

UNILEÃO
CENTRO UNIVERSITÁRIO LEÃO SAMPAIO
CURSO DE GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA

LUDMILA DIAS MODESTO

RESPOSTA IMUNE NA COVID-19: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Juazeiro do Norte – CE
2020

LUDMILA DIAS MODESTO

RESPOSTA IMUNE NA COVID-19: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Trabalho de Conclusão de Curso –Projeto de pesquisa, apresentado à Coordenação do Curso de Graduação em Biomedicina do Centro Universitário Leão Sampaio, em cumprimento às exigências para a obtenção parcial do grau de bacharel em Biomedicina.

Orientador: Esp. Wenderson Pinheiro de Lima

Juazeiro do Norte – CE
2020

LUDMILA DIAS MODESTO

RESPOSTA IMUNE NA COVID-19: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Trabalho de Conclusão de Curso –Projeto de pesquisa, apresentado à Coordenação do Curso de Graduação em Biomedicina do Centro Universitário Leão Sampaio, em cumprimento às exigências para a obtenção parcial do grau de bacharel em Biomedicina.

Orientador: Esp. Wenderson Pinheiro de Lima

Data de aprovação: ___/___/___

BANCA EXAMINADORA

Prof(a): _____
Orientador

Prof(a): _____
Examinador 1

Prof(a): _____
Examinador 2

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, primeiramente, por me conceder tantas bênçãos e ser minha fortaleza em todos os momentos.

Aos meus pais e meus irmãos, que sempre me apoiaram e acreditaram em mim. Que mesmo à distância são o suporte necessário para que eu possa continuar, tudo é por vocês!

As minhas avós, Luzinete e Maria (*in memoriam*), que tanto me apoiaram, independente da distância, estão sempre em meus pensamentos.

Aos amigos que deixei no Pernambuco, especialmente, Thomas, Maria Clara e Karol, com quem sei que posso sempre contar.

As minhas amigas Camila, Évila e Stela, com quem compartilhei inúmeras aventuras, obrigada pela acolhida, vocês foram e são minha família cearense.

À todas amigas de faculdade, Jéssica, Victória, Vitória, Giovanna e Nathália, por todo companheirismo sempre.

As técnicas do laboratório, Márcia e Simone, quem tanto nos ajudou, além de serem a alegria de nossas tardes e manhãs.

A todo corpo docente do curso de Biomedicina, em especial, Allan, Ana Ruth, Helenicy, Walber, Raíra, Bruna, Yhan e Dayane, por irem muito além do que se deve ensinar em sala de aula, por serem extremamente atenciosos e acessíveis, vocês são inspiração.

Ao meu orientador Wenderson Pinheiro, a quem tenho muita admiração, por todo apoio, confiança e incentivo, sendo imprescindível no processo de construção de todo meu aprendizado.

RESPOSTA IMUNE NA COVID-19: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

¹ Ludmila Dias Modesto
² Wenderson Pinheiro de Lima

RESUMO

O objetivo do presente estudo foi descrever aspectos da resposta do sistema imunológico na COVID-19. Realizou-se uma revisão sistemática de literatura, através das bases de dados Pubmed, *Scientific Electronic Library Online* (Scielo), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), para busca de artigos relacionados à resposta do sistema imunológico frente à infecção pelo SARS-COV-2. Utilizaram-se os seguintes descritores: “COVID” and “*Immunology*”, “COVID” and “*Imunologia*” e “COVID and *Pathophysiology*”. Foram incluídos os artigos publicados no ano de 2020, até 13 de setembro, nos idiomas português, inglês e espanhol, posteriormente foram excluídos aqueles que se caracterizaram por outras Revisão de Literatura e as duplicatas. Ao final da aplicação de critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 10 trabalhos. Os principais aspectos imunológicos definidos como mal prognóstico da doença foram: leucopenia, acompanhada de neutrofilia e linfopenia, na qual ainda é relatada a presença de linfócitos reativos e a tempestade de citocinas. As evidências identificadas demonstram que essa desregulação da resposta imune, marcada pela diferença na relação entre neutrófilos e linfócitos, bem como a liberação de IL-6 e IL10, pode ser associada a fase grave ou crítica da COVID-19. Já nos pacientes leve é observado o aumento de proteínas do sistema complemento, C3 e C4. O tempo de permanência dos anticorpos no organismo ainda não ficou elucidado, portanto, não se descarta a possibilidade de reinfeção. **Palavras-chave:** SARS-COV-2. Sistema imunológico. Leucopenia. Linfopenia. Neutrofilia.

