARS CoV-2 no organismo desencadeia diferentes vias de sinalização inflamatórias. Razzaq *et al.* (2023) define que, dentre elas, estão:

“...a via do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), via do sistema renina-angiotensina (RAS), e as respostas imunes relacionadas com as vias de sinalização (tempestade de citocinas, sinalização IL-6 e exaustão funcional das células T).”

O receptor do fator de crescimento epidérmico apresenta papel principal durante a proliferação, diferenciação, inflamação, angiogênese, sobrevivência e migração de células (Engler *et al.* 2023). De acordo com Engler *et al.* (2023), o SARS-CoV-2 é capaz de ativar a via *EGFR-RAS-MAPK*, através de uma comunicação com a ligação *ECA-2-EGFR*. Dessa forma, Razzaq *et al.* (2023) destaca que, a ativação da via do EGFR pode dificultar, significativamente, a atividade do sistema imune do indivíduo, implicando, por exemplo, na produção elevada do muco e desenvolvimento de uma fibrose pulmonar. Também foi relatado que, quadros de lesão pulmonar, assim como a diminuição de *transdutor de sinal e ativador da transcrição 1 (STAT1)* são capazes de estimular a superexpressão de *EGFR* (LONDRES *et al.* 2022).

Implicações genéticas no sistema imunológico

A análise da literatura revela que genes associados ao sistema imunológico desempenham um papel central na patogênese da COVID-19. Essa interação genética pode moldar a suscetibilidade individual à doença, bem como impactar a gravidade dos casos e a eficácia das vacinas. Dessa forma, ao longo da pandemia de COVID-19, consórcios de

grande relevância, como o grupo *Severe COVID-19 GWAS* (ELLINGHAUS *et al.* 2020), os grupos *GenOMICC* e *ISARIC* (Pairo-Castineira *et al.* 2021), e a COVID-19 Host Genetics Initiative (HGI; <https://www.covid19hg.org>) (HGI, 2020), demonstraram notáveis esforços colaborativos de compartilhamento internacional de dados. O foco principal desses consórcios foi investigar a associação de variantes genéticas do hospedeiro com a infecção por SARS-CoV-2, por meio da realização do *Genome Wide Association Studies* (GWAS) em uma escala sem precedentes.

O maior GWAS realizado pela HGI utilizou dados genômicos provenientes de diversos estudos clínicos, biobancos já estabelecidos, estudos de coorte e informações de empresas genéticas de consumo. A finalidade desse estudo foi explorar loci genéticos associados à suscetibilidade ou à gravidade da doença (COVID-19 HOST GENETICS INITIATIVE, 2020). Inicialmente, o cluster *3p21.31* se destacou como um achado replicável de forma consistente em diversos estudos. Esse locus em particular engloba genes importantes para a resposta imune (*LZTFL1*, *CCR9*, *FYCO1*, *CXCR6* e *XCR1*). Esse achado foi relacionado a um risco substancialmente elevado, duas vezes maior, de desenvolvimento de insuficiência respiratória associada à COVID-19 (ZEBERG; PÄÄBO, 2020; ELLINGHAUS *et al.* 2020).

Posteriormente, observou-se a significância de diversos outros loci genéticos em todo o genoma, paralelamente ao aumento do tamanho das amostras (VAN DER MADE *et al.* 2022). A variante *INFAR2 rs2236757* foi identificada como um fator associado ao desenvolvimento de COVID-19 crítico, conforme evidenciado no estudo de Pairo-Castineira *et al.* 2021. A associação foi reproduzida pelo HGI, que apontou a associação do *IFNAR2 rs13050728* com casos críticos e hospitalização. Os autores também encontraram associações em clusters de genes de enzimas de restrição antivirais (*OAS1*, *OAS2* e *OAS3*), tirosina quinase 2 (*TYK2*) e dipeptidil peptidase 9 (*DPP9*).

Kousathanas *et al.* (2022) identificou 22 associações genéticas replicadas e revelou 3 novos loci em uma amostra de 7.491 pacientes com COVID-19 em estado crítico. Variantes relacionadas à sinalização de IFN, como aquelas encontradas em *IL10RB (rs8178521)* ou *PLSCR1 (rs343320)*, foram associadas a condições potencialmente fatais. Os autores também revelaram associações de destaque em genes relacionados à linfopoese e à diferenciação de células mieloides. Particularmente, o gene *BCL11A*, envolvido nos processos de linfopoese das células B e T.

Zhang Y *et al.* (2020) relatou um comprometimento na sinalização do IFN em casos graves de COVID-19. Portadores da variante *rs12252C* do gene da proteína transmembrana 3 induzida por interferon (*IFITM3*) apresentaram um risco elevado de desenvolver a forma grave da doença. No âmbito global, Zhang Q *et al.* (2022) ofereceram insights valiosos sobre os determinantes moleculares e celulares subjacentes à pneumonia crítica por COVID-19. Especificamente, a perda genética da função da sinalização TLR3 e TLR7 (receptores virais regulados pelo interferon tipo 1) resultou em um maior risco de desenvolvimento da forma grave da COVID-19.

