

Imunopatogênese da COVID-19

Théo de Araújo Santos¹

Natalia Machado Tavares²

José Mengel³

-
- ¹ Biólogo e doutor em Patologia. Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Patologia Investigativa Universidade Federal do Oeste da Bahia (UFOB). Cofundador do Laboratório de Agentes Infecciosos e Vetores (Laive), atua em pesquisas sobre a Covid-19 e em outras patologias.
 - ² Tem graduação em Biologia, mestrado e doutorado em Patologia, todos pela Universidade Federal da Bahia (UFBA). É pesquisadora em saúde pública da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) e atua em linhas de pesquisa sobre imunidade inata em doenças infecciosas/inflamatórias e comorbidades.
 - ³ Médico e doutor em Imunologia pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP) da Universidade de São Paulo (USP), com pós-doutorado na Universidade do Alabama nos Estados Unidos da América. Pesquisador titular do Instituto Oswaldo Cruz (IOC) da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) e professor adjunto de Imunologia da Faculdade de Medicina de Petrópolis. Atua na área de Imunologia, com ênfase em Imunologia Celular.

SANTOS, T. de A.; TAVARES, N. M.; MENGEL, J. Imunopatogênese da COVID-19. In: BARRAL-NETTO, M.; BARRETO, M. L.; PINTO JUNIOR, E. P.; ARAGÃO, E. (org.). *Construção de conhecimento no curso da pandemia de COVID-19: aspectos biomédicos, clínico-assistenciais, epidemiológicos e sociais*. Salvador: Edufba, 2020. v. 1. DOI: <https://doi.org/10.9771/9786556300443.005>.

Introdução

A doença causada pelo coronavírus (SARS-CoV-2) apresenta uma gama diversa de sinais e sintomas, e sua evolução pode variar de acordo com diferentes fatores relacionados ao patógeno, o vírus SARS-CoV-2, incluindo possíveis mutações virais, assim como fatores do hospedeiro, tais como a idade, a presença de comorbidades, etnia, condições socioeconômicas e ambientais entre outras. (LI; LU; ZHANG, 2020)

Pacientes infectados podem ser assintomáticos, mas também podem apresentar um ou mais sintomas de forma variável. Entre os sintomas frequentemente relatados estão: a perda de olfato e paladar, conjuntivite, diarreia, até quadros inflamatórios sistêmicos, afetando órgãos e sistemas diferentes, levando o paciente ao óbito. (HELMS et al., 2020; LI; LU; ZHANG, 2020) Neste capítulo, apresentaremos uma breve revisão de estudos recentes relacionados à imunopatogênese da COVID-19.

Células e tecidos acometidos na infecção com SARS-CoV-2

O mecanismo de invasão do SARS-CoV-2 já foi parcialmente elucidado. As partículas virais interagem com, pelo menos, um receptor presente nas células epiteliais, conhecido como Enzima de Conversão da Angiotensina 2 (ACE2). (MASON, 2020; YAN et al., 2020) As proteínas ACE2 expressas nas membranas de vários tipos celulares interagem com as proteínas da espícula viral (*S-spike*), que está presente na superfície do envelope viral e deflagra o processo de internalização do vírus na célula hospedeira. Devido à alta expressão da proteína ACE2, as células epiteliais do trato respiratório são prontamente infectadas. (WÖLFEL et al., 2020) Foi demonstrado que, no trato respiratório superior, o SARS-CoV-2 tem capacidade de replicação cerca de mil vezes maior que outros coronavírus (WÖLFEL et al., 2020), sendo que mesmo em indivíduos assintomáticos é alta a carga viral. (GUO, Y. et al., 2020; WANG, D. et al., 2020) As partículas virais podem permanecer íntegras por um longo período em superfícies e mesmo por horas em suspensão (VAN DOREMALEN et al., 2020), o que possibilita a transmissão por meio de aerossol e explica a alta velocidade de disseminação do vírus pelo mundo. (VAN DOREMALEN et al., 2020)

As consequências da infecção pelo SARS-CoV-2 variam amplamente entre quadros leves a fatais. Enquanto a maioria dos indivíduos infectados permanece assintomática ou apresenta sintomas leves do trato respiratório superior, outros desenvolvem pneumonia, que pode progredir para a síndrome respiratória aguda, necessitando de intubação em unidades de tratamento intensivo e podem evoluir com complicações fatais. (ZHU et al., 2020)

A disseminação do vírus se inicia, em média, no quinto dia após a exposição ao vírus e a infectividade parece reduzir significativamente após dez dias do início dos sintomas. Apesar disso,

partículas virais ainda podem ser detectadas na orofaringe, em média, entre 20 e 37 dias nos indivíduos infectados. (HE; DENG; LI, 2020)

Os sintomas iniciais são limitados ao trato respiratório superior – alteração de olfato e paladar, tosse e dor de garganta –, acompanhados de febre, fadiga e dor muscular. No início da doença, o RNA viral é frequentemente detectado nas narinas e faringe. (ZOU et al., 2020)

O SARS-CoV-2 infecta principalmente pneumócitos (célula dos alvéolos pulmonares), células epiteliais do intestino delgado (enterócitos) e macrófagos (células fagocíticas), mas também pode infectar outras células que expressam o receptor ACE2 e a enzima proteolítica Serina Protease Transmembranar 2 (TMPRSS2). (TO et al., 2020) No entanto, alguns estudos sugerem que o vírus pode infectar muitos outros tipos celulares, incluindo queratinócitos da língua, o que poderia explicar a ausência de paladar relatada por muitos pacientes, e também em células ciliadas (CHU et al., 2020; VENKATAKRISHNAN et al., 2020), conforme Figura 1.

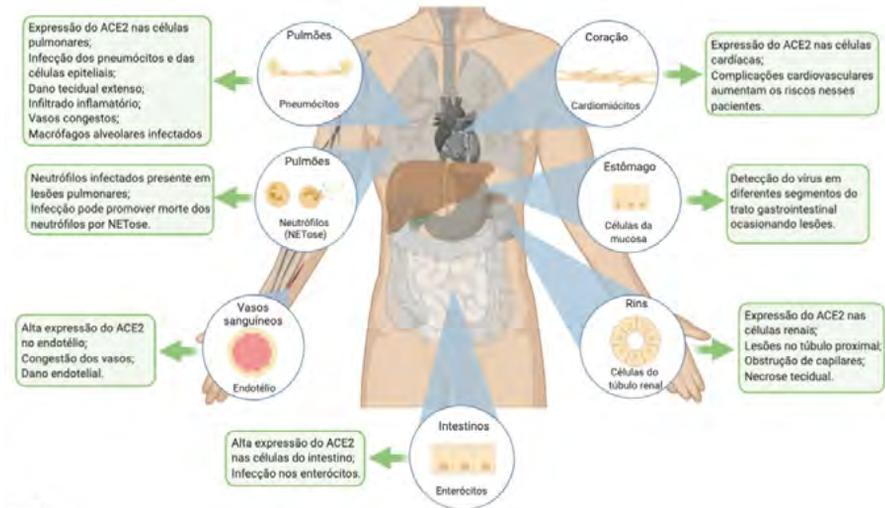
Apesar de não ter sido demonstrada a capacidade do SARS-CoV-2 de causar viremia, o RNA viral foi encontrado em uma pequena parcela de pacientes infectados. (WANG, W. et al., 2020) Na infecção sistêmica, o vírus apresenta uma predileção por células endoteliais, as quais possuem uma elevada expressão de ACE2 (Figura 1). (VARGA et al., 2020) Existem evidências de que as partículas virais causam dano ao trato gastrointestinal, uma vez que em modelo experimental com organoides humanos, os enterócitos foram infectados pelo vírus. (LAMERS et al., 2020) Ademais, exames de endoscopia em pacientes com infecção grave demonstraram que o vírus pode ser detectado em diferentes segmentos do trato gastrointestinal, como no esôfago, estômago e até o reto ocasionando lesões. (LIN et al., 2020) O intestino delgado expressa altos níveis do receptor ACE2, especificamente em

