

PAOLO RUGGERO ERRANTE

*Universidade Federal de São Paulo, UNIFESP,
São Paulo, SP, Brasil.*

VINICIUS SANTANA ROCHA

*Universidade Federal de São Paulo, UNIFESP,
São Paulo, SP, Brasil.*

GUILHERME SIMÕES PEDRO DOS SANTOS

*Universidade Federal de São Paulo, UNIFESP,
São Paulo, SP, Brasil.*

*Recebido em outubro de 2020.
Aprovado em dezembro de 2020.*

ALTERAÇÕES IMUNOLÓGICAS E SEU MANEJO NA INFECÇÃO PELO COVID-19

RESUMO

Introdução: A infecção pelo COVID-19 apresenta um curso clínico heterogêneo, e, na maioria dos casos pode ser assintomático ou causar sintomas leves. Complicações como a Síndrome da ativação de Macrófagos ou linfo-histiocitose hemofagocítica secundária e a Síndrome de tempestade de citocinas podem levar a Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo em alguns pacientes. **Método:** A revisão foi realizada por base de dados bibliográficos obtidos através da pesquisa em LILACS, MEDLINE e PubMed. **Resultados:** As alterações imunológicas na infecção pelo COVID-19 podem levar a um curso grave da doença. Os medicamentos para o controle das complicações imunológicas incluem a cloroquina, hidroxicloroquina, inibidores de quinases, inibidores de IL-1, inibidores de IL-6, agentes anti-TNF- α , corticosteroides, imunoglobulinas para uso intravenoso e colchicina. **Conclusão:** O reconhecimento precoce e o tratamento adequado das complicações imunológicas diminuem a morbidade e a mortalidade causados pelo COVID-19.

Palavras-Chave: síndrome da tempestade de citocinas; linfocitose hemofagocítica; síndrome de ativação de macrófagos, síndrome do desconforto respiratório agudo.

IMMUNOLOGICAL CHANGES AND THEIR MANAGEMENT IN COVID-19 INFECTION

ABSTRACT

Introduction: COVID-19 infection has a heterogeneous clinical course, and in most cases, it can be asymptomatic or cause mild symptoms. Complications such as Macrophage Activation Syndrome or Secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis and Cytokine Storm Syndrome can lead to Acute Respiratory Distress Syndrome in some patients. **Method:** The review was performed by bibliographic database obtained through the research in LILACS, MEDLINE and PubMed. **Results:** Immune changes in COVID-19 infection can lead to a severe course of disease. Drugs to control immunological complications include chloroquine, hydroxychloroquine, kinase inhibitors, IL-1 inhibitors, IL-6 inhibitors, anti-TNF- α agents, corticosteroids, immunoglobulins for intravenous use and colchicine. **Conclusion:** Early recognition and adequate treatment of immunological complications decrease the morbidity and mortality caused by COVID-19.

Keywords: covid-19; cytokine storm syndrome; hemophagocytic lymphohistiocytosis; macrophage activation syndrome, acute respiratory distress syndrome.

INTRODUÇÃO

A doença causada pelo Severe Acute Respiratory Syndrome Corona Virus 2 (SARS-CoV-2) ou COVID-19 é uma síndrome clínica que surgiu na província de WUHAN, China em dezembro de 2019, sendo considerada uma pandemia segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) em 11 de março de 2020 (VELAVAN, MEYER, 2020).

O COVID-19 é um betacoronavírus geneticamente semelhante ao coronavírus causador da Síndrome Respiratória Aguda (SARS-CoV), e coronavírus causador da Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV) (RABAAN et al., 2020).

Embora a infecção pelo COVID-19 possa ser assintomáticas ou causar o surgimento de sintomas leves na grande maioria dos casos, e ser menos letal que o MERS-CoV, ela pode progredir para um quadro de pneumonia intersticial e Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA) em 10 a 20% dos casos, especialmente em pessoas com idade avançada e/ou com comorbidades (VELAVAN, MEYER, 2020). Este subgrupo de pacientes apresenta altos níveis séricos de ferritina e de dímero-D de fibrina; disfunção hepática; tendência trombótica e para o desenvolvimento de Coagulação Intravascular Disseminada (CID), tempestade de citocinas e Síndrome da Ativação Macrofágica (MAS) ou linfo-histiocitose hemofagocítica secundária (SOY et al., 2020).

Patogênese da infecção pelo COVID-19

A infecção pelo COVID-19 é assintomática em 80% dos adultos e na maioria das crianças, mas 20% dos pacientes requerem internação em unidade de terapia intensiva (UTI). A taxa de mortalidade para pacientes internados em UTI é de 25%, sendo a maioria das mortes atribuídas a inflamação grave e complicações tromboembólicas (WEISS, MURDOCH, 2020).

Os sinais clínicos e laboratoriais associados a infecção pelo COVID-19 incluem febre, tosse seca, falta de ar, mialgia, fadiga, tendência para leucopenia e sinais radiológicos de pneumonia intersticial (HASSAN et al., 2020). Também se encontram presentes elevados níveis séricos de ferritina e dímero-D de fibrina de forma proporcional a gravidade da infecção; tendência a monocitose e linfopenia (WEISS, MURDOCH, 2020).

O COVID-19 se dissemina através da via aerógena quando uma pessoa infectada tosse ou espirra. Outras formas de contaminação incluem o contato pessoa-pessoa e contato de pessoas infectadas com objetos ou superfícies e uma pessoa susceptível, que leva as mãos a boca, nariz ou olhos (VELAVAN, MEYER, 2020).

A glicoproteína spike (S) do COVID-19 se liga ao receptor da enzima conversora de angiotensina-2 (ACE-2) na superfície de células humanas e utiliza a serina protease transmembrana TMPRSS2 para a entrada no interior da célula hospedeira. A expressão do receptor ACE-2 é maior na superfície das células epiteliais alveolares tipo II, células cardíacas, renais, intestinais e endoteliais, consistente com os órgãos-alvo envolvidos e o quadro clínico na infecção pelo COVID-19 (CHEN, LIU, GUO, 2020).

Após ligação da glicoproteína spike ao receptor ACE-2, o vírus entra no citoplasma da célula hospedeira, onde libera o seu genoma e se replica, resultando na formação de novas partículas virais. A seguir a célula se desintegra e o vírus se espalha para infectar novas células do hospedeiro (CHEN, LIU, GUO, 2020).

Características laboratoriais na infecção pelo COVID-19

A contagem total de leucócitos e neutrófilos e a razão neutrófilos/linfócitos (NLR) estão aumentados nos casos graves de infecção pelo COVID-19; e a NLR pode ser utilizada como parâmetro de acompanhamento laboratorial em pacientes com infecção pelo COVID-19 (LI, et al., 2020a; ZHANG, et al., 2020a).

