

AVANÇOS NO ENTENDIMENTO DA PATOGENIA DA COVID-19: UMA REVISÃO

Recebido em: 20/07/2023

Aceito em: 06/09/2023

DOI: 10.25110/arqsaude.v28i1.2024-10499



Gilcele de Campos Martin Berber¹
Renata Dezengrini Shlessarenko²

RESUMO: Introdução: O SARS-CoV-2, causador da pandemia por Doença por Coronavírus 2019 (COVID-19) gerou desafios à saúde pública, principalmente pelo conhecimento escasso de sua patogênese, e de estratégias terapêuticas e preventivas eficazes. Diversas lacunas de conhecimento sobre a doença envolvem a contribuição de fatores de risco, as doenças concomitantes, os fatores genéticos e imunogenéticos, no direcionamento da resposta imune, bem como a hiperinflamação, a imunidade antiviral e os alelos dos antígenos leucocitários humanos (HLAs) dos pacientes, que estão relacionados ao desfecho da doença. Objetivo: Esta revisão integrativa objetivou aprofundar os conhecimentos sobre os mecanismos de imunidade relacionada aos fatores de risco, da hiperinflamação e da tempestade de citocinas decorrente da infecção por SARS-CoV-2, bem como os avanços de associação dos HLAs nos agravos da doença. Metodologia: A revisão integrativa foi realizada utilizando os descritores nas bases de dados PubMed, SCIELO, CINAHL, SCOPUS, Web of Science, MedNar, Portal periódicos CAPES e Open Journal System, sem limites de janela cronológica. Resultados: Os efeitos da pandemia e os esforços na busca do conhecimento sobre a patogênese da COVID-19 resultaram em avanço no combate da doença. Conseguiu-se relacionar fatores de risco como obesidade, hipertensão, diabetes, doenças renais crônicas, idade, gênero, e outras condições predisponentes ao agravo da doença. Sob o aspecto da patogênese, também houveram progressos no entendimento dos mecanismos celulares e humorais em resposta à doença, bem como conseguiu vincular a resposta da hiperinflamação e o perfil dos HLAs dos pacientes à evolução da doença ao óbito ou à convalescência. Conclusão: Os esforços científicos conjuntos e os avanços na compreensão dos mecanismos da doença conseguiram estabelecer estratégias de combate a COVID-19, resultando no fim da pandemia, porém ainda há avanços que devem ser alcançados para o combate das sequelas dos pacientes convalescentes e para minimização da COVID longa e seus prejuízos.

PALAVRAS-CHAVE: COVID-19; HLA; SARS-CoV-2; Hiperinflamação.

ADVANCES IN UNDERSTANDING COVID-19 PATHOGENESIS: A REVIEW

ABSTRACT: Introduction: SARS-CoV-2, which causes the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) pandemic, has generated challenges to public health, mainly due to the

¹ Doutoranda em Ciências da Saúde, Pós-graduação em Ciências da Saúde, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Mato Grosso.

E-mail: gcmberber@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9840-9768>

² Doutora em Medicina Veterinária, Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Mato Grosso.

E-mail: renatadezengrini@yahoo.com.br, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8084-8452>

limited knowledge of its pathogenesis and effective therapeutic and preventive strategies. Several gaps in knowledge about the disease involve the contribution of risk factors, concomitant diseases, genetic and immunogenetic factors, in directing the immune response, as well as hyperinflammation, antiviral immunity and human leukocyte antigen (HLAs) alleles of patients, which are related to the outcome of the disease. Aim: This integrative review aimed to deepen knowledge about the mechanisms of immunity related to risk factors, hyperinflammation and the cytokine storm resulting from SARS-CoV-2 infection, as well as advances in the association of HLAs in diseases. Methodology: The integrative review was carried out using the descriptors in the databases PubMed, SCIELO, CINAHL, SCOPUS, Web of Science, MedNar, CAPES periodical portal and Open Journal System, without chronological window limits. Results: The effects of the pandemic and efforts to seek knowledge about the pathogenesis of COVID-19 resulted in progress in combating the disease. It was possible to relate risk factors such as obesity, hypertension, diabetes, chronic kidney disease, age, gender, and other conditions predisposing to the worsening of the disease. From the aspect of pathogenesis, progress has also been made in understanding the cellular and humoral mechanisms in response to the disease, as well as linking the hyperinflammation response and the patients' HLA profile to the progression of the disease to death or convalescence. Conclusion: Joint scientific efforts and advances in understanding the mechanisms of the disease managed to establish strategies to combat COVID-19, resulting in the end of the pandemic, but there are still advances that must be achieved to combat the sequelae of convalescent patients and to minimize of long COVID and its losses.

KEYWORDS: COVID-19; HLA; SARS-CoV-2; Hyperinflammation.

AVANCES EN LA COMPRENSIÓN DE LA PATOGENIA DE LA COVID-19: UNA REVISIÓN

RESUMEN: Introducción: El SARS-CoV-2, causante de la pandemia de la Enfermedad del Coronavirus 2019 (COVID-19), ha generado desafíos a la salud pública, principalmente por el limitado conocimiento de su patogénesis y estrategias terapéuticas y preventivas efectivas. Varios vacíos en el conocimiento sobre la enfermedad involucran la contribución de factores de riesgo, enfermedades concomitantes, factores genéticos e inmunogenéticos, en la dirección de la respuesta inmune, así como la hiperinflamación, la inmunidad antiviral y los alelos del antígeno leucocitario humano (HLA) de los pacientes, que están relacionados con el resultado de la enfermedad. Objetivo: Esta revisión integradora tuvo como objetivo profundizar el conocimiento sobre los mecanismos de inmunidad relacionados con los factores de riesgo, la hiperinflamación y la tormenta de citocinas resultante de la infección por SARS-CoV-2, así como los avances en la asociación de los HLA en las complicaciones de la enfermedad. Metodología: La revisión integradora se realizó utilizando los descriptores de las bases de datos PubMed, SCIELO, CINAHL, SCOPUS, Web of Science, MedNar, portal periódico CAPES y Open Journal System, sin límites de ventana cronológica. Resultados: Los efectos de la pandemia y los esfuerzos por buscar conocimiento sobre la patogénesis de la COVID-19 resultaron en avances en el combate de la enfermedad. Se logró relacionar factores de riesgo como obesidad, hipertensión, diabetes, enfermedad renal crónica, edad, sexo y otras condiciones que predisponen al agravamiento de la enfermedad. Desde el punto de vista de la patogénesis, también se ha avanzado en la comprensión de los mecanismos celulares y humorales de respuesta a la enfermedad, así como en la vinculación de la respuesta de hiperinflamación y el perfil HLA de los pacientes con la progresión de la enfermedad hasta la muerte o la convalecencia. Conclusión: Los esfuerzos científicos

conjuntos y los avances en la comprensión de los mecanismos de la enfermedad lograron establecer estrategias para combatir el COVID-19, teniendo como resultado el fin de la pandemia, pero aún quedan avances que se deben lograr para combatir las secuelas de los pacientes convalecientes y para Minimizar el COVID prolongado y sus pérdidas.

PALABRAS CLAVE: COVID-19; HLA; SARS-CoV-2; Hiperinflamación.

1. INTRODUÇÃO

Em janeiro de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou estado de Emergência de Saúde Pública de importância internacional para a epidemia da Doença por Coronavírus 2019 (COVID-19), conforme previsto no regulamento sanitário internacional. Desde então, de acordo com os dados publicados pelo Ministério da Saúde, até o mês de maio de 2023, aproximadamente, 37,6 milhões de casos foram confirmados no Brasil, destes 703 mil com evolução ao óbito (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2023).

Diversas estratégias imediatas foram adotadas para controle e diminuição dos números de casos (SANT'ANA *et al.*, 2020), desde distanciamento social a *lockdowns* (VINER *et al.*, 2022), com medidas preventivas como o uso de máscaras e álcool 70% (FERIOLI *et al.*, 2020), além de medidas de desinfecção ambiental. Estas medidas incluíram a elaboração de protocolos farmacológicos não validados para suporte aos pacientes que evoluíram à gravidade da doença (LUCCHETTA *et al.*, 2023).

