



## FATORES IMUNOLÓGICOS E GENÉTICOS NA COVID-19

### IMMUNOLOGICAL AND GENETIC FACTORS IN COVID-19

Linda Christian Carrijo-Carvalho<sup>1</sup>, Lucas Cardoso Gobbi<sup>2</sup>, Victoria Ferrari Paiva<sup>2</sup>,  
Barbara Binow Demuner<sup>2</sup>, Fábio Ramos de Souza Carvalho<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Doutora em Biotecnologia, Instituto Butantan, Universidade de São Paulo; Docente, qualidade Professora Doutora, PD1, Curso de Medicina, Centro Universitário do Espírito Santo (UNESC).  
<sup>2</sup>Acadêmicos do curso de Medicina do Centro Universitário do Espírito Santo (UNESC). <sup>3</sup>Doutor 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

A infecção pelo vírus SARS-CoV-2 ocorre a partir da ligação da proteína S viral à enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2), que atua como receptor para o vírus nas células humanas. O novo coronavírus é o agente causador da COVID-19, com quadros clínicos diferenciados e, nos casos mais graves, pode ser fatal. A ampla variabilidade individual na manifestação da doença tem motivado discussões na comunidade médica e acadêmica acerca dos fatores que influenciam na susceptibilidade dos indivíduos à infecção e no agravamento da doença. O presente artigo consiste em uma pesquisa realizada em bases de dados de artigos indexados, buscando relacionar características genéticas individuais e resposta imune à fisiopatologia da COVID-19. Diferentes apresentações clínicas da COVID-19 foram observadas, desde indivíduos assintomáticos ou com quadros leves da doença, até quadros graves ou críticos. Também se observou o relato de indivíduos resistentes à infecção, mesmo quando expostos ao vírus. A variabilidade individual observada pode ser resultado de polimorfismos genéticos associados à expressão da ECA2 ou erros inatos da imunidade. A imunidade cruzada também pode ser um fator que influencia na susceptibilidade à infecção pelo SARS-CoV-2, conferindo certo grau de proteção. Indivíduos previamente expostos a outros coronavírus causadores de surtos (SARS-CoV-1 e MERS-CoV) ou de resfriados comuns podem apresentar anticorpos e linfócitos T com reatividade cruzada ao novo coronavírus. Por outro lado, considera-se a exacerbação da resposta imune como fator de agravo da doença, uma vez que a intensa produção de citocinas e a lesão tecidual decorrente da resposta inflamatória compõem os mecanismos na patofisiologia da COVID-19.

**Palavras-chave:** Coronavírus, SARS-CoV-2, Imunidade, Resposta imune, Imunidade cruzada, Polimorfismo genético.



## ABSTRACT

Infection by the SARS-CoV-2 virus occurs through binding of virus S protein to the angiotensin-converting enzyme 2 (ECA2), which acts as a receptor for the virus in human cells. The new coronavirus is the causative agent of COVID-19, with different clinical conditions and, in the most severe cases, can be fatal. The wide individual variability in the manifestation of the disease has motivated discussions in the medical and academic community about the factors that influence the susceptibility of individuals to infection and the worsening of the disease. This article consists of a search carried out in databases of indexed articles, seeking to relate individual genetic characteristics and immune response to the pathophysiology of COVID-19. Different clinical presentations of COVID-19 were observed, ranging from asymptomatic individuals or those with mild illness to severe or critical conditions. It was also observed the report of individuals resistant to infection, even when exposed to the virus. The individual variability observed may be the result of genetic polymorphisms associated with expression of ECA2 or innate immunity errors. Cross-immunity may also be a factor that influences susceptibility to SARS-CoV-2 infection providing a certain degree of protection. Individuals previously exposed to other outbreak-causing coronaviruses (SARS-CoV-1 and MERS-CoV) or coronavirus associated to common colds may present antibodies and T-lymphocytes with cross-reactivity to the new coronavirus. On the other hand, the exacerbation of the immune response is considered an aggravating factor of disease, since the intense production of cytokines and the tissue damage resulting from the inflammatory response are part of the mechanisms in the pathophysiology of COVID-19.

**Keywords:** coronavirus, SARS-CoV-2, immunity, immune response, cross-immunity, genetic polymorphism.

## INTRODUÇÃO

A doença coronavírus 2019 (COVID-19) surgiu em dezembro de 2019, em Wuhan, na China, quando um grupo de pacientes apresentou quadro de pneumopatia atípica de causa desconhecida (WIERSINGA *et al.*, 2020). Dados do Ministério da Saúde (MS) afirmam que o primeiro caso de COVID-19 no Brasil foi confirmado no dia 26 de fevereiro de 2020 (BRASIL, 2020).

