

DOI: 10.24024/23579897v33n2a2024p01710192

Levantamento dos fatores genéticos determinantes dos sintomas em pacientes com SARS-CoV-2

Survey of genetic factors that determine symptoms in patients with SARS-CoV-2

Kawany Luiza Melo de ARANTES¹
Thiago Ferreira de BARROS²

Resumo: O vírus SARS-CoV-2 foi descoberto em 2019, após casos suspeitos de pneumonia em uma província da China. Rapidamente a doença causada por esse agente etiológico se propagou pelo mundo, desencadeando uma pandemia. Dentre as pessoas contaminadas, foram observadas diferentes formas de manifestações sintomatológicas à esta patologia: pacientes sintomáticos e assintomáticos. O objetivo da presente pesquisa foi realizar uma análise dos fatores genéticos determinantes de sintomas em pacientes infectados com SARS-CoV-2, através de um levantamento bibliográfico com características qualitativas e exploratórias. Concluiu-se que três alelos polimórficos do sistema Antígeno Leucocitário Humano (HLA) - regulador do sistema imunológico, inferem na presença e/ou ausência de sintomas, assim como na susceptibilidade e/ou resistência do organismo ao vírus; como também que a nacionalidade dos indivíduos influenciou nos grupos de genes/alelos indutores de susceptibilidade ou resistência ao SARS-CoV-2. Não obstante, mais estudos acerca desse tema são necessários, visto que poucas são as pesquisas focadas na análise da influência dos fatores genéticos sobre a manifestação sintomática ou assintomática da doença Covid-19.

Palavras-chave: Imunogenética. MHC. Curso clínico.

Abstract: The SARS-CoV-2 virus was discovered in 2019 after suspected cases of pneumonia in a province in China. The disease caused by this etiological agent quickly spread throughout the world, triggering a pandemic. Among the infected people, different forms of symptomatological manifestations of this pathology were observed: symptomatic and asymptomatic patients. The objective of this research was to carry out an analysis of the genetic factors that determine symptoms in patients infected with SARS-CoV-2, through a bibliographical survey with qualitative and exploratory characteristics. It was concluded that three polymorphic alleles of the Human Leukocyte Antigen (HLA) system - regulator of the immune system, infer the presence and/or absence of symptoms, as well as the susceptibility and/or resistance of the organism to the virus; as well as that the nationality of individuals influences the groups of genes/alleles that induce susceptibility or resistance to SARS-CoV-2. However, more studies on this topic are needed, since there is little research focused on analyzing the influence of genetic factors on the symptomatic or asymptomatic manifestation of Covid-19 disease.

Keywords: Immunogenetics. MHC. Clinical course.

1 Introdução

Durante toda a vida, o organismo humano entra em contato com diferentes tipos e formas de microrganismos, dentre eles, alguns com potencial para desencadear enfermidades (Levinson, 2016). No entanto, o sistema imunológico age como uma barreira, impedindo o

¹ Graduada no Curso de Ciências Biológicas do Centro Universitário Frassinetti do Recife - UniFAFIRE. Email: kawanyluizamel01@grad.fafire.br

² Professor do Curso de Ciências Biológicas do Centro Universitário Frassinetti do Recife - UniFAFIRE e mestre em Ciências da Saúde pela Universidade de Pernambuco - UPE. Email: thiagob@prof.unifafire.edu.br

DOI: 10.24024/23579897v33n2a2024p01710192

acesso e a propagação desses patógenos ou defendendo o corpo contra infecções estabelecidas. A resistência e/ou combate a agentes etiológicos também está ligada a fatores genéticos, como por exemplo o complexo principal de histocompatibilidade, que pode instigar resistência a infecções ou regular a intensidade da resposta imune através de mais de 200 genes, que se localizam em sua maior parte no cromossomo 6 (Coutinho; Silva, 2011; Longjam; Das, 2017; Adegboro *et al.*, 2022). Três alelos presentes no braço curto desse cromossomo, sendo eles: HLA-B*15:01; HLA-B*15:03 e HLA-B*46:01, demonstram a capacidade de influir na resposta imunológica do organismo e conseqüentemente no desdobramento clínico de pacientes contaminados com SARS-CoV-2, estando relacionados com a presença e/ou ausência de sintomas (Augusto *et al.*, 2023; Morais, 2021; Weiner 3rd *et al.*, 2021).

Para exercer essa função o sistema irá contar com três níveis de defesa, sendo eles: (1) a pele, que quando integra atua como uma barreira física, impedindo a entrada dos microorganismos no corpo; (2) a imunidade inata, que apresenta uma resposta rápida e padrão a uma grande quantidade de estímulos (Cruvinel *et al.*, 2010); (3) e a imunidade adaptativa, que possui uma resposta altamente específica para cada tipo de patógeno.

Os dois primeiros níveis do sistema imunológico estão presentes em todos os indivíduos desde o nascimento, independente de contato prévio com agentes patogênicos, possuindo capacidade de ação imediata, visto que seus elementos: células *Natural killer* (NK), células dendríticas, macrófagos e neutrófilos, já se encontram ativos (Levinson, 2016; Cruvinel *et al.*, 2010; Lima; Carneiro-Sampaio, 2007). Todavia, esses níveis de defesa necessitam de um contato prévio para identificar e reagir ao agente agressor, o que faz com que sua ação seja mais lenta (Lima; Carneiro-Sampaio, 2007). Já o ramo adaptativo do sistema imune se divide em imunidade celular: composta principalmente por linfócitos T - auxiliares e citotóxicos; e imunidade humoral: formada por imunoglobulinas (anticorpos) e linfócitos B (Levinson, 2016).

Dentre os diferentes tipos de agentes etiológicos de doenças em humanos, encontram-se os vírus. Esses microrganismos são obrigatoriamente parasitas intracelulares (Tortora; Funke; Case, 2010) e segundo Trabulsi e Alterthum (2008) são os menores existentes, dentre os agentes etiológicos. Entre as famílias existentes, os vírus pertencentes à família *Coronaviridae* são conhecidos causadores de patologias em aves e mamíferos (Pastrian-Soto, 2020). Das espécies pertencentes a esse grupo, seis são vetores de doenças em humanos, quatro induzindo enfermidades mais brandas em indivíduos imunocompetentes e duas - SARS-CoV causadoras

DOI: 10.24024/23579897v33n2a2024p01710192

da Síndrome Respiratória Aguda Grave e MERS-CoV que causa a Síndrome Respiratória do Oriente Médio - com manifestações clínicas mais severas (Zhu *et al.*, 2020).

Para Levinson (2016) as infecções do trato respiratório superior são comuns, podendo ser causadas por agentes virais como os coronavírus, sendo geralmente autolimitadas. Já as infecções de trato respiratório inferior são causadoras de mortalidade e morbidade em todo o mundo, uma das formas de manifestação é a pneumonia viral, podendo ser desencadeada também por espécies de coronavírus relacionadas ao SARS (Levinson, 2016).

O sistema respiratório humano é composto por um conjunto de órgão tubulares (nariz, faringe, laringe, traqueia, brônquios e bronquíolos) e pelos pulmões (Tortora; Derrickson, 2016). Tal conjunto de estruturas, realiza uma quantidade variada de funções vitais para o organismo, sendo uma delas o transporte de gases respiratórios - O₂ e CO₂. Por exercer um grande volume de trocas gasosas com o meio externo, este sistema possui níveis de defesa contra partículas possivelmente danosas. A barreira mecânica atua através de ações como a filtração e o aquecimento do ar, enquanto a barreira imunológica pulmonar atua através da imunidade inata e adaptativa (Lopes; Noronha; Mafort, 2010).