ABSTRACT

IMMUNE RESPONSE IN COVID-19: A SYSTEMATIC REVIEW

The objective of this study was to describe aspects of the immune system response in COVID-19. A systematic review of the literature was conducted, through the Pubmed, Scientific Electronic Library Online (Scielo), Virtual Health Library (VHL), to search for articles related to the immune system response to SARS-COV-2 infection. Utilizaram-se os seguintes descritores: “COVID” and “*Immunology*”, “COVID” and “*Imunologia*” e “COVID and *Pathophysiology*”. Articles published in the year 2020, until September 13, in Portuguese, English and Spanish, were later excluded those that were characterized by other Literature Reviews and duplicates. At the end of the application of inclusion and exclusion criteria, 10 works were selected. The main immunological aspects defined as poor prognosis of the disease were: leukopenia, accompanied by neutrophilia and lymphopenia, in which the presence of reactive lymphocytes and cytokine storms is still reported. The evidence identified shows that this dysregulation of the immune response, marked by the difference in the relationship between neutrophils and lymphocytes, as well as the release of IL-6 and IL10,

¹Discente do curso de Biomedicina. ludmilamodesto12@hotmail.com – Centro Universitário Doutor Leão Sampaio.

²Docente do curso de Biomedicina. wenderson@leaosampaio.edu.br – Centro Universitário Doutor Leão Sampaio.

can be associated with the severe or critical phase of COVID-19. On the other hand, in mild patients, the complement, C3 and C4 proteins increase. The time of permanence of antibodies in the body has not yet been elucidated, therefore, the possibility of reinfection is not ruled out.

Keywords: SARS-COV-2. Immune system. Leukopenia. Lymphopenia. Neutrophilia. **Keywords:** SARS-COV-2. Immune system. Leukopenia. Lymphopenia. Neutrophilia.

INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019, na província de Hubei, China, surgiram os primeiros casos de uma pneumonia de causa ainda não identificada (WHO, 2020). Após a realização de testes moleculares provenientes de amostras de fluídos dos indivíduos infectados, indicou-se que o agente causador dessa doença possuía sequenciamento genético altamente comum com o Coronavírus, causador da Síndrome Aguda Respiratória Grave (SARS-COV) (ZHOU et al., 2020). Diante da semelhança com o SARS-COV, esse novo vírus passou a ser designado de SARS-COV-2 (GORBALENYA et al., 2020).

A grande maioria dos primeiros infectados visitou um mercado de frutos do mar, em Wuhan (China), no qual, comercializava também, animais silvestres, portanto foi sugerido que os primeiros casos de transmissão ocorreram através do morcego, provável hospedeiro do novo vírus (LU et al., 2020). Os morcegos são os hospedeiros naturais do vírus responsável pela SARS-COV, primeiro surto de doença pelo Coronavírus, em 2002, na China (LI et al., 2005).

Os primeiros pacientes contaminados apresentavam um perfil sintomático de febre e tosse acompanhada de desconforto na região peitoral, que evoluía após alguns dias de infecção. Posteriormente, foi demonstrado que partículas virais podiam ser encontradas nas vias aéreas humanas, causando efeito citopático em algumas células epiteliais (NA ZHU et al., 2020).

Apesar de os sintomas mais comuns serem relacionados às vias respiratórias, os pacientes também podem apresentar comprometimento cardíaco, neurológico e disfunção intestinal. (HUANG, 2020).

