



POSSÍVEIS HIPÓTESES ASSOCIADAS À OCORRÊNCIA DE COVID-19 EM INDIVÍDUOS (JOVENS) IMUNOCOMPETENTES: DESAFIOS CONTEMPORÂNEOS PARA A SAÚDE PÚBLICA E SAÚDE COLETIVA

POSSIBLE HYPOTHESES ASSOCIATED WITH THE OCCURRENCE OF COVID-19 IN IMMUNOCOMPETENT (YOUNG) INDIVIDUALS: CONTEMPORARY CHALLENGES FOR PUBLIC HEALTH AND COLLECTIVE HEALTH

Amanda Nossa Corrêa¹; Bernardo Arrivabeni Kenupp¹; Jean Magno Soares Alencar¹; Júlia Malacarne Barreto¹; Júlio César Bridi¹; Maria Eduarda Almagro Rosi¹; Mikael Depianti Moraes¹; Patrícia do Carmo Vidigal²; Fábio Ramos de Souza Carvalho³

¹Acadêmico de Medicina do Centro Universitário do Espírito Santo (UNESC). ²Acadêmica de Medicina do Centro Universitário do Espírito Santo (UNESC), Graduada em Enfermagem pela Faculdades Integradas São Pedro (FAESA), Pós-graduada-graduada em Enfermagem do Trabalho pela Faculdade Mário Schenberg (IESES). ³Doutor em Ciências, especialidade Microbiologia, Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo; Docente, qualidade Professor Doutor, PD1, Curso de Medicina, Centro Universitário do Espírito Santo (UNESC).

RESUMO

O vírus SARS-CoV-2 foi identificado inicialmente na cidade Wuhan, localizada na China, em dezembro de 2019. E, desde então, espalhou-se pelo mundo e, conseqüentemente, o cenário de pandemia se estabeleceu, sendo oficializado em 11 de março de 2020. Dessa forma, infecção por SARS-CoV-2 tornou-se um grave problema de saúde mundial, com milhares de óbitos em todo o planeta. A doença provocada pela infecção viral parece ser mais grave em pacientes imunodeficientes, contudo, pacientes imunocompetentes também desenvolvem as formas graves da doença e, eventualmente, vão óbito. O objetivo do estudo é apresentar hipóteses que podem ser correlacionadas às manifestações graves da COVID-19 em pacientes jovens imunocompetentes, através de uma revisão. Para execução do trabalho foi realizada revisão bibliográfica acerca da temática COVID-19, por meio de publicações indexadas nas principais bases de dados de acesso livre, disponíveis na internet. Os resultados obtidos sugerem que diversos fatores são relacionados às manifestações graves de COVID-19, sendo eles a própria resposta imune do hospedeiro, a formação de trombos, imunocomplexos, hábitos de vida e condições genéticas. E assim, conclui-se que a infecção por SARS-CoV-2 pode evoluir para as formas mais graves da doença em indivíduos jovens imunocompetentes, de acordo com o local da infecção viral, hábitos de vida, a formação de imunocomplexos e fatores genéticos. Ainda, fica evidente a necessidade do desenvolvimento de novas pesquisas para que essas hipóteses sejam validadas ou não.

Palavras-chave: SARS-CoV-2, Pandemia, Resposta imune, Respiratório, Inflamação.

ABSTRACT

The SARS-CoV-2 virus was identified primarily in the city of Wuhan, located in China, in December 2019. Since then, the virus has spread across the world, and consequently the scenario of pandemic has been established, been officialized in March, 11, 2020. Thus, infections by SARS-Cov-2 became a severe problem of world health, with thousands of deaths across the globe. The disease caused by a virus infection seems to be severe in patients with immune deficiency, although patients immune competent also develop the critical ways of the disease and die. The main focus of this work is to introduce hypothesis that may be correlated with the severe manifestations of COVID-19 in young and immune competent patients, through a review. For the execution of this work it was made a literary review about the theme COVID-19, thought publications indexed in the main database of free access available on the internet. The results suggest that several factors are related with the critical manifestations of COVID-19, being them the immune response of the host, the thrombus formations, immune complexes, life habits and genetic conditions. And so, it is concluded that SARS-CoV-2 infection can evolve to the most severe forms of the disease in young immunocompetent individuals, according to the location of the viral infection, lifestyle, the formation of immune complexes and genetic factors. In addition, it is evident the need to develop new research so that these hypotheses are validated or not.

Keywords: SARS-CoV-2, pandemic, immune response, respiratory, inflammation

INTRODUÇÃO

Os primeiros casos de COVID-19 tiveram origem no mercado de frutos do mar da cidade de Wuhan, localizada na China, onde as primeiras ocorrências foram relatadas em dezembro de 2019. A transmissão iniciou-se de forma acelerada, pois ocorreu na época do Festival de Primavera chinês (CRODA; GARCIA, 2020). Apesar da maioria dos pacientes terem sido confirmados como indivíduos de meia-idade ou idosos, um número crescente de pacientes mais jovens também foi comprovado em toda a China. Um estudo do Centro Chinês para Controle e Prevenção de Doenças indicou que 9% dos pacientes, até 11 de fevereiro de 2020, tinham menos de 30 anos (ZHOU, F. *et al.*, 2020).

Acredita-se que o vírus SARS-CoV-2 possua como hospedeiros determinadas espécies de morcegos e o pangolim, um animal consumido como alimento exótico em algumas regiões da China. A taxa de transmissão do vírus é de 2,75, isso quer dizer que uma pessoa infectada transmite, em média, para outros 2,75 indivíduos, com uma letalidade global de 3,4% (SILVA, 2020).

O Ministério da Saúde estabeleceu que o primeiro caso confirmado de COVID-19 no Brasil ocorreu no dia 26 de fevereiro, e, em 11 de março de 2020, a Organização Mundial de Saúde (OMS) classificou a doença como pandemia, e até o dia 19 de agosto de 2020 haviam sido confirmados 3.460.413 de casos no Brasil, com total de 111.189 óbitos. É importante ressaltar que as repercussões da pandemia não são exclusivas da área biomédica, mas também geram impactos sociais, econômicos, políticos e culturais. Desta forma, a contenção da mobilidade social, com isolamento e quarentena, é um desafio para as políticas públicas de saúde, bem como a testagem de medicamentos e vacinas que exigem implicações éticas e de direitos humanos (AQUINO *et al.*, 2020).

Desde o surgimento e a disseminação mundial dos casos de síndrome respiratória aguda causadas pelo COVID-19, os estudos publicados têm destacado que os adolescentes e adultos estão mais envolvidos em atividades sociais, e se tornam mais suscetíveis à propagação da doença. Outrossim, uma pequena fração dos pacientes adolescentes e adultos apresentam sinais e sintomas clínicos graves (LIAO *et al.*, 2020).

