

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BÁSICAS DA SAÚDE
CURSO DE GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA

Gabriela Jardim Monteiro

**MARCADORES IMUNOLÓGICOS FRENTE À INFECÇÃO PELO VÍRUS SARS-
COV-2: REVISÃO DE LITERATURA**

Porto Alegre

2021

Gabriela Jardim Monteiro

**MARCADORES IMUNOLÓGICOS FRENTE À INFECÇÃO PELO VÍRUS SARS-
COV-2: REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de conclusão de curso de graduação apresentado ao Instituto de Ciências Básicas da Saúde da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharela em Biomedicina.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Adriana Simon Coitinho

Porto Alegre
2021

CIP - Catalogação na Publicação

Monteiro, Gabriela Jardim

Marcadores imunológicos frente à infecção pelo vírus SARS-CoV-2: Revisão de Literatura / Gabriela Jardim Monteiro. -- 2021.

36 f.

Orientadora: Adriana Simon Coitinho.

Trabalho de conclusão de curso (Graduação) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Instituto de Ciências Básicas da Saúde, Curso de Biomedicina, Porto Alegre, BR-RS, 2021.

1. COVID-19. 2. Interleucina-6. 3. SARS-CoV-2. 4. Biomarcadores. 5. Sistema imune. I. Coitinho, Adriana Simon, orient. II. Título.

Gabriela Jardim Monteiro

**MARCADORES IMUNOLÓGICOS FRENTE À INFECÇÃO PELO VÍRUS SARS-
COV-2: REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de conclusão de curso de graduação apresentado ao Instituto de Ciências Básicas da Saúde da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharela em Biomedicina.

Aprovado em: 14 de dezembro de 2021.

BANCA EXAMINADORA

Prof^ª. Dr^ª. Neusa Saltiel Stobbe - UFRGS

Prof^ª. Dr^ª. Simone Cristina Baggio Gnoatto - UFRGS

Prof^ª. Dr^ª. Adriana Simon Coitinho - UFRGS

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, quero agradecer a Deus por ter me concedido a chance de viver e por me proporcionar a alegria de ingressar, cursar e concluir nesta universidade o curso de Biomedicina. A minha família, meu pai e minha mãe, que me apoiaram desde sempre e em todos os sentidos; que choraram, sorriram e estudaram comigo ao longo desses anos, por principalmente serem o meu suporte ao longo desta caminhada e não me permitirem desistir. Aos meus tios e tias que torceram e me acompanharam durante todo este período, e em especial para a minha tia e tio, Valéria e César, que oraram, me auxiliaram e participaram da minha trajetória. A minha orientadora, Adriana Coitinho, que com muita paciência me suportou e auxiliou com seu conhecimento e que me conduziu até este momento. Aos meus professores, sem o conhecimento e ensinamento de cada um não seria possível formar a pessoa que sou hoje. A minhas colegas, por fazerem os meus dias mais leves e divertidos, por dividirem as tarefas e por toda ajuda nesses anos: Stefani, Mila, Natasha, Débora, Cinthia e Letícia. A minhas amigas, por toda a compreensão, oração e por permanecerem ao meu lado: Esther, Raquel, Bárbara, Bruna e Carine. A pessoas que conheci ao longo da minha caminhada, colegas de aula, colegas de laboratório e colegas de ação COVID-19: Prof^a. Tatiana, Prof^a. Simone, Greice, Maristela e Luciane.

RESUMO

A Organização Mundial da Saúde, no ano de 2020, declarou pandemia, devido ao surgimento do vírus SARS-CoV-2 responsável pela doença do coronavírus 2019. Muito se tem pesquisado sobre este vírus e esta doença e a compreensão de como o sistema imune atua no combate a esta infecção adquire grande importância. Quando um patógeno infecta o organismo, como no caso do vírus SARS-CoV-2, ele responde de diferentes formas, de modo que alguns indivíduos são sintomáticos e outros assintomáticos. Os pacientes sintomáticos podem desenvolver o estado grave da doença, causada pela desordem do sistema imunológico. Essa desordem se dá devido à diminuição e/ou aumento de determinados componentes do sistema imune. Dentre estes foi visto o aumento na produção de algumas citocinas inflamatórias causando uma resposta imune exacerbada em casos graves da doença. Desta forma, este estudo de revisão tem como objetivo investigar o papel prognóstico de marcadores imunológicos na evolução de casos leves e graves da doença. Foram descritos possíveis marcadores imunes, que se encontram alterados em paciente com COVID-19 e, dentre eles, a interleucina-6 se destaca como um possível marcador para prognóstico e monitoramento da doença.

Palavras-chave: COVID-19; interleucina-6; SARS-COV-2; biomarcadores; imunidade inata; imunidade adaptativa; sistema imune.

ABSTRACT

The World Health Organization, in 2020, declared a pandemic, due to the emergence of the SARS-CoV-2 virus responsible for the 2019 coronavirus disease. Much has been researched about this virus and this disease and the understanding of how the immune system works in combating this infection, it is of great importance. When a pathogen infects the body, as in the case of the SARS-CoV-2 virus, it responds in different ways, such that some individuals are symptomatic and others asymptomatic. Symptomatic patients can develop severe disease status caused by immune system disorder. This disorder is due to the decrease and/or increase of certain components of the immune system. Among these, an increase in the production of some inflammatory cytokines was seen, causing an exacerbated immune response in severe cases of the disease. Thus, this review study aims to investigate the prognostic role of immunological markers in the evolution of mild and severe cases of the disease. Possible immune markers have been described, that are altered in a patient with COVID-19 and, among them, interleukin-6 stands out as a possible marker for prognosis and monitoring of the disease.

Keywords: COVID-19; interleukin-6; SARS-COV-2; biomarkers; immunity innate; adaptative immunity; immune system.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO COMPREENSIVA.....	8
1.1	SISTEMA IMUNE	8
1.2	SARS-COV-2 E A DOENÇA DO CORONAVÍRUS 2019	10
1.3	JUSTIFICATIVA	12
1.4	OBJETIVOS	13
1.4.1	Objetivo geral.....	13
1.4.2	Objetivos específicos.....	13
2	ARTIGO CIENTÍFICO.....	14
3	CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS	26
	REFERÊNCIAS.....	27
	ANEXO A – NORMAS DE PUBLICAÇÃO DA REVISTA CLINICAL AND BIOMEDICAL RESEARCH	29

1 INTRODUÇÃO COMPREENSIVA

1.1 SISTEMA IMUNE

O corpo humano é constituído por uma linha de defesa que conhecemos por sistema imunitário. O sistema imune pode ser dividido em imunidade inata e imunidade adaptativa e possui dois tipos de respostas: a resposta celular e a resposta humoral (MUTWIRI *et al.*, 2007).

A imunidade inata é a primeira resposta eficaz contra a invasão de patógenos, em contrapartida, a imunidade adaptativa é mais lenta; por isso é fundamental a interligação entre ambas (MUTWIRI *et al.*, 2007).

A imunidade inata é formada principalmente pelas barreiras epiteliais, fagócitos, células dendríticas, macrófagos, neutrófilos, sistema complemento, células *natural killers* (NK), citocinas e quimiocinas. Quando o corpo humano é invadido por microrganismos, o sistema imune é capaz de reconhecer moléculas que estão presentes na superfície destes microrganismos através dos Receptores de Reconhecimento de Padrões (RRP), essas moléculas são chamadas de Padrões Moleculares Associados a Patógenos (PAMPs) (CRUVINEL *et al.*, 2010).

As células dendríticas são células apresentadoras de antígenos que residem no tecido periférico, onde entram em contato com antígenos e, dessa forma, se tornam ativadas. Em seguida, migram para os linfonodos realizando a apresentação destes antígenos aos linfócitos T. As células dendríticas podem apresentar duas formas: a forma imatura que é habilidosa na captura de antígenos e a forma madura que se destaca na apresentação de antígenos (BANCHEREAU *et al.*, 2000).