Quando no trato respiratório superior, é sugerido que a replicação viral do SARS-COV-2, geralmente, ocorre nos primeiros cinco dias após a manifestação dos sintomas, e em casos de infecção no trato respiratório inferior, o pico ocorre mais tardiamente, entre os dias 10 e 11 (WOLFEL et al., 2020).

As principais complicações causadas pela infecção do novo Coronavírus estão intimamente ligadas a algumas disfunções como a diminuição significativa de linfócitos e uma tempestade de citocinas que, por sua vez, provoca o aumento dos neutrófilos e por consequência um quadro inflamatório (WANG et al., 2020).

A relação neutrófilo/linfócito (NRL), ligada à imunidade inata, é um bom preditor no prognóstico da COVID-19. Níveis elevados desse biomarcador são associados a gravidade da doença (ZHANG et al., 2020).

Apesar de ainda não haver medicamento específico para a doença e as vacinas estarem em fases bem avançadas de desenvolvimento, o método profilático é o mais seguro. A implantação de medidas de distanciamento social, fechamento de alguns estabelecimentos e mudanças na execução de diversas atividades diárias foram significativamente fundamentais na diminuição de transmissão comunitária do vírus (COWLING et al., 2020).

No Brasil, a atualização do dia 27 de dezembro de 2020, registrou um total de 18.479 novos casos, 7.484.285 casos confirmados e 191.139 mortes confirmadas, a estimativa é de 3.561,5 casos por 100 mil pessoas (WHO, 2020).

Por se tratar de um vírus ainda muito recente, há algumas incógnitas acerca da imunopatologia da COVID-19, motivo pelo qual a comunidade científica tem se mobilizado em busca de esclarecimentos. Portanto, revisar de forma rigorosa resultados de diferentes ensaios clínicos acerca da resposta imunológica frente ao vírus é um processo fundamental para agrupar conhecimentos e, conseqüentemente, desenvolver diretrizes práticas. Com base nisso o objetivo do presente estudo foi descrever aspectos da resposta do sistema imunológico na COVID-19.