Entre os pacientes jovens adultos com SARS-CoV-2, 76% apresentaram sintomas respiratórios (rinorreia, congestão nasal, dor de garganta, tosse ou falta de ar). Outros sintomas também estavam presentes, incluindo diarreia e vômito (15%), mialgia (14%), dor no peito (9%) e perda do olfato ou paladar (9%) (DEBIASI *et al.*, 2020).

Os principais mecanismos imunológicos de indivíduos imunocompetentes na defesa contra uma infecção por vírus que atinge o sistema respiratório (característica da COVID-19) incluem a camada mucosa respiratória, febre, a resposta inflamatória, interferon α e β e fagócitos ativados de forma não específica, além da participação dos imunocomplexos (NEWTON; CARDANI; BRACIALE, 2016).

Dessa forma, este estudo teve como objetivo a análise da ocorrência de COVID-19 em indivíduos jovens imunocompetentes, buscando explicar o padrão de formação dos trombos, a influência da suscetibilidade genética e de alguns fatores de risco (FR), como o tabagismo. Assim, a artigo espera contribuir com as investigações acerca da resposta imune à COVID-19 em indivíduos jovens imunocompetentes.

MATERIAL E MÉTODOS

Este artigo propõe hipóteses que potencialmente estariam relacionadas ao desenvolvimento das manifestações graves associadas à infecção por SARS-CoV-2 em indivíduos jovens e imunocompetentes.

Para elaboração das hipóteses foi realizada uma revisão bibliográfica acerca da temática COVID-19, com finalidade de fundamentar a construção dessas, através de publicações indexadas nas bases de dados de acesso livre, disponíveis na internet, como Scielo, PubMed, Nature, Cell, Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America e Springer Link.

Foram adotados os seguintes critérios para seleção das publicações: todas as categorias de artigo, com resumos e textos completos disponíveis para análise; aqueles publicados nos idiomas português e inglês, entre os anos 2014 e 2020, e artigos que contivessem em seus títulos e/ou resumos os seguintes descritores em ciências da saúde (DeCS): 'COVID-19', 'Resposta imune', 'Fisiopatologia', 'Tabagismo', 'Imunocompetentes', 'SARS-CoV-2'. Foram excluídos os artigos que não atendiam aos critérios de inclusão mencionados.

Além disso, foram utilizados livros para complementação do referencial teórico de conceitos fundamentais relacionados à temática.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

RESPOSTA IMUNE NA COVID-19

A resposta imune possui um importante e decisivo papel no controle das infecções decorrentes de agente biológicos, por meio da proteção e do combate aos danos decorrentes do processo infeccioso. Contudo, essa mesma resposta pode exacerbar a liberação de mediadores pró-inflamatórios, além de alterar os principais representantes da imunidade inata e adaptativa, como a redução da quantidade de células Natural Killers (NK's) e uma depleção e exaustão dos linfócitos T, respectivamente (YANG *et al.*, 2020).

Segundo SORDI *et al.* (2020) o SARS CoV-2 utiliza a Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ECA2) como receptor para a sua entrada nas células. Esse receptor é encontrado em pneumócitos do tipo II, células caliciformes, células ciliadas das vias aéreas, células cardíacas e células do epitélio intestinal. A presença desse

receptor em variados locais explica o tropismo sistêmico desse vírus e as manifestações da COVID-19 (SORDI *et al.*, 2020).

IMUNIDADE INATA NA INFECÇÃO POR SARS-COV-2

A imunidade inata é o primeiro combate contra a infecção, através das suas barreiras naturais. Assim, após a entrada do vírus nas células humanas, ocorre o recrutamento de células de defesa, como macrófagos, neutrófilos, monócitos, NK's e, principalmente, as células dendríticas (SORDI, *et al.*, 2020).

Com a contaminação das vias aéreas, essas células são acionadas a partir de sinalizações e a ativação de receptores de Padrões Moleculares Associados a Patógenos (PAMP'S) e Padrões Moleculares Associados a Danos (DAMP'S), que são responsáveis pela identificação de agentes invasores ao hospedeiro, e liberam interleucinas e citocinas, como IL-1, IL-6 e IFN γ , para amplificar a resposta imune (CERNY *et al.*, 2020).

As células da imunidade inata, principalmente as células dendríticas e macrófagos, realizam processos de desgranulação e fagocitose de invasores, sendo o principal mecanismo de controle da infecção por partículas virais, podendo eliminá-la. Caso haja um escape do sistema imune e uma falha nesses processos de vigilância imunológica, essas células de defesa irão levar esses patógenos até os órgãos linfóides secundários (linfonodos, por exemplo), ativando as células da imunidade adquirida para uma nova tentativa de combate, dessa vez mais potente (YANG *et al.*, 2020).

De acordo com Zhuo *et al.* (2020), o vírus consegue inativar o sistema imunológico gerando uma resposta menos eficaz. Isso é considerado um escape, resultando em uma resposta pró-inflamatória hiperativada (ZHUO *et al.*, 2020).

Dentre os mecanismos de evasão do sistema imune pelo COVID-19, uma delas é a inibição da produção de Interferon Gama (IFN γ), citocina pró-inflamatória importante para a produção de Anticorpos IgG e recrutamento de macrófagos que realizam a vigilância e fagocitose dos antígenos virais. O IFN γ é liberado para restringir a replicação e propagação do vírus. Com a inibição da resposta imune, há uma imunossupressão, dando liberdade para o vírus se replicar, aumentando a carga viral nas células humanas. Pela supressão do IFN γ e amplificação da

replicação viral na célula hospedeira, é gerada a forma mais grave da doença (ACHARYA; LIU; GACK, 2020).

Vale ressaltar a importância da participação das células natural killers nesse processo. São células de origem linfóide, portanto, se assemelham à forma de ação dos linfócitos T e, a partir da morte dos agentes virais, elas expressam receptores inibitórios e ativadores que regulam a citotoxicidade (VABRET *et al.*, 2020).

IMUNIDADE ADQUIRIDA FRENTE AO COVID-19

A imunidade adquirida é a segunda linha de defesa do corpo humano diante da invasão de patógenos, sendo mais eficaz e criando células de memória específica. Após a ativação da imunidade adaptativa celular e humoral, um descontrole frente a uma tempestade de citocinas pode ser gerado, acarretando a depleção e exaustão de linfócitos T, que origina as manifestações clínicas típicas da COVID-19, como exemplo a linfopenia (YANG *et al.*, 2020).

Apesar da indução da imunidade adaptativa e a ativação de linfócitos T, com a participação de uma célula apresentadora de antígenos (APC), o contato-dependente ativará a maturação desse linfócito T no órgão linfóide secundário, uma via que, mesmo sendo essencial para o controle do vírus, há desregulações que impactam diretamente na gravidade da doença (YANG *et al.*, 2020).

