

Susceptibilidade Genética e Fatores Infeciosos no desenvolvimento de doenças autoimunes: O papel do SARS-CoV-2

Genetic Susceptibility and Infectious Triggers in autoimmune diseases: The role of SARS-CoV-2

Susceptibilidad Genética y Factores Infecciosos en el desarrollo de enfermedades autoinmunes: El papel del SARS-CoV-2

Recebido: 13/08/2025 | Revisado: 26/08/2025 | Aceitado: 27/08/2025 | Publicado: 29/08/2025

Isabela Santos Cisterna

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-6171-2217>

Centro Universitário de Goiatuba, Brasil

E-mail: isabelacisterna@gmail.com

Lyon Alves Balduino

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-0778-3166>

Centro Universitário de Goiatuba, Brasil

E-mail: lyonbalduino@gmail.com

Lucilla Ribeiro Ávila

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7634-2371>

Centro Universitário de Goiatuba, Brasil

E-mail: lucilla.avila@gmail.com

João Gabriel Moreira Arantes

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-1835-2708>

Centro Universitário de Goiatuba, Brasil

E-mail: joao6384888@hotmail.com

Brenda Carneiro de Moura

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-8877-6169>

Centro Universitário de Goiatuba, Brasil

E-mail: brendacmm@outlook.com

Bárbara Rodrigues Garcia

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8327-3850>

Centro Universitário de Goiatuba, Brasil

E-mail: babigarciapnn@gmail.com

Resumo

O sistema imunológico atua por meio de múltiplos mecanismos, não apenas na proteção contra agentes estranhos, mas também no combate a neoplasias e na rejeição de enxertos. Além disso, possui mecanismos seletivos de autotolerância para evitar ataques aos antígenos próprios do organismo. A desregulação desses mecanismos, que pode ser causada por alterações no material genético e/ou pela atuação de agentes infecciosos, culmina no desenvolvimento de doenças autoimunes (DA). Defeitos genéticos, como alterações nos genes responsáveis pelo complexo principal de histocompatibilidade (MHC) e polimorfismos, podem contribuir para a etiologia dessas doenças. Além disso, bactérias e vírus, por exemplo, podem influenciar a fisiopatologia dessas doenças por meio da indução de uma inflamação intensa que, consequentemente, leva à lesão endotelial ou estimula a expressão de autoanticorpos, como ocorre, por exemplo, durante a infecção pelo SARS-CoV-2. Especificamente, o vírus causador da Covid-19 pode agravar o prognóstico de pacientes com doenças autoimunes preexistentes e contribuir para sua cronificação. Nesse contexto, o objetivo deste trabalho é elaborar uma revisão sistemática da literatura sobre os fatores genéticos e o papel das infecções no desenvolvimento de doenças autoimunes.

Palavras-chave: Doenças autoimunes; Fatores genéticos; Infecções; SARS-CoV-2.

Abstract

The immune system operates through multiple mechanisms, not only to protect against foreign agents but also to combat neoplasms and graft rejection. Additionally, it employs selective self-tolerance mechanisms to prevent attacks on the body's own antigens. Dysregulation of these mechanisms, which can result from genetic alterations and/or the activity of infection-causing agents, culminates in the development of autoimmune diseases (AD). Genetic defects, such as changes in the genes responsible for the major histocompatibility complex (MHC) and polymorphisms, may contribute to the etiology of these diseases. Furthermore, bacteria and viruses can influence the pathophysiology of these diseases by inducing intense inflammation that leads to endothelial damage or stimulates the expression of

autoantibodies, as observed during SARS-CoV-2 infection. Specifically, the virus responsible for Covid-19 may exacerbate the prognosis of patients with pre-existing autoimmune diseases and contribute to their chronicity. In this context, the aim of this study is to conduct a systematic literature review on genetic factors and the role of infections in the development of autoimmune diseases.

Keywords: Autoimmune diseases; Genetic factors; Infections; SARS-CoV-2.

Resumen

El sistema inmunológico actúa a través de múltiples mecanismos, no solo protegiendo contra agentes extraños, sino también combatiendo neoplasias y rechazando injertos. Además, cuenta con mecanismos selectivos de autotolerancia para evitar ataques a los antígenos propios del organismo. La desregulación de estos mecanismos, que puede ser causada por alteraciones genéticas y/o la acción de agentes infecciosos, culmina en el desarrollo de enfermedades autoinmunes (EA). Defectos genéticos, como cambios en los genes responsables del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) y polimorfismos, pueden contribuir a la etiología de estas enfermedades. Asimismo, bacterias y virus pueden influir en la fisiopatología de estas enfermedades al inducir una inflamación intensa que lleva a lesiones endoteliales o estimula la expresión de autoanticuerpos, como ocurre durante la infección por SARS-CoV-2. En el caso específico del virus causante de la Covid-19, este puede agravar el pronóstico de pacientes con enfermedades autoinmunes preexistentes y contribuir a su cronificación. En este contexto, el objetivo del presente trabajo es realizar una revisión sistemática de la literatura sobre los factores genéticos y el papel de las infecciones en el desarrollo de enfermedades autoinmunes.

Palabras clave: Enfermedades autoinmunes; Factores genéticos; Infecciones; SARS-CoV-2.

1. Introdução

As doenças autoimunes consistem em um grupo de enfermidades multifatoriais e complexas que afetam os mecanismos da autotolerância, e que podem lesar estruturas, como células, tecidos e órgãos do indivíduo (Qiancheng et al., 2019). Esses distúrbios imunológicos atingem cerca de 3% de toda a população global e a prevalência é maior entre as mulheres (Costa et al., 2019). A patogênese das doenças autoimunes ainda não foi totalmente elucidada, e mais pesquisas são necessárias para que seja possível aprimorar os tratamentos (Lorenz et al., 2001).

Sabe-se que as células T regulatórias (Tregs) exercem função essencial na preservação da autotolerância imunológica, sendo muito importante para impedir que o sistema imune ataque componentes do nosso próprio organismo. Essas células quando reconhecerem autoantígenos, modulam e limitam respostas inflamatórias, o que evita o acontecimento de lesões teciduais desnecessárias. Uma parte significativa das Tregs é gerada no timo (órgão linfóide central que é responsável pela maturação dos linfócitos) e migra para atuar nas regiões periféricas. Algumas Tregs são induzidas diretamente nos tecidos periféricos em situações onde existe inflamação desempenhando um papel regulador crítico. Algumas alterações na quantidade, função ou estabilidade dessas células comprometem o equilíbrio imunológico, favorecendo a ativação de linfócitos autorreativos e a instalação de processos autoimunes (Kumar et al., 2018).

