



TEMPESTADE DE CITOCINAS E SEU EFEITO EM PACIENTES INFECTADOS PELO SARS-COV-2

CYTOKINE STORM AND ITS EFFECTS IN PATIENTS INFECTED WITH SARS-COV-2

Manoela Cit Tavares¹, Juliana da Silveira Schauern²

Resumo

O SARS-CoV-2 é um β coronavírus que causa a COVID-19, síndrome que foi caracterizada como pandêmica a partir de março de 2020. Essa patologia é transmitida por gotículas respiratórias e inicia com sintomas de infecção respiratória aguda, mas pode evoluir rapidamente para complicações como falência múltipla de órgãos e falência respiratória aguda. A tempestade de citocinas é uma condição crítica ocasionada pela liberação exacerbada de citocinas pró-inflamatórias devido à resposta imunológica descontrolada, piorando o prognóstico dos pacientes acometidos. Esse trabalho de revisão bibliográfica tem como intuito explicar as características da patologia COVID-19, bem como sua relação com a tempestade de citocinas para que seja possível então entender mais sobre o mecanismo da doença. Pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 que desenvolvem um quadro grave da COVID-19 são afetados pela tempestade de citocinas que é, na maior parte das vezes, responsável por diversas complicações como insuficiência múltipla de órgãos e inclusive podendo levar o paciente ao óbito.

Palavras-chave: Coronavírus. COVID-19. SARS-CoV-2. Tempestade de citocinas. Sistema imunológico.

Abstract

SARS-CoV-2 is a β coronavirus that causes COVID-19, a syndrome that was characterized as pandemic since March 2020. This pathology is transmitted by respiratory droplets and starts with symptoms of an acute respiratory infection, but that can quickly evolve to complications such as multiple organ failure and acute respiratory failure. Cytokine storm is a critical condition caused by exacerbated release of pro-inflammatory cytokines due to the uncontrolled immune response, worsening the prognosis of affected patients. This bibliographic review work is intended to explain the characteristics of the pathology COVID-19, as well as its relationship with a storm of cytokines so it can be possible to understand more about the mechanism of disease. Patients infected with SARS-CoV-2 who develop a severe condition of COVID-19 are affected by cytokine storm that is, in most cases, responsible for several complications which can even lead the patient to death.

Keywords: Coronavirus. COVID-19. SARS-CoV-2. Cytokine storm. Immune system.

1 Introdução

A COVID-19 é uma doença infecciosa causada pelo coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2), um vírus RNA envelopado pertencente à família *Coronaviridae*, que foi inicialmente chamado de novo coronavírus. O vírus é transmitido de humano para humano por

1 Acadêmica do curso de Biomedicina da Universidade Tuiuti do Paraná (Curitiba, PR). Endereço para correspondência: manoelact@gmail.com

2 Coordenadora e docente do curso de Biomedicina da Universidade Tuiuti do Paraná (Curitiba, PR). Endereço para correspondência: juliana.schauren@utp.br



contato direto ou gotículas respiratórias eliminadas por tosses e espirros (MAHMUDPOUR *et al.*, 2020; RAGAB *et al.*, 2020; ZHENG, 2020).

A sintomatologia inicia geralmente com uma infecção respiratória aguda, com sintomas de tosses e espirros, que muitas vezes evolui rapidamente para falência respiratória aguda e outras complicações, como falência múltipla de órgãos, podendo inclusive levar o paciente à óbito (RAGAB *et al.*, 2020; ZHENG, 2020).

A infecção causada pelo vírus pode ser acompanhada de uma resposta inflamatória exacerbada e agressiva por meio da liberação de citocinas pró-inflamatórias em um evento conhecido como tempestade de citocinas. Diversos estudos sugerem que a tempestade de citocinas está diretamente relacionada ao dano pulmonar, falência de órgãos e pior prognóstico para o paciente. Inclusive, nota-se que a disfunção de múltiplos órgãos ocorre mais pelas consequências da tempestade do que pelo vírus em si (MEFTAHI *et al.*, 2020; RAGAB *et al.*, 2020).