Outrossim, há uma redução de linfócitos T reguladores centrais e periféricos, que, em condições normais, atuam induzindo citocinas anti-inflamatórias, como TGF- β e IL-10, responsáveis pela redução dos danos teciduais causados pela inflamação persistente. Nesse contexto, as células T são aumentadas em estágios claramente sintomáticos, em comparação com o estado prodrômico, e os níveis mais elevados são detectados em graves condições clínicas (YANG *et al.*, 2020).

Todavia, há um aumento significativo da produção de citocinas inflamatórias, característica singular do COVID-19, que se relaciona com estágios mais graves da doença, produzindo danos teciduais, principalmente, no epitélio respiratório. Após a infecção, as células T CD4⁺ podem ser rapidamente ativadas em T helper, que secretam GM-CSF induzindo monócitos com um acréscimo de IL-6, representando uma “tempestade de citocinas” (YANG *et al.*, 2020).

Em relação aos mecanismos de imunopatologia que são induzidos pela COVID-19, há uma expressão do receptor ECA2 que facilita a entrada do vírus

nessas células, colaborando com a vasodilatação, aumentando o extravasamento de células e plasma para os focos da infecção. Sob outra perspectiva, presume-se que pacientes assintomáticos possuem respostas adaptativas que impedem a progressão da doença para estágios subsequentes, além de uma acentuada redução na quantidade de citocinas liberadas e melhor ação dos linfócitos T e seus efetores (CERNY *et al.*, 2020).

Portanto, o aumentando a imunidade na primeira fase e suprimindo a imunidade na segunda fase pode-se ter a abordagem fundamental para COVID-19 e sua gestão terapêutica. (CERNY *et al.*, 2020).

Através do infiltrado inflamatório decorrente da presença do vírus, há também uma atrofia de linfonodos e baço, além de necrose, induzindo mais linfopenia. Ademais, um nível elevado de ácido láctico foi detectado no sangue de pacientes com COVID-19 grave, o que pode inibir a ação dos linfócitos cooperando para uma depleção de linfócitos TCD8+ e TCD4+ (YANG *et al.*, 2020).

No que se refere aos TCD8+, sua exaustão é acompanhada de uma maior expressão de PD-1, que resulta em uma menor afinidade aos linfócitos T nos órgãos linfoides secundários, deprimindo o sistema imune. Em relação às imunoglobulinas produzidas a partir do contato com esse agente biológico, há uma produção de IgG e essa resposta está intimamente relacionada com a gravidade da doença, indicando um marcador complementar simples para discriminar entre casos graves e não graves, mostrando que pacientes com níveis relativamente altos de células B, têm baixa sobrevivência (YANG *et al.*, 2020). Isotipos IgA e IgG foram super-representados nos pacientes convalescentes, especialmente nos casos graves, demonstrando que uma resposta humoral mais robusta é estimulada em casos graves em comparação com os casos leves (ZHANG *et al.*, 2020).

COMPLICAÇÕES CARDIOVASCULARES ASSOCIADAS À COVID-19.

O SARS-CoV-2, vírus causador da doença COVID-19, infecta as células humanas por meio da ligação específica de seu antígeno de superfície, proteína S (Spike (S) protein), com as enzimas conversoras de angiotensina 2, que são expressas nas membranas celulares de diversos órgãos e tecidos (YANG *et al.*, 2020). De acordo com Gupta *et al.* (2020), o sistema cardiovascular apresenta uma alta expressão das enzimas conversoras de angiotensina 2, incluindo os miócitos

cardíacos, fibroblastos, células endoteliais e as fibras musculares lisas, desse modo a alta concentração dessas enzimas é um possível mecanismo relacionado à invasão desse vírus ao sistema cardiovascular.

Após a ligação específica de proteína S com ECA 2, as partículas virais são endocitadas e no endossomo os antígenos do SARS-CoV-2 são reconhecidos por receptores Toll-like (TLRS), os quais desencadeiam vias de sinalização celular que induzem a síntese de citocinas pró-inflamatórias que ativam a resposta imune e causam estresse tecidual (BOUKHRIS et al., 2020).

Nos vasos sanguíneos, a infecção por SARS-CoV-2 promove a inflamação e o dano tecidual (**figura 01**), que, por diversas vias, induzem a formação de trombos. Dentre essas vias incluem-se a ativação das células endoteliais, plaquetas, exposição do fator tecidual, além da alteração das vias da fibrinólise e da anticoagulação (MUCHA et al., 2020). Ainda, de acordo com Boukhris et al. (2020), a formação de trombos pode evoluir para os quadros de tromboembolia, onde ocorre a obstrução do fluxo sanguíneo, e os efeitos decorrentes dessa alteração serão associados com a região afetada. Como efeitos dessa complicação, pode-se citar o Acidente Vascular Encefálico Isquêmico (AVE-i), Tromboembolismo Pulmonar (TEP) e as lesões isquêmicas ao miocárdio.

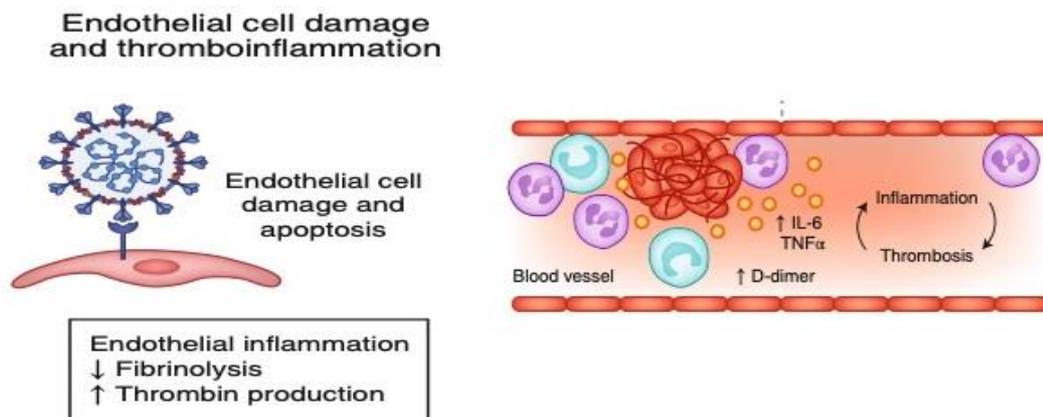


Figura 01- Efeitos da invasão viral por SARS-CoV-2 às células endoteliais, inflamação e a formação de trombos.

Fonte: Adaptado de Gupta *et al.* (2020).

De acordo com Mucha *et al.* (2020), também é importante ressaltar que pacientes com quadros graves de COVID-19, mesmo sem fatores de risco para o

tromboembolismo, estão suscetíveis às várias manifestações tromboembólicas desencadeadas por SARS-CoV-2.

Dessa forma, a doença COVID-19 pode causar danos diretos e indiretos ao sistema cardiovascular, por meio da invasão viral, e os efeitos resposta imune desencadeada. Dentre as complicações geradas pela infecção por SARS-CoV-2, pode-se incluir: lesão ao miocárdio, miocardite, síndromes coronarianas agudas, cardiomiopatias, arritmias além das complicações tromboembólicas (GUPTA *et al.*, 2020).

