
O PAPEL DAS RESPOSTAS IMUNOLÓGICAS INATA E ADAPTATIVA AO SARS-COV-2: REVISÃO DE LITERATURA

*The role of the innate and adaptative immune
responses to SARS-CoV-2: Literature review*

Marina Azer Mazoti¹
Monique Malta Francese²

¹ Aluna especial de Doutorado
em Biologia Oral pela Facul-
dade de Odontologia de Bauru
(FOB-USP), Bauru.

² Mestranda em Biologia Oral
pela Faculdade de Odontologia
de Bauru (FOB-USP), Bauru,
São Paulo, Brasil.

MAZOTI, Marina Azer e FRANCESE, Monique Malta. O papel das respostas imunológicas inata e adaptativa ao SARS-CoV-2: Revisão de literatura. *SALUSVITA*, Bauru, v. 39, n. 3, p. 775-795, 2020.

RESUMO

Introdução: O vírus SARS-CoV-2, causador da COVID-19, tornou-se a representação de ameaça global ao que diz respeito à saúde pública, à medida que se espalha facilmente. A COVID-19 pode gerar desde um quadro assintomático até sinais e sintomas envolvendo os sistemas respiratório, hepático, neurológico, podendo, inclusive, levar à morte. O sistema imunológico possui papel fundamental no combate às infecções e sua atuação pode definir o quadro clínico,

Autor correspondente:
Monique Malta Francese
monique.francese@gmail.br

Recebido em: 28/08/2020

Aceito em: 27/10/2020

seja assintomático, leve, grave ou fatal. **Objetivo:** Descrever o papel das respostas imunológicas inata e adaptativa ao SARS-CoV-2. **Metodologia:** O estudo caracterizou-se por levantamento bibliográfico utilizando-se artigos científicos indexados nas bases de dados online PubMed, Medline, Scielo e Google Acadêmico, no período compreendido entre 2019 e 2020 Para a filtragem das publicações foram utilizados os seguintes descritores em português/inglês: COVID-19, SARS-CoV-2, Sistema imunológico, Resposta inata e Resposta adaptativa. Após filtragem, 42 artigos científicos foram selecionados. **Resultados:** O SARS-CoV-2 infecta as células do indivíduo ao reconhecer a enzima ECA2 ou a proteína CD147 e suas proteínas virais prejudicam a resposta imune à medida que diminuem a síntese de IFN1, ativam a via NF- κ B, aumentam a síntese de citocinas pró-inflamatórias e aumentam a necroptose. Linfócitos T CD4+ possuem papel essencial na ativação de Linfócitos B e sua consequente síntese de anticorpos monoclonais. Linfócitos T CD8+ citotóxicos são capazes de dizimar células infectadas. Entretanto, estes eventos podem levar à resposta inflamatória exacerbada e à tempestade de citocinas, o que pode ser prejudicial nas infecções por SARS-CoV-2, já que agravam sintomas e promovem alterações sistêmicas. **Conclusão:** Conhecido que Linfócitos T e B são ativados por peptídeos virais e que esta ativação promove a liberação de mediadores inflamatórios-chave e anticorpos monoclonais, e sabendo-se que a tempestade de citocinas inflamatórias pode agravar o quadro clínico do paciente infectado, faz-se necessário reconhecer a importância do sistema imunológico no combate à infecção da COVID-19.

Palavras-chave: COVID-19. SARS-Cov-2. Sistema imunológico. Resposta inata. Resposta adaptativa.

ABSTRACT

Introduction: *The SARS-CoV-2 virus, which causes COVID-19, has become the representation of global threat to public health, as it spreads easily, without efficient resources to control its spread until the present moment. COVID-19 can generate from an asymptomatic condition to signs and symptoms involving the respiratory, hepatic, neurological systems, and can even lead to death. The immune system has a fundamental role in fighting infections and its performance can define the clinical condition, either asymptomatic, mild, severe or fatal.* **Objective:** *To describe the role of innate and adaptive immune responses to SARS-CoV-2.* **Methodology:** *The study was*

MAZOTI, Marina Azer e FRANCESE, Monique Malta. O papel das respostas imunológicas inata e adaptativa ao SARS-CoV-2: Revisão de literatura. *SALUSVITA*, Bauru, v. 39, n. 3, p. 775-795, 2020.

MAZOTI, Marina Azer e FRANCESE, Monique Malta. O papel das respostas imunológicas inata e adaptativa ao SARS-CoV-2: Revisão de literatura. *SALUSVITA*, Bauru, v. 39, n. 3, p. 775-795, 2020.

characterized by a bibliographic survey, using scientific articles indexed in the online databases PubMed, Medline, Scielo and Google Scholar, in the period between 2019 and 2020. For filtering publications, the following descriptors were used in Portuguese/English COVID-19, SARS-CoV-2, Immune system, Innate response and Adaptive response. After filtering, 42 scientific articles were selected. Results: SARS-CoV-2 infects the individual's cells by recognizing the ECA2 enzyme or the CD147 protein and its viral proteins impair the immune response as they decrease IFN γ synthesis, activate the NF- κ B pathway, increase pro cytokine synthesis -inflammatory and increase necroptosis. CD4 + T lymphocytes play an essential role in the activation of B lymphocytes and their consequent synthesis of monoclonal antibodies. Cytotoxic CD8 + T lymphocytes are capable of decimating infected cells. However, these events can lead to an exacerbated inflammatory response and a cytokine storm, which can be harmful in SARS-CoV-2 infections, as they worsen symptoms and promote systemic changes. Conclusion: Known that T and B lymphocytes are activated by viral peptides and that this activation promotes the release of key inflammatory mediators and monoclonal antibodies, and knowing that the storm of inflammatory cytokines can worsen the clinical condition of the infected patient, it is necessary to recognize the importance of the immune system in combating the infection of COVID-19.

Keywords: COVID-19. SARS-CoV-2. Immune system. Innate response. Adaptive response.

INTRODUÇÃO

O vírus SARS-CoV-2 é o agente etiológico da doença coronavírus, ou COVID-19, a qual foi declarada uma pandemia em 11 de março de 2020 pela Organização Mundial de Saúde (OMS), e assim continua até o momento atual. Este vírus, pertencente à família Coronaviridae, é transmissível entre humanos e potencialmente fatal, visto que até a data de 14 de outubro de 2020 havia 38.204.270 casos confirmados e 1.087.391 mortes englobando todos os países do planeta (JOHNS HOPKINS, 2020). A figura 1 mostra a incidência de infecções por SARS-CoV-2 e a quantidade de mortes em decorrência da COVID-19 na China no período compreendido entre 29 de dezembro de 2019 e 16 de fevereiro de 2020 (ROTHAN. BYRAREDDY, 2020). Nota-se crescente número de casos ao longo do período, bem como crescente número de mortes por essa infecção viral.