Alzabin et al. (2012) descreve a imunidade inata como um componente de grande importância na patogênese das doenças autoimunes já que ocorre a ativação desregulada do sistema complemento e também o reconhecimento exacerbado de certos padrões moleculares pelos *toll-like receptors* (TLRs). Também, algumas alterações genéticas podem comprometer a remoção de complexos imunes e das células apoptóticas, prolongando a inflamação e por consequência, favorecendo a quebra da autotolerância. Essa ativação estimula células apresentadoras de antígeno a promover respostas adaptativas contra alvos próprios, envolvendo linfócitos T e B autorreativos. Por conta disso, a imunidade adaptativa aumenta o dano gerado por meio da citotoxicidade mediada por linfócitos TCD8⁺ e da produção de autoanticorpos por plasmócitos, gerando dessa forma uma inflamação e o comprometimento tecidual.

Em relação aos linfócitos TCD8⁺, evidências crescentes demonstram seu importante papel nas doenças autoimunes (Qiancheng et al., 2019). As células B, pertencentes à imunidade humoral, possuem a capacidade de formar estruturas linfóides ectópicas, que se diferenciam em plasmócitos produtores de distintas classes de imunoglobulinas (IgA, IgM, IgG e IgE). Essas

células produzem autoanticorpos em um contexto de ineficiência da autotolerância, favorecendo o desenvolvimento de doenças autoimunes (Lin X et al., 2020).

Sobre a etiologia das doenças autoimunes, algumas delas estão associadas a uma herança monogênica, que consistem em doenças raras, como a síndrome do tipo 1 poliendócrina autoimune (APS1), que afeta múltiplos órgãos endócrinos, e que frequentemente tem seu início na infância ou na adolescência (Bruserud et al., 2016). A maioria das doenças autoimunes, portanto, resulta de uma herança de polimorfismos genéticos múltiplos, os quais contribuem para a suscetibilidade genética. Um dos polimorfismos mais bem estudados ocorrem em genes do complexo principal de histocompatibilidade (MHC), em humanos denominado antígenos de leucócitos humanos (HLA) (Wang et al., 2015). Os HLA, no sistema imune, têm papel fisiológico de apresentação de antígenos para linfócitos T. Na autoimunidade, já foram encontradas diferentes variantes desses genes associadas ao desenvolvimento de doenças autoimunes, como em diabetes tipo 1 autoimune, esclerose múltipla, psoríase e lúpus eritematoso sistêmico (LES) (Sollid, et al., 2014).

Além da suscetibilidade genética, é essencial compreender a atuação das infecções na autoimunidade. Bactérias, fungos e vírus podem induzir distúrbios na autotolerância, desorganizando o sistema imune (Karami Fath, Mohsen, et al., 2021). As infecções são processos naturais e muito comuns na existência humana e podem causar essas alterações por meio de três mecanismos importantes. O primeiro mecanismo é o mimetismo molecular, que é quando os antígenos de patógenos apresentam similaridade estrutural com as proteínas do hospedeiro, e, por conta dessa semelhança, nosso sistema imune começa a produzir respostas que, além de atacar o agente infeccioso, vão começar a agredir tecidos próprios. O segundo mecanismo está relacionado com a exposição de epítomos crípticos, que são regiões antigênicas normalmente “ocultas” ao nosso sistema imune que, no momento de uma infecção, podem expor esses epítomos, permitindo que sejam reconhecidos como alvos e desencadeando respostas autoimunes. O terceiro, conhecido como ativação de espectador, ocorre quando a ativação intensa de células imunes contra o patógeno gera um ambiente inflamatório que também estimula células autorreativas, que antes estavam silenciadas, aumento assim a resposta contra autoantígenos. (Karami Fath, Mohsen, et al., 2021).

Segundo L. Mobasheri et al., 2022 o vírus em questão compartilha dois hexapeptídeos com as proteínas do choque térmico humano, trata-se dos peptídeos KDKKKK e EIP KEE. É importante destacar que essas proteínas se relacionam com algumas desordens imunomediadas, como a Síndrome de Guillan Barret e a Miastenia gravis, o que explicita o mecanismo de mimetismo. A proteína *spike* apresenta epítomos, os hexapeptídeos, semelhantes a antígenos próprios, pelo menos 30 já foram identificados, o que favorece reações cruzadas e a ocorrência de autoanticorpos e, por consequência, fenômenos autoimunes. Um exemplo é a reação cruzada entre alguns peptídeos do vírus e com outros peptídeos, presentes na proteína surfactante pulmonar (Szekanecz, Zoltán, et al., 2022). Ademais, apresenta hotspots similares aos da trombopoietina com propriedades semelhantes de ligação a anticorpos semelhantes, trata-se do motivo TQLPP. Esse mecanismo de mimetismo molecular favorece a ocorrência de trombocitopenia por reação cruzada (Nunez-Castilla, Janelle, et al., 2022).

De forma majoritária, o resultado da resposta imune do nosso organismo é benéfico ao hospedeiro, com a eliminação do patógeno, entretanto, em alguns casos, a reação do sistema imunológico contra esses agentes etiológicos pode resultar em danos aos órgãos ou ainda desencadear doenças autoimunes (Fousteri, 2019). Os vírus são os atores exógenos mais prevalentes na progressão dos distúrbios autoimunes, visto que estimulam fortemente linfócitos T e B não específicos e, por conseguinte, a produção de autoanticorpos e citocinas (Sacchi et al. 2021). Nesse sentido, é de suma importância dar ênfase à Covid-19, causada pelo vírus SARS-CoV-2, na fisiopatologia das desordens autoimunes.

O vírus SARS-CoV-2 também estimula a síntese de citocinas pró-inflamatórias, como a interleucina-1 (IL-1) e a interleucina-6 (IL-6), que participam ativamente na perda da tolerância e, consequentemente, na gênese das doenças

autoimunes. Ademais, ocorre diminuição do número de Tregs em casos de gravidade de Covid-19. Além disso, ocorre a transformação de algumas células Tregs em Th17, aumentando a resposta inflamatória. O desbalanço entre Tregs e Th17 pode favorecer o surgimento de DA (Mobasher, Leila, et al., 2022).