Considerando que, segundo Mahmudpour *et al* (2020), pelo menos 10% dos pacientes infectados apresentarão danos pulmonares, síndrome respiratória aguda ou envolvimento de múltiplos órgãos, torna-se necessário entender o mecanismo de resposta viral, bem como o motivo pelo qual o sistema imunológico desencadeia essa resposta hiperinflamatória, para que seja possível criar alternativas profiláticas e terapêuticas contra a doença. O objetivo deste trabalho é revisar e evidenciar as complicações causadas pelo SARS-CoV-2 decorrentes da produção exacerbada de citocinas inflamatórias em determinados pacientes.

2 Metodologia

A metodologia utilizada é a de revisão bibliográfica de artigos nacionais e internacionais recentes sobre a tempestade de citocinas e o COVID-19, utilizando como base de dados o SCIELO e PubMed. Os descritores utilizados foram: COVID-19, *cytokine storm* e SARS-CoV-

A pesquisa foi realizada de agosto a novembro de 2020 e os artigos selecionados foram majoritariamente publicados entre 2019 e 2020.

3 Discussão

3.1 SARS-CoV-2 e a COVID-19

Os Coronavírus foram classificados de acordo com suas propriedades antigênicas e análises filogenéticas. Até então, quatro gêneros de corona vírus foram descritos e caracterizados até hoje, são eles: α , β , γ e δ . Aconteceram três surtos zoonóticos de beta-CoVs: o do SARS-CoV em 2002, do MERS-CoV em 2012 e no final de 2019 começou o do SARS-CoV-2. Essas são as três coronavirose descritas, até então, que podem causar pneumonia se replicando no sistema respiratório de humanos (GIOVANETTI *et al.*, 2020; LI *et al.*, 2020; OU *et al.*, 2020; TAY *et al.*, 2020).



COVID-19, síndrome causada pelo β -CoV chamado de SARS-CoV-2, apresentou seus primeiros casos na China em dezembro de 2019. A síndrome rapidamente se espalhou pelo mundo e foi caracterizada como pandêmica pela Organização Mundial de Saúde (OMS) em 11 de março de 2020 (GIOVANETTI *et al.*, 2020; LI *et al.*, 2020; SOY *et al.*, 2020).

O tempo de incubação média da infecção pelo SARS-CoV-2 pode variar de 4 a 7 dias e em um estudo, 97,5% dos pacientes apresentaram sintomas em aproximadamente 11 dias após o contato com o vírus. A carga viral atinge pico máximo, segundo estudo realizado utilizando amostras nasofaríngeas de pacientes, em aproximadamente 5 dias após o início dos sintomas,

um padrão notoriamente diferente do observado em pacientes com SARS (LAUER *et al.*, 2020; PAN *et al.*, 2020; TAY *et al.*, 2020; ZHAI *et al.*, 2020).

Os pacientes com COVID-19 apresentam febre e tosse seca, podendo apresentar também dificuldade respiratória, dores musculares, cefaleia, diarreia, náusea e hemoptise. Essa infecção viral muitas vezes se apresenta assintomática ou com sintomas brandos, porém pode evoluir rapidamente para pneumonia e síndrome de dificuldade respiratória aguda (SDRA) em 10 a 20% dos pacientes infectados, principalmente em pacientes com comorbidades e idade avançada (SOY *et al.*, 2020; TAY, *et al.*, 2020).

Dados epidemiológicos coletados no Hospital Israelita Albert Einstein, onde foi diagnosticado o primeiro paciente acometido pelo vírus em fevereiro de 2020 no Brasil, indicaram que, 50% dos pacientes que necessitaram de internação hospitalar e 80% dos pacientes internados em unidade de terapia intensiva (UTI) apresentavam doenças crônicas coexistentes. Também demonstrou que grande parte dos pacientes foram internados em UTI devido ao quadro de insuficiência respiratória hipoxêmica aguda, necessitando de suporte ventilatório (TEICH *et al.*, 2020). Esses dados demonstram a provável importância da correlação entre a tempestade de citocinas e os danos pulmonares para tratamento dos pacientes infectados, tema que será abordado nesse trabalho.

O método de diagnóstico da infecção pode ser imunológico, detectando anticorpos na circulação sanguínea ou o antígeno na secreção nasal, ou molecular, detectando o RNA viral em amostras nasofaríngeas, por exemplo, por meio da técnica de transcrição reversa seguida da reação em cadeia da polimerase (RT-PCR) (PIZZOL *et al.*, 2020; ZHAI, *et al.*, 2020).