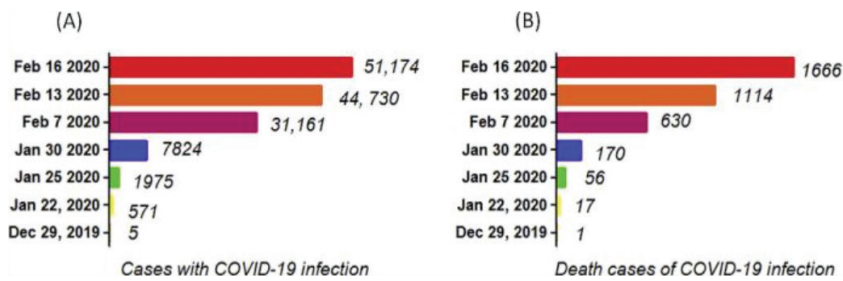


Figura 1 - Incidência de infecções por SARS-CoV-2 (A) e Casos de morte por COVID-19 (B) na China entre 29 de dezembro de 2019 e 16 de fevereiro de 2020.

Fonte: ROTHAN; BYRAREDDY (2020)

A origem deste vírus vem sendo pesquisada, porém estudos indicam que se trata de origem animal, visto que os pacientes inicialmente infectados frequentaram dias antes um mercado de animais na cidade de Wuhan, na China (ROTHAN; BYRAREDDY, 2020). A transmissão viral ocorre de pessoa para pessoa por via respiratória através de partículas encontradas na saliva, tosse, espirro ou suspensas no ar, ou, ainda, após o indivíduo tocar superfícies contaminadas e levar as mãos à boca, ao nariz e aos olhos. Devido a esse modelo de transmissão, medidas de contenção do surto envolvem o isolamento social e uso de máscaras (WANG *et al.*, 2020). Além disso, agentes como amostras de fezes e urina também podem servir como uma rota alternativa de transmissão (ROTHAN; BYRAREDDY, 2020). Pesquisas indicam que a carga viral detectada em pacientes assintomáticos é semelhante à carga viral encontrada em pacientes sintomáticos, o que sugere o potencial de transmissão do vírus por pacientes que não apresentam quaisquer sintomas (ROTHER *et al.*, 2020; SINGHAL, 2020).

O trato respiratório é o primeiro sistema a ser afetado pelo vírus SARS-CoV-2 (ROTHAN; BYRAREDDY, 2020). Em seguida, outros órgãos e sistemas, como entérico, hepático e neurológico são acometidos, levando a diferentes sinais e sintomas. A condição clínica do paciente pode variar de assintomático até evolução fatal, dependendo de fatores como idade, estado geral do sistema imunológico e presença ou ausência de outras patologias crônicas. Pacientes assintomáticos representam uma fração significativa do total de pessoas infectadas. Nestes pacientes ocorre uma infecção viral típica, auto-limitante, com ativação de linfócitos T neutralizadores e síntese de anticorpos (AZKUR; AKDIS; AZKUR, 2020). Já entre os sintomáticos, sinais e sintomas iniciais aparecem, aproximadamente, após 5,2 dias da infecção pelo SARS-CoV-2 (LI; GUAN; WU *et al.*,

MAZOTI, Marina Azer e FRANCESE, Monique Malta. O papel das respostas imunológicas inata e adaptativa ao SARS-CoV-2: Revisão de literatura. *SALUSVITA*, Bauru, v. 39, n. 3, p. 775-795, 2020.

MAZOTI, Marina Azer e FRANCESE, Monique Malta. O papel das respostas imunológicas inata e adaptativa ao SARS-CoV-2: Revisão de literatura. *SALUSVITA*, Bauru, v. 39, n. 3, p. 775-795, 2020.

2020). Dentre os sintomas mais comuns no início da doença estão incluídas febre, tosse, coriza, mialgia, fadiga e os menos comuns englobam produção de escarro, dor de cabeça, hemoptise e diarreia. Condições clínicas mais graves e que podem levar à morte ocorrem eventualmente ao longo da infecção e incluem dispneia, linfopenia, pneumonia, Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) e lesões agudas no miocárdio (HUANG; WANG; LI *et al.*, 2020).

O amplo espectro de sinais e sintomas e os consequentes variados quadros clínicos têm instigado investigações científicas para entender a patogenia e a resposta imunológica a essa doença. Os mais recentes demonstram que a COVID-19 envolve uma inflamação geral do organismo incluindo tempestade de citocinas, mediadores e células (LEI; *et al.*, 2020). Todos os braços do sistema imune, respostas inata e adaptativa, bem como mediadores e células imunológicas estão envolvidos na resposta ao SARS-CoV-2. Apesar de alguma semelhança de sintomas apresentados em pacientes com COVID-19 e pacientes acometidos por outras patologias ou infecções respiratórias, observam-se algumas características clínicas únicas no primeiro grupo, as quais incluem severas linfopenia e eosinopenia, extensa pneumonia e tempestade de citocinas levando à SRAG e falência de múltiplos órgãos (AZKUR; AKDIS; AZKUR, 2020; ROTHAN; BYRAREDDY, 2020). A figura 2 elenca algumas das desordens sistêmicas e respiratórias apresentadas por pacientes infectados por SARS-CoV-2 (ROTHAN; BYRAREDDY, 2020).

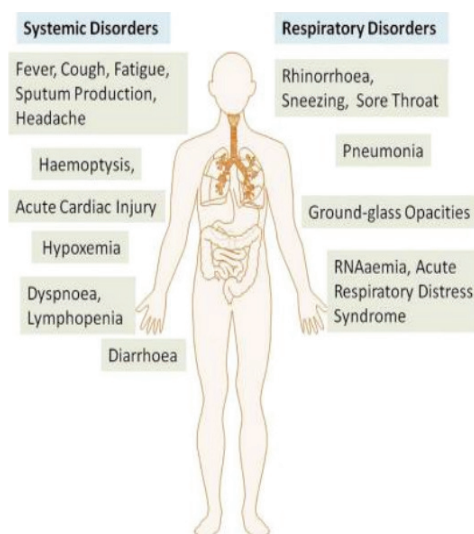


Figura 2 - Distúrbios sistêmicos e respiratórios causados pela COVID-19.

Fonte: ROTHAN; BYRAREDDY (2020)

Para entender a patogenia da COVID-19, descobrir formas de tratamento, desenvolver vacinas eficazes e seguras e, finalmente, diminuir ou conter a pandemia, torna-se vital conhecer como o Sistema Imunológico combate o SARS-CoV-2. O conhecimento científico já adquirido a respeito de outros vírus da família Coronaviridae, bem como de outros agentes patogênicos, pode ajudar a elucidar a patogenia e o combate do sistema imune ao SARS-CoV-2. Tendo em vista este cenário, este artigo tem o objetivo de descrever os principais aspectos envolvidos na resposta imune do indivíduo ao SARS-CoV-2 através da revisão de literatura.