Conforme reportado por Nguyen *et al.* (2020), a variabilidade genética nos três principais genes do complexo de histocompatibilidade (MHC) classe I (HLA A, B e C) pode ter efeitos sobre a suscetibilidade e a gravidade da infecção por SARS-CoV-2. Seus achados indicam que indivíduos que possuem a variante *HLA-B*46:01* podem ser especialmente suscetíveis ao SARS-CoV-2. Em uma metanálise realizada por Dieter *et al.* (2022), os alelos *HLA-B*38* e *HLA-C*06* foram associados a casos graves de COVID-19, enquanto o alelo *HLA-A*33* se mostrou um fator de proteção. Em outro estudo, Augusto *et al.* (2023) destacou a variante genética *HLA-B*15:01* como fortemente associada à infecção assintomática por SARS-CoV-2.

Com ênfase na distribuição global dos polimorfismos do gene *HLA*, análises *in silico* preliminares indicaram uma possível associação entre o alelo *HLA-A02:01* e um aumento do risco de COVID-19. Esta associação é atribuída à hipótese de que o *HLA-A02:01* pode ter uma capacidade reduzida de apresentar antígenos específicos do SARS-CoV-2 (TOMITA *et al.* 2020). Em outro estudo, ao analisar a relação entre os alelos do *HLA* classe I e a mortalidade por COVID-19 em larga escala, identificou-se o *HLA-C05* como o alelo mais significativamente associado ao aumento do risco de morte (ROMERO-LOPEZ *et al.* 2021). Surpreendentemente, estudos genômicos recentes, por meio de GWAS, não identificaram associações significantes com alelos *HLA* (BEN SHACHAR *et al.* 2022).

Os resultados do estudo *UK Biobank Community Cohort*, envolvendo participantes com ascendência geneticamente europeia e diabetes tipo 2, revelaram uma associação entre o alelo *ApoE e4* e um aumento do risco de infecção grave por COVID-19 (KUO *et al.* 2020). No mesmo estudo, os indivíduos homocigotos *ApoE e4e4* apresentavam uma maior probabilidade de testarem positivo para COVID-19 em comparação com os homocigotos *e3e3*.

Yessenbayeva *et al.* (2023) com o objetivo de encontrar biomarcadores de gravidade da COVID-19 investigaram os polimorfismos nos genes das citocinas *IL2*, *IL6* e *IL10* como fatores de risco para quadros graves da doença. No entanto, não foi encontrada uma associação entre os polimorfismos dos genes *IL2R rs1801274*, *IL6 rs2069840* e *IL10 rs1800872* com a gravidade da doença.

Abbood *et al.* (2023) conduziram uma análise detalhada para investigar a possível associação entre os polimorfismos genéticos *IL10 rs1800871*, *rs1800872* e *rs1800896* e a mortalidade decorrente de diversas variantes de COVID-19 na população iraniana. Os genótipos *CC IL10 rs1800871*, *TT* e *GG* com polimorfismos *rs1800872* e *rs1800896* foram associados a um desfecho ruim em comparação com outros genótipos. Ghazy (2023), avaliaram a influência dos polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) de *IL-6* e *IL-8* nos desfechos da COVID-19. Marcadores genéticos, como os genótipos *IL-6 rs1800795GG* e *IL-8 rs2227306CC*, revelaram uma frequência maior em pacientes com COVID-19 grave.

No estudo realizado por Lu *et al.* (2020), foram identificadas mutações em diversos genes associadas a um maior risco de mortalidade na COVID-19. Ao analisar o genótipo

de 193 pacientes infectados, os pesquisadores destacaram quatro genes com variantes missense, especificamente: *ERAP2* (alelo rs150892504), *BRF2* (alelo s138763430), *TMEM181* (alelo rs117665206), e *ALOXE3* (alelo rs147149459).

Valenti *et al.* (2021) analisaram a variante *rs11385949 G> GA*, localizada no cluster de genes do cromossomo 3, emergiu como um marcador relevante para COVID-19 grave com insuficiência respiratória. A principal descoberta associou a variante com o aumento de C5a e SC5b-9 circulantes e com a susceptibilidade para formas mais graves de COVID-19. Além disso, a pesquisa destacou uma associação significativa entre os níveis de SC5b-9, indicativo de ativação do complemento, e a carga viral nas vias respiratórias superiores. Essa relação foi particularmente proeminente em indivíduos que possuíam o alelo de risco *rs11385949 GA*.

O estudo retrospectivo conduzido por Ramiall *et al.* (2020) revelou padrões complexos na resposta do SC em pacientes infectados pelo SARS-CoV-2, bem como associações entre variações genéticas e resultados clínicos adversos. Em resposta à infecção, os pacientes demonstraram uma forte indução na transcrição de genes do complemento, incluindo *C1QA*, *C1QB*, *C1QC*, *SERPING1*, *C4B*, *C4A*, *C2*, *CFB*, *CFH* e *C3*. No entanto, outros genes do complemento, como *C5AR1*, *C5AR2* e *CD59*, apresentaram regulação negativa. Ao analisar 102 genes com papéis conhecidos na regulação das cascatas do complemento e da coagulação, os pesquisadores identificaram três SNPs no gene *C3* (*rs1047286*, *rs2230203* e *rs2230199*) que parecem conferir proteção contra a infecção por SARS-CoV-2.

A análise abrangente da imunogenética revela que mutações e polimorfismos em genes reguladores do sistema imunológico, incluindo *HLAs*, citocinas, quimiocinas, *TLRs*, *SC* e loci de células NK, podem atuar na determinação dos desfechos da COVID-19. Essa variabilidade genética destaca a importância de considerar não apenas a exposição ao vírus, mas também a resposta individual do sistema imunológico na avaliação da susceptibilidade, gravidade e mortalidade associadas à doença (YAZDANPARAST *et al.* 2023).