Em decorrência das escassas informações de patogênese e evolução clínica da COVID-19 na época, diversos estudos de observação direta do paciente foram realizados para melhor entendimento do desfecho da doença e melhora das estratégias médicas (LUCCHETTA *et al.*, 2023; ABDELHAFIZ *et al.*, 2021; BANERJEE *et al.*, 2020; BEVACQUA RAUL; PERRONI SERGIO, 2020), gerando a possibilidade de intervenção assertiva de cada paciente. Os avanços neste sentido relacionaram a COVID-19 aos fatores de risco e às comorbidades dos pacientes, demonstrando que as idades avançadas, as predisposições imunes, metabólicas, pulmonares e cardiovasculares, contribuíam para desfechos clínicos graves, levando ao desequilíbrio da resposta imune e ausência de debelação da infecção (DEB *et al.*, 2022; EBRAHIMI *et al.*, 2021).

Associações entre diferentes alelos de antígeno leucocitário humano (HLA) com suscetibilidade e gravidade à infecção por SARS-CoV-2 foram demonstradas em algumas populações, principalmente entre asiáticos. A expressão aumentada de certos alelos de HLA-I em células periféricas, como DRB1*01, HLA-A*02:01, B*37:01, C*06:02, A*24:02, A*26:01, influenciaram o desfecho clínico da COVID-19 (DEB *et al.*, 2022).

Neste sentido, o objetivo desta revisão integrativa foi o de aprofundar os conhecimentos dos mecanismos de imunidade relacionada aos fatores de risco, da hiperinflamação e da tempestade de citocinas decorrente da infecção por SARS-CoV-2, bem como aos avanços de associação dos HLAs nos agravos da doença.

1.1 Ciclo replicativo intracelular do SARS-CoV-2

O SARS-CoV-2 utiliza para adentrar a célula-alvo tecidual, o receptor da enzima conversora de angiotensina tipo 2 (ACE2), encontrado em diversos tecidos como as células pulmonares, renais, intestinais e endoteliais. A proteína viral *Spike* é responsável pela adsorção ao ACE2, requerendo um processamento por proteases celulares, como a TMPRSS2, para penetrar na célula hospedeira (DONOGHUE *et al.*, 2000; BEVACQUARAU; PERRONISERGIO, 2020).

O principal determinante do tropismo dos coronavírus é a glicoproteína *Spike*, que forma trímeros no envelope dos vírions (HULSWIT *et al.*, 2016). A proteína *Spike* consiste em duas subunidades: a subunidade S1, que possui o domínio de ligação ao receptor (RBD) ACE2, e a subunidade S2, que promove a fusão do envelope à membrana celular ou endossomal. Após a ligação à ACE2 na célula-alvo, a proteína *Spike* é clivada pela serina protease transmembrana TMPRSS2 no sítio S2' (HOFFMANN *et al.*, 2020; BEUMER *et al.*, 2021). Essa clivagem ativa os trímeros da subunidade S2 para fundir as bicamadas lipídicas virais à membrana plasmática na célula hospedeira, liberando o complexo de ribonucleoproteína viral na célula. Pela via do endossomo, as catépsinas clivam a proteína *Spike*, mas esta via não é utilizada de forma eficiente em células epiteliais primárias (BEUMER *et al.*, 2021; HOFFMANN *et al.*, 2020). Outros correceptores, por exemplo, neuropilina 1, e proteases como acatepsina L, TMPRSS11D e TMPRSS13, foram propostos como envolvidos na entrada do SARS-CoV-2 (CANTUTI-CASTELVETRI *et al.*, 2020; WEI *et al.*, 2021), mas sua contribuição para a replicação do SARS-CoV-2 em células-alvo permanece obscura (BEUMER *et al.*, 2021).

Na infecção natural em humanos, o SARS-CoV-2 tem como alvo inicial as células multiciliadas da nasofaringe ou traquéia e da mucosa olfatória nasal (AHN *et al.*, 2021; KHAN *et al.*, 2021a). O genoma RNA fita simples polaridade positiva (ssRNA⁺; ~30 kb) do SARS-CoV-2 codifica quatro proteínas estruturais, de membrana, do nucleocapsídeo, do envelope e glicoproteína *Spike*, e 16 proteínas não estruturais, traduzidas e processadas em duas poliproteínas denominadas ORF1a e ORF1ab, que compõem o complexo de

replicação e transcrição viral, além de nove proteínas acessórias, relacionadas à evasão da resposta imune do hospedeiro e virulência (LAMERS; HAAGMANS, 2022; V'KOVSKI *et al.*, 2021).

Após a tradução do genoma do SARS-CoV-2 e processamento das poliproteínas virais ORF1a e ORF1ab nas unidades de proteínas não estruturais NSp1 a NSp16, o complexo replicase e transcriptase forma focos de replicação do RNA viral próximos ao retículo endoplasmático (KNOOPSet *al.*, 2008). Estes focos de replicação são envoltos por vesículas de membrana dupla (DVM), membranas contorcidas (MCs) ou pequenas esférulas abertas de membrana dupla (DMSs) nas quais ocorre a transcrição do intermediário replicativo e RNA mensageiro subgenômico, codificante das proteínas estruturais. As vesículas criam um microambiente de proteção dos intermediários replicativos de RNA, e de RNA de fita dupla (dsRNA) transitórios, resultante da replicação genômica, da detecção por receptores de reconhecimento de padrão citoplasmático (PRRs) (V'KOVSKI *et al.*, 2021; LAMERS; HAAGMANS, 2022). Etapas posteriores incluem a morfogênese das partículas virais no compartimento intermediário retículo endoplasmático - complexo de golgi (ERGIC) e a liberação da célula infectada por exocitose para o meio extracelular (V'KOVSKI *et al.*, 2021).

Se o vírus não for eliminado por respostas inatas ou adaptativas, pode se disseminar para o trato respiratório inferior por inalação de partículas virais do trato respiratório superior ou por disseminação gradual ao longo da árvore traqueobrônquica. Alternativamente, o local inicial da infecção pode ser o trato respiratório inferior (LAMERS; HAAGMANS, 2022) e isso pode levar à infecção dos alvéolos, causando inflamação e limitando as trocas gasosas. Nos alvéolos, o SARS-CoV-2 infecta principalmente células alveolares tipo 2 (AT2), tanto *in vivo* quanto *in vitro* (HOU *et al.*, 2020; KATSURA *et al.*, 2020; LAMERS *et al.*, 2021). As células alveolares tipo 1 (AT1) cobrem a maior parte da superfície alveolar e intermediam as trocas gasosas. As células AT2 secretam surfactante, que reduz a tensão superficial nos alvéolos durante a respiração, e é uma opsonina para macrófagos. As células AT2 são também progenitoras das células AT1 no pulmão humano adulto (BARKAUSKAS *et al.*, 2013). A disseminação sistêmica do SARS-CoV-2 pode levar à infecção de outras células alvo, como as células do endotélio vascular, células epiteliais e das glândulas mucosas intestinais, células epiteliais do ducto coletor e túbulo distal renal, que também expressam o ACE2 (LIU *et al.*, 2021).

A COVID-19 pode ser classificada em três estágios clínicos: no estágio 1, cerca de 80 a 84% dos pacientes infectados são sintomáticos; o estágio 2, pode ser dividido em dois momentos, onde os pacientes apresentam pneumonia não hipoxêmica (estágio 2a), mas podem evoluir para pneumonia hipoxêmica (estágio 2b); e o estágio 3, onde há a síndrome do desconforto respiratório agudo. Deste modo, após 9 a 10 dias - período inflamatório da infecção - 17 a 20% dos pacientes podem evoluir para estágios mais graves 2b ou 3, com aumento da necessidade de oxigênio, e admissão em unidades de terapia intensiva (UTI) com ventilação mecânica não invasiva ou invasiva (CARDOSO, 2022). Essa progressão da doença multissistêmica, está associada também a níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias circulantes, como a IL-8, IL-1 β e IL-6, que têm sido associadas à hiperinflamação, ou tempestade de citocinas, resultando também em maior ativação dos neutrófilos e consumo de linfócitos (CAUCHOIS *et al.*, 2020; WANG *et al.*, 2021).