A linfopenia é um sinal precoce, precedendo problemas pulmonares e tende a se normalizar conforme a melhora clínica dos pacientes. Em alguns pacientes infectados pelo COVID-19 o número absoluto de linfócitos TCD4, TCD8 e células NK estão muito abaixo do esperado em pacientes com a doença grave em curso (FATHI, REZAI, 2020).

Embora esteja presente uma linfopenia, os linfócitos TCD4 e TCD8 expressam na sua superfície grandes quantidades de HLA-DR4 e CD38, mostrando um estado de hiperatividade, e os linfócitos TCD8 expressam altas concentrações de grânulos citotóxicos (perforinas e granulinas). A linfopenia de células T é evidente em pacientes com sintomas leves, atingindo déficits extremos naqueles com doença grave (MORATTO et al., 2020a). A contagem de linfócitos TCD8 retorna aos valores normais após 2 a 3 meses, embora o número de linfócitos TCD4 de memória possa levar quase um ano para se normalizar (TERPOS et al., 2020).

Em pacientes acometidos pelo COVID-19 é observada a atrofia de órgãos linfóides secundários como linfonodos e baço, acompanhado da diminuição do número de linfócitos TCD4 e TCD8 nos folículos linfóides. Necrose associada aos linfonodos, degeneração de células esplênicas, necrose hemorrágica focal, proliferação focal de macrófagos e apoptose de macrófagos no baço também são descritos na infecção pelo COVID-19 (XU et al., 2020a).

O número de monócitos circulantes e macrófagos residentes nos tecidos inflamados se encontram aumentados, e os níveis plasmáticos de interleucina-1 (IL-1), interleucina-6 (IL-6), interleucina-8 (IL-8) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) se encontram elevados (WAN et al., 2020).

Os níveis plasmáticos de IL-6, IL-8 e TNF- α , e em menor extensão IL-1 β , estão elevados no momento da hospitalização e suas concentrações se correlacionavam com o desfecho da doença e mortalidade, mesmo após correção para idade, etnia, raça e comorbidades, sendo utilizado como parâmetro para identificar pacientes com risco de doença grave (DEL VALLE et al., 2020).

A maioria das células inflamatórias que infiltram os pulmões são monócitos e macrófagos, e os achados histopatológicos demonstram a presença de macrófagos e células gigantes multinucleadas associadas a lesão alveolar difusa, acompanhada de infiltração linfocitária escassa (XU et al., 2020a).

Em pacientes com COVID-19, níveis elevados e persistentes de dímero-D de fibrina conferem um mau prognóstico. O desenvolvimento do CID é caracterizado pelo prolongamento do tempo de protrombina e tempo de tromboplastina parcial ativada, presença de produtos de degradação da fibrina e trombocitopenia. A tendência trombótica em pacientes com COVID-19 também está associada a ativação e/ou dano das células endoteliais pela ligação do vírus ao receptor ACE-2 (DEL VALLE et al., 2020; ZHANG et al., 2020b).

Elevados níveis plasmáticos de imunoglobulinas podem levar a uma maior viscosidade do sangue; onde os pacientes necessitam do uso de ventilação mecânica e intervenções vasculares; e o cateterismo venoso central pode induzir mais dano endotelial em pacientes graves ou criticamente enfermos. Níveis elevados de anticorpos anticardiolipina foram descritos em alguns pacientes (LIN et al., 2020; ZHANG et al., 2020b).

A combinação de todos esses fatores pode levar a trombose venosa profunda ou tromboembolismo pulmonar. Em pacientes infectados pelo COVID-19 a profilaxia precoce e prolongada com heparina de baixo peso molecular pode ser necessário (ZHANG et al., 2020b). Alterações isquêmicas nos dedos das mãos e dos pés que imitam vasculite foram relatadas em pacientes com infecção grave pelo COVID-19 (LIN et al., 2020).

Interação entre o sistema imune e os vírus

Macrófagos, células dendríticas e neutrófilos expressam uma variedade de receptores de reconhecimento padrão (RRPs) que detectam padrões moleculares associados

a patógenos (PAMPs) expressos por diferentes agentes infecciosos (BALNDER, BARBET, 2018).

Os receptores semelhantes ao Toll (TLRs) são RRs ligados a superfície da membrana plasmática que reconhecem PAMPs no espaço extracelular, e endossomos no meio intracelular. O processo de sinalização leva a expressão de fatores de transcrição indutores de citocinas pró-inflamatórias, como o NF- κ B, e a ativação de fatores reguladores do interferon que medeiam a resposta antiviral dependente do interferon tipo I (MUKHERJEE et al., 2019).

O segundo conjunto de patógenos sensores de reconhecimento estão presentes no citosol e incluem a família de proteínas de repetição ricas em leucina como o domínio de ligação de nucleotídeos (nucleotide-binding domain leucine-rich repeat/NLRs) NLRP1, NLRP3, NLRP7 e NLRC4, a proteína ausente no melanoma 2 (protein absent in melanoma 2/AIM2) e pirina. Esses sensores são essenciais para a detecção de padrões moleculares associados ao perigo endógeno (damage-associated molecular patterns/DAMPs) expressos dentro da célula (PATEL, 2018). Os DAMPs ativam NLRs, desencadeando a formação de complexos citoplasmáticos multiproteínas chamados inflamassomas, que convertem a pró caspase-1 em caspase-1, e a pró IL-1 β em IL-1 β (PATEL, 2018).

Os PAMPs virais consistem em ácidos nucleicos, onde o RNA viral se liga ao TLR3 e TLR7 endossômicos, e receptores citosólicos como do tipo RIG-I (RLRs). A família RLR possui três membros, o gene I induzido pelo ácido retinóico (retinoic acid-induced gene I/RIG-I), gene da proteína 5 associada a diferenciação de melanoma (melanoma differentiation-associated protein 5/MDA5), e RNA helicase LGP2 (Laboratory of Genetics and Physiology 2/LGP2) (SANCHEZ DAVID et al., 2019).

O RIG-I e MDA5 possuem dois domínios de ativação e recrutamento da caspase N terminal (N terminal caspase activation and recruitment domains/CARDs). Após a ligação do RNA com RLR, o CARD interage com a proteína adaptadora mitocondrial sinal antiviral (mitochondrial adaptor antiviral signal/MAVS), levando a ativação de genes que codificam interferons do tipo I (IFNs tipo I), importantes na coordenação das reações imunes as infecções virais (PARK, IWASAKI, 2020).

Em condições normais, as células infectadas por vírus são destruídas por células NK que fazem parte da imunidade inata e linfócitos TCD8 que fazem parte da imunidade adaptativa, respectivamente. O sistema imune adaptativo reconhece antígenos virais via células apresentadoras de antígenos que apresentam antígenos endógenos aos linfócitos TCD8 no contexto das moléculas do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) classe I (SHAH et al., 2020).