O surto da Covid-19 ocasionou um grande desafio na saúde pública em todo o mundo (Malik YS et.al, 2020). A ampla infecção pulmonar pelo SARS-CoV-2 induz uma elevada inflamação, resultado da chamada “tempestade de citocinas”, que consiste em uma liberação desregulada de citocinas inflamatórias, como a IL-1 e IL-6, o que pode levar a uma disfunção no organismo (Wong CK et.al, 2004; Yoshikawa T, 2009). Foi demonstrado que pacientes acometidos pela inflamação agressiva da Covid-19 apresentaram o desenvolvimento de autoanticorpos anti-MDA5. Essa proteína está relacionada à diferenciação do melanoma (MDA5), apto a detectar diferentes tipos de moléculas de RNA (Kato H, 2006). Os autoanticorpos contra MDA5 estão associados ao desenvolvimento da dermatomiosite amiopática, doença rara cujo distúrbio pode causar lesões cutâneas, mialgia, disfagia, perda ponderal de peso, erupção heliotrópica entre outras manifestações com malefício ao organismo humano (Hoshino K, 2010).

Em um estudo realizado na China constatou-se que pacientes com Covid-19, em comparação com pacientes saudáveis, apresentaram um aumento de incidência de 48% com testagem positiva de autoanticorpos anti-MDA5. Isso reforça o papel da Covid-19 no desenvolvimento dessas doenças autoimunes. Além disso, o SARS-CoV-2, apresentou relação com o desenvolvimento de autoanticorpos contra a enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2), importante proteína receptora para a fisiopatologia do Covid-19, em consequência da formação do complexo SARS-CoV-2-sACE2 (Halpert G, 2020). Outros estudos mostraram uma possível relação do SARS-CoV-2 no aparecimento de outros distúrbios autoimunes, como a síndrome de Guillain-Barré, síndrome de Miler Fisher (MFS), síndrome antifosfolípide, púrpura trombocitopênica imune, lúpus eritematoso sistêmicos (LES) e Doença de Kawasaki (Halpert G, 2020).

Segundo Murimi et al., 2021, as doenças autoimunes, tais como o LES geram grandes custos anuais. Os valores empenhados são, em geral, diretamente proporcionais à gravidade da doença, e os gastos compreendem variados serviços, como consultas médicas, medicações, atendimentos em centros de urgência e emergência e internações. É importante constatar precocemente a predisposição genética dos indivíduos para que maximize as chances de prognósticos positivos, visto que os pacientes com estado de saúde moderado e grave demandam mais dos serviços de saúde e, portanto, os custos são maiores (Mitratza et al., 2021). Assim, as taxas de hospitalização decaem consideravelmente quando ocorre um diagnóstico precoce se comparado ao grupo de pacientes com diagnóstico mais tardio. Sendo assim, é necessário estabelecer um rastreio do público-alvo, isto é, das pessoas com múltiplos fatores de risco para essas doenças e, portanto, que apresentam elevadas chances de desenvolvê-las (Oglesby et al., 2014).

O objetivo deste trabalho é elaborar uma revisão sistemática da literatura sobre os fatores genéticos e o papel das infecções no desenvolvimento de doenças autoimunes.

2. Metodologia

Realizou-se uma pesquisa bibliográfica de natureza qualitativa, no que tange à análise crítica e interpretativa do conteúdo dos artigos selecionados, e quantitativa, quanto ao número de estudos incluídos para apreciação (Pereira et al., 2018). Trata-se, portanto, de um estudo conduzido por meio de uma revisão sistemática integrativa da literatura, seguindo as diretrizes estabelecidas pelo modelo PRISMA – Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (Page et al., 2021), com a finalidade de aumentar a transparência, qualidade e reprodutibilidade das revisões sistemáticas. A escolha dessa abordagem se justifica por sua eficácia em sintetizar evidências científicas de forma estruturada e criteriosa, sendo amplamente

recomendada na área da saúde (Moher et al., 2009).

As buscas foram realizadas na base de dados do PubMed, ScieLO e LILACS utilizando as palavras-chave “doenças autoimunes”, “fatores genéticos”, “infecções” e “SARS-CoV-2”, limitando-se aos estudos publicados entre 2020 e 2024. A combinação dos termos foi feita com o uso de operadores booleanos, de acordo com práticas descritas por Booth et al. (2016), a fim de garantir ampla cobertura e especificidade nos resultados.

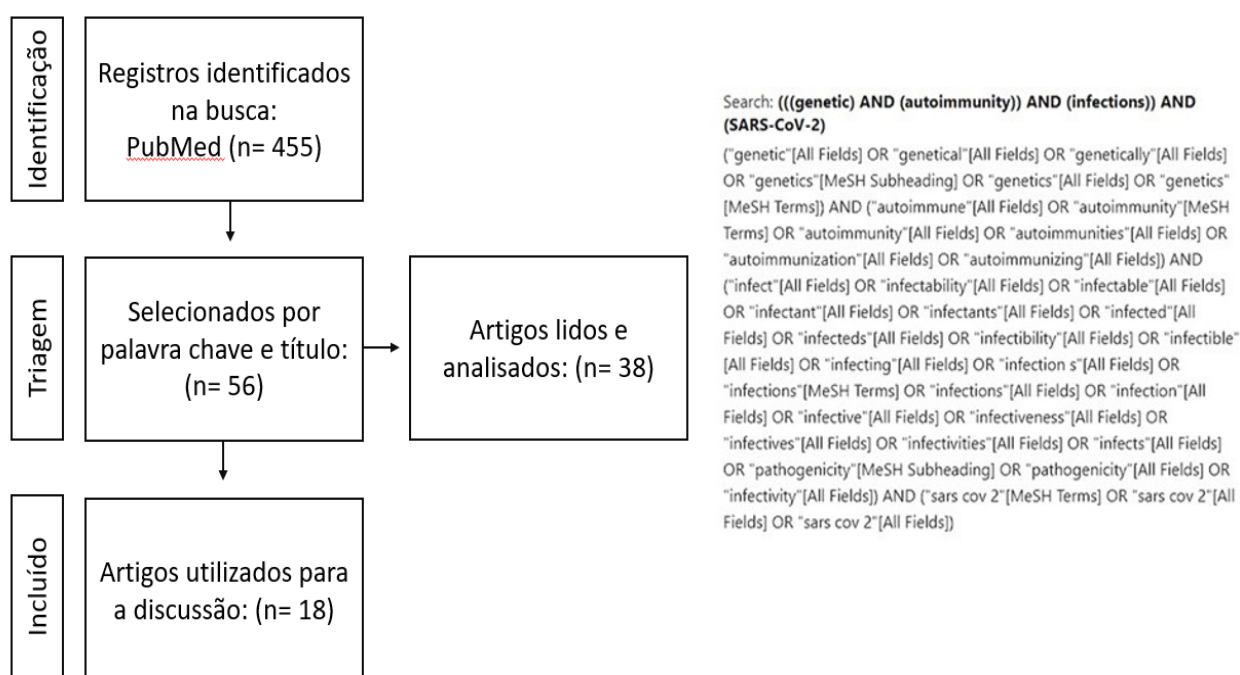
Os critérios de inclusão adotados foram: estudos com amostras humanas, revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados, pois esses desenhos de estudo oferecem maior validade científica para inferências causais (Higgins et al., 2022). Critérios de exclusão incluíram revisões narrativas e estudos com menos de 100 participantes, procurando uma maior robustez ao presente estudo (Gough et al., 2017).