METODOLOGIA

O presente estudo caracterizou-se por um levantamento bibliográfico abordando “O papel das respostas imunológicas inata e adaptativa ao SARS-CoV-2” através de artigos científicos indexados nas bases de dados online PubMed, Medline, Scielo, e Google Acadêmico, no período compreendido entre 2019 e 2020. No total, foram contempladas 42 referências. Para a filtragem das publicações foram utilizados os seguintes descritores em saúde nos idiomas português/inglês: COVID-19 (COVID-19), SARS-CoV-2 (SARS-CoV-2), Sistema imunológico (Immune system), Resposta inata (Innate response) e Resposta adaptativa (Adaptive response). Além disso, utilizaram-se operadores booleanos e busca manual na lista de referência. Os artigos dentro do escopo do estudo foram selecionados adotando-se os seguintes critérios de inclusão: disponibilidade integral do estudo; revisão de literatura; artigos escritos em português ou inglês. Foram acessados 42 artigos científicos e apenas 01 deles foi descartado. Além disso, o site da Universidade Johns Hopkins foi acessado para obter dados oficiais sobre número de casos e número de mortes por COVID-19, descritos em seu dashboard para o Centro de Sistemas Científicos e de Engenharia (CSSE). A referida Universidade tem sido referência para coleta de dados a respeito desta pandemia.

Primeiramente, este artigo tratará das características básicas do SARS-CoV-2 e a forma como o vírus infecta as células do hospedeiro. Estes dados iniciais são de fundamental importância para o entendimento de como ocorre a resposta imunológica frente ao referido vírus. Esta resposta será abordada, descrita e discutida, estando dividida classicamente em: Resposta Imune Inata e Resposta Imune Adaptativa. Os principais aspectos do reconhecimento dos peptídeos virais pelas células do sistema imune e o desencadeamento da resposta imune será primeiramente abordada. No tópico seguinte,

MAZOTI, Marina Azer e FRANCESE, Monique Malta. O papel das respostas imunológicas inata e adaptativa ao SARS-CoV-2: Revisão de literatura. *SALUSVITA*, Bauru, v. 39, n. 3, p. 775-795, 2020.

MAZOTI, Marina Azer e FRANCESE, Monique Malta. O papel das respostas imunológicas inata e adaptativa ao SARS-CoV-2: Revisão de literatura. *SALUSVITA*, Bauru, v. 39, n. 3, p. 775-795, 2020.

a Resposta Imune Adaptativa será subdividida em Resposta Imune Celular e Resposta Imune Humoral para facilitar o entendimento. A forma de ativação de linfócitos T CD8+ e a síntese de citocinas pró-inflamatórias serão amplamente discutidas, dando ênfase à importância da cascata de citocinas para o desenvolvimento do quadro clínico do paciente. A síntese de anticorpos monoclonais e sua importância para o desenvolvimento de vacinas serão abordadas como características essenciais da resposta Humoral.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

CARACTERÍSTICAS DO SARS-CoV-2 e INFECÇÃO

O SARS-CoV-2, bem como outros vírus da família Coronaviridae, denominados genericamente de coronavírus, apresentam estrutura envelopada e RNA de fita simples positiva (CORONAVIRIDAE STUDY, 2020). Até o momento são conhecidos e descritos sete coronavírus desta família capazes de gerar doença em humanos, podendo apresentar patogenicidade alta ou baixa. Todos eles caracterizam-se pela capacidade de desencadear síndrome respiratória aguda (SAR), diferindo na severidade dos quadros. Quatro destes sete coronavírus são endêmicos e apresentam baixa patogenicidade, podendo gerar doença respiratória branda: 229E, NL63, OC43 e HKU1 (TO; *et al.*, 2013). Os outros três coronavírus da citada família são altamente patogênicos e surgiram nas últimas décadas causando surtos e potencial doença fatal: SARS-CoV-1, MERS-CoV e SARS-CoV-2 (CORONAVIRIDAE STUDY, 2020).

Os coronavírus em geral possuem um envelope constituído de bicamada lipídica, a qual foi originada a partir de células do hospedeiro infectado. Desse envelope projetam-se estruturas semelhantes a espinhos, dando ao vírus uma aparência de coroa. Daí o nome coronavírus. Além da bicamada lipídica, o envelope contém moléculas não protéicas e 4 tipos de moléculas protéicas estruturais: glicoproteínas *spike* de superfície (S), glicoproteínas de envelope (E), proteínas de membrana (M) e proteínas de nucleocapsídeo (N) (AZKUR; AKDIS; AZKUR, 2020).

Especificamente com relação ao SARS-CoV-2, este vírus infecta as células do indivíduo ao reconhecer a Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ECA2) principalmente nas células epiteliais do trato respiratório (ZHOU; YANG; WANG *et al.*, 2020). Importante lembrar que o epitélio respiratório possui estruturas como cílios e células em formato de cálice que fornecem alta especificidade - a fim de

constituir um importante mecanismo de defesa do organismo (DONOSO; ARRIGADA; CONTRERAS *et al.*, 2016).

O processo de reconhecimento da ECA2 pelo SARS-CoV-2 depende da presença da Enzima Serina Protease Transmembranar 2 (TMPRSS2) na superfície de células do trato respiratório (AZKUR; AKDIS; AZKUR, 2020). A função desta enzima não está completamente elucidada, porém, na sua presença a glicoproteína spike de superfície viral (S) é clivada nas porções S1 e S2. Esta porção S2 é a responsável por permitir a fusão da membrana celular a ser infectada e a membrana viral, promovendo, desta forma, a entrada do vírus na célula (HOFFMANN *et al.*, 2020). Esta entrada ocorre, portanto, por endocitose. A partir do momento que o vírus adentra a célula do hospedeiro, ele inicia sua replicação.

A entrada do SAR-CoV-2 na célula através do reconhecimento da ECA2 é conhecido e propagado na área científica. Entretanto, uma segunda porta de entrada para o vírus foi descoberta recentemente. Trata-se da proteína CD147, expressa em linhagens de linfócitos T e outras células do hospedeiro. Esta proteína está envolvida na proliferação celular, apoptose, metástase e diferenciação celular (WANG *et al.*, 2020). Formas de tratamento para a COVID-19 têm sido estudadas baseadas na possibilidade de impedir a ligação da glicoproteína S viral à proteína CD147.

A partir da entrada do vírus na célula pode-se dar início à resposta imune. O conhecimento sobre a resposta imunológica ao SARS-CoV-2 e outros coronavírus ainda não está totalmente formulado. Entretanto, avanços nesse campo estão ocorrendo. Su e colaboradores (2009) relataram em seu trabalho que as proteínas dos coronavírus podem prejudicar a resposta imune antiviral à medida que estas bloqueiam vias como a do receptor RIG I e a do fator regulador do interferon tipo 3 (IRF 3) no hospedeiro. O bloqueio destas vias diminui a síntese de interferon tipo 1 (IFN 1) e aumenta a ativação do fator de transcrição nuclear NF- κ B, a síntese de citocinas pró-inflamatórias e a necroptose, segundo os mesmos pesquisadores. O bloqueio da resposta antiviral e o aumento da síntese de citocinas pró-inflamatórias podem levar a eventos como uma resposta inflamatória exacerbada e tempestade de citocinas. Estes dois eventos podem aumentar o dano tecidual e culminar em necroptose, ou morte tecidual, sugerindo que estes eventos possam estar relacionados com quadros clínicos severos de coronavirose.