Defeitos na atividade citolítica dos linfócitos podem levar a incapacidade das células NK e TCD8 em lisar células apresentadoras de antígeno ativadas e infectadas, resultando em interações prolongadas e exageradas entre as células da imunidade inata e adaptativa. Neste caso citocinas como IL-1, IL-6, IL-18, IL-33, TNF- α e interferon- γ (IFN- γ) são secretados de forma irrestrita pelo aumento da atividade dos macrófagos e ativação do sistema imune, levando a tempestade de citocinas, trombose, SDRA e falência múltipla de órgãos (AL-SAMKARI, BERLINER, 2018; MEHTA et al., 2020).

Tempestade de citocinas

A tempestade de citocinas é um termo genérico utilizado para indicar diferentes respostas imunes hiperinflamatórias que incluem a Síndrome de liberação de citocinas, sepse por bactérias gram negativas, Síndrome de Ativação de Macrófagos ou Linfo-Histiocitose Hemofagocítica Secundária, câncer e infecções virais (BEHRENS, KORETZKY, 2017).

Entre os pacientes inicialmente relatados em Wuhan com COVID-19, a ocorrência de tempestade de citocinas e SDR foi acompanhada por altos níveis séricos de citocinas pró-inflamatórias e ferritina (BUSZKO et al., 2020). Elevados níveis de IL-6, IFN- α ,

e das quimiocinas CCL5, CXCL8 e CXCL10 foram detectados em pacientes com infecções graves por SARS-CoV ou MERS-CoV em comparação com aqueles que apresentavam infecções mais brandas (MIN et al., 2016).

Em comparação com controles saudáveis, níveis plasmáticos mais elevados de IL-1 β , IL-1 α , IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, fator de crescimento de fibroblastos (FGF), fator estimulador de colônia de granulócitos (GCSF), fator estimulador de colônia de granulócitos monócitos (GM-CSF), interferon gama (IFN- γ), proteína 10 induzível pelo IFN- γ , proteína quimioatraente de monócitos (MCP), proteína inflamatória de macrófagos-1 α (MIP-1 α), proteína inflamatória de macrófagos-1 β (MIP-1 β), fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), TNF- α , e fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) foram observados em pacientes com COVID-19 (HUANG, WANG, LI, 2020).

Também foi verificado um aumento do número de células Th17 que podem ter sofrido diferenciação a partir de células Th0 pela estimulação por IL-6, IL-21 e IL-23, exacerbando a tempestade de citocinas causada pelo COVID-19 (WU, YANG, 2020).

Um padrão recorrente na infecção pelo COVID-19 em adultos é a presença de IL-12 e IL-1 β ; baixos níveis de Fas solúvel (sFasL), CD62L solúvel (sCD62L), aumentados de CD25 solúvel (sCD25) e de CXCL9 (MORATTO et al., 2020b).

As concentrações plasmáticas de biomarcadores solúveis de ativação de células endoteliais (ICAM-1 e VCAM-1) e de choque séptico (proteína de ligação de lipopolissacarídeo/LBP) e receptor de IL-33 solúvel (sIL-33R) se encontram elevados em pacientes com doença grave que morreram. Durante o curso da doença, os níveis plasmáticos de IL-6 não se alteram significativamente, enquanto os de IL-33R solúvel (sIL-33R) e CXCL10 diminuem em pacientes que se recuperaram da infecção, mas permanecem persistentemente elevados naqueles que sucumbiram ao COVID-19 (BUSZKO et al., 2020).

Em pacientes com COVID-19, elevados níveis plasmáticos de IL-1 e IL-6 estão associados a lesão miocárdica, hemorragia renal, atrofia esplênica, necrose ganglionar mediastínica, edema cerebral, hipotensão, choque e falência múltipla de órgãos (LI et al., 2020c). As alterações pulmonares em pacientes com COVID-19 incluem edema pulmonar, lesão alveolar difusa com presença de exsudatos fibrinoso, hiperplasia de pneumócitos do tipo II, presença de macrófagos nos espaços alveolares e infiltrado inflamatório mononuclear intersticial. Na microscopia eletrônica são visualizadas partículas virais no citoplasma de células epiteliais brônquicas e alveolares (XU et al., 2020a).

Embora o teste de RT-PCR possa ser negativo a partir de material obtido de esfregaços de garganta, inclusões virais do COVI-19 podem ser detectadas nos pulmões. Na análise imunohistoquímica de material obtido a partir de biópsia pulmonar são visualizados macrófagos CD68+, linfócitos B CD20+ e linfócitos TCD8+ nos alvéolos (YAO et al., 2020).

Síndrome de Ativação de Macrófagos

A Síndrome da Ativação de Macrófagos ou Síndrome Linfo-Histiocitose Hemofagocítica Secundária é uma enfermidade caracterizada por uma resposta inflamatória sistêmica causada pela ativação e proliferação exacerbada de linfócitos, que ativam macrófagos e histiócitos; estes fagocitam células hematológicas e produzem IL-1, IL-6 e TNF- α (OTSUKA, SEINO, 2020).

A Síndrome da Ativação de Macrófagos pode ser primária (genética) ou secundária (adquirida), sendo a forma adquirida associada a imunodeficiências, doenças reumáticas crônicas e infecções. As infecções mais comuns associadas incluem vírus da família hespersviridae, vírus Epstein-Barr, parvovírus B19, citomegalovírus (CMV), vírus das hepatites A, B e C, vírus da imunodeficiência humana (HIV) e COVID-19 (CRAYNE et al., 2019).

Pacientes com esta síndrome apresentam febre, calafrios, sudorese, hepatoesplenomegalia, linfadenopatia, alterações neurológicas, pancitopenia por supressão da hematopoiese e hemofagocitose, elevação das enzimas hepáticas,

hipertrigliceridemia, púrpura e sangramentos. A hipoferritinemia é uma característica laboratorial marcante, acompanhada de hipofibrinogenemia por hipersecreção de ferritina e ativador do fibrinogênio (CRAYNE et al., 2019).

Em pacientes com COVID-19 as características clínicas e laboratoriais se assemelham a Síndrome da Ativação de Macrófagos na forma de febre sustentada, níveis séricos elevados de ferritina e triglicerídeos, pancitopenia, coagulopatia consumptiva fibrinolítica, disfunção hepática, esplenomegalia, ausência de atividade citolítica das células NK, hemofagocitose, elevados níveis plasmáticos de sCD25, sCD163, IL-2, IL-7, TNF- α e G-CSF (OTSUKA, SEINO, 2020).

Estudos a partir de células obtidas de lavado broncoalveolar revelam um influxo substancial de macrófagos derivados de monócitos periféricos para os pulmões, associado a uma redução proporcional na frequência de macrófagos alveolares, achados correlacionados positivamente com a gravidade da doença e produção tardia de IFN do tipo I e III (BOST et al., 2020; LIAO et al., 2020). Os baixos níveis de interferons do tipo I são o resultado da ação das proteínas ORF6, ORF8 e do nucleocapsídeo do COVID-19 (LI et al., 2020b).