A triagem dos estudos foi realizada em duas etapas: leitura dos títulos e resumos, seguida da leitura integral dos artigos elegíveis, conforme proposto por Thomas et al. (2017). Após a aplicação dos critérios de elegibilidade, 38 estudos foram incluídos para análise. Os dados extraídos incluíram informações sobre fatores genéticos, respostas inflamatórias e imunológicas, tipo de infecção analisada, metodologia utilizada e características populacionais.

O enfoque da análise esteve na relação entre infecções virais, especialmente pelo SARS-CoV-2, e o desencadeamento de processos autoimunes. Para tanto, foram analisados mecanismos como mimetismo molecular, ativação de células T autorreativas, produção de autoanticorpos e suscetibilidade genética, a partir da sistematização de evidências clínicas e genéticas presentes nos estudos incluídos.

Ao final, 18 artigos foram utilizados como base para a elaboração da discussão crítica, respeitando os princípios da integridade científica e da validade interna dos achados. A seguir, a Figura 1 apresenta um fluxograma do processo de seleção de artigos:

Figura 1 - Fluxograma do processo de seleção de base de dados e mesh's utilizados.



Fonte: Autores (2025).

3. Resultados

Os resultados revelaram uma associação significativa entre polimorfismos no complexo de histocompatibilidade principal (MHC) e o desenvolvimento de DAI, como lúpus eritematoso sistêmico, diabetes tipo 1 e esclerose múltipla. Além disso, infecções virais, especialmente o SARS-CoV-2, mostraram uma relação direta com a ativação de autoanticorpos e a desregulação da autotolerância.

Dos 38 estudos analisados, 30% indicaram que a infecção por SARS-CoV-2 esteve relacionada ao surgimento de novos casos de doenças autoimunes ou à exacerbação de condições autoimunes pré-existentes. Os mecanismos mais frequentes foram o mimetismo molecular, ativação descontrolada de citocinas inflamatórias, como IL-6, e a conversão de células Treg em Th17, promovendo um estado inflamatório crônico.

Foram identificados 18 estudos (Quadro 1) que documentaram o aumento de autoanticorpos, como anticorpos anti-MDA5, em pacientes com Covid-19. Pacientes com infecção grave por SARS-CoV-2 apresentaram uma correlação mais forte com doenças autoimunes e mortalidade associada.

Quadro 1 - Autores, revista, principais achados e conclusão dos artigos selecionados.

Autores	Revista	Principais Achados	Conclusão
Gracia-Ramos et al. (2021)	Rheumatology International	Associação entre infecção por SARS-CoV-2 e início ou exacerbação do LES, com relato de casos clínicos e análise de manifestações imunológicas.	SARS-CoV-2 pode desencadear ou agravar o LES em pacientes predispostos, sendo relevante considerar a autoimunidade no contexto da Covid-19.
Gigli, Vogrig, Nilo et al. (2020)	Neurological Sciences	Relato de caso de Síndrome de Guillain-Barré associada à infecção leve por Covid-19, com aumento de IL-6 e IL-8 no LCR e alelos HLA associados.	Covid-19 pode desencadear SGB mesmo após infecção leve, sugerindo papel imunogenético na suscetibilidade.
Karaderi, Tugce et al. (2020)	Frontiers in Immunology	Discussão sobre fatores genéticos de suscetibilidade à Covid-19 e sobreposição com fatores de risco para DA, como polimorfismos no sistema HLA.	A resposta imune desregulada é mais crítica que o vírus em si, e a predisposição genética é relevante na gravidade da Covid-19.
Karami Fath, Mohsen et al. (2021)	Frontiers in Immunology	Identificação de mimetismo molecular entre peptídeos virais do SARS-CoV-2 e autoantígenos humanos, com potencial de indução de DA.	SARS-CoV-2 compartilha epítomos com humanos, podendo induzir respostas autoimunes em indivíduos suscetíveis.
Knight, Jason S. et al. (2021)	Science Immunology	Presença de autoanticorpos contra interferons tipo I em pacientes com Covid-19 grave, sugerindo predisposição autoimune à severidade.	Autoanticorpos influenciam negativamente o prognóstico de Covid-19 grave e podem indicar risco autoimune pré-existente.
Kos, Igor et al. (2021)	European Journal of Immunology	Covid-19 grave associada à alteração de proporções de linfócitos T e B, especialmente aumento de IgG1 e IgG3 e linfócitos B.	Alterações imunológicas significativas observadas em pacientes graves indicam papel do desequilíbrio imune na autoimunidade.
Littera, Roberto et al. (2020)	Frontiers in Immunology	Estudo na Sardenha mostra associação entre haplótipos HLA e proteção ou suscetibilidade à Covid-19, com ênfase na ausência de G6PDH e vacinação.	Haplotipos HLA podem conferir proteção ou risco à infecção grave por SARS-CoV-2, com implicações imunogenéticas claras.
Murugan, Avaniyapuram Kannan et al. (2021)	Endocrine	Covid-19 pode induzir doença de Graves em pacientes suscetíveis via ativação autoimune mediada por ACE2 e linfócitos T auxiliares.	A Covid-19 está associada à ativação de autoimunidade tireoidiana, como a doença de Graves, em função da expressão de ACE2.

