

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 01/06/2024.



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO
DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA**

LUIS GUILHERME CHIMENO

**Expressão de citocinas e perfil de imunoglobulinas na
COVID-19: avaliação em doadores de plasma
convalescente *versus* vacinados**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre(a) em Pesquisa e Desenvolvimento: Biotecnologia Médica.

Orientador(a): Prof(a). Dr(a). Marjorie de Assis Golim

**Botucatu
2022**

LUIS GUILHERME CHIMENO

Expressão de citocinas e perfil de imunoglobulinas na
COVID-19: avaliação em doadores de plasma
convalescente *versus* vacinados

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina, Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”, Campus de
Botucatu, para obtenção do título de
Mestre(a) em Pesquisa e
Desenvolvimento: Biotecnologia Médica.

Orientador (a): Prof(a).Dr(a). Marjorie de Assis Golim

Botucatu
2022

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP

BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSANGELA APARECIDA LOBO-CRB 8/7500

Chimeno, Luis Guilherme.

Expressão de citocinas e perfil de imunoglobulinas na
COVID-19 : avaliação em doadores de plasma convalescente
versus vacinados / Luis Guilherme Chimeno. - Botucatu, 2022

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista
"Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu
Orientador: Marjorie de Assis Golim
Capes: 21104000

1. COVID-19. 2. Citocinas. 3. Plasma. 4. Imunoglobulinas.

Palavras-chave: COVID-19; Citocinas; Plasma convalescente.

Dedicatória

Dedico a minha família, amigos e a todos que
de alguma forma me incentivaram nesta jornada.

Agradecimentos

Primeiramente a Deus por ter me guiado, guardado e abençoado a cada instante em todos os momentos.

A minha orientadora Prof.^a Dr.^a Marjorie de Assis Golim, por todo carinho e dedicação para com seus alunos, pela oportunidade ímpar de aprendizado deste a especialização até o mestrado, mostrando-me como é maravilhosa a área de pesquisa.

Aos meus pais Antônia Claudia Moreira Szochalewicz Chimeno e Edson Chimeno, por todo amor incondicional, incentivo nos estudos, apoio emocional e pelas palavras sábias em momentos de crise.

Aos meus irmãos Lauro e João Pedro por cada momento de carinho e diversão necessária nesta jornada.

As minhas avós Oscarlina Alves Moreira e Valdete Alves Moreira, por todo amor incondicional e momentos de carinho necessários.

Os meus amigos do Laboratório de Citometria, Rodrigo Santos Lima, Mariana Janas Puatto, Lia Mantovani e Francielle Rocha, por todos os momentos de descontração.

As minhas amigas Larissa Sarri Binelli, Maria Eduarda Gonçalves, Isabela Silva Carrilho e em especial a Aline Márcia Marque Braz, por toda ajuda no desenvolvimento deste trabalho, as conversas e risadas que foram indispensáveis durante todos estes anos no laboratório.

Por fim, aos participantes desta pesquisa que proporcionaram o desenvolvimento deste projeto através de sua participação e a todos que de alguma maneira estiveram envolvidos neste estudo.

Epígrafe

“A amizade é um meio de nos isolarmos da humanidade cultivando algumas pessoas”
(Carlos Drummond de Andrade)

Resumo

CHIMENO, L. G. **Expressão de citocinas e perfil de imunoglobulinas na COVID-19: avaliação em doadores de plasma convalescente versus vacinados.** 2022. 62 f. Dissertação (Mestrado). Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2022.

No final de 2019 a cidade de Wuhan, na província chinesa de Hubei, anunciou oficialmente a primeira epidemia pelo coronavírus 2 (SARS-CoV-2), que culminou na pandemia de COVID-19 (doença do coronavírus 2019), acometendo até o momento cerca de 508 milhões de pessoas. Múltiplos fatores influenciam a evolução da COVID-19, havendo dinâmicas alterações na imunidade celular, humoral e perfis de citocinas/quimiocinas, podendo progredir para hiperinflamação sistêmica. A fim de mitigar a ação deste fenômeno inflamatório e a evolução a infecção viral, a terapia com plasma convalescente é uma alternativa a ser considerada. O plasma oriundo de pessoas que se recuperaram da doença e desenvolveram imunidade pode fornecer imunização passiva a indivíduos infectados, visando neutralizar o patógeno e amenizar efeitos da resposta inflamatória grave. Este estudo teve por objetivo avaliar o perfil de expressão de citocinas/quimiocinas e imunoglobulinas específicas ao SARS-CoV-2 em candidatos elegíveis a doação de plasma convalescente para COVID-19. Os participantes foram distribuídos em grupos: G0 – n= 15 (controle - *naïve* para SARS-CoV-2 e não vacinados), G1 – n= 14 (*naïve* para SARS-CoV-2 e vacinados), G2 – n = 6 (convalescentes; não vacinados) e G3 – n = 15 (convalescentes; vacinados), totalizando 50 indivíduos. Foram avaliadas IL-8, RANTES, MIG, MPC-1 e IP-10, as concentrações dos anticorpos de classe IgG dirigidos contra SARS-CoV-2 (anti-nucleocapsídeo, anti-spike-S1 e anti-RBD) e a capacidade de inibição dos anticorpos neutralizantes (Nabs). Foi possível observar maiores níveis de anti-spike S1 e anti-RBD (mediana = 100.153 pg/mL e 41.253 pg/mL, respectivamente), bem como maior taxa de neutralização (mediana = 98%) em G3 quando comparado com os demais grupos. Quanto às quimiocinas, os grupos G1 e G3 apresentaram menores níveis, e estes são inversamente correlacionados aos níveis de NAbs em G3. Ao passo que G2 apresentou níveis plasmáticos mais elevados de IP-10, IL-8 e anti-nucleocapsídeos, características que podem ser deletérias ao receptor. Os resultados apontam para o potencial do plasma de indivíduos vacinados, independente de terem tido COVID-19, dado o conjunto de características que podem favorecer imunidade passiva, mediante as concentrações de imunoglobulinas específicas ao SARS-CoV-2 (anti-S1 e RBD) e maior capacidade de inibição viral. Desta forma, o plasma dos grupos G3 e G1, respectivamente, parecem agregar as características mais seguras e eficazes para TPC, de modo mais eficiente do que o plasma oriundo de indivíduos não vacinados e recuperados da COVID-19.

Palavras-chave: Citocinas, Plasma Convalescente, COVID-19

Abstract

CHIMENO, L. G. **Cytokine expression and immunoglobulin profile in COVID-19: evaluation in convalescent versus vaccinated plasma donors.** 2022. 62 p. Thesis (Master's degree). Botucatu School of Medicine, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2022.