1.2 Hiperinflamação, tempestade de citocinas versus resposta antiviral efetiva contra o SARS-CoV-2

Altos níveis séricos de IL-6, IL-2, IL-10, TNF- α e IFN- γ , além de aumento da expressão do receptor de IL-2 (IL-2R), foram descritos em pacientes com COVID-19 grave. Da mesma forma, os pacientes críticos que evoluíram a óbito também exibiram níveis elevados de IL-6, IL-2R, IL-8, IL10 e TNF- α em comparação com pacientes recuperados (MOORE; JUNE, 2020; SLOMK *et al.*, 2020; LI. *et al.*, 2020; MANGALMURTI; HUNTER., 2020).

A hiperinflamação e a tempestade de citocinas são fenômenos ainda não totalmente compreendidos que podem ocorrer em pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 e estão relacionados a uma resposta imunológica exacerbada e às complicações graves. Vários esforços foram produzidos no sentido de explicar os mecanismos destes fenômenos (ASTUTI; YSRAFIL, 2020; AHMADPOUR; AHMADPOOR, 2020; FELSENSTEIN *et al.*, 2020).

Em alguns casos, o sistema imunológico pode não regular adequadamente a resposta inflamatória, resultando em uma reação imune descontrolada, e não efetiva para o *clearance* viral. Isso pode ocorrer por fatores genéticos, pré-condições imunológicas subjacentes ou desequilíbrios na regulação da expressão dos genes das citocinas, que modulam e direcionam as respostas imunes. A gravidade da resposta imune também pode

estar relacionada à carga viral inicial e à taxa de replicação do SARS-CoV-2, uma vez que pacientes com uma replicação viral mais intensa podem desencadear uma resposta inflamatória mais robusta, resultando em hiperinflamação (CHIAPPETTA *et al.*, 2020). Outra hipótese considerada é que a infecção por SARS-CoV-2 danificaria as células hospedeiras, especialmente as células pulmonares, gerando lesão tecidual e estresse celular, desencadeando uma resposta inflamatória mais intensa como uma tentativa de reparação e defesa, mas que acaba se tornando descontrolada (BRANDÃO *et al.*, 2020).

Pesquisas demonstraram o SARS-CoV-2 pode afetar a função dos sistemas imunológicos inato e o adaptativo. Essa disfunção pode resultar em uma resposta imune inadequada ou desequilibrada, levando à hiperinflamação (LANGEDIJK *et al.*, 2020; BEVACQUA RAUL; PERRONI SERGIO, 2020). Em alguns casos, a resposta imune inicial pode ser insuficiente para eliminar completamente o vírus, resultando em uma resposta imune tardia e mais intensa, na tentativa de combater a infecção persistente. Acredita-se que a resposta inflamatória exagerada seja resultado de uma combinação de fatores, incluindo a replicação viral intensa, danos teciduais, ativação das células imunes e disfunção endotelial. Neste sentido, quando o SARS-CoV-2 invade o organismo, o sistema imunológico é ativado para combater a infecção. As células imunológicas, como os macrófagos e as células dendríticas, reconhecem o vírus por meio de receptores específicos, como os receptores tipo Toll (TLRs), que reconhecem padrões moleculares associados aos patógenos (PAMPs) presentes no vírus. Na sequência há produção e liberação de uma série de substâncias pró-inflamatórias como as interleucinas (IL-1 β , IL-6 e IL-18), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interferons do tipo I (IFN- α e IFN- β) e outras moléculas inflamatórias, como quimiocinas. Essas substâncias têm papéis importantes na regulação e direcionamento da resposta imunológica, mas quando produzidas em excesso, podem causar danos aos tecidos e levar à hiperinflamação. Durante a hiperinflamação, ocorre um ciclo de retroalimentação positivo, no qual as citocinas pró-inflamatórias estimulam a produção de mais citocinas; como por exemplo, o TNF- α e a IL-6 ativando as células imunológicas adicionais, como os macrófagos e as células *natural killer*, para produzir mais citocinas. Isso amplifica ainda mais a resposta inflamatória e pode levar a um estado de hiperinflamação descontrolado. Com o acúmulo excessivo de citocinas pró-inflamatórias ocorrem danos teciduais e vasculares, aumentando a permeabilidade vascular. A hiperinflamação também pode causar disfunção do sistema de coagulação, resultando em formação de microtrombos e

distúrbios de coagulação intravascular disseminada (CID). Além disso, a liberação excessiva de citocinas pode levar a uma resposta inflamatória sistêmica generalizada, afetando vários órgãos e sistemas, como os pulmões, coração, rins e cérebro (ABOUDOUNYA; HEADS, 2021).

A infecção de uma célula por SARS-CoV-2 desencadeia uma resposta imunológica inata por meio de células apresentadoras de antígeno (APC). As APC possuem receptores de reconhecimento de padrões (PRR) incluindo receptores *Toll-like* (TLRs), *NOD-like receptors* (NLRs), *RIG-I-like receptors* (RLRs) e outras pequenas moléculas livres localizadas nas membranas plasmáticas, membrana endossômica, lisossomos, endocitolisossomos e citosol (ABOUDOUNYA; HEAD, 2021; ASTUTI; YSRAFIL, 2020). O sistema imune inato detecta o vírus através dos PRRs para detectar padrões moleculares associados aos patógenos (PAMPs). Os PAMPs reconhecidos pelos TLRs são encontrados nos componentes da estrutura do vírus ou nos produtos intermediários, como o dsRNA reconhecido pelo TLR-3, mas também por PRRs citoplasmáticos/endossomais como o MDA5 e o RIG-I, e induzem a sinalização em cascata para produzir efetores celulares (LI *et al.*, 2020). Outros TLRs que reconhecem PAMPs virais incluem os TLR-2 e TLR4, que reconhecem glicoproteínas de superfície como a *Spike* (ZHAO *et al.*, 2021; KHAN *et al.*, 2021b), e os TLR-7 e TLR-8 que reconhecem ssRNA nos endossomos (SALVI *et al.*, 2021).

O curso das infecções virais depende da expressão do interferon tipo I (IFN-I), modulando as respostas celulares e reprogramando as células a um "estado antiviral". Estudos demonstram que a resposta antiviral diminuída no epitélio levando a produção fraca de interferon na mucosa nasal está relacionada à infecção viral não controlada em pacientes graves (WANG *et al.*, 2021). A diminuição das respostas antivirais pelos IFNs resulta ainda em bloqueio da maturação das células dendríticas, tornando o sistema imunológico incapaz de montar uma resposta imune adaptativa eficiente ao SARS-CoV-2 (AHMADPOUR; AHMADPOOR, 2020; FELSENSTEIN *et al.*, 2020).

Acredita-se que o principal PRR citoplasmático capaz de detectar SARS-CoV-2 seja o MDA5, além do RIG-I. O MDA5 reconhece dsRNAs longos e inicia uma cascata de sinalização para promover a transcrição dos interferons tipo I e III. Interferons e quimiocinas também são produzidos por células epiteliais vizinhas e células imunes locais, como neutrófilos e macrófagos, em resposta à detecção do SARS-CoV-2 por receptores endossomais semelhantes ao Toll (TLRs) ou aos efeitos parácrinos de

interferons produzidos localmente (KHANMOHAMMADI; REZAEI, 2021; KAYESH *et al.*, 2021).