enterócitos proximais e distais. Os receptores para o SARS-CoV-2 como o ACE2 e TMPRSS2 são coexpressos nos alvéolos pulmonares e células epiteliais, além do íleo e cólon. No esôfago, ACE2 pode ser detectado nas células epiteliais superiores e estratificadas. (ZHANG et al., 2020)

Outro tipo celular que seria infectado pelo SARS-CoV-2 são os neutrófilos, identificados em lesões pulmonares de pacientes com COVID-19. (BARNES et al., 2020) Neutrófilos são as principais células da resposta imune inata e já há descrição de que outras cepas de coronavírus são capazes de infectar neutrófilos e induzir a morte dessas células por NETose, o qual é o tipo de morte celular que leva a liberação de redes de DNA e outras proteínas tóxicas que podem levar à contenção e eliminação de agentes infecciosos. Contudo, o papel da infecção de neutrófilos durante a COVID-19 permanece não esclarecido. (BARNES et al., 2020; HAICK et al., 2014; ZUO et al., 2020)

Esses achados sugerem que a distribuição exata do SARS-CoV-2 em seres humanos pode ser mais ampla que o padrão de distribuição baseado apenas na presença de receptores de membrana utilizados diretamente pelo vírus para entrar nas células. (MATICARDI; DAL NEGRO; NISINI, 2020)

Figura 1 – Células e tecidos afetados durante a infecção por SARS-CoV-2



Fonte: elaborada pelos autores.⁴

Como discutido anteriormente, o SARS-CoV-2 tem mostrado uma promiscuidade na invasão de diferentes células e tecidos, afetando muito mais órgãos do que somente o pulmão, conforme apresentado na Figura 1. (SHI et al., 2020) Em parte, esse fenômeno pode ser explicado porque a proteína ACE2 é expressa na superfície de células de uma grande variedade de tecidos, como o pulmão, coração, rins e intestino. (XU et al., 2020; YAN et al., 2020) As complicações cardiovasculares como a insuficiência cardíaca, miocardite, vasculite e pericardite são frequentes, predispondo os pacientes a um maior risco de morte. (LIU et al., 2020) O dano tecidual do pulmão é extenso e apresenta um padrão denominado de “vidro fosco” nos exames radiológicos. (SHI et al., 2020) Entre os achados macroscópicos durante a necrópsia de

⁴ Design gráfico por Sara Nunes.

pacientes, são encontrados pleurisia – inflamação na membrana que envolve os pulmões –, consolidação – substituição do ar dos alvéolos por líquido ou células – e edema pulmonar. Além dessas alterações, a inflamação purulenta também é encontrada nos pulmões, mas está relacionada com infecções bacterianas secundárias à infecção viral. (HANLEY et al., 2020) O aspecto histológico do tecido pulmonar é caracterizado pela presença de um infiltrado inflamatório predominantemente linfocitário, células epiteliais gigantes, vasos congestos e macrófagos alveolares infectados. (ZHOU, C. et al., 2020) No trato gastrointestinal, exames de imagem revelaram lesões em diferentes regiões anatômicas. (LIN et al., 2020) Essas lesões podem se correlacionar com sintomas como diarreia e vômito, frequentemente relatados pelos pacientes. Nos rins, pode ocorrer dano agudo com lesões difusas no túbulo proximal, perda de borda em escova e necrose tecidual. Além disso, pode haver grânulos de hemossiderina e, frequentemente, obstrução de capilares. (SU et al., 2020) Recentemente, foi sugerido que a lesão sistêmica observada nos quadros graves de COVID-19 esteja associada à infecção de células endoteliais pelo SARS-CoV-2, ocasionando um quadro de endotelite sistêmica nesses pacientes, que poderia justificar a lesão e falência de diferentes órgãos. (VARGA et al., 2020)

Imunidade e patogenicidade na infecção pelo SARS-CoV-2

A patogênese da COVID-19 pode estar associada à invasão das células do hospedeiro e a consequente resposta imunológica de algumas dessas células. A proteína S (*Spike*) do envelope viral liga-se à ACE2 na superfície de células humanas que funciona como receptor para o vírus. (XU et al., 2020; ZHONG et al., 2020; ZHOU, P. et al.,

2020) A análise estrutural da proteína S do SARS-CoV-2 mostrou semelhança com outros SARS-CoV. (WRAPP et al., 2020) No entanto, a afinidade da proteína S do SARS-CoV-2 pela molécula de ACE2 parece ser de 10 a 20 vezes maior quando comparada a outras proteínas S de outros coronavírus, sugerindo uma maior capacidade de transmissão. (WRAPP et al., 2020) Recentemente, mutações foram descritas na proteína S que parecem contribuir para uma vantagem seletiva relacionada com o aumento da transmissibilidade. (KORBER et al., 2020) Outro estudo, no entanto, não encontrou uma correlação direta entre as mutações no SARS-CoV-2 e a transmissibilidade ou mesmo em relação à sua patogenicidade. (VAN DORP et al., 2020)

Quando as células de mamíferos são expostas a patógenos, alguns mecanismos imunes são desencadeados. Nas infecções virais, ocorre a ativação intracelular dos Receptores de Reconhecimento de Padrões (PRRs) que podem detectar Padrões Moleculares Associados a Patógenos (PAMPs), como, por exemplo, dsRNA, e ssRNA. O reconhecimento dos PAMPs leva às respostas citolíticas pela produção de Interferon do tipo I e III (IFN) e ativação de células Natural Killer (NK), além da produção de interleucinas pró-inflamatórias como TNF-alpha, Interleucina 1(IL-1), IL-6 e IL-18. (CHENG et al., 2020; WAN et al., 2020; ZHONG et al., 2020) Em conjunto, essas citocinas induzem um programa antiviral em células-alvo do vírus e promovem a resposta adaptativa ao SARS-CoV-2. (CHENG et al., 2020; WAN et al., 2020; ZHONG et al., 2020).