Vacinação e COVID-19

A vacinação emergiu como uma ferramenta poderosa na proteção contra a COVID-19. De acordo com relatórios da OMS, até a data de 26 de novembro de 2023, um total extraordinário de 13,5 bilhões de doses de vacinas contra a COVID-19 foram administradas em todo o mundo (WHO, 2023). Evidências robustas sugerem que a vacinação contribuiu para a redução de mortalidade e morbidade de aproximadamente 14,4 milhões de vidas durante o primeiro ano de implementação (WATSON *et al.* 2022).

Grande parte das vacinas clinicamente licenciadas possui um mecanismo de proteção que se dá através da neutralização de anticorpos. O antígeno associado é a

proteína S, que é o alvo de todas as vacinas atualmente permitidas. Nesse contexto, as vacinas baseadas na tecnologia do mRNA que codificam a proteína S estão dentre as que apresentaram maior eficácia. (DOPICO *et al.* 2022).

Em sua essência, todas as vacinas aprovadas apresentaram bons resultados, demonstrando a manutenção ou indução do aumento no número de anticorpos, além de uma proteção quase total contra hospitalização e doença severa. O maior número de anticorpos alcançados após a vacinação também foi eficaz em aumentar a neutralização cruzada contra outras variantes do SARS-CoV-2 (DOPICO *et al.* 2022).

Dados israelenses sugeriram que a vacinação em massa não protegeu somente os indivíduos que foram vacinados, mas também possibilitou a proteção-cruzada para indivíduos não-vacinados. Além disso, os estudos mais recentes mostraram que o maior benefício vacinal foi alcançado após duas doses da vacina (DOPICO *et al.* 2022; LIPSITCH *et al.* 2022).

Contudo, assim como para outras infecções virais, os anticorpos induzidos pela vacina naturalmente diminuíram com o tempo. Como exemplo, tem-se um estudo que avaliou a proteção vacinal contra o vírus SARS-Cov-2 em indivíduos sem infecção prévia e com infecção prévia à vacina. Nele, duas doses da vacina Pfizer-BioNTech foram associadas com uma maior proteção de curta-duração contra a infecção por COVID-19 até 6 meses após a vacinação. Passado esse período, a proteção diminuiu consideravelmente. (HALL *et al.* 2022, MISTRY *et al.* 2022) Em participantes previamente infectados, a proteção foi maior e ultrapassou um período de 1 ano (HALL *et al.* 2022).

Ainda nesse estudo, é importante ressaltar que a proteção associada a duas doses da vacina AstraZeneca foi muito menor em comparação a duas doses da Pfizer-BioNTech. A proteção maior e mais duradoura foi observada em pacientes previamente infectados que receberam uma ou duas doses da vacina posteriormente. Portanto, percebe-se que o uso estratégico das doses vacinais de reforço como estratégia para evitar a diminuição da proteção vacinal pode reduzir a infecção e a transmissão na resposta contínua à COVID-19 (HALL *et al.* 2022).

Nesse contexto, Dopico et al. (2022) também mencionam em seu artigo de revisão que, mesmo após a diminuição do número de anticorpos alcançados com a vacinação, as células de memória B permaneceram e rapidamente se expandiram, diferenciando-se em células secretoras de anticorpos do plasma sanguíneo mediante a uma reexposição ao vírus (DOPICO *et al.* 2022).

No presente cenário, o número de anticorpos requerido para prevenir a infecção ainda não é definido, bem como o tempo ótimo para o reforço vacinal, o qual pode diferir entre as faixas etárias. Ainda nesse tópico, foi demonstrado que anticorpos induzidos pela vacina de mRNA foram detectados mais do que 6 meses após a vacinação. Contudo, após 6 meses, essa quantidade de anticorpos diminuiu a níveis onde houve uma menor proteção cruzada contra outras variantes (DOPICO *et al.* 2022, MISTRY *et al.* 2022).

No quesito das novas variantes, tem-se que estas são mais transmissíveis e de menor sensibilidade a mecanismos imunes devido a presença de substituições dos aminoácidos da proteína Spike, conferindo vantagem seletiva (MISTRY *et al.* 2022). Contudo, a terapia com Anticorpos Monoclonais não surge como uma solução de longa duração para a COVID-19, o que se deve principalmente à sua complexidade de produção, resultando em uma quantidade limitada de vacinas que não possuem um efeito protetor a longo prazo (MISTRY *et al.* 2022). O possível benefício dos Anticorpos Monoclonais seria no auxílio de populações que possuem um alto risco de contraírem a doença de forma moderada e severa e terem baixa resposta à vacinação, sendo utilizados como uma intervenção precoce para conter o impacto do vírus em populações vulneráveis (MISTRY *et al.* 2022).

O monitoramento do surgimento de novas variantes é indispensável para o planejamento da vacinação e o desenvolvimento das doses de reforço atualizadas (DOPICO *et al.* 2022, LIPSITCH, *et al.* 2022). As doses de reforço, por sua vez, vêm sendo administradas em pessoas completamente vacinadas em alguns países, e têm demonstrado reduzir a infecção severa por COVID-19 e SARS-CoV-2 (MISTRY *et al.* 2022).

De maneira geral, pode-se dizer que as vacinas oferecem proteção sem o risco de infecção e sintomas severos subsequentes, permanecendo a melhor estratégia para reduzir o ônus da doença e adquirir uma proteção imune segura contra o SARS-CoV-2 (MISTRY *et al.* 2022). É importante ressaltar que, as respostas à vacinação em indivíduos previamente infectados com a COVID-19 são potentes, em um mesmo ou maior nível em relação àquelas alcançadas com duas doses vacinais.