Os interferons sinalizam de forma autócrina e parácrina para induzir um estado celular antiviral, através da redução da síntese proteica celular, aumento da expressão de moléculas de HLA, e expressão de genes estimulados por interferon, que podem ter funções antivirais diretas ou indiretas, atraindo e ativando células imunes. A síntese de determinadas citocinas, ativada através da via dos fatores de resposta ao interferon, também promove o desenvolvimento de respostas adaptativas de células B, principalmente as secretoras de anticorpos neutralizantes da classe IgG, e subpopulações de células T direcionadas à resposta imune antiviral. Esta é predominantemente caracterizada por respostas de linfócitos T CD4⁺ do subtipo Th1 e por linfócitos T CD8⁺, contudo também envolve ativação de respostas por subpopulações Th2 e Th17 (NI *et al.*, 2020; LUO *et al.*, 2021). A expansão clonal de células T CD8⁺, CD4⁺ do tipo Th17 têm sido associadas à funções efetoras mais intensas, ao passo que formas mais indiferenciadas ou virgens destas respostas são associadas a desfechos mais graves da COVID-19. A linfopenia severa provavelmente decorrente de morte celular induzida pelo SARS-CoV-2, leva a consequente perda mais pronunciada de respostas por linfócitos T, linfócitos intraepiteliais inatos, células T invariáveis associadas a mucosa e células NK, são fatores que contribuem para a gravidade da COVID-19. Em contrapartida, o recrutamento no início da infecção de linfócitos B e o reconhecimento de antígenos do sítio RBD da *Spike*, leva ao desenvolvimento mais robusto de títulos de anticorpos neutralizantes da classe IgG, por meio de plasmócitos com baixos índices de hipermutação somática, levando à soroconversão. Coletivamente, os achados indicam que a ativação de mecanismos da imunidade humoral cedo no processo infeccioso é vital para prevenir formas mais graves da doença (WANG *et al.*, 2021).

Wang *et al.* (2021) demonstraram que pacientes com COVID-19 leve a moderada apresentam acúmulo de monócitos imunoativados, macrófagos alveolares nos pulmões e expressão de moléculas como CXCL16, CXCR3 e CXCR6, aumento de monócitos circulantes expressando HLA-DR, de neutrófilos maduros na periferia, com aumento dos níveis de linfócitos T citotóxicos e T CD8⁺ expressando receptor de IL-7 em ambos, representando o set de células relacionado à imunidade efetiva no combate à infecção viral, e em contrapartida, pacientes com COVID-19 grave/crítica e hiperinflamatória têm um aumento de monócitos pró-inflamatórios, neutrófilos imaturos e de linfócitos T

CD4+, além de IL-6, IL-8, IL-1 β , CCR1 e CXCR2, relacionadas à tempestade de citocinas nos pulmões, e de monócitos expressando marcadores HLA-DR, CD163 e CD14 e HLA-DR, S100A e CD14, de neutrófilos imaturos disfuncionais expressando marcadores CD10, CD101 e CXCR4, células T invariáveis associadas à mucosa expressando CD56*CD69 e megacariócitos hiperinflamatórios.

1.3 Fatores de risco para evolução às formas moderadas e graves de COVID-19

A idade avançada é considerada um fator de risco para complicações graves da COVID-19 por várias razões, uma vez que há o declínio da função pulmonar, o sistema imune fica enfraquecido e menos eficiente, bem como idosos apresentam maior prevalência de comorbidades (como doenças cardíacas, diabetes, hipertensão arterial e doenças pulmonares crônicas), além de possuírem uma reserva fisiológica reduzida, ou seja, com o avançar da idade, o corpo tende a ter uma menor capacidade de lidar com o estresse adicional causado por uma infecção grave.

O enfraquecimento do sistema imunológico com o envelhecimento, conhecido como imunossenescência, é um processo complexo e multifatorial. Embora não seja totalmente compreendido, com o envelhecimento, há uma disfunção e diminuição da produção de linfócitos T e B decorrente de mudanças na medula óssea e no timo. Além disso, o equilíbrio entre diferentes subpopulações de linfócitos T pode ser alterado, o que pode afetar negativamente a resposta imunológica (BRANDÃO *et al.*, 2020). Há também a diminuição da diversidade do repertório de células imunológicas, resultando em menor reconhecimento dos antígenos e suas respectivas respostas aos novos patógenos (CARDOSO, 2022). A redução da diversidade de células imunológicas pode levar a respostas imunológicas menos eficazes e a uma maior suscetibilidade a infecções (CAUCHOIS *et al.* 2020). É válido adicionar o raciocínio de que no envelhecimento há uma condição estabelecida de inflamação crônica de baixo grau com um aumento na produção de citocinas pró-inflamatórias e marcadores de inflamação de baixo grau. Essa inflamação crônica, conhecida como "inflamação senescente", pode ter efeitos negativos no sistema imunológico levando a uma resposta imunológica hiperativa e desregulada.

Fatores como tabagismo e doenças pulmonares pré-existentes aumentam o risco de curso clínico grave, neste sentido, fumantes fazem parte do grupo de risco da COVID-19 (SILVA *et al.*, 2020). A nicotina pode regular negativamente os níveis de ACE-2, aumentando a expressão de seu receptor nas células pulmonares (LU *et al.*, 2020). Em

camundongos, a nicotina protegeu contra a inflamação aguda no tecido pulmonar, ativando os receptores nicotínicos de acetilcolina nas células imunes, inibindo a liberação de citocinas pró-inflamatórias, contudo, a importância dessa ação anti-inflamatória não foi demonstrada para pacientes com COVID-19 (MABLEY *et al.*, 2011).

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é assintomática para muitos pacientes, porém gera alterações estruturais e/ou funcionais em órgãos/tecidos-alvo (coração, cérebro, rins e vasos), o que aumenta a suscetibilidade às outras doenças, como a COVID-19 (BARROSO *et al.*, 2020). Apesar dos mecanismos relacionados aos danos vasculares ainda não estarem totalmente esclarecidos, estudos têm evidenciado que o vírus SARS-CoV-2 pode entrar nas células endoteliais que revestem os vasos sanguíneos por meio da ligação do *Spike* viral com o receptor ACE2, que é expresso nessas células. A infecção por SARS-CoV-2 pode desencadear também uma resposta inflamatória desregulada sistêmica, caracterizada pelo aumento de citocinas pró-inflamatórias, gerando disfunção vascular, aumentando a permeabilidade vascular e coagulação intravascular disseminada (CID). Ainda, a COVID-19 tem sido associada a um risco aumentado de CID e de formação de microtrombos, resultando em possibilidade de acometimento do fluxo sanguíneo e da oxigenação adequada aos tecidos, gerando complicações graves, como pneumonia, insuficiência respiratória, lesões cardíacas, acidentes vasculares cerebrais (AVCs) e disfunção renal (WOLFF *et al.*, 2021).

Os pacientes com HAS apresentam disfunção endotelial com desequilíbrio entre moléculas vasodilatadoras e vasoconstritoras, o que afeta a função vascular pelo enrijecendo e pela perda da complacência das grandes artérias, sendo crucial na patogênese das complicações inerentes à COVID-19 (NÄGELE *et al.*, 2020). Renzheng Chen *et al.* (2020) relataram que a HAS em estágio I estava presente em 37% dos pacientes hospitalizados por COVID-19, enquanto a prevalência de HAS em estágios II e III era maior (61% e 70%, respectivamente). Desfechos desfavoráveis aumentaram gradualmente com a elevação da pressão arterial. Os autores destacaram que pacientes hipertensos necessitaram de tratamento farmacológico, principalmente com os inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e bloqueadores dos receptores da angiotensina II (BRA), o que gerou efeito rebote, aumentando a expressão de receptores da ECA2 e, conseqüentemente, facilitando a entrada e replicação do SARS-CoV-2 em células-alvo.

O recrutamento de células imunes pode ser imunomediado ou em resposta à agressão viral direta ao endotélio, resultando em disfunção endotelial associada a apoptose (BRANDÃO *et al.*, 2020; ZHENG *et al.*, 2020). Assim, as reações imunes e a estimulação inflamatória crônica decorrente da hipertensão podem agravar o curso da COVID-19. Nesse contexto, Pan *et al.* (2020) observaram que o número de células CD3+, células CD4+ e células CD8+ foram menores em pacientes hipertensos com COVID-19 quando comparados aos normotensos. No entanto, os níveis plasmáticos de interleucina (IL) IL-6 e IL-10 foram superiores no grupo de hipertensos com COVID-19. Ainda, no mesmo estudo, os pacientes hipertensos com COVID-19 apresentaram contagens significativamente maiores de dímero D, neutrófilos, proporção de neutrófilos-linfócitos, leucócitos, lactato desidrogenase (LDH) e creatinina.