Nesse contexto é importante ressaltar que, apesar de elucidados os mecanismos de invasão viral ao sistema cardiovascular, os danos causados pela infecção de SARS-COV-2 a esse sistema não são totalmente compreendidos, uma vez que há a participação de diversos fatores relacionados ao desenvolvimento do acometimento cardiovascular (KANG *et al.*, 2020).

Com base no exposto, pode se concluir que as manifestações cardiovasculares relacionadas à COVID-19 possuem impacto importante e decisivo sobre o quadro clínico dos pacientes infectados pelo SARS-CoV-2. Ainda, é importante adicionar que indivíduos imunocompetentes também estão suscetíveis a tais complicações, uma vez que a resposta imune desencadeada pelo hospedeiro é intimamente relacionada com a formação e manutenção dos trombos no leito vascular.

Dessa forma, faz-se necessário o desenvolvimento de pesquisas que evidenciem se indivíduos imunocompetentes seriam mais suscetíveis às complicações cardiovasculares que os indivíduos imunodeficientes. Uma vez que, por possuírem um sistema imune eficiente, desenvolveriam uma resposta imune mais intensa e assim promoveriam, com maior veemência, a formação de trombos e as complicações desencadeadas por esses.

TABAGISMO

De acordo com o Instituto Nacional do Câncer (INCA), a idade média em que os jovens brasileiros experimentam o tabaco é com 16 anos. Além disso, o uso de cigarros eletrônicos tende a atrair os mais jovens pelo uso de produtos químicos aromatizantes e vagens que os deixam mais paliativos e com menor impacto no esôfago (WANG *et al.* 2020). Isso se torna um fator de risco para a população em

destaque, visto que o tabagismo está relacionado a resultados nocivos em COVID-19 (CHATKIN; GODOY, 2020).

Segundo Pino *et al.* (2020), a associação entre o tabagismo e a COVID-19 pode ser explicada pela maior expressão da ECA 2 no tecido pulmonar, dado que o SARS-CoV-2 entra nas células humanas pela ligação ao domínio extracelular da enzima. Ademais, são necessárias proteases do hospedeiro que irá ativar partícula viral, destacando a TMPRSS2 e a Catepsina B, em que esta aumenta com a fumaça do cigarro, tornando os fumantes mais vulneráveis (KAUR *et al.*, 2020).

Outrossim, fumar e vaporizar aumenta a permeabilidade da mucosa, prejudica a depuração muco ciliar, provoca inflamação peribronquiolar, fibrose, estresse oxidativo e respostas inflamatórias. O estresse oxidativo tem impacto na permeabilidade da membrana, facilitando a entrada do vírus, e expressão da ECA 2 (KAUR *et al.*, 2020), conforme elucidado na **figura 02**.

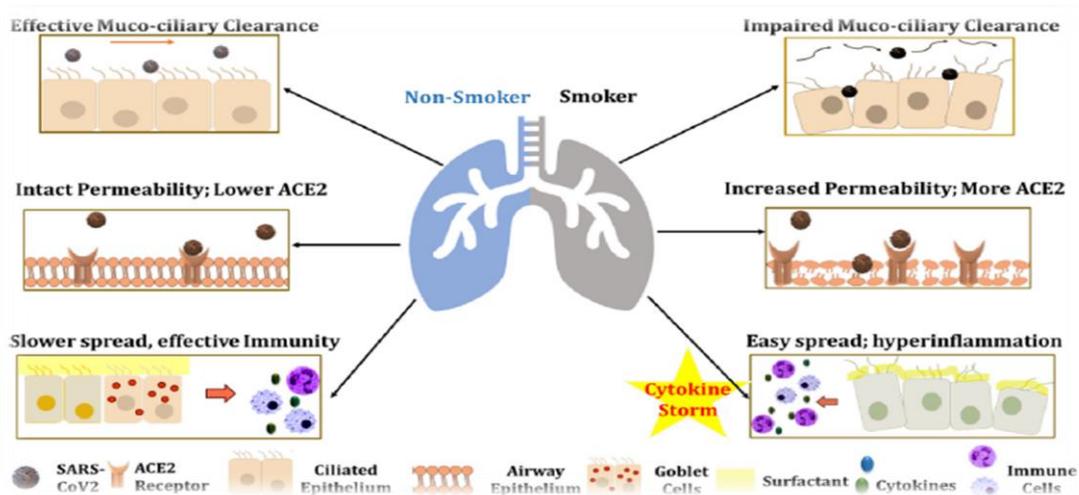


Figura 02- Manifestações teciduais dos indivíduos tabagistas em relação aos não fumantes. Fonte: Kaur *et al.* (2020).

O aumento da suscetibilidade aos jovens pode não estar relacionado ao sistema imune em si, mas com os hábitos de vida, em especial ao tabagismo, que atrai essa faixa etária e provoca mudanças significativas no tecido e liberação de substâncias prejudiciais aos órgãos, tornando esse grupo mais exposto ao vírus.

Estudos ainda são necessários para melhor abordagem da associação entre o tabagismo e a COVID-19, no entanto, interromper o uso pode contribuir para diminuir a contaminação e prevalência do vírus, principalmente entre os jovens (CHATKIN; GODOY, 2020).

IMUNOCOMPLEXOS

O mecanismo de agressão imunitária aos tecidos é dado por meio da hipersensibilidade, que se caracteriza por ser uma grande alteração na indução e efetuação da resposta imune. Em 1963, foi dividida em quatro categorias pelos imunologistas Gell e Coombs, com base nos seus mecanismos histopatológicos. Neste tópico será desenvolvido o tipo III, referente à deposição de imunocomplexos (**figura 03**) (BRASILEIRO FILHO, 2011).

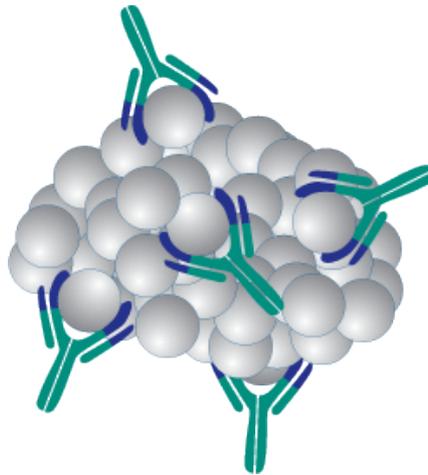


Figura 03: Estrutura do imunocomplexo.
Fonte: Google imagens

Imunocomplexos são complexos formados pela ligação entre anticorpo da classe IgG com um antígeno solúvel. Esses complexos imunológicos ligam-se a receptores do complemento ou de células vermelhas, permitindo o seu transporte até o baço, onde os complexos serão removidos ou destruídos. Entretanto, quando a sua produção e formação se dá de maneira muito rápida, o sistema reticuloendotelial não é capaz eliminá-los na mesma proporção e velocidade com que são produzidos, o que acarreta a sua acumulação e precipitação (CHAPEL, 2014).