At the end of 2019, the city of Wuhan, in the Chinese province of Hubei, officially announced the first epidemic of coronavirus 2 (SARS-CoV-2), which culminated in the pandemic of COVID-19 (coronavirus disease 2019), affecting until the present. currently around 508 million people. Multiple factors influence the evolution of COVID-19, with dynamic changes in cellular and humoral immunity and cytokine/chemokine profiles, which can progress to systemic hyperinflammation. In order to mitigate the action of this inflammatory phenomenon and the evolution to viral infection, therapy with convalescent plasma has been considered an alternative. Plasma from people who have recovered from the disease and developed immunity can provide passive immunization to infected individuals, aiming to neutralize the pathogen and mitigate the effects of the severe inflammatory response. This study aimed to evaluate the expression profile of SARS-CoV-2-specific cytokines/chemokines and immunoglobulins in eligible candidates for COVID-19 convalescent plasma donation. Participants were divided into groups: G0 – n= 15 (control - naive to SARS-CoV-2 and unvaccinated), G1 – n= 14 (naive to SARS-CoV-2 and vaccinated), G2 – n = 6 (convalescents; not vaccinated) and G3 – n = 15 (convalescents; vaccinated), totaling 50 individuals. IL-8, RANTES, MIG, MPC-1 and IP-10, the concentrations of IgG class antibodies directed against SARS-CoV-2 (anti-nucleocapsid, anti-spike-S1 and anti-RBD) and the inhibition of neutralizing antibodies (Nabs). It was possible to observe higher levels of anti-Spike S1 and anti-RBD (median = 100,153 pg/mL and 41,253 pg/mL, respectively), as well as a higher neutralization rate (median = 98%) in G3 when compared to the other groups. As for chemokines, groups G1 and G3 had lower levels, and these are inversely correlated with NAbs levels in G3. While G2 showed higher plasma levels of IP-10, IL-8 and anti-nucleocapsids, characteristics that can be deleterious to the receptor. The results point to the potential of the plasma of vaccinated individuals, regardless of having had COVID-19, given the set of characteristics that can favor passive immunity, through the concentrations of immunoglobulins specific to SARS-CoV-2 (anti-S1 and RBD) and greater capacity for viral inhibition. In this way, plasma from groups G3 and G1, respectively, seem to aggregate the safest and most effective characteristics for PCT, more efficiently than plasma from unvaccinated individuals and recovered from COVID-19.

Keywords: Cytokines, Convalescent Plasma, COVID-19

Lista de Figura

Figura 1 — Estrutura viral do SARS-CoV-2	17
Figura 2 — Immunopatologia na COVID-19	19
Figura 3 — Mecanismos de ativação imunológica de vacinas baseadas em adenovírus para COVID-19	24
Figura 4 —Delineamento metodológico	29
Figura 5 — Níveis de anti-Spike S1, RBD e nucleocapsídeo nos grupos	34
Figura 6 — Capacidade de anticorpos neutralizantes em inibir a interação do vírus à proteína ACE2	38
Figura 7 — Índice de neutralização em decorrência à exposição aos epítomos virais	39
Figura 8 — Dosagem plasmática de CXCL10/IP-10 estratificado por grupos	42
Figura 9 — Dosagem plasmática de CXCL8/IL-8 estratificado por grupos	43
Figura 10 — Sinalização de IP-10 em células epiteliais das vias aéreas humanas .	46

Lista de Tabela

Tabela 1 –Classificação dos CoVs capazes de infectar seres humanos	16
Tabela 2 — Estratificação dos grupos	27
Tabela 3 — Critérios de inclusão específicos dos grupos	28
Tabela 4 — Caracterização dos indivíduos por grupo (frequência absoluta e relativa)	32
Tabela 5 – Concentrações dos anticorpos anti-SARS-CoV-2 e capacidade de neutralização viral	33
Tabela 6 – Comparação entre os grupos dos níveis de imunoglobulinas anti-SARS- CoV-2 (Spike S1, RBD, Nucleocapsídeo) e do índice de inibição dos anticorpos neutralizantes	35
Tabela 7 – Concentrações de citocinas/quimiocinas por grupos	40
Tabela 8 – Níveis de correlação	45

Lista de Abreviações

AC – Anticorpos

ACE2 – Enzima conversora de angiotensina 2

ADE – Amplificação dependente de anticorpo (do inglês, *Antibody-dependent enhancement*)

AMPs – Peptídeos microbianos

Anti-n – Anticorpo anti-nucleocapsídeo

ANVISA – Agência nacional de vigilância sanitária

RBD - *receptor binding domain*

CCL2 – MCP-1

CCL5 – RANTES

CEP – Comitê de ética em pesquisa

CoV – Coronavírus

COVID-19 – Doença do coronavírus 2019

CPF – Cadastro de pessoa física

CT – Termo do inglês *Cycle Threshold*"

CXCL8 – IL-8

EUA – Estados Unidos da América

FDA – do inglês "*Food and Drugs Administration*"

hCoV – Coronavírus humano

IFNs – Interferons

IFN-1 – Interferon tipo 1

IFN-3 – Interferon tipo 3

IL – Interleucina

JAK – Janus Quinase

MERS-CoV – Coronavírus da síndrome respiratória do oriente médio

MIG – CXCL9

miRNA – MicroRNA

mRNA – RNA mensageiro

MS – Ministério da Saúde

NAbs – Anticorpos neutralizantes

NF-κB - Fator nuclear kappa B

NLRs – Receptor do tipo NOD

OPAS – Organização Pan-Americana de Saúde

PAMPs – Padrões moleculares associados a patógenos

PC – Plasma convalescente

RBD – do inglês “*receptor binding domain*”

PRRs – Receptores de reconhecimento de padrões

Proteína E – Proteína do envelope viral

Proteína M – Proteína da membrana viral

Proteína N – Proteína do nucleocapsídeo

PRRs – Receptores de reconhecimento de padrões

RIG-I – Receptor do tipo RIG

RG – Registro geral

RT-PCR – Reação de transcriptase reversa seguida de reação em cadeia da polimerase (do inglês “*reverse-transcriptase polymerase chain reaction*”)

SARS-CoV – Coronavírus da síndrome respiratória aguda

SARS-CoV-2 - Coronavírus2 da síndrome respiratória aguda grave

SDRA – Síndrome do desconforto respiratório agudo

SPIKE – glicoproteína S

SUS – Sistema Único de Saúde

TCLE – Termo de consentimento livre esclarecido

TLRs – Receptores Toll Like endossômico

TNF- α – Fator de necrose tumoral alfa

TPC – Terapia de plasma convalescente

TRALI – Lesão pulmonar associada à transfusão (do inglês “*transfusion related acute lung injury*”)

UTI – Unidade de tratamento intensivo

WHO – Organização mundial de saúde (do inglês “*World Health Organization*”)

α -CoV – Alfa coronavírus

β -Cov – Beta coronavírus

γ -CoV – Gama coronavírus

δ -CoV – Delta coronavírus

Sumário

1. INTRODUÇÃO	15
1.1 Característica e estrutura viral	15
1.2 Processo de infecção celular	17
1.3. Estado de Hipercitocinemia (Tempestade de citocinas)	20
1.4. Uso do Plasma Convalescente na COVID-19	21
1.5. Imunização	23
2. OBJETIVO GERAL	26
2.1. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	26
3. CASUÍSTICA E MÉTODOS	27
3.1 Definição de amostragem	27
3.2 Amostra de sangue periférico	28
3.3.1 Caracterização de imunidade prévia contra o vírus SARS-CoV-2	30
3.3.2 Citocinas/Quimiocinas	30
3.3.3 Detecção de anticorpos neutralizantes	30
3.3.4 Painel sorológico de IgG anti-SARS-CoV-2	31
3.3.5 Análise estatística	31
3.3.6 Análise de correlação	31
4. RESULTADO E DISCUSSÃO	32
4.1 Anticorpos anti-SARS-CoV-2 nos diferentes grupos	33
4.2 Dosagens de quimiocinas plasmáticas	40
4.3 Correlação entre as variáveis	45
5. CONCLUSÃO	49
6. REFERÊNCIAS	50
7. ANEXOS	61

1. INTRODUÇÃO

No final de 2019, no mês de dezembro, a cidade de Wuhan na província chinesa de Hubei, anunciou oficialmente a primeira epidemia causada pelo novo coronavírus 2 (SARS-CoV-2), que culminou numa pandemia mundial, sendo a doença denominada como COVID-19 (doença do coronavírus 2019). O vírus infecta o trato respiratório que pode variar desde sintomas de resfriado comum até o quadro de síndrome respiratória aguda grave. (JAN, 2020; WHO, 2021).

