

Mecanismos imunopatológicos envolvidos na infecção por SARS-CoV-2

Immunopathological mechanisms involved in SARS-CoV-2 infection

Sávio Breno P. Brito¹; Isaque O. Braga¹; Marília M. Moraes²; Carolina C. Cunha³; Sydney C. Leão¹; Iukary Takenami¹

1. Universidade Federal do Vale do São Francisco (UNIVASF), Paulo Afonso, Bahia, Brasil. 2. Escola Paulista de Medicina (UNIFESP), São Paulo, São Paulo, Brasil.

3. Instituto de Infectologia Emílio Ribas, São Paulo, São Paulo, Brasil.

RESUMO

Introdução: A doença do coronavírus 2019 (Covid-19) tornou-se uma emergência de saúde mundial. Embora muitos avanços científicos tenham sido alcançados nos últimos meses, o conhecimento sobre como o agente etiológico SARS-CoV-2 interage com o sistema imunológico do hospedeiro, regulando a patogênese e o resultado da doença, ainda não está totalmente esclarecido. **Objetivo:** Revisão da literatura com o objetivo de discutir as evidências disponíveis sobre as formas de transmissão e os principais mecanismos imunopatológicos envolvidos na infecção pelo SARS-CoV-2. **Material e método:** Realizou-se uma busca de periódicos indexados na base de dados PubMed/MEDLINE, durante o período de janeiro a maio de 2020. Os seguintes descritores foram utilizados na pesquisa: *Covid-19, SARS-CoV-2, transmission, immunity, immunopathogenesis e pathogenesis*. **Resultados e discussão:** A transmissão do SARS-CoV-2 ocorre pelo contato com secreções das vias aéreas de um paciente sintomático. No entanto, evidências científicas fomentam a transmissão por pacientes assintomáticos e/ou oligossintomáticos. Os estudos imunopatológicos sugerem que a hipercitocinemia promove lesão do tecido pulmonar e, posteriormente, comprometimento de órgãos e sistemas, levando a descompensação, disfunção orgânica e óbito. Sobre a resposta humoral, os altos títulos de linfócitos B e anticorpos, tradicionalmente correlacionados com a proteção do hospedeiro, podem estar associados à gravidade da doença pelo SARS-CoV-2. **Conclusão:** A resposta imunológica do hospedeiro é determinante na patogênese da Covid-19. No entanto, mais estudos *in vivo* e/ou *in vitro* são necessários para elucidar os mecanismos de patogenicidade do SARS-CoV-2 e, assim, auxiliar no desenvolvimento de uma vacina e/ou alvo terapêutico.

Unitermos: betacoronavírus; transmissão de doença infecciosa; infecções por coronavírus; patologia clínica.

ABSTRACT

Introduction: Coronavirus disease 2019 (Covid-19) has become a global health emergency. Although many scientific advances have been achieved over the last few months, the knowledge about how the etiologic agent SARS-CoV-2 interacts with the host's immune system, regulating the pathogenesis and the outcome of the disease, is not yet fully understood. **Objective:** This is a narrative literature review to discuss the available evidence on modes of transmission and the main immunopathological mechanisms involved in SARS-CoV-2 infection. **Material and method:** A search in the indexed journals was carried out in the PubMed/MEDLINE database, during the period from January to May 2020. The following descriptors were used in the research: *Covid-19, SARS-CoV-2, transmission, immunity, immunopathogenesis, and pathogenesis*. **Results and discussion:** Transmission of SARS-CoV-2 occurs through contact with airway secretions from a symptomatic patient. However, scientific evidence encourages transmission by asymptomatic and/or oligosymptomatic patients. Immunopathological studies suggest that the hypercytokinaemia promotes lung tissue damage and, subsequently, organ and system involvement, leading to decompensation, organ dysfunction and death. Regarding the humoral response, the high titers of B lymphocytes and antibodies, traditionally, correlated with the protection of the host, may be associated with the severity of the disease by SARS-CoV-2. **Conclusion:** The host's immune response is determinant in the pathogenesis of Covid-19. However, further *in vivo* and/or *in vitro* studies are needed to elucidate the pathogenic mechanisms of SARS-CoV-2 and, thus, assist in the development of a vaccine and/or therapeutic target.

Key words: betacoronavirus; transmission of infectious disease; coronavirus infections; clinical pathology.

RESUMEN

Introducción: La enfermedad por coronavirus 2019 (Covid-19) se ha convertido en una emergencia sanitaria mundial. A pesar de los muchos avances científicos recientes, el conocimiento acerca de cómo el agente etiológico SARS-CoV-2 interactúa con el sistema inmunitario del huésped, regulando la patogénesis y el resultado de la enfermedad, todavía no está totalmente claro. **Objetivo:** Revisión de la literatura a fin de discutir la evidencia disponible sobre las formas de transmisión y los principales mecanismos inmunopatológicos involucrados en la infección por SARS-CoV-2. **Material y métodos:** Se realizó una búsqueda por periódicos indexados en la base de datos PubMed/MEDLINE, desde enero hasta mayo de 2020. Se han utilizado las siguientes palabras clave en la investigación: Covid-19, SARS-CoV-2, transmission, immunity, immunopathogenesis y pathogenesis. **Resultados y discusión:** La transmisión del SARS-CoV-2 ocurre por el contacto con secreciones de las vías respiratorias de un paciente sintomático. Sin embargo, evidencias científicas indican la transmisión por pacientes asintomáticos y/o oligosintomáticos. Estudios inmunopatológicos sugieren que la tormenta de citocinas causa lesión en pulmones y, posteriormente, daño en órganos y sistemas, que conduce a la descompensación, disfunción orgánica y muerte. Sobre la inmunidad humoral, los títulos elevados de linfocitos B y anticuerpos, tradicionalmente relacionados con la protección del huésped, pueden estar asociados a la gravedad de la enfermedad por SARS-CoV-2. **Conclusión:** La respuesta inmunológica del huésped es determinante para la patogénesis de la Covid-19. No obstante, se necesitan más estudios in vivo y/o in vitro para aclarar los mecanismos de patogenicidad del SARS-CoV-2 y, así, ayudar en el desarrollo de una vacuna y/u objetivo terapéutico.

Palabras clave: betacoronavirus; transmisión de enfermedad infecciosa; infecciones por coronavirus; patología clínica.

INTRODUÇÃO

A doença do coronavírus 2019 (Covid-19) é uma doença respiratória aguda provocada por um novo membro da família coronavírus (CoV), batizado de SARS-CoV-2⁽¹⁾. Desde que foi identificado na província de Hubei, na China, em dezembro de 2019, o vírus se disseminou por, pelo menos, 216 países, territórios ou áreas localizados nos cinco continentes. Até 29 de maio de 2020, dos 5.701.337 casos notificados, 357.688 (6,27%) resultaram em óbitos^(2,3).