Em dezembro de 2019 foram relatados episódios suspeitos de pneumonia em uma província da China, contudo, os casos divulgados estavam ligados a um vetor de origem desconhecida (Ciotti *et al.*, 2020). Após análises de sequenciamentos genéticos, um novo vírus pertencente à família *Coronaviridae* e ao gênero *Betacoronavirus* – o SARS-CoV-2 – foi descoberto e identificado como causador da enfermidade, que passou a ser denominada Covid-19 (Zhu *et al.*, 2020; Bezerra *et al.*, 2020).

Após os primeiros relatos de contaminação em Wuhan, na China, o novo vírus rapidamente se dispersou pelo mundo, alcançando o status de pandemia. Entre os milhares de casos relatados, é possível observar duas situações distintas após o estabelecimento do SARS-CoV-2 no organismo: (1) pacientes que contraem a infecção e após o período de incubação viral apresentam sintomas característicos da doença, podendo evoluir para um quadro grave e ao óbito e (2) pacientes contaminados que não expressam nenhum tipo de sintomatologia.

A existência de pacientes infectados com o vírus SARS-CoV-2, que apresentam diferentes formas de manifestação clínica da doença (sintomáticos e assintomáticos), tem influência sobre a velocidade de propagação da enfermidade e sobre as estratégias elaboradas para tratamentos. Em decorrência desse fato, o presente trabalho tem como objetivo investigar

DOI: 10.24024/23579897v33n2a2024p01710192

as possíveis diferenças genéticas na expressão dos genes que regulam a ativação do sistema imunológico em pacientes infectados pelo vírus SARS-CoV-2 com ou sem sintomas clínicos, uma vez que esses fatores influenciam a velocidade de propagação da doença e, consequentemente, nas estratégias elaboradas para o tratamento da patologia.

Contudo, para alcançar o objetivo do estudo, foi realizada uma pesquisa bibliográfica qualitativa e exploratória, que foi realizada entre fevereiro e dezembro de 2022. Com base nessa revisão bibliográfica, espera-se obter mais informações sobre os mecanismos genéticos e imunológicos subjacentes às diferentes manifestações clínicas em pacientes infectados pelo vírus SARS-CoV-2. Essas informações podem contribuir para a compreensão da variabilidade da resposta imunológica e auxiliar no desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais direcionadas e eficazes.

2 Mecanismos genéticos de ativação do sistema imunológico

Após a entrada de um patógeno no organismo, o sistema imunológico desencadeia uma série de reações, a fim de evitar que uma possível infecção se estabeleça, a intensidade e o tipo de resposta imunológica dependerão do tipo de invasor e do seu grau de virulência (Abbas; Lichtman; Pillai, 2008).

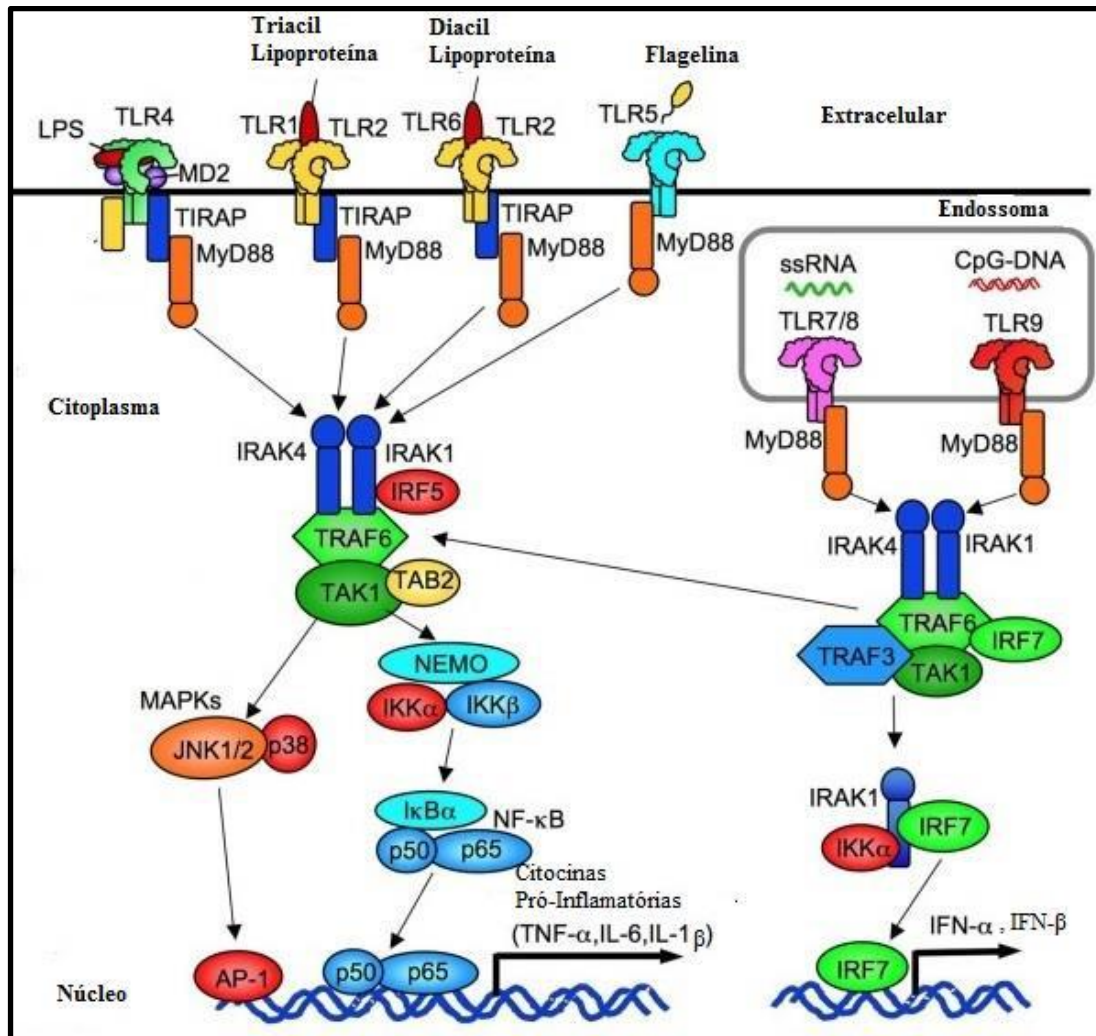
A princípio, o sistema imune inato reconhece estruturas presentes nos microrganismos, tais componentes recebem o nome de Padrões Moleculares Associados a Patógenos (PAMPs) e variam de acordo com o tipo de agente invasor. Por não serem naturais ao corpo, as PAMPs são reconhecidas pelos Receptores de Reconhecimento Padrão (PRR) do organismo como uma presença invasora (Abbas; Lichtman; Pillai, 2008).

Segundo Cruvinel *et al.*, (2010) os receptores TLR (*toll-like receptors*), que estão presentes principalmente em macrófagos, neutrófilos e células dendríticas, são proteínas transmembranares com importante função de reconhecer moléculas exógenas ao organismo (Ferraz *et al.*, 2011). A ativação dos TLR dá início ao processo inflamatório, ao acionar o gene MYD88, que sintetiza uma proteína homônima, que por sua vez recruta fatores de transcrição como o NFkB (fator de transcrição nuclear) que é acionado com regularidade em decorrência da sua capacidade de sinalizar para genes pró-inflamatórios (Bogliolo; Brasileiro Filho, 2013;

DOI: 10.24024/23579897v33n2a2024p01710192

Ferraz *et al.*, 2011). A partir desse momento, mediadores químicos são liberados dando início às etapas do processo inflamatório (Fig.1).