Os macrófagos recém recrutados para o pulmão expressaram transcrito de RNA mensageiro para as quimiocinas CCL2, CCL7 e CCL8, e, com o aumento da gravidade da doença, CXCL10 e CCL3. O transcrito de RNA mensageiro para IL-6 e IL-8 encontra-se aumentado em monócitos obtidos por punção de veias periféricas (LIAO et al., 2020).

Dessa forma, a tempestade de citocinas e o estado inflamatório exacerbado estão associadas a incapacidade de destruição das células-alvo infectadas por vírus e estimulação persistente de células T. A depuração viral prejudicada na infecção por coronavírus humano foi descrita na infecção pelo MERS-CoV, capaz de produzir vesículas com membranas duplas sem RRs e da capacidade de se replicar no interior dessas vesículas, levando a diminuição da resposta imune e depuração viral (OUDSHOORN et al., 2017).

Em alguns pacientes com COVID-19 o teste de RT-PCR é negativo, mas a presença de corpúsculos de inclusão viral em células alveolares pulmonares e macrófagos por pelo menos duas semanas suportam a teoria de eliminação viral prejudicada (XU et al., 2020a).

Outros fatores que contribuem para a inflamação pulmonar são a hemoglobinopatia, hipóxia e sobrecarga de ferro pela interação do COVID-19 com a hemoglobina através dos receptores CD147 e CD26 na superfície das hemácias e efeito mimético da hepcidina (proteína viral) que induz o bloqueio da ferroportina. Isto leva a diminuição da hemoglobina circulante; liberação da heme; hipoxemia e hipóxia sistêmica; redução da geração de óxido nítrico; ativação da cascata de coagulação; ferroptose por estresse oxidativo, lipoperoxidação, degeneração mitocondrial e apoptose. Estes eventos agravam o edema pulmonar pela vasoconstrição arterial e modificação da barreira alveolar capilar, anemia sideroblástica, lesão endotelial, síndrome vasoespástica e tromboembolismo arteriovenoso (CAVEZZI TROIANI, CORRAO, 2020).

Armadilhas extracelulares de neutrófilos

Os neutrófilos são células fagocíticas do sistema imune inato capazes de realizar a formação de armadilhas extracelulares de neutrófilos (NETs), compostos de cromatina nuclear associada a histonas e proteínas antimicrobianas granulares. A principal função dos NETs é capturar e destruir microrganismos, impedir a disseminação e facilitar a concentração de fatores antimicrobianos no local da infecção. O processo de geração de NETs é denominado NETose (BARNES et al., 2020).

Os NETs induzidos por vírus podem ser ativados de forma descontrolada, levando a uma resposta sistêmica com a geração de complexos imunes, citocinas, quimiocinas e inflamação. A NETose está intimamente ligada a resposta inflamatória também em doenças

pulmonares, contribuindo para a pneumonia intersticial e trombose na infecção pelo COVID-19 (MIDDLETON et al., 2020).

Anticorpos

Anticorpos contra a glicoproteína S (IgG anti-S) podem atuar como promotores do acúmulo de monócitos/macrófagos no pulmão, uma vez que a glicoproteína S pode sofrer uma mudança conformacional que favorece a entrada do vírus nas células hospedeiras através da região Fc da IgG (GOLONKA et al., 2020).

Altos títulos de anticorpos não se correlacionaram com a duração da doença, mas é possível que sinergize com outras características da resposta imune como ativação de linfócitos T e geração da memória imune. Não está claro se os anticorpos neutralizantes persistem em indivíduos convalescentes ou se protegem após nova exposição ao COVID-19. Pacientes assintomáticos apresentam uma resposta imune mais fraca, com níveis mais baixos de anticorpos IgG na fase de convalescença (LONG et al., 2020).

Anticorpos IgG contra o nucleocapsídeo (N) e a glicoproteína S do COVID-19 podem ser detectados após o início dos sintomas clínicos em pacientes internados na unidade de terapia intensiva (UTI). Foram descritos altos níveis séricos de anticorpos IgG anti-S em pacientes que saíram da UTI, ao passo que altos níveis de anticorpos IgG anti-N foram encontrados em pacientes internados na UTI (SUN et al., 2020).

O Sistema Complemento, de coagulação e das cininas na infecção pelo COVID-19

A interação entre o COVID-19 e o sistema Complemento, coagulação e das cininas são relevantes no curso da infecção. O sistema calicreína-cinina desempenha um importante papel no edema observado nos pulmões de pacientes com COVID-19. Existe uma regulação positiva da produção de IL-6 em pacientes com a forma grave da doença via IL-1 β e receptor para IL-1 (IL-1R). Após a ligação do COVID-19 aos RRRs, a pró-IL-1 β é convertida em IL-1 β pelo inflamassoma e estimula a produção de IL-6 e IL-18, gerando uma alça inflamatória e o recrutamento de leucócitos polimorfonucleares (VECCHIÉ et al., 2020).

A IL-1 α produzida durante o dano tecidual contribui com a alça inflamatória através do IL-1R, induzindo mais síntese de IL-1 β . Reduções substanciais dos níveis de IL-7 contribuem para a linfopenia observada na forma grave da doença (LATERRE et al., 2020).

Uma vez que esses fatores suprimem a inflamação mediada pela calicreína, ocorre uma estimulação positiva e coordenada do sistema calicreína-cinina a partir de aumento dos níveis plasmáticos de IL-1, IL-6 e ativação do Sistema Complemento. Os cininogênios gerados pela calicreína produzem bradicinina (BK) ou Lys-BK, que podem ser metabolizados por carboxipeptidases teciduais, produzindo des-Arg-BK (DABK) que se liga aos receptores de bradicinina 1 (B1Rs), aumentando a permeabilidade vascular que causa edema local (XU et al., 2020b).

O DABK é inativado pelo ACE-2, e como a ACE-2 é clivado pela metaloproteinase 17 (ADAM17) levando a liberação do seu domínio extracelular pela interação do COVID-19 e ACE-2, ela não se encontra presente para neutralizar os efeitos a jusante do DABK, levando a diminuição da inativação de DABK, infiltração local de neutrófilos, aumento da permeabilidade vascular capilar, edema pulmonar e manifestação precoce da SDRA (XU et al., 2020b).

A IL-1 e a inflamação estimulam o aumento da expressão de receptores de bradicinina 1 (B1R), regulando positivamente a expressão destes receptores no pulmão causando edema. O extravasamento de plasma para o espaço alveolar causa ativação do sistema calicreína-cinina, e a produção de bradicinina causa edema persistente pela ligação da bradicinina ao receptor de bradicinina 2 (B2R) (LATERRE et al., 2020; VECCHIÉ et al., 2020; XU et al., 2020b). Como existe uma interação entre o sistema das cininas,

sistema Complemento e Sistema de coagulação, pode ocorrer a ativação do fator XII de coagulação levando a produção de trombina e dímeros-D de fibrina, surgimento de eventos trombóticos e CID em casos de infecção grave pelo COVID-19 (MEINI et al., 2020)

A ativação do sistema Complemento pela via das lectinas através da ligação de proteínas do nucleocapsídeo do covid-19 com o MASP-2 leva a deposição do complexo de ataque a membrana na microvasculatura pulmonar e cutânea causando microangiopatia trombótica (RAMBALDI et al., 2020).