O modo de transmissão da doença ocorre através de gotículas (partículas maiores do que 5 µm) e aerossóis (partículas menores do que 5 µm). Ambos os modos de contágio são através das vias aéreas, o que facilitou a sua disseminação mundial (MESELSON, 2020). Ao falar, tossir ou espirrar, os indivíduos infectados, sintomáticos ou não, são capazes de dispersar no ar uma certa quantidade de partículas virais que ficam suspensas, no caso dos aerossóis, e que também podem ser depositadas no solo, no caso as gotículas, que são partículas mais pesadas. Sendo assim, pessoas infectadas com coronavírus da síndrome respiratória aguda

grave 2 (SARS-CoV-2) podem contribuir com a transmissibilidade da doença (MESELSON, 2020).

A infecção pelo SARS-CoV-2 ocorre a partir da ligação da proteína *spike* (S) do envelope viral à enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2), que atua como receptor para o vírion, e a ação da serino-protease TMPRSS2, que realiza a clivagem da proteína S. Após internalizar na célula hospedeira por endocitose, a partícula viral utiliza a maquinaria celular para replicação. A infecção de células epiteliais brônquicas, pneumócitos tipo I e tipo II e células do endotélio capilar induzem, geralmente, ao quadro clínico característico da Síndrome Respiratória Aguda Grave devido à produção de citocinas pró-inflamatórias como: TNF-alfa, IL-1 e IL-6. A persistência da resposta inflamatória de forma crônica poderá induzir espessamento intersticial alveolar, aumento da permeabilidade vascular e edema (WIERSINGA *et al.*, 2020).

O mecanismo primário de interação de SARS-CoV-2 com as células humanas ocorre pela ligação da proteína do envelope viral ao receptor ECA2, cujo processo interfere negativamente no equilíbrio do sistema renina-angiotensina-aldosterona, podendo aumentar o estado inflamatório (SORDI, 2020). Dessa forma, indivíduos idosos, portadores de doenças cardiovasculares ou síndrome metabólica têm maior propensão a uma evolução desfavorável da COVID-19, visto que essas doenças crônicas predis põem a um sistema imune hiperativo e desequilibrado.

Em alguns casos clínicos, têm-se observado agravamento da doença em indivíduos jovens, sem comorbidades (CASANOVA *et al.*, 2020; FIFI; MOCCO, 2020; ZHANG *et al.*, 2020). A ampla variabilidade individual na manifestação da doença tem motivado discussões na comunidade médica e acadêmica. Hipóteses relacionadas à imunidade cruzada e polimorfismos genéticos têm sido formuladas e testadas experimentalmente em busca de respostas para essa questão.

O presente artigo relaciona características genéticas individuais e a resposta imune à fisiopatologia da COVID-19, além de abordar o papel da imunidade adquirida nas diferentes manifestações clínicas da doença.

## MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de uma pesquisa exploratória qualitativa, realizada em fontes secundárias, para identificação de fatores genéticos e imunológicos associados ao prognóstico e à fisiopatologia da COVID-19.

A pesquisa foi realizada na base de dados do Pubmed/MEDLINE e no Google acadêmico, durante o mês de setembro de 2020. A pesquisa foi realizada na língua inglesa e utilizou para busca as palavras-chave *immune response*, *cross-reactivity*, *cross-immunity*, *antigens*, *resistance*, *assymptomatic* e *polymorphisms*, todas associadas à COVID-19 ou SARS-CoV-2, para compor a combinação de palavras-chave. Os critérios adotados para a seleção dos artigos foram artigos científicos originais, publicados em revistas de seletiva política editorial, disponíveis com resumos e textos completos, publicados no período de 2004 a 2020. Os artigos que não atendiam aos critérios de inclusão foram desconsiderados. Os artigos mais relevantes sobre o tema foram selecionados, incluindo-se relatos de caso, revisão e estudos experimentais. Os dados obtidos foram comparados, analisados e compilados dentro de cada temática abordada.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 1 DIFERENÇAS NA INFECÇÃO E APRESENTAÇÃO CLÍNICA