Existem algumas condições para que esses imunocomplexos se depositem em tecidos; 1) quando são circulantes, pequenos e solúveis, deixam a circulação e depositam-se na parede de vasos e tecidos perivascuolares; 2) quando são gerados e precipitam no próprio tecido. Os imunocomplexos grandes, formados na circulação, são perceptíveis e possuem maior capacidade de precipitar. Dessa forma, são transportados na corrente sanguínea, entrando em contato com fagócitos do fígado e do baço, que os removem rapidamente; essa remoção é auxiliada por

ativação da molécula C3 do sistema complemento no imunocomplexo em circulação (BRASILEIRO FILHO, 2011).

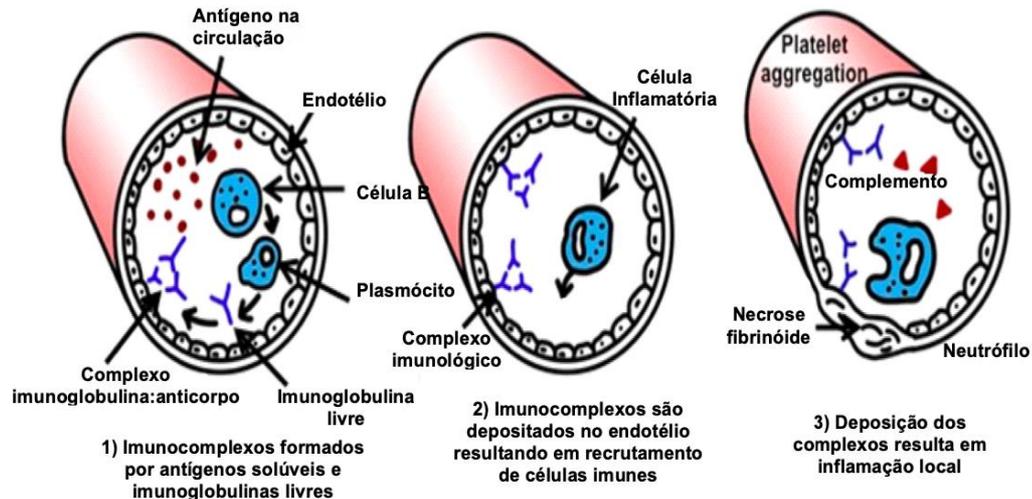


Figura 04: Mecanismo de deposição dos imunocomplexos e a consequência desse processo no leito vascular.

Fonte: wfsahq.org (2016)

Alguns imunocomplexos são pequenos e solúveis e assim circulam sem ser fagocitados por algum tempo, o que leva à ativação do complemento, recrutamento de células imunológicas e dano tecidual pela liberação de mediadores inflamatórios e radicais livres. De acordo com Uzzaman e Cho (2016), a gama de sintomas é determinada pelo local de deposição dos imunocomplexos e não pela fonte do antígeno. Quanto maior a afinidade da ligação entre antígeno-anticorpo, maior a chance de haver depósito em tecidos. Os principais locais de precipitação dos complexos são os relacionados à filtração, como os glomérulos renais, as sinóvias nas articulações, as membranas basais epidermais e capilares, causando vasculites, poliartrite nodosa, pneumonite ou alveolite e até mesmo trombose.

Desse modo, a formação de imunocomplexos faz parte da resposta imune humoral onde há formação de anticorpos que reconhecem o antígeno e que, ao não serem fagocitados, têm a capacidade de gerar danos teciduais. No caso do SARS-CoV-2, ainda não há informações concretas sobre a forma com a qual esse vírus auxilia na deposição de imunocomplexos, todavia, a hipótese é de que assim como ocorre nos vírus em que há conhecimento de seus mecanismos de ação, o SARS-CoV-2 possui seus antígenos virais expressos na membrana plasmática da célula hospedeira, seguido da produção de interferon alfa e beta, que auxiliam na

expressão do MHC de classe I na célula infectada, aumentando a quantidade de antígeno viral associada a essa molécula na membrana celular (BRASILEIRO FILHO, 2011). Imunocomplexos se formariam e se depositariam no local da infecção, inclusive na microcirculação onde induzem a formação de trombos que obstruem os vasos.

Nesse sentido, é proposto que um indivíduo jovem, saudável e, portanto, imunocompetente, pode desenvolver uma forma mais grave decorrente da exposição a esse vírus ao reconhecimento de anticorpos. Nesse contexto, a resposta contra o antígeno pode propiciar a formação de grandes quantidades desses imunocomplexos, contudo, o organismo não terá a capacidade de depurar todos na mesma velocidade em que são produzidos, o que, conseqüentemente, causa a sedimentação destes em regiões alvo, promovendo uma reação inflamatória no local, o que leva ao acometimento rápido do estado geral do indivíduo.

SUSCETIBILIDADE GENÉTICA

Muitas são as investigações que visam uma abordagem genômica para investigar variações genéticas sobre o que pode influenciar na evolução clínica do coronavírus (SARS-CoV-2), cujo objetivo é buscar fatores genéticos do hospedeiro que podem predispor a doença e evolução para quadros mais graves.

Segundo Sheeza *et al.* (2020), o SARS-CoV-2 se distingue dos outros coronavírus nas regiões da poliproteína 1ab e na glicoproteína de superfície ou proteína S. Estudos propõem que o receptor humano para COVID-19 pode estar relacionado com o receptor da enzima conversora de angiotensina 2, semelhante ao do SARS-CoV. A proteína do nucleocapsídeo (N) de COVID-19 apresenta cerca de 90% de identidade de sequência de aminoácidos com SARS-CoV. Os anticorpos da proteína N de SARS-CoV podem apresentar reação cruzada com a COVID-19, porém, não oferecem imunidade cruzada; a proteína N do COVID-19 pode desempenhar um papel importante na supressão de RNA de interferência (RNAi) para prevalecer sobre o sistema de defesa do hospedeiro. A proteína S apresenta 2 subunidades, com uma subunidade se ligando diretamente ao receptor do hospedeiro, facilitando a entrada do vírus nas células. As proteínas virais importantes do COVID-19 são as proteínas do nucleocapsídeo (N), membrana glicoproteica (M) e glicoproteína de pico (S), que, além disso, codificam uma

proteína adicional, com propriedades de acetil esterase e hemaglutinação (HE). A proteína N no COVID- 19 comporta-se de forma equivalente à do SARS-CoV, com capacidade de conter a resposta imune do hospedeiro com uma proteína supressora de RNAi.