Essa taxa de letalidade é relativamente baixa, se comparada com outras doenças, como a síndrome respiratória aguda grave (SARS) e a síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS), ambas causadas por membros do gênero coronavírus (CoV), denominados SARS-CoV e MERS-CoV, respectivamente. No entanto, a taxa de letalidade da Covid-19 é aproximadamente 10 vezes maior que a da influenza sazonal^(4,5). Embora os dados reflitam cenários emergenciais de saúde pública e vigilância sanitária, devem ser interpretados com cautela, já que nem todos os indivíduos foram testados para a doença.

O SARS-CoV-2 apresenta uma evolução pouco conhecida. No entanto, sabe-se que pacientes com mais de 65 anos de idade e/ou aqueles com presença de comorbidades que afetam direta e/ou indiretamente o sistema imunológico do hospedeiro possuem taxa de letalidade ainda maior⁽⁶⁻⁸⁾. Uma metanálise realizada por Emami *et al.* (2020)⁽⁶⁾ demonstrou que 16,37%, 12,11% e 7,87% dos pacientes hospitalizados apresentaram hipertensão

arterial sistêmica, doença cardiovascular e diabetes *mellitus*, respectivamente, sendo estas as principais comorbidades presentes nos pacientes internados por Covid-19.

O período de incubação da Covid-19 é, em média, três a sete dias, podendo durar até 14 dias⁽⁹⁾. As manifestações clínicas mais comuns são febre (variando de 44% a 89% dos casos), tosse (68%) e fadiga (38%)⁽¹⁰⁾. Pode haver comprometimento das vias respiratórias baixas e cursar com dispneia, sibilância, síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) e, em casos mais graves, falência múltipla de órgãos e óbito^(11,12). Ademais, acredita-se que o óbito pode estar associado a sepse e/ou lesão aguda do miocárdio^(13,14). No entanto, a presença de um ou mais sintomas é dependente da interação SARS-CoV-2 e hospedeiro, isto é, a resposta imune do paciente é decisiva para o fenótipo da doença e pode predispor a progressão para formas mais graves da Covid-19, as quais podem variar de 15,7% a 17,6% dos casos^(7,10,12,15).

No atual cenário, em meio à grave crise sanitária causada pela pandemia da Covid-19, a compreensão dos mecanismos de ação do sistema imune diante da infecção pelo SARS-CoV-2 e suas repercussões na progressão e na patologia da doença são importantes, pois fornecem subsídios que permitem apoiar possíveis alvos vacinais e/ou terapêuticos no combate à doença. Portanto, o objetivo deste estudo foi reunir e discutir as evidências disponíveis sobre os principais mecanismos de transmissão e imunopatológicos envolvidos na infecção pelo SARS-CoV-2.

MATERIAL E MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura. Embora esse tipo de revisão garanta menos sistematicidade dos estudos, apresenta importância central no constante processo de aprendizagem, uma vez que oferece ao leitor uma oportunidade para atualizar e complementar os mais diversos conhecimentos de forma rápida e eficaz⁽¹⁶⁾.

A estratégia de busca envolveu o levantamento de artigos indexados na base de dados PubMed/MEDLINE sobre as formas de transmissão e os mecanismos imunopatológicos envolvidos na infecção pelo SARS-CoV-2. Foram utilizados os seguintes descritores: *Covid-19*, *SARS-CoV-2*, *transmission*, *immunity*, *immunopathogenesis* e *pathogenesis* em periódicos nacionais e/ou internacionais, publicados entre janeiro e maio de 2020. Além disso, buscou-se complementar o levantamento de artigos mediante busca manual nas citações dos estudos primários identificados na base de dados PubMed/MEDLINE.

Inicialmente, uma triagem dos artigos pela leitura de título e resumo foi elaborada. Artigos *on-line* indisponíveis na íntegra, estudos envolvendo modelo animal, além de periódicos que não abordassem a temática da revisão foram excluídos. Por fim, a seleção dos artigos ocorreu a partir da leitura crítica reflexiva e da relevância para o tema abordado. Com base nessa seleção, uma revisão narrativa foi elaborada, cuja discussão foi dividida nos seguintes tópicos: i) transmissão do SARS-CoV-2; ii) patogênese da Covid-19; e iii) imunidade inata, celular e humoral contra o SARS-CoV-2.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Transmissão do SARS-CoV-2

Apesar de o SARS-CoV-2 não ser um patógeno de alta virulência, espalhou-se rapidamente por diferentes continentes com transmissão sustentada de pessoa para pessoa. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), o número reprodutivo básico (R_0) da Covid-19 pode variar de 1,4 a 2,5⁽¹⁷⁾. Uma outra análise realizada por Liu *et al.* (2020)⁽¹⁸⁾, utilizando 12 estudos publicados em fevereiro de 2020, mostrou que o R_0 pode variar de 1,5 a 6,5. Embora haja divergências entre os valores obtidos, um comportamento exponencial de transmissão foi observado, o que suscitou na comunidade científica a hipótese de transmissão entre infectados assintomáticos^(14, 19-21).

Para Yang, Gui e Xiong (2020)⁽²²⁾, o papel do infectado sintomático na disseminação do vírus está bem estabelecido.

Pacientes sintomáticos para a Covid-19 eliminam, por meio de fala, tosse e/ou espirro, gotículas respiratórias que contêm o SARS-CoV-2, que pode se depositar em superfícies como aço e plástico e sobreviver por até 72 horas⁽²³⁾. Cascella *et al.* (2020)⁽²⁴⁾ demonstraram que o contágio direto requer uma proximidade de 1 a 1,5 m de distância entre o paciente e o hospedeiro suscetível. Portanto, ambientes fechados e aglomerados facilitam a disseminação do vírus.

A hipótese de transmissão por meio de indivíduos assintomáticos tem ganhado forte corpo de evidências científicas^(20, 25-27). Arons *et al.* (2020)⁽²⁸⁾ demonstraram que 56,3% (27/48) dos pacientes que obtiveram resultado positivo no teste diagnóstico molecular, conhecido como reação em cadeia da polimerase com transcrição reversa e amplificação em tempo real (RT-qPCR), eram totalmente assintomáticos. Embora não seja possível documentar o momento exato de transmissão, é plausível considerar que a alta carga viral detectada no sangue desses pacientes assintomáticos poderia predizer possível risco de contágio. Conforme Wei *et al.* (2020)⁽²⁰⁾, 80% dos pacientes infectados assintomáticos de Singapura transmitiram o SARS-CoV-2 quando eles se encontravam em um estágio pré-sintomático, um a três dias antes do aparecimento dos primeiros sinais e sintomas. Tais estudos precisam ser interpretados com cautela, pois apresentam certas limitações, como a impossibilidade de garantir que a infecção não tenha ocorrido a partir de uma fonte desconhecida e o viés de memória. Na ocasião, o próprio paciente relatou o início dos sinais e sintomas, acreditando ser assintomático, quando, na verdade, poderia ser oligossintomático.