Fig. 1 Sinalização dos receptores *Toll-like*



Fonte: Silva, 2017

A inflamação constitui um método de proteção natural do organismo, sendo de acordo com Tortora e Derrickson (2016) “uma resposta de defesa não específica do organismo à lesão tecidual” que desencadeia um acúmulo de líquidos específicos e células do sangue.

No início do processo (fase aguda) a inflamação se restringe a região afetada, pela lesão ou pelo agente agressor, ativando a liberação de substâncias químicas pró inflamatórias, como proteases plasmáticas; metabólitos do ácido araquidônico; fator ativador de plaquetas; citocinas

DOI: 10.24024/23579897v33n2a2024p01710192

e outros (Bechara; Szabó, 2006). Moléculas como TNF, IL-1 e IL-6, classificadas como citocinas, estimulam a vasodilatação; aumento do aporte sanguíneo no local – tendo como consequência a elevação da temperatura e o aparecimento de rubor – e a amplificação da permeabilidade dos vasos, levando ao acúmulo de líquidos (edema) e, conseqüentemente, a dor. Essas modificações fisiológicas viabilizam a migração de neutrófilos e macrófagos – que detêm função fagocitária – dos vasos linfáticos para os tecidos acometidos (Teixeira, 2020; Medzhitov, 2010).

Quando segue um curso de ação considerado “normal”, após a eliminação do estímulo agressor, diversos procedimentos de regulação são ativados para cessar a ação inflamatória. Tem-se a liberação de mediadores anti-inflamatórios, como as lipoxinas. Derivadas do ácido araquidônico, esse elemento influencia no decaimento da transmigração de neutrófilos para o local antes acometido pela inflamação, como consequência, há o recrutamento de um grupo celular – os monócitos – que irão erradicar os resíduos resultantes desta operação, cessando assim o processo inflamatório (Medzhitov, 2010; Sordi; Lima Júnior; Assreuy, 2012).

Em paralelo a isso, o ramo imune adaptativo dispõe de um tempo de ativação mais lento, necessitando de até 5 dias para se apresentar totalmente funcional. Todavia, as respostas elaboradas são altamente específicas para cada tipo de agente infeccioso. Os linfócitos mediadores reconhecem a presença do antígeno, desencadeiam a multiplicação e a diferenciação dessas células, aumentando o arsenal de linfócitos com capacidade de reconhecer um agente invasor específico. Para isso, no entanto, é essencial que haja a sinalização correta por meio de componentes da resposta imunológica nativa (Roitt *et al.*, 2016; Levinson, 2016).

As Células Dendríticas (DC), presentes em estado latente em diversos tecidos do corpo, possuem uma gama variada de TLR e outros PRR, elas retêm a função de avaliar sinais de lesão ou infecção. Em contrapartida as outras células, as DC, não participam diretamente da defesa, mas são transportadas para o linfonodo (concentrado de linfócitos) para assim desempenhar seu papel de apresentação de antígenos (Abbas; Lichtman; Pillai, 2008; Roitt *et al.*, 2016; Levinson, 2016).

Através do Complexo de Histocompatibilidade Principal (MHC I e II) as Células Apresentadoras de Antígenos (APC), como as DC, expõem pequenos segmentos peptídicos do antígeno aos linfócitos T, que irão analisar a informação concedida empregando Receptores de Célula T (TCR) situados em sua membrana. Simultaneamente, os ligantes de membranas B7-1

DOI: 10.24024/23579897v33n2a2024p01710192

e B7-2 que são sinais estimulantes – presentes nas DC – se conjugam ao CD28 das células T, permitindo que os linfócitos T comecem a se expandir. Essas duas etapas ou sinais, garantem a total ativação das células T (Abbas; Lichtman; Pillai, 2008; Roitt *et al.*, 2016; Levinson, 2016).

A fim de convocar mais células para a região afetada, em busca de restringir a infecção, linfócitos T auxiliares CD4+ são estimulados pelo MHC II a produzirem citocinas, simultaneamente a isso, incitam linfócitos B a se diferenciarem em plasmócitos – importantes para a produção de anticorpos – e os linfócitos T CD8+ que iniciam ação citotóxica (Camilo; Tavares; Silva, 2021; Silva *et al.*, 2021a).

Os anticorpos, ou imunoglobulinas, são proteínas com especificidade de reagir apenas ao antígeno que ocasionou sua síntese, sendo globulinas do tipo γ , totalizam por volta de 20% das proteínas presentes no plasma sanguíneo e se dividem, de acordo com as características de suas caudas, em classes: IgG, IgM, IgA, IgD e IgE (Levinson, 2016). Os genes para a codificação dessas proteínas são denominados Vh e estão situados no cromossomo 14, sendo seus loci altamente polimórficos (Roitt *et al.*, 2016). Para Abbas, Lichtman e Pillai (2008) essas macromoléculas se ligam a antígenos apresentados, a fim de neutralizar e eliminar esses agentes etiológicos.

3 Ferramentas de infecção do vírus SARS-CoV-2

Semelhante a outros agentes possivelmente patogênicos ao organismo humano, o SARS-CoV-2 possui mecanismos específicos para adentrar e contaminar células saudáveis.

Esse vírus possui uma morfologia circular que se assemelha a uma coroa, sendo constituído de um nucleocapsídeo – formado a partir da junção do capsídeo com ao ácido nucleico viral. Souza *et al.* (2021) afirmam que o SARS-CoV-2 possui RNA de fita simples, sendo sua polaridade negativa, no entanto Pastrian-Soto (2020) e Uzunian (2020) afirmam que o Sars-cov-2 possui RNA de Polaridade Positiva (+ssRNA). A glicoproteína S (proteína spike), presente na superfície do vírus, é o principal método de infecção viral, visto que detém a capacidade de ligar-se ao receptor situado na célula hospedeira. Cada uma de suas duas subunidades exerce um importante papel no processo da infecção viral, a subunidade S1 fixa o SARS-CoV-2 a superfície da célula, ao passo que a subunidade S2 incorpora a partícula viral à membrana plasmática da célula hospedeira (Cruz; Lima; Pereira, 2021).

DOI: 10.24024/23579897v33n2a2024p01710192

Seu meio de penetrar na célula hospedeira é através do sistema respiratório, utilizando a proteína estrutural transmembranar Spike (S), que reconhece a Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ECA2), importante na atuação do sistema renina-angiotensina-aldosterona que converte angiotensina II em angiotensina 1-9 (vasoconstritor), que é um receptor molecular presente nas células epiteliais respiratórias (Araújo; Morais, 2020; Cordeiro *et al.*, 2020). A subunidade S1 da proteína S é responsável por ligar-se ao ECA2, através do Domínio de Ligação ao Receptor (região RBD), em seguida a subunidade S2 altera a configuração da proteína Spike propiciando a integração da membrana celular com o envoltório viral (Silva *et al.*, 2021a; Moctezuma, 2021; Palú, 2021, Silva *et al.*, 2021b), conforme pode ser visto na Figura 2.

Em consequência a isso, e de acordo com Palú (2021), as regiões pépticas de fusão HR1 e HR, da subunidade 2, são expostas, proporcionando que essas áreas sofram uma desagregação por influência de proteases do alvo, como a Serina-Protease de Membrana Tipo II (TMPRSS), formando o hexâmero 6-HB. Como resultado desse procedimento (ver Figura 2), há a fusão das membranas e a inserção do RNA viral no citoplasma da célula alvo (Yan *et al.*, 2020; Palú, 2021).