Gestão das complicações durante a infecção pelo COVID-19

Atualmente, não há nenhum agente antiviral ou vacina disponível para o COVID-19 e o tratamento das complicações imunológicas utilizando imunossupressores e imunomoduladores é essencial. Existem muitos fármacos que são utilizados no tratamento de pacientes com COVID-19 como a cloroquina, hidroxicloroquina, corticosteróides, inibidores de quinases, inibidores de IFNs do tipo I, inibidores da interleucina-1, inibidores da interleucina-6, inibidores de TNF- α , imunoglobulinas para uso intravenoso e colchicina. Por outro lado, anti-inflamatórios não esteróides como o ibuprofeno não são recomendados no tratamento da infecção pelo COVID-19 por exacerbarem os sintomas causados pela infecção.

Cloroquinae hidroxicloroquina

A cloroquina e hidroxicloroquina são agentes antimaláricos utilizados no tratamento de doenças autoimunes em função de seus efeitos imunomoduladores, e apresentam atividade antiviral contra o vírus da dengue, Ebola, SARS e H5N1. Recentemente, eles foram descritos como úteis contra o COVID-19 e foram incluídos nas diretrizes de países como a China e EUA, embora não sejam recomendados pela Organização Mundial de Saúde (OMS) (GAO, HU, 2020).

A cloroquina e hidroxicloroquina se acumulam nos lisossomos e aumentam o pH fagolisossomal, interferindo na liberação do vírus do interior da célula hospedeira. Além disso, esses dois agentes podem interferem com os receptores ACE-2, uma vez que eles podem reduzir a glicosilação dos receptores ACE-2, impedindo a ligação do COVID-19 as células hospedeiras (VINCENT et al., 2005).

Outro mecanismo de interferência da cloroquina e hidroxicloroquina sobre o COVID-19 consiste na ligação aos gangliosídeos de superfície celular, importantes para a ligação da glicoproteína S do COVID-19 (FANTINI et al., 2020), além de inibirem a produção de IL-6, importante da patogênese da SDRA (SOY et al., 2020).

Contudo, o tratamento profilático com a cloroquina e hidroxicloroquina não previne a infecção pelo COVID-19; portanto, não é recomendado seu uso profilático.

Corticosteróides

O tratamento com corticosteroide sistêmico é controverso na SDRA grave; e seu uso é não recomendado para pacientes com COVID-19, com base em dados obtidos a partir de pacientes com H1N1, SARS-CoV e MERS-CoV (SARZI-PUTTINI et al., 2020). Diretrizes Internacionais recomendam o uso de doses moderadas de corticosteróides por um curto período quando os parâmetros hemodinâmicos não melhoram após a reposição de fluidos e suporte vasopressor (STEBBING et al., 2020). O tratamento com corticosteroides sistêmicos durante a infecção pelo COVID-19 é limitado a pacientes com complicações relacionadas a tempestade de citocinas, SDRA, lesão cardíaca aguda, insuficiência renal e elevados níveis plasmáticos de dímeros-D de fibrina (SARZI-PUTTINI et al., 2020).

Uma diretriz da OMS de 13 de março de 2020 não recomenda o tratamento sistêmico rotineiro com corticosteróides para pacientes com COVID-19 (WANG et al., 2020), mas o uso de metilprednisolona na dose de 40 mg uma vez ao dia por 4-5 dias, além do tratamento

com tocilizumabe (anticorpo anti-receptor de IL-6 humanizado), pode ser útil durante a tempestade de citocinas, além de evitar o efeito rebote após uso do tocilizumabe (SOY et al., 2020).

Inibidores de quinases

O ibrutinibe é um inibidor da tirosina quinase de Bruton (BTK) de primeira geração, e o acalabrutinibe é um inibidor da BTK de segunda geração, capazes de bloquear a sinalização via receptor de células B, sendo utilizado no tratamento da leucemia de células B e doença do enxerto versus hospedeiro (CHARALAMBOUS, SCHAWARZBICH, WITZENS-HARING, 2018; KHAN, O'BRIEN, 2019). A supressão de macrófagos é um efeito colateral da inibição da BTK, por inibição da ativação do inflamassoma e do NF- κ B, duas vias utilizadas durante a tempestade de citocinas na infecção grave pelo COVID-19. O tratamento com ibrutinibe melhora a oxigenação tecidual, diminui a síntese de IL-6 e a inflamação, e aumenta o número de linfócitos no sangue periférico (ROSCHEWSKI et al., 2020).

Atualmente, três inibidores de BTK, acalabrutinibe, zanubrutinibe e ibrutinibe estão sendo utilizados em ensaios clínicos para o tratamento da COVID-19 grave (CHONG et al., 2020). O baricitinibe é um inibidor seletivo da via Janus Kinase (JAK), exercendo seus efeitos sobre as enzimas JAK1 e JAK2, reduzindo a produção de citocinas e inflamação (MOGUL, CORSI, MCAULIFFE, 2019). Além disso, apresenta efeitos antivirais por sua afinidade ao complexo de proteína relacionado ao adaptador 2 (AP2) e quinase-1 associada ao adaptador (AAK1), reduzindo a endocitose do COVID-19. O baricitinibe na dose de 2-4 mg/dia combinado com fármaco antiviral pode ser utilizado no tratamento de infecções graves pelo COVID-19 (CANTINI et al., 2020).

Contudo, a inibição da produção de IFN pelo bloqueio da via JAK pode causar comprometimento da imunidade antiviral, aumento da susceptibilidade a infecções oportunistas e diverticulite (JAMILLOUX et al., 2019).

Inibidores de IFNs do tipo I

A replicação in vitro do SARS-CoV é suprimida pelo tratamento com IFN alfacon-1 (IFN- α sintético recombinante do tipo I utilizado para o tratamento de leucemia de células pilosas, melanoma maligno e sarcoma de Kaposi relacionado a AIDS) (WARD et al., 2005).

O tratamento com IFN- α 2b nebulizador e um antiviral (arbidol) se mostrou eficiente na depuração do COVID-19 do trato respiratório superior de pacientes infectados, além de reduzir os níveis séricos de IL-6 e proteína C reativa (PCR) (ZHOU et al., 2020).