3.2 Entrada do vírus na célula alvo e relação com o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

O coronavírus contém a glicoproteína *spike* (S) em sua superfície, que lhe dá o formato característico de coroa, conforme ilustrado na figura 1, e é determinante para a entrada do vírus na célula hospedeira. O vírus conecta a *spike* na enzima conversora da angiotensina 2 (ACE2), uma enzima reguladora que está amplamente expressa nas células alvo do SARS-CoV-2, as células do epitélio alveolar pulmonar. Essa interação entre o vírus e a enzima foi dito como potencial fator da infecciosidade viral. Além disso, a protease TMPRSS2, serina protease transmembranar 2, é necessária para que ocorra adesão da proteína S e a entrada na célula alvo seja facilitada,



mecanismo ilustrado na figura 2 (HU, HUANG, YIN, 2020; OU *et al.*, 2020; TAY *et al.*, 2020; VADUGANATHAN *et al.*, 2020).

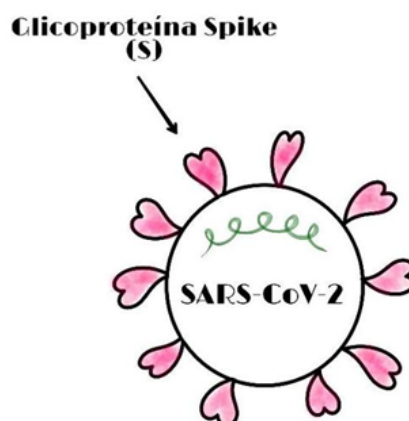


Figura 1 – estrutura do SARS-CoV-2.
Fonte: GUO, *et al.*, 2020; HOFFMANN, *et al.*, 2020.

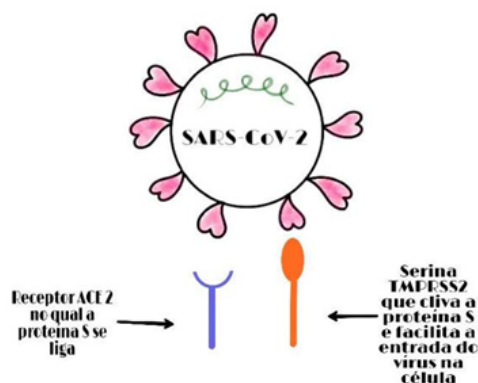
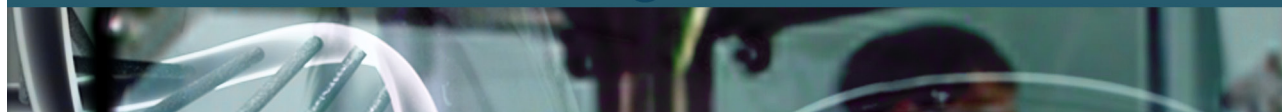


Figura 2 – mecanismo de entrada na célula alvo.
Fonte: GUO, *et al.*, 2020; HOFFMANN, *et al.*, 2020.

A proteína *spike* compõe a parte mais imunogênica do vírus e apresenta duas subunidades, S1 e S2, que mediam a ligação e a fusão de membrana. É a porção S1 que serve como RBD (domínio de ligação ao receptor) para ligação à célula alvo (OU *et al.*, 2020; SOY *et al.*, 2020).

Após o vírus se ligar à ACE 2, ele entra no citoplasma da célula hospedeira, libera seu material genético RNA, se replica formando novas partículas virais e desintegra a célula para então se alastrar por outras células. Nesse momento, também, o vírus inicia a regulação negativa da expressão da ACE 2 (SOY *et al.*, 2020; VADUGANATHAN *et al.*, 2020).

A partir disso, a função da angiotensina II se torna irrestrita e os níveis de angiotensina-(1-7) decaem, pois, a ACE 2 é a enzima reguladora que degrada angiotensina II em angiotensina-(1-7). Esta decadência da angiotensina-(1-7), reguladora de funções fisiológicas do receptor de angiotensina tipo 1 (AT1R), e o aumento da concentração de angiotensina II com relação à angiotensina-(1-7), estimula a deterioração pulmonar (MAHMUDPOUR *et al.*, 2020; VADUGANATHAN *et al.*, 2020).