Por fim, a própria detecção de pacientes assintomáticos para melhor avaliação dos indivíduos infectados pela Covid-19 é de difícil alcance, uma vez que os testes diagnósticos disponíveis são, prioritariamente, direcionados a pacientes graves, profissionais de saúde e trabalhadores da segurança pública⁽²⁰⁾. Dessa forma, ainda é desconhecido o real impacto dos oligossintomáticos e assintomáticos na transmissão do vírus. Diante dessa incerteza, o maior estudo de testagem em larga escala, utilizando testes rápidos para detecção de anticorpos anti-SARS-CoV-2, está sendo realizado no Brasil, pela Universidade Federal de Pelotas (UFPEL), com o objetivo de verificar o percentual de indivíduos assintomáticos e a real taxa de letalidade da doença no país^(29, 30).

Além dessas, outras possibilidades de transmissão estão sendo investigadas, a exemplo da transmissão fecal-oral, por transfusão sanguínea e transmissão vertical^(9, 31-34). A respeito desta última, um estudo realizado por Alzamora *et al.* (2020)⁽³³⁾ destaca um caso de transmissão vertical que, embora não se saiba exatamente o momento da infecção pelo SARS-CoV-2, acredita-se que ocorreu durante ou após o parto do recém-nascido. De acordo com a

revisão publicada por Yang e Liu (2020)⁽³⁴⁾, a infecção por SARS-CoV-2 em três neonatos (3/83) ocorreu às 16, 36 e 72 horas após o nascimento. O diagnóstico da infecção foi feito pela técnica RT-qPCR, utilizando como amostra suabes da região nasofaríngea. Contudo, a falta de testes positivos em amostras de líquido amniótico, placenta ou sangue do cordão umbilical fortalecem a hipótese da impossibilidade de transmissão vertical intrauterina e mostram a necessidade de novos estudos para uma melhor compreensão dessa transmissão^(33, 34). Por outro lado, outras possíveis formas de transmissão foram descartadas. Segundo os estudos de Song *et al.* (2020)⁽³⁵⁾ e Paoli *et al.* (2020)⁽³⁶⁾, nenhuma partícula viral do SARS-CoV-2 foi encontrada no sêmen de um e de 13 pacientes, respectivamente, diagnosticados com a Covid-19.

Patogênese da Covid-19

Após a entrada do SARS-CoV-2 pelas vias aéreas, o vírus adere à mucosa do epitélio respiratório superior, a partir do reconhecimento e da ligação da proteína viral de superfície, denominada proteína S, ao receptor tecidual, chamado enzima conversora de angiotensina 2 (ECA-2)^(9, 37, 38), proteína que medeia a entrada do vírus na célula-alvo. O tropismo por essas células repercute na manifestação de sintomas, majoritariamente, respiratórios. No entanto, a presença desse receptor em outros tecidos, como o cardíaco, o renal e o intestinal, também contribui para outras manifestações clínicas⁽⁹⁾.

Depois do reconhecimento, o envelope viral funde-se à membrana citoplasmática do hospedeiro, permitindo a entrada dele no citosol da célula. É possível que, assim como o SARS-CoV, o SARS-CoV-2 possa também ser endocitado pela célula-alvo. Uma vez no endossomo, segue para o citoplasma e libera o ácido ribonucleico (RNA) viral de fita simples com sentido positivo, permitindo a produção de poliproteínas e estruturas proteicas, o que dá início ao processo de replicação viral. As partículas virais são transportadas, unindo-se ao retículo endoplasmático (RE), e encaminhadas para o complexo de Golgi pelo compartimento intermediário RE-Golgi. Por fim, vesículas que contêm as partículas virais se fundem com a membrana citoplasmática, promovendo a liberação por brotamento^(12, 39-41). Esse processo de replicação ocorre com maior intensidade nas células epiteliais respiratórias do tipo I e II, as quais estão localizadas no trato respiratório inferior e apresentam uma grande quantidade de ECA-2 na superfície celular⁽¹²⁾.

Essas novas partículas virais podem então invadir a corrente sanguínea, proporcionando o pico de viremia e a disseminação por via hematogênica. O SARS-CoV-2 pode, nesse momento, infectar diversos outros tecidos do hospedeiro, como fígado, rim, coração,

músculo estriado, glândulas endócrinas e qualquer outra célula que tenha a presença do ECA-2 em sua superfície^(9, 12). As consequências patológicas provocadas pelo SARS-CoV-2 nesses órgãos ainda são inconsistentes, muito estudos estão sendo realizados e buscam compreender melhor o mecanismo de ação do vírus e suas repercussões nos órgãos e tecidos do hospedeiro.

Algumas evidências puderam ser comprovadas por meios dos achados histopatológicos descritos no estudo de Xu *et al.* (2020)⁽⁴²⁾. A necropsia realizada em um paciente chinês de 45 anos, cuja causa de óbito foi infecção grave por Covid-19, demonstrou alterações significativas no pulmão e em outros órgãos, como fígado e coração. No pulmão direito, descamação de pneumócitos foi observada e, no esquerdo, edema pulmonar; ambos os pulmões com formação de membrana hialina, sugestivo de SDRA. Os brônquios e bronquíolos apresentavam botões necrosados, exsudato e um excesso de muco. A nível celular, presença de células inflamatórias foi observada no interstício, notadamente linfócitos, além de lesões alveolares difusas. Células gigantes multinucleadas estavam presentes em grande quantidade por todos os alvéolos, contudo, nenhum corpo de inclusão de vírus foi detectado.

Um outro estudo descreveu os achados necroscópicos pulmonares de uma série de 38 casos no norte da Itália⁽⁴³⁾. Macroscopicamente, os pulmões pareciam órgãos, surpreendentemente, edematosos e congestos com envolvimento irregular. O estudo histopatológico revelou alterações correspondentes às fases exsudativa e intermediária do dano alveolar difuso, que leva à apresentação clínica da SDRA, com envolvimento desigual dos fragmentos. Alterações correspondentes à fase exsudativa da doença estavam presentes em todos os pacientes, com congestão capilar, edema intersticial, espaços alveolares dilatados, membranas hialinas compostas por fibrina e proteínas séricas e perda de pneumócitos. Hiperplasia e atipia de pneumócitos tipo II, proliferação de miofibroblastos, tecido de granulação alveolar e fibrose obliterante foram observados em, aproximadamente, metade dos pacientes. Havia um componente inflamatório com baixo número de linfócitos T CD45+ no interstício e um grande número de macrófagos CD68+ no lúmen alveolar. Um achado peculiar encontrado em 33 dos 38 casos foi a presença de trombos ricos em plaquetas nos pequenos vasos arteriais (diâmetro < 1 mm). Houve também um aumento no número de megacariócitos CD61+ nos capilares pulmonares. Além disso, o estudo com microscópio eletrônico mostrou a presença de partículas virais com a morfologia típica do SARS-CoV-2 no citoplasma de pneumócitos. O estudo destaca o tromboembolismo pulmonar como uma das potenciais causas de óbito para os pacientes infectados. Segundo Carsana *et al.* (2020)⁽⁴³⁾, há trombose pulmonar local em arteríolas pulmonares com

diâmetros abaixo de 0,1 cm, a qual leva os pacientes à hipertensão arterial pulmonar. Em conjunto, tais achados sugerem que o SARS-CoV-2 induz, por algum mecanismo imunológico, a lesão endotelial de modo sistêmico, levando à formação dos trombos. Esse resultado justifica a utilização de anticoagulantes orais, subcutâneos e endovenosos, como heparina de baixo peso molecular ou heparina não fracionada, desde as fases iniciais da Covid-19, para evitar que aconteça a tromboembolia pulmonar⁽⁴⁴⁾.