Evidências científicas relacionaram a obesidade direta ou indiretamente à maioria dos fatores de risco para gravidade da COVID-19 (BANERJEE *et al.*, 2020). O aumento do índice de massa corpórea esteve associado a um mau prognóstico da COVID-19 (PETRAKIS *et al.*, 2020). MARTELLETO *et al.* (2021) reportaram que dados do *Centers for Disease Control and Prevention* registraram que a obesidade esteve associada diretamente com adultos hospitalizados pela COVID-19 nos Estados Unidos, representando cerca de 52% dos internados. Segundo os autores, no Brasil, a obesidade foi a sexta comorbidade mais relacionada às mortes por COVID-19.

O paciente obeso possui o volume de reserva expiratório diminuído, bem como a capacidade funcional do sistema respiratório. A obesidade pode levar à disfunção da resposta imune inata e adaptativa, com síntese anormal de citocinas e proteínas de fase aguda, resultando em aumento da atividade do fator de transcrição nuclear $\kappa\beta$ (NF- $\kappa\beta$), um transativador de genes de citocinas pró-inflamatórias, como TNF- α , IL-1 β e IL-6, que são elementos cruciais na patogênese da síndrome metabólica pelo SARS-CoV-2, levando à tempestade de citocinas e hiperinflamação. Isso resulta em um recrutamento de células do sistema imunológico, como macrófagos, células T e células B, criando um loop inflamatório (CHIAPPETTA *et al.*, 2020; DIAS *et al.*, 2020). A alteração da resposta inata em obesos leva ao aumento da resposta inflamatória, com resposta anormal de células T, diminuição da regulação por células Treg e células Th2 e um aumento das respostas Th1 e Th17 (CHIAPPETTA *et al.*, 2020).

É importante destacar que nem todos os indivíduos infectados pelo vírus desenvolvem hiperinflamação ou tempestade de citocinas (LAMERS; HAAGMANS,

2020). Essas complicações se mostraram estar associadas à idade avançada, comorbidades pré-existentes, resposta imunológica desregulada e carga viral elevada.

No caso da diabetes, é importante associá-la a um estado de inflamação crônica de baixo grau. Nesse contexto, ocorre uma ativação persistente do sistema imunológico, resultando no aumento das citocinas pró-inflamatórias IL-1 β , IL-6 e TNF- α , gerando a resistência à insulina, danos aos tecidos e complicações associadas à diabetes (FELSENSTEIN *et al.*, 2020). As citocinas pró-inflamatórias TNF- α e IL-6 interferem na sinalização da insulina, reduzindo a captação de glicose pelas células e aumentando a produção hepática de glicose, o que eleva ainda mais a glicemia, agravando a diabetes. No caso do indivíduo obeso, por ter um maior acúmulo de tecido adiposo, há maior secreção de adipocinas (citocinas inflamatórias), incluindo o TNF- α e a IL-6, desencadeando uma resposta inflamatória crônica, contribuindo para a resistência à insulina e o desenvolvimento da diabetes (CHIAPPETTA *et al.*, 2020). Em adição, a inflamação crônica e o desequilíbrio nas citocinas pró-inflamatórias resultam em disfunção endotelial, formação de placas ateroscleróticas, lesões vasculares e danos nos órgãos. Portanto, a relação entre a tempestade de citocinas e a diabetes é complexa e multifatorial, podendo ser tanto causa como consequência da diabetes, formando um ciclo vicioso que contribui para a progressão da doença.

Outro fator relacionado ao agravamento da COVID-19 é a presença de neoplasias preexistentes. Pesquisas têm demonstrado que pacientes com câncer geralmente têm um sistema imunológico comprometido, devido ao próprio câncer ou ao tratamento, tornando-os mais suscetíveis a infecções virais, incluindo a COVID-19. Além disso, certos tipos de câncer, como os que afetam o sistema respiratório, podem aumentar o risco de complicações respiratórias relacionadas à COVID-19. YANG *et al.* (2020) observaram que a quimioterapia diminui a imunidade e se relaciona ao aumento no risco de mortalidade. De acordo com estudo de coorte brasileiro relacionando neoplasias e COVID-19, FRAVETTO *et al.* (2021) reportaram que os cânceres de pulmão e de mama tiveram maior número de óbitos. Pacientes com neoplasias hematológicas e do pulmão mostraram alta taxa de mortalidade e probabilidade de COVID-19 grave em comparação com os indivíduos sem este tipo de neoplasias (LUNSKI *et al.*, 2021; YIGENOGLU *et al.*, 2021).

Os pacientes com neoplasias hematológicas possuem piores prognósticos e podem desenvolver complicações como as síndromes do desconforto respiratório agudo,

disfunção de múltiplos órgãos, sepse, choque e lesão miocárdica. Os sinalizadores imunológicos relacionados aos piores desfechos clínicos são IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, IFN- γ e TNF- α , desencadeando a Síndrome de Liberação de Citocinas, que está associada à ocorrência de casos mais graves e ao óbito. Contudo, em pacientes imunossuprimidos, como os portadores de linfoma e leucemia, também há uma desregulação das vias do sistema complemento e da ação dos linfócitos T, aumentando a susceptibilidade a infecções, como a COVID-19. Ainda, é possível notar nestes pacientes altos níveis de D-dímero, ferritina e lactato desidrogenase séricos, proteína C reativa, e redução de linfócitos, monócitos, eosinófilos, basófilos, células T CD4+ ou auxiliares de memória, células T CD4+ regulatórias, células TCD8+, associadas a um elevado número de leucócitos, da relação neutrófilo linfócito, dos níveis de biomarcadores e citocinas inflamatórias, de células T virgens e da resposta Th17 (ALVES *et al.*, 2020).

A insuficiência renal também aumenta o risco de mortalidade por COVID-19 (HENRY; LIPPI, 2020). Os parâmetros de diálise (uréia alta) e a doença renal em estágio avançado aumentaram o risco de hospitalização relacionada à COVID-19 e mortalidade intra-hospitalar (ROBBINS-JUAREZ *et al.* 2020). Em um estudo que avaliou a taxa de risco de brasileiros, PIRES; CARVALHO; XAVIER (2020) reportaram que pacientes com doença renal e diabetes tiveram taxas de internação em UTI 11 e 8,5 vezes maiores, respectivamente do que pacientes que não possuíam estas condições. Pacientes com doenças pulmonares crônicas tiveram 3,4 vezes risco de internação e 6,5 vezes maior de transferência para UTI. Em adição, a taxa de hospitalização e internação em UTI para pacientes idosos (> 65 anos) foi o dobro do total da população estudada, mesmo entre os idosos sem nenhuma condição médica reportada.

Sob o aspecto da condição inicial e/ou uma doença pré-existente é claro que situações como o tempo de internação, idade superior a 65 anos, presenças de doenças pulmonares, cardiopatias com hipertensão descompensada, diabetes, obesidade, doenças renais e hepáticas, e estados de desequilíbrios das respostas imunológicas, devem ser considerados para o prognóstico de pacientes acometidos com a COVID-19.

1.4 Apresentação antigênica e a resposta imune adaptativa ao SARS-CoV-2

O complexo HLA engloba mais de 250 genes expressos, e está associado aos diferentes *loci* no braço curto do cromossomo 6 (6p21.3) (ASTBURY *et al.*, 2022). Estes alelos são herdados sem recombinação e por co-dominância. Durante a resposta imune,

os HLAs desencadeiam um estímulo antigênico e regulam tanto a imunidade celular, mediada por linfócitos T, e a humoral, mediada por linfócitos B e anticorpos. Os antígenos HLA classe I (HLA-A, -B, -C -E, -F, -G) são expressos na superfície das células nucleadas e das plaquetas, enquanto os antígenos HLA classe II (HLA-DR, -DP -DM, -DQ) são expressos em células apresentadoras de antígenos, como as células dendríticas, macrófagos e linfócitos B (MAGNER *et al.*, 2000). A apresentação de antígenos para células T CD8⁺ (HLA classe I), ou citotóxicas, células *natural killer* e células T CD4⁺ (HLA classe II) depende do polimorfismo naturalmente inerente aos HLAs (DE WIT *et al.*, 2016).