Até o primeiro semestre de 2022, segundo a Organização Mundial da Saúde (Who), a COVID-19 acometeu cerca de 508 milhões de pessoas em todo o mundo, levando a óbitos cerca de 6,2 milhões de indivíduos. Destes, 30,3 milhões de casos e 662 mil óbitos foram registrados somente no Brasil, que teve o primeiro caso registrado em 26 de fevereiro de 2020 (MINISTERIO DA SAUDE, 2020), sendo o terceiro país com maior número de casos, estando atrás dos Estados Unidos da América (EUA) e Índia (WHO, 2021; BRASIL, 2021c).

O alto número de casos deve-se a elevada taxa de transmissibilidade do vírus, que ocorre pelo contato com secreções (gotículas respiratórias) expelidas por tosse, expiro e afins, de indivíduos contaminados, sendo eles sintomáticos ou assintomáticos. O nível de transmissibilidade sofre influência direta de fatores como tempo de exposição e distanciamento da fonte de infectada, tendo como maior risco de contágio a exposição a indivíduos sintomáticos. Ressalta-se também como fonte de transmissão a capacidade do vírus permanecer ativo em superfícies e em suspensão no ar (aerossóis) (WIERSINGA, 2020; BOUROUIBA, 2020).

1.1 Característica e estrutura viral

Os coronavírus (CoV) são categorizados em quatro gêneros distintos, os alfa-coronavírus (α -CoV), beta-coronavírus (β -CoV), gama-coronavírus (γ -CoV) e delta-coronavírus (δ -CoV), numerados de um a quatro respectivamente. Esta família viral compartilha diversas semelhanças genotípicas e fenotípicas. Os coronavírus são conhecidos por sua capacidade de causar infecções respiratórias, sendo os gêneros α -CoV e β -CoV capazes de infectar células humanas (Tabela 1) (SU, 2016).

Tabela 1 – Classificação dos CoVs capazes de infectar seres humanos.

Gênero	Espécies
β-CoV	SARS-CoV-2
	SARS-CoV
	MERS-CoV
	HCoV-HKU1
	HCoV-OC34
α-CoV	HCoV-NL63
	HCoV-229E

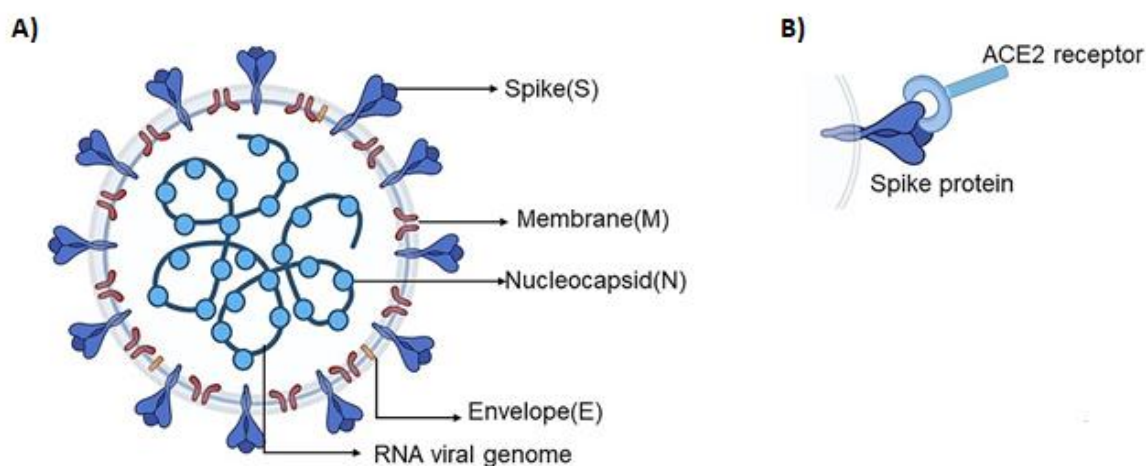
Fonte: Adaptado de SU, Shuo et al. Epidemiology, genetic recombination, and pathogenesis of coronaviruses. Trends in microbiology, v. 24, n. 6, p. 490-502, 2016; PASQUEREAU, Sébastien et al. Resveratrol inhibits HCoV-229E and SARS-CoV-2 coronavirus replication *in vitro*. Viruses, v. 13, n. 2, p. 354, 2021.

Sete espécies de coronavírus conseguem causar infecção em humanos, sendo HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63, HCoV-HKU1 as que são mais prevalentes, porém que possuem caráter endêmico de baixa patogenicidade, causando infecções comumente assintomáticas ou apresentando síndrome gripal leve autolimitada. Deve-se destacar duas espécies, o coronavírus da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV), que surgiu por volta do ano de 2002, e o coronavírus da síndrome respiratória do oriente médio (MERS-CoV), identificado em 2012. Estes sendo os primeiros coronavírus relatados a induzirem complicações de quadro clínico e elevada taxa de mortalidade, 9% e 36% respectivamente. O novo coronavírus diferencia-se dos demais devido à capacidade de causar complicação em múltiplos órgãos e um estado de hiperinflamação que pode levar ao óbito (SU, 2016; PASQUEREAU, 2021).

O SARS-CoV-2 agente etiológico causador da atual pandemia mundial é pertencente ao gênero *Betacoronavirus*, família *Coronaviridae* e subfamília *Orthocoronavirinae*, sendo seu genoma semelhante ao SARS-CoV, constituído por RNA de fita simples de polaridade positiva, tamanho variado de 26kb a 32kb, envelope proteico constituído por quatro proteínas principais, sendo elas: glicoproteína de pico (S “*Spike*”), formada pelas subunidades S1 e S2, cita-se especialmente o domínio ligante ao receptor [do inglês *receptor binding domain* (RBD)] presente em S1 (PEREIRA, 2021; WALLS, 2020); proteína da membrana viral (M); proteína do

envelope viral (E) e proteína do nucleocapsídeo (N), seis proteínas acessórias e demais proteínas não estruturais (Figura 1) (LIMA, 2020)

Figura 1 – Estrutura viral do SARS-CoV-2



A) O SARS-CoV-2 tem sua estrutura formada principalmente pelas proteínas de superfície *Spike* (S), membrana (M), envelope (E) e nucleocapsídeo (N), sendo esta disposta no RNA viral. B) O vírus utiliza-se da proteína S para ligar-se à proteína ACE2 humana.

Fonte: MIN, Long; SUN, Qiu. Antibodies and vaccines target RBD of SARS-CoV-2. **Frontiers in Molecular Biosciences**, v. 8, p. 247, 2021.