MAZOTI, Marina Azer e FRANCESE, Monique Malta. O papel das respostas imunológicas inata e adaptativa ao SARS-CoV-2: Revisão de literatura. *SALUSVITA*, Bauru, v. 39, n. 3, p. 775-795, 2020.

MAZOTI, Marina Azer e FRANCESE, Monique Malta. O papel das respostas imunológicas inata e adaptativa ao SARS-CoV-2: Revisão de literatura. *SALUSVITA*, Bauru, v. 39, n. 3, p. 775-795, 2020.

RESPOSTA IMUNE INATA

A COVID-19 em sua mais grave condição clínica acarreta lesão pulmonar aguda com extensa pneumonia, levando à Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG). Quase todos os pacientes que desenvolvem a SRAG necessitam de ventilação mecânica podendo depender do ventilador até o 14º dia de internação (VARDHANA; WOLCHOK, 2020). Estudo de HUANG *et al.* (2020), embasado na coleta de dados de 41 pacientes hospitalizados com infecção por COVID-19, constatou que foi necessária a ventilação mecânica invasiva em 10% dos pacientes, sendo que 5% dos mesmos apresentaram hipoxemia refratária e receberam oxigenação extracorpórea por membrana como terapia de resgate. Esta condição de lesão pulmonar está fortemente relacionada à hiperatividade da resposta imune inata, resposta esta que desencadeia uma série de ocorrências (VARDHANA; WOLCHOK, 2020) e, especificamente, está relacionada à tempestade de citocinas, que pode gerar também lesão de múltiplos órgãos e coagulação intravascular disseminada (AZKUR; AKDIS; AZKUR, 2020).

O primeiro evento da resposta imune inata frente à infecção viral é o reconhecimento do patógeno através de receptores celulares, denominados genericamente de Receptores de Reconhecimento de Padrões (PRRs) (LI *et al.*, 2020). Os alvos reconhecidos neste tipo de resposta podem ser Padrões Moleculares Associados a Danos (DAMPs) (KUIPERS *et al.*, 2011) ou Padrões Moleculares Associados a Patógenos (PAMPs) (IMAI *et al.*, 2008) que provavelmente são gerados durante a infecção inicial ou durante a lise de pneumócitos (VARDHANA; WOLCHOK, 2020). Dentre os Receptores de Reconhecimento de Padrões atualmente conhecidos, citam-se os Toll-like (TLR, do inglês), NOD-like (NLR, do inglês), C-type lectin-like (CLmin) e moléculas livres do citoplasma de diversas células (LI *et al.*, 2020).

A interação entre TLR e PAMPs desencadeia uma série de respostas biológicas como, por exemplo, a expressão de mediadores inflamatórios (KAWAI; AKIRA, 2010). TLR3, TLR7, TLR8 e TLR9 ao serem sensibilizados pelo RNA do SARS-CoV-2 ativam a via do NF- κ B e ativam a liberação de várias citocinas pró-inflamatórias com o objetivo de iniciar uma resposta inflamatória induzida por vírus (CONTI *et al.*, 2020).

Já os receptores citoplasmáticos NLR, ao serem ativados pelos PAMPs, condicionam de forma positiva ou negativa a ativação de cascatas inflamatórias (LI *et al.*, 2020). NLR presentes nas células da imunidade inata, ao se ligarem a DAMPs, também podem ativar es-

estruturas intracelulares multi-proteicas denominadas inflamassomos. Essas estruturas são importantes no processo de síntese e liberação de citocinas pró-inflamatórias como a IL-1 e IL-18. Desta forma, a virulência e a patogenicidade da COVID-19 podem estar relacionadas com a ativação da família de receptores NLR (ou NOD-like) pelo SARS-CoV-2, bem como a severidade do quadro clínico do paciente pode estar relacionada com a inflamação causada a partir das citocinas pró-inflamatórias liberadas pela ativação dos inflamassomos nas células imunológicas (AZKUR; AKDIS; AZKUR, 2020).

Os receptores C-type lectin-like são responsáveis por várias funções dentro da resposta inflamatória, respostas iniciais e tardias que permitem o enfrentamento ao patógeno, as quais podem ser destacadas a adesão celular, a indução de endocitose, a fagocitose, o reparo tecidual e a ativação de plaquetas (LI *et al.*, 2020).

No aspecto celular, células dendríticas (DC) e macrófagos são essenciais na resposta imune inata ao vírus por serem células apresentadoras de antígenos profissionais. Em primeiro lugar, células dendríticas ativam Linfócitos T CD4+ ao apresentar peptídeos virais em seu Complexo de Histocompatibilidade Principal (MHC) de classe II (JANSEN *et al.*, 2019). Linfócitos são células responsáveis pelo elo entre as respostas inata e adaptativa, promovendo a sua regulação e manutenção. Estudos em infecções virais sugerem que os vírus interferem tanto na maturação quanto na função das células dendríticas, impedindo a ação da resposta inata adaptativa. As DC são consideradas como alternativa para auxiliar no tratamento de casos graves de COVID-19, já que recebem interferência de células-tronco mesenquimais (CTMs) e exossomos, produzindo efeitos terapêuticos multidirecionais (TSUCHIYA *et al.*, 2020). Estudo realizado por BROGGI *et al.* (2019) demonstrou que os interferons do tipo III (IFN- λ), produzidos pelas células dendríticas do pulmão em resposta a um RNA viral sintético, são capazes de induzir danos à barreira, causando susceptibilidade a superinfecções bacterianas letais. Em outras palavras, pode-se dizer que o fator de severidade do quadro clínico de pacientes com COVID-19 está relacionado com respostas imunes exacerbadas e não simplesmente pela carga viral.

Em segundo lugar, macrófagos também expressam em seu MHC de classe II os peptídeos virais para os Linfócitos T CD4+, o que resulta na ativação destas últimas células para ação na imunidade inata. Ainda, macrófagos contribuem para a cascata inflamatória com o intuito de controlar os danos virais aos tecidos. Apesar da capacidade dessas células em responder a agentes microbianos, eliminando patógenos e promovendo reparo tecidual, quando esta resposta imune é desregulada, os macrófagos contribuem para si-

MAZOTI, Marina Azer e FRANCESE, Monique Malta. O papel das respostas imunológicas inata e adaptativa ao SARS-CoV-2: Revisão de literatura. *SALUSVITA*, Bauru, v. 39, n. 3, p. 775-795, 2020.