Nitsche *et al.* (2020) afirmam que o SARS-CoV-2 usa o receptor ECA 2 para entrada, e a serina protease TMPRSS2 para iniciação da proteína S; ademais cita que o SARS-CoV pode usar as proteases de cisteína endossomal catepsina B e L (CatB / L) e a serina protease TMPRSS2 para iniciação da proteína S em linhas de células, e a inibição de ambas as proteases é necessária para o bloqueio robusto de entrada viral. No entanto, apenas a atividade de TMPRSS2 é essencial para a disseminação viral e patogênese em pessoas infectadas hospedeiro enquanto a atividade CatB / L é dispensável. Com propósito de definir se o SARS-CoV-2 pode usar CatB / L para a entrada na célula, foi demonstrado, através de experimentos do trabalho, que há indícios que SARS-2-S pode usar CatB / L, bem como TMPRSS2 para a iniciação nessas linhas de células.

De acordo com Gonçalves *et al.* (2020), a expressão do gene ECA facilita infecção pelo coronavírus. Esse gene expressa o RNA mensageiro que conduz a síntese da enzima conversora de angiotensina 2, molécula usada pelo COVID- 19 para infectar células pulmonares. Modificações decorrentes no metabolismo por causas secundárias (comorbidades) podem desencadear eventos bioquímicos que culminam no aumento na expressão do gene ECA, encarregado por codificar uma proteína à qual o vírus se associa para infectar células do hospedeiro. Uma hipótese para a suscetibilidade genética estaria no aumento da expressão do gene ECA 2 e outros genes facilitadores da infecção, como o TMPRSS2, já citado por outros autores anteriormente neste texto, ocasionando elevação de células acometidas pelo SARS-CoV-2, assim aumentando a gravidade da doença. Outra observação seria que, com o aumento ECA 2, ocorreria a elevação de enzimas capazes de modificar o funcionamento das histonas, que ficam no núcleo das células, ligadas ao DNA, e ajudam a regular a expressão gênica, ocorrendo alteração epigenética, tornando as enzimas mais ativas e aumentando a expressão de ECA 2, favorecendo a infecção das células pelo SARS-CoV-2. Esses estudos mostram que a inibição da atividade de enzimas modificadoras de histonas e um inibidor de TMPRSS2 poderiam modular a expressão de ECA 2.

Nitsche *et al.* (2020) relatam que, com o advento do SARS-CoV-2, usar o TMPRSS2 como forma para a iniciação da proteína S o uso de um inibidor de TMPRSS2, bloquearia a infecção por SARS-CoV-2 de células pulmonares.

Os trabalhos relatam evidências de que a entrada do SARS-CoV-2 na célula hospedeira depende do receptor ECA 2, como também a atividade da serina protease TMPRSS2 na célula hospedeira é fundamental para a disseminação viral e patogênese, ademais o uso de um inibidor TMPRSS2 poderia configurar bloqueio da infecção. Outro co-fator seria o aumento da expressão ECA 2, induzindo o aumento das enzimas capazes de modificar o funcionamento das histonas, tornando as enzimas mais ativas e aumentando a expressão de ECA 2, favorecendo a infecção das células pelo SARS-CoV-2.

COVID-19 EM JOVENS SAUDÁVEIS

As manifestações clínicas mais severas de COVID-19 estão associadas a indivíduos acima de 50 anos ou que possuem alguma comorbidade, apresentando, geralmente, insuficiência respiratória e pneumonia grave. No entanto, há alguns casos de pessoas jovens e saudáveis que desenvolveram a doença grave, sem etiologia confirmada. Dessa forma, é possível ressaltar alguns fatores que podem explicar esses casos idiopáticos (ZHANG *et al.*, 2020; CASANOVA *et al.*, 2020).

A princípio, é presumível que esses indivíduos saudáveis acometidos por COVID-19 severa contenham predisposição genética. Estudos genéticos e moleculares de 1950 forneceram provas de que erros inatos de imunidade estão relacionados com a predisposição genética a doenças infecciosas. Um dos possíveis fatores genéticos relacionados a essa predisposição são os erros inatos monogênicos de imunidade, em razão de serem encontrados em doenças infecciosas com risco de vida, como as mutações em TMC6, TMC8 ou CIB1 que aumentam a susceptibilidade ao Papilomavírus Humano (HPV), causando a epidermodisplasia verruciforme (ZHANG *et al.*, 2020; CASANOVA *et al.* 2020).

Além disso, a infecção por mutações mais patogênicas de COVID-19 também pode levar a doença grave. Há indícios de que pacientes infectados pela variante da SARS-CoV-2, com deleção no nucleotídeo 382 ($\Delta 382$), que surgiu logo no início da pandemia, apresentavam infecções mais leves, devido à variante $\Delta 382$ não expressar a proteína ORF8, que possui um papel fundamental para a replicação viral

como mecanismo de evasão imunológica, comparado a pacientes infectados com a SARS-CoV-2 do tipo selvagem (YOUNG *et al.*, 2020). Também foi obtida uma correlação positiva entre a frequência das variantes de COVID-19 com diferentes taxas de mortalidade entre diferentes áreas nos Estados Unidos (TOYOSHIMA, 2020), revelando a possibilidade de jovens infectados com diferentes variantes de COVID-19 apresentarem diferentes manifestações clínicas.

Outro possível fator que pode estar relacionado à manifestação severa de COVID-19 em jovens sem comorbidade, é a vacinação do indivíduo pela Bacilo Calmette-Guérin (BCG). Essa hipótese é sustentada por estudos que relacionaram a vacina BCG com a redução da incidência do vírus sincicial respiratório na Guiné-Bissau e encontraram um efeito protetor em infecções do trato respiratório em indivíduos na Indonésia. O mecanismo no qual a BCG promove esse efeito protetor está relacionado com a imunidade inata. A BCG proporciona padrões moleculares associados a patógenos que estimulam a imunidade inata a ter uma resposta mais eficiente, formando memória imune, fenômeno este conhecido como imunidade treinada. Dessa forma a imunidade treinada seria capaz de inibir a replicação viral e diminuir a carga viral, levando a uma menor inflamação e a um quadro clínico mais brando (O'NEILL; NETEA, 2020).

CONCLUSÃO

A infecção por SARS-CoV-2 pode manifestar sintomas em indivíduos imunocompetentes de acordo com o local da infecção viral, hábitos de vida, a formação de imunocomplexos e fatores genéticos. O comprometimento cardiovascular pelo vírus pode desencadear a formação de trombos, levando a eventos tromboembólicos e, conseqüentemente, AVE-i, TEP e lesões no miocárdio, mesmo em pacientes sem fatores de risco a esses acometimentos. Além disso, com COVID-19 apresentam linfopenia e altos níveis de citocinas, que podem ser considerados potenciais biomarcadores da progressão da doença.

Os perfis imunológicos específicos da resposta imune à SARS-CoV-2 podem promover a disseminação da infecção microbiana e assim desencadear disfunção de múltiplos órgãos. Dessa forma, tratar a linfopenia e reduzir os índices inflamatórios, representam possíveis estratégias terapêuticas eficazes contra a COVID-19.