Omarjee, Loukman et al. (2020)	Aging-US	Imunossenescência e inflamação crônica em idosos promovem maior risco de formas graves de Covid-19 e autoimunidade.	A senescência imunológica contribui para o agravamento da Covid-19 e para o surgimento de fenótipos autoimunes.
Opdenakker, Ghislain and Jo Van Damme (2021)	Clinical Immunology	Presença de autoanticorpos neutralizantes de interferon tipo I em pacientes com Covid-19 grave, ligando falhas genéticas à autoimunidade.	Autoanticorpos contra interferons do tipo I estão associados a formas graves de Covid-19 e envolvem mecanismos genéticos.
Bigley, Tarin M., and Megan A. Cooper (2021)	Current Opinion in Immunology	Discussão sobre a autoimunidade monogênica e sua ligação com maior suscetibilidade à Covid-19 grave. Defeitos genéticos específicos afetam vias imunes como interferon tipo I.	Pacientes com predisposição genética à autoimunidade podem ter risco aumentado de Covid-19 grave.
Boussier, Jeremy, et al. (2022)	Nature Communications	Covid-19 pode gerar inflamação sistêmica com ativação de linfócitos Th1, Th2 e Th17, levando à autoimunidade e SDR.	Resposta inflamatória exacerbada por SARS-CoV-2 contribui para doenças autoimunes.
Freire-de-Lima, Leonardo, et al. (2021)	Medicines (MDPI)	Aborda como fatores genéticos e ambientais, incluindo infecções virais, podem disparar doenças autoimunes. Destaca papel da resposta imune exacerbada.	O SARS-CoV-2 pode desencadear autoimunidade por mimetismo molecular e inflamação exacerbada.
Freire-de-Lima, Leonardo, et al. (2022)	Medicines (MDPI)	Continuação do estudo anterior, focando em mecanismos moleculares como mimetismo molecular e ativação de linfócitos autorreativos.	O vírus pode romper a autotolerância imune, estimulando doenças autoimunes.
Gigli, G.L., Vogrig, A., Nilo, A., et al. (2020)	Journal of Clinical Investigation	Relata casos de síndrome de Guillain-Barré após infecção por SARS-CoV-2, com aumento de IL-8, IL-6 e TGF- γ no líquor.	Covid-19 pode desencadear doenças neurológicas autoimunes como GBS.
Halpert, Gilad, and Yehuda Shoenfeld (2020)	Clinical Immunology	Estudo ELISA mostra mimetismo entre antígenos SARS-CoV-2 e proteínas humanas como TPO, MBP, ENA.	Possível base para surgimento de autoimunidade por reação cruzada antígenoica.
Karami Fath, Mohsen, et al. (2021)	Frontiers in Immunology	Explora mecanismos de mimetismo molecular e epítomos cruzados que desencadeiam autoimunidade na Covid-19.	O mimetismo molecular é mecanismo-chave na relação entre SARS-CoV-2 e DA.
Knight, Jason S., et al. (2021)	Journal of Clinical Investigation	Ressalta papel de autoanticorpos em Covid-19 grave, como anti-interferon tipo I. Associa Covid-19 com autoimunidade preexistente ou induzida.	Covid-19 grave pode estar ligada à presença de autoanticorpos específicos.

Fonte: Dados da pesquisa (2025).

4. Discussão

O desenvolvimento de DAI em um contexto de Covid-19 tem sido amplamente registrado na literatura científica em todo o mundo. A maneira como ocorre a infecção é específica e varia de indivíduo para indivíduo, sendo modulada por distintos aspectos, sobretudo genéticos, os quais interferem diretamente na suscetibilidade à infecção e podem determinar a gravidade do quadro clínico. Além disso, os fatores hereditários influenciam significativamente o desenvolvimento da autoimunidade. A mortalidade observada na Covid-19, por exemplo, está mais associada a uma resposta imune exacerbada do que à ação direta do vírus (Karaderi, Tugce, et al., 2020). O SARS-CoV-2 é capaz de desequilibrar o mecanismo de autotolerância imunológica do hospedeiro, atuando ainda por meio do mimetismo molecular e da disseminação de epítomos (Karami Fath, Mohsen, et al., 2021). Da mesma forma, o vírus também produz peptídeos que mimetizam autoantígenos, os quais são reconhecidos pelo sistema imunológico e podem desencadear fenômenos autoimunes. Ademais, o SARS-CoV-2 pode ativar linfócitos autorreativos, como observado no *lúpus* eritematoso sistêmico (LES), em que as células T reagem a

antígenos do próprio organismo (*self*). Existem evidências que os fatores genéticos individuais modulam as respostas à infecção, podendo aumentar a gravidade e maximizar a suscetibilidade ao Covid-19. Por exemplo, mutações no gene da proteína NOD2 e UBA1 podem facilitar a infecção por esse vírus. A interação entre os aspectos genéticos, como o HLA-DRB1 e a resposta imune à infecção da Covid-19 pode produzir o desenvolvimento de enfermidades autoimunes (Rivera, Edgardo Guzman, et al., 2022). Além do mais, defeitos genéticos na homeostase do interferon-alfa devido à atuação de autoanticorpos podem produzir um fenótipo mais grave da Covid-19 (Opdenakker, Ghislain, and Jo Van Damme., 2021).

O SARS-CoV-2 é um vírus de RNA que tem sido associado à gênese de doenças autoimunes, como desregulação tireoidiana, síndrome de Guillain-Barré, púrpura trombocitopênica, anemia hemolítica auto imune, LES, entre várias outras condições autoimunes. O vírus SARS-CoV-2 produz proteases que prejudicam a produção deste mediador e ainda as DA também podem neutralizar sua atividade. Assim, ocorre a indução de um estado de intensa inflamação e ativação de linfócitos com fenótipos Th1, Th2 e Th17 que embora protejam contra bactérias, estimulam o desenvolvimento de autoimunidade. Isso pode resultar em síndrome do desconforto respiratório aguda (SDRA) (Boussier, Jeremy, et al., 2022).

Durante o acometimento pela Covid-19, foi verificada também a presença de autoanticorpos séricos, o que pode estar relacionada com o surgimento de doenças autoimunes, detectados em pacientes com pneumonia por Covid-19. Nestes indivíduos, foi detectada a presença de anticorpos antinucleares e anticoagulante lúpico (Halpert, Gilad, and Yehuda Shoenfeld., 2020). Além desses, foram detectados também anticorpos antifosfolípides (APLA), antiprotrombina e anti-heparina, proteína anticitrulinada (ACPA), antígeno citoplasmático antineutrófilo (ANCA) e anticorpos anti-SS-A/Ro. A presença do fator reumatoide também pôde ser notada (Szekanecz, Zoltán, et al., 2022).

Em adição, outro mecanismo fisiopatológico pode ser a deposição de complexos imunes. O que se sabe até hoje é que existe estreita correlação entre autoimunidade e Covid-19. De um lado, a presença de autoanticorpos predispõe fenótipos mais graves dessa infecção, e de outro, a infecção pode induzir a ocorrência de DA (Freire-de-Lima, Leonardo, et al., 2022). Os pacientes que contraem Covid-19, em sua maioria, não manifestam condição grave. Entretanto, aproximadamente 5% dos pacientes evoluem para uma condição mais crítica. Estes últimos apresentam desregulação do sistema imune como consequência da infecção por SARS-CoV-2 e apresentam maior suscetibilidade para desenvolver desordens autoimunes (Boussier, Jeremy, et al., 2022). Inicialmente ocorre estímulo do sistema imune inato, desencadeando uma tempestade de citocinas pró-inflamatórias com aumento sobretudo da IL-6 em idosos, um grupo de alto risco para a doença. Essa tempestade pode culminar na SDR, coagulação intravascular disseminada e em disfunção de múltiplos órgãos. A imunidade adaptativa será ativada em um segundo momento.