Na resposta ao SARS-CoV-2, foi descrita uma diminuição da produção de IFN tipo I, detectado no soro, em particular, em pacientes com prognóstico ruim. (HADJADJ et al., 2020) Essa diminuição da produção de IFN poderia levar a uma maior carga viral e posterior hiperativação e exaustão da resposta de células T. A resposta adaptativa tem um importante papel na resolução da infecção viral pela atividade citotóxica exercida pelas células T

CD8+ que destroem as células infectadas, bem como pelas células T CD4+ que apresentam atividade auxiliadora para os linfócitos B, induzindo a produção de anticorpos específicos para o vírus, bloqueando sua entrada em células do hospedeiro. (CHENG et al., 2020; WAN et al., 2020; ZHONG et al., 2020) Pacientes com infecção pelo SARS-CoV-2, em especial os pacientes mais graves, com pneumonia grave, apresentam elevação nas concentrações plasmáticas de IL-1, IL-6 e TNF-alpha entre outras citocinas. (CHENG et al., 2020; WAN et al., 2020; ZHONG et al., 2020) Outros estudos mostram que os números de linfócitos T CD4+, T CD8+ e células NK estão diminuídos em pacientes graves comparados àqueles com sintomas moderados. (WANG, W. et al., 2020) Foi também descrito que pacientes em estado grave, infectados pelo SARS-CoV-2, apresentam um padrão particular de linfócitos nos pulmões, com uma diminuição pronunciada de células T reguladoras Foxp-3+CD4+, associado ao predomínio de células CD4+CD25+PD-1+ que não produzem IL-2 e apresentam fenótipos funcionais de células Th1 ou Th2. (KALFAOGLU et al., 2020) Ademais, células T citotóxicas, expressando perforina e granzimas, poderiam estar envolvidas no grave processo de injúria imunológica tecidual nos pulmões de pacientes graves, infectados pelo SARS-CoV-2. (MAHALLAWI et al., 2018; PERLMAN; DANDEKAR, 2005; WONG et al., 2004; XU et al., 2020; ZHONG et al., 2020)

A resposta imunológica antiviral é absolutamente importante para eliminar o patógeno. No entanto, uma resposta exacerbada e persistente pode causar uma produção excessiva de citocinas inflamatórias e lesão tecidual. A hiperprodução de citocinas causada por uma resposta imunológica descontrolada é denominada “tempestade de citocinas”. (MAHALLAWI et al., 2018; PERLMAN; DANDEKAR, 2005; WONG et al., 2004; XU et al., 2020; ZHONG et al., 2020) Os casos graves de coronavírus incluindo o SARS, MERS e o SARS-CoV-2 apresentam um aumento significativo dos níveis de

citocinas no soro que está correlacionado com a gravidade da doença e óbito. (PERLMAN; DANDEKAR, 2005; MAHALLAWI et al., 2018; XU et al., 2020) Pacientes com COVID-19 apresentam níveis elevados de citocinas derivadas de linfócitos dos tipos Th1 (IL-1 beta e IFN-gamma) e Th2 (IL-10) e, em particular, pacientes internados em Unidades de Terapia Intensiva (UTI) apresentam altas concentrações plasmáticas de IL-2, IL-7, IL-10, IL-17, Fator Estimulador de Colônias de Granulócitos e Macrófagos (GM-CSF), proteína-10 indutora de interferon-gamma (IP-10), Proteínas Inflamatórias de Macrófagos (MIP-1alpha), Proteína 1 Quimioatratadora de Monócitos (MCP-1) ou Ligante 2 de Quimiocina da Família C-C (CCL2) e TNF-alpha quando comparados a pacientes que não necessitaram de UTI. (HUANG et al., 2020; MEHTA et al., 2020; PACHA; SALLMAN; EVANS, 2020)

As concentrações plasmáticas de IL-6 se encontram elevadas nas infecções graves pelo SARS-CoV-2 quando comparadas com os quadros mais brandos. (MEHTA et al., 2020; ZHONG et al., 2020) Alguns autores sugeriram que uma síndrome hemofagocítica secundária poderia estar ocorrendo nos casos graves de COVID-19. Essa síndrome é caracterizada por uma tempestade de citocinas, expansão de macrófagos teciduais que apresentam expressiva atividade hemofagocítica. (HUTCHINSON; TATTERSALL; MANSON, 2019) A síndrome hemofagocítica é caracterizada por aumento de várias citocinas no soro, em particular a IL-6, febre, citopenia, aumento da ferritina sérica e lesões de múltiplos órgãos, sendo que todo esse quadro é compatível com os casos graves da infecção pelo SARS-CoV-2. (HUANG et al., 2020; MEHTA et al., 2020) Foi também sugerido que os macrófagos alveolares seriam infectados pelo SARS-CoV-2 por apresentarem o receptor ACE2 e sua consequente ativação daria início à síndrome hemofagocítica. (ZHONG et al., 2020)

Na COVID-19, há uma diminuição do número de linfócitos circulantes. O grau de linfopenia encontrado durante a infecção parece

estar diretamente relacionado à gravidade da doença, especialmente se analisado em conjunto com o aumento da IL-6. (CHEN et al., 2020) A diminuição dos linfócitos T circulantes pode estar relacionada ao acúmulo de linfócitos T nos tecidos inflamados, bem como à indução de morte celular nas células T. (VABRET et al., 2020) Ademais, os linfócitos T de pacientes mais graves apresentam marcadores relacionados à ativação – IL-1, IL-2, TNF-alpha, IFN-gamma, IL-10, perforina, CD69, Antígeno Leucocitário Humano Alelo DR (HLA-DR), CD45RO – e à exaustão funcional e senilidade Domínio da Mucina Contendo Proteína 3 (TIM-3) e Proteína 1 de Morte Celular Programada (PD-1). Até o momento, não está claro se essas alterações refletem algum grau de imunodeficiência, ou se estão relacionadas à hiperativação e participação na inflamação tecidual. (VABRET et al., 2020) Estudos recentes mostram que grande parte dos pacientes infectados e parte das pessoas não infectadas podem apresentar resposta *in vitro* à proteína S do SARS-CoV-2. Essa resposta de pessoas não infectadas pelo SARS-CoV-2 pode estar relacionada a contatos prévios com outros coronavírus ou outros vírus utilizados em vacinação em massa, como os presentes na vacina tríplice viral. (FRANKLIN et al., 2020) Alternativamente, a resposta observada pode estar correlacionada à ativação por superantígeno presente na proteína S. (CHENG et al., 2020) Em ambos os casos, as células T parecem ter um papel importante no controle da replicação viral e também na patogenia das lesões pulmonares em pacientes graves.