Um outro estudo publicado por Yao *et al.* (2020)⁽⁴⁵⁾ descreve os achados anatomopatológicos do coração após a necrópsia minimamente invasiva realizada em três pacientes diagnosticados com a Covid-19. Entre os achados reportados, em alguns cardiomiócitos, hipertrofia, degeneração e necrose foram identificadas, além de hiperemia, edema intersticial leve e infiltrado inflamatório. Foi demonstrado por meio de coloração imuno-histoquímica que as células inflamatórias no miocárdio eram compostas principalmente por macrófagos e linfócitos T CD4+; componentes do SARS-CoV-2 não foram detectados no tecido. Por outro lado, um estudo alemão publicado por Wichmann *et al.* (2020)⁽⁴⁶⁾ relatou que apenas um de 12 pacientes apresentaram quadro compatível com miocardite viral.

Não obstante, alguns trabalhos também têm avaliado a histopatologia da faringe, dos rins e do fígado. Na faringe, o estudo de Wichmann *et al.* (2020)⁽⁴⁶⁾ demonstrou quadro de hiperemia, com denso infiltrado linfomonocitário, o qual é similar ao de uma faringite crônica, o que poderia justificar os sintomas respiratórios altos, como tosse e dor de garganta encontrados em quadros iniciais da Covid-19. Nos rins, um estudo chinês mostrou lesão tubular proximal difusa com perda de borda em escova, degeneração vacuolar não isométrica e até necrose tubular franca. Grânulos ocasionais de hemossiderina também foram identificados. Havia agregados eritrocitários proeminentes obstruindo o lúmen dos capilares sem material plaquetário ou fibrinoide. Trombos fibrinosos também foram encontrados⁽⁴⁷⁾. Conforme Su *et al.* (2020)⁽⁴⁸⁾, a necrópsia do fígado mostrou esteatose microgoticular, que poderia estar associada a quadro de dislipidemia. Embora os estudos na área ainda sejam poucos, contribuem para a compreensão dos sinais e sintomas causados pelo SARS-CoV-2.

Imunidade inata, celular e humoral contra o SARS-CoV-2

A imunidade inata parece ter papel central na defesa contra o SARS-CoV-2^(39, 49). Por meio dos receptores de reconhecimento padrão (PRR), como receptores *Toll-like* (TLR), receptores *RIG-I-like* (RLR), *NOD-like* (NLR), entre outros, é feito o reconhecimento do padrão molecular viral. A depender do receptor estimulado,

diferentes respostas biológicas do hospedeiro são desenvolvidas. O reconhecimento de antígenos virais pelos TLR, à exceção do TLR-3, é dependente da via Toll-MyD88, levando à transdução de sinal que envolve a ativação do fator de transcrição NF-κB. Por outro lado, a ativação da via TLR-3 pela molécula adaptadora TRIF induz a produção de interferon tipo I (IFN Tipo I), que limita a replicação viral e aumenta a fagocitose pelos macrófagos e a atividade citotóxica pelas células NK⁽⁴⁹⁾.

No entanto, independente da via de ativação, o reconhecimento culmina com a produção de citocinas pró-inflamatórias e mediadores químicos, com o objetivo de fornecer uma resposta antiviral efetiva. Diferentes células, monócitos e macrófagos, linfócitos e neutrófilos, migram para o epitélio pulmonar, na tentativa de conter o SARS-CoV-2. Quando essa tentativa de limitar a infecção é exacerbada, há efeitos oxidativos e inflamatórios inespecíficos que resultam em danos secundários aos tecidos funcionais e não infectados^(12, 50).

Na imunidade adquirida, observa-se que, após entrada do vírus na célula-alvo, peptídeos virais são apresentados pelo complexo principal de histocompatibilidade [(MHC) ou antígeno leucocitário humano (HLA)] classe I aos linfócitos T CD8+, que exercem sua função citotóxica, levando à morte celular por apoptose da célula infectada. A apresentação de antígenos virais também pode ser mediada por células apresentadoras de antígenos por meio das moléculas de MHC classe II, promovendo a ativação de células T CD4+ (apresentação cruzada)^(51, 52). Isso resultará na produção e liberação de interleucina (IL)-12, citocina que atuará coestimulando a produção de linfócitos com perfil Th1.

A IL-12, juntamente com o IFN-α, aumenta a expressão do MHC classe I e a ativação das células NK, o que permite a atuação dos mecanismos antivirais e a erradicação das células infectadas pelo SARS-CoV-2. Paralelamente a esses eventos, ocorre uma grande produção de citocinas, as quais recrutam neutrófilos e monócitos para o sítio de infecção e ativam várias outras citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias, como IL-1, IL-6, IL-8, IL-21, fator de necrose tumoral (TNF)-β e proteína quimiotática de monócitos 1 (MCP-1)⁽⁵¹⁾. Em função da importância das moléculas HLA e do ECA-2, alguns estudos sugerem que polimorfismos nos genes HLA, genes da resposta imune do hospedeiro e/ou alterações na expressão do receptor ECA-2 podem estar correlacionados com a suscetibilidade e a resistência ao SARS-CoV-2⁽⁵³⁻⁵⁶⁾. Embora os estudos na área sejam escassos, a condução de pesquisas científicas poderá esclarecer se os níveis ou a funcionalidade dessas moléculas contribuem para a gravidade da doença observada.