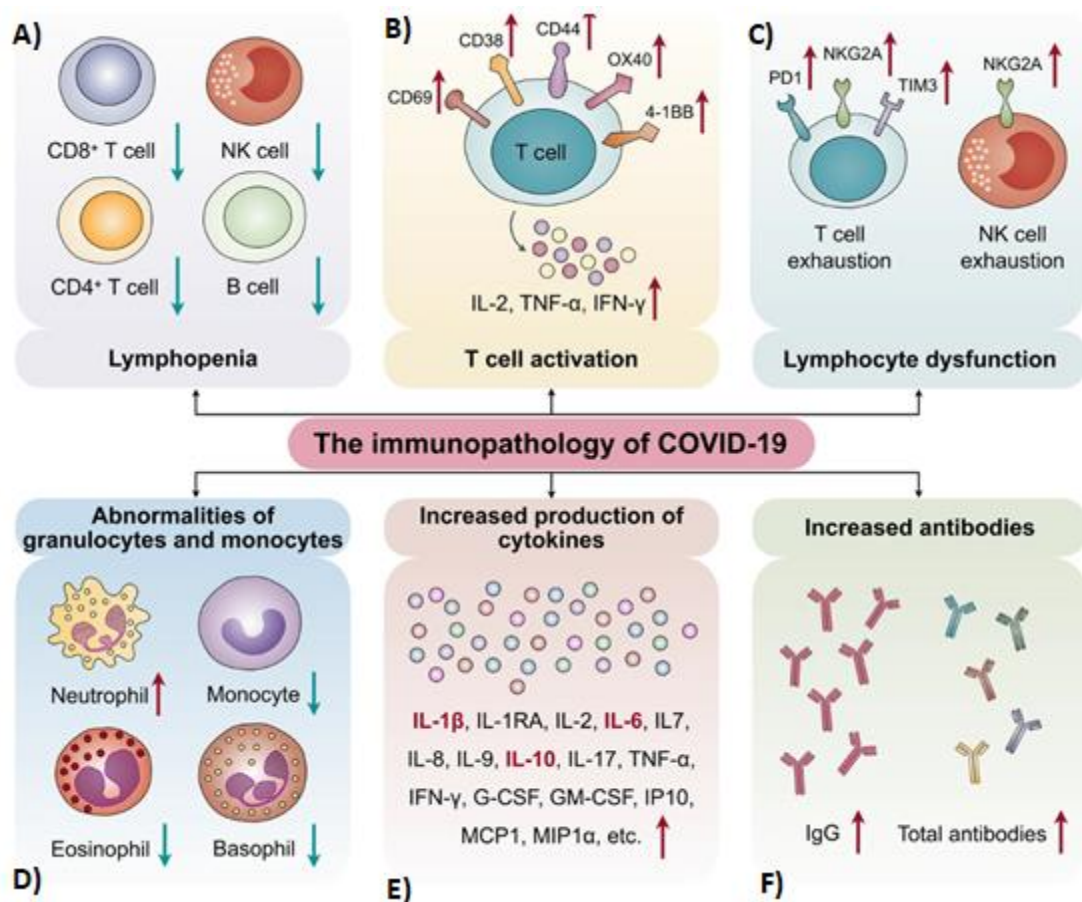
1.2 Processo de infecção celular

A infecção celular e de tecidos pode ocorrer por endocitose ou fusão de membrana, nos dois casos é mediada pela ligação da proteína S ao receptor correspondente na membrana celular, neste caso sendo a enzima conversora de angiotensina 2 humana (ACE2). Este receptor é expresso em diversas células como células renais, pneumócitos tipo I e tipo II, adipócitos, células cardíacas, do tronco cerebral, do trato gastrointestinal, linfócitos, monócitos, mucosa nasal e oral (MARTINEZ-ROJAS, 2020). A presença da glicoproteína S é um dos fatores principais que determinam a virulência, havendo semelhança de 76% dos aminoácidos formadores desta proteína entre as espécies SARS-CoV e SARS-CoV-2 (OU, 2020)

Durante a infecção do SARS-CoV-2 a imunidade inata é a primeira linha de defesa, a qual desempenha papel fundamental na inibição da disseminação patogênica. Ela

é baseada no reconhecimento de padrões moleculares gerais. Esses padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs) são detectados por receptores de reconhecimento de padrões (PRRs), que incluem receptores toll-like endossomais (TLRs), receptor do tipo RIG (RIG -I) e receptores do tipo NOD (NLRs). As interações PAMPs – PRRs desencadeiam a produção de promotores inflamatórios como fator nuclear kappa B (NF- κ B) e o regulador de interferon do tipo 3 (IFN-3) que contribuem para produção e liberação de interferon do tipo 1 (IFN-1) e citocinas pró-inflamatórias. A infecção pelo SARS-CoV-2 leva a uma baixa produção de interferons (IFNs) do tipo 1 e tipo 3 (relacionados a inibição da replicação viral) e elevada produção de quimiocinas. Durante o curso da doença o vírus se replica sem provocar a produção de IFNs, devido possuir diversas proteínas em sua estrutura que realizam papel antagônico à produção e ativação de IFN, culminando em diversas alterações no sistema imunológico, conforme demonstrado na figura 2 (KHOSROSHAHI, 2021).

Figura 2 – Immunopatologia da COVID-19



A linfopenia é frequente na infecção por SARS-CoV-2 e acomete todos os tipos de linfócitos, sendo mais acentuada de acordo com a severidade da doença (A); a ativação de células T é dada pelo aumento da expressão de receptores de superfície vírus específico, induzindo liberação de IL-2, TNF- α e IFN- γ (B); linfócitos T e células NK apresentam fenótipo de exaustão celular (aumento de proteína de morte celular programada – PD1, domínio de imunoglobulina de células T e domínio de mucina 3 - TIM3 e receptor inibitório de NK - NKG2A) (C); também há desbalanço nos níveis neutrófilos, eosinófilos, basófilos e monócitos (D); aumento de citocinas e quimiocinas, em especial IL-1 β , IL-6 e IL-10 que caracterizam a tempestade de citocinas (E); culminando na produção de anticorpos totais e da classe IgG (F).

Fonte: YANG, Li et al. COVID-19: immunopathogenesis and Immunotherapeutics. Signal transduction and targeted therapy, v. 5, n. 1, p. 1-8, 2020.

1.3. Estado de Hipercitocinemia (Tempestade de citocinas)

Nos casos graves de COVID-19 a resposta inflamatória desencadeada pela infecção estimula a produção exacerbada de citocinas inflamatórias, induzindo uma hiperinflamação sistêmica intensa (a denominada “tempestade de citocinas”). Esta desregulação imune é responsável pelo intenso dano tecidual e celular, pela inflamação pulmonar e sistêmica, levando a quadros de pneumonia viral letal, sepse viral e síndrome respiratória aguda severa. Além de contribuir para incidência de prováveis complicações hepáticas, cardiovasculares e neurais (KIM, 2021).

Observando a evolução clínica da COVID-19 a literatura reporta aumento nas concentrações de IL-1 β , CXCL8 (IL-8), IL-10, CCL2 (MPC-1), IFN- γ , CXCL10 (IP-10) e TNF- α nos pacientes com quadro moderado, enquanto IL-2, IL-10, IP-10, MPC-1 (CCL2) e TNF- α apresentaram-se mais acentuadas nos indivíduos com quadros mais graves, encaminhados a unidade de tratamento intensivo (UTI), podendo indicar biomarcadores de valor preditivo para o agravo da doença (HUANG, 2020).

Alguns estudos reportam aumento dos níveis de RANTES em pacientes com infecção leve, permanecendo elevada após a recuperação, indicando possível associação com a proteção viral promovida por esta quimiocina, sendo ela responsável pela migração e direcionamento de células T no processo da infecção viral aguda, podendo indicar um possível preditor de melhor prognóstico (HERR, 2021).

Zhao e colaboradores reportaram que durante as primeiras semanas de infecção grave ocorre elevação de IL-10 e IL-1RA (antagonista natural de receptor das interleucinas IL-1 α e IL-1 β), as quais possuem padrão de indução anti-inflamatório, permanecendo elevadas até cerca da quarta semana de infecção, enquanto as citocinas pró-inflamatórias IL-1 β , IL-6, IL-17, IL-12, IFN- γ e IL-27 aumentam no estágio avançado da infecção, aproximadamente após a quarta semana. Esta correlação negativa entre citocinas anti e pró-inflamatórias, favorece a piora do quadro (ZHAO, 2020).

1.4. Uso do Plasma Convalescente na COVID-19

A fim de mitigar a ação da tempestade de citocinas e os demais efeitos sob o organismo, alternativas de tratamento têm sido buscadas. Dentre elas, a utilização do plasma convalescente (PC), o qual têm histórico de eficácia no tratamento e na profilaxia pós-exposição em infecções respiratórias anteriores à COVID-19.

