



## PARTICIPAÇÃO DAS CITOCINAS NA IMUNOPATOGÊNESE DA COVID-19

LUIZA FONTANELLA BARBOZA; LUÍSA AZEVEDO ABOU MOURAD; LETÍCIA RAQUEL CARVALHO DE SOUZA; DANIEL PINTO AMEN DE AZEVEDO; ALICE ZOPELAR ALMEIDA DE OLIVEIRA PENA

### RESUMO

**Introdução:** Em dezembro de 2019, autoridades de saúde chinesas descreveram casos de pneumonia grave causada por um novo tipo de coronavírus e, em 12 de janeiro de 2020, a Organização Mundial de Saúde (OMS) denominou o vírus em questão, temporariamente, como “novo coronavírus de 2019” (2019-nCoV), ficando estabelecido o termo SARS-CoV-2 como sua denominação definitiva. Clinicamente, a infecção por SARS-CoV-2 provoca desde o resfriado comum até quadros sistêmicos caracterizados por síndrome respiratória aguda grave, podendo ocorrer, concomitantemente, coagulopatias e distúrbios neurológicos, além de estado sistêmico inflamatório grave caracterizado, imunopatologicamente, por ocorrer uma “tempestade de citocinas”. **Objetivo:** Estabelecer os aspectos clínicos, fisiopatológicos e imunopatológicos da COVID-19, além das suas formas de tratamento. **Materiais e Métodos:** Revisão através das plataformas Scielo e Google Scholar, com artigos de 2000-2022. Descritores utilizados: “COVID-19”, “imunologia”, “citocinas”, “resposta imune” e “tratamento”. **Resultados:** Após sua entrada no organismo humano pelas vias aéreas, a presença do SARS-CoV-2 no tecido pulmonar ativa a resposta imunológica e induz a produção de citocinas que influenciam na atividade, diferenciação, proliferação e a sobrevivência da célula imunológica, além de regular a resposta imune. Entretanto, uma resposta explosiva, hiperativada e descontrolada do sistema imune pela infecção do SARS-CoV-2 pode causar a “tempestade de citocinas”, provocando manifestações severas no paciente. Esse fenômeno decorre de concentrações elevadas de IL1 $\beta$ , IL2, IL6, IL7, IL8, IL10, IL17, IFN- $\gamma$ , MCP 1, G-CSF e TNF-alfa e quanto mais intenso, maior a gravidade da doença, podendo ser fatal. **Conclusão:** Devido ao impacto da pandemia da COVID-19 sobre a população, é de extrema importância que haja eficiência no diagnóstico e manejo dos indivíduos infectados, com o objetivo de assegurar sua estabilidade clínica, interromper o ciclo de transmissão e evitar as complicações induzidas pela resposta imune exacerbada.

**Palavras-chaves:** SARS-CoV-2; Imunopatologia; Citocinas; Complicações; Tratamento.

### 1 INTRODUÇÃO

O sistema imunológico é um fator importante para o controle e combate das infecções virais, como o coronavírus-2 da síndrome respiratória aguda grave (SARS-COV-2). São vírus envelopados com fita simples de RNA e polaridade positiva do gênero beta-coronavírus, em que suas complicações decorrem da falta de oxigênio e desregulação dos mecanismos de controle da inflamação. Seus fatores de virulência são as glicoproteínas em formato de taco presente na superfície do envelope; a proteína Spike, a qual sofreu mutações aumentando o nível de transmissão desse vírus, e a proteína de membrana M que funde o envelope com a membrana celular, sendo importante para a replicação viral (Silva *et al.*, 2021).