A produção de anticorpos específicos para o SARS-CoV-2 começa a ser detectada na grande maioria dos casos após três a cinco dias do início dos sintomas. A resposta humoral é independente da idade, sexo ou existência de comorbidades. (CERVIA et al., 2020; NI et al., 2020; TO et al., 2020) Resultados recentes indicam que altos títulos de Imunoglobulina A (IgA) sérica contra a proteína S correlaciona-se com os casos graves de COVID-19 sem

correlação com a idade dos pacientes. Ademais, os níveis séricos de Imunoglobulina G (IgG) totais estão diretamente correlacionados com a gravidade da doença, sendo que os indivíduos assintomáticos apresentam uma resposta humoral mais fraca que os pacientes graves, embora não haja demonstração de grandes diferenças na carga viral entre pacientes sintomáticos ou assintomáticos. Por outro lado, os pacientes que apresentam casos benignos da infecção apresentam altos níveis de IgA específica para a proteína S na saliva e na lágrima, sendo que os níveis de IgA secretória correlacionam-se negativamente com a idade dos pacientes. (LONG, Q. et al, 2020) Esses resultados sugerem uma possível diminuição da resposta imunológica nas mucosas de pessoas idosas, resultando em maior disseminação viral sistêmica com aumento da ativação do sistema imunológico inato e adaptativo, produção excessiva de IgA sérica, levando à maior lesão tecidual como consequência dessa hiperativação. (CERVIA et al., 2020).

O papel dos anticorpos específicos para o SARS-CoV-2 na promoção do quadro inflamatório ainda não está claro e requer maiores estudos. É também pouco clara a participação dos anticorpos neutralizantes no controle da replicação viral *in vivo* ou mesmo na promoção de uma resposta protetora após a infecção, uma vez que uma parte dos pacientes recuperados da doença apresenta títulos muito baixos desses anticorpos após a infecção. (CERVIA et al., 2020; NI et al., 2020; TO et al., 2020) É importante ressaltar que, embora os níveis séricos de anticorpos da classe IgG estejam diretamente relacionados com a gravidade da doença, não há ainda evidências de que a distribuição de subclasses ou isotipos de IgG tenha participação na gravidade da doença, sendo um importante ponto a ser investigado. Adicionalmente, há estudos mostrando que a resposta humoral ligada à gravidade da doença está relacionada a um número menor de clones de linfócitos B engajados na resposta imunológica, caracterizando oligoclonalidade e,

por consequência, estreitamento no reconhecimento de epítomos virais. (GALSON et al., 2020; KURI-CERVANTES et al., 2020)

Embora o bloqueio de epítomos das proteínas S seja importante para neutralização viral, outra linha de investigação demonstrou que as proteínas N do SARS-CoV, MERS-CoV e SARS-CoV-2 podem se ligar à MASP-2, uma serina protease participante da ativação do sistema do complemento pela via das lectinas, resultando em extrema ativação deste sistema, agravando a inflamação e a lesão pulmonar, durante essas infecções. Essa linha de raciocínio traz à baila a importância das proteínas N como alvo para neutralização mediada por anticorpos. (GAO et al., 2020)

Fatores de risco relacionados à patogenia da infecção pelo COVID-19

Em que pese o conhecimento acumulado neste breve período de tempo em relação à infecção pelo SARS-CoV-2, ainda temos muitos pontos extremamente importantes para investigações e que podem se revelar fundamentais para o esclarecimento da patogenia da COVID-19. Por exemplo, a apresentação clínica da COVID-19 é bastante variável, abrangendo formas assintomáticas ou leves/moderadas, principalmente em crianças e adultos, até à falência múltipla de órgãos, frequentemente fatal em idosos. Diferentes fatores do hospedeiro têm sido associados à infecção pelo SARS-CoV-2 no trato respiratório, ao estabelecimento da infecção, ao desfecho clínico e gravidade da doença, como descrito a seguir.

Carga viral

A letalidade de profissionais de saúde que lidam diretamente com pacientes que apresentam quadro grave da COVID-19 tem sido

maior quando comparada à letalidade de seus pares por idade e gênero. (HE et al., 2020) Esse achado se deve provavelmente à exposição constante desses profissionais a altas cargas virais provenientes de pacientes infectados. No entanto, a demonstração de que a carga viral esteja relacionada à gravidade da doença ainda não foi demonstrada. Pelo contrário, há trabalhos demonstrando que a carga viral poderia ser equivalente em casos leves e graves. (HE et al., 2020; TO et al., 2020; ZOU et al., 2020) É preciso ter em mente, no entanto, que o SARS-CoV-2 pode infectar vários tecidos e órgãos, resultando em uma reação sistêmica e a carga viral não deveria de ser estimada pela análise de apenas um tipo de tecido ou secreção. (PAN et al., 2020; TO et al., 2020). Portanto, esse ponto continua aberto a novas análises, quando outros estudos mais completos estiverem disponíveis.

Idade do hospedeiro

Estudos epidemiológicos mostram que a maioria dos indivíduos que apresentaram a forma grave da COVID-19 apresenta idade superior a 30 anos. Os quadros graves, dentro da população pediátrica, representam menos de 2% do total e o número de óbitos é baixo. (MCGONAGLE et al., 2020)

A taxa de letalidade reportada para a maioria dos países aumenta progressivamente com a idade, com uma média entre 15% e 20% em pacientes acima de 80 anos. (OKE; HENEGHAN, 2020) Dessa forma, a idade do hospedeiro está fortemente correlacionada à gravidade da infecção. (TO et al., 2020) É possível que algumas características da resposta imunológica relacionada à idade sejam as responsáveis pela susceptibilidade de idosos a essa infecção. Uma hipótese explicativa para essa correlação seria o aumento de células com marcadores de ativação/exaustão/senilidade, refletindo um envelhecimento do sistema

imunológico de idosos e, conseqüentemente, um determinado grau de imunodeficiência e susceptibilidade. (ALPERT et al., 2019)

Gênero e tipo sanguíneo

A taxa de letalidade tem sido menor entre mulheres do que entre homens, bem como a necessidade de hospitalização tem sido maior entre homens. (DUDLEY; LEE, 2020) Os motivos para essa diferença não estão claros e maiores estudos precisam ser realizados.