Os macrófagos são células fagocitárias e apresentadoras de antígenos. Eles possuem atividade microbicida e tumoricida, estão comprometidos com o reparo tecidual e possuem atividade reguladora. Essas células também podem potencializar a ativação de linfócitos B e T, além de serem capazes de permanecer por meses e anos nos tecidos. Já os neutrófilos apresentam um curto período de vida, são células fagocíticas sendo uma das primeiras a migrar para os tecidos, atraídas pelas quimiocinas até o local da inflamação. Essas células são eliminadas por apoptose (CRUVINEL *et al.*, 2010, MOSSER; EDWARDS, 2008).

O sistema complemento atua alterando a permeabilidade vascular auxiliando na resposta inflamatória. Existem três vias de ativação: clássica, alternativa e via das lectinas ligadoras de manose (MBL). Quando o sistema complemento é ativado, ele auxilia para integrar os mecanismos efetores da imunidade inata e adaptativa (CRUVINEL *et al.*, 2010).

As células *natural killers* são derivadas dos linfócitos T capazes de lisar as células tumorais e também as infectadas por vírus, bactérias e protozoários. Além disso, secretam citocinas pró-inflamatórias (CERWENKA; LANIER, 2001).

As citocinas são sintetizadas pelas células do sistema imune e definidas pela função que exercem. Elas podem estimular a inflamação, mas também podem ter efeitos anti-inflamatórios. Estas moléculas atuam se ligando e ativando os receptores de superfície celular. Dentre as citocinas, as quimiocinas constituem um grande grupo que auxiliam na migração e residência das células imunes. Estas citocinas podem ser pró-inflamatórias, sendo liberadas quando há infecção durante a resposta imune, mas também podem ser homeostáticas auxiliando na migração celular e no desenvolvimento ou manutenção tecidual (BORISH; STEINKE, 2003; HOLTSMANN; RESCH, 1995; PALOMINO; MARTI, 2015).

Já, a imunidade adaptativa é composta pelos linfócitos B (LB), linfócitos T (LT) e anticorpos. Na vida adulta, os linfócitos B são maturados na medula óssea e quando maduros movem-se para a circulação, e por fim, migram para os órgãos linfoides secundários. Além disso, também servem como células apresentadoras de antígenos e são os encarregados pela imunidade humoral. Eles também podem desempenhar suas funções depois que outros receptores são ativados, como os Receptores *Toll-Like* (TLRs) – associado à imunidade inata (MESQUITA JÚNIOR *et al.*, 2010).

Os anticorpos são provenientes da diferenciação dos linfócitos B em plasmócitos e são capazes de neutralizar e/ou destruir os antígenos. Eles possuem duas respostas: a resposta primária e a resposta secundária. A resposta primária é feita por exposição natural, ativando linfócitos B virgens que irão se diferenciar em plasmócitos, levando à produção de anticorpos específicos. Já a resposta secundária é aquela em que os linfócitos B entram em contato com o antígeno pela segunda vez, nesta resposta, a quantidade de antígeno necessário para induzir uma resposta é relativamente menor e, a produção dos anticorpos é mais rápida (MESQUITA JÚNIOR *et al.*, 2010).

Os anticorpos podem ser classificados em 5 classes de acordo com diferenças nas cadeias pesadas da molécula em IgA, IgM, IgD, IgE e IgG. O anticorpo IgM é o primeiro a ser produzido, também conhecido como responsável pela resposta imune primária; o anticorpo da classe IgG predomina nas respostas imunes secundárias e são encontrados em maior concentração no sangue. Dentre estes, a IgM e IgG são as mais importantes para o acompanhamento da COVID-19 (MESQUITA JÚNIOR *et al.*, 2010).

Os linfócitos T são produzidos na medula óssea, mas maturados no timo. Neste processo é necessário a expressão de um receptor de célula T funcional, chamado de TCR, e de co-

receptores CD4 e CD8. Os linfócitos T realizam a defesa do organismo contra antígenos levando a apoptose de células infectadas por vírus, bactérias ou por agentes desconhecidos. Eles são diferenciados em linfócitos TCD4+, conhecidos como linfócitos T auxiliares e os linfócitos TCD8+ que são conhecidos como linfócitos T citotóxicos (MESQUITA JÚNIOR *et al.*, 2010; NELDE *et al.*, 2021).

É de suma importância conhecer como a resposta imune acontece e em razão disso, as respostas celular e humoral têm sido demasiadamente estudadas com o objetivo de delinear claramente seus papéis em resposta ao combate à infecção causada pelo vírus SARS-CoV-2.

1.2 SARS-COV-2 E A DOENÇA DO CORONAVÍRUS 2019

O aparecimento de doenças causadas pelos coronavírus não são novidade; em 2003 o coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV) com origem na China, afetou 26 países e resultou em mais de 8000 casos. Em 2012, foi identificado na Arábia Saudita o coronavírus da Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV), desde então cerca de 27 países comunicaram casos, e em torno de 35% dos casos relatados de infecção por MERS-CoV morreram (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2019).

Nos últimos meses, o mundo se deparou com o descobrimento de um novo coronavírus, conhecido como coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave 2 (SARS-CoV-2) tendo origem em Wuhan, na China, sendo responsável pela pandemia da doença do coronavírus 2019 (COVID-19) provocando milhares de mortes por todo o mundo (UMAKANTHAN *et al.*, 2020). Desta forma, a ciência nunca foi tão discutida como nestes últimos meses e os pesquisadores ao redor do mundo não estão poupando esforços para fornecer informações sobre o surto que temos vivenciado. Em 2019 havia apenas 302 artigos relacionados à COVID-19. No entanto, no ano de 2020 e 2021 foram publicados mais de 200.000 artigos, segundo resultados de busca na PubMed em novembro 2021¹.

O SARS-CoV-2 é um vírus de RNA pertencente à família *Coronaviridae*, do gênero betacoronavírus e que infecta tanto humanos quanto animais (DHAMA *et al.*, 2020). A entrada do vírus nas células decorre da expressão de receptores adequados e proteases celulares. A proteína espinho (S) se liga ao receptor da enzima conversora da angiotensina 2 (ECA2), ou outros receptores de superfície celular. Posteriormente, a replicação viral ocorre nas células

¹ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Covid-19>

levando essas a liberar quimiocinas, citocinas e interferons possibilitando a infiltração tecidual pelas células da imunidade inata (SOKOLOWSKA *et al.*, 2020).

O organismo depois de infectado, leva em torno de 6 dias para que os sintomas se manifestem. Os sintomas clínicos mais comuns da COVID-19 incluem febre, tosse, mialgia e cansaço; e os menos comuns são dor de garganta, diarreia, dor de cabeça, perda de paladar ou olfato (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2021).

Pacientes infectados com o vírus SARS-CoV-2 variam de uma síndrome assintomática a uma síndrome sintomática, podendo ser grave e sendo capaz de levar a óbito. O desenvolvimento para o estado grave da doença está relacionado a alguns fatores, tais como: comorbidades, idade e gênero (SOKOLOWSKA *et al.*, 2020). Sokolowska *et al.* (2020) cita os fatores de risco mais comuns para o desenvolvimento da forma grave da doença, são eles: obesidade, diabetes, hipertensão, tabagismo, doenças respiratórias crônicas, sexo masculino e idade avançada.

Como mencionado acima, há diversas células e moléculas envolvidas no processo de combate à invasão de patógenos. Desta forma, torna-se necessário compreender o comportamento da resposta imune frente a esta infecção.

As células T são importantes para o desenvolvimento de uma resposta imunológica eficiente contra infecções virais e para o desenvolvimento das células de memória. A identificação dos epítomos de células T virais apresentados em antígenos leucocitários humanos (HLA) se torna significativa para a evolução de medidas profiláticas e terapêuticas diante desta pandemia (NELDE *et al.*, 2021). Um estudo publicado caracterizou e identificou epítomos de células T HLA classe I e HLA-DR específicos para o vírus SARS-CoV-2 e de reação cruzada em pacientes convalescentes infectados com o SARS-CoV-2 e em indivíduos que não foram expostos (NELDE *et al.*, 2021).