A ACE 2 é uma enzima que participa do processo regulatório do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), degradando a angiotensina II em angiotensina-(1-7). A infecção viral reduz a expressão da ACE 2 em células pulmonares, causando uma disfunção no SRAA aumentando a inflamação e a permeabilidade vascular nas vias aéreas. O gene *ACE2* que codifica a ACE 2 está localizado no cromossomo X, o que possivelmente explica a maior fatalidade, devido ao COVID-19, em homens (TAY *et al.*, 2020; VADUGANATHAN *et al.*, 2020).

3.3 Resposta imunológica normal ao vírus

O mecanismo de resposta imunológica ao SARS-CoV-2 ainda está em estudo e é pouco conhecido. Sabe-se que no princípio da infecção, o sistema imunológico inato ativa os primeiros leucócitos contra o microrganismo. Essa resposta rápida e precoce envolve neutrófilos, eosinófilos, basófilos, monócitos, macrófagos, mastócitos e células natural *killer* e ocorre como reação à entrada de microrganismos no geral (MEFTAHI *et al.*, 2020; ROBB *et al.*, 2016).

As células dendríticas pulmonares são ativadas e se transformam em células apresentadoras de antígenos (APC). As APC's absorvem e processam o antígeno e o leva até os linfonodos onde irá apresentá-lo, por meio do complexo peptídeo-MHC, às células Th0. As Th0 são então ativadas e podem se diferenciar em linfócitos TCD4+ (linfócitos auxiliares) ou em TCD8+ (linfócitos citotóxicos) (MEFTAHI *et al.*, 2020; TAY *et al.*, 2020).

Os linfócitos TCD8+ são importantes para o ataque direto às células infectadas e os TCD4+ estimulam a produção de citocinas para recrutar células ao local infectado. Os linfócitos TCD4 podem se diferenciar em Th1, liberando citocinas como IFN- γ , IL-1 β , IL-12 e TNF- α , ou em Th2, liberando citocinas como TGF- β , IL-4, IL-5. Um balanço equilibrado entre Th1 e Th2 é encontrado em pacientes saudáveis infectados pelo SARS-CoV-2 (MEFTAHI *et al.*, 2020; TAY *et al.*, 2020).

Quando o sistema imunológico reconhece os antígenos virais, as APC's os apresentam para a célula natural killer e o linfócito citotóxico TCD8+. Os linfócitos TCD8+ liberam citotoxinas que induzem a morte celular da célula epitelial infectada e, em conjunto com as células natural killer, desempenham papel importante na remoção da contaminação viral. Normalmente, as células infectadas são destruídas pelas CNK levando a apoptose das APC's e dos linfócitos T citotóxicos. Porém, em condições adversas, nas quais ocorre um defeito na atividade de citólise, pode resultar em uma interação exacerbada entre o sistema imunológico inato e adaptativo. Até então acredita-se que isso ocorra devido a um desbalanço na regulação do sistema imunológico, porém, ainda não se sabe ao certo as causas moleculares desreguladas específicas para ocorrência desse processo, então nomeado como tempestade de citocinas (MEFTAHI *et al.*, 2020; SOY *et al.*, 2020; TAY *et al.*, 2020; WANG *et al.*, 2020).

3.4 Tempestade de citocinas e seus efeitos nos pacientes com COVID 19

Para ocorrer a resposta imunológica ao vírus, os receptores de reconhecimento de padrão (PRRs) se ligam às estruturas características do vírus, chamadas de padrões moleculares associados



à patógenos (PAMPs). Esta ligação começa a resposta inflamatória induzindo a expressão de genes responsáveis pela produção de citocinas pró-inflamatórias e quimiocinas como IL-6, IFN γ , MCP1 e IP-10. As citocinas são parte importante do processo de resposta inflamatória e são produzidas por células do sistema imunológico como macrófagos e células dendríticas. Em estudo realizado com 53 pacientes infectados pelo SARS-CoV-2, os níveis elevados de IP-10 estiveram associados aos casos severos em todos os grupos analisados (RAGAB *et al.*, 2020; TAY *et al.*, 2020; YANG, *et al.*, 2020).

Dos PRR's, os receptores do tipo Toll são proteínas transmembrana do tipo 1 que transitam entre a membrana plasmática e as vesículas endossomais. São responsáveis por detectar os PAMP's no ambiente extra celular e possivelmente contribuem para o desbalanço na resposta inflamatória (HU, HUANG, YIN, 2020; SOY *et al.*, 2020; THOMPSON *et al.*, 2011).