Mesmo que o indivíduo desenvolva uma resposta imune contra o SARS-CoV-2, observamos que, em alguns casos, os pacientes evoluem

rapidamente para estágios mais críticos, como a SRDA. Evidências publicadas por Chen *et al.* (2020)⁽⁵⁰⁾ sugerem que um subgrupo de pacientes em estado grave que evoluem para SDRa apresentam uma síndrome caracterizada por uma “tempestade de citocinas”. Essa condição, também conhecida como hipercitocinemia, deflagra no hospedeiro uma resposta hiperinflamatória, responsável pela disfunção orgânica observada nesses pacientes. Sabe-se que a hiperativação imunológica ocorre quando as células efetoras, principalmente NK e linfócitos T CD8+, não são capazes de eliminar as células infectadas e, conseqüentemente, os antígenos, resultando em uma persistência destes, que levam à produção excessiva de citocinas pró-inflamatórias, como IFN- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-18, IL-33, TNF- α , fator de crescimento transformante (TGF)- β , fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos (GM-CSF) e quimiocinas, como CCL2, CCL3, CCL5, CXCL8, CXCL9, CXCL10, IP-10^(12, 50, 51, 57, 58). Apesar de o mecanismo exato que desencadeia a hipercitocinemia ser desconhecido, o aumento exacerbado de citocinas pró-inflamatórias resulta em lesão pulmonar e vascular, o que promove a produção de exsudato, edema e fibrose. Dessa forma, ocorre uma inflamação pulmonar exacerbada que leva à SRDA e a uma grave desregulação imunológica, que pode ter como um dos seus mecanismos o extenso estímulo à apoptose de linfócitos T^(12, 57, 59). Curiosamente, essa condição relatada em pacientes com a Covid-19 também é descrita em infecções por SARS-CoV e MERS-CoV⁽³⁹⁾.

Uma outra característica evidenciada nos pacientes graves foi a presença de níveis elevados da citocinas IL-6, IL-10 e TNF- α durante a terceira fase da doença (8° ao 10° dia) e sua respectiva diminuição durante o processo de recuperação^(13, 50, 59). O papel dessas citocinas no processo inflamatório corrobora os achados de Chen *et al.* (2020)⁽¹¹⁾, os quais apontam que os pacientes que necessitam de internação em unidade de terapia intensiva (UTI) apresentam níveis significativamente mais elevados de IL-6, IL-10 e TNF- α e menor quantidade de linfócitos T CD4+, T CD8+ e linfócitos T reguladores (Treg). Assim, o aumento dos níveis séricos dessas citocinas associados a linfopenia podem indicar formas mais graves da Covid-19^(11, 59).

Embora a baixa contagem de linfócitos seja comum em infecções virais, um estudo realizado por Huang *et al.* (2020)⁽⁶⁰⁾ demonstrou que 85% dos pacientes internados na UTI por Covid-19 apresentavam linfopenia com contagem de linfócitos $< 1 \times 10^3/\text{mm}^3$. Esses resultados são também evidenciados em cortes histológicos⁽⁶¹⁾, demonstrando que a linfopenia não é uma condição observada apenas no sangue periférico, mas também no sítio anatômico de infecção.

É razoável supor que a linfopenia periférica seja resultante do sequestro de linfócitos para o foco pulmonar, os quais, quando

ativados, produzem excessivamente citocinas pró-inflamatórias que causam a “tempestade de citocinas”, mas que eventualmente morrem durante o processo infeccioso. Assim, após a “tempestade de citocinas”, o hospedeiro fica “à deriva” em relação ao SARS-CoV-2 e outros microrganismos, a exemplo das infecções bacterianas. No entanto, é importante considerar que, além da baixa contagem de linfócitos T CD4+, o comprometimento do parênquima pulmonar promovido pelo processo inflamatório exacerbado também contribui para a suscetibilidade às infecções subjacentes. Em conjunto, os dados sugerem que a principal causa de óbito é a SDRa, decorrente da “tempestade de citocinas” provocada por uma reação imunológica exacerbada do hospedeiro contra o agente viral. Portanto, pacientes com quadros graves da Covid-19 devem ser rastreados para a hiperinflamação utilizando marcadores laboratoriais, como níveis elevados da proteína C reativa (PCR), D-dímero, ferritina, IL-6 e contagem de linfócitos T CD4+^(10, 11). Mesmo que muitos desses marcadores não sejam preconizados pelo Sistema Único de Saúde (SUS), eles representam importantes ferramentas para monitorar o estado inflamatório e a gravidade do paciente.

Quanto à resposta humoral, observa-se que níveis séricos de linfócitos B encontram-se elevados em pacientes graves^(11, 59). Em uma série de casos com pacientes diagnosticados com agamaglobulinemia congênita, doença caracterizada por baixos níveis de linfócitos B e hipogamaglobulinemia, constatou-se que, apesar de terem sido infectados pelo SARS-CoV-2, eles apresentaram pneumonia intersticial, porém, com boa evolução, sem necessidade de cuidado em UTI e/ou ventilação mecânica⁽⁶²⁾. Um outro estudo realizado por Matricardi *et al.* (2020)⁽⁶³⁾ relatou pacientes clinicamente recuperados com baixos níveis de anticorpos circulantes no sangue. Ainda que incipientes, os resultados sugerem uma possível relação causal entre resposta humoral e gravidade da doença. Os altos títulos de linfócitos B e anticorpos, tradicionalmente correlacionados com a proteção do hospedeiro, poderiam estar associados à gravidade da doença pela Covid-19 e, portanto, representam um pior prognóstico clínico ao paciente⁽¹¹⁾. Isso explicaria em parte o porquê de as crianças serem menos suscetíveis ao SARS-CoV-2, uma vez que elas apresentam hipogamaglobulinemia fisiológica. No entanto, o motivo pelo qual a Covid-19 é menos grave em crianças ainda é desconhecido. Três teorias tentam elucidar o comportamento da infecção por SARS-CoV-2 na criança, no adulto e no idoso. A primeira delas se baseia na diferença de expressão da ACE-2 nas células de crianças e adultos/idosos. Acredita-se que a prevalência da ACE-2 possa ser menor na população pediátrica. Além disso, o sexo também poderia afetar a expressão de ACE-2. Níveis circulantes de ACE-2 são mais elevados em homens do que em mulheres. Em conjunto, esses

resultados corroboram os dados epidemiológicos que mostram que a gravidade e letalidade são maiores no sexo masculino em relação ao feminino^(55, 56). A segunda teoria correlaciona-se com a diferença qualitativa entre a resposta imune de crianças, adultos e idosos contra o SARS-CoV-2. A exposição contínua a antígenos durante o envelhecimento, juntamente com a involução tímica, resulta em uma mudança na distribuição de linfócitos T imaturos para linfócitos T de memória e linfócitos T efetores; esse processo é acompanhado pela perda de moléculas coestimulatórias, como CD27+ e CD28+, resultando em maior suscetibilidade às infecções⁽⁵⁶⁾. Além disso, o processo de envelhecimento está associado à maior produção de citocinas pró-inflamatórias, as quais são correlacionadas com a SDRA. Por fim, a última teoria se baseia na presença simultânea de outros vírus no tecido pulmonar e/ou na mucosa das vias aéreas, uma situação bastante recorrente em crianças pequenas. Essa condição poderia resultar em um processo de competição entre o SARS-CoV-2 e os demais vírus que colonizaram previamente a região, os quais estariam limitando o desenvolvimento e a expansão do SARS-CoV-2^(55, 56).