A transmissão é feita de modo horizontal por aerossóis, de modo que o SARS-COV-2 se liga ao receptor ECA2 (enzima conservadora angiotensina 2) presente nas células epiteliais

do trato respiratório superior através da proteína Spike. A partir dessa ligação, as enzimas Serina Protease Transmembrana 2 (TMPRSS2) e a Furina clivam o sítio polibásico de clivagem, permitindo a endocitose do vírus na célula. Uma vez o vírus presente dentro da célula, os Receptores de Reconhecimento de Padrões (RRPs), como os receptores Toll-like, irão reconhecer o PAMP, liberado pela célula lesada, ativando o sistema imune inata, primeira linha de defesa do organismo (Silva *et al.*, 2021).

Pretende-se neste artigo abordar os aspectos imunológicos, clínicos e histopatológicos da COVID-19, visando demonstrar a importância destas para um bom diagnóstico de tal patologia.

## 2 MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizada revisão da literatura, baseada em artigos científicos de 2000-2022, nas bases de dados Scielo e *Google Scholar*, com os seguintes termos: “COVID-19”, “imunologia”, “citocinas”, “resposta imune” e “tratamento”.

## 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 3.1. Reação Imune Patógeno-Hospedeiro

O combate da infecção do Covid-19 inicia com a ação fagocítica dos macrófagos e células dendríticas, indução para a apoptose das células infectadas pelo linfócito natural killer, uma vez que essas células não apresentam o MHC de classe 1, e a liberação de citocinas. Há a secreção dos interferons I e III pela célula infectada, que apresentam característica antiviral uma vez que inibem a replicação viral nas células vizinhas, ocasionando um controle na viremia do paciente (Nascimento *et al.*, 2020), além da ativação do sistema complemento, complexo proteínas plasmáticas solúveis no sangue responsáveis por sinalizar um patógeno invasor para o sistema imunológico (Redação Galileu, 2020). Ademais, há a liberação de Interleucina 1 (IL-1) pelo próprio macrófago para estimular a medula óssea a produzir mais monócitos; citocinas pró-inflamatórias atuando para atrair, por quimiotaxia, mais células de defesa e ativar o sistema imune adaptativo.

Os neutrófilos também são células importantes para a defesa inata do organismo, uma vez que são produzidos em grandes quantidades pela medula óssea e são os primeiros a chegarem no local acometido. Possuem mecanismos importantes para a contenção e eliminação de patógenos, como a fagocitose e a produção de Armadilha de Neutrófilos Extracelulares (NETs), compostas por DNA, histonas, proteínas e alguns grânulos como elastase neutrofílica, mieloperoxidase neutrofílica e peptídeos antimicrobianos (Szturmowicz; Demkow, 2021). As NETs ocorrem por um processo de morte celular denominado netose, de modo que os neutrófilos se aderem ao endotélio, perdem seu formato arredondado e a cromatina se apresenta descondensada, além de ser caracterizado por lançar seus componentes para o meio extracelular, através da ruptura do neutrófilo, com o objetivo de capturar e neutralizar os vírus (Silva; Finotti, 2019).

A imunidade adaptativa se inicia através da apresentação do antígeno, esta por sua vez possui duas vias de apresentação: MHC classe 1 e MHC classe 2. Em infecções virais como a COVID-19, é utilizada a MHC classe 1 a qual é processada, junto aos peptídeos do vírus, no citosol do vírus das células infectadas e se ligam ao TCR (receptor da célula T) dos linfócitos TCD8, para que este se ative completamente é necessário um segundo sinal que acontece pela ligação entre CD28 e B7 e CD40/CD40L (Mesquita *et al.*, 2010). Uma vez essas células ativadas, haverá a liberação das enzimas perforinas e granzimas induzindo a célula infectada à apoptose, ocasionando a resposta celular.