Os polimorfismos nos genes codificantes dos HLAs responsáveis pela apresentação de peptídeos às células T, resultam em uma ampla plasticidade aos principais genes relacionados à defesa a infecções, permitindo que uma gama maior de antígenos seja apresentada aos linfócitos T auxiliares, ou CD4⁺, e T citotóxicos, ou CD8⁺ (BLACKWELL; JAMIESON; BURGNER, 2009; MARTIN; CARRINGTON, 2013). O mecanismo para as interações HLA-peptídeo-específicas permite que estes apresentem epítomos imunogênicos chaves para células T protetoras (DENDROU *et al.*, 2018; OVSYANNIKOVA *et al.*, 2013).

Conforme já reportado, o prognóstico e a evolução da infecção por SARS-CoV-2 estão relacionados com a idade, sexo, massa corporal e genética como fatores determinantes no desfecho clínico da COVID-19 (ASTBURY *et al.*, 2022). Neste sentido, Reynolds *et al.* (2020) reportaram que profissionais da saúde do gênero masculino tenderam a ter respostas mais amplificadas das células T, bem como as mulheres mais velhas tenderam a apresentar respostas de anticorpos neutralizantes mais consistentes. Embora alguns estudos tenham relacionado à gravidade da COVID-19 à expressão diferencial de alelos de HLAs (ITURRIETA-ZUAZO *et al.*, 2020; ABDELHAFIZ *et al.*, 2022), ainda são escassas as análises destas associações nas diversas etnias e povos existentes no mundo.

Em geral, os peptídeos virais apresentados pelo HLA-I induzem uma resposta imune baseada em linfócitos T citotóxicos, essenciais para a defesa antiviral (CROFT *et al.*, 2019). A capacidade de adaptação em apresentar antígenos específicos de diferentes proteínas virais determinará o sucesso de ativação e resposta por mecanismos efetivos no controle da replicação viral. Logo, a presença ou ausência de determinados haplotipos de

HLA determinará se os antígenos específicos do SARS-CoV-2 gerarão ou não uma resposta imune antiviral que debele a infecção.

1.5 Associação do perfil de HLA de pacientes aos diferentes desfechos clínicos da COVID-19

Os estudos mais robustos de associação genética à infecção por SARS-CoV-2 se concentraram, em muitos casos, em pacientes críticos ou que evoluíram ao óbito. Até o momento, vários alelos HLA de classe I e II foram associados aos desfechos da doença, mas sem um consenso claro.

Em estudo com pacientes egípcios, foi verificado que alguns alelos de HLA de classe I foram significativamente correlacionados com pneumonia grave decorrente da COVID-19, enquanto a presença de HLA-B*15 foi significativamente relacionada com a sobrevivência dos pacientes (ABDELHAFIZ *et al.*, 2022). Neste estudo, o HLA-B*15:03 apresentou maior eficiência para apresentar peptídeos do SARS-CoV-2 altamente conservados, comumente compartilhados entre diferentes coronavírus humanos, sugerindo que a presença desse alelo pode estar associada a imunidade cruzada de linfócitos T. Outro estudo provou que o HLA-B*15:03 apresenta uma gama maior de epítomos do SARS-CoV-2 que o HLA B*46:01, gerando respostas de maior magnitude (STAMATAKIS *et al.*, 2020). PRETTI *et al.* (2020) relataram que os alelos HLA-B*15:21, HLA-B*15:15 e HLA-B*35:43 também apresentaram um maior número de ligações mais ávidas aos peptídeos do SARS-CoV-2 entre os alelos HLA-B.

O desfecho de insuficiência respiratória por COVID-19 em uma coorte japonesa foi associado aos alelos HLA-A*11:01, HLA-C*12:02, e HLA-B*52:01, bem como ao fato dos pacientes serem homens com a faixa etária média de 57 anos (KOR *et al.*, 2021). WEINNER *et al.* (2021) identificaram o HLA-C*04:01 como um alelo associado ao um risco duas vezes maior de intubação. O alelo HLA-A 11:01 também foi associado à susceptibilidade e a formas graves da doença em uma coorte chinesa (WANG *et al.*, 2020). Um alelo classe II (HLA-DRB1*09:01) também foi identificado associado a desfechos mais graves (ANZUREZ *et al.*, 2021).

Em estudos focando pacientes assintomáticos ou com cursos brandos de COVID-19, a expressão do alelo HLA-B*15:01 esteve associada a uma maior probabilidade de infecção assintomática pelo vírus em um estudo envolvendo 1428 adultos caucasianos de diferentes idades (AUGUSTO *et al.*, 2021). LANGTON *et al.* (2021) reportaram uma

associação significativa de HLA-DRB1*04:01 em pacientes europeus assintomáticos comparados àqueles com doença grave. EBRAHIMI *et al.* (2021) associaram esse alelo à pacientes iranianos com menor agravo da doença.

As pesquisas sugerem que a análise genômica pode ser útil para compreender a patogênese da COVID-19 e para desenvolver estratégias de tratamento personalizadas, baseadas na susceptibilidade a formas mais graves, aliadas ao conhecimento dos fatores de risco e comorbidades do paciente infectado pelo SARS-CoV-2. Assim, embora os resultados ainda sejam incipientes, no que diz respeito ao perfil de alelos de HLA associados à progressão mais grave ou à proteção contra a infecção pelo SARS-CoV-2, a compilação destes dados pode servir de base estudos futuros, mais amplos, visando a melhor compreensão dos mecanismos de apresentação de antígenos que levam a uma resposta antiviral efetiva e robusta, em detrimento a hiperinflamação e desvio para mecanismos imunes envolvidos na imunopatogenia viral, bem como para o desenvolvimento de estratégias baseadas em imunobiológicos para a proteção da população de surtos futuros por Coronavírus.

2. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Mesmo com um cenário de aparente normalidade após três anos de pandemia, os prejuízos decorrentes da COVID-19 ainda permanecerão por longo tempo, uma vez que casos de alto nível de ansiedade, depressão, sintomas de estresse pós-traumático e diminuição da qualidade de vida em sobreviventes da UTI são esperados.

As condições que persistem após a recuperação do COVID-19 são denominadas de efeitos de longo prazo da COVID-19, ou COVID longa, com seqüelas aparentemente associadas à gravidade da infecção aguda. As deficiências físicas, cognitivas e mentais persistentes são comuns em pacientes convalescentes da COVID-19, e repercutem em necessidade de cuidados multidisciplinares para minimizar a evolução crônica destes agravos. Os prejuízos indiretos, incluindo o isolamento social, conflitos de relacionamentos, solidão, perda de familiares, recuperação incompleta da saúde física, perda de renda e do emprego impostos pela pandemia, podem agravar ainda mais os sintomas psiquiátricos e/ou somar-se aos da COVID longa.

O enfrentamento da COVID-19 revelou que o sucesso na redução do número de casos foi o resultado de investimento financeiro associado à velocidade da produção científica e a publicação de milhares de artigos, que contribuíram substancialmente para

um novo olhar dos pesquisadores que buscaram novos conhecimentos a respeito da doença, à conscientização pública sobre as medidas de distanciamento social e autoisolamento em caso de sintomas, uso de máscaras faciais, às restrições as viagens internacionais, testagem e rastreamento de infectados em larga escala. Contudo, somente a vacinação em massa permitiu a um retorno à normalidade, reduzindo os índices de mortalidade e a propagação das variantes do vírus, com o fim do decreto de pandemia pela OMS em maio de 2023.