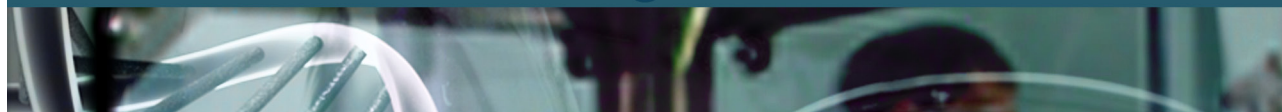
A ativação de linfócitos T e a liberação de citocinas e quimiocinas aumentam as repostas imunológicas para controlar o vírus, e o desbalanço entre as respostas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias pode parar a atividade imunológica por um momento. A virose também induz a morte da célula infectada pelo vírus em um processo chamado de piroptose. A piroptose é característica por ser uma forma de morte celular programada extremamente inflamatória, liberando, por exemplo, IL-1 β que está presente em altos níveis em pacientes com COVID-19 (MEFTAHI *et al.*, 2020; TAY *et al.*, 2020).

A tempestade de citocinas é uma condição crítica que demanda internação em cuidado intensivo e apresenta uma alta taxa de mortalidade. A apresentação clínica inclui hiperinflamação sistêmica e falência múltipla de órgãos. Os achados clínicos dessa condição são atribuídos à uma resposta imunológica exacerbada, com maiores níveis séricos de G-CSF, IP-10, MCP1, MIP1A, TNF α , IL-6, IL-8, IL-10. Em diversas infecções virais foi evidenciada essa condição, como influenza H1N1, COVID-19, SARS-CoV e MERS-CoV (MAHMUDPOUR *et al.*, 2020; RAGAB *et al.*, 2020).

Esse processo leva à infiltração de macrófagos, neutrófilos e linfócitos T no local da infecção, desestabilizando as interações celulares, podendo danificar o pulmão por meio da secreção de proteases e espécies reativas de oxigênio, além do dano causado pelo vírus. Com isso, o paciente pode apresentar dano difuso alveolar, incluindo descamação das células alveolares, formação de membrana hialina e edema pulmonar, causando dificuldade respiratória e baixo nível de oxigenação sanguínea. Essas consequências clínicas apresentam semelhanças com as encontradas em pacientes de MERS e SARS (RAGAB *et al.*, 2020; TAY *et al.*, 2020; WANG *et al.*, 2020).

As citocinas encontradas em maior número nos pacientes com a COVID-19 em nível severo incluem: IFN- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α , além do aumento nas concentrações de proteína C reativa (PCR), ferritina e D-dímeros. Esses achados foram associados à maior necessidade de internamento em unidades de terapia intensiva e à mortalidade pela COVID-19 (MEFTAHI *et al.*, 2020; MAHMUDPOUR *et al.*, 2020; WANG *et al.*, 2020).

Diversos estudos realizados com pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 evidenciaram níveis plasmáticos elevados de citocinas, como TNF- α , IL-1 β , IL-10 e majoritariamente níveis elevados de



IL-6, em pacientes com casos mais severos da doença ou que vieram à óbito. O aumento dos níveis de citocinas também pode causar choque séptico e falência múltipla de órgãos (RAGAB *et al.*, 2020; TAY *et al.*, 2020).

A maior causa de mortalidade nos pacientes com COVID-19 é a síndrome de dificuldade respiratória aguda (SDRA) associada à diminuição da saturação de oxigênio e embora os motivos ainda não sejam claros, a produção excessiva de citocinas pró-inflamatórias pode ser considerada um dos principais fatores envolvidos. Alguns pacientes apresentam infecções secundárias bacterianas e fúngicas por esse motivo, auxiliando também na indução da tempestade de citocinas com sintomas semelhantes aos de sepse, podendo levar o paciente a apresentar dano sistêmico dos órgãos (RAGAB *et al.*, 2020; TAY *et al.*, 2020).

O envelhecimento está relacionado com a alta dos níveis de citocinas pró-inflamatórias e em junção com o processo de imunossenescência, os pacientes idosos têm propensão à severidade da doença e alto risco de mortalidade. Alguns achados imunológicos em pacientes da COVID-19 incluem números diminuídos de linfócitos TCD4 e TCD8 e células natural killer. A linfopenia é um achado importante e marcador precoce da doença (MAHMUDPOUR *et al.*, 2020; MEFTAHI *et al.*, 2020; SOY *et al.*, 2020).