Desse modo, alguns países têm recomendado que indivíduos previamente infectados somente precisem de uma dose ou devam esperar um maior período antes de receberem a segunda dose. Ainda, os anticorpos induzidos pela vacina, em grande parte assemelham-se aos anticorpos oriundos de uma infecção natural. As linhagens clonais provocadas por uma infecção prévia podem ser expandidas e melhoradas pela vacinação subsequente. Assim, a neutralização de anticorpos ainda permanece maior e confere maior proteção cruzada contra as variantes virais (DOPICO *et al.* 2022).

Embora os indivíduos vacinados permaneçam apresentando o risco de reinfeção, as taxas de transmissão apresentadas são menores em comparação aos indivíduos não-vacinados (MISTRY *et al.* 2022). As taxas de reinfeção após a vacinação são, na verdade, mais bem identificadas como uma consequência do nível de imunidade a qualquer momento da vida de um indivíduo, da variante a qual aquele indivíduo foi exposto e à severidade da doença sendo referida (LIPSITCH *et al.* 2022). Em geral, os indivíduos vacinados demonstraram menor gravidade da doença e possuem maiores chances de recuperação e menor probabilidade de hospitalização (MISTRY *et al.* 2022).

Assim, o alcance da imunidade de rebanho é uma estratégia proposta para proteger os grupos vulneráveis, podendo ser alcançada através da imunidade alcançada por infecção prévia ou pela vacinação. A existência de células de memória pós-infecção ou vacina ainda é alvo de investigações (MISTRY *et al.* 2022).

Sob essa perspectiva, muitos países começaram a combinar vacinas de COVID-19, o que ficou conhecido como estratégia da vacinação heteróloga. Alguns estudos demonstraram que esta estratégia apresentou melhor resposta imunológica, com a geração de mais anticorpos e células B em relação a um grupo que recebeu somente um tipo vacinal. Contudo, ainda precisa ser melhor consolidado quão efetiva é essa estratégia de vacinação contra as novas variantes (MISTRY *et al.* 2022).

Ainda no quesito do controle de novas variantes, Mistry *et al.* (2022), discorrem que as vacinas atuais (mRNA, proteína e viral) poderiam ser atualizadas com as novas variantes da proteína S, fazendo-se uma junção de variantes mais antigas e mais recentes da proteína S em uma única vacina multivalente. Entretanto, ainda é desconhecido como as pessoas atualmente já vacinadas poderiam reagir, embora tenha sido observado que essas pessoas tendem a ter uma resposta imune mais forte à primeira variante de um patógeno, indicando que novas doses de uma vacina multivalente poderiam atuar aumentando o efeito alcançado pela primeira dose vacinal (MISTRY *et al.* 2022).

Além disso, é importante citar que, em casos de escassez vacinal, o melhor a se fazer e vacinar o maior número de pessoas possível com uma dose e atrasar a segunda dose para promover algum nível de proteção ao maior número de pessoas para reduzir ao máximo o número de casos severos e hospitalizações (DOPICO *et al.* 2022, LIPSITCH *et al.* 2022).

Concernente aos efeitos colaterais observados com as vacinações, tem-se que eles são mais raros e podem ocorrer como um resultado da resposta do sistema imune ao vetor viral presente em algumas vacinas, como é visto com as doses repetidas da vacina Oxford-AstraZeneca (AZD1222/ChAdOx1). Maiores efeitos colaterais foram mais suspeitos de terem ocorrido quando as doses de reforço da vacina de mRNA foram implementadas. Contudo, dados preliminares sugerem que os efeitos colaterais são similares àqueles experienciados após a segunda dose das vacinas de mRNA (MISTRY *et al.* 2022).

Os efeitos adversos podem ser influenciados por fatores genéticos e de risco, sendo que mais pesquisas precisam ser feitas para determinar como as interações hospedeiro-vacina podem afetar o sucesso das estratégias de revacinação (MISTRY *et al.* 2022).

Vacinação e CL

O elo entre a vacinação e a CL é um campo de pesquisa em constante evolução. Embora as vacinas ofereçam proteção substancial contra casos graves, há incertezas quanto à sua eficácia na prevenção de sintomas prolongados, especialmente após infecções leves (BAKER; LEDFORD, 2021; CONLON, 2022). A divergência nos resultados observados em estudos recentes dificulta a obtenção de conclusões claras e destaca a necessidade de pesquisas mais abrangentes para avaliar o real impacto da vacinação na CL (KUODI *et al.* 2023).

Descobertas de um estudo retrospectivo nos EUA enfatizaram a existência de uma janela de oportunidade na vacinação para mitigar sintomas da CL. A administração precoce da primeira dose da vacina COVID-19 após a infecção aguda parece estar associada a uma redução na probabilidade de desenvolver sintomas persistentes (SIMON *et al.* 2021). Ademais, estudos, como o de Mishra *et al.* (2021), demonstram que a vacinação contra o SARS-CoV-2 por meio da prevenção do desenvolvimento de autoanticorpos e o combate aos subconjuntos patogênicos de células B de memória induzido pelo vírus. Essas células B de memória dupla podem estar relacionadas à produção de autoanticorpos implicados no desenvolvimento de CL.