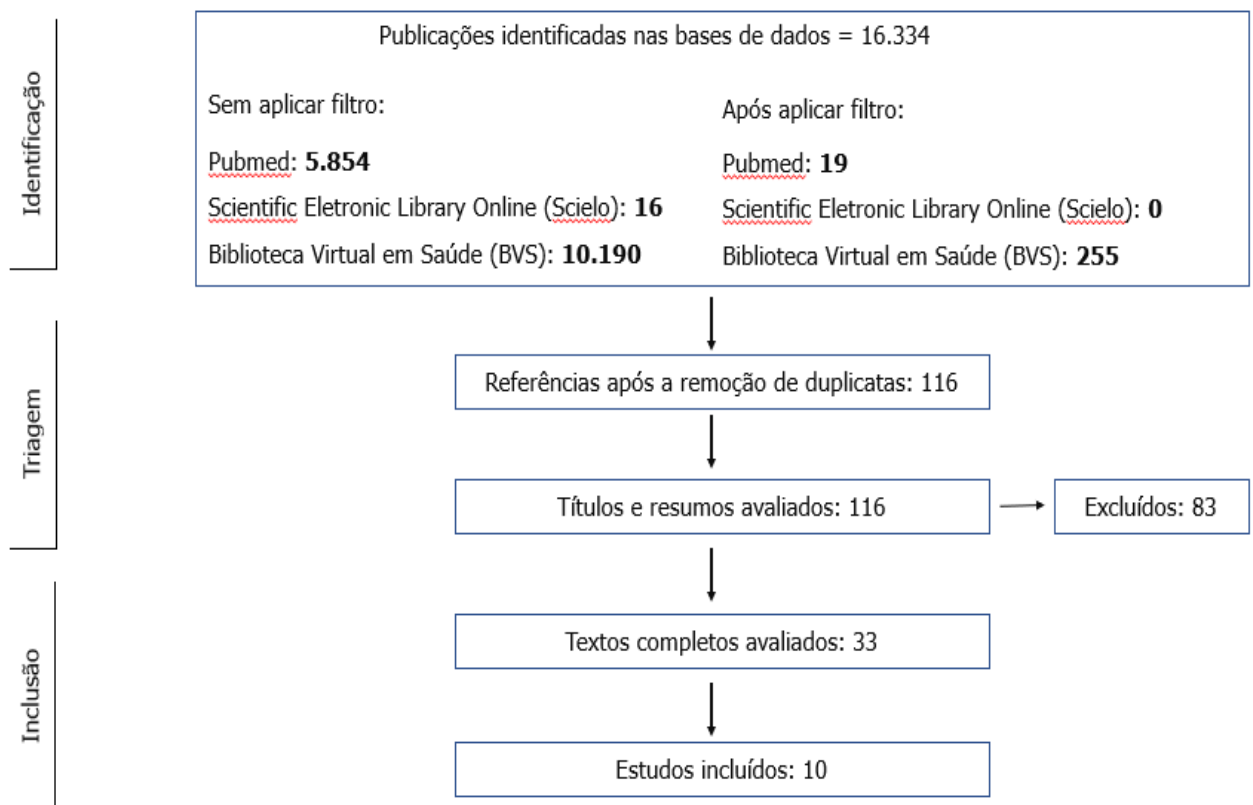
METODOLOGIA

Tratou-se de um estudo do tipo revisão sistemática da literatura. O estudo foi realizado no segundo semestre de 2020. A busca de artigos científicos foi realizada através das bases de dados Pubmed, *Scientific Electronic Library Online* (Scielo), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e se deu pelo uso das palavras-chave “COVID” and “*Immunology*”, “COVID” and “*Imunologia*” e “COVID” and “*Pathophysiology*” com o objetivo de selecionar publicações que abordassem a resposta imunológica na infecção pelo COVID-19.

Foram incluídos no estudo artigos publicados no ano de 2020 até 13 de setembro, nos idiomas inglês, português e espanhol. Foram excluídos artigos duplicados, bem como aqueles que se caracterizaram por outras Revisões de Literatura. Além disso, foram excluídos os

artigos que, mediante leitura do título e do resumo, evidenciaram que não abordam acerca dos aspectos imunológicos na COVID-19.

Foram identificados 16.334 estudos nas bases de dados, após aplicar os filtros restaram 274. Depois de retirar as duplicatas permaneceram 116, que foram triados pelo título e resumo. Desse modo, 33 permaneceram e foram submetidos à leitura integral, sendo selecionados 10 artigos para construção do presente trabalho, conforme apresentado no quadro 1.



Quadro 1: Fluxograma do processo de busca e seleção dos estudos.

DESENVOLVIMENTO

O Quadro 2, a seguir, apresenta informações referentes aos estudos selecionados na presente revisão.

Quadro 2: Artigos selecionados para construção do presente trabalho.