Inibidores da interleucina-1

A IL-1 é uma citocina que desempenha um papel importante na tempestade de citocinas e linfo-histiocitose hemofagocítica secundária. O anakinra é um antagonista do IL-1R recombinante (rHIL-1Ra) que bloqueia a ligação da IL-1 α e IL-1 β ao IL-1R, inibindo os efeitos da IL-1. A dose recomendada para adultos varia de 100 a 200 mg/dia a 100 mg três vezes por semana; e a dose pediátrica é de 1 mg/kg/dia (ELOSEILY et al., 2020). A utilização de altas doses de anakinra em pacientes com COVID-19 com SDRA sob ventilação não invasiva fora da UTI demonstrou melhora do quadro clínico em 72% dos pacientes (CAVALLI et al., 2020).

O canacinumabe é um anticorpo monoclonal IgG1/ κ anti-IL-1 β humanizado. Após injeção subcutânea na dose de 150 mg, a máxima concentração plasmática é atingida em sete dias. O intervalo de cada dose é a cada dois meses. Acredita-se que seu uso em

pacientes com COVID-19 pode atenuar a lesão e disfunção miocárdica e a insuficiência respiratória progressiva associada a inflamação pulmonar (SHENG et al., 2020).

O riloncept é um receptor de IL-1 solúvel recombinante. A dose recomendada é de 2,2 mg/kg e dose máxima de 160 mg, e a dose de manutenção corresponde à metade da dose de ataque semanalmente (VARAN et al., 2020). Até o momento nenhum estudo utilizando o riloncept e o canacinumabe foi realizado em pacientes com COVID-19.

Inibidores da interleucina-6

O tocilizumabe (TCZ) é um anticorpo monoclonal humanizado anti-receptor de IL-6, utilizado no tratamento de doenças autoimunes e na tempestade de citocinas induzido pelo tratamento com o receptor de antígeno quimérico de células T [Chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy/CAR-T] (HOILAND et al., 2020).

O tratamento com TCZ em pacientes com infecção grave pelo COVID-19 apresentando tempestade de citocinas e SDRA levou a remissão da febre, hipoxemia, diminuição dos níveis séricos da PCR e achados da Tomografia Computadorizada do pulmão (HOILAND et al., 2020). Para o tratamento da tempestade de citocinas a dose recomendada de TCZ é de 8 mg/kg IV dose única ou dividida em duas doses em intervalos de 12-24 horas (dose máxima de 800 mg). O tratamento com TCZ aumenta a susceptibilidade para infecções bacterianas, hepatotoxicidade, hipertrigliceridemia e diverticulite (SHEPPARD et al., 2017).

Inibidores de TNF- α

Os inibidores de TNF- α são normalmente utilizados no tratamento de doenças autoimunes. Os níveis plasmáticos de TNF- α são elevados em pacientes com COVID-19, estando positivamente correlacionada com a gravidade da doença. A ulinastatina, um inibidor da serina protease com propriedades anti-inflamatórias (incluindo a inibição da síntese de IL-6) foi recomendada em pacientes com lesão pulmonar exacerbada (ZHAO, 2020).

Imunoglobulinas para uso intravenoso (IVIG)

As imunoglobulinas para uso intravenoso (IVIG) são uma combinação de proteína plasmática humana com um teor de imunoglobulina G (IgG) humana de pelo menos 98%, contendo aproximadamente 69% de IgG1, 26% de IgG2, 3% de IgG3 e 2% de IgG4 a partir do plasma de mil ou mais doadores de sangue saudáveis. As IVIG são utilizadas em pacientes com deficiências imunológicas para o tratamento de doenças infecciosas, oncológicas e doenças autoimunes (SÁNCHEZ-RAMÓN et al., 2019).

A partir de relato de seu uso em pacientes com SARS-CoV e MERS-CoV foi sugerido o uso de altas doses de IVIG (0,3-0,5 g/kg) em pacientes com infecção grave pelo COVID-19 durante a fase inicial da doença. Deve-se tomar atenção para a terapia anticoagulante e a hidratação pelo aumento da tendência a trombose durante o tratamento com IVIG em pacientes com COVID-19 (CAO et al., 2020).

Colchicina

A colchicina é um agente anti-inflamatório e imunomodulador, sendo sugerido seu uso no tratamento de complicações decorrentes da infecção pelo COVID-19 pela sua capacidade de inibir a produção de IL-1 (FERRO et al., 2020). Pacientes com COVID-19 tratados com colchicina apresentaram melhora clínica (DEFTEREOS et al., 2020), aumento da taxa de sobrevivência e menor risco de morte (SCARSI et al., 2020).

Outros tratamentos

Outros medicamentos e intervenções também foram propostos para o tratamento de COVID-19 e suas complicações, como a heparina de baixo peso molecular ou heparina não fracionada na profilaxia do tromboembolismo venoso em pacientes com COVID-19 hospitalizados (MARIETTA et al., 2020).

Para a prevenção e tratamento da tempestade de citocinas e risco de fibrose pulmonar após pneumonia pelo COVID-19, foi proposto o tratamento com células tronco mesenquimais (YEN et al., 2020). No entanto, atualmente, não existem abordagens aprovadas para a prevenção e/ou tratamento de pacientes com COVID-19.

A transfusão de plasma imune, através da experiência pela infecção pelo SARS-CoV mostrou que este tratamento pode funcionar quando administrado em pacientes apropriados (ZHANG et al., 2005). Contudo, baseado na experiência de infecções causadas pelo SARS-CoV e MERS-CoV, existe aumento do risco de surgimento de doença mediada por anticorpos após a transfusão de plasma imune (DE ALWIS, et al., 2020).

Considerações

Embora as infecções pelo COVID-19 possam ser assintomáticas ou causar sintomas leves, complicações imunológicas, MAS e tempestade de citocinas podem ocorrer. Uma vez que o tratamento antiviral isolado não é suficiente, ele deve ser combinado com tratamento adequado para o controle das reações imunológicas exacerbadas. O reconhecimento precoce e o tratamento adequado de MAS e tempestade de citocinas diminui a morbidade e mortalidade na infecção pelo COVID-19.

REFERÊNCIAS

- AL-SAMKARI, H.; BERLINER, N. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Annu Rev Pathol.* v.13, p.27-49, 2018.
- BARNES, B.J.; et al. Targeting potential drivers of COVID-19: neutrophil extracellular traps. *J Exp Med.* v.217, n.6, p.e20200652, 2020.
- BEHRENS, E.M.; KORETZKY, G.A. Cytokine Storm Syndrome: looking toward the precision medicine Era. *Arthritis Rheumatol.* v.69, n.6, p.1135-1143, 2017.
- BLANDER, J.M.; BARBET, G. Exploiting vita-PAMPs in vaccines. *Curr Opin Pharmacol.* v.41, p.128-136, 2018.
- BOST, P.; et al. Host-viral infection maps reveal signatures of severe COVID-19 patients. *Cell.* v.181, n.7, p.1475-1488, 2020.
- BUSZKO, M.; et al. The dynamic changes in cytokine responses in COVID-19: a snapshot of the current state of knowledge. *Nat Immunol.* v.21, n.10, p.1146-1151, 2020.
- CANTINI, F.; et al. Baricitinib therapy in COVID-19: A pilot study on safety and clinical impact. *J Infect.* v.81, n.2, p.318-356, 2020.
- CAO, W.; et al., High-dose intravenous immunoglobulin as a therapeutic option for deteriorating patients with coronavirus disease. *Open Forum Infect Dis.* v.7, n.3, p.1-6, 2020.
- CAVALLI, G.; et al. Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: a retrospective study. *Lancet Rheumatol.* v.2, n.6, p.e325-e331, 2020.
- CAVEZZI, A.; TROIANI, E.; CORRAO, S. COVID-19: hemoglobin, iron, and hypoxia beyond inflammation. A narrative review. *Clin Pract.* v.10, n.2, p.1-7, 2020.