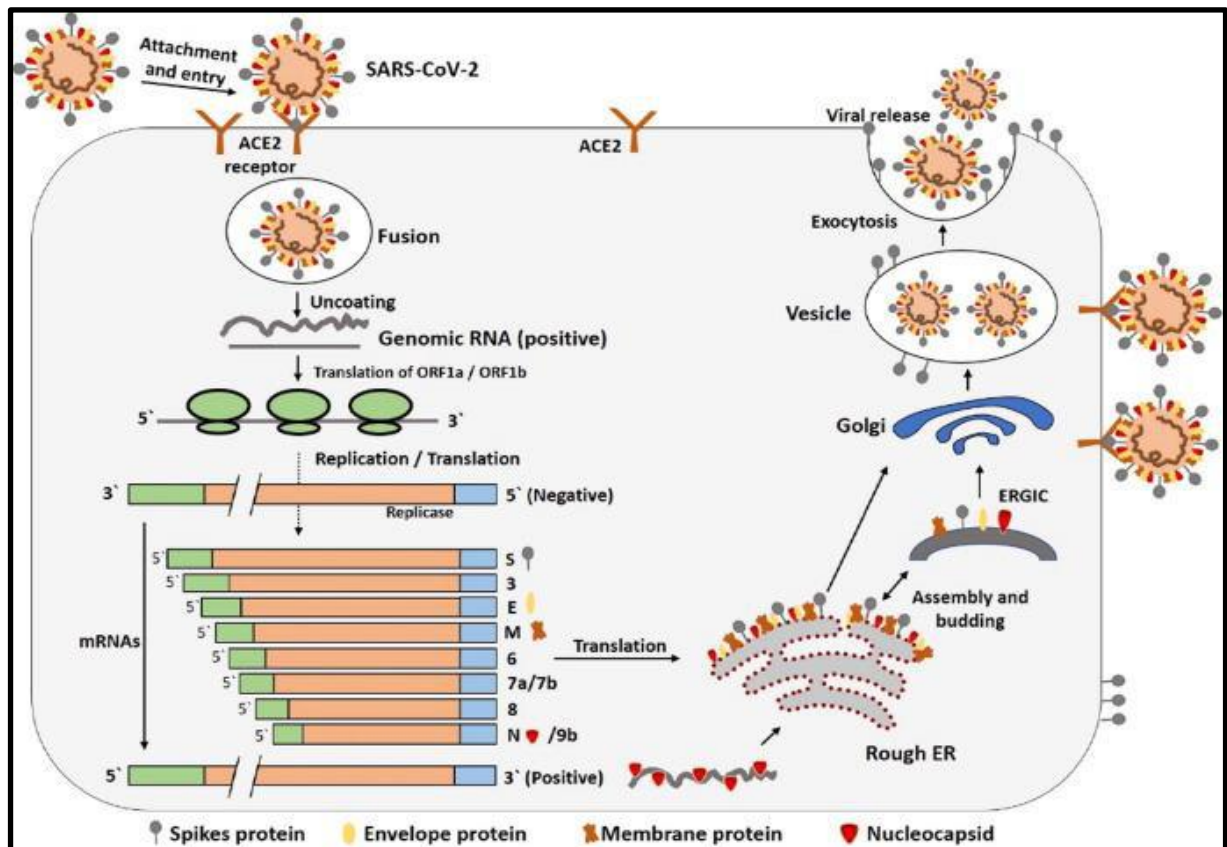
Por possuir um material genético de sentido positivo e de fita simples, o genoma do SARS-CoV-2 se comporta como um RNA mensageiro (mRNA), estando apto a ser rapidamente traduzido. Os ribossomos começam a etapa de tradução pela extremidade 5' onde estão as Open Reading Frame (ORF) 1a e 1b, essas sequências de nucleotídeos codificáveis darão origem a pp1a e pp1b, polipeptídeos que serão clivados em 16 proteínas não estruturais (NSP) por meio da ação de proteinases (Palú, 2021). Entrando, em contato com as proteases 3CL-protease e papaína (PLP), as NSP 1-16 serão desagregadas, sendo assim capazes de estruturar o Complexo Replicase-Transcriptase (RTC) que influi diretamente na transcrição e tradução do material genético viral (Fiuza *et al.*, 2020). Situados na extremidade 3' estão as ORFs encarregadas de codificar as proteínas estruturais: Envelope (E) – regula a dispersão do vírion; Membrana (M); Nucleocapsídeo (N) – quando associada ao RNA produz o nucleocapsídeo viral e a de superfície; Spike (S) – aderência e inserção do vírus na célula alvo (Masters, 2019; Fiuza *et al.*, 2020), conforme apresentado na Figura 2.

Em sequência a essas ações, o RNA genômico – formado a partir do RTC – ficará viável para ser transcrito e duplicado pela enzima RpRd (RNA polimerase RNA-dependente), dessa

DOI: 10.24024/23579897v33n2a2024p01710192

forma sintetizando novas moléculas de si e RNA mensageiros (Dhama *et al.*, 2020; Alves, 2021). A transcrição da fita negativa para positiva ocorre no RTC e dá início ao processo de duplicação, essa cadeia irá integrar as novas partículas infecciosas virais (vírions). As proteínas sub genômicas serão traduzidas logo após, nas macromoléculas estruturais necessárias. Ao serem transportadas (ver Figura 2) para o retículo endoplasmático, as proteínas Spike, Membrana e Envelope relacionam-se com a proteína de Nucleocapsídeo, configurando os vírions maduros, esses serão aglomerados em vesículas para serem dispersos por exocitose, quando obtiverem o invólucro viral (Alves, 2021).

Figura 2: Ciclo do SARS-CoV nas células infectadas



Fonte: Palú, 2021

DOI: 10.24024/23579897v33n2a2024p01710192

4 Mudanças na resposta imunológica que o SARS-CoV-2 causas nos organismos infectados

Dentre as formas de manifestação clínica da Covid- 19, estão pacientes que apresentam uma alta reação ao vírus, evoluindo para quadros de sintomas graves e respostas imunológicas exacerbadas.

Segundo Frederiksen *et al.* (2020), o vírus é reconhecido pelas células do sistema imune inato através de receptores Toll-like TLR-3 e TLR-7. O que dá início a uma cascata de sinalização para ativação de fatores de transcrição como NF- κ B, AP-1, IRF3 e IRF7, essa sequência compele a expressão de interferons do tipo I. Entretanto, Salgado Sobrinho (2021) afirma que essa ativação se dá por meio dos TLR-8 e TLR-7.

Em infecções virais com origem em outros agentes etiológicos, a ação do IFN do tipo I pode impossibilitar a replicação viral nos estágios iniciais, evitando assim a dispersão da doença. Todavia, proteínas não estruturais presentes no SARS-CoV-2, como a NSP5 que inibe a atuação dos IFN, tem a habilidade de coibir a reação inata do sistema imune, facilitando o estabelecimento do vírus no organismo (Palú, 2021).

A interatividade entre a célula do hospedeiro e o SARS-CoV-2 provoca uma alta produção de mediadores pró-inflamatórios, através da ativação e diferenciação de células T CD4+, como as citocinas e quimiocinas IL-1, IL-6, IL-8, IL-21, IFNs, e GM-CSF (fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos) (Castro *et al.*, 2022; Pascoal *et al.*, 2020).