AUTOR	DATA	TIPO DE ESTUDO	CONCLUSÃO
-------	------	----------------	-----------

DIAO, B. et al	2020	Estudo retrospectivo da contagem de células T e a concentração de citocinas séricas em pacientes com COVID-19	O aumento na expressão de IL-6, IL10 e TNF- α , presentes em paciente em estado crítico, são correlacionados à diminuição das células T totais, que por sua vez, é associada a gravidade da doença.
GANJI, A. et al.	2020	Amostra de sangue periférico de 25 pacientes com COVID-19, para caracterização da expressão de marcadores CD4 e CD8	Pacientes com COVID-19 apresentam leucopenia acompanhada de linfopenia, no entanto, é visto que há uma maior expressão de CD8.
GRIFONI, A. et al	2020	<i>Megapools</i> de células TCD4 e TCD8 de pacientes em convalescença	No período de convalescença, há atividade funcional tanto de linfócitos TCD4 quanto de linfócitos TCD8.
HAN, H. et al	2020	Análise do perfil de citocinas inflamatórias e Reação em Cadeia da Polimerase de amostra de soro de pacientes com COVID-29	Em pacientes com COVID, ocorre uma tempestade de citocinas, sendo esses níveis ainda mais elevados em indivíduos com estado crítico. Dentre todo grupo de citocinas, a IL-6 e IL-10 são indicadores de maior risco de agravamento da doença
LI, D. et al	2020	Coorte retrospectivo multicêntrico	A pneumonia ocorre em decorrência da disfunção do sistema imunológico, havendo neutrofilia associada a linfopenia
LI, L.; CHANGZHENG, C.	2020	Amostra de sangue de pacientes com COVID-19, com casos de leve a avançados da doença	As concentrações de C3 e C4 diminuem com o desenvolvimento da COVID-19, sendo que, a diminuição da C3 ocorre primeiro, sugerindo assim a ativação inicialmente da via alternativa e posteriormente da via clássica do sistema complemento. No que se diz respeito às proteínas de fase aguda, a proteína amiloide sérica (SAA) é mais sensível que a Proteína C Reativa (PCR) em pacientes com sintomas leves da doença.
LIAN, J. et al	2020	Coorte retrospectivo multicêntrico. 232 pacientes > 60 anos em estado crítico	O aumento no número de neutrófilos, bem como a diminuição de linfócitos são fatores de gravidade da doença
NI, L. et al	2020	Amostra de sangue de 14 pacientes recentemente curados	Pacientes em convalescência, recém-curados, apresentam anticorpos neutralizantes da classe IgG e IgM, capazes de se ligar à proteína S, sugerindo assim, uma boa resposta da imunidade humoral.
XIE, L. et al	2020	Retrospectivo multicêntrico. Contagem de leucócitos totais, por citometria de fluxo, marcadores imunológicos e citocinas, em 373 pacientes infectados	O quadro de linfopenia e neutrofilia é presente nos pacientes graves, enquanto nos pacientes leves é observado a elevação das citocinas C3 e C4. Já os marcadores imunológicos, Lactato Desidrogenase (LDH) e PCR são correlacionados positivamente com a razão de neutrófilos para linfócitos
YIP, C. YC. et al	2020	Coorte observacional	Pacientes em estado grave apresentam neutrofilia acompanhada de linfopenia, além haver produção de linfócitos reativos.

Na infecção pelo SARS-COV-2 os indivíduos contaminados podem apresentar um quadro anormal tanto na imunidade celular quanto na imunidade humoral, essa disfunção,

pode ainda, estar associada à pneumonia, manifestação comum da doença, cuja ocorrência está relacionada à diminuição de linfócitos e aumento de neutrófilos (LI et al., 2020).

Em pacientes com COVID-19 há uma redução na quantidade de leucócitos, linfócitos e plaquetas, sendo que, a expressão de CD8+ encontra-se significativamente mais elevada nos indivíduos infectados (GANJI et al., 2020). Diao et al. (2020) relataram em seus estudos, uma diminuição na expressão tanto de CD4+ quanto de CD8+, sendo ainda mais drástica no avanço da doença para o estado grave ou crítico. Nesses mesmos pacientes com diminuição de linfócitos T totais foram registrados altas concentrações das citocinas IL-6, IL-10 e TNF- α , já no acompanhamento dos que estavam na fase de declínio é observado o oposto, enquanto há uma diminuição de citocinas, as células T totais estão voltando aos parâmetros normais.

A contagem de células T é um bom parâmetro para avaliar a gravidade, sendo que o quadro de linfopenia é diretamente proporcional à piora do estado clínico do paciente, ainda é destacável a presença reatividade nos linfócitos, marcado com presença de linfócitos linfoplasmocitóides (YIP et al., 2020). Em um estudo com 232 pacientes, Lian et al. (2020) encontraram níveis maiores de neutrófilos em pacientes no estado crítico, quando comparados com aqueles menos comprometidos; já para os linfócitos os resultados foram opostos, quanto mais grave o quadro, menor o valor destes.