Em um estudo de caso-controle prospectivo no Reino Unido, a eficácia da vacinação na prevenção de sintomas persistentes da COVID-19 foi destacada. Os resultados revelaram que, após a segunda dose da vacina, os indivíduos apresentaram uma redução significativa na probabilidade de sintomas prolongados em todas as faixas etárias (ANTONELLI *et al.* 2022).

A vacinação tem sido associada ao aumento de anticorpos e à eliminação de reservatórios virais (SIVAN *et al.* 2022). Essa hipótese sugere que a vacinação pode acelerar a eliminação do vírus SARS-CoV-2 remanescente do hospedeiro e pode contribuir para a resolução mais rápida da infecção (AL-ALY *et al.* 2021). Ademais, as vacinas podem diminuir o risco de distúrbios orgânicos/sistêmicos ao impedir a forma mais grave da doença. Essa resposta imunológica robusta pode estar envolvida na redução de complicações pós-COVID-19 (NOTARTE *et al.* 2022).

CONCLUSÃO

A COVID-19 desencadeia uma resposta inflamatória que envolve a ativação do sistema complemento, liberação de citocinas e a mobilização de diversas células do sistema imunológico. A variabilidade na resposta imunológica entre os indivíduos contribui para a diversidade nas manifestações clínicas da COVID-19, desde casos assintomáticos até quadros graves com tempestades de citocinas. A compreensão dessas variações é importante para a identificação de fatores determinantes na gravidade da infecção. Adicionalmente, compreender as respostas imunológicas tanto durante a infecção aguda quanto na fase pós-infecção pode ser interessante para uma compreensão abrangente da CL. Essa análise mais completa permite identificar padrões e marcadores imunológicos que podem ser fundamentais para o entendimento da síndrome.

REFERÊNCIAS

ABBOOD, Sattar Jabbar Abbood; ANVARI, Enayat; FATEH, Abolfazl. **Association between interleukin-10 gene polymorphisms (rs1800871, rs1800872, and rs1800896) and severity of infection in different SARS-CoV-2 variants.** Human Genomics, v. 17, n. 1, p. 19, 2023.

AHMADPOOR, Pedram; ROSTAING, Lionel. **Why the immune system fails to mount an adaptive immune response to a Covid-19 infection.** Transplant International, v. 33, n. 7, p. 824-825, 2020.

AMIGUES, Isabelle et al. **Coronavirus disease 2019: investigational therapies in the prevention and treatment of hyperinflammation.** Expert review of clinical immunology, v. 16, n. 12, p. 1185-1204, 2020.

ANKA, Abubakar Umar et al. **Coronavirus disease 2019 (COVID-19): An overview of the immunopathology, serological diagnosis and management.** Scandinavian journal of immunology, v. 93, n. 4, p. e12998, 2021.

ARUNACHALAM, Prabhu S. et al. **Systems biological assessment of immunity to mild versus severe COVID-19 infection in humans.** Science, v. 369, n. 6508, p. 1210-1220, 2020.

ASTIN, Rónan et al. **Long COVID: mechanisms, risk factors and recovery.** Experimental physiology, v. 108, n. 1, p. 12-27, 2023.

AUGUSTO, Danilo G. et al. **A common allele of HLA is associated with asymptomatic SARS-CoV-2 infection.** Nature, v. 620, n. 7972, p. 128-136, 2023.

BARADARAN GHAVAMI, Shaghayegh et al. **Cross-talk between immune system and microbiota in COVID-19.** Expert review of gastroenterology & hepatology, v. 15, n. 11, p. 1281-1294, 2021.

BASTARD, P. et al. HGID Lab; NIAID-USUHS Immune Response to COVID Group; COVID Clinicians; COVID-STORM Clinicians; Imagine COVID Group; French COVID Cohort Study Group; Milieu Intérieur Consortium; CoV-Contact Cohort; Amsterdam UMC Covid-19 Biobank; COVID Human Genetic Effort, Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. Science, v. 370, n. 6515, p. eabd4585, 2020.

BEN SHACHAR, Shay et al. **MHC haplotyping of SARS-CoV-2 patients: HLA subtypes are not associated with the presence and severity of COVID-19 in the Israeli population.** Journal of Clinical Immunology, v. 41, n. 6, p. 1154-1161, 2021.

BEYERSTEDT, Stephany; CASARO, Expedito Barbosa; RANGEL, Érika Bevilaqua. **COVID-19: angiotensin-converting enzyme 2 (ECA2) expression and tissue susceptibility to SARS-CoV-2 infection.** European journal of clinical microbiology & infectious diseases, v. 40, p. 905-919, 2021.

BHATTACHARYA, Manojit et al. **Delta variant (B. 1.617. 2) of SARS-CoV-2: Current understanding of infection, transmission, immune escape, and mutational landscape.** Folia Microbiologica, v. 68, n. 1, p. 17-28, 2023.

BLANCO-MELO, Daniel et al. **Imbalanced host response to SARS-CoV-2 drives development of COVID-19.** Cell, v. 181, n. 5, p. 1036-1045. e9, 2020.

CÁMARA, Montaña et al. **A review of the role of micronutrients and bioactive compounds on immune system supporting to fight against the COVID-19 disease.** Foods, v. 10, n. 5, p. 1088, 2021.

CASTRO DOPICO, Xaquín et al. **Immunity to SARS-CoV-2 induced by infection or vaccination.** *Journal of internal medicine*, v. 291, n. 1, p. 32-50, 2022.