Amostras de 535 plasmas de 173 pacientes foram coletadas e testadas para anticorpos contra SARS-CoV-2. Realizou-se uma análise das taxas e do tempo de soroconversão de anticorpos totais, imunoglobulina M (IgM) e imunoglobulina G (IgG). A taxa de soroconversão total de anticorpos anti-SARS-CoV-2 foi de 93,1%, IgM foi de 82,7% e IgG foi de 64,7% na fase inicial. Na fase posterior, as taxas totais de anticorpos, IgM e IgG foram de 100%, 94,3% e 79,8% respectivamente. Houve um aumento gradativo até atingir 100% de anticorpos detectáveis. Em 45,5% das amostras na fase tardia (dias 15-39) foi detectado o RNA viral. As amostras do trato respiratório de pacientes com RNA indetectável foram coletadas durante os dias 1-3 (fase inicial), dias 4-7, dias 8-14 e dias 15-39 (fase tardia) (ZHAO *et al.*, 2020).

Quando ocorre uma inflamação aguda, há uma migração coordenada de células do sistema imune e de células que se encontram na periferia até o local da inflamação. No entanto, para que isto ocorra é necessário a expressão de quimiocinas e citocinas que recrutem essas células (PALOMINO; MARTI, 2015).

A tempestade de citocinas é resultado de uma resposta imune descontrolada. O aumento dessas citocinas no organismo desencadeia processos patológicos e uma vez que essas citocinas estão aumentadas é possível comparar pacientes com casos leves, graves e saudáveis, ou seja, sem a doença, para verificar se alguma dessas citocinas pode servir como marcador de prognóstico da COVID-19; além de outras proteínas que podem estar alteradas na infecção pelo vírus SARS-CoV-2 (CATANZARO *et al.*, 2020). Os biomarcadores são importantes pois servem para a melhoria de processos biológicos e para o desenvolvimento de medicamentos, além disso também podem ser ferramentas para acompanhar a evolução da doença ou auxiliar a predição de seu desfecho (STRIMBU; TAVEL, 2010).

Diante disso, é importante o conhecimento e a descoberta de biomarcadores que possam auxiliar tanto no acompanhamento quanto no prognóstico da doença do coronavírus 2019.

1.3 JUSTIFICATIVA

O mundo tem vivenciado uma crise sanitária e econômica sem precedentes recentes devido a pandemia causada pelo vírus SARS-CoV-2. Exatamente como já vem acontecendo há meses; economias foram afetadas e o modo como nos relacionamos sofreu um grande impacto, exigindo assim uma interferência nas relações sociais e econômicas com a finalidade de conter a disseminação da infecção. Desta forma, tendo em vista a pandemia desencadeada pelo vírus SARS-CoV-2, causador da doença do coronavírus 2019, se faz necessário a compreensão de como o sistema imune atua frente a esta infecção. Sabe-se que cada indivíduo é capaz de responder à infecção de maneira diferente e, por isso, apresentar desfechos clínicos distintos. Por esta razão, torna-se fundamental a identificação de marcadores imunes que auxiliem no acompanhamento e prognóstico de pacientes com COVID-19.

1.4 OBJETIVOS

1.4.1 Objetivo geral

Realizar uma revisão bibliográfica sobre como o sistema imunológico atua na infecção pelo vírus SARS-CoV-2 discutindo o papel prognóstico de marcadores imunológicos na evolução dos casos.

1.4.2 Objetivos específicos

- a) Revisar a literatura científica sobre os principais marcadores imunológicos com potencial para serem utilizados como ferramentas de prognóstico da COVID-19;
- b) Investigar o papel prognóstico da interleucina-6 na evolução dos casos leves para graves de COVID-19.

2 ARTIGO CIENTÍFICO

Clinical and Biomedical Research

MARCADORES IMUNOLÓGICOS FRENTE À INFECÇÃO DO VÍRUS SARS-COV-2: REVISÃO DE LITERATURA

IMMUNOLOGICAL MARKERS AGAINST SARS-COV-2 VIRUS INFECTION: LITERATURE REVIEW

Gabriela Jardim Monteiro¹, Adriana Simon Coitinho²

¹Curso de Biomedicina, Instituto de Ciências Básicas da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Sarmiento Leite 500, 90050-170, Porto Alegre, Brasil.

²Departamento de Microbiologia, Imunologia e Parasitologia, Instituto de Ciências Básicas da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Sarmiento Leite 500, 90050-170, Porto Alegre, Brasil.

Autor correspondente: Adriana Simon Coitinho. adriana.simon@ufrgs.br

Departamento de Microbiologia, Imunologia e Parasitologia, Instituto de Ciências Básicas da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Sarmiento Leite 500, 90050-170, Porto Alegre, Brasil.

ABSTRACT

SARS-CoV-2 is the virus responsible for the development of Coronavirus 2019 disease (COVID-19), causing of current pandemic. Much has been researched about this virus and this disease, for this reason, it has become necessary to understand how the immune system acts against infection. Each individual is capable of responding differently and may develop from mild to severe cases of the disease. In severe cases, an exacerbated increase in some immunological markers such as pro-inflammatory cytokines have been observed, causing the so-called cytokine storm. In this review study, other markers were also found altered in patients with COVID-19, of which we highlight: D-dimer, lactate dehydrogenase (LDH), C-reactive protein (CRP), interleukin-6 (IL-6), interferon gamma (IFN- γ) and tumor necrosis factor alpha (TNF α). In the consulted literature, IL-6 presents the most promising results as an immunological marker for the follow-up and prognosis of cases of COVID-19.

Keywords: COVID-19; Interleukin-6; SARS-COV-2; Biomarkers; Immune system.

RESUMO

O SARS-CoV-2 é o vírus responsável pelo desenvolvimento da doença do coronavírus 2019 (COVID-19), causa da atual pandemia. Muito se tem pesquisado sobre este vírus e esta doença, por essa razão, se tornou necessário conhecer como o sistema imune atua frente à infecção. Cada indivíduo é capaz de responder de forma diferente, podendo desenvolver casos leves e casos graves. Nos casos graves foi constatado o aumento exacerbado de citocinas pró-inflamatórias, causando a chamada tempestade de citocinas. Portanto, torna-se importante encontrar marcadores para o acompanhamento da doença e que sejam capazes de fornecer um prognóstico. Neste estudo de revisão, foram descritos marcadores imunes que se encontraram alterados em pacientes com COVID-19, dos quais destacamos: o dímero D, a enzima lactato desidrogenase (LDH), a proteína C reativa (PCR), a interleucina-6 (IL-6), o interferon gama (IFN- γ) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF α). Na literatura consultada, a IL-6 apresentou os resultados mais promissores como marcador imunológico para o acompanhamento e prognóstico de casos de COVID-19.

Palavras-chave: COVID-19; Interleucina-6; SARS-COV-2; Biomarcadores; Sistema imune.

INTRODUÇÃO

O coronavírus pertence a uma família de vírus que desencadeia infecções no trato respiratório e tem sido alvo de estudos devido a epidemias recentes promovidas por alguns de seus membros. Na Arábia Saudita, em 2003, foi descoberto o coronavírus da Síndrome Respiratória do Oriente Médio, conhecido como MERS-CoV e, em 2012, na China, foi detectado o coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV). Outros coronavírus humanos já foram observados como sendo os causadores do resfriado comum. Recentemente, foi identificado o coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave 2, o SARS-CoV-2, que foi descrito pela primeira vez na China, em 2019, e já causou milhões de mortes por todo o mundo. O SARS-CoV-2 é um vírus de RNA pertencente à família *Coronaviridae*, do gênero betacoronavírus e que infecta tanto humanos quanto animais^{1, 2, 3}.

No ano de 2020, o mundo vivenciou uma pandemia para qual não havia se preparado. Neste período, a ciência tem estado em total evidência à procura de respostas para uma melhor compreensão sobre o coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave 2 (SARS-CoV-2) e da doença desencadeada pelo SARS-CoV-2 (COVID-19). Pesquisadores ao redor do mundo tem se empenhado na busca por fármacos, tratamentos e formas de profilaxia. Para isto, torna-se necessário compreender a origem deste vírus e como o sistema imune responde a ele.