MAZOTI, Marina Azer e FRANCESE, Monique Malta. O papel das respostas imunológicas inata e adaptativa ao SARS-CoV-2: Revisão de literatura. *SALUSVITA*, Bauru, v. 39, n. 3, p. 775-795, 2020.

nais clínicos graves (MERAD; MARTIN, 2020). O resultado é a liberação de grandes quantidades de citocinas pró-inflamatórias e quimiocinas por células efetoras imunológicas na infecção por SARS-CoV, como os macrófagos (HUANG *et al.*, 2020). Como exemplo deste descontrole pode-se citar achados laboratoriais de níveis séricos aumentados de citocinas e quimiocinas em pacientes infectados incluindo IL1 β , IL1RA, IL7, IL8, IL9, IL10, fator básico de crescimento FGF2, GCSF, GMCSF, IFN γ , IP10, MCP1, MIP1 α , MIP1 β , PDGFB, TNF α , VEGFA (ROTHAN; BYRAREDDY, 2020). Ainda, outros estudos indicaram o aumento nos níveis de interleucina-6 (IL-6) e fator de necrose tumoral- α (TNF- α) em indivíduos severamente infectados (HADJADJ *et al.*, 2020; HUANG *et al.*, 2020). A tempestade de citocinas desencadeia um ataque violento do sistema imunológico ao organismo, aumentando a probabilidade do desenvolvimento de SRAG, falência de múltiplos órgãos e em alguns casos, mostrando-se uma doença mortal, com taxa de mortalidade de 2% a 10% dos casos devido, principalmente, à insuficiência respiratória progressiva (XU *et al.*, 2020; GRALINSKI *et al.*, 2018). Além disso, foi descrito um subconjunto de macrófagos infiltrados que poderia se estender além das etapas da inflamação aguda, estando alinhado também às complicações fibróticas observadas em pacientes dependentes da ventilação mecânica (MERAD; MARTIN, 2020).

Estudos demonstraram expansão do número de monócitos circulantes que secretam IL-6 e IL-1 β (WEN *et al.*, 2020; ZHANG *et al.*, 2020). Corroborando com este resultado, outro estudo demonstrou que pacientes com COVID-19 apresentam níveis elevados de IL-6 sérica, além de níveis de desidrogenase de lactato, em comparação com controles saudáveis, mostrando que a citocina correlaciona-se com a necessidade de ventilação mecânica, justificando a gravidade do seu aumento na corrente sanguínea (CHEN *et al.*, 2020).

Outra descoberta envolve a imunocoloração de tecido post-mortem de pacientes que faleceram pelas complicações da COVID-19 revelando que populações de macrófagos (subcapsular e zona marginal esplênica linfonodal CD169+) expressaram o receptor de entrada SARS-CoV-2 ACE2 e apresentaram a nucleoproteína (NP) do vírus (MERAD; MARTIN, 2020).

RESPOSTA IMUNE ADAPTATIVA

RESPOSTA IMUNE CELULAR

Linfócitos T são células essenciais para ligar as respostas imunes inata e adaptativa. Sua ação é vital em balancear uma resposta imune adequada a infecções virais versus desenvolvimento de resposta prejudicial. Linfócitos T CD4⁺ ativam células B antígenos-T dependentes influenciando a síntese de anticorpos específicos contra vírus. Já os linfócitos T CD8⁺ são considerados citotóxicos pela sua capacidade de acometer e dizimar células infectadas por vírus (SATO *et al.*, 2018).

A partir do momento que o vírus adentra as células do hospedeiro através dos mecanismos de reconhecimento da ECA2 ou da proteína CD147, como descrito no tópico 2, ele expressa na superfície celular seus receptores específicos com o objetivo de realizar a replicação viral. No caso do SARS-CoV-2, que adentra principalmente células epiteliais do trato respiratório, como anteriormente mencionado, seus peptídeos virais são expressos pelo Complexo de Histocompatibilidade Principal (MHC) de classe I destas células infectadas para o reconhecimento pelos Linfócitos T CD8⁺ (JANSEN *et al.*, 2019). Ao reconhecerem os peptídeos expressos no MHC de classe I, os Linfócitos T CD8⁺ são ativados e passam a se dividir. Surgem, então, os Linfócitos T de memória e os Linfócitos T efetores específicos contra vírus ou citotóxicos (AZKUR; AKDIS; AZKUR, 2020). Os Linfócitos T CD8⁺, dessa forma, estão aptos a lisar as células infectadas pelo SARS-CoV-2.

Além dos Linfócitos T CD4⁺ e CD8⁺, a resposta imune adaptativa também conta com a ação de Linfócitos T helper, os quais atuam na síntese de citocinas pró-inflamatórias como a IL-17 (MANNI; ROBINSON; ALCORN, 2014). A partir da ação desta citocina, neutrófilos e monócitos migram para o local da inflamação e desencadeiam outras cascatas de citocinas e quimiocinas como IL-1, IL-6, IL-8, IL-21, TNF- α e MCP1 (DUTZAN; ABUSLEME, 2019). A inflamação e a toxicidade do tecido geradas através das citocinas dependentes de células T e da citotoxicidade celular direta também contribuem para o aumento da mortalidade, particularmente durante infecções virais graves, o que justifica a importância dos imunorreceptores inibitórios endógenos, ou “pontos de verificação” imunológicos, como são conhecidos (VARDHANA; WOLCHOK, 2020).

A exacerbação da resposta imune adaptativa pode ser prejudicial na infecção pelo SARS-CoV-2. Estudo realizado em infiltrado ce-

MAZOTI, Marina Azer e FRANCESE, Monique Malta. O papel das respostas imunológicas inata e adaptativa ao SARS-CoV-2: Revisão de literatura. *SALUSVITA*, Bauru, v. 39, n. 3, p. 775-795, 2020.

MAZOTI, Marina Azer e FRANCESE, Monique Malta. O papel das respostas imunológicas inata e adaptativa ao SARS-CoV-2: Revisão de literatura. *SALUSVITA*, Bauru, v. 39, n. 3, p. 775-795, 2020.

lular no interstício pulmonar de pacientes infectados por diferentes classes de coronavírus mostraram que Linfócitos T CD8+ podem representar 80% do total celular, indicando o papel destas células em limpar células infectadas e induzir dano tecidual proveniente da resposta imune (MALOIR *et al.*, 2018). A presença maciça de linfócitos nos tecidos infectados, como o trato respiratório, pode indicar depleção destas células na corrente sanguínea, conhecida como linfopenia. Esta alteração na contagem de linfócitos periféricos pode ser um achado laboratorial indicativo de severidade de quadro clínico. Linfopenia já foi descrita em infecções por vírus da imunodeficiência humana (HIV), influenza vírus, casos de tuberculose, malária, sepsis e, agora, COVID-19 (AZKUR; AKDIS; AZKUR, 2020). Entretanto, estudo de Chen (2010) observou depleção de Linfócitos T CD4+ associada com redução de recrutamento de linfócitos nos pulmões, anticorpos neutralizantes e síntese de citocinas, levando à pneumonia mediada por resposta imune e atraso na liberação do SARS-CoV nos pulmões. Os dados obtidos a partir de estudos indicando diminuição de percentual de linfócitos na corrente sanguínea podem sinalizar para o uso desta informação como biomarcador preditivo de recuperação ou severidade da COVID-19 (TAN *et al.*, 2020).