O controle da doença é feito principalmente pelos linfócitos citotóxico e natural killer, no entanto, há também a ativação do linfócito B. Esse tipo de linfócito também é possível

reconhecer o agente infeccioso ou ser apresentado pela célula TCD4, após o reconhecimento ele se torna em plasmócito, sua forma atividade que será capaz de produzir anticorpos, que têm a função de marcar as células infectadas pelo vírus para facilitar o combate feito pelas células citotóxicas e natural killer e impedir que haja ligação da proteína Spike com o receptor ECA2 (Nascimento *et al.*, 2020). No início da infecção, é possível ver a produção do anticorpo IgM, porém um tempo após a melhora da doença ele deixa de ser produzido e o plasmócito começa a liberar o IgG que desempenha uma função protetora. Outrossim, como o SARS-COV-2 tem o alvo na mucosa do trato respiratório, também a produção de IgA, sendo a COVID-19 uma doença mediada por esse anticorpo (Silva *et al.*, 2021).

Em pacientes que adquiriram a COVID-19, foi constatado um quadro de linfopenia. Apesar de não se saber ao certo a causa para a queda do número de linfócitos, a expressão do receptor inibitório NKG2A é maior nas células natural killers e TCD8 das pessoas infectadas pelo coronavírus, levando a uma diminuição da sua ação e a exaustão dos linfócitos citotóxicos (Silva *et al.*, 2021). Portanto, o vírus SARS-COV-2 apresenta a capacidade de desregular a ação da imunidade viral como resposta no organismo humano à sua infecção.

O agravamento dos casos de COVID-19 ocorre por conta da hiperativação do sistema imune do hospedeiro, o que leva a um acometimento do parênquima pulmonar por causa da inflamação e da tempestade de citocinas. Além disso, as NETs também contribuem para o agravamento do caso, sob o viés que as estruturas intracelulares liberadas pelo “estouro” dos neutrófilos geram danos no tecido pulmonar e atraem mais células do sistema imune, por quimiotaxia, quando não eliminados corretamente (Silva; Finotti, 2019). O dano tecidual causado pela resposta imune leva o paciente a uma menor saturação do oxigênio, podendo ser fatal em alguns casos.

### 3.2. Efeitos Sistêmicos: Tempestade De Citocina

As citocinas são polipeptídeos ou glicoproteínas extracelulares e hidrossolúveis e são produzidas por diversos tipos de células no local da lesão e por células do sistema imunológico através da ativação de proteinoquinas ativadas por mitógenos (Oliveira *et al.*, 2011). Diferentemente dos hormônios clássicos, que são armazenados como moléculas preformadas, as citocinas atuam por mecanismos parácrino, ou seja, em células vizinhas, e autócrino, nas próprias células produtoras (Lin; Calvano; Lowry, 2000).

Em relação a função das citocinas, sabe-se que elas atuam de forma parecida e que semelhantes podem ser desencadeadas por diferentes citocinas. Sendo assim, as citocinas influenciam a atividade, a diferenciação, a proliferação e a sobrevivência da célula imunológica, como também regulam a produção e a atividade de outras citocinas, que podem aumentar (pró-inflamatórias) ou atenuar (anti-inflamatórias) a resposta inflamatória (Oliveira *et al.*, 2011).

Algumas citocinas podem ter ações pró-inflamatórias (Th1) como as interleucinas (IL) 1, 2, 6, 7 e FNT (fator de necrose tumoral) ou anti-inflamatórias (Th2), como por exemplo a IL-4, IL-10, IL-13 e FTC $\beta$ . As citocinas são necessárias para conduzir a resposta inflamatória aos locais de infecção e lesão, favorecendo a cicatrização apropriada da ferida. Entretanto, a produção aumentada de citocinas pró-inflamatórias pode se manifestar sistemicamente com instabilidade hemodinâmica ou distúrbios metabólicos. Essa resposta aumentada e persistente de citocinas Th1 (pró-inflamatórias) pode contribuir para lesões em órgão-alvo, levando à insuficiência de múltiplos órgãos e à morte. Por outro lado, as citocinas Th2 podem minimizar alguns desses efeitos indesejáveis (Oliveira *et al.*, 2011).