3.5 Possíveis tratamentos utilizando o entendimento sobre os efeitos da tempestade de citocinas

3.5.1 Inibição da IL-6

Teste utilizando o Tocilizumabe (TZC), um anticorpo monoclonal recombinante humanizado com capacidade de ligação ao receptor de IL-6 com muita afinidade, mostraram uma abordagem segura e eficaz. Um estudo clínico realizado na China verificou que pacientes severos da doença apresentaram melhora nas lesões pulmonares após o tratamento com o TZC. O tratamento talvez seja necessário com várias doses e estudos demonstraram que o TZC controlou alguns sintomas da forma severa da doença, como a febre e a função respiratória. Porém, a supressão da liberação de citocinas precocemente pode ser prejudicial e controversa, aumentando, por exemplo, o risco de infecções (TANG *et al.*, 2020; YE, WANG, MAO, 2020).

3.5.2 Corticosteroides ou corticoides

Os corticoides apresentam funções anti-inflamatórias e comumente são usados para suprimir inflamações. Na epidemia do SARS em 2003, os corticosteroides foram usados e os pacientes tratados apresentaram redução no estado febril e aumento na oxigenação sanguínea. Em determinado estudo, o tratamento diminuiu a mortalidade e a ocorrência de complicações severas. Porém, estudos comprovam que o tratamento com corticosteroides pode aumentar a liberação de algumas citocinas e aumentar a linfocitopenia, que já é evidente e preocupante em pacientes graves



da doença. Com isso, a utilização de corticoides para tratamento da COVID-19 precisa ser feita de forma controlada para minimizar riscos (HU, HUANG, YIN, 2020; TANG *et al.*, 2020; YE, WANG, MAO, 2020).

3.5.3 Cytosorb®

Testes utilizando o Cytosorb® na oxigenação por membrana extracorpórea, demonstram diminuição na inflamação e possivelmente uma redução na liberação de citocinas como a IL-6. Porém, assim como os corticoides, pode ocasionar adsorção de algumas citocinas. Portanto, seriam necessários mais estudos para verificar o custo-benefício desse tratamento (RIEDER *et al.*, 2020; TANG *et al.*, 2020).

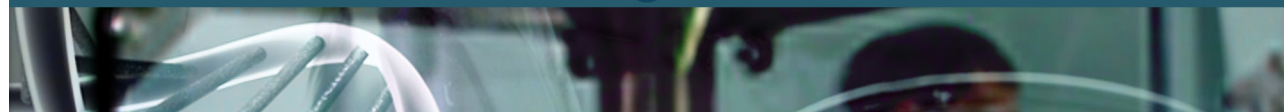
Conclusão

A infecção causada pelo SARS-CoV-2 pode ser muito violenta e acarretar inúmeros problemas na saúde do paciente. Uma das condições responsáveis pelo pior prognóstico da doença é a tempestade de citocinas que, devido a uma liberação desregulada de citocinas pró-inflamatórias, causa falência múltipla de órgãos e respiratória.

Por meio deste trabalho de revisão bibliográfica foi possível compreender mais sobre a COVID-19 e seus mecanismos de infecção nos pacientes acometidos. Foram mostradas as relações entre a tempestade de citocinas e a infecção pelo SARS-CoV-2 e os possíveis tratamentos a serem realizados e, com base no que foi apresentado, evidenciou-se a importância do entendimento sobre a tempestade de citocinas na busca por medidas profiláticas e terapêuticas. Mais estudos são necessários para concluir a pesquisa e determinar com precisão as causas e complicações da tempestade de citocinas em pacientes com a COVID-19.

Referências

- GUO, Y. R. *et al.* The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – na update on the status. *Military Medical Research*, 2020.
- HOFFMANN, M. *et al.* SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*, 2020.
- HU, B.; HUANG, S.; YIN, L. The cytokine storm and COVID-19. *Journal of Medical Virology*, p.1-24, 2020.
- GIOVANETTI, M. *et al.* A doubt of multiple introduction of SARS-CoV-2 in Italy: a preliminary overview. *J. Med. Virol.*, Roma, p.1-3, 2020.
- LAUER, S. A. *et al.* The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicity reported confirmed cases: estimation and application. *Ann. Intern. Med.*, p.577-582, 2020.
- LI, X. *et al.* Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *Journal of Pharmaceutical Analysis*, p.102-108, 2020.
- MAHMUDPOUR, M. *et al.* COVID-19 cytokine storm: the anger of inflammation. *Cytokine*, v.133, n.155151, p.1-10, 2020.