Recentemente, foi descrito que pacientes do tipo sanguíneo O apresentam um menor risco de infecção quando comparados a pacientes dos outros grupos sanguíneos, em especial o grupo A. Uma hipótese aventou a possibilidade do SARS-CoV-2 se “fantasiar” com epítomos relacionados aos antígenos dos grupos sanguíneos A e B, reconhecidos pelos anticorpos anti-A e Anti-B, presentes no soro de indivíduos O. Tal situação impediria a infecção inicial em pacientes do grupo O. (BREIMAN; RUVËN-CLOUET; LE PENDU, 2020)

Hipertensão

A hipertensão é uma condição frequente entre os pacientes com COVID-19, variando entre 4,5% em indivíduos com quadro leve/moderado da doença até mais de 30% em pacientes com idade mais avançada. Por outro lado, a prevalência de doenças cardiovasculares em geral varia de 1 a 18%. (TADIC et al., 2020) Poucos estudos fornecem dados seguros sobre o desfecho da COVID-19 em pacientes hipertensos, mas esses relatos indicam que sua prevalência é maior entre o grupo de pacientes que foram a óbito (média de 39%). Já foi relatado que a hipertensão está entre as comorbidades preditoras de doença grave e admissão em UTI com risco relativo de 2 e 3,7 vezes, respectivamente. (JAIN; YUAN, 2020) Pacientes hipertensos e diabéticos apresentam uma maior

expressão celular de ACE2, o que poderia explicar em parte o aumento de risco de infecção e agravamento nesse grupo de pacientes. Contudo, mais estudos são necessários para validar essa hipótese. (FANG; KARAKIULAKIS; ROTH, 2020)

Diabetes

Outra condição muito prevalente entre os pacientes com a forma grave de infecção pelo SARS-CoV-2 é o diabetes, acometendo aproximadamente 25% do total de indivíduos afetados. Além disso, o risco de óbito por COVID-19 é aumentado em cerca de duas vezes em indivíduos diabéticos. (CRISTELO et al., 2020; JAIN; YUAN, 2020) O diabetes é conhecida uma condição que aumenta a suscetibilidade a diferentes patógenos, devido ao comprometimento da resposta imune do hospedeiro, mas os mecanismos envolvidos no desfecho da COVID-19 nesses pacientes ainda não estão esclarecidos.

Doença cardíaca coronariana

Aproximadamente 12% dos pacientes hospitalizados pela infecção com SARS-CoV-2 apresentam doenças coronarianas ou cardiovasculares, sendo que essas patologias estão associadas a um risco aumentado de óbito de aproximadamente quatro vezes. (TIAN et al., 2020; TOMASONI et al., 2020) Esses dados sugerem que indivíduos com doenças cardiovasculares são mais propensos a evoluir para quadros mais graves da COVID-19, incluindo óbito.

Os mecanismos envolvidos nessa associação ainda precisam ser elucidados, mas sugere-se que pode ser devido à isquemia relacionada à infecção que causa disfunção do miocárdio. Outra hipótese é que a tempestade de citocinas induzida pelo vírus poderia levar a um quadro semelhante ao choque séptico e, consequentemente, dano relacionado à inflamação/isquemia. Isso já foi demonstrado em pacientes com quadros críticos que foram

a óbito e apresentaram maior prevalência de dano ao miocárdio, além de aumento da resposta inflamatória. (GUO, T. et al., 2020) A infecção dos cardiomiócitos e sua destruição pela resposta imunológica é outra possibilidade. (TOMASONI et al., 2020)

Etnias

Há evidências claras de que algumas etnias estão sendo mais impactadas pela COVID-19, apresentando taxas elevadas de mortalidade. Os afro-americanos, hispânicos e indígenas vêm apresentando maior mortalidade que os brancos, em especial nas Américas. (PAREEK et al., 2020) Fatores relacionados a comorbidades como, por exemplo, hipertensão e obesidade poderiam explicar, em parte, a maior suscetibilidade de parte dessas etnias. No entanto, mesmo quando tais comorbidades são excluídas das análises, ainda há uma forte relação entre algumas etnias e alta mortalidade. Fatores socioeconômicos relacionados a dificuldades de isolamento/afastamento social, o baixo nível educacional, a pobreza e inexistência ou baixa qualidade material da atenção médica gratuita são os principais motivos para a alta mortalidade. (KHUNTI et al., 2020; PAREEK et al., 2020) Apesar da pandemia provocada pelo SARS-CoV-2 se espalhar por todos continentes, a correlação da COVID-19 com os determinantes sociais tornou-se evidente. A falta de equidade entre grupos étnicos, em especial nos Estados Unidos da América e Brasil, evidencia sociedades mantenedoras do racismo estrutural, profundamente excludentes, que negam a determinadas etnias em plena cidadania, levando a um alto impacto negativo na qualidade e expectativa de vida desses grupos.

Considerações finais

Fatores virais e do hospedeiro podem determinar as diferentes manifestações clínicas observadas na COVID-19. Acometendo diversos órgãos e tipos celulares, a infecção pelo SARS-CoV-2 pode levar a um quadro de inflamação exacerbada, dano tecidual e disfunção múltipla de órgãos. A evolução da doença para esses quadros graves é fortemente influenciada por fatores de risco, tais como hipertensão e diabetes, cujas prevalências na população mundial são altas. Associado a isso, a alta capacidade de transmissão do vírus, levou à comunidade científica a se unir e colaborar, de modo sem precedente, em prol de um bem comum: soluções para a pandemia causada pelo SARS-CoV-2.

O conhecimento sobre a patogênese da COVID-19, acumulado nos primeiros meses após o início da pandemia, é ainda insuficiente, mas vem permitindo uma melhora gradual na abordagem clínico-terapêutica dos pacientes mais graves e o desenvolvimento de uma vacina em tempo recorde. A COVID-19 coloca em evidência absoluta que o desenvolvimento da patologia não depende apenas de um determinado agente infeccioso, mas também de vários fatores relacionados ao hospedeiro, suas estruturas socioeconômicas e ambientais. Hoje somos 7,5 bilhões de habitantes neste planeta. As epidemias e pandemias são apenas uma pequena parte de nossos problemas atuais e futuros. A miserabilidade e a ignorância os maiores. Nossa única chance é global e envolve a solução dos problemas pela consciência e pelo conhecimento, características naturais do “se fazer humano”.

Referências

ALPERT, A. *et al.* A clinically meaningful metric of immune age derived from high-dimensional longitudinal monitoring. *Nature Medicine*, New York, v. 25, n. 3, p. 487-495, Mar. 2019. DOI: 10.1038/s41591-019-0381-y. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41591-019-0381-y>. Acesso em: 1 ago. 2020.

BARNES, B. J. *et al.* Targeting potential drivers of COVID-19: Neutrophil extracellular traps. *Journal of Experimental Medicine*, New York, v. 217, n. 6, June 2020. DOI: 10.1084/jem.20200652. Disponível em: <https://rupress.org/jem/article/217/6/e20200652/151683/Targeting-potential-drivers-of-COVID-19-Neutrophil>. Acesso em: 1 ago. 2020.

BREIMAN, A.; RUVÉN-CLOUET, N.; LE PENDU, J. Harnessing the natural anti-glycan immune response to limit the transmission of enveloped viruses such as SARS-CoV-2. *PLOS Pathogens*, San Francisco, v. 16, n. 5, May 2020. DOI: 10.1371/journal.ppat.1008556. Disponível em: <https://journals.plos.org/plospathogens/article?id=10.1371/journal.ppat.1008556>. Acesso em: 1 ago. 2020.