Os primeiros relatos da utilização da imunização passiva na prevenção e tratamento de doenças infecciosas humanas datam de 1890. O plasma imune obtido de pessoas curadas ou recuperadas, o chamado plasma convalescente (PC), foi usado durante surtos de várias doenças infecciosas, considerando que nas respectivas épocas não haviam outras alternativas terapêuticas e/ou específicas para as patologias. Dentre elas podemos citar: gripe espanhola, sarampo, caxumba, SARS, MERS, febre hemorrágica Argentina, ebola e H1N1 (SANTOS E LIMA, 2020; ENRIA, 2008; WHO, 2014; CHENG 2004; OPAS, 2020).

A transfusão de PC recebeu atenção especial devido ao surgimento da COVID-19 (SARS-CoV-2) (CASADEVALL 2020; CABRERA, 2020). O PC trata-se do plasma de pessoas acometidas previamente pelo patógeno ou derivados, sendo por infecção prévia ou vacinação, o qual possui componentes como anticorpos neutralizantes (NAbs), fatores de coagulação, anticorpos naturais, defensinas (peptídeos antimicrobianos – AMPs), pentraxinas (proteínas de fase aguda envolvidas na regulação da inflamação), exossomos e micro RNA (miRNA) relacionados na ativação e produção de citocinas anti-inflamatórias (MUNOZ, 2005; ROJAS, 2020; ASKENASE, 2020).

A utilização do PC é realizada através da transfusão, denominada como terapia de plasma convalescente (TPC), coletado de forma segura por aférese. A finalidade é fornecer uma imunização passiva aos indivíduos infectados, tendo como principal objetivo neutralizar o patógeno e prover benefícios com a imunomodulação, amenizando efeitos da resposta inflamatória grave (ROJAS, 2020; DUAN, 2020).

No estudo realizado por Bandopadhyay e colaboradores observou-se a ação anti-inflamatória do PC não está somente relacionada com a presença de níveis elevados de NAbs, mas sim, com a sinergia destes anticorpos funcionais com demais fatores presentes no PC. Indivíduos com COVID-19 grave e síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) tratados com TPC tiveram redução significativa dos níveis

plasmáticos de IP-10, M-CSF e IL-6, em relação aos tratados com o procedimento padrão. Considerando a forte associação estas citocinas com a presença de SDRA, estes dados corroboram na demonstração da eficiência da TPC na COVID (BANDOPADHYAY, 2020).

Tem sido demonstrado que os níveis de citocinas/quimiocinas no plasma de doadores convalescentes (IFN- γ , IL-10, IL-15, IL-21 e MCP-1) encontram-se mais elevados do que em doadores não expostos ao vírus (grupo controle). Desta forma, a avaliação do impacto destes componentes na evolução da doença se faz necessária, visto que os efeitos da imunomodulação induzida por PC podem favorecer a ação pró ou anti-inflamatória (BONNY, 2020).

A utilização do PC é regulamentada pelos órgãos governamentais como Ministério da Saúde (MS), *Food and Drugs Administration* (FDA), Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS), WHO e outras, que forneceram orientações sobre o emprego do PC no decorrer da pandemia, baseando-se em resultados obtidos em estudos clínicos de TPC em outras doenças infecciosas.

Inicialmente no Brasil, baseando-se nas normativas gerais das demais organizações regulatórias, tinha-se como prerrogativa a permissão de coleta e aplicação de PC dos indivíduos convalescentes não imunizados, contraindicando a doação de indivíduos vacinados, devido à falta de dados, naquele momento, referentes à eficácia e segurança da imunidade fornecida pelas vacinas (BRASIL, 2021b). Posteriormente, com o surgimento de resultados promissores e comprobatórios do perfil imunológico dos indivíduos vacinados e eficácia das vacinas disponíveis, foi regulamentado o uso de PC de indivíduos vacinados (BRASIL, 2021a). No entanto, a nota técnica Nº 33/2021 destaca que, no presente momento, doadores vacinados contra a COVID-19 que nunca foram infectados pelo vírus SARS-CoV-2 não atendem a definição de doadores de plasma convalescente, sendo imprescindível que o doador tenha tido a doença, comprovada por exames laboratoriais.

O emprego de TPC é autorizado apenas como protocolos de ensaio clínico ou uso experimental, devendo ser consideradas as orientações da agência nacional de vigilância sanitária (ANVISA): que os ensaios clínicos sejam controlados, seja realizado monitoramento de eventos adversos, que o projeto tenha aprovação ética e no desenvolvimento haja adoção de boas práticas de nos serviços de saúde, ficando a critério do médico o momento ideal da indicação do PC (BRASIL, 2020).

Quanto ao momento estimado para a aplicação da TPC, não há um consenso na literatura, demonstrando variabilidade dos resultados quanto ao momento e número de administrações do PC, variando segundo o estado clínico do paciente, porém é mais indicado o uso precoce (YE, 2020; MAIR-JENKINS, 2015; VAN DEN BERG, 2022). Os estudos realizados até o momento evidenciam a necessidade de melhor compreender os componentes do PC e suas correlações, de maneira a elucidar sua ação na TPC.

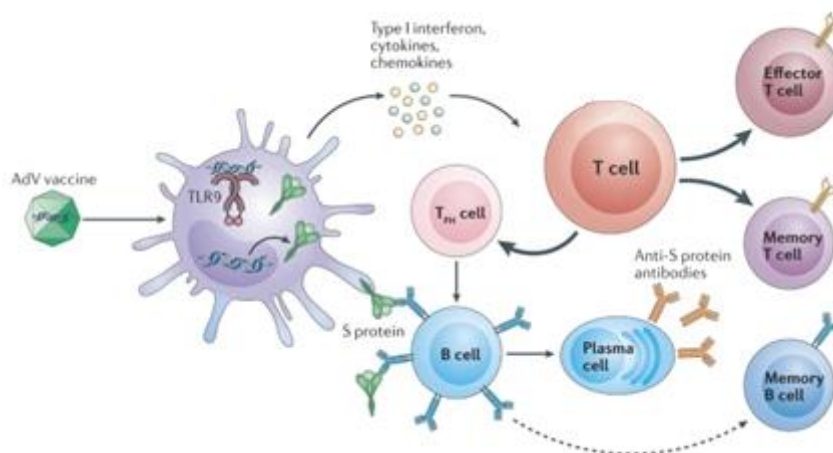
1.5. Imunização

Com o decorrer da pandemia houve a necessidade de desenvolver formas de combate ao vírus já disseminado, devido sua alta transmissibilidade e taxa de mortalidade, considerando a baixa disponibilidade de tratamentos específicos, eficazes que influenciassem diretamente o processo infeccioso. Deste modo, impulsionou-se o desenvolvimento de vacinas contra a COVID-19 por diversos laboratórios produtores de imunizantes no mundo, os quais possuem *status* de aprovação para uso emergencial em decorrência da pandemia mundial (FILHO, 2022).

Os imunizantes têm por objetivo estimular a resposta imune humoral e adaptativa, levando a indução de concentrações suficientes de anticorpos neutralizantes para prevenir a infecção e de número suficiente de linfócitos T de memória para evitar a replicação viral nos pulmões, prevenindo assim formas graves e óbitos. Atualmente no Brasil estão disponíveis alguns imunizantes, dentre eles a ChAdOx nCoV-19, produzida pela universidade de Oxford juntamente a farmacêutica AstraZeneca, que no território nacional faz parceria de produção com o instituto FioCruz. É uma vacina de vetor de adenovírus de chimpanzé deficiente para replicação que expressa a sequência completa do gene da glicoproteína da espícula (*Spike*) do SARS CoV-2, conforme exemplificado na Figura 3 (TEIJARO, 2021; BULA ASTRAZENECA).