Como mencionado anteriormente, os alvos das respostas dos linfócitos T específicos para SARS-CoV-2 são as estruturas proteicas virais, incluindo a glicoproteína S do vírus. Todas estas respostas são persistentes. Estes alvos virais podem ser o caminho para o desenvolvimento de vacinas utilizando estruturas proteicas do vírus SARS-CoV-2, gerando uma resposta celular de memória persistente e efetiva contra o vírus (LI, 2020).

RESPOSTA IMUNE HUMORAL

A resposta ao SARS-CoV também envolve a imunidade humoral, com a presença de linfócitos B de diversas características fenotípicas, tais como naive (primordiais), células de memória e as que secretam anticorpos (ABABNEH; ALRWASHDEH; KHALIFEH, 2019). Estudos descreveram o achado de anticorpos específicos em pacientes que sobreviveram à infecção pela Síndrome Respiratória do Oriente Médio, conhecida como MERS-CoV, indicando a atuação da resposta de imunidade humoral nas infecções por coronavírus (BAKER *et al.*, 2019; NIU *et al.*, 2019).

Cabe lembrar que os anticorpos atuantes nas infecções por coronavírus são monoclonais, agindo de forma específica contra domínios específicos como substâncias glicoproteicas da cápsula viral.

Os vírus usam suas proteínas para adentrar na célula do hospedeiro utilizando os receptores específicos, como mencionados no tópico 2. Também mencionado anteriormente, os peptídeos virais são expressos pelo MHC de classe II das células dendríticas e dos macrófagos para os Linfócitos T CD4+. Os Linfócitos B podem ser ativados ao entrarem em contato direto com estes peptídeos, ou podem ser ativados ao interagir com os Linfócitos T CD4+. A partir desta ativação há a síntese de anticorpos, os quais são monoclonais, específicos contra estes peptídeos expressos no MHC classe II. Dessa forma, algumas vacinas contra o SARS-CoV-2 estão sendo desenvolvidas de maneira a promover a síntese de anticorpos monoclonais contra estas proteínas virais (LI, 2020). Em um estudo realizado com furões (*Mustela putorius furo*) infectados por SARS-CoV e imunizados anteriormente com o vírus vacínia modificado recombinante Ankara (rMVA), observou-se a produção mais rápida de anticorpos neutralizadores em comparação com os furões do grupo controle, embora essa produção tenha desencadeado uma resposta inflamatória forte ainda em tecido hepático, sugerindo que a vacina rMVA poderia estar associada com a hepatite aumentada (WEINGARTL *et al.*, 2004).

Ainda com relação aos anticorpos, outro ponto que merece estudo é a relação entre o tempo de viremia do SARS-CoV e a detecção de anticorpos. Estudo de Long e colaboradores (2020) demonstrou a presença de anticorpos classe IgM específicos contra o SARS-CoV-2 após uma semana de início de sintomas. O mesmo estudo também detectou a presença de anticorpos classe IgG após a síntese inicial de IgM, demonstrando uma possível imunidade prolongada. Outro trabalho, realizado por Li (2020), analisou amostras de sangue de pacientes e observou que 75% dessas amostras apresentaram RNA viral durante o período de pico da viremia, ou seja, 1 a 2 semanas após a infecção por SARS-CoV. Verificou-se também síntese prolongada de anticorpos classe IgG, confirmando seu papel significativo na resposta humoral à infecção aguda por SARS-CoV e na limpeza de vírus remanescentes durante a recuperação do paciente (LI, 2020).

Como o esperado em infecções virais, a fase aguda da infecção por SARS-CoV-2 é caracterizada por aumento na síntese de IgM específica contra o vírus, seguida por aumento na síntese de IgG específica contra o vírus na fase crônica (DONG *et al.*, 2020). Um importante campo de pesquisa e fonte de tratamento é a utilização de soro de pacientes recuperados em pacientes com quadros clínicos severos. Tem-se pesquisado a possibilidade de pacientes com quadro de pneumonia severa e alta carga de SARS-CoV-2 e anticorpos tipo IgG específicos contra o vírus também ativar a via do comple-

MAZOTI, Marina Azer e FRANCESE, Monique Malta. O papel das respostas imunológicas inata e adaptativa ao SARS-CoV-2: Revisão de literatura. *SALUSVITA*, Bauru, v. 39, n. 3, p. 775-795, 2020.

MAZOTI, Marina Azer e FRANCESE, Monique Malta. O papel das respostas imunológicas inata e adaptativa ao SARS-CoV-2: Revisão de literatura. *SALUSVITA*, Bauru, v. 39, n. 3, p. 775-795, 2020.

mento nos pulmões e aumentar o dano tecidual (AZKUR; AKDIS; AZKUR, 2020).

É sabido que anticorpos são capazes de ativar a cascata do complemento e esta atuar nas respostas a coronavírus de forma específica (BAKER *et al.*, 2019). Essenciais para a atividade antiviral, os componentes C3 e C5a desencadeiam a resposta pró-inflamatória através do recrutamento de células ao local infectado e da ativação de neutrófilos. Portanto, o bloqueio desses componentes pode atuar como um tratamento para a lesão pulmonar aguda (LI, 2020; GRALINSKI *et al.*, 2018). Uma vez ativada pelo SARS-CoV, a cascata do complemento pode levar ao dano tecidual e contribuir para a exacerbação da SRAG se não for fortemente controlada por proteínas inibitórias presentes na corrente sanguínea, mais especificamente no soro (LI, 2020; GRALINSKI *et al.*, 2018).

No âmbito de respostas de anticorpos específicas para vírus, semelhantemente a muitas outras doenças virais, quando trata-se de COVID-19, observa-se um aumento na IgM específica do vírus na fase aguda seguido por um aumento na IgG específica do vírus em fases posteriores. No contexto da infecção, a IgA secretora desempenha um papel crucial na proteção das superfícies da mucosa, neutralizando o vírus ou então prevenindo sua fixação. O desenvolvimento da imunidade da mucosa via IgA pode ser importante para prevenir infecções por SARS-CoV. Foi demonstrado no contexto da infecção por influenza que a IgA secretora desempenha um papel crucial na proteção das superfícies da mucosa, neutralizando o vírus ou prevenindo a fixação do vírus ao epitélio da mucosa. Apesar de a imunização passiva mostrar-se suficiente para prevenir a infecção do pulmão na gripe, a mesma não foi capaz de proteger o trato respiratório superior de furões e camundongos contra a infecção viral. A resposta IgA específica da hemaglutinina (HA) para influenza secretora no trato respiratório demonstrou-se mais eficaz e mais protetiva contra infecções por influenza quando comparada a imunidade sistêmica induzida por vacinas parenterais em modelos humanos e camundongos. Uma pesquisa demonstrou que camundongos vacinados por via oral com vírus da gripe têm um efeito protetor no nariz, que poderia relacionar-se a uma resposta de anticorpos IgA nasais. Em outro estudo, as IgG e IgM específicas do vírus SARS-CoV-2 atingiram os níveis máximos 17-19 dias e 20-22 dias após o início dos sintomas, respectivamente. Outra observação interessante foi que os títulos de IgG e IgM no grupo COVID-19 grave são maiores do que no grupo não grave. Dito isso, faz-se necessário compreender também os critérios imunológicos propostos para o diagnóstico do estágio da doença (AZKUR; AKDIS; AZKUR, 2020). A avaliação dos níveis de

anticorpos específicos do vírus do isótipo IgM e IgG são mostrados no quadro abaixo (Quadro 1).