Acredita-se que o SARS-CoV-2 estimula um estado de hiperativação imune, favorecido por aspectos genéticos dos indivíduos. Esse cenário pode ativar maciçamente os macrófagos, que passam a produzir mediadores inflamatórios, como citocinas pró-inflamatórias, como GM-CSF, IG-CSF, IL-2, IL-6, IL-7, IL-10 e TNF- α e também aumenta a ferritina sérica (Freire-de-Lima, Leonardo, et al., 2021).

A Covid-19 pode também estar associada à gênese de LES. Essa doença autoimune é ativada por uma combinação multifatorial, com aspectos genéticos e ambientais importantes. Nesse último caso, destacam-se infecções por agentes infecciosos, com destaque para o Epstein-Barr, citomegalovírus e SARS-CoV-2. Essa autoimunidade pode ocorrer por mimetismo de padrões moleculares, reações cruzadas entre o indivíduo e o vírus, citotoxicidade de células TCD8+, autoantígenos, entre outros. Essas alterações impactam no controle do sistema autoimune e pode induzir ao surgimento de doenças autoimunes. Em pacientes com pneumonia causada pela Covid-19, foi detectada a presença de anticorpos antinucleares e anticoagulante lúpico, além de anti-Ro/SSA. Nesse sentido, é trivial compreender que existe uma associação evidente, embora ainda muito pouco esclarecida entre os fenômenos autoimunes e o acometimento pela infecção do SARS-CoV-2

(Gracia-Ramos. Et al., 2021).

O SARS-CoV-2 invade as células por meio da ligação da proteína *spike* do envelope viral à ECA-2, uma proteína participante no controle da pressão arterial, presente em vários tecidos humanos, que auxilia o vírus a alcançar sucesso na invasão das células. (Nunez-Castilla, Janelle, et al., 2022). Por meio dela, o vírus se funde à membrana e invade as células. Essa proteína encontra-se em abundância nas células foliculares da tireoide, além delas, localiza-se em grande quantidade no epitélio pulmonar, nos vasos sanguíneos, no coração, no intestino delgado, testículos, rins e no tecido adiposo. Essa peptidase atua como protetor pulmonar na síndrome do desconforto respiratório agudo e é regulada de forma negativa quando em contato com a proteína *spike* do vírus da Covid-19, no pulmão, favorecendo a ocorrência de SDR. Esse mecanismo de entrada descoberto permitiu a observação da maior mortalidade em paciente hipertensos infectados pelo SARS-CoV-2 e tratado com inibidores da enzima conversora de angiotensina (Boussier et al., 2022).

O vírus induz intensa ativação do sistema complemento nas células do epitélio pulmonar, sendo um dos mecanismos intracelulares mais ativado. Além disso, em pacientes com essa infecção, foi possível observar produtos do complemento no plasma sanguíneo. Isso demonstra a importante atuação desse sistema na fisiopatologia da Covid-19. A via alternativa é a bastante utilizada nesse contexto e culmina em coagulopatias e aumento dos marcadores de inflamação. Ademais, em pessoas com defeitos nos genes responsáveis pela expressão dos componentes desse sistema ocorreu uma doença mais grave (Boussier, Jeremy, et al., 2022). É necessário destacar ainda que na Covid-19 predominam IgG1 e IgG3, classe de imunoglobulinas bastante associadas à inflamação e à ativação do complemento.

Os grupos de risco da Covid-19 são a população mais idosa, pacientes portadores de doenças crônicas e o sexo masculino (Karaderi, Tugce, et al., 2020), principalmente aqueles com comorbidades, como hipertensão arterial sistêmica, diabetes, doenças cardiovasculares, doenças respiratórias e obesidade. A população hispânica e os negros são os mais acometidos em termos de etnia por essa infecção viral. Curiosamente, esses mesmos grupos são os mais acometidos também pelo LES (Karami Fath, Mohsen, et al., 2021). No caso dos grupos com idade mais avançada, o que ocorre é que o envelhecimento já predispõe a um estado de maior inflamação, principalmente pela ativação, ao longo da vida, do sistema imune e pela senescência e diminuição das células T. Além disso, os grupos de risco são incapazes de responder eficientemente a essa infecção (Omarjee, Loukman, et al., 2020).

A imunossenescência é bastante presente na Covid-19. Nesse aspecto, as células imunes senescentes secretam citocinas, quimiocinas, proteases e fatores de crescimento. Esses mediadores atuam na fisiopatogênese da tempestade de citocinas, típica da infecção pelo SARS-CoV-2. Outro fator preponderante são as alterações orgânicas típicas da idade relacionadas ao sistema imune: ocorre involução do timo, dificuldade de homeostase das células T pelos gânglios linfáticos e a redução da linfopoiese (Omarjee, Loukman, et al., 2020).

As reduções dos números de linfócitos e de células T CD4⁺ e CD8⁺ foram detectadas em pacientes com Covid-19 e se relacionam com pior prognóstico quando mais pronunciadas. A doença direciona a resposta para um fenótipo Th1 patogênico das células T e é marcada por aumento mais expressivo de proteína C-reativa, principalmente em pacientes com estado de saúde mais crítico. Esses pacientes mais graves apresentaram também uma proporção de célula B maior em relação às células T (Kos, Igor, et al., 2021) e níveis sustentados do vírus por períodos de tempo maiores.