Nosso corpo é composto por uma barreira natural e por células capazes de conferir proteção e combater a presença de patógenos, que participam da imunidade inata e da imunidade adquirida. A imunidade inata é composta principalmente, pelas barreiras epiteliais, pelos fagócitos, células dendríticas, células *Natural Killers* (NK), citocinas e pelo sistema complemento. Já a imunidade adquirida é composta pelos linfócitos T e pelos linfócitos B, que secretam anticorpos. Uma das diferenças entre a imunidade inata e a imunidade adaptativa refere-se ao tempo de resposta imune; a imunidade inata leva horas enquanto que a imunidade adquirida pode levar dias para conferir uma resposta mais robusta⁴.

A ação da imunidade inata e da imunidade adquirida precoce durante uma infecção viral aguda suprimem o vírus. No entanto, durante a infecção viral crônica, o vírus conduz a depleção e exaustão das células T ao passo que a inflamação imune inata é desencadeada continuamente⁵.

Cada indivíduo é capaz de responder de uma forma diferente à infecção pelo SARS-CoV-2, além disso existem fatores que contribuem para o agravamento do estado clínico de saúde.

Desta forma, pacientes que apresentam níveis de citocinas elevadas se encontram em estados mais graves da doença. Observou-se que indivíduos com a doença do coronavírus 2019 (COVID-19) apresentaram elevação de interleucina 6 (IL-6) quando comparados com indivíduos saudáveis. Além disso, também se observou que a elevação de IL-6 foi correlacionada com a necessidade de ventilação mecânica e com o óbito destes pacientes. Diante disso, verifica-se que a presença de citocinas elevadas em pacientes com COVID-19 desencadeia uma resposta imune acentuada levando a toxicidade celular e dano aos órgãos^{5, 6, 7}.

Por esse motivo, no intuito de encontrar novas estratégias para o combate e monitoramento da infecção pelo SARS-CoV-2, é de suma importância encontrar possíveis marcadores imunológicos para acompanhamento da COVID-19 e possível prognóstico da doença.

INFECCÃO PELO VÍRUS SARS-COV-2

Os coronavírus possuem proteínas estruturais que são de extrema importância para a sua composição, são elas: a proteína espinho (S), a proteína de membrana (M), a proteína do envelope (E) e a proteína do nucleocapsídeo (N). O domínio de ligação ao receptor (RBD) da proteína espinho sofre mutações podendo afetar a virulência dos coronavírus, e assim infectar outras espécies^{3, 8}.

O coronavírus possui proteínas que desempenham importantes funções na sua estrutura, permitindo que a célula seja infectada e o RNA lançado para o seu interior. A mais importante para que o processo se suceda é a proteína espinho (S) conhecida também como proteína de fusão, encontrada por toda a superfície dos coronavírus; ela interage com o receptor da enzima conversora de angiotensina 2 humana (ACE2). A ACE2 é expressa em aproximadamente todos os tecidos do corpo humano. A expressão elevada de ACE2 foi relacionada com a maior infectividade de coronavírus^{3, 8, 9}.

Indivíduos com comorbidades, como hipertensão, diabetes, obesidade, doença obstrutiva crônica (DPOC), vírus da imunodeficiência humana (HIV), doenças cardiovasculares e entre outras são mais propensos a ter a forma mais grave da doença. Algumas destas comorbidades estão relacionadas a uma maior expressão de receptores ACE2 que facilitam a entrada do vírus, enquanto em outras, o indivíduo já possui um sistema imune comprometido¹⁰.

Sendo assim, realizada a ligação da proteína S do SARS-CoV-2 com o receptor da ACE2, os receptores de reconhecimento de padrões detectam os RNAs virais que são identificados como padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs¹¹) que tem como produto a entrada nas células.

A transmissão viral ocorre através do contato direto, gotículas, fômites, e por aerossol³. O indivíduo depois de infectado, pode levar até 15 dias para que os sintomas se manifestem. Os sintomas mais comuns da COVID-19 incluem febre, tosse, mialgia e cansaço; e os menos comuns são dor de garganta, diarreia, dor de cabeça, perda de paladar ou olfato¹².

Um grande diferencial deste novo coronavírus é que a transmissão ocorre de 1-3 dias antes do início dos sintomas, embora indivíduos assintomáticos também possam transmiti-lo. Deste modo, o SARS-CoV-2 demonstra ter maior transmissibilidade dos que os demais vírus da família^{3, 13}.

Quando o vírus entra nos pulmões, a resposta imune pode levar este indivíduo a ser assintomático ou desenvolver sintomas leves, contudo pode provocar uma resposta exacerbada desencadeando a tempestade de citocinas. Neste caso, provocará efeitos no sistema circulatório promovendo a falência múltipla dos órgãos e estimulará o desenvolvimento de um edema alveolar causando a síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) levando a dificuldades respiratórias¹⁰.

É sabido que para o desenvolvimento da forma grave da doença, são necessários alguns fatores, tais como a resposta inflamatória excessiva, níveis elevados de citocinas e entre outros fatores¹⁴.

RESPOSTA IMUNE À INFECÇÃO

Quando o indivíduo é infectado pelo SARS-CoV-2, ele desencadeia uma resposta imune inata e adaptativa, gerando uma resposta de defesa neste organismo¹¹. O sistema imune inato é responsável por secretar citocinas pró-inflamatórias, contribuindo para a inibição da replicação viral e induzindo a resposta imune adaptativa¹⁵.

Algumas alterações no sistema imune em pacientes que desenvolveram a forma grave da doença vêm sendo notadas, entre elas a diminuição significativa do número de células TCD4⁺ circulantes, TCD8⁺, células B e linfócitos *natural killer* (NK) assim como uma diminuição do número de basófilos, eosinófilos e monócitos. Em contraste, as proteínas do sistema complemento estão mais aumentadas em pacientes graves com COVID-19 do que em pacientes com sintomas leves sugerindo que podem auxiliar na patogênese¹⁵.

Os anticorpos são ferramentas essenciais do sistema imune promovendo a defesa do organismo ao interagir com os antígenos realizando opsonização, neutralização ou ativando o sistema complemento. Os anticorpos também auxiliam na imunização contra os patógenos em infecções posteriores¹⁶.

Pacientes com COVID-19 apresentaram correspondência positiva entre a gravidade dos sintomas e o alto título de anticorpos^{9, 17}. Além disso, também apresentam níveis de citocinas pró-inflamatórias elevadas¹¹. A elevação sérica da interleucina 6, também conhecida como IL-6, produzida pelos macrófagos, foi observada em casos graves de COVID-19^{4, 5}. Já os interferons (IFN) que são expressos nas células imunes (IFN-I) e nas barreiras epiteliais (IFN-III)¹⁵, são responsáveis por conter a replicação viral e sua disseminação¹⁹. No entanto, em pacientes com COVID-19 grave foram encontrados baixos níveis de IFN-I^{18,19}, visto que os betacoronavírus possuem respostas de evasão da resposta imune eficazes como a desregulação dos IFN, levando a um aumento na resposta pró-inflamatória, elevando os níveis de IL-6 e fator de necrose tumoral alfa (TNF α)¹⁸.

Em outro estudo demonstrou-se que os epítomos de células T do SARS-CoV-2 reativos revelaram que indivíduos que não foram expostos ao SARS-CoV-2 apresentaram uma resposta pré-existente de 81%, baseado na semelhança do vírus com os coronavírus causadores do resfriado comum²⁰.

Frente a isso, muito tem se pesquisado sobre como o sistema imunológico atua frente ao SARS-CoV-2. Um dos aspectos observados é relacionado a resposta imune celular que tem demonstrado uma ação mais duradoura em comparação a resposta imune humoral. Alguns pacientes graves de COVID-19 experimentaram um descontrole excessivo da resposta inflamatória ocasionando a chamada síndrome da tempestade de citocinas, enquanto outros

podem se apresentar totalmente assintomáticos. Observa-se, portanto, que há uma diferença na resposta imunológica de indivíduos acometidos pela infecção. Desta forma, torna-se importante compreender como o sistema imune atua frente à infecção para a busca de ferramentas terapêuticas, vacinas e de prognóstico para o controle da COVID-19^{20, 21, 22}.