Esta ação potencializa a migração de células do sistema imune inato com função inflamatória (neutrófilos e macrófagos) para as regiões afetadas – tecidos do sistema respiratório – ocasionando uma retroalimentação do processo inflamatório (Castro *et al.*, 2022). Para Pascoal *et al.* (2020) a tempestade de citocinas é ativada pelo GM-CSF que estimula a liberação de IL-6 pelos monócitos, o que contribui para a indução da síndrome do desconforto respiratório (SDRA) em pacientes contaminados com a Covid-19. A irritação causada pela inflação local promove, de acordo com Palú (2021), o surgimento de calor, dor e rubor e em decorrência disso o aparecimento de sintomas como tosse, diminuição da sensibilidade olfativa e dor de garganta. Não obstante, Alves (2021) aponta que a tempestade de citocina pode acarretar a morte programada (apoptose) de células linfáticas como T CD4 e T CD8, causando uma redução na contagem de linfócitos.

DOI: 10.24024/23579897v33n2a2024p01710192

Um lapso do sistema imunológico na regulação da inflamação, está vinculado a maiores danos e surgimento de quadros mais agravados da Covid-19, como insuficiência respiratória, pneumonia grave e comprometimento de outros sistemas, em maior grau do que a atividade viral (Camilo; Tavares; Silva, 2021). Ainda conforme Brandão *et al.* (2020), a forma grave ocorre numa parcela de pacientes que apresenta uma resposta imune exacerbada ao SARS-CoV-2, em contrapartida, uma produção regulada de citocinas pró-inflamatórias, como IFN- γ e TNF- α , e anti-inflamatórias, como interleucina 10, em conjunto com a atuação dos anticorpos se mostra importante para uma melhor solução para o COVID-19.

Para além das modificações que promove nas respostas do sistema imune, o SARS-CoV-2 retém a habilidade de influir em processos de síntese e correção de pequenos erros do material genético do hospedeiro, ocasionando influências diretas no funcionamento do RNA de interferência (RNAi) do hospedeiro. O RNAi faz parte do grupo de pequenos RNAs, possuindo a função de conduzir procedimentos que envolvam o material genético, como a tradução, assim como tem a capacidade de conter a invasão de agentes potencialmente patogênicos, como os vírus (Pierce, 2013). Todavia, a proteína estrutural do nucleocapsídeo (N) possui a capacidade de expressar uma proteína com potencial de suprimir o RNAi do hospedeiro, diminuindo assim a reação do sistema imune (Carvalho *et al.*, 2020). Através de experimentos, Mu *et al.* (2020) chegaram à conclusão de que o SARS-CoV-2 possui a habilidade de codificar Supressores Virais de RNAi (VSRs) com os quais a proteína N inibe a função do RNAi da célula hospedeira.

5 Fatores genéticos e sintomas na SARS-CoV-2

Para além dos fatores ambientais, as condições genéticas de cada indivíduo possuem grande influência em sua condição de saúde, uma vez que o grau da resposta imune é continuamente influenciado por produtos gênicos (Adegboro *et al.*, 2022; Fallavela, 2011). Dentre todo o genoma humano, os genes que codificam a resposta imunológica são os mais numerosos e também os mais diversos (Longjam; Das, 2017).

O Complexo Principal de histocompatibilidade (MHC), igualmente denominado de Antígeno leucocitário humano (HLA) situa-se no braço curto do cromossomo 6p21 e constitui-se dividido em três regiões: Classe I (telômero), Classe II e Classe III (centrômero) (Longjam; Das, 2017). Os genes que controlam integralmente as reações imunológicas específicas então

DOI: 10.24024/23579897v33n2a2024p01710192

contidos nas regiões de Classe I e II e os seus loci são os que mais exibem transmutações genéticas. A presença dessa alternância polimórfica faz com que dentre uma população de indivíduos, existam variações de cada gene, gerando dessa forma, distintos níveis de especificidade (Longjam; Das, 2017; Adegboro *et al.*, 2022). Contidos nos genes de classe I estão as moléculas: HLA-A, HLA-B e HLA-C; na classe II: HLA-DR, HLA-DQ e HLA-DP; enquanto na classe III estão localizados os fatores de necrose tumoral (Morais, 2021).

Há relatos presentes na literatura, em que polimorfismos genéticos estão intimamente relacionados à suscetibilidade do organismo humano a uma infecção viral respiratória (Rodrigues, 2019). Variações polimórficas nos genes TOLLIP e IL-6 demonstraram influência direta no decorrer de infecções por Rinovírus humano (Rodrigues, 2019). Esse agente viral possui material genético em forma de RNA de fita simples e sentido positivo, demonstrando afinidade com as células epiteliais do trato respiratório, sendo um grande causador de infecções leves (Rezende, 2016). O alelo G, quando presente no gene TOLLIP, elevou a possibilidade de um veredito negativo para o Rinovírus. No entanto, em indivíduos que não apresentem essa conformação genética, ocorre um maior número de partículas virais naqueles dentre a população de estudo que não demonstram possuir o alelo C para o gene IL-6 (Rodrigues, 2019). Para além disso, o sistema HLA pode estar igualmente correlacionado com a gravidade da patologia (Migliorini *et al.*, 2021), Weiner 3rd *et al.*, (2021) mostram relatos da influência de polimorfismos em genes do sistema HLA, na progressão de quadros clínicos de pacientes contaminados com vírus de RNA. Em uma população asiática, indivíduos que possuíam o gene HLA-B*46:01 quando acometidos pela infecção viral do SARS-CoV, apresentavam sintomas mais rigorosos em comparação com aqueles que não apresentavam tal sequência genotípica (Morais, 2021).

Assim como nas infecções por Rinovírus e por SARS-CoV, variações genéticas tais como as presentes no sistema HLA, são capazes de influenciar na gravidade da infecção pelo vírus SARS-CoV-2 (Morais, 2021). Um estudo realizado por Augusto *et al.* (2023), com 29.947 indivíduos demonstrou diferenças genéticas entre pacientes sintomáticos e assintomáticos para a Covid-19. O alelo de classe I HLA-B*15:01 achava-se altamente representado naqueles que não desenvolveram sintomas, além disso a presença de um alelo de classe II HLA-DRB1*04:01 intensifica a ação do HLA-B*15:01 em relação a ausência de sintomatologia. Em contrapartida, foi citada a relação do HLA-B*46:01 – também de classe I – com uma maior fragilidade e risco

DOI: 10.24024/23579897v33n2a2024p01710192

ao SARS-CoV-2, ao passo que o HLA-B*15:03 se mostrou capaz de oferecer maior proteção contra o vírus (Augusto *et al.*, 2021). Para Weiner 3rd *et al.* (2021) o alelo HLA-B*46:01 também predispõe os seus portadores a um caso clínico mais severo de infecção pela SARS-CoV-2, conforme mostra a tabela 1.

Tab. 1: Relação entre alelos, suas classes, e a sintomatologia e/ou resistência ao SARS-CoV-2.

Alelo	Classe	Relação com a sintomatologia /resistência ao SARS-CoV-2
HLA-B*15:01	Classe I	Ausência de sintomas.
HLA-DRB1*04:01	Classe II	Intensifica ação do gene HLA-B*15:01
HLA-B*46:01	Classe I	Maior risco ao vírus e quadros clínicos mais severos
HLA-B*15:03	Classe I	Maior proteção contra o vírus.

Fonte: Elaborada pelos autores, 2022.

Em um estudo subsequente, realizado por Morais em 2021, foram apontados diferentes conjuntos de alelos que se apresentavam com maior regularidade em pessoas contaminadas com o SARS-CoV-2 do que em indivíduos saudáveis. Notou-se, no entanto, que esses alelos possuem variância de acordo com a nacionalidade/regionalidade dos grupos estudados (Morais, 2021).