Por fim, a contínua compreensão dos aspectos da patogenia e da susceptibilidade dos indivíduos, incluindo aqueles que envolvem fatores genéticos, é fundamental para que, somados aos esforços de vigilância, na iminência do surgimento de novos surtos de síndrome respiratória aguda grave viral, estes dados possam servir de suporte à prevenção e controle da doença na população.

3. CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram não haver conflito de interesse.

REFERÊNCIAS

ABDELHAFIZ, A. S. *et al.* HLA-B*15 predicts survival in Egyptian patients with COVID-19. **Hum Immunol**, v.83, n.1, p.10-16, 2022.

ABOUDOUNYA, M. M.; HEADS, R. J. COVID-19 and Toll-like receptor 4 (TLR4): SARSCoV-2 may bind and activate TLR4 to increase ACE2 expression, facilitating entry and causing Hyperinflammation. **Mediators of Inflamm.** v.2021, p.18, 2021.

AHMADPOUR, D.; AHMADPOOR, P. How the COVID-19 Overcomes the Battle? An Approach to Virus Structure. **Iranian J Kidney Dis**, v.14, n.3, p.167-172, 2020.

AHN, J. H. *et al.* Nasal ciliated cells are primary targets for SARS-CoV-2 replication in the early stage of COVID-19. **J Clin Invest**, v.131, n.13, e148517, 2021.

ALVES, F. M. *et al.* Imunopatologia da infecção por SARS-CoV-2 em pacientes onco-hematológicos. **Hematol Transfus Cell Ther**, v.42, p.539, 2020.

ANZUREZ, A. *et al.* Association of HLA-DRB1*09:01 with severe COVID-19. **HLA**, v.98, p.37-42, 2021.

ASTBURY, S. *et al.* HLA-DR polymorphism in SARS-CoV-2 infection and susceptibility to symptomatic COVID-19. **Immunol**, v.166, p.68–77, 2022.

ASTUTI, I.; YSRAFIL. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): An overview of viral structure and host response. **Diab & metab synd.** v.14, n.4, p.407–412, 2020.

AUGUSTO, D. G. *et al.* HLA-B*15:01 is associated with asymptomatic SARS-CoV-2 infection. Medrxiv 2021, <https://doi.org/10.1101/2021.05.13.21257065>.

BANERJEE, M. *et al.* Obesity and COVID-19: A Fatal Alliance. **Indian J Clin Biochem**, v.35, n.4, p.410-417, 2020.

BARKAUSKAS, C. E. *et al.* Type 2 alveolar cells are stem cells in adult lung. **J Clin Invest**, v.123, n.7 p.3025-2036, 2013.

BARRETT, E. S. *et al.* Prevalence of SARS-CoV-2 infection in previously undiagnosed health care workers at the onset of the U.S. COVID-19 epidemic. **BMC Infect Dis**, v.20, n.1, p.853, 2020.

BARROSO, W. K. S. *et al.* Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial – 2020. **Arq Bras Cardiol**, v.116, n.3, p.516-658, 2021.

BEUMER, J. *et al.* A CRISPR/Cas9 genetically engineered organoid biobank reveals essential host factors for coronaviruses. **Nat Commun**, v.12, p.5498, 2021

BEVACQUARAÚL, J.; PERRONE SERGIO, V. COVID-19: relación entre enzima convertidora de angiotensina 2, sistema cardiovascular y respuesta inmune del huésped. **Insuf card**, v.15, n.2, 2020.

BLACKWELL, J. M.; JAMIESON, S.E.; BURGNER, D. HLA and infectious diseases. **Clin Microbiol Rev**, v.22, p.370-385, 2009.

BRANDÃO, S.C.S. *et al.* Severe COVID-19: understanding the role of immunity, endothelium, and coagulation in clinical practice. **J Vasc Bras**, v.19, p. e20200131, 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Informações sobre COVID-19. 2023. Disponível em: https://infoms.saude.gov.br/extensions/covid-19_html/covid-19_html.html. Acesso em: 1 jun. 2023.

CANTUTI-CASTELVETRI, L. *et al.* Neuropilin-1 facilitates SARS-CoV-2 cell entry and infectivity. **Science**, v.370, n.6518, p.856-860, 2020.

CARDOSO, T. N. **Avaliação do perfil imunoinflamatório sérico em idosos hospitalizados com covid-19 grave.** 2022. 64f. Dissertação (Programa de Pós-

Graduação em Ciências Farmacêuticas - PPGCF) - Universidade Estadual da Paraíba, Campina Grande, 2022.

CAUCHOIS, R. *et al.* Early IL-1 receptor blockade in severe inflammatory respiratory failure complicating COVID-19. **Proc Natl Acad Sci USA**, v.117, n.32. p. 18951-18953, 2020.

CHIAPPETTA, S. *et al.* COVID-19 and the role of chronic inflammation in patients with obesity. **Int J Obes**, v.44, p.1790–1792, 2020.

CROFT, N. P. *et al.* Most viral peptides displayed by class I MHC on infected cells are immunogenic, **Proc Natl Acad Sci USA**, v.116, n. 8, p.3112–3117, 2019.

DE WIT, J. *et al.* Role of HLA and KIR in Viral Infections. **Front. Immunol**, v.7, p.286, 2016.

DEB, P. *et al.* Association of HLA gene polymorphism with susceptibility, severity, and mortality of COVID-19: A systematic review. **HLA**, v.99, n.4, p.281-312, 2022.

DENDROU, C. A. *et al.* HLA variation and disease. **Nat Rev Immunol**, v. 18, p. 325-239, 2018.

DIAS, A. B. S. *et al.* A relação da obesidade com os óbitos por Covid-19: análise dos números da pandemia no Brasil. **Braz J Dev**, v.6, n.10, p.82097–82110, 2020.

DONOGHUE, M. *et al.* A novel angiotensin-convertingenzyme–relatedcarboxypeptidase (ACE2) convertsangiotensinintoangiotensin 1-9. **Circ Res**, v.87, n.5, p e1–e9, 2000.

EBRAHIMI, S. *et al.* HLA-DRB1*04 may predict the severity of disease in a group of Iranian COVID-19 patients. **Hum Immunol**, v.82, p.719-725, 2021.

FELSENSTEIN, S. *et al.* COVID-19: Immunology and treatment options. **Clinical Immunology**. v.215, p.108448, 2020.

FERIOLI, M. *et al.* Protecting healthcare workers from SARS-CoV-2 infection: practical indications. **Eur Respir Rev**, v.3, n.155, p.200068, 2020.

HENRY, B. M.; LIPPI, G. Chronic kidney disease is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. **Int. Urol. Nephrol**, v.52, p.1193–1194, 2020.

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

HOU, Y. J. *et al.* SARS-CoV-2 reverse genetics reveals a variable infection gradient in the respiratory tract. **Cell**, v.182, n.2, p.429-446.e14, 2020.

Hulswit, R. J. *et al.* Coronavirus Spike protein and tropism changes. **Adv Virus Res**, v.96, p.29–57, 2016.

ITURRIETA-ZUAZO, C. G. *et al.*, Possible role of HLA class-I genotype in SARS-CoV-2 infection and progression: A pilot study in a cohort of Covid-19 Spanish patients, **Clin Immunol**, v. 219, 2020.

KATSURA, H. *et al.* Human lung stem cell-based alveolospheres provide insights into SARS-CoV-2-mediated interferon responses and pneumocyte dysfunction. **Cell Stem Cell**, v.27, n.6, p.890-904.e8, 2020.

KAYESH, M. E. H. *et al.* An overview of recent insights into the response of TLR to SARS-CoV-2 infection and the potential of TLR agonists as SARS-CoV-2 vaccine adjuvants. **Viruses**, v.13, p.2302, 2021.

KHAN, M. *et al.* Visualizing in deceased COVID-19 patients how SARS-CoV-2 attacks the respiratory and olfactory mucosae but spares the olfactory bulb. **Cell**, v.184, n.24, p.5932-5949.e15, 2021a.