CITOCINAS E OUTROS BIOMARCADORES

As citocinas são secretadas por diferentes tipos celulares e possuem distintas funções, como proliferação, diferenciação e ativação. Elas são importantes pois regulam o movimento de células imunes, além de determinar suas respostas. Cada citocina possui uma função diferente e depende da fonte celular, do alvo e entre outros fatores que serão determinantes para a sua função. Elas atuam na regulação da homeostasia, na defesa do indivíduo, em processos patológicos, e também podem ser usadas como ferramentas terapêuticas^{23, 24}.

O SARS-CoV-2 pode provocar uma resposta inflamatória grave em determinados pacientes e uma das causas é a grande quantidade de citocinas pró-inflamatórias que são liberadas durante a infecção pelo vírus. Essas citocinas provocam uma resposta inflamatória excessiva que é chamada de tempestade de citocinas²⁵.

A síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) é causada pela resposta imune excessiva e desregulada do sistema imune. Pacientes com SDRA mostraram hiperativação de células T citotóxicas²⁶, infiltrado de monócitos e macrófagos nos espaços alveolares e infiltração de células inflamatórias²⁷.

Desta forma, em um estudo de revisão foi observado que as concentrações plasmáticas das citocinas avaliadas foram maiores em pacientes de unidade de terapia intensiva (UTI) e em pacientes infectados e sintomáticos, mas não internados em UTI, do que em adultos saudáveis. Estes achados sugerem que os níveis de citocinas podem estar relacionados com a gravidade da doença^{11, 25}.

Assim, casos graves de COVID-19 foram associados à chamada tempestade de citocinas, causada pela hiperativação do sistema imunológico levando a exaustão imunológica²⁸. As principais citocinas pró-inflamatórias que contribuem nesta tempestade em infecções virais são: IL-6 e TNF α ²⁹. Desta forma, a tempestade de citocinas pode ser um dos motivos de mortalidade por COVID-19²⁹.

Além disto, dentre as citocinas encontradas com níveis alterados destacam-se: interleucina 6 (IL-6), interleucina 7 (IL-7), interferon gama (IFN- γ), interleucina 1-beta (IL-

1 β), interleucina 2 (IL-2), interleucina 8 (IL-8), interleucina 17 (IL-17), fator de necrose tumoral alfa (TNF α) e entre outras^{11,25}.

A IL-6 ocasiona a elevação de outros fatores de fase aguda como a proteína C reativa, um marcador importante da inflamação³⁰. Além disso, a IL-6 auxilia na produção de células T auxiliares 17 (Th17) e também está presente na comunicação entre a célula dendrítica e a célula T⁶. Os linfócitos Th1 e Th17 medeiam a ativação patológica da imunidade inata e adquirida⁷. Pacientes com COVID-19 apresentaram células Th17 ativadas em excesso, o que pode ser explicado pela produção alterada de IL-6⁶.

Além da IL-6, o fator de necrose tumoral alfa (TNF α) é uma das citocinas envolvidas no processo inflamatório. Essa citocina é produzida por mais de um tipo celular, tais como: monócitos, macrófagos e células T. Em pacientes com COVID-19, esta citocina se apresenta elevada, mas pacientes graves, apresentam níveis mais elevados. Assim como as demais citocinas citadas, esta também está relacionada com um pior prognóstico em pacientes com COVID-19³¹.

O interferon gama (IFN- γ) também é produzido por várias células, mas as principais delas são as células T e *natural killers* (NK). Ela se apresenta em níveis mais elevados em pacientes infectados com o SARS-CoV-2 do que em pacientes saudáveis. Em contrapartida, os níveis desta citocina não se mostraram diferentes entre pacientes que necessitaram de unidade de terapia intensiva (UTI) e pacientes que não necessitaram de UTI³¹.

Além disso, outros biomarcadores podem exercer implicações clínicas na progressão da COVID-19, tais como: proteína C-reativa (PCR), dímero D e a enzima lactato desidrogenase (LDH)³².

A PCR é usada como marcador de condições inflamatórias, pois há correlação de maiores níveis com a gravidade. Realizou-se uma comparação dos níveis de PCR com tomografias computadorizadas que identificaram lesões pulmonares na COVID-19 e foi demonstrado que não houve como diferenciar casos leves de casos graves com os escores destas tomografias. Contudo, os valores dos níveis de PCR se mostraram confiáveis para realizar uma identificação do prognóstico³².

O dímero D é produto da degradação da fibrina, quando seus níveis estão elevados na COVID-19 pode-se prever a mortalidade. Pacientes de UTI apresentaram valores mais elevados de dímero D do que pacientes que não estavam na UTI³³.

Já a enzima lactato desidrogenase em pacientes com COVID-19, quando em níveis elevados, sugere infecção viral ou dano pulmonar. Foram encontrados níveis mais altos de LDH

em pacientes de UTI do que em pacientes que não estavam na UTI. Outra correlação estabelecida é a gravidade da pneumonia e os níveis altos de LDH. Por isto, pode-se usar a LDH como biomarcador para avaliar a gravidade de pacientes com COVID-19³².

Em um estudo no hospital de Nova Iorque com dois grupos, os que estavam na UTI e os que não estavam na UTI. O grupo que estava na UTI demonstrou níveis mais elevados de glóbulos brancos, contagem de neutrófilos, dímero D, LDH, proteína C reativa, ferritina, IL-6 e entre outros³³. Além disso, outro fator que se correlaciona com a gravidade da doença é a linfocitopenia^{32, 34}.

CONCLUSÃO

A COVID-19, nesses últimos meses, é protagonista de estudos, da mídia e do dia-a-dia das pessoas, uma vez que é uma doença responsável por uma pandemia que pode deixar graves sequelas e ser letal. Dada a importância desta doença, se faz necessário pesquisar e avaliar marcadores que auxiliem no prognóstico da doença e em um possível tratamento.

Notoriamente, existem alguns biomarcadores que auxiliam na verificação da progressão da doença e de sua gravidade. Neste sentido, destacam-se a IL-6, o dímero-D e a PCR, uma vez que se observaram níveis significativamente maiores em pacientes com COVID-19 e/ou pacientes graves por COVID-19 comparados com os demais biomarcadores.

No entanto, existem outros biomarcadores que podem auxiliar no monitoramento da doença. A linfocitopenia é uma das características vistas em pacientes com a doença e que pode contribuir para o prognóstico da doença, assim como o TNF α . Já o IFN- γ se apresenta elevado em pacientes com COVID-19 no entanto, não foi correlacionado com a gravidade da doença e por isso não é capaz de servir como um marcador do prognóstico.

Desta forma, com base nos estudos da literatura, a IL-6 ganha destaque como um possível marcador para o prognóstico, evolução de casos leves para graves e acompanhamento dos pacientes com COVID-19 devido a sua importância na resposta imunológica de fase aguda contra a infecção.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization – WHO [Internet]. Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS). c2021 [cited 2021 Nov 22]. Available from: <https://www.who.int/ith/diseases/sars/en/>.
2. World Health Organization – WHO [Internet]. Middle East respiratory coronavirus (MERS-CoV). 2019 [cited 2021 Nov 22]. Available from: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus-\(mers-cov\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus-(mers-cov)).
3. Dhama K, Khan S, Tiwari R, et al. Coronavirus Disease 2019-COVID-19. *Clin Microbiol Rev.* 2020;33(4):e00028-20.
4. Cruvinel Wde M, Mesquita D Jr, Araújo JA, Catelan TT, de Souza AW, da Silva NP, et al. Immune system - part I. Fundamentals of innate immunity with emphasis on molecular and cellular mechanisms of inflammatory response. *Rev Bras Reumatol.* 2010;50(4):434-6.
5. Santosha A. Vardhana, Jedd D. Wolchok; The many faces of the anti-COVID immune response. *J Exp Med.* 2020;217 (6): e20200678.
6. Liu B, Li M, Zhou Z, Guan X, Xiang Y. Can we use interleukin-6 (IL-6) blockade for coronavirus disease 2019 (COVID-19)-induced cytokine release syndrome (CRS)? *J Autoimmun.* 2020;111:102452.
7. Nasonov E, Samsonov M. The role of Interleukin 6 inhibitors in therapy of severe COVID-19. *Biomed Pharmacother.* 2020;131:110698.
8. Ou X, Liu Y, Lei X, Li P, Mi D, Ren L, Guo L, Guo R, Chen T, Hu J, Xiang Z, Mu Z, Chen X, Chen J, Hu K, Jin Q, Wang J, Qian Z. Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV. *Nat Commun.* 2020;11(1):1620.
9. Tan HW, Xu YM, Lau ATY. Angiotensin-converting enzyme 2: The old door for new severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *Rev Med Virol.* 2020;e2122.
10. Ejaz H, Alsrhani A, Zafar A, Javed H, Junaid K, Abdalla AE, et al. COVID-19 and comorbidities: Deleterious impact on infected patients. *J Infect Public Health.* 2020;13(12):1833-1839.