Semelhante às infecções virais agudas comuns, o SARS-CoV-2 possui um padrão típico de produção de anticorpos, de modo que a resposta humoral inicial é mediada por imunoglobulinas da classe M (IgM) seguida pela produção de imunoglobulinas da classe G (IgG)⁽⁶⁴⁾. Segundo Long *et al.* (2020)⁽⁶⁵⁾, quase todos os pacientes apresentaram soroconversão em até 20 dias após o início dos sintomas. A proporção de indivíduos positivos para IgG e IgM foi de 100% e 94,1%, entre o 17º-19º e 20º-22º dia, respectivamente, após o aparecimento dos sintomas. Um outro estudo realizado por Haveri *et al.* (2020)⁽⁶⁶⁾ mostrou que no 9º dia após o aparecimento dos sintomas, já era possível detectar a presença de anticorpos IgM e IgG. A partir desse período, os títulos de IgM e IgG se elevam de forma exponencial, alcançando títulos iguais ou acima de 1:320 ou 1:1.280, respectivamente, no 20º dia. De acordo com o estudo realizado por Long *et al.* (2020)⁽⁶⁵⁾, no qual foram analisados 262 pacientes com a Covid-19 em três hospitais diferentes, a positividade da IgG específica para o vírus ocorreu em 100%, entre o 17º e o 19º dia após o início dos sintomas, enquanto o IgM demonstrou positividade em 94,1% dos pacientes, entre o 20º e o 22º dia após o início dos sintomas. Embora os estudos apresentem pequenas divergências em relação ao momento de detecção dos anticorpos no sangue periférico, observa-se que a produção de anticorpos é lenta em relação ao momento do contágio.

Uma outra possibilidade relatada por Long *et al.* (2020)⁽⁶⁵⁾ foi a soroconversão de anticorpos IgM posteriormente à de IgG em 38,5% (10/26) dos pacientes diagnosticados com a Covid-19. Isso implica diretamente nos resultados dos testes rápidos que detectam separadamente a presença de IgM e IgG. Indivíduos

sintomáticos que apresentam apenas IgG positivo e IgM negativo podem interpretar falsamente o resultado como curado, quando, na verdade, representam potenciais disseminadores do vírus, uma vez que se encontram infectados na fase aguda. Evidências sugerem que anticorpos IgM contra o SARS-CoV-2 duram em torno de 12 semanas, enquanto os anticorpos IgG permanecem, até onde se sabe, por longos períodos na corrente sanguínea, mas em baixas quantidades⁽⁶³⁾.

Até o momento, muitos estudos foram realizados com o objetivo de avaliar a presença de anticorpos e sua possível utilização como ferramenta diagnóstica. No entanto, os dados ainda são limitados e contraditórios. Muito provavelmente, as variações observadas nos estudos devem-se às diferentes técnicas de detecção de anticorpos [teste imunoenzimático (ELISA), teste rápido e quimioluminescência], diferentes tipos de antígenos (proteína S, S1, S2, N e E) e amostras (sangue total, soro e plasma) utilizados, além do período de coleta das amostras. Diante dessas circunstâncias, a possível relação causal entre anticorpos e gravidade da doença precisa ser confirmada em uma coorte maior de pacientes. Ademais, não há registros científicos que comprovem a qualidade dos anticorpos produzidos. No entanto, é razoável considerar que anticorpos neutralizantes possam bloquear a entrada e/ou fusão das partículas virais por meio do reconhecimento de epítomos virais específicos. Diante dessa perspectiva, a fusão viral mediada pela proteína S do SARS-CoV-2 poderia ser bloqueada por anticorpos neutralizantes anti-S, mesmo em baixas quantidades, impedindo a entrada do vírus na célula hospedeira, assim como poderiam interagir com outros componentes imunológicos, como proteínas do sistema complemento, fagócitos e células NK, auxiliando o *clearance* do SARS-CoV-2⁽⁶⁴⁻⁶⁸⁾.

Da mesma forma, pesquisas sobre a capacidade de a Covid-19 gerar imunidade duradoura no hospedeiro têm repercutido na comunidade científica. Curiosamente, alguns pacientes, oriundos da Coreia do Sul e da China, testaram positivo para o vírus após cura clínica^(69, 70). Se, eventualmente, a imunidade contra o SARS-CoV-2 é duradoura e resulta na produção de anticorpos neutralizantes, esses casos seriam reinfecção? Provavelmente não. A propósito dos estudos de Kang (2020)⁽⁶⁹⁾ e Lan *et al.* (2020)⁽⁷⁰⁾, pacientes considerados clinicamente curados voltaram a testar positivo pelo teste RT-qPCR. No entanto, assim como acontece na tuberculose⁽⁷¹⁾, não é aconselhável realizar o teste molecular durante ou após o tratamento da enfermidade, pois a presença de pequenos fragmentos oriundos do *Mycobacterium tuberculosis* poderia resultar em um teste falso positivo. Dessa forma, é possível que, após cura clínica, a manutenção da positividade poderia ser resultante de partículas virais remanescentes ou

resquíios do material genético viral. Diante desses achados, os pacientes que mantém o RT-qPCR positivo por algumas semanas não estão doentes e, portanto, não representam potencial risco de transmissão para a comunidade.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A resposta imunológica do hospedeiro é determinante na virulência e na patogênese da Covid-19. Os estudos disponíveis sugerem que a hiperctocinemia que ocorreu em pacientes graves promove a lesão do tecido pulmonar e, posteriormente, o comprometimento de órgãos e sistemas, levando a

descompensação, disfunção orgânica e óbito. No entanto, não há evidências sobre quais mecanismos imunológicos estão associados aos indivíduos assintomáticos ou oligossintomáticos, em parte pela dificuldade de identificá-los na população geral. Na ausência de um sistema imunológico que funcione de maneira apropriada, o iminente risco de óbito por hiperctocinemia secundária à Covid-19 é real. Além disso, os resultados sugerem uma possível relação causal entre resposta humoral e gravidade da doença; pacientes que apresentam altos títulos de anticorpos na fase aguda possuem um pior prognóstico clínico. No entanto, mais estudos *in vivo* e/ou *in vitro* são necessários para elucidar os mecanismos de patogenicidade do SARS-CoV-2 e, assim, auxiliar no desenvolvimento de uma vacina e/ou alvo terapêutico.