Em um grupo de 82 chineses os alelos: HLA-C*07:29, HLA-C*08:01G, HLA-B*40:06, HLA-DRB1*04:06, HLA-B*15:27 e HLA-DPB1*36:01 são mais representativos em pacientes infectados, como mostra a tabela 2, ao passo que os mesmo continham uma menor frequência dos alelos: HLA-DPB1*04:01 e HLA-DRB1*12:02, como mostra a tabela 3, demonstrando que estes podem estar relacionados a uma resistência mais ampla ao SARS-CoV-2. Contudo o estudo não relaciona os citados alelos com a gravidade da infecção, nem com a presença e/ou ausência de sinais e sintomas (Wang *et al.*, 2020; Morais, 2021).

DOI: 10.24024/23579897v33n2a2024p01710192

Tab. 2: Relação entre alelos, suas classes, e sua representatividade em pacientes infectados pelo SARS-CoV-2

Alelo	Classe	Representatividade em pacientes infectados pelo SARS-CoV-2
HLA-C*07:29	Classe I	Maior representatividade em pacientes infectados
HLA-C*08:01G	Classe II	Maior representatividade em pacientes infectados
HLA-B*40:06	Classe I	Maior representatividade em pacientes infectados
HLA-DRB1*04:06	Classe II	Maior representatividade em pacientes infectados
HLA-B*15:27	Classe I	Maior representatividade em pacientes infectados

Fonte: Elaborada pelos autores, 2022.

Tab. 3: Relação entre alelos, suas classes e sua frequência em pacientes infectados pelo SARS-CoV-2

Alelo	Classe	Frequência em pacientes infectados pelo SARS-CoV-2
HLA-DPB1*04:01	Classe II	Menor frequência em pacientes infectados
HLA-DRB1*12:02	Classe II	Menor frequência em pacientes infectados

Fonte: Elaborada pelos autores, 2022.

Enquanto na Itália, os alelos: HLA-A*25, HLA-B*08, HLA-B*51, HLA-C*01, HLA-B*44, HLA-B*15:01 foram ligados à maior vulnerabilidade ao SARS-CoV-2 como mostrado na tabela 4, o estudo também não relaciona os alelos com a ausência e/ou presença de sinais e sintomas (Correale *et al.*, 2020; Morais, 2021).

DOI: 10.24024/23579897v33n2a2024p01710192

Tab. 4: Relação entre alelos, suas classes, e a resistência dos pacientes aos SARS-CoV-2.

Alelo	Classe	Relação com a resistência ao SARS-CoV-2
HLA-A*25	Classe I	Ligados a uma maior vulnerabilidade ao vírus.
HLA-B*08	Classe I	Ligados a uma maior vulnerabilidade ao vírus.
HLA-B*51	Classe I	Ligados a uma maior vulnerabilidade ao vírus.
HLA-C*01	Classe I	Ligados a uma maior vulnerabilidade ao vírus.
HLA-B*44	Classe I	Ligados a uma maior vulnerabilidade ao vírus.
HLA-B*15:01	Classe I	Ligados a uma maior vulnerabilidade ao vírus.

Fonte: Elaborada pelos autores, 2022.

Para Augusto *et al.* (2023), o HLA-B*15:01 está presente em pacientes que desenvolveram estados patológicos ligados ao SARS-CoV-2, mas apesar disso demonstraram um desenvolvimento assintomático da doença. No entanto, Morais (2021) associa esse alelo a uma maior fragilidade à infecção. Já em relação ao HLA-B*15:03, os dois autores concordam que o mesmo seja capaz de conferir certo nível de resistência a infecção viral por SARS-CoV-2, igualmente chegam à conclusão de que o alelo HLA-B*46:01 se relaciona com a susceptibilidade de contrair tal agente etiológico. Weiner 3rd *et al.*, (2021) ainda relaciona este alelo a uma maior probabilidade de desenvolver um quadro de sinais e sintomas mais severos, como mostrado na tabela 5. Ainda segundo esse autor, estudos acerca da susceptibilidade à infecção por Covid-19 são mais numerosos do que aqueles que buscam averiguar a gravidade de sintomas da doença e sua relação com a genética do paciente.

DOI: 10.24024/23579897v33n2a2024p01710192

Tab. 5: Relação entre alelos, suas classes e a resistência dos pacientes aos SARS-CoV-2

Alelo	Classe	Relação com a sintomatologia /resistência ao SARS-CoV-2
HLA-B*15:01	Classe I	Fragilidade à infecção, porém leva a quadros assintomáticos.
HLA-B*15:03	Classe I	Resistência à infecção.
HLA-B*46:01	Classe I	Fragilidade a infecção e quadros sintomáticos mais graves.

Fonte: Elaborada pelos autores, 2022.

6 Considerações finais

Descoberto no final de 2019, o SARS-CoV-2 é o vírus causador da Covid-19, que é capaz de desencadear grandes alterações no organismo humano. Essa patologia possui diferentes formas de manifestações clínicas: pacientes sintomáticos (leves e/ou graves) e pacientes assintomáticos (sem nenhum tipo de sintomatologia). Essas diferentes formas de exibição, estão ligadas à forma como o sistema imunológico de cada indivíduo responde a esta infecção.

A regulação desse sistema, é realizada pelos genes do sistema HLA situados no braço curto do cromossomo 6, sendo eles numerosos e portadores de diversos polimorfismos, que influenciam no grau da resposta imune. Tal como para outras infecções virais, essas diferentes conformações gênicas influem na suscetibilidade de um organismo a uma infecção viral respiratória por SARS-CoV-2.

Pode-se concluir através dos estudos e pesquisas levantados que o alelo HLA-B*15:01 está relacionado com a suscetibilidade ao SARS-CoV-2, todavia indivíduos possuidores dessa sequência genética desenvolvem um quadro patológico assintomático. Não obstante, o alelo HLA-B*15:03 demonstra conferir níveis de resistência aos portadores, quando em contrapartida o HLA-B*46:01 expressa uma maior fragilidade de contágio ao agente viral e uma maior possibilidade de desenvolver um quadro clínico (sinais e sintomas) mais crítico.

Para além disso, notou-se que a nacionalidade e a regionalidade influenciam nos grupos de alelos capazes de impactar a susceptibilidade e/ou resistência dos organismos à infecção por SARS-CoV-2. Assim como foi observada uma escassez de estudos focados em investigar a

DOI: 10.24024/23579897v33n2a2024p01710192

relação entre a genética do indivíduo e a manifestação sintomática ou assintomática da infecção por SARS-CoV-2.

Ainda assim, mais estudos e pesquisas se fazem necessários, para que haja uma melhor compreensão e entendimento mais amplos no que se refere ao vínculo entre as respostas imunológicas do organismo humano, a manifestação de sinais e sintomas e a genética dos pacientes – sintomáticos e assintomáticos para SARS-CoV-2 – infectados pela Covid-19, visto que dentre os estudos analisados, uma parte significativa focou em analisar a ligação entre a influência genética sobre a susceptibilidade e/ou resistência ao vírus.

Referências

ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H; PILLAI, S. **Imunologia celular & molecular**. 6. ed. Rio de Janeiro (RJ): ELSEVIER, 2008.

ADEGBORO, B. *et al.* A review of the roles of Major Histocompatibility Complex (MHC) molecules in infections. **African Journal of Clinical and Experimental Microbiology**, v. 23, n. 2, p. 120-130, 2022. Disponível em: <https://www.ajol.info/index.php/ajcem/article/view/225075>. Acesso em: 17 nov. 2022.

ALVES, A. R. C. **SARS-CoV-2: um problema mundial**. 2021. 84f. Dissertação (Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas) - Instituto Universitário Egas Moniz, Almada, Portugal, 2021.