11. Catanzaro M, Fagiani F, Racchi M, Corsini E, Govoni S, Lanni C. Immune response in COVID-19: addressing a pharmacological challenge by targeting pathways triggered by SARS-CoV-2. *Signal Transduct Target Ther.* 2020;5(1):84.
12. World Health Organization – WHO [Internet]. Coronavirus disease (COVID-2019). c2021 [cited 2021 Nov 22]. Available from: https://www.who.int/health-topics/coronavirus#tab=tab_3.
13. Wei WE, Li Z, Chiew CJ, Yong SE, Toh MP, Lee VJ. Presymptomatic Transmission of SARS-CoV-2 - Singapore, January 23-March 16, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(14):411-415.
14. Merad M, Martin JC. Author Correction: Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages. *Nat Rev Immunol.* 2020;20(7):448.
15. McKechnie JL, Blish CA. The Innate Immune System: Fighting on the Front Lines or Fanning the Flames of COVID-19? *Cell Host Microbe.* 2020;27(6):863-869.
16. Weis-Garcia F, Carnahan RH. Characterizing Antibodies. *Cold Spring Harb Protoc.* 2017;2017(11):pdb.top093823.
17. Zhao J, Yuan Q, Wang H, Liu W, Liao X, Su Y, et al. Antibody Responses to SARS-CoV-2 in Patients With Novel Coronavirus Disease 2019. *Clin Infect Dis.* 2020;71(16):2027-2034.
18. Major J, Crotta S, Llorian M, McCabe TM, Gad HH, Priestnall SL, et al. Type I and III interferons disrupt lung epithelial repair during recovery from viral infection. *Science.* 2020;369(6504):712-717.
19. Acharya D, Liu G, Gack MU. Dysregulation of type I interferon responses in COVID-19. *Nat Rev Immunol.* 2020;20(7):397-398.
20. Long QX, Tang XJ, Shi QL, Li Q, Deng HJ, Yuan J, et al. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. *Nat Med.* 2020;26(8):1200-1204.
21. Nelde A, Bilich T, Heitmann JS, Maringer Y, Salih HR, Roerden M et al. SARS-CoV-2-derived peptides define heterologous and COVID-19-induced T cell recognition. *Nat Immunol.* 2021; 22(1):74-85.

22. Siracusano G, Pastori C, Lopalco L. Humoral Immune Responses in COVID-19 Patients: A Window on the State of the Art. *Front Immunol.* 2020;11:1049.
23. Borish LC, Steinke JW. 2. Cytokines and chemokines. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;111(2 Suppl):S460-75.
24. Cohen MC, Cohen S. Função citocina: um estudo sobre diversidade biológica. *Sou J Clin Pathol.* 1996;105(5):589-98.
25. Ragab D, Salah Eldin H, Taeimah M, Khattab R, Salem R. The COVID-19 Cytokine Storm; What We Know So Far. *Front Immunol.* 2020;11:1446.
26. Coomes EA, Haghbayan H. Interleukin-6 in Covid-19: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol.* 2020;30(6):1-9.
27. Grifoni E, Valoriani A, Cei F, Lamanna R, Gelli AMG, Ciambotti B, et al. Interleukin-6 as prognosticator in patients with COVID-19. *J Infect.* 2020;81(3):452-482.
28. Paces J, Strizova Z, Smrz D, Cerny J. COVID-19 and the immune system. *Physiol Res.* 2020;69(3):379-388.
29. Hu B, Huang S, Yin L. The cytokine storm and COVID-19. *J Med Virol.* 2021;93(1):250-256.
30. Aziz M, Fatima R, Assaly R. Elevated interleukin-6 and severe COVID-19: A meta-analysis. *J Med Virol.* 2020;92(11):2283-2285.
31. Costela-Ruiz VJ, Illescas-Montes R, Puerta-Puerta JM, Ruiz C, Melguizo-Rodríguez L. SARS-CoV-2 infection: The role of cytokines in COVID-19 disease. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2020;54:62-75.
32. Kermali M, Khalsa RK, Pillai K, Ismail Z, Harky A. The role of biomarkers in diagnosis of COVID-19 - A systematic review. *Life Sci.* 2020;254:117788.
33. Maeda T, Obata R, Rizk DO D, Kuno T. The association of interleukin-6 value, interleukin inhibitors, and outcomes of patients with COVID-19 in New York City. *J Med Virol.* 2021;93(1):463-471.

34. Hadjadj J, Yatim N, Barnabei L, Corneau A, Boussier J, Smith N, et al. Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. *Science*. 2020;369(6504):718-724.

3 CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

Uma vez que a doença do coronavírus é o objeto de estudo ao redor do mundo, se fez necessária esta compreensão dos principais meios de defesa do sistema imunitário e suas alterações.

Foi possível entender que as citocinas tem grande influência para o desenvolvimento da doença e que a partir delas é possível verificar mudanças no sistema imune. Algumas delas ganharam destaque por estarem significativamente elevadas, e que podem levar o paciente a estados graves.

Através dos níveis de interleucina-6 é possível distinguir casos leves de casos graves, bem como favorecer um prognóstico ao paciente. Há ainda outros biomarcadores que se apresentam elevados em paciente com COVID-19, tais como: a lactato desidrogenase, o dímero D, fator de necrose tumoral alfa. A linfocitopenia também foi associada a gravidade da doença.

Ainda são necessários mais estudos capazes de encontrar novos marcadores e estudos que se aprofundem nos marcadores que já são conhecidos com a finalidade de auxiliar no descobrimento de possíveis tratamentos para a COVID-19.

REFERÊNCIAS

- BANCHEREAU, J. *et al.* Immunobiology of Dendritic Cells. **Annual Review of Immunology**, [s. l.], v. 18, n. 1, p. 767–811, 2000. Disponível em: <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.18.1.767>. Acesso em: 21 dez. 2021.
- BORISH, L. C.; STEINKE, J. W. 2. Cytokines and chemokines. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, [s. l.], v. 111, n. 2, p. S460–S475, 2003. Disponível em: <https://doi.org/10.1067/mai.2003.108>. Acesso em: 21 nov. 2021.
- CATANZARO, M. *et al.* Immune response in COVID-19: addressing a pharmacological challenge by targeting pathways triggered by SARS-CoV-2. **Signal Transduction and Targeted Therapy**, [s. l.], v. 5, n. 1, p. 84, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41392-020-0191-1>. Acesso em: 22 nov. 2021.
- CERWENKA, A.; LANIER, L. L. Natural killer cells, viruses and cancer. **Nature Reviews Immunology**, [s. l.], v. 1, n. 1, p. 41–49, 2001. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/35095564>. Acesso em: 21 dez. 2021.
- CRUVINEL, W. de M. *et al.* Immune system - part I. Fundamentals of innate immunity with emphasis on molecular and cellular mechanisms of inflammatory response. **Revista Brasileira De Reumatologia**, [s. l.], v. 50, n. 4, p. 434–461, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0482-50042010000400008>. Acesso em: 21 nov. 2021.
- DHAMA, K. *et al.* Coronavirus Disease 2019–COVID-19. **Clinical Microbiology Reviews**, [s. l.], v. 33, n. 4, 2020. Disponível em: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/CMR.00028-20>. Acesso em: 22 nov. 2021.
- HOLTMANN, H.; RESCH, K. Cytokines. **Naturwissenschaften**, [s. l.], v. 82, n. 4, p. 178–187, 1995. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/BF01143192>. Acesso em: 21 nov. 2021.
- MESQUITA JÚNIOR, D. *et al.* Sistema imunitário - parte II: fundamentos da resposta imunológica mediada por linfócitos T e B. **Revista Brasileira de Reumatologia**, [s. l.], v. 50, n. 5, p. 552–580, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0482-50042010000500008>. Acesso em: 21 nov. 2021.
- MOSSER, D. M.; EDWARDS, J. P. Exploring the full spectrum of macrophage activation. **Nature Reviews Immunology**, [s. l.], v. 8, n. 12, p. 958–969, 2008. Acesso em: [10.1038/nri2448](https://doi.org/10.1038/nri2448). Acesso em: 21 dez. 2021.