Quadro 1 - Critérios imunológicos propostos para o diagnóstico do estágio da doença

Resultados dos testes		Significado clínico
IgM	IgG	
-	-	Período imunológico proposto de infecção antes do desenvolvimento dos sintomas.
-	-	Primeiros dias de infecção antes da resposta detectável de anticorpos
-	-	O ensaio de anticorpos pode ter dado resultados falso-negativos
+	-	Estágio inicial da infecção aproximadamente 5-7 dias após o início dos sintomas
+	+	Fase ativa de infecção
-	+	Fase tardia ou infecção recorrente
+	-	Estágio inicial da infecção
-	+	Infecção anterior
+	+	Estágio de recuperação da infecção

Fonte: AZKUR; AKDIS; AZKUR (2020)

Até o momento, um método de detecção de anticorpos aprovado internacionalmente continua sendo uma necessidade não atendida. Existem muitas incógnitas na COVID-19, necessita-se de estratégia global para reduzir a carga viral. A detecção de anticorpos específicos é um método importante para o diagnóstico e para uma melhor compreensão da imunidade da população colaborando para o esclarecimento destas incógnitas.

CONCLUSÃO

Desde que se tornou uma ameaça global, o vírus SARS-CoV-2 impactou várias áreas, inclusive a pesquisa científica. Desde então, foram realizadas profundas investigações na busca da compreensão da resposta imunológica inata e adaptativa. Apesar de ainda estarmos nos estágios iniciais do que compreendemos sobre a mediação

MAZOTI, Marina Azer e FRANCESE, Monique Malta. O papel das respostas imunológicas inata e adaptativa ao SARS-CoV-2: Revisão de literatura. *SALUSVITA*, Bauru, v. 39, n. 3, p. 775-795, 2020.

MAZOTI, Marina Azer e FRANCESE, Monique Malta. O papel das respostas imunológicas inata e adaptativa ao SARS-CoV-2: Revisão de literatura. *SALUSVITA*, Bauru, v. 39, n. 3, p. 775-795, 2020.

da imunidade inata e adaptativa durante a infecção pelo vírus da COVID-19, essa compreensão passa obrigatoriamente pela investigação de como os Linfócitos T e B são ativados pelos peptídeos virais apresentados e como se comportam frente às células infectadas por vírus. A ativação destas duas importantes células promove a liberação de mediadores inflamatórios chaves, como as citocinas, no caso de Linfócitos T, e liberação de anticorpos monoclonais, no caso de Linfócitos B. Uma elevada resposta por parte das citocinas pró-inflamatórias a partir de células ativadas pode desencadear o que é denominado de tempestade de citocinas, conseqüentemente gerando resposta imune exacerbada. Resposta exacerbada pode promover danos aos tecidos e estar relacionada com quadros mais graves da doença viral. Por este motivo, ressalta-se a importância do controle da produção de citocinas e controle da resposta inflamatória como forma de diminuir a gravidade da COVID-19, uma vez que ambas, agindo de forma desequilibrada, são responsáveis pelo acúmulo de células e fluidos. Devido à dificuldade de estratégias eficientes para inibir a resposta imune, a prevenção torna-se crucial para evitar a disseminação desenfreada da doença e sua mortalidade.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram que não há conflito de interesses.

REFERÊNCIAS

- ABABNEH, M.; ALRWASHDEH, M.; KHALEFEH, M. Recombinant adenoviral vaccine encoding the spike 1 subunit of the Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus elicits Strong humoral and cellular immune response in mice. **Veterinary World**, v. 12, n. 10, p. 1554-1562, out. 2019.
- AZKUR, A. K.; AKDIS, M.; AZKUR, D.; *et al.* Immune Response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. **Allergy**, v. 75, n. 7, p. 1564-1581, jul. 2020.
- BAKER, S.; KESSLER, E.; DARVILLE-BOWLEG, L.; MERCHANT, M. Different mechanisms of sérum complemente activation in the plasma of common (*Chelydra serpentina*) and alligator (*Macrochelys temminckii*) snapping turtles. **Plos one**, v.15, n. 6, jun. 2019.
- BROGGI, A.; GHOSH, S.; SPOSITO, B.; *et al.* Type III interferons disrupt the lung epithelial barrier upon viral recognition. **Science**, v.369, p.706-712, jun. 2020.
- CHEN, J.; LAU, Y. F.; LAMIRANDE, E. W.; *et al.* Cell immune response to severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV) infection in senescent BALB/c mice: CD4+ T cell are importante in control of SARS-CoV infection. **Journal of Virology**, v. 84, n. 3, p. 1289-1301, fev. 2010.
- CONTI, P.; RONCONI, G.; CARAFFA, A.; *et al.* Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVID-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatories strategies. **Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents**, v. 34, n. 2, p.321-331, 2020.
- CORONAVIRIDAE STUDY GROUP OF THE INTERNATIONAL COMMITTEE ON TAXONOMY OF V. 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.
- DONG, X.; CAO, Y.Y.; LU, X.X., *et al.* Eleven faces of coronavirus disease 2019. **Allergy**, v, 75, p. 1699-1709, 2020.
- DONOSO, A.; ARRIGADA, D.; CONTRERAS, D.; ULLOA, D.; NEUMANN, M. Respiratory monitoring of pediatric patients in the Intensive Care Unit. **Boletín Medico del Hospital Infantil de México**, 2016, v. 73, n. 3, p. 148-165, 2016.
- MAZOTI, Marina Azer e FRANCESE, Monique Malta. O papel das respostas imunológicas inata e adaptativa ao SARS-CoV-2: Revisão de literatura. **SALUSVITA**, Bauru, v. 39, n. 3, p. 775-795, 2020.

MAZOTI, Marina Azer e FRANCESE, Monique Malta. O papel das respostas imunológicas inata e adaptativa ao SARS-CoV-2: Revisão de literatura. *SALUSVITA*, Bauru, v. 39, n. 3, p. 775-795, 2020.

DUTZAN, N.; ABUSLEME, L. T helper 17 cells as pathogenic drivers of periodontitis. **Advances in experimental Medicine and Biology**, v. 1197, p. 107-117. 2019.

GRALINSKI, L. E.; SHEAHAN, T. P.; MORRISON, T. E.; *et al.* Complement activation contributes to severe acute response syndrome coronavirus pathogenesis. **mBio**, v. 9, n. 5, p. e01753-18, out. 2018.

HADJADJ, J.; YATIM, N.; BARNABEI, L.; *et al.* Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. **Science**, v. 369, p. 718-724, jul. 2020.

HOFFMANN, M.; KLEINE-WEBER, H.; SCHROEDER, S. *et al.* SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. **Cell**, v. 181, n. 2, p. 271-280, 2020.