Figura 3 – Mecanismos de ativação imunológica de vacinas baseadas em adenovírus para COVID-

19



Fonte: Adaptado de: Teijaro JR, Farber DL. COVID-19 vaccines: modes of immune activation and future challenges. *Nature Reviews Immunology*. 2021 Mar 5; 21(4).

Em 17 de setembro de 2021 foi aprovado no Brasil a utilização do medicamento baricitinibe para o tratamento de pacientes internados com COVID-19, inserindo-o as medicações disponíveis no Sistema único de Saúde (SUS) através da portaria SCTIE/MS N°34/2022, de 31 de março de 2022. Este primeiro tratamento específico está indicado exclusivamente para adultos que necessitem de oxigenação por máscara facial, cateter nasal, com alto fluxo de oxigênio ou ventilação não invasiva. Este medicamento é um inibidor seletivo das enzimas Janus quinase (JAK) 1 e 2, as quais possuem vias de ação associadas a inflamação e resposta imunológica, deste modo, o baricitinibe modula a sinalização destas vias que levam a hiperinflamação sistêmica, bem como é capaz de inibir a internalização viral por ação indireta na ACE2 (BRASIL, 2022; BRASIL, 2021; ASSADIAS, 2021).

Diante do exposto, considerando a gravidade da COVID-19, especialmente em indivíduos não imunizados e/ou imunocomprometidos, além da restrita disponibilidade de tratamento, torna-se evidente a necessidade de busca ativa de terapias alternativas e eficazes para minimizar este problema e a TPC pode trazer benefícios a estes pacientes. Deste modo, faz-se relevante a caracterização do plasma de indivíduos que não tiveram a doença e foram vacinados, bem como dos indivíduos que tiveram a infecção pelo SARS-CoV-2 após a vacinação, de modo a avaliar o potencial

5. CONCLUSÃO

- De modo a compreender as variações das características do plasma convalescente foram avaliados três grupos: indivíduos vacinados (Astrazeneca) *naïve* para COVID-19; recuperados da COVID-19 (não vacinados) e recuperados da COVID-19 posterior à vacinação.
- Foram quantificadas as quimiocinas plasmáticas (IP-10, MIG, RANTES, MCP-1 e IL-8) evidenciando elevação nas concentrações de IP-10 e IL-8 em G2 (convalescentes não vacinados) quando comparado aos demais grupos.
- Observou-se que G3 e G1 apresentaram concentrações mais elevadas dos anticorpos anti-Spike S1 e anti-RBD, enquanto G2 apresentou maiores concentrações de anti-nucleopósídeo.
- Verificou-se que o grupo G3 seguido de G2 apresentaram maiores percentuais de neutralização na análise intergrupos.
- Das variáveis analisadas, constatou-se associação biologicamente relevante entre IP-10/MIG e IL-8/anti-nucleocapsídeo (correlações proporcionais fortes) em G2, bem como IP-10/MIG (proporcional moderada), IP-10/neutralização e MIG/neutralização (inversamente proporcional moderada), IL-8/CT carga viral (inversamente proporcional moderada).

6. REFERÊNCIAS

Assadiasl S, Fatahi Y, Mosharmovahed B, Mohebbi B, Nicknam MH. Baricitinib: from rheumatoid arthritis to COVID-19. J Clin Pharmacol [Internet]. 2021 [citado 24 Mar 2022];61(10):10.1002/jcph.1874. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8250677/#:~:text=Baricitinib%20was%20approved%20in%202018%20by%20the%20US>

Askenase PW. COVID-19 therapy with mesenchymal stromal cells (MSC) and convalescent plasma must consider exosome involvement: do the exosomes in convalescent plasma antagonize the weak immune antibodies? J Extracell Vesicles. 2020;10(1):e12004.

Bandopadhyay P, D'Rozario R, Lahiri A, Sarif J, Ray Y, Paul SR, et al. Nature and dimensions of systemic hyperinflammation and its attenuation by convalescent plasma in severe COVID-19. J Infect Dis. 2021;224(4):565-74.

Batra M, Tian R, Zhang C, Clarence E, Sacher CS, Miranda JN, et al. Role of IgG against N-protein of SARS-CoV2 in COVID19 clinical outcomes. Sci Rep. 2021;11(1):3455.

Bonny TS, Patel EU, Zhu X, Bloch EM, Grabowski MK, Abraham AG, et al. Cytokine and chemokine levels in coronavirus disease 2019 convalescent plasma. Open Forum Infect Dis. 2020;8(2):ofaa574.

Bourouiba L. Turbulent gas clouds and respiratory pathogen emissions. JAMA. 2020;323(18):1837-8.

Brasil. Agência Nacional de Vigilância em Saúde. Nota Técnica nº 19, de 3 de Abril de 2020 [Internet]. Brasília: Anvisa; 2020 [citado 24 Mar 2022]. Disponível em: <https://acreditacao.abhh.com.br/adm/doc/48b07973e8cb97e00aa392203e27620.pdf>

Brasil. Ministério da Saúde. Aspectos Hemoterápicos Relacionados a TRALI (lesão Pulmonar Aguda Relacionada à Transfusão) medidas para redução do risco Brasília - DF. 2010 [Internet]. 2010. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/aspectos_hemotrapicos_relacionados_trali.pdf

Brasil. Ministério da Saúde. Nota Técnica nº 12, de 3 de Fevereiro de 2021. Orientação sobre inaptidão temporária para doação de sangue de candidatos que foram submetidos a vacinação contra a Covid-19 e outras recomendações [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2021a [citado 24 Mar 2022]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/sangue-tecidos-celulas-e-orgaos/notas-tecnicas/nota-tecnica-12-2021-gtsc#:~:text=Trata%2Dse%20de%20Nota%20T%C3%A9cnica,vacinas%20contra%20a%20Covid%2D19>

Brasil. Ministério da Saúde. Nota Técnica nº 33, de 22 de Abril de 2021. Atualização das recomendações sobre o uso de plasma de doador convalescente para o tratamento da Covid-19 e a doação deste tipo de plasma por indivíduos vacinados contra a Covid-19 [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2021b [citado 24 Mar 2022]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/sangue-tecidos-celulas-e-orgaos/notas-tecnicas/nota-tecnica-33-2021-gtsc#:~:text=Relat%C3%B3rio&text=p%C3%BAblica%20no%20Brasil,-,A%20NOTA%20T%C3%89CNICA%20N%C2%BA%2019%2F2020%2FSEI%2FGSTCO%2F,para%20combater%20a%20Covid%2D19>

Brasil. Ministério da Saúde. COVID-19, painel coronavírus [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2021c [citado 24 Mar 2022]. Disponível em: <https://covid.saude.gov.br/>

Brasil. Resolução RE nº 3.584, de 17 de Setembro de 2021. Diário Oficial da União [Internet]. 17 Set 2021d [citado 24 Mar 2022]; Sec. 1-extra B, p. 3. Disponível em: <https://www.in.gov.br/web/dou/-/resolucao-re-n-3.584-de-17-de-setembro-de-2021-345761410>

Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Vacina covid-19 (recombinante), profissional da saúde, versão 009 [Internet]. Brasília: Anvisa; 2021e [citado 10 Jun 2021]. Disponível em: [https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=VACINA%20COVID19%20\(RECOMBINANTE\)](https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=VACINA%20COVID19%20(RECOMBINANTE))

Brasil. Portaria SCTIE/MS nº 34, de 31 de Março de 2022. Torna pública a decisão de incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o baricitinibe para tratamento de pacientes adultos com Covid-19 hospitalizados que necessitam de oxigênio por máscara ou cateter nasal, ou que necessitam de alto fluxo de oxigênio ou ventilação não invasiva. Diário Oficial da União [Internet]. 1 Abr 2022 [citado 24 Mar 2022]; Sec. 1, p. 331. Disponível em: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/portaria-sctie/ms-n-34-de-31-de-marco-de-2022-390313174>

Cabrera JMA, Universidad del Rosario, CES University, Instituto Distrital de Ciencia Biotecnologia e Innovacion en salud, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Convalescent plasma for patients with COVID-19: a pilot study [Internet]. Clinicaltrials.gov. 2020 [citado 24 Mar 2022]:NCT04332380. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04332380?recrs=b&cond=COVID-19&draw=11&rank=99>

Casadevall A, Pirofski L. The convalescent sera option for containing COVID-19. J Clin Invest [Internet]. 2020 [citado 24 Mar 2022];130(4):1545-8. Disponível em: <https://www.jci.org/articles/view/138003>

Chen X, Pan Z, Yue S, Yu F, Zhang J, Yang Y, et al. Disease severity dictates SARS-CoV-2-specific neutralizing antibody responses in COVID-19. Signal Transduct Target Ther. 2020;5(1):180.