CHAN, Ying Kai; GACK, Michaela U. **RIG-I-like receptor regulation in virus infection and immunity.** *Current opinion in virology*, v. 12, p. 7-14, 2015.

CIARAMBINO, Tiziana; PARA, Ombretta; GIORDANO, Mauro. **Immune system and COVID-19 by sex differences and age.** *Women's Health*, v. 17, p. 17455065211022262, 2021.

COVID-19 HOST GENETICS INITIATIVE AGANNA@ BROADINSTITUTE. ORG. **The COVID-19 host genetics initiative, a global initiative to elucidate the role of host genetic factors in susceptibility and severity of the SARS-CoV-2 virus pandemic.** *European Journal of Human Genetics*, v. 28, n. 6, p. 715-718, 2020.

DA SILVEIRA, Matheus Pelinski et al. **Physical exercise as a tool to help the immune system against COVID-19: an integrative review of the current literature.** *Clinical and experimental medicine*, v. 21, n. 1, p. 15-28, 2021.

DAVIS, Meredith E.; GACK, Michaela U. **Ubiquitination in the antiviral immune response.** *Virology*, v. 479, p. 52-65, 2015.

DEL VALLE, Diane Marie et al. **An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival.** *Nature medicine*, v. 26, n. 10, p. 1636-1643, 2020.

DERAVI, Niloofar et al. **Complement inhibition: A possible therapeutic approach in the fight against Covid-19.** *Reviews in medical virology*, v. 32, n. 4, p. e2316, 2022.

DIETER, Cristine et al. **Genetic polymorphisms associated with susceptibility to COVID-19 disease and severity: A systematic review and meta-analysis.** *PLoS One*, v. 17, n. 7, p. e0270627, 2022.

DO, Thuc Nguyen Dan et al. **SARS-CoV-2 virion infectivity and cytokine production in primary human airway epithelial cells.** *Viruses*, v. 14, n. 5, p. 951, 2022.

DU, Rong-Hui et al. **Predictors of mortality for patients with COVID-19 pneumonia caused by SARS-CoV-2: a prospective cohort study.** *European Respiratory Journal*, v. 55, n. 5, 2020.

ELLINGHAUS, D. **Genomewide association study of severe Covid-19 with respiratory failure** [published online ahead of print June 17, 2020]. *N Engl J Med*, 2020.

FAN, Qinglu; NIE, Zhihao; XIE, Songping. **Panorama of breakthrough infection caused by SARS-CoV-2: a review.** *Medicina*, v. 58, n. 12, p. 1733, 2022.

GHEBREHIWET, Berhane et al. **Complement and coagulation: key triggers of COVID-19-induced multiorgan pathology.** *The Journal of clinical investigation*, v. 130, n. 11, p. 5674-5676, 2020.

GRIFONI, Alba et al. **Targets of T cell responses to SARS-CoV-2 coronavirus in humans with COVID-19 disease and unexposed individuals.** *Cell*, v. 181, n. 7, p. 1489-1501. e15, 2020.

GUIA, Sophie; NARNI-MANCINELLI, Emilie. **Helper-like innate lymphoid cells in humans and mice.** *Trends in immunology*, v. 41, n. 5, p. 436-452, 2020.

- HADJADJ, Jérôme et al. **Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients.** *Science*, v. 369, n. 6504, p. 718-724, 2020.
- HALL, Victoria et al. **Protection against SARS-CoV-2 after Covid-19 vaccination and previous infection.** *New England Journal of Medicine*, v. 386, n. 13, p. 1207-1220, 2022.
- HENDAUS, Mohamed A.; JOMHA, Fatima A. **From COVID-19 to clot: the involvement of the complement system.** *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, v. 40, n. 4, p. 1909-1914, 2022.
- HOLTER, Jan C. et al. **Systemic complement activation is associated with respiratory failure in COVID-19 hospitalized patients.** *Proceedings of the National Academy of Sciences*, v. 117, n. 40, p. 25018-25025, 2020.
- HUANG, Chaolin et al. **Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China.** *The Lancet*, v. 395, n. 10223, p. 497-506, 2020.
- JAHANAFROOZ, Zohreh et al. **An overview of human proteins and genes involved in SARS-CoV-2 infection.** *Gene*, v. 808, p. 145963, 2022.
- JIA, Chen et al. **Immune repertoire sequencing reveals an abnormal adaptive immune system in COVID-19 survivors.** *Journal of Medical Virology*, v. 95, n. 1, p. e28340, 2023.
- JODELE, Sonata; KÖHL, Jörg. **Tackling COVID-19 infection through complement-targeted immunotherapy.** *British Journal of Pharmacology*, v. 178, n. 14, p. 2832-2848, 2021.
- JORDAN, S. C. **Innate and adaptive immune responses to SARS-CoV-2 in humans: relevance to acquired immunity and vaccine responses.** *Clinical & Experimental Immunology*, v. 204, n. 3, p. 310-320, 2021.
- KARLSSON, A. C.; HUMBERT, M.; BUGGERT, M. **The known unknowns of T cell immunity to COVID-19.** *Science Immunology*, v. 5, n. 53, 18 nov. 2020.
- KUO, Chia-Ling et al. **APOE e4 genotype predicts severe COVID-19 in the UK Biobank community cohort.** *The Journals of Gerontology: Series A*, v. 75, n. 11, p. 2231-2232, 2020.
- LEI, Xiaobo et al. **Activation and evasion of type I interferon responses by SARS-CoV-2.** *Nature communications*, v. 11, n. 1, p. 3810, 2020.
- LI, Jiaqi et al. **SARS-CoV-2 and emerging variants: unmasking structure, function, infection, and immune escape mechanisms.** *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, v. 12, p. 869832, 2022.
- LIAO, Mingfeng et al. **Single-cell landscape of bronchoalveolar immune cells in patients with COVID-19.** *Nature medicine*, v. 26, n. 6, p. 842-844, 2020.
- LIPSITCH, Marc et al. **SARS-CoV-2 breakthrough infections in vaccinated individuals: measurement, causes and impact.** *Nature Reviews Immunology*, v. 22, n. 1, p. 57-65, 2022.
- LU, Chang et al. **Genetic risk factors for death with SARS-CoV-2 from the UK Biobank.** *MedRxiv*, p. 2020.07.01.20144592, 2020.