A infecção pelo SARS-CoV-2 apresenta ampla variabilidade clínica entre indivíduos, onde se observa desde infecções assintomáticas até quadros graves, que levam à morte dos pacientes, causada por complicações da COVID-19 (BULUT; KATO, 2020). Também há alguns indivíduos que são resistentes à infecção (CASANOVA *et al.*, 2020). Conforme ilustrado na Figura 1, podem-se distinguir diferentes variantes clínicas e epidemiológicas: 1- INFECÇÃO ASSINTOMÁTICA: sem qualquer sinal clínico de sintomas, com teste de PCR SARSCoV-2 positivo; 2- LEVE: sintomas de infecção aguda do trato respiratório superior, incluindo febre, fadiga, mialgia, tosse, feridas na garganta, coriza e espirros sem pneumonia; 3- MODERADO: com pneumonia, febre frequente e tosse; alguns podem ter chiado no peito, mas não é óbvio, hipoxemia, falta de ar; 4- GRAVE: progressão rápida em torno de 1 semana, dispneia, com cianose central, saturação de oxigênio inferior a 92%, com outras manifestações de hipoxemia; 5- CRÍTICO: pacientes com síndrome

da dificuldade respiratória aguda (SDRA) ou insuficiência respiratória, choque, múltipla disfunção orgânica; e 6- RESISTÊNCIA À INFECÇÃO: sem infecção, permanece soronegativo, com teste de PCR SARSCoV-2 negativo, mesmo após sucessivas exposições ao vírus. Esses casos são raros e os indivíduos são considerados como pontos fora da curva (*outliers*).

A infecção assintomática tem importância especial como fonte de transmissão na comunidade. Especialmente, bebês e crianças assintomáticos têm importante papel na transmissão entre humanos (BULUT; KATO, 2020). Quadros mais graves da COVID-19 acometem principalmente pessoas do grupo de risco, ou seja, indivíduos que tenham idade superior a 50 anos e/ou comorbidades como doenças pulmonares, cardiovasculares e metabólicas. Estima-se que apenas um em cada mil indivíduos infectados fora do grupo de risco evoluam com quadros graves ou críticos (CASANOVA *et al.*, 2020).

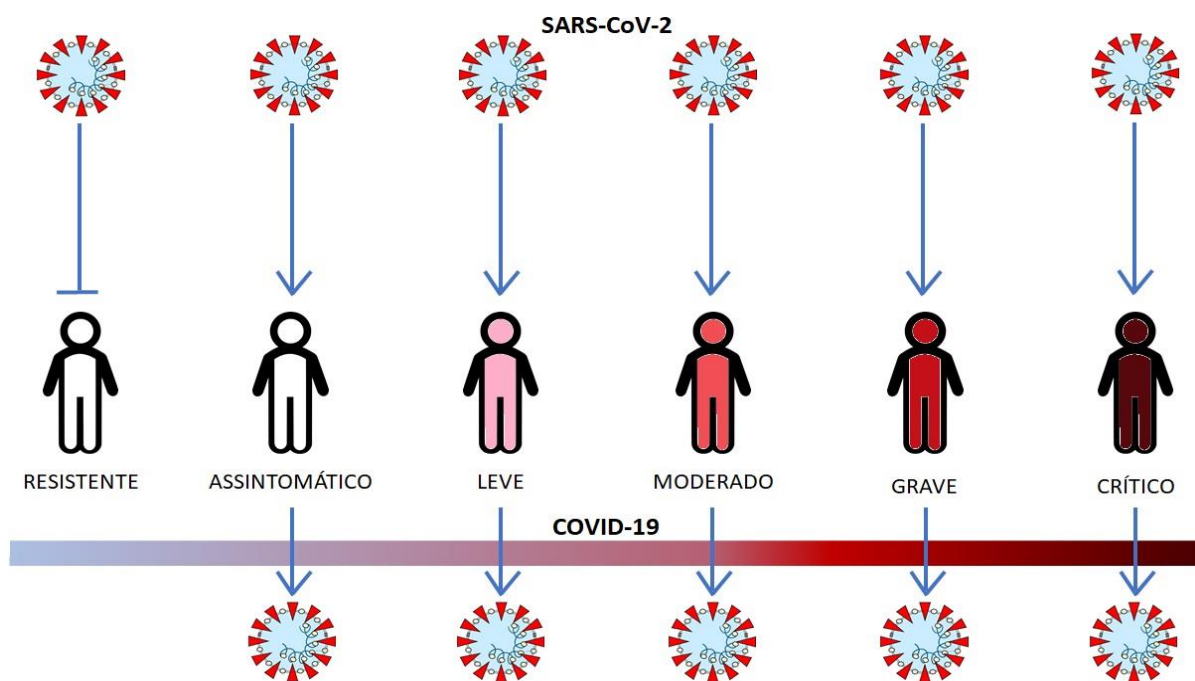


Figura 1: Diferenças clínicas e epidemiológicas na infecção pelo SARS-CoV-2.  
Fonte: Os autores.