Em relação à gravidade da Covid-19, observa-se uma correlação com o tipo sanguíneo, sendo que pacientes com sangue tipo A apresentam maior chance de desenvolver desfechos clínicos mais graves, enquanto aqueles com sangue tipo O tendem a ter prognóstico mais favorável. Esses achados estão associados a aspectos hereditários, destacando-se, entre os principais genes envolvidos, o CCR2, CCR3, CCR9, CXCR6, FYCO1, LZTFL1, SLC6A20, XCR1, NOTCH4, CCHCR1, OEA1, OEA2, OEA3, TYK2, DPP9, APOE, IFNAR2, TMPRSS2, ACE2 e os genes relacionados ao sistema ABO. Esses

genes atuam na regulação e desenvolvimento de doenças autoimunes e podem estar envolvidos entre os fatores que aumentam a predisposição das DA em um contexto de Covid-19. Acredita-se que células imunes inatas detectam o Covid-19 por meio de *toll-like receptors* (TLRs), cujo gene localiza-se no cromossomo x, entre eles destaca-se o TLR7 que detecta RNA de fita simples, típico do vírus em questão. Quando é ativado, induz à síntese e liberação de citocinas, ou seja, pode causar desregulação desses mecanismos podem levar à hiperexpressão do sistema imune. São necessários mais estudos para corroborar essas hipóteses. Ademais, alterações no genótipo dos loci responsáveis pela modulação das citocinas podem favorecer o desenvolvimento das DA na Covid-19, sobretudo a IL-6. As células T também apresentam importante papel na fisiopatologia das doenças autoimunes em um contexto de Covid-19. Essas células são ativadas ao interagirem com antígenos leucocitários humanos (HLA), cujos genes estão envolvidos no desenvolvimento de doenças autoimunes (Murugan, Avaniyapuram Kannan et al., 2021).

A Síndrome de Guillain-Barré também pode ser desencadeada por uma infecção prévia por SARS-CoV-2. Nesse sentido, de acordo com Gigli, G.L., Vogrig, A., Nilo, A. et al., 2020, nesses casos ocorre aumento da expressão de citocinas IL-8 no líquido cefalorraquidiano, IL-6 E TGF gama. Além delas, destaca-se a predisposição genética mediada por HLA já associados à essa síndrome, como HLA-A33 (classe 1) e DRB1*03:01 and DQB1*05:01 (classe 2).

O Complexo de Antígeno Leucocitário Humano (HLA) e outros fatores imunogenéticos e clínicos influenciam a suscetibilidade ou proteção contra a infecção por SARS-CoV-2 e a gravidade da progressão da doença. Especificamente, destaca que pacientes hospitalizados com Covid-19 apresentaram maior frequência de doenças autoimunes e deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PDH), enquanto aqueles com o traço beta-talassemia, comum na população da Sardenha, não estavam entre os pacientes. O estudo sugere que o haplótipo HLA-A*02:05 B*58:01 C*07:01 DRB1*03:01 oferece um efeito protetor contra a infecção por SARS-CoV-2 nessa população. Fatores genéticos negativos incluem a presença do alelo HLA-DRB1*08:01 e a deficiência de G6PDH, mas não o traço beta-talassemia. A ausência de vacinação contra influenza pode predispor a uma doença mais grave. (Littera, Roberto, et al., 2020).

Isso levou à especulação de que a autoimunidade, induzida ou exacerbada pela infecção viral, pode desempenhar um papel em um subconjunto de pacientes com cursos mais graves da doença. Além disso, estudos relataram a presença significativa de autoanticorpos em pacientes hospitalizados com Covid-19, variando de anticorpos anti-citocina, que podem influenciar a resposta imune até autoanticorpos associados a condições autoimunes raras. Notavelmente, uma proporção de pacientes com Covid-19 grave possui autoanticorpos contra interferons do tipo I, sugerindo uma possível predisposição autoimune à severidade da doença. (Knight, Jason S., et al., 2021).

As doenças autoimunes monogênicas, causadas por erros inatos da imunidade, afetam diversas vias funcionais e resultam em disfunção imune. Esta disfunção afeta a resposta coordenada do sistema imunológico a patógenos, incluindo a sinalização de interferon tipo I e a via do complemento. A pandemia de SARS-CoV-2 destacou como defeitos genéticos específicos na autoimunidade monogênica podem levar a uma maior suscetibilidade a infecções sérias, revelando a importância da sinalização de interferon tipo I na resposta imune ao SARS-CoV-2 e como a disfunção imune pode induzir a susceptibilidade a infecções. Destaca-se que pacientes com certas predisposições genéticas para doenças autoimunes podem enfrentar riscos aumentados ao contrair Covid-19, devido a uma resposta imunológica comprometida ou hiperativa. Isso sugere a necessidade de estratégias de tratamento personalizadas que considerem tanto a infecção viral quanto a condição autoimune subjacente, visando a otimização da resposta imunológica e a redução do risco de complicações graves. (Bigley, Tarin M, and Megan A Cooper., 2021).

5. Conclusão

Este estudo conclui que os fatores genéticos, especialmente polimorfismos no MHC, juntamente com infecções como SARS-CoV-2, desempenham papéis críticos no desenvolvimento e exacerbação de doenças autoimunes. A Covid-19 pode ser um fator desencadeante de doenças autoimunes em indivíduos geneticamente suscetíveis, sendo os mecanismos de mimetismo molecular e tempestade de citocinas os principais responsáveis por essas condições. Estudos futuros devem investigar estratégias terapêuticas que abordem tanto a infecção viral quanto a autoimunidade, visando melhorar o prognóstico de pacientes com predisposição genética a essas condições.