MASTELLOS, Dimitrios C. et al. **Complement C3 vs C5 inhibition in severe COVID-19: Early clinical findings reveal differential biological efficacy.** *Clinical Immunology*, v. 220, p. 108598, 2020.

MCKECHNIE, Julia L.; BLISH, Catherine A. **The innate immune system: fighting on the front lines or fanning the flames of COVID-19?** *Cell host & microbe*, v. 27, n. 6, p. 863-869, 2020.

MERAD, Miriam et al. **The immunology and immunopathology of COVID-19.** *Science*, v. 375, n. 6585, p. 1122-1127, 2022.

MISTRY, Priyal et al. **SARS-CoV-2 variants, vaccines, and host immunity.** *Frontiers in immunology*, v. 12, p. 809244, 2022.

MOHAMADIAN, Malihe et al. **COVID-19: Virology, biology and novel laboratory diagnosis.** *The journal of gene medicine*, v. 23, n. 2, p. e3303, 2021.

NASROLLAHI, Hamid et al. **Immune responses in mildly versus critically ill COVID-19 patients.** *Frontiers in Immunology*, v. 14, p. 1077236, 2023.

NGUYEN, Austin et al. **Human leukocyte antigen susceptibility map for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2.** *Journal of virology*, v. 94, n. 13, p. 10.1128/jvi.00510-20, 2020.

NGUYEN, Nhu Ngoc et al. **SARS-CoV-2 reinfection and COVID-19 severity.** *Emerging microbes & infections*, v. 11, n. 1, p. 894-901, 2022.

PAIRO-CASTINEIRA, Erola et al. **Genetic mechanisms of critical illness in COVID-19.** *Nature*, v. 591, n. 7848, p. 92-98, 2021.

PERLMAN, Stanley; NETLAND, Jason. **Coronaviruses post-SARS: update on replication and pathogenesis.** *Nature reviews microbiology*, v. 7, n. 6, p. 439-450, 2009.

PIRES, Bruno G.; CALADO, Rodrigo T. **Hyper-inflammation and complement in COVID-19.** *American Journal of Hematology*, v. 98, p. S74-S81, 2023.

RAMLALL, Vijendra et al. **Immune complement and coagulation dysfunction in adverse outcomes of SARS-CoV-2 infection.** *Nature medicine*, v. 26, n. 10, p. 1609-1615, 2020.

RAZZAQ, Aroona et al. **Targeting epidermal growth factor receptor signalling pathway: A promising therapeutic option for COVID-19.** *Reviews in Medical Virology*, p. e2500, 2023.

ROMERO-LÓPEZ, José Pablo et al. **A bioinformatic prediction of antigen presentation from SARS-CoV-2 spike protein revealed a theoretical correlation of HLA-DRB1* 01 with COVID-19 fatality in Mexican population: an ecological approach.** *Journal of Medical Virology*, v. 93, n. 4, p. 2029-2038, 2021.

SANTIESTEBAN-LORES, Lazara Elena et al. **A double edged-sword-the complement system during SARS-CoV-2 infection.** *Life sciences*, v. 272, p. 119245, 2021.

SANZ, J. Monserrat; LAHOZ, AM Gómez; MARTÍN, R. Oliva. **Papel del sistema inmune en la infección por el SARS-CoV-2: inmunopatología de la COVID-19.** *Medicine-Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, v. 13, n. 33, p. 1917-1931, 2021.

SARMA, J. Vidya; WARD, Peter A. **The complement system**. Cell and tissue research, v. 343, n. 1, p. 227-235, 2011.

SCHROEDER, Simon et al. **Interferon antagonism by SARS-CoV-2: a functional study using reverse genetics**. The Lancet Microbe, v. 2, n. 5, p. e210-e218, 2021.

SCHULIEN, Isabel et al. **Characterization of pre-existing and induced SARS-CoV-2-specific CD8+ T cells**. Nature medicine, v. 27, n. 1, p. 78-85, 2021.

SEKINE, Takuya et al. **Robust T cell immunity in convalescent individuals with asymptomatic or mild COVID-19**. Cell, v. 183, n. 1, p. 158-168. e14, 2020.

SETTE, Alessandro; CROTTY, Shane. **Adaptive immunity to SARS-CoV-2 and COVID-19**. Cell, v. 184, n. 4, p. 861-880, 2021.

SILVA ANDRADE, Bruno et al. **Long-COVID and post-COVID health complications: an up-to-date review on clinical conditions and their possible molecular mechanisms**. Viruses, v. 13, n. 4, p. 700, 2021.

SILVA, Marcos Jessé Abrahão et al. **Adaptive immunity to SARS-CoV-2 infection: A systematic review**. Frontiers in immunology, v. 13, p. 1001198, 2022.