Cheng Y, Wong R, Soo YOY, Wong WS, Lee CK, Ng MHL, et al. Use of convalescent plasma therapy in SARS patients in Hong Kong. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2004;24(1):44-6.

Chi Y, Ge Y, Wu B, Zhang W, Wu T, Wen T, et al. Serum cytokine and chemokine profile in relation to the severity of coronavirus disease 2019 in China. *J Infect Dis* [Internet]. 2020 [citado 23 Out 2021];222(5):746-54. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7337752/>

Clark NM, Janaka SK, Hartman W, Stramer S, Goodhue E, Weiss J, et al. Anti-SARS-CoV-2 IgG and IgA antibodies in COVID-19 convalescent plasma do not facilitate antibody-dependent enhance of viral infection. *bioRxiv* [Internet]. 2021 [citado 23 Out 2021]:2021.09.14.460394. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34545365/>

Daga Ruiz D, Fonseca San Miguel F, González de Molina FJ, Úbeda-Iglesias A, Navas Pérez A, Jannone Forés R. Plasmapheresis and other extracorporeal filtration techniques in critical patients. *Medicina Intensiva*. 2017 Apr;41(3):174–87.

Dobaño C, Santano R, Jiménez A, Vidal M, Chi J, Rodrigo Melero N, et al. Immunogenicity and crossreactivity of antibodies to the nucleocapsid protein of SARS-CoV-2: utility and limitations in seroprevalence and immunity studies. *Transl Res*. 2021;232:60-74.

Du L, Yang Y, Zhang X. Neutralizing antibodies for the prevention and treatment of COVID-19. *Cell Mol Immunol*. 2021;18(10):2293-306.

Duan K, Liu B, Li C, Zhang H, Yu T, Qu J, et al. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *Proc Natl Acad Sci USA* [Internet]. 2020 [citado 23 Out 2021];117(17):9491-6. Disponível em: <https://www.pnas.org/content/early/2020/04/02/2004168117>

Enria DA, Briggiler AM, Sánchez Z. Treatment of Argentine hemorrhagic fever. *Antiviral Res* [Internet]. 2008 [citado 5 Abr 2021];78(1):132-9. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18054395/>

Fabron Junior A, Lopes LB, Bordin JO. Lesão pulmonar aguda associada à transfusão. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2007 Apr;33(2):206–12.

Granados AL, Rojas CA, Rojas SR. Lesión pulmonar aguda post transfusional: reporte de caso y revisión de bibliografía. *Rev Clin Esc Med*. 2018;8(4):1-6.

Grandjean L, Saso A, Torres A, Lam T, Hatcher J, Thistlethwayte R, et al. Humoral response dynamics following infection with SARS-CoV-2. *MedRxiv*. 2020.

Haroun RA-H, Osman WH, Eessa AM. Interferon- γ -induced protein 10 (IP-10) and serum amyloid A (SAA) are excellent biomarkers for the prediction of COVID-19 progression and severity. *Life Sci*. 2021;269(262):119019.

Herr C, Mang S, Mozafari B, Guenther K, Speer T, Seibert M, et al. Distinct patterns of blood cytokines beyond a cytokine storm predict mortality in COVID-19. *J Inflamm Res*. 2021;14:4651-67.

Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506.

Jan H, Faisal S, Khan A, Khan S, Usman H, Liaqat R, et al. COVID-19: review of epidemiology and potential treatments against 2019 novel coronavirus. *Discoveries*. 2020;8(2):e108.

Junqueira C, Crespo Â, Ranjbar S, de Lacerda LB, Lewandrowski M, Ingber J, et al. Fc γ R-mediated SARS-CoV-2 infection of monocytes activates inflammation. *Nature* [Internet]. 2022 Apr 6 [cited 2022 Apr 6];1–13. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41586-022-04702-4>

Khalil BA, Elemam NM, Maghazachi AA. Chemokines and chemokine receptors during COVID-19 infection. *Comput Struct Biotechnol J*. 2021;19:976-88.

Khan S, Nakajima R, Jain A, Assis RR, Jasinskas A, Obiero JM, et al. Analysis of serologic cross-reactivity between common human coronaviruses and SARS-CoV-2 using coronavirus antigen microarray. *BioRxiv*. 2020.

Khosroshahi LM, Rokni M, Mokhtari T, Noorbakhsh F. Immunology, immunopathogenesis and immunotherapeutics of COVID-19; an overview. *Int Immunopharmacol* [Internet]. 2021 [citado 22 Jul 2021];93:107364. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33486333/>

Kim JS, Lee JY, Yang JW, Lee KH, Effenberger M, Szpir W, et al. Immunopathogenesis and treatment of cytokine storm in COVID-19. *Theranostics*. 2021;11(1):316-29.

Krüttgen A, Cornelissen CG, Dreher M, Hornef MW, Imöhl M, Kleines M. Comparison of the SARS-CoV-2 Rapid antigen test to the real star Sars-CoV-2 RT PCR kit. *Journal of Virological Methods*. 2021 Feb;288:114024

Lev S, Gottesman T, Sahaf Levin G, Lederfein D, Berkov E, Diker D, et al. Observational cohort study of IP-10's potential as a biomarker to aid in inflammation regulation within a clinical decision support protocol for patients with severe COVID-19. *PLoS One*. 2021;16(1):e0245296.

Lima LNGC, Sousa MS, Lima KVB. As descobertas genômicas do SARS-CoV-2 e suas implicações na pandemia de COVID-19. *J Health Biol Sci*. 2020;8(1):1.

Liu M, Guo S, Hibbert JM, Jain V, Singh N, Wilson NO, et al. CXCL10/IP-10 in infectious diseases pathogenesis and potential therapeutic implications. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2011;22(3):121-30.

Lo Sasso B, Giglio RV, Vidali M, Scazzone C, Bivona G, Gambino CM, et al. Evaluation of Anti-SARS-Cov-2 S-RBD IgG Antibodies after COVID-19 mRNA BNT162b2 Vaccine. *Diagnostics*. 2021;11(7):1135.

Lu Q, Zhu Z, Tan C, Zhou H, Hu Y, Shen G, et al. Changes of serum IL-10, IL-1 β , IL-6, MCP-1, TNF- α , IP-10 and IL-4 in COVID-19 patients. *Int J Clin Pract*. 2021;75(9):e14462.

Lucas C, Klein J, Sundaram ME, Liu F, Wong P, Silva J, et al. Delayed production of neutralizing antibodies correlates with fatal COVID-19. *Nat Med*. 2021;27(7):1309.

Lupieri A, Smirnova NF, Solinhac R, Malet N, Benamar M, Saoudi A, et al. Smooth muscle cells-derived CXCL10 prevents endothelial healing through PI3Ky-Dependent T cells response. *Cardiovasc Res*. 2019;116(2):438-49.