CERVIA, C. *et al.* Systemic and mucosal antibody secretion specific to SARS-CoV-2 during mild versus severe COVID-19. *BioRxiv*, [s. l.], May 2020. Disponível em: <http://biorxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.05.21.108308>. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.05.21.108308>. Acesso em: 31 maio 2020.

CHEN, H. *et al.* Simplified immune-dysregulation index: a novel marker predicts 28-day mortality of intensive care patients with COVID-19. *Intensive Care Medicine*, New York, v. 46, n. 8, p. 1645-1647, 20 May 2020. DOI: 10.1007/s00134-020-06114-2. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00134-020-06114-2>. Acesso em: 1 ago. 2020.

CHENG, M. H. *et al.* An insertion unique to SARS-CoV-2 exhibits superantigenic character strengthened by recent mutations. *BioRxiv*, [s. l.], May 2020. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.05.21.109272>. Disponível em: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.05.21.109272v1>. Acesso em: 1 ago. 2020.

CHU, H. *et al.* Comparative tropism, replication kinetics, and cell damage profiling of SARS-CoV-2 and SARS-CoV with implications for clinical manifestations, transmissibility, and laboratory studies of COVID-19: an observational study. *The Lancet Microbe*, Oxford, v. 1, n. 1, p. e14-e23, May 2020. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(20\)30004-5](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(20)30004-5). Disponível em: <https://www.thelancet.com/retrieve/pii/S2666524720300045>. Acesso em: 1 ago. 2020.

CRISTELO, C. *et al.* SARS-CoV-2 and diabetes: New challenges for the disease. *Diabetes Research and Clinical Practice*, Amsterdam, v. 164, p. 108228, June 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108228>. Disponível em: [https://www.diabetesresearchclinicalpractice.com/article/S0168-8227\(20\)30478-2/fulltext](https://www.diabetesresearchclinicalpractice.com/article/S0168-8227(20)30478-2/fulltext). Acesso em: 1 ago. 2020.

DUDLEY, J. P.; LEE, N. T. Disparities in Age-specific Morbidity and Mortality From SARS-CoV-2 in China and the Republic of Korea. *Clinical Infectious Diseases*, Chicago, v. 71, n. 15, p. 863-865, 2020. DOI: 10.1093/cid/ciaa354. Disponível em: <https://academic.oup.com/cid/article/71/15/863/5813861>. Acesso em: 1 ago. 2020.

FANG, L.; KARAKIULAKIS, G.; ROTH, M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *The Lancet Respiratory Medicine*, v. 8, n. 4, p. e21, Mar. 2020. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30116-8. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600\(20\)30116-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(20)30116-8/fulltext). Acesso em: 1 ago. 2020.

FRANKLIN, R. *et al.* Homologous protein domains in SARS-CoV-2 and measles, mumps and rubella viruses: preliminary evidence that MMR vaccine might provide protection against COVID-19. *MedRxiv*, [s. l.], Apr. 2020. Disponível em: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.04.10.20053207>. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.04.10.20053207>. Acesso em: 31 maio 2020.

GALSON, J. D. *et al.* Deep sequencing of B cell receptor repertoires from COVID-19 patients reveals strong convergent immune signatures. *BioRxiv*, [s. l.], May 2020. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.05.20.106294>. Disponível em: <http://biorxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.05.20.106294>. Acesso em: 31 maio. 2020.

GAO, T. *et al.* Highly Pathogenic Coronavirus N Protein Aggravates Lung Injury by MASP-2-Mediated Complement over-Activation. *MedRxiv*, [s. l.], June 2020. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.03.29.20041962>. Disponível em: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.29.20041962v3>. Acesso em: 1 ago. 2020.

GUO, T. *et al.* Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiology*, Chicago, v. 5, n. 7, Mar. 2020. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1017. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamacardiology/fullarticle/2763845>. Acesso em: 1 ago. 2020.

GUO, Y.-R. *et al.* The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status. *Military Medical Research*, London, v. 7, n. 1, 2020. DOI: 10.1186/s40779-020-00240-0. Disponível em: <https://mmrjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40779-020-00240-0>. Acesso em: 1 ago. 2020.

HADJADJ, J. *et al.* Impaired type I interferon activity and exacerbated inflammatory responses in severe COVID-19 patients. *MedRxiv*, [s. l.], Apr. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.04.19.20068015>. Disponível em: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.04.19.20068015>. Acesso em: 31 maio 2020.

HAICK, A. K. *et al.* Neutrophils are needed for an effective immune response against pulmonary rat coronavirus infection, but also contribute to pathology. *Journal of General Virology*, London, v. 95, pt. 3, p. 578-590, Mar. 2014. DOI: 10.1099/vir.0.061986-0. Disponível em: <https://www.microbiologyresearch.org/content/journal/jgv/10.1099/vir.0.061986-0#tab2>. Acesso em: 1 ago. 2020.

HANLEY, B. *et al.* Autopsy in suspected COVID-19 cases. *Journal of Clinical Pathology*, London, v. 73, n. 5, p. 239-242, May 2020. DOI: 10.1136/jclinpath-2020-206522. Disponível em: <https://jcp.bmj.com/content/73/5/239.long>. Acesso em: 1 ago. 2020.

HE, F.; DENG, Y.; LI, W. Coronavirus Disease 2019: what we know? *Journal of Medical Virology*, New York, v. 92, n. 7, p. 719-725, July 2020. DOI: 10.1002/jmv.25766. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jmv.25766>. Acesso em: 1 ago. 2020.

HE, X. *et al.* Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nature Medicine*, New York, v. 26, n. 5, p. 672-675, May 2020. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0869-5>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41591-020-0869-5>. Acesso em: 1 ago. 2020.

HELMS, J. *et al.* High risk of thrombosis in patients in severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Medicine*, Berlin, v. 46, n. 6, p. 1089-1098, 2020. DOI: 10.1007/s00134-020-06062-x. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00134-020-06062-x>. Acesso em: 1 ago. 2020.

HUANG, C. *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*, London, v. 395, n. 10223, p. 497-506, Feb. 2020. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31986264/>. Acesso em: 1 ago. 2020.

HUTCHINSON, M.; TATTERSALL, R. S.; MANSON, J. J. Haemophagocytic lymphohistiocytosis – an underrecognized hyperinflammatory syndrome. *Rheumatology*, Oxford, v. 58, p. vi23-vi30, Nov. 2019. Supl. 6. DOI: 10.1093/rheumatology/kez379. Disponível em: https://academic.oup.com/rheumatology/article/58/Supplement_6/vi23/5643739. Acesso em: 1 ago. 2020.

JAIN, V.; YUAN, J.-M. Predictive symptoms and comorbidities for severe COVID-19 and intensive care unit admission: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Public Health*, Basel, May 2020. DOI: 10.1007/s00038-020-01390-7. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32451563/>. Acesso em: 1 ago. 2020.