Na resposta à COVID-19, ocorre a formação das armadilhas extracelulares de neutrófilos (NET), composta por proteínas microbidas e enzimas oxidantes, nas quais têm o importante papel de erradicar patógenos, porém sua desregulação acarreta em uma cascata de reação inflamatória que destrói os tecidos, principalmente nos pulmões. As NET, ainda possuem a capacidade estimular os macrófagos a secretarem IL-1, que por sua vez, induzem a produção de IL-6 e novas NET's (BARNES et al., 2020; MOZZINI; GIRELLI, 2020; ZUO et al., 2020).

Nos testes de Xie et al. (2020), os resultados também foram semelhantes. A contagem de células TCD3, TCD4 e TCD8 foi menor nos pacientes graves do que naqueles não graves e o contrário ocorreu com os neutrófilos, sendo mais elevados de acordo com o agravamento do quadro clínico. Já os níveis de C3 e C4 estavam mais elevados nos casos leves da doença. Outros marcadores imunológicos, como o LDH e PCR, que estavam aumentados na admissão dos pacientes, foram diretamente correlacionados com a NRL.

Nos achados dos estudos de Li & Changzheng (2020), houve uma significativa mudança nos valores das proteínas de fase aguda, de acordo com o grau da doença. Os valores das proteínas C3 e C4 do sistema complemento em pacientes infectados estavam diminuídos, principalmente C3, enquanto a proteína C reativa e amiloide sérica aumentaram

significativamente, sendo que essa variação na quantidade aumentou com o agravamento do quadro clínico.

Na infecção pelo novo Coronavírus, o sistema imune desenvolve uma resposta inflamatória, na qual se destaca, principalmente, a liberação excessiva de citocinas, conhecida como “tempestade de citocinas”, sendo esse fator, um agravante da patogênese da COVID-19. Dentre os grupos de citocinas expressas, estão TNF- α , IL-2, IL-6, IL-10 e PCR, as três últimas demonstram possuir um aumento proporcional de acordo com o agravamento do quadro dos pacientes (HAN et al., 2020).

Grifinori et al. (2020) relataram que em convalescença há funcionalidade na resposta de linfócitos TCD4, ocorrendo por meio de células T HELPER 1 (TH1), já que estas produziram majoritariamente IL-2 e IFN- γ . Os linfócitos TCD8 também apresentaram atividade contra o vírus, uma vez que, secretaram granzima B e TNF.

Apesar de ainda não estar claro o funcionamento da imunidade após a infecção pela COVID-19, em um estudo com 14 pacientes curados, NI et al. (2020) encontraram uma grande quantidade de anticorpos neutralizantes IgG1 e IgG3 específicos para principal proteína do vírus, a proteína S, em pacientes com pelo menos 2 semanas de alta, títulos de anticorpos IgM específicos para proteína S também foram detectados, sugerindo assim, a presença de uma boa resposta na imunidade humoral.

Em um estudo com 65 pacientes, Seow et al. (2020), detectaram a presença de anticorpos neutralizantes na maioria dos indivíduos sintomáticos, mas que sofreu um declínio após 4 semanas, já nos assintomáticos a neutralização foi indetectável.

CONCLUSÃO

As evidências consideradas nesta revisão sistemática apontam que, na COVID-19 o principal fator de agravamento é o comprometimento da imunidade adaptativa, marcada pela diminuição dos linfócitos TCD4 e TCD8, sendo assim, imprescindível o monitoramento na variação da quantidade dessas células.

Outros fatores de gravidade também referidos, foram o aumento dos neutrófilos e a tempestade de citocinas, que por sua vez, estavam inversamente proporcionais à quantidade de linfócitos.

Ainda não está claro o tempo de permanência dos anticorpos neutralizantes no organismo bem como a memória imunológica, portanto não podem ser descartados casos de reinfeção.

REFERÊNCIAS

BARNE, J.B. et al. Targeting potential drivers of COVID-19: Neutrophil extracellular traps. **Journal of experimental medicine**. v. 217, n.6, 2020.

COWLING, B.J. et al. Impact assessment of non-pharmaceutical interventions against coronavirus disease 2019 and influenza in Hong Kong: an observational study. **The Lancet Healthy Longevity**. v. 5, n. 5, p. 279-288, 2020.