O termo tempestade de citocinas, apesar de não estar associado apenas a COVID-19, podendo também estar presente em outras doenças infecciosas e não infecciosas, se popularizou graças à pandemia do novo coronavírus em 2019. Ele foi utilizado para definir a resposta explosiva, hiperativada e descontrolada do sistema imune decorrente da infecção do

SARS-CoV-2, provocando as manifestações severas do paciente (Antônio *et al.*, 2020). A associação entre a gravidade da doença e os níveis de citocina decorre dessa “Tempestade de Citocinas”, que também pode ser definida como uma resposta imune anormal e representada por concentrações elevadas de IL1 $\beta$ , IL2, IL6, IL7, IL8, IL10, IL17, IFN- $\gamma$ , MCP 1, G-CSF e TNF-alfa (Silva *et al.*, 2021).

Sabe-se que, apesar de várias citocinas terem resultados positivos na promoção benigna da doença causada pela COVID-19, já que atuam modulando processos inflamatórios e facilitam o reparo dos tecidos, algumas outras são identificadas como biomarcadores que predizem quadros severos dessa doença. (Sordi *et al.*, 2020). As expressões de IL-6, IL-10 e IP-10 são representantes da tríade da gravidade da inflamação, sendo a IL-6 apontada como o principal biomarcador inflamatório (Silva *et al.*, 2021).

Dentre várias funções, esses mediadores inflamatórios apresentam a capacidade de induzir a expressão de moléculas quimioatraentes relacionadas à atração de neutrófilos e monócitos para o tecido pulmonar, resultando em uma infiltração excessiva e consequente lesão. A elevada concentração de citocinas, principalmente IFN- $\gamma$ , atua na indução de apoptose de células endoteliais e epiteliais do pulmão, danificando as barreiras microvasculares e alveolares, levando a extravasamento vascular e edema alveolar, e consequentemente a um quadro de hipóxia. Além disso, foi constatado que a produção aumentada de NET e IL1- $\beta$  pode acelerar a descompensação respiratória, formação de microtrombos e respostas imunes exacerbadas. A ativação da IL-6, uma das citocinas mais importantes nesse processo, cria uma alça de retroalimentação positiva, o que aumenta sua expressão, estando fortemente associada a um estado pró inflamatório. Todos esses fatores levarão a uma inflamação progressiva e incontrolável (Sordi *et al.*, 2020).

Por fim, deve-se ressaltar a importância do eixo “Interleucina (IL) 6-STAT3”, um outro ponto fundamental para a amplificação dessa resposta inflamatória excessiva. O SARS-CoV-2, ao infectar células epiteliais e endoteliais, é capaz de induzi-las a realizar endocitose da ACE2, reduzindo a expressão dessa enzima nessas células, o que leva a um aumento dos níveis séricos de Angiotensina II, molécula que, ao se associar ao receptor AT1R, apresenta efeitos prejudiciais aos tecidos. Esses processos contribuem, por sua vez, para a liberação de uma série de produtos pró-inflamatórios oriundos de genes alvos do NF-kB, o que intensifica a inflamação pulmonar, o aumento da permeabilidade vascular e, consequentemente, a insuficiência respiratória aguda, assim como também contribui para a exacerbação da tempestade de citocinas (Silva *et al.*, 2021).

Além do que já foi discutido sobre os efeitos pulmonares da tempestade de citocinas, faz-se necessário incluir os demais efeitos sistêmicos causados por esse estado pró inflamatório. As manifestações clínicas são variadas, desde pacientes assintomáticos até casos graves com falência múltipla de órgãos. Os sintomas mais comuns são febre, tosse, dor de cabeça, fadiga, dor de garganta, dispneia e mialgia. No entanto, uma parcela de pacientes progride com pneumonia, insuficiência respiratória e outros sinais de gravidade que tornam necessários os cuidados intensivos (Sordi *et al.*, 2020).

A expressão de mRNA da ACE2 em diversos tecidos, em especial no trato gastrointestinal, testículos, rins, coração, pulmão e no endotélio de artérias e veias, inclusive intracranianas, garante um aumento da replicação viral em diversos órgãos, de maneira que a infecção e a resposta inflamatória não ficam restritas apenas aos pulmões (Silva *et al.*, 2021).