Referências

- Alzabin, S., & Venables, P. J. (2012). Etiology of autoimmune disease: Past, present and future. *Expert Review of Clinical Immunology*, 8(2), 111-113. <https://doi.org/10.1586/eci.11.88>
- Bigley, T. M., & Cooper, M. A. (2021). Monogenic autoimmunity and infectious diseases: The double-edged sword of immune dysregulation. *Current Opinion in Immunology*, 72, 230-238. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2021.06.013>
- Booth, A., Sutton, A., Papaioannou, D. (2016). *Systematic approaches to a successful literature review*. Sage Publications.
- Boussier, J., et al. (2022). Severe COVID-19 is associated with hyperactivation of the alternative complement pathway. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 149(2), 550-556.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.11.004>
- Bruserud, Ø., et al. (2016). AIRE-mutations and autoimmune disease. *Current Opinion in Immunology*, 43, 8-15. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2016.07.003>
- Costa, A. L. P., Silva-Júnior, A. C. S., & Pinheiro, A. L. (2019). Fatores associados a etiologia e patogênese das doenças autoimunes. *Arquivos Catarinenses de Medicina*, 48(2), 92-106.
- Deng, Q., et al. (2019). The emerging epigenetic role of CD8+T cells in autoimmune diseases: A systematic review. *Frontiers in Immunology*, 10, 856. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00856>
- Fousteri, G., & Jhatakia, A. D. (2019). Viral infections and autoimmune disease: Roles of LCMV in delineating mechanisms of immune tolerance. *Viruses*, 11(10), 885. <https://doi.org/10.3390/v11100885>
- Freire-de-Lima, L., et al. (2021). Autoimmune disorders & COVID-19. *Medicines*, 8(10), 55. <https://doi.org/10.3390/medicines8100055>
- Gough, D., Oliver, S., Thomas, J. (2017). *An introduction to systematic reviews*. Sage Publications.
- Gracia-Ramos, A. E., & Saavedra-Salinas, M. Á. (2021). Can the SARS-CoV-2 infection trigger systemic lupus erythematosus? A case-based review. *Rheumatology International*, 41(4), 799-809. <https://doi.org/10.1007/s00296-021-04794-7>
- Halpert, G., & Shoenfeld, Y. (2020). SARS-CoV-2, the autoimmune virus. *Autoimmunity Reviews*, 19(12), 102695. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102695>
- Higgins, J. P. T., Thomas, J., Chandler, J., et al. (Eds.). (2022). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (version 6.3). Cochrane. <https://training.cochrane.org/handbook>
- Hoshino, K., et al. (2010). Anti-MDA5 and anti-TIF1-γ antibodies have clinical significance for patients with dermatomyositis. *Rheumatology*, 49(9), 1726-1733. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keq153>
- Karaderi, T., et al. (2020). Host genetics at the intersection of autoimmunity and COVID-19: A potential key for heterogeneous COVID-19 severity. *Frontiers in Immunology*, 11, 586111. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.586111>
- Karami Fath, M., et al. (2021). SARS-CoV-2 proteome harbors peptides which are able to trigger autoimmunity responses: Implications for infection, vaccination, and population coverage. *Frontiers in Immunology*, 12, 705772. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.705772>
- Kato, H., et al. (2006). Differential roles of MDA5 and RIG-I helicases in the recognition of RNA viruses. *Nature*, 441(7089), 101-105. <https://doi.org/10.1038/nature04734>
- Knight, J. S., et al. (2021). The intersection of COVID-19 and autoimmunity. *Journal of Clinical Investigation*, 131(24), 154886. <https://doi.org/10.1172/jci154886>
- Kos, I., et al. (2021). Increased B-cell activity with consumption of activated monocytes in severe COVID-19 patients. *European Journal of Immunology*, 51(6), 1449-1460. <https://doi.org/10.1002/eji.202049163>
- Kumar, P., et al. (2019). Restoring self-tolerance in autoimmune diseases by enhancing regulatory T-cells. *Cellular Immunology*, 339, 41-49. <https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2018.09.008>

- Lin, X., & Lu, L. (2020). B cell-mediated autoimmune diseases. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 145-160. https://doi.org/10.1007/978-981-15-3532-1_11
- Littera, R., et al. (2020). Human leukocyte antigen complex and other immunogenetic and clinical factors influence susceptibility or protection to SARS-CoV-2 infection and severity of the disease course: The Sardinian experience. *Frontiers in Immunology*, 11, 605688. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.605688>
- Lorenz, M. H., & Herrmann, J. R. (2001). The pathogenesis of autoimmune diseases. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, 61(235), 16-26. <https://doi.org/10.1080/003655101753352004>
- Malik, Y. S., et al. (2020). Emerging novel coronavirus (2019-NCov) - Current scenario, evolutionary perspective based on genome analysis and recent developments. *Veterinary Quarterly*, 1-12. <https://doi.org/10.1080/01652176.2020.1727993>
- Mitratza, M., et al. (2020). Systemic autoimmune disease as a cause of death: Mortality burden and comorbidities. *Rheumatology*, 60(3), 1321-1330. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa537>
- Mobasheri, L., et al. (2022). SARS-CoV-2 triggering autoimmune diseases. *Cytokine*, 154, 155873. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2022.155873>
- Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, D. G. (2009). *Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement*. PLoS Medicine, 6(7), e1000097. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>
- Murimi, I. B., et al. (2020). Health care utilization and costs of systemic lupus erythematosus by disease severity in the United States. *The Journal of Rheumatology*, 47(7), 999-1007. <https://doi.org/10.3899/jrheum.191187>
- Murugan, A. K., & Alzahrani, A. S. (2021). SARS-CoV-2 plays a pivotal role in inducing hyperthyroidism of Graves' disease. *Endocrine*, 73(2), 243-254. <https://doi.org/10.1007/s12020-021-02770-6>
- Nunez-Castilla, J., et al. (2022). Potential autoimmunity resulting from molecular mimicry between SARS-CoV-2 spike and human proteins. *Viruses*, 14(7), 1415. <https://doi.org/10.3390/v14071415>
- Oglesby, A., et al. (2014). Impact of early versus late systemic lupus erythematosus diagnosis on clinical and economic outcomes. *Applied Health Economics and Health Policy*, 12(2), 179-190. <https://doi.org/10.1007/s40258-014-0085-x>
- Omarjee, L., et al. (2020). Immunometabolism at the cornerstone of inflammaging, immunosenescence, and autoimmunity in COVID-19. *Aging*. <https://doi.org/10.18632/aging.202422>
- Opdenakker, G., & Van Damme, J. (2021). Interferons and other cytokines, genetics and beyond in COVID-19 and autoimmunity. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 58, 134-140. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2021.01.004>
- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., et al. (2021). *The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews*. BMJ, 372, n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
- Pereira, A. S. et al. (2018). Metodologia da pesquisa científica. [free ebook]. Santa Maria: Editora da UFSM.
- Rivera, E. G., et al. (2022). SARS-CoV-2/COVID-19 and its relationship with NOD2 and ubiquitination. *Clinical Immunology*, 238, 109027. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2022.109027>
- Sacchi, M. C., et al. (2021). SARS-CoV-2 infection as a trigger of autoimmune response. *Clinical and Translational Science*, 14(3), 898-907. <https://doi.org/10.1111>
- Sollid, L. M., et al. (2014). Molecular mechanisms for contribution of MHC molecules to autoimmune diseases. *Current Opinion in Immunology*, 31, 24-30. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2014.08.005>
- Thomas, J., Brunton, J., Graziosi, S. (2017). *EPPI-Reviewer 4: Software for research synthesis*. EPPI-Centre Software.
- Wang, L., et al. (2015). Human autoimmune diseases: A comprehensive update. *Journal of Internal Medicine*, 278(4), 369-395. <https://doi.org/10.1111/joim.12395>
- Wong, C. K., et al. (2004). Plasma inflammatory cytokines and chemokines in severe acute respiratory syndrome. *Clinical & Experimental Immunology*, 136(1), 95-103. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2004.02415.x>
- Yoshikawa, T., et al. (2008). Severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus-induced lung epithelial cytokines exacerbate SARS pathogenesis by modulating intrinsic functions of monocyte-derived macrophages and dendritic cells. *Journal of Virology*, 83(7), 3039-3048. <https://doi.org/10.1128/jvi.01792-08>