ARAÚJO, I. G.; MORAIS, A. C. L. N. de. Fusão do novo coronavírus (SARS-CoV-2) em células humanas: o papel da Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ECA2) e da Serina Protease Transmembrana 2 (TMPRSS2). **InterAmerican Journal of Medicine and Health**, v. 3, p. 1-4, 2020. Disponível em: <https://iajmh.com/iajmh/article/view/110>. Acesso em: 17 nov. 2022.

AUGUSTO, D. G. *et al.* A common allele of HLA mediates asymptomatic SARS-CoV-2 infection. **Nature**, v. 620, n. 3, p. 128-136, 2023. Disponível em: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.05.13.21257065v3.full.pdf+html>. Acesso em: 17 nov. 2022.

BECHARA, G. H.; SZABÓ, M. P. J. **Processo inflamatório: Componente e Eventos Celulares**. São Paulo, 2006. Disponível em: https://www.fcav.unesp.br/Home/departamentos/patologia/GERVASIOHENRIQUEBECHARA/INFLAM_2006.pdf. Acesso em: 28 mar. 2022.

BEZERRA, V. de L. *et al.* SARS-CoV-2 como agente causador da COVID-19: Epidemiologia, características genéticas, manifestações clínicas, diagnóstico e possíveis tratamentos. **Brazilian**

DOI: 10.24024/23579897v33n2a2024p01710192

Journal of Health Review, v. 3, n. 4, p. 8452-8467, 2020. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/13364>. Acesso em: 28 mar. 2022.

BOGLIOLO, L.; BRASILEIRO FILHO, G. **Patologia Geral**. 5.ed. Rio de Janeiro: Guanabara, 2013.

BRANDÃO, S. C. S. *et al.* COVID-19 grave: entenda o papel da imunidade, do endotélio e da coagulação na prática clínica. **Jornal Vascular Brasileiro**, v. 19, p. 1-11, 2020. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jvb/a/j7v6NtBNvGSGGTDz38wnRxm>. Acesso em: 5 de maio 2022.

CAMILO, G. S.; TAVARES, D. de S.; SILVA, L. F. da. Aspectos imunológicos na síndrome inflamatória da Covid-19. **Revista Multidisciplinar Humanidades E Tecnologia (FINOM)**, v. 30, n. 1, p. 106-124, 2021. Disponível em: https://revistas.icesp.br/index.php/FINOM_Humanidade_Tecnologia/article/view/1640/1203. Acesso em: 5 de maio 2022.

CARVALHO, F. R. de S. *et al.* Possíveis hipóteses associadas à ocorrência de covid-19 em indivíduos jovens imunocompetentes: desafios contemporâneos para a saúde pública e saúde coletiva. **Unesc em Revista**, v. 4, n. 2, p. 52-71, 2020. Disponível em: <http://revista.unesc.br/ojs/index.php/revistaunesc/article/view/224>. Acesso em: 17 nov. 2022.

CASTRO, L. F. da S. O. *et al.* Influenza e SARS-CoV-2: distinção clínica e imunopatológica no decorrer da pandemia da Covid-19. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 15, n. 3, p. 1-10, 2022. Disponível em: <https://acervomais.com.br/index.php/saude/article/view/9963>. Acesso em: 17 nov. 2022.

CIOTTI, M. *et al.* The COVID-19 pandemic. **Critical reviews in clinical laboratory sciences**, v. 57, n. 6, p. 365-388, 2020. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10408363.2020.1783198>. Acesso em: 5 de maio 2022.

CORDEIRO, L. P. *et al.* Considerações imunológicas sobre a patogenia da infecção pelo sars-cov-2. **Revista Científica da Faculdade de Medicina de Campos**, v. 15, n. 2, p. 69-86, 2020. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/346802628_CONSIDERACOES_IMUNOLOGICA_S_SOBRE_A_PATOGENIA_DA_INFECCAO_PELoSARS-COV-2. Acesso em: 17 nov. 2022.

CORREALE, P. *et al.* HLA-B* 44 and C* 01 prevalence correlates with Covid19 spreading across Italy. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 15, p. 1-12, 2020. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/15/5205>. Acesso em: 28 mar. 2022.

COUTINHO, T. C.; SILVA, T. T. MHC, Recombinação e Diversidade Genética. *In*: Congresso de Matemática Aplicada e Computacional-Sudeste. Uberlândia, 2011. **Anais [...]**. Uberlândia,

DOI: 10.24024/23579897v33n2a2024p01710192

2011. Disponível em: <https://arquivo.sbmac.org.br/cmasc/mac-se/2011/trabalhos/PDF/51.pdf>. Acesso em: 28 mar. 2022.

CRUVINEL, W. de M. *et al.* Sistema imunitário: Parte I. Fundamentos da imunidade inata com ênfase nos mecanismos moleculares e celulares da resposta inflamatória. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 50, n. 4, p. 434-447, 2010. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbr/a/QdW9KFBP3XsLvCYRJ8Q7SRb/>. Acesso em: 28 mar. 2022.

CRUZ, K. A. T. da; LIMA, P. de S.; PEREIRA, A. L. A. Principais aspectos do novo coronavírus SARS-CoV-2: uma ampla revisão. **Arquivos do Mudi**, v. 25, n. 1, p. 73-90, 2021. Disponível em: <https://eduem.uem.br/ojs/index.php/ArqMudi/article/view/55455>. Acesso em: 28 mar. 2022.

DHAMA, K. *et al.* Coronavirus disease 2019–COVID-19. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 33, n. 4, p. 1-20, 2020. Disponível em: <https://journals.asm.org/doi/epub/10.1128/cmr.00028-20>. Acesso em: 28 mar. 2022.

FALLAVENA, P. R. V. **Variantes polimórficas dos genes que codificam o CD14, TLR2, TLR4 e TNF- α ; envolvidos com o processo inflamatório em pacientes em condições críticas de saúde**. 2011. 69 f. Tese (Doutorado em Biologia Celular e Molecular) - Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2011.

FERRAZ, E. G. *et al.* Receptores Toll-Like: ativação e regulação da resposta imune. **RGO. Revista Gaúcha de Odontologia (Online)**, v. 59, n. 3, p. 483-490, 2011. Disponível em: http://revodonto.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1981-86372011000400019. Acesso em: 28 mar. 2022.

FIUZA, L. V. R. *et al.* Ciclo de replicação e diagnóstico da infecção pelo SARS-COV-2. **Revista Fontes Documentais**, v. 3, p. 127-140, 2020. Disponível em: <https://repositorio.ufba.br/bitstream/ri/34662/1/14%20CICLO%20DE%20REPLICA%C3%87%C3%83O%20E%20DIAGN%C3%93STICO%20DA%20INFEC%C3%87%C3%83O%20E%20SARS-CoV-2.pdf>. Acesso em: 5 de maio 2022.

FREDERIKSEN, L. S. F. *et al.* The long road toward covid-19 herd immunity: vaccine platform technologies and mass immunization strategies. **Front. Immunol.**, v. 11, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32793245/>. Acesso em: 17 nov. 2022.

LEVINSON, W. **Microbiologia médica e imunologia**. McGraw Hill Brasil, 2016.

LIMA, F. A.; CARNEIRO-SAMPAIO, M. M. S. O papel do timo no desenvolvimento do sistema imune. **Pediatria (São Paulo)**, v. 29, n. 1, p. 33-42, 2007.

LONGJAM, L. A.; DAS, D. Major histocompatibility complex and its importance towards controlling infection. **Asian Journal of Medical Sciences**, [S. l.], v. 8, n. 2, p. 1–13, 2017. Disponível em: <https://www.nepjol.info/index.php/AJMS/article/view/16189>. Acesso em: 17 nov. 2022.