- CHARALAMBOUS, A.; SCHARZBICH, M.A.; WITZENS-HARING, M. Ibrutinib. *Results Cancer Res.* v.212, p.133-168, 2018.
- CHEN, Y.; LIU, Q.; GUO, D. Emerging coronaviruses: genome structure, replication, and pathogenesis. *J Med Virol.* v.92, n.4, p.418-423, 2020.
- CHONG, E.A.; et al. BTK inhibitors in cancer patients with COVID-19: “The winner will be the one who controls that chaos” (Napoleon Bonaparte). *Clin Cancer Res.* v.26, n.14, p.3514-3516, 2020.
- CRAYNE, C.B.; et al. The immunology of Macrophage Activation Syndrome. *Front Immunol.* v.10, n.119, p.1-11, 2019.
- DE ALWIS, R.; et al. Impact of immune enhancement on COVID-19 polyclonal hyperimmune globulin therapy and vaccine development. *EBioMedicine.* v.55, p.1-7, 2020.
- DEFTEREOS, S.G.; et al., Effect of colchicine vs standard care on cardiac and inflammatory biomarkers and clinical outcomes in patients hospitalized with Coronavirus Disease 2019: The GRECCO-19 randomized clinical trial. *JAMA Net Open.* v.3, n.6, p.e2013136, 2020.
- DELL VALLE, D.; et al. An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival. *Nat Med.* p.1-17, 2020.
- ELOSEILY, E.M.; et al. Benefit of anakinra in treatment pediatric secondary hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Arthritis Rheumatol.* v.72, n.2, p.326-334, 2020.
- FANTINI, J.; et al. Structural and molecular modelling studies reveal a new mechanism of action of chloroquine and hydroxychloroquine against SARS-CoV-2 infection. *Int J Antimicrob Agents.* v.55, n.105960, p.1-9, 2020.
- FATHI, N.; REZAI, N. Lymphopenia in COVID-19: therapeutic opportunities. *Cell Biol Int.* v.44, n.9, p.1792-1797, 2020.
- FERRO, F.; et al., COVID-19: the new challenge for rheumatologists. *Clin Exp Rheumatol.* v.38, n.2, p.175-180, 2020.
- GAO, J.; HU, S. Update on use of chloroquine/hydroxychloroquine to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Biosci Trends.* v.14, n.2, p.156-158, 2020.
- GOLONKA, R.M.; et al. Harnessing innate immunity to eliminate SARS-CoV-2 and ameliorate COVID-19 disease. *Physiol Genomics.* v.52, n.5, p.217-221, 2020.
- HASSAN, S.A.; et al. Coronavirus (COVID-19): A review of clinical features, diagnosis, and treatment. *Cureus.* V.12, n.3, p.e7355, 2020.
- HOILAND, R.L.; et al., Amelioration of COVID-19-relates cytokine storm syndrome: parallels to chimeric antigen receptor-T cell cytokine release syndrome. *Br J Haematol.* v.190, n.3, p.e150-e154, 2020.
- HUANG, C.; WANG, Y.; LI, V. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* v.395, p.497-506, 2020.
- JAMILLOUX, Y.; et al. JAK inhibitors for the treatment of autoimmune and inflammatory diseases. *Autoimmun Rev.* v.18, n.11, p.1-14, 2019.
- KHAN, Y.; O'BRIEN, S. Acalabrutinib and its use in treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Future Oncol.* v.15, n.6, p.579-589, 2019.
- LATERRE, P.F.; et al. Association of interleukin 7 immunotherapy with lymphocyte counts among patients with Severe Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Netw Open.* v.3, n.7, p.e2016485, 2020.

- LI, H.; et al. SARS-CoV and viral sepsis: observations and hypotheses. *Lancet*. v.10235, p.1517-1520, 2020c.
- LI, J.Y.; et al. The ORF6, ORF8 and nucleocapsid protein of SARS-CoV-2 inhibit type I interferon signaling pathway. *Virus Res*. v.286, p.1-6, 2020b.
- LI, L.; et al. Critical patients with coronavirus disease 2019: risk factors and outcome nomogram. *J Infect*. v.80, n.6, p.e37-e38, 2020a.
- LIAO, M.; et al. Single-cell landscape of bronchoalveolar immune cells in patients with COVID-19. *Nat Med*. v.26, n.6, p.842-844, 2020.
- LIN, L.; et al. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection- a review of immune changes in patients with viral pneumonia. *Emerg Microbes Infect*. v.9, n.1, p.727-732, 2020.
- LONG, Q.X.; et al. Clinical immunological assessment of a symptomatic SARS-Co-V-2 infections. *Nat Med*. v.26, n.8, p.1200-1204, 2020.
- MARIETTA, M.; et al., COVID-19 and haemostasis: a position paper from Italian Society on Thrombosis and Haemostasis (SISET). *Blood Transf*. v.18, n.3, p.167-169, 2020.
- MEHTA, P.; et al. COVID-19: Consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. V.395, n.10229, p.1033-1034, 2020.
- MEINI, S.; et al. Understanding the pathophysiology of COVID-19: could the contact system be the key? *Front Immunol*. v.11, p.1-9, 2020.
- MIDDLETON, E.A.; et al. Neutrophil extracellular traps contribute to immunothrombosis in COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *Blood*. v.136, n.10, p.1169-1179, 2020.
- MIN, C.K.; et al. Comparative and kinetic analysis of viral shedding and immunological responses in MERS patients representing a broad spectrum of disease severity. *Sci Rep*. v.6, n.25359, p.1-12, 2016.
- MOGUL, A.; CORSI, K.; MCAULIFFE, L. Baricitinib: the second FDA-approved JAK inhibitor for the treatment of rheumatoid arthritis. *Ann Pharmacother*. v.53, n.9, p.947-953, 2019.
- MORATTO, D.; et al. Flow cytometry identifies risk factors and dynamic changes in patients with COVID-19. *Clin Immunol*. p.1-4, 2020a.
- MORATTO, D.; et al. Immune response in children with COVID-19 is characterized by lower levels of T-cell activation than infected adults. *Eur J Immunol*. v.10.1002/eji202048724, p.1-10, 2020b.
- MUKHERJEE, S.; et al. Toll-like receptor polymorphism in host immune response to infectious diseases: A review. *Scand J Immunol*. V.90, n.1, p.e12771, 2019.
- OTSUKA, R.; SEINO, K-I.; Macrophage activation syndrome and COVID-19. *Inflamm Regen*. v.40, n.19.p.1-6, 2020.
- OUDSHOORN, D.; et al. Expression and cleavage of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus nsp3-4 polyprotein induce the formation of double-membrane vesicles that mimic those associated with coronaviral RNA replication. *mBio*. v.8, n.6, p.e01658-17, 2017.
- PARK, A.; IWASAKI, A. Type I and Type III interferons-induction, signaling, evasion, and application to combat COVID-19. *Cell Host Microbe*. v.27, n.6, p.870-878, 2020.
- PATEL, S. Danger-associated molecular patterns (DAMPs): the derivatives and triggers of inflammation. *Curr Allergy Asthma Rep*. v.18, n.11, p.63, 2018.