A liberação, pelas células efectoras imunológicas inflamatórias (IFN $\alpha$ , IFN $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-12, IL-18, IL-33, TNF $\alpha$ , TGF $\beta$  e quimiocinas (CXCL10, CXCL8, CXCL9, CCL2, CCL3, CCL5), precipita e sustenta uma resposta de processo inflamatório agressivo e aberrante, causando a síndrome da angústia respiratória grave (SARG), também chamado de síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), que pode progredir para falência múltipla dos órgãos, levando a um desfecho fatal (Antônio *et al.*, 2020). A principal

característica histológica da SARG é a alteração da permeabilidade da membrana alvéolo-capilar, que, em fases iniciais, resulta em um edema intra-alveolar, e, em fases mais avançadas é perceptível a proliferação de fibroblastos e formação de fibrose pulmonar, condição que altera a biomecânica e funcionalidade do pulmão desencadeada em resposta aos danos teciduais causados pela atividade inflamatória exacerbada, incluindo a tempestade de citocinas, nos casos mais graves da doença (Silva *et al.*, 2021).

Ademais, o TNF e a IL-1 induzem o fator de tecido pró-coagulante (TF), ocasionando trombose imunomediada. Já a IL-6 promove uma síndrome de ativação macrofágica, desencadeando hiperconetemia pró-inflamatória e danos ao epitélio pulmonar (Albuquerque *et al.*, 2021).

Dessa forma, conclui-se que, o desequilíbrio imune, especialmente de neutrófilos, associados a tempestade de citocinas podem estar relacionados com a gravidade da COVID-19 (Sordi *et al.*, 2020). Logo, a quantificação precoce desses e de outros traços associados ao estado grave da doença é de suma importância, já que estão intimamente relacionados aos diferentes prognósticos observados na COVID-19 (Silva *et al.*, 2021).

### 3.3. Terapêutica

O tratamento específico para a COVID-19 ainda está em evolução. Os dados atuais sugerem um benefício na mortalidade com o uso de Dexametasona bem como o Tocilizumab e um possível benefício clínico com o uso de Remdesivir com base na imunopatologia da COVID-19, as abordagens que apresentam como alvo a lesão direta no vírus (por exemplo os antivirais) têm maior probabilidade de funcionar no início da infecção, enquanto abordagens que modulam a resposta inflamatória e imune (por exemplo, os glicocorticóides) apresentam maiores impactos na fase tardia da infecção modulando a resposta inflamatória (National Institutes Of Health, 2021).

O uso de glicocorticóides, mais especificamente a dexametasona, é recomendado em pacientes gravemente doentes e que estejam em uso de oxigênio suplementar ou em suporte ventilatório. O seu uso não é recomendado para prevenção ou tratamento de casos de COVID leve a moderado, ou seja, pacientes sem uso de oxigênio (National Institutes Of Health, 2021).

O uso do Baracitinibe é uma opção para pacientes que necessitam de alto fluxo de oxigênio ou ventilação não invasiva. Além disso, este parece ser uma alternativa razoável ao Tocilizumabe (se este não estiver disponível) em paciente com uso de ventilação mecânica ou Oxigenação por membrana extracorpórea. (National Institutes Of Health, 2021).

O Tocilizumabe representa um inibidor de interleucina 6 e age bloqueando a via inflamatória e pode prevenir a progressão da doença (Mehta *et al.*, 2020). Sua recomendação de uso recai como opção para pacientes que necessitam de oxigênio de alto fluxo ou suporte ventilatório intensivo. Seu uso também pode ser avaliado caso a caso em pacientes com suplementação de oxigênio em baixo fluxo com piora clínica progressiva para altos fluxos, apesar do uso de dexametasona, e sem sinais de causas secundárias de descompensação clínica. O uso do Tocilizumabe geralmente é reservado para pacientes que estão dentro das primeiras 96 horas de hospitalização ou dentro de 24 a 48 horas do início dos cuidados em CTI. Seu uso, no entanto, é limitado a pacientes que estão em uso de Dexametasona (ou outro glicocorticóide) e geralmente limitada a apenas uma única dose (National Institutes Of Health, 2021).