DIAO, B. et al. Reduction and functional exhaustion of T cells in Patients with Coronavirus disease 2019 (COVID-19). **Frontiers in Immunology**. v. 11, p. 287, 2020.

GANJI, A. et al. Increased expression of CD8 marker on T-cells in COVID-19 patients. **Blood Cells, Molecules and Diseases**. v. 83, n. 102437, 2020.

GORBALENYA, AE et al. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. **Nature Microbiol.** v. 5, p. 536-544, 2020.

GRIFINORI, A. et al. Targets os T cell responses to SARS-COV-2 Coronavirus in humans with COVID-19 disease and unexposed individuals. **Elsevier Public Health Emergency Collection**. v. 181, n. 7, p. 1489-1501, 2020.

HAN, H. et al. Profiling serum cytokines in COVID-19 patients reveals IL-6 and IL-10 are disease severity predictors, *Emerging Microbes & Infections*. **Journal Emerging Microbes & Infections** v. 9, n. 1, p. 1123-1130, 2020.

HUANG, C. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. **Lancet**. v. 395, n. 10223, p. 497-506, 2020.

LI, D. et al. Immune dysfunction leads to mortality and organ injury in patients with COVID-19 in China: insights from ERS-COVID-19 study. **Sig Transduct Target Ther**. v. 5, n 62, 2020.

LI, L. CHANGZHENG, C. Contribution of acute-phase reaction proteins to the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus disease (COVID-19). **Epidemiology and infection**. v. 148, p. 164, 2020.

LI, W et al. Bats are natural reservoirs of SARS-like coronaviruses. **Science**. v. 310, p. 676-679, 2005).

LIAN, J. et al. High neutrophil-to-lymphocyte ratio associated with progression to critical illness in older patients with COVID-19: a multicenter retrospective study. **AGING**. v. 12, n. 14, p. 13849-13859, 2020.

LU, R. et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. **The Lancet**. v. 395, n. 10224, p 22-28, 2020.

MOZZINI, C., DOMENICO, G. The role of neutrophil extracellular traps in COVID-19: Only a hypothesis or a potential new field of research?. **Trombosis Research**. v. 191, p. 26-27, 2020.

NA ZHU, PH.D et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. **The New England Journal of Medicine**. v. 328, p. 727- 733, 2020.

SEOW, J. et al. Longitudinal observation and decline of neutralizing antibody responses in the three months following SARS-COV-2 infection in humans. **Nature microbiology**. v. 5, p. 1598-1607, 2020.

WANG, D. et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. **Jama**. v. 323, n. 11, p. 1061-1069, 2020.

WHO, World Health Organization. 2020. Acessado em: 27/ 09/2020. Disponível em: <https://worldhealthorg.shinyapps.io/covid/>

WHO, World Health Organization. 2020. **Pneumonia of unknown cause – China**. 2020. Acessado em: 27/ 09/2020. Disponível em: <https://www.who.int/csr/don/05-january-2020-pneumonia-of-unkown-cause-china/en/>

WOLFEL, R. et al. Viriological assessment of hospitalized patients with COVID-19. **Nature**. v. 581, p. 465-469, 2020.

XIE, L. et al. Dysfunction of adaptive immunity is related to severity of COVID-19: a retrospective study. **Therapeutic advances in respiratory disease**. v. 14, p.1-15, 2020.

YIP, C. YP. et al. Temporal changes in immune blood cell parameters in COVID-19 infection and recovery from severe infection. **British Journal Of Hematology**. v. 190, n.1, p. 33-36, 2020.

ZHANG, B. et al. Immune phenotyping based on the neutrophil-to-lymphocyte ratio and IgG level predicts disease severity and outcome for patients with COVID-19. **Frontiers in molecular biosciences**. v. 7, p.157, 2020.

ZHOU, P. et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. **Nature**. v. 579, p. 270-273, 2020.

ZUO, Y. et al. Neutrophil extracellular traps in COVID-19. **Journal of clinical investigation**. v. 5, n. 11, 2020.