REFERÊNCIAS

- Morens DM, Daszak P, Taubenberger JK. Escaping pandora's box - another novel coronavirus. *N Engl J Med.* 2020; 382(14): 1293-5. PubMed PMID: 32299204.
- Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020; 382(8): 727-33. PubMed PMID: 31978945.
- WHO. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) Situation Report - 130. Geneva: World Health Organization; 2020. Disponível em: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200529-covid-19-sitrep-130.pdf?sfvrsn=bf7e7f0c_4. [acessado em: 29 maio 2020].
- Ruan S. Likelihood of survival of coronavirus disease 2019. *Lancet Infect Dis.* 2020; 20(6): 630-31. PubMed PMID: 32240633.
- Oberemok VV, Laikova KV, Yurchenko KA, Fomochkina II, Kubyskin AV. SARS-CoV-2 will continue to circulate in the human population: an opinion from the point of view of the virus-host relationship. *Inflamm Res.* 2020; 69(7): 635-40. PubMed PMID: 32350571.
- Emami A, Javanmardi F, Pirbonyeh N, Akbari A. Prevalence of underlying diseases in hospitalized patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Arch Acad Emerg Med.* 2020; 8(1): e35. PubMed PMID: 32232218.
- Du RH, Liang LR, Yang CQ, et al. Predictors of mortality for patients with COVID-19 pneumonia caused by SARS-CoV-2: a prospective cohort study. *Eur Respir J.* 2020; 55(5): 2000524. PubMed PMID: 32269088.
- Guan WJ, Liang WH, Zhao Y, et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with Covid-19 in China: a nationwide analysis. *Eur Respir J.* 2020; 55(5): 2000547. PubMed PMID: 32217650.
- Jin YH, Cai L, Cheng ZS, et al. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). *Mil Med Res.* 2020; 7(1): 4. PubMed PMID: 32029004.
- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020; 382(18): 1708-20. PubMed PMID: 32109013.
- Chen G, Wu D, Guo W, et al. Clinical and immunologic features in severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest.* 2020; 130(5): 2620-29. PubMed PMID: 32217835.
- Wang X, Ding Y. Analysis of severe acute respiratory syndrome and new coronavirus infection diseases from pathogens, receptor distribution, pathological changes and treatment principles. *Chinese J Pathol.* 2020; 49.
- Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020; 395(10223): 507-13. PubMed PMID: 32007143.
- Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus infected pneumonia. *N Engl J Med.* 2020; 382(13): 1199-1207. PubMed PMID: 31995857.
- Tian S, Hu N, Lou J, et al. Characteristics of COVID-19 infection in Beijing. *J Infect.* 2020; 80(4): 401-6. PubMed PMID: 32112886.
- Rother ET. Revisão sistemática x revisão narrativa. *Acta Paul Enferm.* 2007; 20(2): 5-6.
- World Health Organization (WHO). Statement on the meeting of the International Health Regulations (2005) Emergency Committee regarding the outbreak of novel coronavirus (2019-nCoV). Geneva: World Health Organization; 2020. Disponível em [https://www.who.int/news-room/detail/23-01-2020-statement-on-the-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/news-room/detail/23-01-2020-statement-on-the-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-(2019-ncov)). [Acessado em: 15 abril 2020].
- Liu Y, Gayle AA, Wilder-Smith A, Rocklöv J. The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus. *J Travel Med.* 2020; 27(2): taaa021. PubMed PMID: 32052846.
- Jin Y, Yang H, Ji W, et al. Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of COVID-19. *Viruses.* 2020; 12(4): 372. PubMed PMID: 32230900.
- Wei WE, Li Z, Chiew CJ, Yong SE, Toh MP, Lee VJ. Presymptomatic transmission of SARS-CoV-2 - Singapore, January 23-March 16, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020; 69(14): 411-15. PubMed PMID: 32271722.
- Gao WJ, Li LM. Advances on presymptomatic or asymptomatic carrier transmission of COVID-19. *Chinese J Epidemiol.* 2020; 41(4): 485-88. PubMed PMID: 32141279.