O Remdesivir é um análogo de nucleotídeo, que apresentou atividade *in vitro* contra síndrome respiratória aguda grave por COVID-19 (Wang *et al.*, 2019). Se disponível, é recomendado para pacientes hospitalizados com doença grave, sem uso de ventilação mecânica, apesar dos estudos ainda não demonstram de forma consistente um grande benefício clínico.

Em resumo, para pacientes com baixo fluxo de oxigênio suplementar, é sugerido o uso de baixas doses de Dexametasona e Remdesivir. Se houver aumento de marcadores inflamatórios e necessidade crescentes de oxigênio, apesar da dexametasona, e estes estiverem dentro das 96 horas primeiras horas de hospitalização, é sugerido adicionar ao esquema terapêutico o Baricitinibe ou Tocilizumabe, avaliando-se caso a caso (National Institutes Of Health, 2021).

Para pacientes com alto fluxo de oxigênio suplementar ou ventilação não invasiva, é recomendado uso de dexametasona em baixa dose. Se estiverem dentro de 24 a 48 horas após a admissão em unidade intensiva, existe benefício no uso de baricitinibe ou tocilizumabe, além da dexametasona. Para pacientes em uso de ventilação mecânica ou oxigenação por membrana extracorpórea, é recomendado também o uso de dexametasona em baixa dose. Para aqueles dentro de 24 a 48 horas de admissão em unidade intensiva, também é sugerido adição de tocilizumabe ao tratamento. Nessa população, é desencorajado o uso de Remdesivir. Por fim, o uso de agentes “off-label” é desencorajado no tratamento da COVID-19. Em particular, é sugerido não usar Ivermectina para terapia em pacientes hospitalizados. É sugerido também evitar o uso de plasma convalescente de forma rotineira em pacientes hospitalizados (National Institutes Of Health, 2021).

Com a divulgação da sequência genética do vírus e sua alta transmissibilidade, foi desencadeada uma intensa atividade de pesquisa para o rápido desenvolvimento das vacinas contra COVID-19. Sendo assim, o primeiro imunizante aprovado no mundo foi o da Pfizer/BioNTech, no início de dezembro. De acordo com a OMS, em 18 de fevereiro de 2021, havia pelo menos sete vacinas diferentes sendo aplicadas em todo o mundo e mais de 200 vacinas experimentais em desenvolvimento. A primeira dose aplicada do imunizante para o COVID-19 ocorreu no Reino Unido, ainda em 2020. Atualmente, existem vacinas contra COVID-19 de 1ª geração, com vírus inativado ou atenuado, como a CoronaVac/SinoVac, Bharat Biotech e Sinopharm; de 2ª geração, com o uso de vetor viral com tecnologia recombinante, como a AstraZeneca/Oxford, Janssen/Johnson&Johnson e Sputnik V; e as de 3ª geração, que são vacinas com ácidos nucleicos DNA e RNA, como Pfizer/BioNTech e Moderna (Bee, *et al.*, 2022).

#### 4 CONCLUSÃO

A síndrome respiratória aguda COVID-19 ou Coronavírus é uma doença causada pelo vírus SARS-CoV-2, com espectro clínico variável, sendo o desequilíbrio da atividade imunológica e a tempestade de citocinas relacionados com pior prognóstico. A compreensão da patogênese do Coronavírus, foi fundamental para o desenvolvimento de vacinas contra a COVID-19. Tendo um conhecimento geral da patologia do vírus, incluindo os órgãos-alvos infectados e a rota de transmissão, facilitou no desenvolvimento das vacinas para interferir na propagação viral e evitar infecções graves e morte. Com o avanço da vacinação houve uma queda na média geral de mortes por COVID-19 no mundo.