Na figura 1, temos as diferentes manifestações clínicas e epidemiológicas na infecção pelo SARS-CoV-2. Indivíduos resistentes à infecção são raros. Quadros graves e críticos são mais frequentes em indivíduos acima de 50 anos com comorbidades. Formas graves da doença podem acometer pacientes jovens e sem comorbidades que não estão no grupo de risco, embora com menor frequência.

Indivíduos assintomáticos têm importância epidemiológica na transmissão da doença.

## 2 POLIMORFISMOS GENÉTICOS ASSOCIADOS À COVID19

O projeto Genoma Humano detectou polimorfismos de nucleotídeos únicos que antes não tinham função conhecida, muitos dos quais já foram identificados com importante papel na resposta contra agentes infecciosos. Cabe citar, como exemplo, a presença de HbS, que fornece uma proteção contra a malária (ÖZTÜRK *et al.*, 2020).

Atualmente, postula-se que polimorfismos genéticos podem influenciar na susceptibilidade a COVID-19, de forma positiva ou negativa, como fatores protetores ou predisponentes. Em estudo com sequências putativas, preditas por ferramentas de bioinformática como potenciais variantes, foram identificadas diversas variantes da ECA2 humana na população, que aumentam ou diminuem a afinidade de ligação à proteína S do vírus, aumentando ou diminuindo a susceptibilidade dos indivíduos, respectivamente (STAWISKI *et al.*, 2020). Os níveis de expressão de ECA2 também podem influenciar na infecção e progressão da doença (DEVAUX *et al.*, 2020).

Outra hipótese considera que pacientes jovens, previamente saudáveis, com quadros graves de COVID-19 carreguem variantes genéticas causais. Essa hipótese considera que distúrbios da imunidade herdados geneticamente tornam indivíduos predispostos a infecções por diversos microrganismos. Há erros inatos de imunidade que apresentam herança mendeliana (monogênicos), com penetrância clínica completa, que têm sido relacionados à susceptibilidade a infecções virais como a síndrome linfoproliferativa ligada ao cromossomo X (CASANOVA *et al.*, 2020). Erros inatos da imunidade monogênicos esporádicos, com penetrância clínica incompleta ou desconhecida, por exemplo, causados por mutações associadas a proteínas da resposta por interferons, também foram relacionados com falhas na resposta imune a vírus (ZHANG *et al.*, 2020). O papel funcional dos erros inatos da imunidade, mutações ou variantes genéticas como fatores determinantes da ampla variabilidade clínica na infecção pelo SARS-CoV-2 é pouco estudado. Porém, é esperado haver eventual correlação, especialmente quando associados às moléculas utilizadas para adesão do vírus às células humanas e aos mecanismos da resposta imune inata e adquirida a vírus.

### 3 MECANISMOS DA DEFESA IMUNE AO CORONAVIRUS

O sistema imunológico pode ser categorizado em imunidade inata e imunidade adaptativa. A resposta inata corresponde à primeira linha de defesa contra a infecção viral, mediada principalmente pela produção de interferons do tipo I (IFN-alfa e IFN-beta) e tipo III (IFN-lambda), capazes de inibir a replicação do vírus (CINATL *et al.*, 2020). Depois de ser afetado pelo vírus, a partir do reconhecimento dos antígenos virais, o sistema imune passa a produzir anticorpos. Esse mecanismo ocorre através de células B auxiliadas por células T para se diferenciarem em plasmócitos, capazes de produzir anticorpos específicos para um antígeno viral. Mecanismos efetores dos anticorpos incluem a neutralização, que é eficiente para impedir a partícula viral infectiva (vírion) de internalizar nas células hospedeiras e, conseqüentemente, limitar a infecção. Assim, a resposta imune humoral desempenha importante papel protetor na fase posterior à infecção e evita a recidiva da infecção no futuro. Em contraste, uma resposta de imunidade celular pode ser observada contra células infectadas, mediada por linfócitos T. A resposta imune adaptativa a infecções intracelulares é dirigida por células T auxiliares (CD4+) na função Th1, enquanto as células T citotóxicas (CD8+) desempenham um papel vital na eliminação das células infectadas por vírus (CHOWDHURY *et al.*, 2020; VABRET *et al.*, 2020).