Em relação aos hábitos de vida, o tabagismo é um agravante para o aumento da vulnerabilidade dos indivíduos devido o aumento da expressão de enzimas e proteases que contribuem para a penetração do vírus nas células humanas. Dessa forma, são essenciais estratégias que estimulem a população a não fumar, principalmente os jovens que, aos 16 anos, já experimentam o tabaco. Além disso, apesar de não haver informações completas sobre a deposição de imunocomplexos decorrentes da COVID-19, essa condição pode resultar na formação de trombos, que obstruem os vasos, e reações inflamatórias, que comprometem a saúde do indivíduo, seja ele imunocompetente ou não.

Dessa forma, estudos ainda são necessários para explicar os mecanismos fisiopatológicos do SARS-CoV-2 em indivíduos imunocompetentes, a fim de diminuir a incidência de tal doença e propor novos meios profiláticos e de cura aos sintomáticos. Ainda, fica evidente a problemática da COVID-19 para os órgãos de saúde, uma vez que todos os indivíduos estão suscetíveis às complicações decorrentes da infecção por SARS-CoV-2.

REFERÊNCIAS

- ACHARYA, D; LIU, G; GACK, M.U; Dysregulation of type I interferon responses in COVID-19, *Nature Reviews, Department of Microbiology, The University of Chicago, Chicago, IL, USA, Nature Reviews*, v.20, p.397-398, 2020.
- AQUINO, E. M. L.; SILVEIRA, I. H.; PESCARINI, J. M; AQUINO, R; SOUZA-FILHO, J.A; ROCHA, A. S; FERREIRA, A; VICTOR, A; TEIXEIRA, C; MACHADO, D. B. Medidas de distanciamento social no controle da pandemia de COVID-19: potenciais impactos e desafios no Brasil. *Ciência & Saúde Coletiva*, v.25, n.1, p.2423-2446, 2020.
- BOUKHRIS, M.; HILLANI, A.; MORONI, F.; ANNABI, M. S.; ADDAD, F.; RIBEIRO, M. H.; MANSOUR, S.; ZHAO, X.; YBARRA, L. F.; ABBATE, A.. Cardiovascular Implications of the COVID-19 Pandemic: a global perspective. *Canadian Journal Of Cardiology*, v.36, n.7, p.1068-1080, 2020.
- CASANOVA, J. ; SU, H. C.; ABEL, L. ; AIUTI, A. ; ALMUHSEN, S. ; ARIAS, A. A.; BASTARD, P.; BIGGS, C.; BOGUNOVIC, D.; BOISSON, B.. A Global Effort to Define the Human Genetics of Protective Immunity to SARS-CoV-2 Infection. *Cell*, v.181, n.6, p.1194-1199, 2020.
- CHAPEI, H.; HAENEY, M.; MISBAH, S.; SNOWDEN, N. *Essentials of Clinical Immunology*. 6.ed. Oxford, Wiley- Blackwell, 2014.

CHATKIN, J. M; GODOY, I. Tabagismo, poluição ambiental e condições climáticas são fatores de risco para COVID-19? **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v.46, n.5, 2020.

CLOUTIERA, N; ALLAEYS, I; MARCOUX, G; MACHLUS, K.R; MAILHOT, B; ZUFFEREY, A; LEVESQUE, T; BECKER, Y; TESSANDIER, N; MELKI, I; ZHI, H; POIRIER, G; RONDINA, M. T; ITALIANO, J. E; FLAMAND, L; MCKENZIE, S. E; COTE, F; NIESWANDT, B; KHAN, W. I; FLICK, M. J; NEWMAN, P.J; LACROIX, S; FORTIN, P. R; BOILARD, E. Platelets release pathogenic serotonin and return to circulation after immune complex-mediated sequestration. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v.115, n.7, p.1550-1559, 2018.

CRODA, J. H. R; GARCIA, L. P. Resposta imediata da Vigilância em Saúde à epidemia da COVID-19. **Revista Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v.29, n.1, 2020.

DEBIASI, R. L.; SONG, X.; DELANEY, M.; BELL, M.; SMITH, K.; PERSHAD, J.; ANSUSINHA, E.; HAHN, A.; HAMDY, R.; HARIK, N. . Severe Coronavirus Disease-2019 in Children and Young Adults in the Washington, DC, Metropolitan Region. **The Journal Of Pediatrics**, v.223, p.199-203, 2020.

BRASILEIRO FILHO, Geraldo. **Bogliolo**: Patologia. 8.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011.

GONÇALVES, A. N. A; OLIVEIRA, A. E. R; PINTO, B. G. G; NAKAYA, H. I; PERON, J. P. S; JIMENEZ, L; CREIGHTON, R; OGAVA, R. L. T; SINGH, Y. ACE2 Expression is Increased in the Lungs of Patients with Comorbidities Associated with Severe COVID-19. **The Journal of infectious Diseases**, v. 222, n. 4, p. 556-563, 2020.

GRIFONI, A; WEISKOPF, D; RAMIREZ, S. I; MATEUS, J; DAN, J.M; MODERBACHER, C. R; RAWLINGS, C. A; SUTHERLAND, A; PREMKUMAR, L; JADI, R.S; MARRAMA, D; DE SILVA, A. M; FRAZIER, A; CARLIN, A.F; GREENBAUM, J. A; PETERS, B; KRAMMER, F; SMITH, D. M; CROTT, S; SETTE, A. Targets of T cell responses to SARS-CoV-2 coronavirus in humans with COVID-19 disease and unexposed individuals. **Cell**, v.7, n.181, p.1489-1501, 2020.

GUPTA, A.; MADHAVAN, M. V.; SEHGAL, K.; NAIR, N.; MAHAJAN, Sh.; SEHRAWAT, T. S.; BIKDELI, B.; AHLUWALIA, N.; AUSIELLO, J. C.; WAN, E. Y.. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. **Nature Medicine**, v.26, n.7, p.1017-1032, 2020.

INCA, Instituto Nacional de Câncer Ministério da Saúde. Dados e números da prevalência do tabagismo. Disponível em <<https://www.inca.gov.br/observatorio-da-politica-nacional-de-controle-do-tabaco/dados-e-numeros-prevalencia-tabagismo>>. Acesso em: 17 ago. 2020.

KANG, Y.; CHEN, T.; MUI, D.; FERRARI, V.; JAGASIA, D.; SCHERRER-CROSBIE, M.; CHEN, Y.; HAN, Y. Cardiovascular manifestations and treatment considerations in COVID-19. **Heart**, v.106, n.15, p.1132-1141, 2020.

KAUR, G.; LUNGARELLAAND, G.; RAHMAN, I. SARS-CoV-2 COVID-19 susceptibility and lung inflammatory storm by smoking and vaping. **Journal of Inflammation**, v.17, n.1, p.1-8, 2020.