22. Yang R, Gui X, Xiong Y. Patients with respiratory symptoms are at greater risk of COVID-19 transmission. *Respir Med.* 2020; 165: 105935. PubMed PMID: 32308203.
23. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, et al. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med.* 2020; 382(16): 1564-67. PubMed PMID: 32182409.
24. Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, evaluation and treatment coronavirus (COVID-19). In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/>.
25. Yu X, Yang R. COVID-19 transmission through asymptomatic carriers is a challenge to containment. *Influenza Other Respir Viruses.* 2020. PubMed PMID: 32246886.
26. Gandhi M, Yokoe DS, Havlir DV. Asymptomatic transmission, the Achilles' Heel of current strategies to control Covid-19. *N Engl J Med.* 2020; 382(22): 2158-60. PubMed PMID: 32329972.
27. Ye F, Xu S, Rong Z, et al. Delivery of infection from asymptomatic carriers of COVID-19 in a familial cluster. *Int J Infect Dis.* 2020; 94: 133-38. PubMed PMID: 32247826.
28. Arons MM, Hatfield KM, Reddy SC, et al. Presymptomatic SARS-CoV-2 infections and transmission in a skilled nursing facility. *N Engl J Med.* 2020; 382(22): 2081-90. PubMed PMID: 32329971.
29. Universidade Federal de Pelotas (UFPel). UFPel apresenta primeiros resultados do estudo sobre Covid-19 no RS. Rio Grande do Sul: Pelotas. 2020. Disponível em: <https://ccs2.ufpel.edu.br/wp/2020/04/15/ufpel-apresenta-primeiros-resultados-do-estudo-sobre-covid-19-no-rs/>. [acessado em: 15 maio 2020].
30. Universidade Federal de Pelotas (UFPel). Resultado da 2ª etapa da pesquisa sobre Covid-19. Rio Grande do Sul: Pelotas. 2020. Disponível em: <http://ccs2.ufpel.edu.br/wp/2020/04/29/resultado-da-2a-etapa-da-pesquisa-sobre-covid-19/>. [acessado em: 15 maio 2020].
31. Han Y, Yang H. The transmission and diagnosis of 2019 novel coronavirus infection disease (COVID-19): a Chinese perspective. *J Med Virol.* 2020; 92: 639-44. PubMed PMID: 32141619.
32. Fung SY, Yuen KS, Ye ZW, Chan CP, Jin DY. A tug-of-war between severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 and host antiviral defence: lessons from other pathogenic viruses. *Emerg Microbes Infect.* 2020; 9(1): 558-70. PubMed PMID: 32172672.
33. Alzamora MC, Paredes T, Caceres D, Webb CM, Valdez LM, La Rosa M. Severe COVID-19 during pregnancy and possible vertical transmission. *Am J Perinatol.* 2020. PubMed PMID: 32305046.
34. Yang Z, Liu Y. Vertical transmission of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2: a systematic review. *Am J Perinatol.* 2020. PubMed PMID: 32403141.
35. Song C, Wang Y, Li W, et al. Absence of 2019 novel coronavirus in semen and testes of COVID-19 patients. *Biol Reprod.* 2020; ioaa050. PubMed PMID: 32297920.
36. Paoli D, Pallotti F, Colangelo S, et al. Study of SARS-CoV-2 in semen and urine samples of a volunteer with positive naso-pharyngeal swab. *J Endocrinol Invest.* 2020; 1-4. PubMed PMID: 32329026.
37. Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia 618 outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020; 579(7798): 270-73. PubMed PMID: 32015507.
38. Prajapat M, Sarma P, Shekhar N, et al. Drug targets for corona virus: a systematic review. *Indian J Pharmacol.* 2020; 52(1): 56-65. PubMed PMID: 32201449.
39. Li X, Geng M, Peng Y, Meng L, Lu S. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *J Pharm Anal.* 2020; 10(2): 102-8. PubMed PMID: 32282863.
40. Hong W. Combating COVID-19 with chloroquine. *J Mol Cell Biol.* 2020; 12(4): 249-50. PubMed PMID: 32236561.
41. Morse JS, Lalonde T, Xu S, Liu WR. Learning from the past: possible urgent prevention and treatment options for severe acute respiratory infections caused by 2019-nCoV. *Chembiochem.* 2020; 21(5): 730-38. PubMed PMID: 32022370.
42. Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* 2020; 8(4): 420-22. PubMed PMID: 32085846.
43. Carsana L, Sonzogni A, Nasr A, et al. Pulmonary post-mortem findings in a large series of COVID-19 cases from Northern Italy. *medRxiv.* 2020. 2020.04.19.20054262.
44. Barton LM, Duval EJ, Stroberg E, Ghosh S, Mukhopadhyay S. COVID-19 autopsies, Oklahoma, USA. *Am J Clin Pathol.* 2020; 153(6): 725-33. PubMed PMID: 32275742.
45. Yao XH, Li TY, He ZC, et al. [A pathological report of three COVID-19 cases by minimal invasive autopsies]. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi.* 2020; 49(5): 411-17. PubMed PMID: 32172546.
46. Wichmann D, Sperhake JP, Lütgehetmann M, et al. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19. *Ann Intern Med.* 2020; M20-2003. PubMed PMID: 32374815.
47. Hanley B, Lucas SB, Youd E, et al. Autopsy in suspected COVID-19 cases. *J Clin Pathol.* 2020; 73: 239-42.
48. Su H, Yang M, Wan C, et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int.* 2020; 98(1): 219-27. PubMed PMID: 32327202.
49. Li G, Fan Y, Lai Y, et al. Coronavirus infections and immune responses. *J Med Virol.* 2020; 92(4): 424-32. PubMed PMID: 31981224.
50. Chen C, Zhang XR, Ju ZY, He WF. [Advances in the research of cytokine storm mechanism induced by Corona Virus Disease 2019 and the corresponding immunotherapies]. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi.* 2020; 36(0): E005. PubMed PMID: 32114747.
51. Astuti I, Ysrafil. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): an overview of viral structure and host response. *Diabetes Metab Syndr.* 2020; 14(4): 407-12. PMID: PMC7165108.
52. Kumar S, Nyodu R, Maurya VK, et al. Host immune response and immunobiology of human SARS-CoV-2 infection. *Coronavirus Disease 2019 (COVID-19).* 2020; 43-53. PMID: PMC7189399.
53. Nguyen A, David JK, Maden SK, et al. Human leukocyte antigen susceptibility map for SARS-CoV-2. *J Virol.* 2020; JVI.00510-20. PubMed PMID: 32303592.
54. Shi Y, Wang Y, Shao C, et al. COVID-19 infection: the perspectives on immune responses. Version 2. *Cell Death Differ.* 2020; 27(5): 1451-54. PubMed PMID: 32205856.
55. Ludvigsson JF. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr.* 2020; 109(6): 1088-95. PubMed PMID: 32202343.

56. Yuki K, Fujiogi M, Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: a review. *Clin Immunol.* 2020; 215: 108427. PubMed PMID: 32325252.
57. Vardhana SA, Wolchok JD. The many faces of the anti-COVID immune response. *J Exp Med.* 2020; 217(6): e20200678. PubMed PMID: 32353870.
58. Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'cytokine storm' in COVID-19. *J Infect.* 2020; 80(6): 607-13. PubMed PMID: 32283152.
59. Nikolich-Zugich J, Knox KS, Rios CT, et al. SARS-CoV-2 and COVID-19 in older adults: what we may expect regarding pathogenesis, immune responses, and outcomes. Version 2. *Geroscience.* 2020; 42(2): 505-14. PubMed PMID: 32274617.
60. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020; 395(10223): 497-506. PubMed PMID: 31986264.
61. Dolhnikoff M, Duarte-Neto AN, de Almeida Monteiro RA, et al. Pathological evidence of pulmonary thrombotic phenomena in severe COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020; 15: 10.1111/jth.14844. PMID: PMC7262093.
62. Soresina A, Moratto D, Chiarini M, et al. Two X-linked agammaglobulinemia patients develop pneumonia as COVID-19 manifestation but recover. *Pediatr Allergy Immunol.* 2020; 22. PubMed PMID: 32319118.
63. Matricardi PM, Dal Negro RW, Nisini R. The first, holistic immunological model of COVID-19: implications for prevention, diagnosis, and public health measures. *Pediatr Allergy Immunol.* 2020; 2. PubMed PMID: 32359201.
64. Zhao J, Yuan Q, Wang H, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis.* 2020: ciaa344. PubMed PMID: 32221519.
65. Long QX, Liu BZ, Deng HJ, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. *Nat Med.* 2020. PubMed PMID: 32350462.
66. Haveri A, Smura T, Kuivanen S, et al. Serological and molecular findings during SARS-CoV-2 infection: the first case study in Finland, January to February 2020. *Euro Surveill.* 2020; 25(11): 2000266. PubMed PMID: 32209163.
67. Xiang F, Wang X, He X, et al. Antibody detection and dynamic characteristics in patients with COVID-19. *Clin Infect Dis.* 2020: ciaa461. PubMed PMID: 32306047.
68. Guo L, Ren L, Yang S, et al. Profiling early humoral response to diagnose novel coronavirus disease (COVID-19). *Clin Infect Dis.* 2020: ciaa310. PubMed PMID: 32198501.
69. Kang YJ. South Korea's COVID-19 infection status: from the perspective of re-positive after viral clearance by negative testing. *Disaster Med Public Health Prep.* 2020; 22: 1-7. PubMed PMID: 32438941.
70. Lan L, Xu D, Ye G, et al. Positive RT-PCR test results in patients recovered from COVID-19. *JAMA.* 2020; 323(15): 1502-. PubMed PMID: 32105304.
71. Acharya B, Acharya A, Gautam S, et al. Advances in diagnosis of tuberculosis: an update into molecular diagnosis of Mycobacterium tuberculosis. *Mol Biol Rep.* 2020; 47(5): 4065-75. PubMed PMID: 32248381.

AUTOR CORRESPONDENTE

Iukary Takenami  0000-0001-5660-7766
iukary.takenami@univasf.edu.br



This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License.