HUANG, C.; WANG, Y.; LI, X.; *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. **The Lancet**, v. 395, p. 497-506, fev.2020.

IMAI, Y.; KUBA, K.; NEELY, G. G.; *et al.* Identification of oxidative stress and Toll-like receptor 4 signaling as a key pathway of acute lung injury. **Elsevier Public Health Emergency Collection**, v. 133, n. 2, p. 235-249, abr. 2008.

JANSEN, J. M.; GERLACH, T.; ELBAHESH, H.; RIMMELZWAN, G. F.; SALETTI, G. Influenza virus-specific CD4+ and CD8+ T cell-mediated immunity induced by infection and vaccination. **Journal of Clinical Virology**, v. 119, p. 44-52, 2019.

JOHNS HOPKINS. Coronavirus Resource Center. **COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University & Medicine**. Baltimore, 14 out. 2020. Disponível em: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>. Acesso em: 14 out. 2020.

KAWAI, T.; AKIRA, S. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors. **Nature Immunology**, v. 11, n. 5, p. 373-384, mai. 2010.

KUIPERS, M. T.; VAN DER POLL, T.; SCHULTZ, M. J.; WIELAND, C. W. Bench-to-bedside review: Damage-associated molecular patterns in the onset of ventilator-induced lung injury. **Critical Care**, v. 15, n. 6, p. 235-246, nov. 2011.

LEI, J.; LI, J.; LI, X.; QI, X. CT imaging of the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) pneumonia. **Radiology**, v. 295, n. 1, p.18, abr. 2020.

LI, G.; FAN, Y.; LAI, Y.; HAN, T.; *et al.* Coronavirus infection and immune responses. **Journal of Medical Virology**, v. 92, n. 4, p. 424-432, fev. 2020

LI, Q.; GUAN, X.; WU, P.; *et al.* Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel-coronavirus-infected pneumonia. **The new England Journal of Medicine**, v. 382, n. 13, p. 1199-1207, mar. 2020.

MALOIR, Q.; GHYSEN, K.; VON FRENCKELL, C.; LOUIS, R.; GIUD, J. Acute response distress revealing antisynthetase syndrome. **Revue Medicale de Liege**, v. 73, n. 7-8, p. 370-375, jul. 2018.

MANNI, M. L.; ROBINSON, K. M.; ALCORN, J. F. A tale of two cytokines: IL-17 and IL-22 in asthma and infection. **Expert review of respiratory medicine**, v. 8, n. 1, p. 25-42, fev. 2014.

MERAD, M.; MARTIN, J. C. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages. **Nature Reviews Immunology**, v. 20, n. 6, p. 355-362, jun. 2020.

NIU, P.; ZHAO, G.; DENG, Y.; *et al.* A novel human mAb (MERS-GD27) provides prophylactic and postexposure efficacy in MERS-CoV susceptible mice. **Science China Life sciences**, v. 61, n. 10, p. 1280-1282, out. 2018.

ROTHAN, H. A.; BYRAREDDY, S. N. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19). **Journal of autoimmunity**, v. 109, n. 102433, mai. 2020. DOI: <https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.jaut.2020.102433>

ROTHER, C.; SCHUNK, M.; SOTHMANN, P.; *et al.* Transmission of 2019-nCoV infection from an asymptomatic contact in Germany. **The new England Journal of Medicine**, v. 382, n. 10, p. 970-971, mar. 2020.

SATO, K.; MISAWA, N.; TAKEUCHI, J. S.; *et al.* Experimental adaptive Evolution of simian immunodeficiency virus sivcpz to pandemic human immunodeficiency virus type 1 by using a humanized mouse model. **Journal of Virology**, v. 92, n. 4, p. 1905-1917, jan. 2018.

SINGHAL, T. A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). **The Indian Journal of Pediatrics**, v. 87, n. 4, p. 281-286, mar. 2020.

SIU, K. L. ; KOK, K. H.; NG, M. H., *et al.* Severe acute respiratory syndrome coronavirus M protein inhibits type I interferon production by impeding the formation of TRAF3.TANK.TBK1/IKKepsilon complex. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 284, n. 24, p. 1622-1629, 2009.

MAZOTI, Marina Azer e FRANCESE, Monique Malta. O papel das respostas imunológicas inata e adaptativa ao SARS-CoV-2: Revisão de literatura. **SALUSVITA**, Bauru, v. 39, n. 3, p. 775-795, 2020.

MAZOTI, Marina Azer e FRANCESE, Monique Malta. O papel das respostas imunológicas inata e adaptativa ao SARS-CoV-2: Revisão de literatura. *SALUSVITA*, Bauru, v. 39, n. 3, p. 775-795, 2020.

TAN, L.; WANG, Q.; ZHANG, D., *et al.* Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. **Signal Transduction and targeted therapy**, v. 5, n. 33, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41392-020-0148-4>

TO, K. K.; HUNG, I. F.; CHAN, J.F.; YUEN, K. I. From SARS coronavirus to novel animal and human coronaviruses. *Journal of Thoracic Disease*, v. 5, p. S103-108. 2013.

TSUCHIYA, A.; TAKEUCHI, S.; IWASAWA, T.; *et al.* Therapeutic potential of mesenchymal stem cells and their exosomes in severe novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases. **Inflammation and Regeneration**, v. 40, p.14, jun. 2020.

VARDHANA, S. A.; WOLCHOK, J. D. The many faces of the anti-COVID immune response. **Journal of Experimental Medicine**, v. 217, n. 6, p. e20200678, abr. 2020.

XU, Z.; SHI, L.; WANG, Y. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. **The Lancet**, v. 8, n. 4, p. 420-422, abr. 2020.

WANG, M. W.; *et al.* Mask crisis during the COVID-19 outbreak. **European Review for Medical and Pharmacological Sciences**, v. 24, n. 6, p. 3397-3399, mar. 2020.

WANG, X.; *et al.* SARS-CoV-2 infect lymphocytes through its Spike protein-mediated membrane fusion. **Cellular & Molecular Immunology**, v. 17, n. 8, p. 894, 2020.

WEINGARTL, H.; CZUB, M.; CZUB, S.; *et al.* Immunization with modified vaccinia virus Ankara-based recombinant vaccine against severe acute respiratory syndrome is associated with enhanced hepatitis in ferrets. **Journal of Virology**, v. 78, n. 22, p. 12672-12676, nov. 2004.

WEN, W.; *et al.* Immune Cell profiling of COVID-19 patients in the recovery stage by single-cell sequencing. **medRxiv**, mar. 2020.

ZHANG, D.; GUO, R.; LEI, L.; LIU, H.; WANG, Y.; *et al.* COVID-19 infection induces readily detectable morphological and inflammation-related phenotypic changes in peripheral blood monocytes, the severity of which correlate with patient outcome. **medRxiv**, mar. 2020.

ZHOU, P.; YANG, X. L.; WANG, X. G.; *et al.* A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. **Nature**, v. 579, p. 270-273, 2020.