MEFTAH, G. H. et al. The possible pathophysiology mechanism of cytokine storm in elderly adults with COVID-19 infection: the contribution of “inflammation-aging”. *Inflammation Research*, p.825-839, 2020.

OU, X. et al. Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV. *Nature Communications*, v.11, n. 1620, p.1-12, 2020.

PAN, Y. et al. Viral load of SARS-CoV-2 in clinical samples. *The Lancet*, v.20, p.411-412, 2020.

PIZZOL, J. L. D. et al. Laboratory diagnosis for Covid-19: a mini review. *Journal of the Brazilian Society of Tropical Medicine*, v. 53, n.20200451, p.1-6, 2020.

RAGAB, D. et al. The COVID-19 cytokine storm: what we know so far. *Front Immunol*, Egito, v.11, n.1446, p.1-7, 2020.

RIEDER, M. et al. Cytokine adsorption in patients with severe COVID-19 pneumonia requiring extracorporeal membrane oxygenation. *Critical Care*, v.24, n.435, p.1-2, 2020.

ROBB, C. T. et al. Key mechanisms governing resolution of lung inflammation. *Semin. Immunopathol.*, p.425-448, 2016.

SOY, M. et al. Cytokine storm in COVID-19: pathogenesis and overview of anti-inflammatory agents used in treatment. *Clin. Rheumatol.*, p.1-16, 2020.

TANG, Y. et al. Cytokine storm in COVID-19: the current evidence and treatment strategies. *Frontiers in Immunology*, v.11, p.1-13, 2020.

TAY, M. Z. et al. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nature*, v.20, p.363-374, 2020.

TEICH, V. D. et al. Epidemiologic and clinical features of patients with COVID-19 in Brazil. *einstein*, São Paulo, v.18, p.1-7, 2020.

THOMPSON, M.R. et al. Pattern recognition receptors and the innate immune response to viral infection. *Viruses*, v.3, n.6, p.920-940, 2011.

VADUGANATHAN, M. et al. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with COVID-19. *N Engl J Med*, v.382, n.17, p.1653-1659, 2020.

WANG, J. et al. Cytokine storm and leukocyte changes in mild versus severe SARS-CoV-2 infection: review of 3939 COVID-19 patients in China and emerging pathogenesis and therapy concepts. *J. Leukoc. Biol.*, v.108, n.1, p.17-41, 2020.

YANG, Y. et al. Exuberant elevation of IP-10, MCP-3 and IL-1ra during SARS-CoV-2 infection is associated with disease severity and fatal outcome. *medRxiv*, p.1-26, 2020.

YE, Q.; WANG, B.; MAO, J. The pathogenesis and treatment of the ‘Cytokine Storm’ in COVID-19. *Journal of Infection*, v.80, n.6, p.607-613, 2020.

ZHAI, P. et al. The epidemiology, diagnosis and treatment of COVID-19. *International Journal of Antimicrobial Agents*, v.55, n.5, p.1-13, 2020.

ZHENG, J. SARS-CoV-2: an emerging coronavirus that causes a global threat. *Int. J. Biol. Sci.*, v.16, p.1678-85, 2020.

Agradecimentos

Agradeço primeiramente ao meu pai Ogum, que tanto me ensinou sobre a abertura de caminhos, e a todos os orixás pela proteção e ensinamentos de todos os dias. Aos meus pais, Raul e Evelize, dentro de mim só



existe gratidão por tudo o que fizeram por mim e me proporcionaram. Ao meu amor, Matheus, obrigada pela paciência e principalmente por sempre me encorajar e apoiar. Ao Theo por ter me feito nascer de novo com a sua chegada e desde então por ser o meu maior fã. Por fim, mas não menos importante, agradeço a minha orientadora Juliana da Silveira Schauen por ser minha inspiração dentro da Biomedicina e por ter abraçado a ideia do meu trabalho.