SOLTANI-ZANGBAR, Mohammad Sadegh et al. **Immune system-related soluble mediators and COVID-19: basic mechanisms and clinical perspectives**. Cell Communication and Signaling, v. 20, n. 1, p. 1-12, 2022.

STEIN, Sydney R. et al. **SARS-CoV-2 infection and persistence in the human body and brain at autopsy**. Nature, v. 612, n. 7941, p. 758-763, 2022.

TAN, Mingkai et al. Immunopathological characteristics of coronavirus disease 2019 cases in Guangzhou, China. Immunology, v. 160, n. 3, p. 261-268, 2020.

TAVARES, Caio de Assis Moura et al. **Alterações da ECA2 e Fatores de Risco para Gravidade da COVID-19 em Pacientes com Idade Avançada**. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 115, p. 701-707, 2020.

THORNE, Lucy G. et al. **SARS-CoV-2 sensing by RIG-I and MDA5 links epithelial infection to macrophage inflammation**. The EMBO journal, v. 40, n. 15, p. e107826, 2021.

TIRELLI, Claudio et al. **Exploring the Role of Immune System and Inflammatory Cytokines in SARS-CoV-2 Induced Lung Disease: A Narrative Review**. Biology, v. 12, n. 2, p. 177, 2023.

TOMITA, Yusuke et al. **Association between HLA gene polymorphisms and mortality of COVID-19: An in silico analysis**. Immunity, inflammation and disease, v. 8, n. 4, p. 684-694, 2020.

URIU, Keiya et al. **Enhanced transmissibility, infectivity, and immune resistance of the SARS-CoV-2 omicron XBB. 1.5 variant**. The Lancet infectious diseases, v. 23, n. 3, p. 280-281, 2023.

VAN DER MADE, Caspar I. et al. **Clinical implications of host genetic variation and susceptibility to severe or critical COVID-19**. Genome Medicine, v. 14, n. 1, p. 1-22, 2022.

VITIELLO, A.; ZOVI, A.; FERRARA, F. **Association between microbiota and immune response to Sars-CoV-2 infection**. Infectious Diseases Now, 2023.

VLAAR, Alexander PJ et al. **Anti-C5a antibody IFX-1 (vilobelimab) treatment versus best supportive care for patients with severe COVID-19 (PANAMO): an exploratory, open-label, phase 2 randomised controlled trial.** *The Lancet Rheumatology*, v. 2, n. 12, p. e764-e773, 2020.

WANG, Dawei et al. **Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus–infected pneumonia in Wuhan, China.** *Jama*, v. 323, n. 11, p. 1061-1069, 2020.

WEST, Erin E.; KOLEV, Martin; KEMPER, Claudia. **Complement and the regulation of T cell responses.** *Annual review of immunology*, v. 36, p. 309-338, 2018.

WILLIAMS, Elizabeth SCP et al. **Plasma cytokine levels reveal deficiencies in IL-8 and gamma interferon in Long-COVID.** *medRxiv*, p. 2022.10.03.22280661, 2022.

WRITING GROUP WRITING GROUP LEADERS PATHAK GITA A. 6 ANDREWS SHEA J. 7 KANAI MASAHIRO 2 et al. **Mapping the human genetic architecture of COVID-19.** *Nature*, v. 600, n. 7889, p. 472-477, 2021.

YAZDANPARAST, Somayeh et al. **Spotlight on contributory role of host immunogenetic profiling in SARS-CoV-2 infection: Susceptibility, severity, mortality, and vaccine effectiveness.** *Life Sciences*, p. 121907, 2023.

YESSENBAYEVA, Assiya et al. **Biomarkers of immunothrombosis and polymorphisms of IL2, IL6, and IL10 genes as predictors of the severity of COVID-19 in a Kazakh population.** *Plos one*, v. 18, n. 6, p. e0288139, 2023.

YIN, Kailin et al. **Long COVID manifests with T cell dysregulation, inflammation and an uncoordinated adaptive immune response to SARS-CoV-2.** *Nature Immunology*, p. 1-8, 2024.

YONG, Shin Jie. **Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments.** *Infectious diseases*, v. 53, n. 10, p. 737-754, 2021.

YUAN, Cui et al. **The role of cell death in SARS-CoV-2 infection.** *Signal Transduction and Targeted Therapy*, v. 8, n. 1, p. 357, 2023.

ZEBERG, Hugo; PÄÄBO, Svante. **The major genetic risk factor for severe COVID-19 is inherited from Neanderthals.** *Nature*, v. 587, n. 7835, p. 610-612, 2020.

ZHANG, Qian et al. **Human genetic and immunological determinants of critical COVID-19 pneumonia.** *Nature*, v. 603, n. 7902, p. 587-598, 2022.

ZHANG, Yonghong et al. **Interferon-induced transmembrane protein 3 genetic variant rs12252-C associated with disease severity in coronavirus disease 2019.** *The Journal of infectious diseases*, v. 222, n. 1, p. 34-37, 2020.

ZHENG, Hong-Yi et al. **Elevated exhaustion levels and reduced functional diversity of T cells in peripheral blood may predict severe progression in COVID-19 patients.** *Cellular & molecular immunology*, v. 17, n. 5, p. 541-543, 2020.

ZHOU, Yonggang et al. **Pathogenic T-cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storms in severe COVID-19 patients.** *National Science Review*, v. 7, n. 6, p. 998-1002, 2020.