A considerar todos os mecanismos de defesa imunológica do organismo humano supracitados, os dados clínico-experimentais sobre a resposta imune ao novo coronavírus permanecem escassos na literatura científica internacional, não permitindo a descoberta do real motivo explicativo sobre o mecanismo de escape e/ou evasão de SARS-CoV-2 da resposta imunológica do hospedeiro (CHOWDHURY *et al.*, 2020). Ressalta-se que alterações imunológicas foram observadas em pacientes com quadros graves de COVID-19, as quais não ocorrem em outras infecções virais respiratórias. As alterações são linfopenia e eosinopenia severas, além de pneumonia extensa, lesão pulmonar e intensa produção de citocinas pró-inflamatórias, como: fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos (GM-CSF), fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) e algumas interleucinas como IL-6, IL-2 e IL-7 (referido como “tempestade de citocinas”), levando à síndrome da disfunção respiratória aguda e falência múltipla de órgãos. Associadas a um pior prognóstico, considera-se a elevação de marcadores de fase aguda e linfopenia

como preditores de evolução da doença para quadros clínicos mais graves (AZKUR *et al.*, 2020; MESELSON, 2020; VABRET *et al.*, 2020).

Dessa forma, sabe-se que a resposta imune tem papel no agravamento da doença, mediada pela intensa produção de citocinas pró-inflamatórias, levando a um quadro pró-inflamatório sistêmico. A complicação imunomediada na COVID-19 poderia explicar porque pacientes imunocomprometidos por quimioterapia (SPEZZANI *et al.*, 2020), ou por terapia imunossupressora pós-transplante (BARTIROMO *et al.*, 2020) muitas vezes evoluem com quadros mais leves da doença, sem necessitar de suplementação de oxigênio.

#### 4 PATOGENIA E PERFIL ANTIGÊNICO DO CORONAVÍRUS

Os coronavírus (CoV) compõem uma grande família de vírus, descobertos em 1960, que causam infecções respiratórias, e receberam esse nome devido às espículas na sua superfície, que lembram uma coroa (do latim corona) (PIMENTEL *et al.*, 2020). Atualmente esse patógeno ganhou notoriedade mundial devido à ampla variabilidade clínica, divergências de tratamento e potencial de contágio – com 24.021.218 casos confirmados no mundo e 821.462 mortes até 27/03/2020 (OPAS, 2020).

Segundo Pimentel *et al.* (2020), seis espécies de coronavírus causadores de doenças humanas eram conhecidas, sendo duas de maior impacto na saúde pública: SARS-CoV-1, causador dos surtos da Síndrome Respiratória Aguda Grave em 2002 e 2003 na China, e MERS-CoV, responsável pelos graves surtos Síndrome Respiratória do Oriente Médio em 2012. SARS-CoV-2 corresponde à sétima espécie de coronavírus, causador da doença COVID-19 e responsável pela atual pandemia. O novo coronavírus mostrou-se 79% semelhante geneticamente com o SARS-CoV-1 e 51,8% com o MERS-CoV, ambos possuem o morcego como provável reservatório.

O SARS-CoV-2 é composto por RNA de fita simples com estruturas típicas, conforme demonstrado na Figura 2. A proteína S, na superfície do vírus, se liga ao seu receptor humano ECA2, uma proteína transmembrana. O vírus transfere seu material genético para dentro da célula e inicia o processo de replicação. No meio intracelular, a proteína do nucleocapsídeo, também denominada nucleoproteína (NP) viral, atua como antagonista da via do interferon, impedindo a sinalização e síntese dessa proteína, que atua como principal citocina da imunidade inata. Durante a replicação, as proteínas E (envelope) e M (membrana) facilitam a



montagem, brotamento e a formação do envelope viral. Além disso, a proteína E atua como canal iônico, contribuindo com o fator de ativação do inflamassoma, que consiste em um complexo proteico intracelular indutor da produção de citocinas pró-inflamatórias (BRANDÃO *et al.*, 2020).

Os antígenos do SARS-CoV-2 incluem a proteína S, os domínios de ligação ao receptor (RBD), S1, S2 e a NP. Métodos sorológicos de diagnóstico do coronavírus baseiam-se na detecção de anticorpos contra o domínio S1 da proteína S e contra a NP. Assis *et al.* (2020) destacaram a presença de antígenos semelhantes no SARS-CoV-1, MERS-CoV e nos coronavírus do resfriado comum, como NL63, 229E, HKU1 e OC43.