Ma A, Zhang L, Ye X, Chen J, Yu J, Zhuang L, et al. High levels of circulating IL-8 and soluble IL-2R are associated with prolonged illness in patients with severe COVID-19. *Front Immunol*. 2021;12:626235.

Mair-Jenkins J, Saavedra-Campos M, Baillie JK, Cleary P, Khaw F-M, Lim WS, et al. The effectiveness of convalescent plasma and hyperimmune immunoglobulin for the treatment of severe acute respiratory infections of viral etiology: a systematic review and exploratory meta-analysis. *J Infect Dis*. 2014;211(1):80-90.

Martinez-Rojas MA, Vega-Vega O, Bobadilla NA. Is the kidney a target of SARS-CoV-2? *Am J Physiol Renal Physiol*. 2020;318(6):F1454-62.

Miot HA. Análise de correlação em estudos clínicos e experimentais. *J Vasc Bras* [Internet]. 2018 [citado 22 Jul 2021];17(4):275-9. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jvb/a/YwjG3GsXpBFRZLQhFQG45Rb/?format=pdf&lang=pt>

Mukaka MM. Statistics corner: a guide to appropriate use of correlation coefficient in medical research. *Malawi Med J*. 2012;24(3):69-71.

Munoz LE, Gaip US, Franz S, Sheriff A, Voll RE, Kalden JR, et al. SLE--a disease of clearance deficiency? *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44(9):1101-7.

Nakanishi T, Suzuki N, Kuragano T, Nagasawa Y, Hasuike Y. Current topics in therapeutic plasmapheresis. *Clinical and Experimental Nephrology*. 2013 Jul 26;18(1):41-9.

Organización Panamericana de la Salud. Consideraciones regulatorias sobre la autorización del uso de plasma de convalecientes (PC) para atender la emergencia de COVID-19, 22 de abril de 2020 [Internet]. Washington: OPAS; 2020 [citado 22 Jul 2021].

Disponível em: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/52024/HSSMTC_OVID19200005_eng.pdf?sequence=5&isAllowed=y

Ou X, Liu Y, Lei X, Li P, Mi D, Ren L, et al. Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV. *Nat Commun.* 2020;11(1):1620.

Palomino DCT, Marti LC. Chemokines and immunity. *Einstein (São Paulo).* 2015;13(3):469-73.

Pasquereau S, Nehme Z, Haidar Ahmad S, Daouad F, Van Assche J, Wallet C, et al. Resveratrol inhibits HCoV-229E and SARS-CoV-2 coronavirus replication in vitro. *Viruses.* 2021;13(2):354.

Pereira A, Cruz KAT, Lima PS. Principais aspectos do novo coronavírus Sars-Cov-2: uma ampla revisão. *Arq Mudi* [Internet]. 2021 [citado 10 Jun 2021];25(1):73-90. Disponível em: <https://periodicos.uem.br/ojs/index.php/ArqMudi/article/view/55455>

Rojas M, Rodríguez Y, Monsalve DM, Acosta-Ampudia Y, Camacho B, Gallo JE, et al. Convalescent plasma in Covid-19: possible mechanisms of action. *Autoimmun Rev.* 2020;19(7):102554.

Santos ES, Lima FLO. Uso do plasma convalescente como método de tratamento da doença do coronavírus 2019 (covid-19). *Hematol Transfus Cell Ther.* 2020;42:566.

Su S, Wong G, Shi W, Liu J, Lai ACK, Zhou J, et al. Epidemiology, genetic recombination, and pathogenesis of coronaviruses. *Trends Microbiol.* 2016;24(6):490-502.

Taffarel P, Meregalli C, Jorro Barón F, Debaisi G, Lucca A. Lesión pulmonar aguda secundaria a transfusión (TRALI): reporte de un caso y revisión de la bibliografía. *Rev*

Arg de Ter Int. [Internet]. 2015; 33(1). Disponível em: <https://revista.sati.org.ar/index.php/MI/article/view/424>

Teijaro JR, Farber DL. COVID-19 vaccines: modes of immune activation and future challenges. *Nat Rev Immunol*. 2021;21(4):195-7.

Vilela Filho AS, Bianchetti BM, Peixer CM, Córdón MS, Rocha MOF, Vasconcelos VCR. Covid-19 vaccines: a literature review. *Braz J Dev* [Internet]. 2022 [citado 25 Jan 2022];8(1):1880-901. Disponível em: <https://www.brazilianjournals.com/index.php/BRJD/article/view/42433/pdf>

van den Berg K, Glatt TN, Vermeulen M, Little F, Swanevelder R, Barrett C, et al. Convalescent plasma in the treatment of moderate to severe COVID-19 pneumonia: a randomized controlled trial (PROTECT-Patient Trial). *Sci Rep*. 2022;12(1):2552.

Walls AC, Park Y-J, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veesler D. Structure, function, and antigenicity of the sars-cov-2 spike glycoprotein. *Cell*. 2020;181(2):281-92.

Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. *JAMA* [Internet]. 2020 [citado 10 Jun 2021];324(8):782-93. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2768391>

Winters JL. Plasma exchange: concepts, mechanisms, and an overview of the American Society for Apheresis guidelines. *Hematology*. 2012 Dec 8;2012(1):7–12.

World Health Organization. WHO-convened global study of origins of SARS-CoV-2: China Part [Internet]. Geneva: WHO; 2021 [citado 10 Jun 2021]. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/who-convened-global-study-of-origins-of-sars-cov-2-china-part>

World Health Organization. Interim guidance for national health authorities and blood transfusion services [Internet]. Geneva: WHO; 2014 [citado 10 Jun 2021]. Disponible en:

https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/135591/WHO_HIS_SDS_2014.8_en_g.pdf?sequence=1&isAllowed=y

World Health Organization. Use of convalescent whole blood or plasma collected from patients recovered from ebola virus disease for transfusion, as an empirical treatment during outbreaks interim guidance for national health authorities and blood transfusion services [Internet]. Geneva: WHO; 2014 [citado 10 Jun 2021]. Disponible en:

https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/135591/WHO_HIS_SDS_2014.8_en_g.pdf?sequence=1&isAllowed=y

World Health Organization. WHO coronavirus disease (COVID-19) dashboard [Internet]. Geneva: WHO; 2021 [citado 10 Jun 2021]. Disponible en:

<https://covid19.who.int/table>

Xu Z-S, Shu T, Kang L, Wu D, Zhou X, Liao B-W, et al. Temporal profiling of plasma cytokines, chemokines and growth factors from mild, severe and fatal COVID-19 patients. Signal Transduct Target Ther [Internet]. 2020 [citado 11 Mar 2022];5(1):1-3.

Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41392-020-0211-1>

Yang L, Liu S, Liu J, Zhang Z, Wan X, Huang B, et al. COVID-19: immunopathogenesis and immunotherapeutics. Signal Transduct Targeted Ther [Internet]. 2020 [citado 23 Nov 2020];5(1):1-8. Disponible en:

<https://www.nature.com/articles/s41392-020-00243-2>

Ye M, Fu D, Ren Y, Wang F, Wang D, Zhang F, et al. Treatment with convalescent plasma for COVID-19 patients in Wuhan, China. J Med Virol. 2020;92(10):1890-1.

Zhang Z, Ai G, Chen L, Liu S, Gong C, Zhu X, et al. Associations of immunological features with COVID-19 severity: a systematic review and meta-analysis. BMC Infect Dis. 2021;21(1):738.

Zhao Y, Qin L, Zhang P, Li K, Liang L, Sun J, et al. Longitudinal COVID-19 profiling associates IL-1RA and IL-10 with disease severity and RANTES with mild disease. *JCI Insight*. 2020;5(13):e139834.