MUTWIRI, G. *et al.* Innate immunity and new adjuvants. **Revue Scientifique Et Technique (International Office of Epizootics)**, [s. l.], v. 26, n. 1, p. 147–156, 2007. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.20506/rst.26.1.1731>. Acesso em: 21 nov. 2021.

NELDE, A. *et al.* SARS-CoV-2-derived peptides define heterologous and COVID-19-induced T cell recognition. **Nature Immunology**, [s. l.], v. 22, n. 1, p. 74–85, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41590-020-00808-x>. Acesso em: 21 nov. 2021.

PALOMINO, D. C. T.; MARTI, L. C. Chemokines and immunity. **Einstein (São Paulo)**, [s. l.], v. 13, n. 3, p. 469–473, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1679-45082015RB3438>. Acesso em: 21 nov. 2021.

SOKOLOWSKA, M. *et al.* Immunology of COVID-19: Mechanisms, clinical outcome, diagnostics, and perspectives—A report of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI). **Allergy**, [s. l.], v. 75, n. 10, p. 2445–2476, 2020.

STRIMBU, K.; TAVEL, J. A. What are biomarkers? **Current Opinion in HIV and AIDS**, [s. l.], v. 5, n. 6, p. 463–466, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/COH.0b013e32833ed177>. Acesso em: 22 nov. 2021.

UMAKANTHAN, S. *et al.* Origin, transmission, diagnosis and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19). **Postgraduate Medical Journal**, [s. l.], v. 96, n. 1142, p. 753–758, 2020. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1136/postgradmedj-2020-138234>. Acesso em: 25 nov. 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. Coronavirus disease (COVID-2019). c2021 Disponível em: https://www.who.int/health-topics/coronavirus#tab=tab_3. Acesso em: 22 nov. 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. Middle East respiratory coronavirus (MERS-CoV). 2019. Disponível em: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus-\(mers-cov\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus-(mers-cov)). Acesso em: 22 nov. 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS). c2021. Disponível em: <https://www.who.int/ith/diseases/sars/en/>. Acesso em: 22 nov. 2021.

ZHAO, J. *et al.* Antibody Responses to SARS-CoV-2 in Patients With Novel Coronavirus Disease 2019. **Clinical Infectious Diseases**, [s. l.], v. 71, n. 16, p. 2027–2034, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa344>. Acesso em: 22 nov. 2021.

ANEXO A – NORMAS DE PUBLICAÇÃO DA REVISTA CLINICAL AND BIOMEDICAL RESEARCH

Instructions for authors

AND POLICY

Clinical and Biomedical Research (CBR), formerly “Revista HCPA”, is a scientific publication from Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) and the School of Medicine of Universidade Federal do Rio Grande do Sul (FAMED/UFRGS). It is a free access scientific periodic that aims to publish papers from all relevant areas in the Health Sciences, including clinic and basic research. The selection criteria for publication include: originality, relevance of the theme, methodological quality, and adequacy to the journals’ editorial norms.

CBR supports the policies for the registration of clinical trials of the World Health Organization (WHO) [<http://www.who.int/ictrp/en/>] and the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) [<http://www.icmje.org/>]. Therefore, CBR will only accept clinical research articles that have received an identification number from the Brazilian Clinical Trials Registry (*Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos - ReBEC*) [<http://www.ensaiosclinicos.gov.br>] or other official database dedicated to the registry of clinical trials.

All published articles are reviewed by peers in a double-blind fashion. Once the article is accepted for publication, its copyrights are automatically transferred to the journal. The content of manuscripts submitted for publication to CBR implies that it has not been published previously and that it has not been submitted to another journal. To be published elsewhere, even in part, articles published in CBR require written approval of the editors. The concepts and declarations contained in the papers are the authors’ full responsibility. The articles may be written in Portuguese, English, or Spanish. The submissions in English are strongly encouraged by the editors.

The manuscript should fit into one of the different categories of articles published by the journal, as follows:

FORM AND PREPARATION OF ARTICLES

The following categories of contributions will be considered for publication

Editorial

Critical and thorough review, prepared at the invitation of the editors, and submitted by an author with renowned knowledge on the subject. Editorials can have up to 1,000 words. This section may include the Journal’s editorial of presentation, signed by the editor, besides special editorials that comprise requested collaborations about current themes or about articles published on the Journal.

Review Articles

Articles that aim to synthesize and critically evaluate the present knowledge on a particular theme. They should contain no more than 6,000 words. These articles should present an unstructured abstract, with no more than 200 words (except for

Instructions for authors

systematic reviews – see abstract structure in ‘Original Articles’) and a comprehensive list, but preferably with no more than 80 references.

Tables should be included in the same manuscript file (after references) and the figures should be submitted as additional documents in individual files.

Special Articles

Manuscripts exclusively requested by the editors, on a subject of scientific relevance, to authors with recognized expertise in the area, and that do not meet the criteria for Editorials.

Original Articles

Articles with unpublished research results, including full-length studies that contain all relevant information so that the reader may evaluate its results and conclusions, as well as replicate the research. Its formal structure should present the following topics: Introduction, Methods, Results and Discussion. The conclusions should be in the last paragraph of the Discussion, not requiring a specific section. Clinical implications and limitations of the study should be mentioned. For original articles, a structured abstract should be presented (Introduction, Methods, Results, and Conclusions) in Portuguese and English, in cases where the article is not written entirely in English. The Abstracts (Portuguese, Spanish, or English) should not exceed 250 words.

Articles submitted in this category should not exceed 3,000 words. Tables should be included together in the same manuscript file (after references) and figures should be submitted as an additional document in individual files.

Case Reports

Articles based on peculiar cases and brief comments on the importance of the case in relation to the existing knowledge in the field. They should contain up to 1,000 words, with a total of no more than two tables or figures and 15 references, once presenting a literature review is not the purpose of the reports.

Their structure should present the following topics: Introduction, explaining the relevance of the case; Presentation of the case (Case Report), and Discussion. Case reports should describe novel or unusual findings, or offer new insights into a given problem. The content should be limited to facts relevant to the case. The confidentiality regarding patient identification is critical, so authors should not report any precise dates, initials, or any other information irrelevant to the case, but that may possibly identify the patient.

Case reports should have an unstructured abstract with no more than 150 words.

Tables should be included in the same manuscript file (after references) and figures should be sent as additional documents in individual files.

Instructions for authors

Case Reports: Images in Medicine

Section devoted to the publication of informative images, which are unusual and/or of broad interest in clinical situations. It should contain no more than 500 words and a total of 5 references. Two to three images (at a resolution of at least 300 dpi).

Letters

Opinions and comments on an article published in the Journal, on subjects of scientific relevance, and/or preliminary clinical observations. The text should be concise, with no more than 500 words. Only one table and one figure are allowed, and a maximum of five references. They should not have an abstract.