LIAO, J.; FAN, S.; CHEN, J.; WU, J.; XU S.; GUO, Y.; LI, C.; ZHANG, X.; WU, C.; MOU, H.; SONG, C.; LI, F.; WU, G.; ZHANG, J.; GUO, LI.; LIU, H.; LV, J.; XU, L.; LANG, C. Epidemiological and Clinical Characteristics of COVID-19 in Adolescents and Young Adults. **The Innovation**, v.1, n.1, 2020.

MUCHA, S. R.; DUGAR, S.; MCCRAE, K.; JOSEPH, D.; BARTHOLOMEW, J.; SACHA, G. L.; MILITELLO, Michael. Coagulopathy in COVID-19: manifestations and management. **Cleveland Clinic Journal of Medicine**, v.87, n.8, p.461-468, 2020.

NEWTON, A. H.; CARDANI, A.; BRACIALE, T.J. The host immune response in respiratory virus infection: balancing virus clearance and immunopathology. **Seminars In Immunopathology**, v.38, n.4, p.471-482, 2016.

NITSCHKE, A.; DROSTEN, C.; HERRLER, G.; KLEINE-WEBER, H.; MULLER, M. A.; HOFFMANN, M.; KRUGER, N.; WU, N.; ERICHEN, S.; SCHROEDER, S.; POHLMANN, S.; HERRLER, T.; SCHIERGENS, T. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. **Cell**, p. 271-280, 2020.

O'NEILL, L.; NETEA, M. BCG-induced trained immunity: can it offer protection against COVID-19?. **Nature Reviews Immunology**, v. 20, n. 6, p. 335-337, 2020.

PINO, L. E.; TRIANA, I.; PÉREZ, C.; PIOTROSTANALZKI, A.; RUIZ-PATIÑO, A.; LOPES, G.; CARDONA, A. F. Electronic nicotine delivery systems (ECs) and COVID-19: the perfect storm for young consumers. **Clinical And Translational Oncology**, 2020.

REGATEIRO, F.; FARIA, E. Mecanismos imunopatológicos das reações de hipersensibilidade a fármacos. **Rev. Port. Imunoalergologia**, v.24, n.2, p.62-78, 2016.

SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE, Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis, Brasília, DF, Brasil. **Ministério da Saúde**. Dados de Covid-19 no Brasil. Disponível em <us.analitico.saude.gov.br/extensions/covid-19_html/covid-19_html.html>. Acesso em: 19 ago. 2020.

SHEEZA, A.; HEMALATHA, K.; ALI, P. S. S.; KANNAN, S. COVID-19 (Novel Coronavirus 2019) – recent trends. **European Review for Medical and Pharmacological Sciences**, v.24, n.4, p.2006-2011, 2020.

SILVA, A. A. M. Sobre a possibilidade de interrupção da epidemia pelo coronavírus (COVID-19) com base nas melhores evidências científicas disponíveis. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v.23, 2020.

SORDI, L. H. S.; MAGALHÃES, I. S. O; CASSELHAS, D. A; ANDRADE, M. C. O
Papel da Imunidade Inata na COVID-19, **Revista de Ciência em Saúde**, v.10, n.3,
p.5-8, 2020

TOYOSHIMA, Y.; NEMOTO, K.; MATSUMOTO, S.; NAKAMURA, Y.; KIYOTANI, K.
SARS-CoV-2 genomic variations associated with mortality rate of COVID-19.
Journal of human genetics, p.1-8, 2020.

UZZAMAN, A.; CHO, S. H. Classification of hypersensitivity reactions. **Allergy and
Asthma Proceedings**, v.33, n.14, p.46-49, 2016.

VABRET, N.; BRITTON, G. J.; GRUBER, C.; HEGDE, S.; KIM, J.; KUKSIN, M.;
LEVANTOVSKY, R.; MALLE, L.; MOREIRA, A.; PARK, M. D.. Immunology of
COVID-19: current state of the science. **Immunity**, v. 52, n. 6, p. 910-941, 2020.

WANG, Q.; SUNDAR, I. K.; LI, D.; LUCAS, J. H.; MUTHUMALAGE, T.;
MCDONOUGH, S. R.; RAHMAN, I.. E-cigarette-induced pulmonary inflammation and
dysregulated repair are mediated by nAChR $\alpha 7$ receptor: role of nachr $\alpha 7$ in sars-
cov-2 covid-19 ace2 receptor regulation. **Respiratory Research**, v.21, n.1,2020.

YANG, L.; LIU, S.; ZHANG, Z.; WAN, X.; HUANG, B.; CHEN, T.; ZHANG, Y. COVID-
19: immunopathogenesis and Immunotherapeutics. **Nature Medicine**, v.5, n.1, 2020.

YOUNG, B.; FONG, S.; CHAN, Y.; MAK, T.; ANG, L.; ANDERSON, D.; LEE, C.;
AMRUN, S.; LEE, B.; GOH, Y.; SU, Y.; WEI, W.; KALIMUDDIN, S.; CHAI, L.; PADA,
S.; TAN, S.; SUN, L.; PARTHARSARATHY, P.; CHEN, Y.; BARKHEN, T.; LIN, R.;
STROH, S.; LEO, Y.; WANG, L.; RENIA, L.; LEE, V.; SMITH, G.; LYE, D.; NG, L.
Effects of a major deletion in the SARS-CoV-2 genome on the severity of infection
and the inflammatory response: an observational cohort study. **The Lancet**, v.396,
2020.

ZHANG, F.; GAN, R.; ZHEN, Z.; HUN, X.; XIANG, L.; ZHOU, F.; YING, L.; CHEN,
C.; XIE, S.; ZHANG, B.; WU, X.; HUANG, Z. Adaptive immune responses to SARS-
CoV-2 infection in severe versus mild individuals. **Nature Medicine**, v.5, n.1, 2020.

ZHOU, Z.; REN, L.; ZHANG, L.; ZHONG, J.; XIAO, Y.; JIA, Z.; GUO, L.; YANG, J.;
WANG, C.; JIANG, S.; YANG, D.; ZHANG, G.; LI, H.; CHEN, F.; XU, Y.; CHEN, M.;
GAO, Z.; YANG, J.; DONG, J.; LIU, B.; ZHANG, X.; WANG, W.; HE, K.; JIN, Q.; LI,
M.; WANG, J. Heightened Innate Immune Responses in the Respiratory Tract of
COVID-19 Patients 2020, **Cell Host & Microbe**, v.27, p.883- 890, 2020.

ZHOU, F.; YU, T.; DU, R.; FAN, G.; LIU, Y.; LIU, Z.; XIANG, J.; WANG, Y.; SONG, B.;
GU, X.; GUAN, L.; WEI, Y.; LI, H.; WU, X.; XU, J.; TU, S.; ZHANG, Y.; CHEN, H.;
CAO, B. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-
19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. **The Lancet**, v. 395, n. 10229, p.
1054-1062, 2020.