KHAN, S. *et al.* SARS-CoV-2 spike protein induces inflammation via TLR2-dependent activation of the NF- κ B pathway. **Elife**, v.10, e68563, 2021b.

KHANMOHAMMADI, S.; REZAEI, N. Role of Toll-like receptors in the pathogenesis of COVID-19. **J Med Virol**, v.93, p.2735–2739, 2021.

KNOOPS, K. *et al.* SARS-Coronavirus replication is supported by a reticulovesicular network of modified endoplasmic reticulum. **PLoS Biol**, v.6, n. 9, p. e226, 2008.

LAMERS, M. M.; HAAGMANS, B. L. SARS-CoV-2 pathogenesis. **Nat Rev Microbiol**, v.20, p.270-284, 2022.

LANGTON, D. J. *et al.* The influence of HLA genotype on the severity of COVID-19 infection. **HLA**, v.98, p.14-22, 2021.

LI, G. *et al.* Coronavirus infections and immune responses. **J Med Virol**, v.92, n.4, p.424–432, 2020.

LIU, J. *et al.* SARS-CoV-2 cell tropism and multiorgan infection. **Cell Discovery**, v.7, n.17, 2021.

LU, R. *et al.* Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. **Lancet**, v.395, p.565–74, 2020.

LUCCHETTA, R. *et al.* Hidroxicloroquina para pacientes com COVID-19 não hospitalizados: Uma revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados. **Arq Bras Cardiol**, v.120, p.e20220380, 2023.

LUNSKI, M. J. *et al.* Multivariate mortality analyses in COVID-19: Comparing patients with cancer and patients without cancer in Louisiana. **Cancer**, v.127, n.2, p.266-274, 2021.

LUO, X. H. *et al.* T cell immunobiology and cytokine storm of COVID-19. **Scandinavian J Immunol**.v.93, e12989, 2021.

MABLEY, J. *et al.* Nicotine exerts an anti-inflammatory effect in a murine model of acute lung injury. **Inflammation**, v.34, p.231–237, 2011.

MAGNER, W. J. *et al.* Activation of MHC class I, II, and CD40 gene expression by histone deacetylase inhibitors. **J. Immunol**. v.165, p.7017–7024, 2000.

MANGALMURTI, N. Hunter, C.A. Cytokine storms: understanding COVID-19. **Immunity**, v.53, n.1, p.19-25, 2020.

MANISTY, C. *et al.* Time series analysis and mechanistic modelling of heterogeneity and sero-reversion in antibody responses to mild SARSCoV-2 infection. **EBioMedicine**, v. 65, p.103259, 2021.

MARTELLETO, G. K. S. *et al.* Principais fatores de risco apresentados por pacientes obesos acometidos de COVID-19: uma breve revisão. **Braz J Develop**, v.7, n.2, p.13438-13458, 2021.

MARTIN, M. P.; CARRINGTON, M. Immunogenetics of HIV disease. **Immunol Rev**, v.254, p.245–264, 2013.

MOORE, J. B.; JUNE, C. H. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. **Science**, v.368, n.6490, p.473-474, 2020.

NÄGELE, M. P. *et al.* Endothelial dysfunction in COVID-19: current findings and therapeutic implications. **Atherosclerosis**, v.314, p.58-62, 2020.

NI, L. *et al.* Detection of SARS-CoV-2-Specific humoral and cellular immunity in COVID-19 convalescent individuals. **Immunity**,v.52, p.971–977, 2020.

OVSYANNIKOVA, I.G. *et al.* Human leukocyte antigens and cellular immune responses to anthrax vaccine adsorbed. **Infection Immunol**, v.81, p.2584–2591, 2013.

PAN, W. *et al.* Clinical features of COVID-19 in patients with essential hypertension and the impacts of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors on the prognosis of COVID-19 patients. **Hypertension**, v.76, n.3, p.732-741, 2020.

PETRAKIS, D. *et al.* Obesity - a risk factor for increased COVID-19 prevalence, severity, and lethality (Review). **Mol Med Rep**, v. 22, n. 1, p. 9-19, 2020.

PIRES, L. N.; CARVALHO, L.; XAVIER, L.D.L. COVID-19 e desigualdade: a distribuição dos fatores de risco no Brasil. **Experiment Findings**, v.21, p.10.13140, 2020.

PRETTI, M. A. M. I. *et al.* Class I HLA allele predicted restricted antigenic coverages for *Spike* and nucleocapsid proteins are associated with deaths related to COVID-19. **Front Immunol**, v.11, p.565730, 2020.

RENZHENG CHEN, R. *et al.* Influence of blood pressure control and application of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors on the outcomes in COVID-19 patients with hypertension. **J Clin Hypertens**, v.22, n.11, 2020.

REYNOLDS, C. J. *et al.* Discordant neutralizing antibody and T cell responses in asymptomatic and mild SARS-CoV-2 infection. **Sci Immunol**, v.5, 2020.

ROBBINS-JUAREZ, S. Y. *et al.* Outcomes for patients with COVID-19 and acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. **Kidney Int Rep**, v.5, n.8, p.1149-1160, 2020.

SALVI, V. *et al.* SARS-CoV-2-associated ssRNAs activate inflammation and immunity via TLR7/8. **JCI Insight**, v. 6, n. 18, p. e150542, 2021.

SANT'ANA, G. *et al.* Infecção e óbitos de profissionais da saúde por COVID-19: revisão sistemática. **Acta Paulista Enf**, v.33, p. eAPE20200107, 2020.

SILVA, A. L. O. *et al.* COVID-19 e tabagismo: uma relação de risco. **Cad Saúde Públ**, v.36, n.5, p. e00072020, 2020.

SLOMK, A. *et al.* Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A short review on hematological manifestations. **Pathogen**. v.9, n.6, p.493, 2020.

STAMATAKIS, G. *et al.* Generation of SARS-CoV-2 S1 *Spike* Glycoprotein Putative Antigenic Epitopes in Vitro by Intracellular Aminopeptidases, **J Proteome Res**, v.19, n.11, p. 4398–4406, 2020.

V'KOVSKI, P. *et al.* Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. **Nat. Rev. Microbiol**, v. 19, p. 155-170, 2021.

VINER, R. *et al.* School closures during social lockdown and mental health, health behaviors, and well-being among children and adolescents during the first COVID-19 wave: a systematic review. **JAMA pediatrics**. v. 176, n. 4, p. 400-409, 2022.

WANG, F. *et al.* Initial whole-genome sequencing and analysis of the host genetic contribution to COVID-19 severity and susceptibility. **Cell Discov**, v.6, p.83, 2020.

WANG, X. *et al.* Multiomics: unravelling the panoramic landscapes of SARS-CoV-2 infection. **Cell Molec Immunol.** 18: 2313-2324, 2021.

WEI, J. *et al.* Genome-wide CRISPR Screens Reveal Host Factors Critical for SARS-CoV-2 Infection. **Cell**, v.184, n.1, p.76-91, 2021.

WOLFF, D. *et al.* Risk factors for Covid-19 severity and fatality: a structured literature review. **Infection**, v.49, p.15–28, 2021.

YANG, K. *et al.* Clinical characteristics, outcomes, and risk factors for mortality in patients with cancer and COVID-19 in Hubei, China: a multicentre, retrospective, cohort study. **Lancet Oncol**, v.21, p.904-913, 2020.

YIGENOGLU, T. N. *et al.* The outcome of COVID-19 in patients with hematological malignancy. **J Med Virol**, v.93, n.2, p.1099-1104, 2021.

ZHAO, Y. *et al.* SARS-CoV-2 spike protein interacts with and activates TLR4. **Cell Res**, v. 7, p. 818-820, 2021.

ZHENG, Z. *et al.* Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: a systematic literature review and meta-analysis. **J Infect**, v. 81, n. 2, p. 16-25, 2020.

CONTRIBUIÇÃO DE AUTORIA

Gilcele de Campos Martin Berber: Coleta de dados, elaboração e escrita do manuscrito

Renata Dezengrini Shlessarenko: Escreveu e revisou o manuscrito