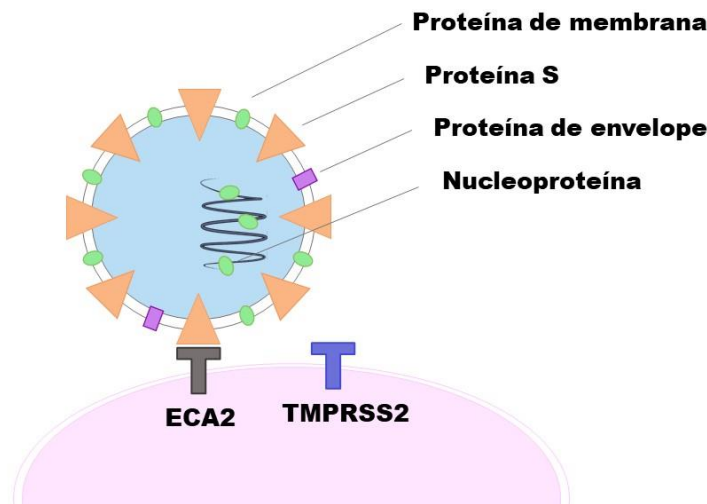


Figura 2: Estrutura do SARS-CoV-2

Fonte: Os autores.

Na figura 2, temos a estrutura do SARS-CoV-2, o coronavírus possui em sua estrutura proteínas de membrana, proteínas S, proteínas de envelope e nucleoproteínas. As proteínas S são responsáveis pela interação do vírus com a célula humana por meio do receptor ECA2 e TMPRSS2.

O SARS-CoV-2, assim como o SARS-CoV-1, utiliza a ECA2 como receptor para entrada na célula e a TMPRSS2 para o *priming* da proteína S (HOFFMANN *et al.*, 2020). A presença de glicoproteína S na superfície dos coronavírus é essencial para a entrada do vírus através da ligação a ECA2 e para fusão viral com a célula hospedeira. Mutações na proteína S do SARS-CoV-2 conferem afinidade 10 a 15 vezes maior pela ECA2 humana em comparação ao SARS-CoV-1 (STAWISKI *et al.*,

2020). O Domínio de Ligação ao Receptor (RBD) da proteína S é altamente imunogênico, e os anticorpos que se ligam a esse domínio apresentam potente ação neutralizante, bloqueando as interações do vírus com o receptor de entrada do hospedeiro, ECA2 (OU *et al.*, 2020).

## 5 IMUNIDADE CRUZADA AO NOVO CORONAVÍRUS

A comunidade científica tem discutido sobre o efeito da imunidade cruzada na proteção do COVID-19 em indivíduos que sobreviveram à infecção pelo SARS-CoV-1, MERS-CoV ou mesmo através da exposição prévia aos outros coronavírus causadores de resfriados comuns. Enquanto a América do Norte e Europa tiveram 78% das mortes causadas pelo novo coronavírus em uma escala global, apenas 8% das mortes ocorreram na Ásia, onde a pandemia se originou. A menor morbidade pelo COVID-19 na Ásia poderia ser explicada pela imunidade adquirida a partir dos múltiplos surtos previamente ocorridos nessa região, o que corrobora com a hipótese da imunidade cruzada como um fator protetor para os indivíduos na infecção pelo SARS-CoV-2 (YAQINUDDIN, 2020).

As sequências consenso de SARS-CoV-1 e SARS-CoV-2 compartilham cerca de 80% de identidade. Assim, uma ampla gama de anticorpos neutralizantes de SARS-CoV-1 foi testada para reatividade cruzada com SARS-CoV-2, pois eles poderiam ajudar a acelerar o desenvolvimento de potenciais terapêuticas contra COVID-19 (VABRET *et al.*, 2020).

Relatos na literatura demonstram que é possível a resposta imune cruzada entre outros coronavírus e o SARS-CoV-2. Assis *et al.* (2020) observaram reação cruzada de anticorpos IgG em amostras de soro convalescente de pacientes com COVID-19 contra os antígenos NP do SARS-CoV-1, e contra os antígenos S2 e S1+S2 do MERS-CoV. Os achados de Hoffmann *et al.* (2020) sugeriram que a resposta humoral contra o SARS decorrente de infecção ou vacinação pode oferecer alguma proteção contra a infecção pelo SARS-CoV-2. Os autores observaram que soros de pacientes convalescentes com SARS apresentaram ação neutralizante no SARS-CoV-2, diminuindo o potencial infeccioso do vírus nas células. Efeito semelhante foi observado com soro de coelho produzido contra a subunidade S1 do SARS-CoV-1.