Brief Communication

Brief Communications are original but preliminary or more specific research results that contain all relevant information so that the reader may evaluate its results and conclusions, as well as replicate the research. The structure is similar to original articles; however, the Abstracts (Portuguese, Spanish or English) should not exceed 150 words and the text should not exceed 1,200 words. A maximum of two Tables/Figures are accepted.

Supplements

In addition to regular issues, CBR publishes the supplement of the HCPA Science Week.

CONFLICTS OF INTEREST

Conflicts of interest arise when the author has financial or personal relationships that could inappropriately influence their professional judgment. These relationships may create favorable or unfavorable tendencies towards a paper and impair the objectivity of the analysis. Authors must disclose possible conflicts of interest and should be done at the time of submission of the manuscript.

It is at the editor's discretion to decide whether this information should be published or not and whether to use it for editorial decisions. A common form of conflict of interest is the funding of research by third parties who may be companies, government agencies, or others. This obligation to the funding entity may lead the researcher to obtain tendentious results, inappropriately influencing (bias) their work. Authors should describe the interference of the funding entity at any stage of the research, as well as the form of funding, and the type of relationship established between the sponsor and the author. The authors may choose to inform the peer reviewers' names for which their article should not be sent, justifying themselves.

Instructions for authors

PRIVACY AND CONFIDENTIALITY

Information and pictures of patients that allow their identification should only be published with formal written authorization of the patient, and only when necessary for the purpose of the study. For formal authorization, the patient must know the content of the article and be aware that this article may be made available on the Internet. If in doubt about the possibility of identifying a patient, such as in the case of photos with stripes over the eyes, a formal authorization should be obtained. In the case of distortion of data to prevent identification, authors and editors should ensure that such distortions do not compromise the results of the study.

EXPERIENCES WITH HUMANS AND ANIMALS

All content related to research with humans and animals must have previous approval by the Research Ethics Committee or the Animal Ethics Committee, respectively. The works should be in accordance with the recommendations of the Declaration of Helsinki (current or updated), the CNS Resolution n. 466/2012 and its complementary regulations, as well as the Law n. 11.794/2008 for studies in animals. It is important to indicate the number of the project's registration in the respective Committee or Ethics Committee, as well as in the National Committee for Research Ethics, if applicable.

PREPARATION OF THE ARTICLE

The registration on the system as author and subsequent access with login and password are mandatory to submit and verify the status of submissions.

Identification: must include: a) Title of the article, clear and concise. Do not use abbreviations. There should be a version of the reduced title to appear in the header as well as a title in the English language; b) Authors' full names; c) Institution and the sector or unit of the institution to which each author is affiliated (personal titles and positions held should not be mentioned); d) Indication of the corresponding author, accompanied by the electronic address; e) If it has been presented at a scientific meeting, the name of the event, the place, and the date of completion should be indicated.

THE NAMES OF ALL THE AUTHORS OF THE MANUSCRIPT SHOULD BE INDICATED IN THE SYSTEM

Abstract and Keywords: The articles should have an abstract in English. Check the structure and the number of words described for each specific type of article (see above). The structured abstracts, required only for original articles, should present the name of the subdivisions that make up the formal structure of the article at the beginning of each paragraph (Introduction, Methods, Results and

Instructions for authors

Conclusions). The keywords - expressions that represent the subject of the paper - should be in number from 3 to 10, provided by the author, based on the DeCS (Health Sciences Descriptors) published by Bireme, which is a translation from the MeSH (Medical Subject Headings) from the National Library of Medicine, available in the following electronic address: <http://decs.bvs.br>.

Manuscript: it must conform to the structure required for each category of article. Text citations and references cited in the legends of tables and figures should be numbered consecutively in the order they appear in the text, with Arabic numerals. References should be cited in the text as in the example: Reference¹.

Tables: they should be numbered consecutively, with Arabic numerals, in the order they were cited in the text, and headed by a suitable title. They should be cited in the text, but duplicated information should be avoided. The tables, with titles and footnotes, should be self-explanatory. The abbreviations should be specified as footnotes without numerical indication. The remaining footnotes should be numbered in Arabic numerals and written in superscript.

Figures and charts: Illustrations (photographs, charts, drawings, etc.) should be sent in separate articles, in JPG format (at a high resolution – at least, 300 dpi). They should be numbered consecutively with Arabic numerals, in the other they are cited in the text and should be clear enough for reproduction and in the same language as the text. Photocopies will not be accepted. If there are figures extracted from other previously published studies, the authors should provide a written permission for their reproduction. This authorization shall accompany the manuscripts submitted for publication. The figures must have a title and subtitle (if necessary), which should both precede the figure itself.

Abbreviations: abbreviations must be explained at first mention. On the rest of the article, it is not necessary to repeat the full name.

Name of medications: the generic name should be used.

In case of citing appliances/equipment: all appliances/equipment cited should include model, manufacturer's name, state, and country of manufacture.

Acknowledgements: should include the collaboration of people, groups, or institutions that have contributed to the study, but whose contributions do not justify their inclusion as authors; this item should also include the acknowledgements for financial support, technical assistance, etc. This item should come before the references.

Instructions for authors

Conflicts of interest: If there is any conflict of interest (see above), it should be declared. In case there is not, place in this section: “The authors declare no conflicts of interest”

References: should be numbered consecutively, in the order in which they are mentioned in the text, and identified with Arabic numerals. The presentation must be based on a format called “Vancouver Style”, as the examples below, and the titles of journals should be abbreviated according to the style presented by the List of Journal Indexed in Index Medicus, from the National Library of Medicine, available at: <ftp://nlpubs.nlm.nih.gov/online/journals/ljiweb.pdf>. The authors should ensure that the cited references in the text appear in the reference list with exact dates and authors’ names correctly spelt. The accuracy of references is the authors’ responsibility. Personal communications, unpublished or unfinished articles could be cited when absolutely necessary, but should not be included in the reference list and only cited in the text. The submission of the unpublished works mentioned in the manuscript may be requested at the discretion of the editors.

Examples of citing references:

Journal articles (from one to six authors)

Almeida OP. Autoria de artigos científicos: o que fazem os tais autores? Rev Bras Psiquiatr. 1998;20:113-6.

Journal articles (more than six authors)

Slatopolsky E, Weerts C, Lopez-Hilker S, Norwood K, Zink M, Windus D, et al. Calcium carbonate as a phosphate binder in patients with chronic renal failure undergoing dialysis. N Engl J Med. 1986;315:157-61.

Articles without the author’s name

Cancer in South Africa [editorial]. S Afr Med J. 1994;84:15.

Books

Ringsven MK, Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. 2nd ed. Albany (NY): Delmar Publishers; 1996.

Chapters from a book

Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management. 2nd ed. New York: Raven Press; 1995. p. 465-78.

Instructions for authors

Books in which editors (organizers) are authors

Norman IJ, Redfern SJ, editors. Mental health care for elderly people. New York: Churchill Livingstone; 1996.

Theses

Kaplan SJ. Post-hospital home health care: the elderly's access and utilization [dissertation]. St. Louis (MO): Washington Univ.; 1995.

Papers presented at conferences

Bengtsson S, Solheim BG. Enforcement of data protection, privacy and security in medical informatics. In: Lun KC, Degoulet P, Piemme TE, Rienhoff O, editors. MEDINFO 92. Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics; 1992 Sep 6-10; Geneva, Switzerland. Amsterdam: North-Holland; 1992. p. 1561-5.

Electronic Journal Articles

Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. Emerg Infect Dis [serial online] 1995 Jan-Mar [cited 1996 Jun 5];1(1):[24 screens]. Available from: URL:<http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>.

Other types of reference should follow the document

International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) Uniform Requirements for Manuscripts

Submitted to Biomedical Journals: Sample References

(http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html)

Technical requirements

Microsoft Word document (.doc or .rtf), singled space, font size 12, 2-cm margins in each side, title page, abstract and descriptors, text, acknowledgements, references, tables and legends, and the figures should be sent in jpg or tiff at a resolution of at least 300 dpi.

2018 Apr 6