DOI: 10.24024/23579897v33n2a2024p01710192

LOPES, A. J.; NORONHA, A.; MAFORT, T. Mecanismos de defesa do aparelho respiratório. **Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto**, UERJ, v. 9, n. 2, 2010. Disponível: <https://www.e-publicacoes.uerj.br/index.php/revistahupe/article/view/9173>. Acesso em: 17 nov. 2022.

MASTERS, P. Coronavirus genomic RNA packaging. **Virology**, v. 537, p. 198-207, 2019. Disponível: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0042682219302569?via%3Dihub>. Acesso em: 17 nov. 2022.

MEDZHITOV, R. Inflammation 2010: New Adventures of an Old Flame. **Cell**, v. 140, n. 6, 2010. Disponível em: [https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674\(10\)00242-4?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0092867410002424%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674(10)00242-4?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0092867410002424%3Fshowall%3Dtrue). Acesso em: 17 nov. 2022.

MIGLIORINI, F. *et al.* Association between HLA genotypes and COVID-19 susceptibility, severity and progression: a comprehensive review of the literature. **European Journal of Medical Research**, v. 26, n. 1, p. 1-9, 2021. Disponível em: <https://eurjmedres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40001-021-00563-1>. Acesso em: 17 nov. 2022.

MOCTEZUMA, I. V. La glucoproteína spike. **Revista Mexicana de Mastología**, v. 11, n. 1, p. 18-21, 2021. Disponível em: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=99276>. Acesso em: 17 nov. 2022.

MORAIS, R. S. **Genotipagem de HLA para avaliação de risco de infecção por SARS-Cov-2**. 2021. 68f. Dissertação (Mestrado em Medicina Dentária) – Faculdade de Medicina Dentária, Universidade Católica Portuguesa, 2021.

MU, J. *et al.* SARS-CoV-2-encoded nucleocapsid protein acts as a viral suppressor of RNA interference in cells. **Science China Life Sciences**, v. 63, n. 9, p. 1413-1416, 2020. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11427-020-1692-1>. Acesso em: 5 de maio 2022.

PALÚ, I. de A. A virologia do Sars-CoV-2. **CONNECTION LINE-REVISTA ELETRÔNICA DO UNIVAG**, n. 25, 2021. Disponível em: <https://periodicos.univag.com.br/index.php/CONNECTIONLINE/article/view/1597>. Acesso em: 28 mar. 2022.

PASCOAL, D. B. *et al.* Síndrome Respiratória Aguda: uma resposta imunológica exacerbada ao COVID19. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 3, n. 2, p. 2978-2994, 2020. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/8568>. Acesso em: 5 de maio 2022.

PASTRIAN-SOTO, G. Genetic and Molecular Basis of COVID-19 (SARS-CoV-2) Mechanisms of Pathogenesis and Immune. **Int. J. Odontostomat.**, v. 14, n. 3, p. 331-337,

DOI: 10.24024/23579897v33n2a2024p01710192

2020. Disponível em: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-381X2020000300331&lng=es&nrm=iso. Acesso em: 05 de maio 2022.

PIERCE, B. **Genética: um enfoque conceitual**. Tradução de Paulo A. Motta. 2013.

REZENDE, A. G. **Infecção por rinovírus humano (HRV): resposta imune hospedeira e favorecimento de pneumonia por Streptococcus pneumoniae**. 2016. 71 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) - Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Instituto Biomédico., Rio de Janeiro, 2016.

RODRIGUES, A. F. M. **Influência de polimorfismos em genes do sistema imunológico na infecção por rinovírus**. 2019. 100f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Faculdade Ciências da Saúde, Universidade Fernando Pessoa, 2019.

ROITT, Ivan *et al.* **Fundamentos de Imunologia**. 12^a Edição. Editora Guanabara Koogan, 2016.

SALGADO SOBRINHO. W. B. **Atividade da enzima indoleamina-2,3-dioxigenase na resposta imune em Covid-19**. 2021. 67 f. Dissertação (Mestrado em Imunologia Básica e Aplicada) - Universidade Federal do Amazonas, Manaus (AM), 2021.

SILVA, C. A. *et al.* Imunopatogênese no desenvolvimento da covid-19. **Revista Saúde & Ciência Online**, v. 10, n. 1, p. 85-102, 2021a. Disponível em: <https://rsc.revistas.ufcg.edu.br/index.php/rsc/article/view/449>. Acesso em: 17 nov. 2022.

SILVA, C. C. da *et al.* Covid-19: Aspectos da origem, fisiopatologia, imunologia e tratamento-uma revisão narrativa. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 13, n. 3, p. 1-8, 2021b. Disponível em: <https://acervomais.com.br/index.php/saude/article/view/6542>. Acesso em: 17 nov. 2022.

SILVA, P. V. B. da. **Estudo dos mecanismos de ação do tetranortriterpenóide de origem natural, gedunina, na sinalização de receptores tipo Toll e inflamassoma**. 2017. 85f. Tese (Doutorado em Biologia Celular e Molecular) - Instituto Oswaldo Cruz, 2017.

SORDI, R.; LIMA JÚNIOR, O. M. de; ASSREUY, J. Biossíntese e funções das lipoxinas na resolução da inflamação. **Publ. UEPG Ci. Biol. Saúde**, Ponta Grossa, v.18, n.1, p. 7-13, 2012. Disponível em: <https://revistas.uepg.br/index.php/biologica/article/view/4688>. Acesso em: 17 nov. 2022.

SOUZA, L. C. *et al.* SARS-CoV, MERS-CoV e SARS-CoV-2: uma revisão narrativa dos principais Coronavírus do século. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, n. 1, p. 1419-1439, 2021. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/23263>. Acesso em: 28 mar. 2022.

TEIXEIRA, D. de A. **Patologia Geral**. Teófilo Otoni: Faculdade Presidente Antônio Carlos De Teófilo Otoni, 2020.

DOI: 10.24024/23579897v33n2a2024p01710192

TORTORA, G.; DERRICKSON, B. **Princípios de Anatomia e fisiologia**. 14. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016.

TORTORA, G.; FUNKE, B.; CASE, C. **Microbiologia**. 10. ed., Porto Alegre: Artmed, 2010.

TRABULSI, L. R.; ALTERTHUM, F. **Microbiologia**. 5a ed. São Paulo: Atheneu, 2008.

UZUNIAN, A. Coronavírus SARS-CoV-2 e Covid-19. **Jornal Brasileiro de Patologia Clínica e Medicina Laboratorial**, v. 56, 2020. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jbpm/a/Hj6QN7mmmKC4Q9SNNt7xRh/?lang=pt>. Acesso em: 29 mar. 2022.

WANG, W. *et al.* Distribution of HLA allele frequencies in 82 Chinese individuals with coronavirus disease-2019 (COVID-19). **Hla**, v. 96, n. 2, p. 194-196, 2020. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/tan.13941>. Acesso em: 29 mar. 2022.

WEINER 3rd, J. *et al.* Increased risk of severe clinical course of COVID-19 in carriers of HLA-C* 04: 01. **EClinicalMedicine**, v. 40, p. 1-12, 2021. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370\(21\)00379-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370(21)00379-5/fulltext). Acesso em: 29 mar. 2022.

YAN, R. *et al.* Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. **Science**, v. 367, n. 6485, p. 1444-1448, 2020. Disponível em: <https://www.science.org/doi/10.1126/science.abb2762>. Acesso em: 29 mar. 2022.

ZHU, N. *et al.* A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. **New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 8, 2020. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2001017>. Acesso em: 29 mar. 2022.