KALFAOGLU, B. *et al.* T-cell hyperactivation and paralysis in severe COVID-19 infection revealed by single-cell analysis. [s. l.], May 2020. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.05.26.115923>. Disponível em: <http://biorxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.05.26.115923>. Acesso em: 31 maio 2020.

KHUNTI, K. *et al.* Is ethnicity linked to incidence or outcomes of COVID-19? *BMJ*, London, Abr. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1548>. Disponível em: <https://www.bmj.com/content/369/bmj.m1548>. Acesso em: 1 ago. 2020.

KORBER, B. *et al.* Spike mutation pipeline reveals the emergence of a more transmissible form of SARS-CoV-2. *BioRxiv*, [s. l.], May 2020. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.04.29.069054>. Disponível em: <http://biorxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.04.29.069054>. Acesso em: 31 maio 2020.

KURI-CERVANTES, L. *et al.* Immunologic perturbations in severe COVID-19/SARS-CoV-2 infection. *BioRxiv*, [s. l.], May 2020. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.05.18.101717>. Disponível em: <http://biorxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.05.18.101717>. Acesso em: 31 maio 2020.

LAMERS, M. M. *et al.* SARS-CoV-2 productively infects human gut enterocytes. *Science*, New York, v. 369, n. 6499, p. 50-54, May 2020. DOI: 10.1126/science.abc1669. Disponível em: <https://science.sciencemag.org/content/369/6499/50>. Acesso em: 1 ago. 2020.

LI, T.; LU, H.; ZHANG, W. Clinical observation and management of COVID-19 patients. *Emerging Microbes & Infections*, New York, v. 9, n. 1, p. 687-690, Jan. 2020. DOI: 10.1080/22221751.2020.1741327. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/22221751.2020.1741327>. Acesso em: 1 ago. 2020.

LIN, L. *et al.* Gastrointestinal symptoms of 95 cases with SARS-CoV-2 infection. *Gut*, London, v. 69, n. 6, p. 997-1001, June 2020. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-321013. Disponível em: <https://gut.bmj.com/content/69/6/997.long>. Acesso em: 1 ago. 2020.

LIU, P. P. *et al.* The Science Underlying COVID-19: Implications for the Cardiovascular System. *Circulation*, Dallas, v. 42, n. 1, p. 68-78, 15 Apr. 2020. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047549. Disponível em: https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047549?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Aacrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed&. Acesso em: 1 ago. 2020.

LONG, Q. *et al.* Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. *Nature Medicine*, New York, June 2020. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0965-6>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41591-020-0965-6>. Acesso em: 1 ago. 2020.

MAHALLAWI, W. H. *et al.* MERS-CoV infection in humans is associated with a pro-inflammatory Th1 and Th17 cytokine profile. *Cytokine*, Philadelphia, v. 104, p. 8-13, Apr. 2018. DOI: 10.1016/j.cyto.2018.01.025. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1043466618300383?via%3Dihub>. Acesso em: 1 ago. 2020.

MASON, R. J. Thoughts on the alveolar phase of COVID-19. *American Journal of Physiology - Lung Cellular and Molecular Physiology*, Rockville, v. 319, n. 1, p. L115-L120, June 2020. DOI: 10.1152/ajplung.00126.2020. Disponível em: https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/ajplung.00126.2020?rfr_dat=cr_pub++0www.ncbi.nlm.nih.gov&url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Aacrossref.org. Acesso em: 1 ago. 2020.

MATRICARDI, P. M.; DAL NEGRO, R. W.; NISINI, R. The first, holistic immunological model of COVID-19: implications for prevention, diagnosis, and public health measures. *Pediatric Allergy and Immunology*, Oxford, May 2020. DOI: 10.1111/pai.13271. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/pai.13271>. Acesso em: 1 ago. 2020.

MCGONAGLE, D. *et al.* Immune mechanisms of pulmonary intravascular coagulopathy in COVID-19 pneumonia. *The Lancet Rheumatology*, London, v. 2, n. 7, p. e437-e445, May 2020. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30121-1](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30121-1). Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lanrhe/article/PIIS2665-9913\(20\)30121-1/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanrhe/article/PIIS2665-9913(20)30121-1/fulltext). Acesso em: 2 ago. 2020.

MEHTA, P. *et al.* COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The Lancet*, London, v. 395, n. 10229, p. 1033-1034, Mar. 2020. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30628-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30628-0/fulltext). Acesso em: 2 ago. 2020.

NI, L. *et al.* Detection of SARS-CoV-2-Specific Humoral and Cellular Immunity in COVID-19 Convalescent Individuals. *Immunity*, Cambridge, v. 52, n. 6, p. 971-977, June 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.04.023>. Disponível em: [https://www.cell.com/immunity/fulltext/S1074-7613\(20\)30181-3?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1074761320301813%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/immunity/fulltext/S1074-7613(20)30181-3?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1074761320301813%3Fshowall%3Dtrue). Acesso em: 2 ago. 2020.

OKE, J., HENEGHAN, C. Global COVID-19 Case Fatality Rates-CEBM. *CEBM Research*, Oxford, 2020. Disponível em: <https://www.cebm.net/covid-19/global-covid-19-case-fatality-rates/>. Acesso em: 31 maio 2020.

PACHA, O.; SALLMAN, M. A.; EVANS, S. E. COVID-19: a case for inhibiting IL-17? *Nature Reviews Immunology*, London, v. 20, n. 6, p. 345-346, May 2020. DOI: 10.1038/s41577-020-0328-z. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41577-020-0328-z>. Acesso em: 2 ago. 2020.

PAN, Y. *et al.* Viral load of SARS-CoV-2 in clinical samples. *Lancet Infectious Diseases*, New York, v. 20, n. 4, p. 411-412, Apr. 2020. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30113-4. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(20\)30113-4/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(20)30113-4/fulltext). Acesso em: 2 ago. 2020.

PAREEK, M. *et al.* Ethnicity and COVID-19: an urgent public health research priority. *The Lancet*, London, v. 395, n. 10234, p. 1421-1422, May 2020. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30922-3. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30922-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30922-3/fulltext). Acesso em: 2 ago. 2020.

PERLMAN, S.; DANDEKAR, A. A. Immunopathogenesis of coronavirus infections: implications for SARS. *Nature Reviews Immunology*, London, v. 5, n. 12, p. 917-927, Dec. 2005. DOI: 10.1038/nri1732. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nri1732>. Acesso em: 2 ago. 2020.

SHI, H. *et al.* Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet Infectious Diseases*, New York, v. 20, n. 4, p. 425-434, Apr. 2020. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30086-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30086-4). Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(20\)30086-4/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(20)30086-4/fulltext). Acesso em: 2 ago. 2020.

SU, H. *et al.* Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney International*, Malden, v. 98, n. 1, p. 219-227, Apr. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.04.003>. Disponível em: [https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538\(20\)30369-0/fulltext](https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538(20)30369-0/fulltext). Acesso em: 2 ago. 2020.