Em outro estudo, anticorpos foram isolados de células B de memória de um indivíduo que se recuperou da infecção por SARS-CoV-1. Dentre 25 anticorpos

isolados, 8 foram capazes de se ligar à proteína S de SARS-CoV-2 e um deles (s309) apresentou capacidade de neutralizar o SARS-CoV-2. A Figura 3 ilustra como ocorre o processo de imunidade cruzada, utilizando como exemplo o anticorpo s309. A combinação de s309 com um anticorpo de neutralização fraco capaz de se ligar a outro epítipo RBD poderia ser utilizada como uma estratégia para aumentar a potência de neutralização deste anticorpo (VABRET *et al.*, 2020).

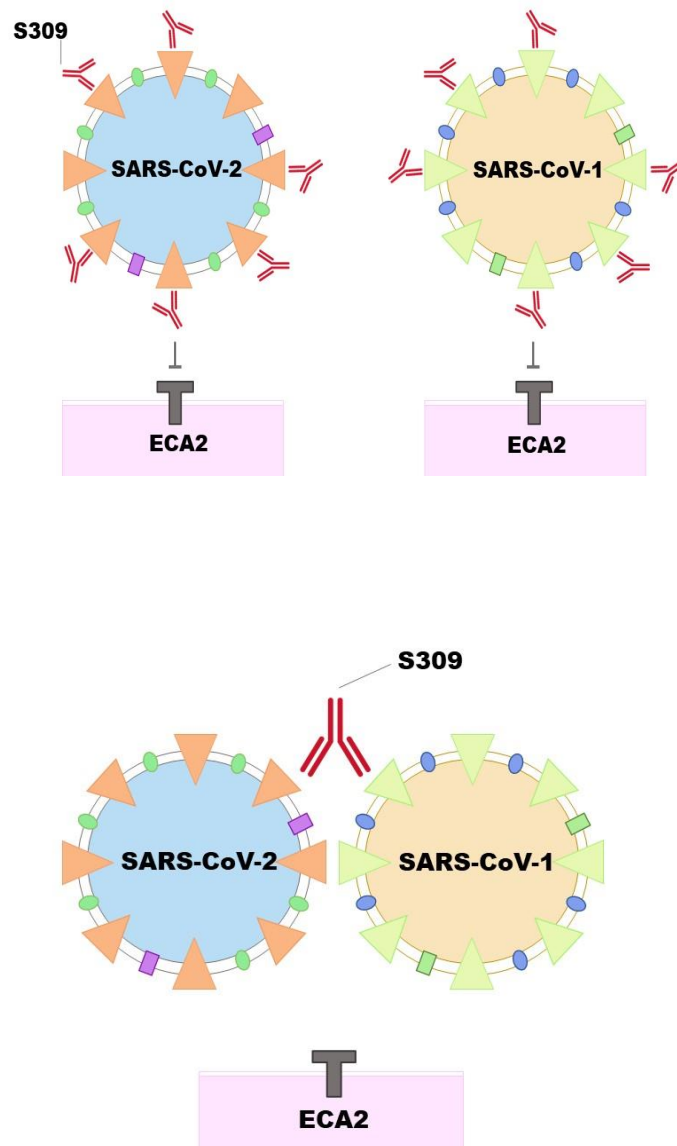


Figura 3: Imunidade cruzada na COVID-19  
 Fonte: Os autores.

Na figura 3, temos a Imunidade cruzada na COVID-19: o anticorpo S309 proveniente de células B de memória produzido em resposta à infecção pelo SARS-

CoV-1 foi capaz de neutralizar tanto o SARS-CoV-1 como o SARS-CoV-2. Esse anticorpo atua inibindo a ligação entre a proteína S do coronavírus e o receptor ECA2.

Além da possibilidade de imunidade cruzada na resposta imune humoral ao coronavírus, discute-se também a reação cruzada da resposta imune celular entre diferentes espécies de coronavírus. Essa ideia é corroborada pelo fato de se observar células T CD4+ reativas ao SARS-CoV-2 em indivíduos nunca expostos ao vírus, sugerindo que 20 a 50% das pessoas tenham linfócitos T de memória pré-existentes que apresentem reatividade cruzada (MATEUS *et al.*, 2020). Embora casos de infecções recorrentes da COVID-19 apontem para uma memória imunológica de curta duração induzida pelo SARS-CoV-2, Le Bert *et al.* (2020) demonstraram a presença de células T de memória longa contra o SARS-CoV-1, em pacientes que se recuperaram da infecção muitos anos atrás. As células T de memória desses pacientes apresentaram reação cruzada à proteína N do SARS-CoV-2.