- RABAAN, A.A.; et al. SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-CoV: A comparative overview. *Infez Med.* v.28, n.2, p.174-184, 2020.
- RAMBALDI, A.; et al. Endothelial injury and thrombotic microangiopathy in COVID-19: Treatment with the lectin-pathway inhibitor narsoplimb. *Immunobiology.* v.152001, p.1-10, 2020.
- ROSCHESKI, M.; et al. Inhibition of Bruton tyrosine kinase in patients with severe COVID-19. *Sci Immunol.* v.5, n.48, p.eabd110, 2020.
- SANCHEZ DAVID, R.Y.; et al., LGP2 binds to PACT to regulate RIG-I- and MDA5-mediated antiviral responses. *Sci Signal.* v.12, n.601, p.eaar3993, 2019.
- SÁNCHEZ-RAMÓN, S.; et al., Primary and secondary immunodeficiency diseases in oncohaematology: warning signs, diagnosis, and management. *Front Immunol.* v.10, p.1-8, 2019.
- SARZI-PUTTINI, P.; et al. COVID-19, cytokines and immunosuppression: what can we learn from severe acute respiratory syndrome? *Clin Exp Rheumatol.* v.38, n.2, p.337-342, 2020.
- SCARSI, M.; et al., Association between treatment with colchicine and improved survival in a single-center cohort of adult hospitalized patients with COVID-19 pneumonia and acute respiratory distress syndrome. *Ann Rheum Dis.* v.79, n.10, p.1286-1289, 2020.
- SHAH, V.K.; et al. Overview of immune responses during SARS-CoV-2 infection: lessons from the past. *Front Immunol.* v.11, p.1949, 2020.
- SHENG, C.C.; et al. Canakinumab to reduce deterioration of cardiac and respiratory function in SARS-CoV-2 associated myocardial injury with heightened inflammation (canakinumab in COVID-19 cardiac injury: The three C study. *Clin Cardiol.* v.10.1002, p.1-9, 2020.
- SHEPPARD, M.; et al., Tocilizumab (Actemra). *Hum Vaccin Immunother.* v.13, n.9, p.1972-1988, 2017.
- SOY, M.; et al. Cytokine storm in COVID-19: pathogenesis and overview of anti-inflammatory agents used in treatment. *Clinical Rheumatology.* v.39, n.7, p.2085-2094, 2020.
- STEBBING, J.; et al. COVID-19: combining antiviral anti-inflammatory treatments. *Lancet Infect Dis.* v.20, n.4, p.400-402, 2020.
- SUN, B.; et al. Kinetics of SARS-CoV-2 specific IgM and IgG responses in COVID-19 patients. *Emerg Microbes Infect.* v.9, n.1, p.940-948, 2020.
- TERPOS, E.; et al. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am J Hematol.* v.95, n.7, p.834-847, 2020.
- VARAN, O.; et al. Efficacy and safety of interleukin-1 inhibitors in familial Mediterranean fever patients complicated with amyloidosis. *Mod Rheumatol.* v.29, n.2, p.363-366, 2019.
- VECCHIÉ, A.; et al. IL-18 and infections: Is there a role for target therapies? *J Cell Physiol.* p.1-20, 2020.
- VELAVAN, T.P.; MEYER, C.G. The COVID-19 epidemic. *Trop Med Int Health.* v.25, n.3, p.278-280, 2020.
- VINCENT, M.J.; et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virology.* v.2, n.69, p.1-10, 2005.

- WAN, S.; et al. Relationships among lymphocyte subsets, cytokines, and the pulmonary inflammation index in coronavirus (COVID-19) infected patients. *Br J Haematol.* v.189, n.3, p.428-437, 2020.
- WANG, M.; et al. A precision medicine approach to managing Wuhan coronavirus pneumonia. *Precision Clin Med.* v.3, n.1, p.14-21, 2020.
- WARD, S.E.; et al. Dynamic changes in clinical features and cytokine/chemokine responses in SARS patients treated with interferon alfacon-1 plus corticosteroids. *Antivir Ther.* v.10, n.2, p.263-275, 2005.
- WEISS, P.; MURDOCH, D.R. Clinical course and mortality risk of severe COVID-19. *Lancet.* V.395, n.10229, p.1014-1015, 2020.
- WU, D.; YANG, X.O.; Th17 responses in cytokine storm of COVID-19: An emerging target of JAK2 inhibitor Fedratinib. *J Microbiol Immunol Infect.* v.53, n.3, p.368-370, 2020.
- XU, Y.; et al. Does hereditary angioedema make COVID-19 worse? *World Allergy Organ J.* v.13, n.9, p.100454, 2020b.
- XU, Z.; et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* v.8, n.4, p.420-422, 2020a.
- YAO, X.H.; et al. Pathological evidence for residual SARS-CoV-2 in pulmonary tissues of a ready-for-discharge patient. *Cell Res.* v.30, n.6, p.541-543, 2020.
- YEN, B.L.; et al., Current status of mesenchymal stem cell therapy for immune/inflammatory lung disorders: Gleaning insights for possible use in COVID-19. *Stem Cells Trans Med.* v.11, p.1-11, 2020.
- ZHANG, B.; et al. Immune phenotyping based on neutrophil to lymphocyte ratio and IgG predicts disease severity and outcome for patients with COVID-19. *Front Mol Biosci.* v.7, n.157, p.1-7, 2020a.
- ZHANG, J.S.; et al., A serological survey on neutralizing antibody titer of SARS convalescent sera. *J Med Virol.* v.77, n.2, p.147-150, 2005.
- ZHANG, Y.; et al. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with COVID-19. *N Engl J Med.* v.382, n.17, p.e38, 2020b.
- ZHAO, M. Cytokine storm and immunomodulatory therapy in COVID-19: Role of chloroquine and anti-IL-6 monoclonal antibodies. v.55, n.6, p.1-4, 2020.
- ZHOU, Q.; et al. Interferon- α 2b treatment for COVID-19. *Front Immunol.* v.11, p.1-6, 2020.