TADIC, M. *et al.* COVID-19, hypertension and cardiovascular diseases: Should we change the therapy? *Pharmacological Research*, London, v. 158, May 2020. DOI: 10.1016/j.phrs.2020.104906. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1043661820312147?via%3Dihub>. Acesso em: 2 ago. 2020.

TIAN, W. *et al.* Predictors of mortality in hospitalized COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Medical Virology*, New York, 2020. DOI: 10.1002/jmv.26050. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jmv.26050>. Acesso em: 2 ago. 2020.

TO, K. K.-W. *et al.* Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *The Lancet Infectious Diseases*, New York, v. 20, n. 5, p. 565-574, May 2020. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30196-1. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(20\)30196-1/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(20)30196-1/fulltext). Acesso em: 2 ago. 2020.

TOMASONI, D. *et al.* COVID 19 and heart failure: from infection to inflammation and angiotensin II stimulation. Searching for evidence from a new disease. *European Journal of Heart Failure*, Amsterdam, 2020. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ejhf.1871>. Acesso em: 2 ago. 2020.

VABRET, N. *et al.* Immunology of COVID-19: current state of the science. *Immunity*, Cambridge, v. 52, n. 6, p. 910-941, June 2020. DOI: 10.1016/j.immuni.2020.05.002. Disponível em: [https://www.cell.com/immunity/fulltext/S1074-7613\(20\)30183-7?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1074761320301837%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/immunity/fulltext/S1074-7613(20)30183-7?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1074761320301837%3Fshowall%3Dtrue). Acesso em: 2 ago. 2020.

VAN DOREMALEN, N. *et al.* Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *New England Journal of Medicine*, Boston, v. 382, n. 16, p. 1564-1567, Apr. 2020. DOI: 10.1056/NEJMc2004973. Disponível em: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMc2004973?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr_pub%20%20pubmed. Acesso em: 2 ago. 2020.

VAN DORP, L. *et al.* No evidence for increased transmissibility from recurrent mutations in SARS-CoV-2. *Biorxiv*, [s. l.], May 2020. DOI: <http://biorxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.05.21.108506>. Disponível em: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.05.21.108506v1>. Acesso em: 31 maio 2020.

VARGA, Z. *et al.* Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *The Lancet*, London, v. 395, n. 10234, p. 1417-1418, May 2020. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30937-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30937-5/fulltext). Acesso em: 2 ago. 2020.

VENKATAKRISHNAN, A. J. *et al.* Knowledge Synthesis from 100 Million Biomedical Documents Augments the Deep Expression Profiling of Coronavirus Receptors. *elife*, Cambridge, 2020. DOI: 10.7554/eLife.58040. Disponível em: <https://elifesciences.org/articles/58040>. Acesso em: 2 ago. 2020.

WAN, S. *et al.* Characteristics of lymphocyte subsets and cytokines in peripheral blood of 123 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus pneumonia (NCP). *MedRxiv*, [S. l.], 12 Feb. 2020. Disponível em: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.02.10.20021832>. Acesso em: 2 ago. 2020.

WANG, D. *et al.* Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*, Chicago, v. 323, n. 11, p. 1061-1069, Mar. 2020. DOI: 10.1001/jama.2020.1585. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2761044>. Acesso em: 2 ago. 2020.

WANG, W. *et al.* Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA*, Chicago, v. 323, n. 18, p. 1843-1844, 2020. DOI:10.1001/jama.2020.3786. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2762997>. Acesso em: 2 ago. 2020.

WÖLFEL, R. *et al.* Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*, London, v. 581, n. 7809, p. 465-469, Apr. 2020. DOI: 10.1038/s41586-020-2196-x. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41586-020-2196-x>. Acesso em: 2 ago. 2020.

WONG, C. K. *et al.* Plasma inflammatory cytokines and chemokines in severe acute respiratory syndrome. *Clinical & Experimental Immunology*, Oxford, v. 136, n. 1, p. 95-103, Apr. 2004. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2004.02415.x. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-2249.2004.02415.x?sid=nlm%3Apubmed>. Acesso em: 2 ago. 2020.

WRAPP, D. *et al.* Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*, New York, v. 367, n. 6483, p. 1260-1263, 13 Mar. 2020. DOI: 10.1126/science.abb2507. Disponível em: <https://science.sciencemag.org/content/367/6483/1260.long>. Acesso em: 2 ago. 2020.

XU, H. *et al.* High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *International Journal of Oral Science*, [s. l.], v. 12, n. 1, p. 1-5, Dec. 2020. DOI: 10.1038/s41368-020-0074-x. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41368-020-0074-x>. Acesso em: 2 ago. 2020.

YAN, R. *et al.* Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science*, New York, v. 367, n. 6485, p. 1444-1448, Mar. 2020. DOI: 10.1126/science.abb2762. Disponível em: <https://science.sciencemag.org/content/367/6485/1444.long>. Acesso em: 2 ago. 2020.

ZHANG, H. *et al.* Digestive system is a potential route of COVID-19: an analysis of single-cell coexpression pattern of key proteins in viral entry process. *Gut*, London, v. 69, n. 6, p. 1010-1018, June 2020. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-320953. Disponível em: <https://gut.bmj.com/content/69/6/1010>. Acesso em: 2 ago. 2020.

ZHONG, J. *et al.* The immunology of COVID-19: is immune modulation an option for treatment? *The Lancet Rheumatology*, London, v. 2, n. 7, p. e428-e436, July 2020. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30120-X](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30120-X). Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S266599132030120X>. Acesso em: 2 ago. 2020.

ZHOU, C. *et al.* COVID-19 with spontaneous pneumomediastinum. *The Lancet Infectious Diseases*, New York, v. 20, n. 4, p. 510, Apr. 2020. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30156-0. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(20\)30156-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(20)30156-0/fulltext). Acesso em: 2 ago. 2020.

ZHOU, P. *et al.* A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*, London, v. 579, n. 7798, p. 270-273, Mar. 2020. DOI: 10.1038/s41586-020-2012-7. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41586-020-2012-7>. Acesso em: 2 ago. 2020.

ZHU, N. *et al.* A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *New England Journal of Medicine*, v. 382, n. 8, p. 727-733, Feb. 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2001017. Disponível em: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2001017?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed. Acesso em: 2 ago. 2020.

ZOU, L. *et al.* SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. *New England Journal of Medicine*, Boston, v. 382, n. 12, p. 1177-1179, Mar. 2020. Disponível em: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMc2001737?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed. Acesso em: 2 ago. 2020.

ZUO, Y. *et al.* Neutrophil extracellular traps in COVID-19. *JCI Insight*, Ann Arbor, v. 5, n. 11, June 2020. DOI: 10.1172/jci.insight.138999. Disponível em: <https://insight.jci.org/articles/view/138999>. Acesso em: 2 ago. 2020.