Portanto, devido à grande devastação causada em todo o mundo pela pandemia de COVID-19, é fundamental o reforço das medidas de saúde pública para garantir o atendimento de qualidade aos indivíduos infectados, possibilitando o diagnóstico e tratamento precoces com o objetivo de assegurar sua estabilidade clínica, interromper o ciclo de transmissão e evitar possíveis complicações.

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALBUQUERQUE, A.C.B; ALBUQUERQUE, J.B; GOMES, V.M.O; MARTINS, D.R; WATANABE, A.S.A. A tempestade de citocinas na COVID-19: uma revisão narrativa. Edição Especial: Anais de Eventos, 2021.

ANTÔNIO, M.V.N; IMPERADOR, C..H.L; JUNIOR, C.R.E; CHIN, C.M; BOSQUESI, P.L. Tempestade de citocinas na COVID-19. **ULAKES Journal of Medicine**, 2020.

BEE, G.R; PINTO, D.D; SILVA, A.C.C.A; OLIVEIRA, T; ARRIGO, J.S. Vacinas contra COVID-19 disponíveis no Brasil. **Brazilian Journal of Development**, 2022.

LIN, E.; CALVANO, S.E; LOWRY, S.F. Inflammatory cytokines and cell response in surgery. **Surgery**, 2000.

MEHTA P; MCAULEY D.F; BROWN M; SANCHEZ, E; TATTERSALL, R.S; MANSON, J.J. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. **Lancet** 2020; 395:1033.

MESQUITA, D.J; ARAÚJO, J.A.P; CATELAN, T.T.T; SOUZA, A.W.S; CRUVINEL, W.M; ANDRADE, L.E.C; SILVA, N.P. Sistema imunitário - parte II: fundamentos da resposta imunológica mediada por linfócitos T e B. **Revista Brasileira de Reumatologia**, 2010.

NASCIMENTO, C.B.C; MARCHIORI, M.F; CAMPO, V.L; ZINI, M.M.C. SARS-CoV2 E Covid-19: aspectos fisiopatológicos e imunológicos, estratégias de diagnóstico e desenvolvimento de vacinas. **Revista Interdisciplinar de Saúde e Educação**, 2020.

OLIVEIRA, C.M.B; SAKATA, R.K; ISSY, A.M; GEROLA, L.R; SALOMÃO, R. Citocinas e dor. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, 2011.

REDAÇÃO GALILEU. Mecanismo imunológico pode agravar casos de Covid-19, constata estudo. **Revista Galileu**, 2020.

SILVA, C.A; FREITAS, A.F.S; MARTINS, B.B; SÁ, E.J; SILVA, G.H.D, BARROS, L.A.O; FALCÃO, S.O; KOIKE, B.D.V. Imunopatogênese no desenvolvimento da COVID-19. **Revista Saúde & Ciência Online**, v. 9, n. 1, 2021.

SILVA, J.L.E & FINOTTI, L.F.T. Armadilhas extracelulares dos neutrófilos: descrição e envolvimento em processos autoimunes. **Revista oficial da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia**, 2019.

SORDI, L.H.S; MAGALHÃES, I.S.O; CASSELHAS, D.A; ANDRADE, M.C. O papel da imunidade inata na COVID-19. **Revista Ciências em Saúde**, 2020.

SZTURMOWICZ M. & DEMKOW, U. Armadilhas extracelulares de neutrófilos (NETs) na doença pulmonar grave por SARS-CoV-2. **International Journal of Molecular Sciences**, 2021.

WANG M; CAO R; ZHANG, L; YANG, X; LIU, J; XU, M; SHI, Z; HU, Z; ZHONG, W; XIAO, G. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. **Cell Res** 2020; 30:269.