Nos pacientes com COVID-19, a resposta imune celular contra o vírus apresenta células T CD4+ e CD8+ que reconhecem múltiplas regiões da proteína N. Ainda não se conhece o papel dos linfócitos T sensibilizados na SARS ou em resfriados comuns na resposta imune cruzada de proteção contra infecções pelo SARS-CoV-2 em indivíduos nunca expostos ao novo coronavírus. Contudo, a capacidade de apresentar uma resposta imune cruzada aos diferentes coronavírus pode explicar, pelo menos em parte, a ampla variabilidade clínica na evolução da COVID-19 (MATEUS *et al.*, 2020).

## 6 DESENVOLVIMENTO DE VACINAS PARA COVID-19

Atualmente, não existem tratamentos padronizados e com eficácia comprovada para a COVID-19, embora vários fármacos estejam sendo utilizados em terapia *off-label*, cuja eficácia está sendo avaliada e tem demonstrado resultados positivos. O manejo clínico da doença é sintomático, e há grande expectativa pela disponibilidade de vacinas. Uma vacina em potencial é a vacina mRNA-1273, fabricada pela Moderna, que codifica o antígeno S-2P, uma proteína viral do novo coronavírus com uma âncora transmembrana. O estudo preliminar da vacina conferiu resposta imune anti-SARS-CoV-2 em todos os indivíduos que receberam a vacina (JACKSON *et al.*, 2020).

Atualmente há 169 candidatos à vacina para COVID-19 em desenvolvimento, dos quais 26 estão em testes de fase clínica. A Organização Mundial de Saúde (OMS), juntamente com outras organizações, criou a COVAX, uma iniciativa global com 172 economias, que visa estabelecer parcerias entre governos e fabricantes para facilitar o acesso e distribuição equitativa das vacinas em cada país. A COVAX considera, no momento, nove vacinas candidatas e outras nove em avaliação. A meta é, até o final de 2021, fornecer dois bilhões de doses de vacinas (OMS, 2020).

## **CONCLUSÃO**

A COVID-19 é uma doença de espectro clínico amplamente variável, com alta taxa de transmissibilidade. As consequências ou possíveis sequelas nos pacientes acometidos pela COVID-19 ainda não são conhecidas. Estudos com pacientes que tiveram a Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV-1), em 2002 e 2003, e que passaram pela Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV), em 2012, concluíram que houve consequências crônicas decorrentes da infecção pelo coronavírus, nos quadros clínicos com pneumonia viral, como a fibrose pulmonar e a redução da função pulmonar. O melhor conhecimento dos fatores que determinam a gravidade clínica da doença e dos mecanismos de proteção nos indivíduos resistentes à infecção podem direcionar novas terapias e o manejo clínico dos pacientes.

Observa-se o importante papel da imunidade tanto como fator protetor da infecção pelo SARS-CoV-2 como fator de pior prognóstico. O desequilíbrio da resposta imunológica, com massiva produção de citocinas e exacerbação da resposta pró-inflamatória associam-se a um pior prognóstico. Por outro lado, deve-se considerar o papel protetor da resposta imune humoral e o papel da resposta imune celular no controle da infecção intracelular. A imunidade cruzada pode ser um fator protetor na doença, na qual infecções prévias por outros coronavírus podem induzir a produção de anticorpos e de linfócitos T capazes de apresentar reatividade cruzada ao novo coronavírus. Nesse sentido, a prevenção das doenças cardiovasculares e mecanismos de controle de doenças infecciosas podem ser potencializados com o desenvolvimento de estratégias que envolvam imunomodulação para tratamento e prevenção da COVID-19.

## REFERÊNCIAS

- ASSIS, R. R; JAIN A; NAKAJIMA R; JASINSKAS A; FELGNER J; OBIERO J. M; ADENAIYE O; TAI S; HONG F; NORRIS P; STONE M; SIMMONS G; BAGRI A; SCHREIBER M; BUSER A; HOLBRO A; BATTEGAY M; MILTON D. K; PROMETHEUS STUDY GROUP; DAVIES H; CORASH L. M; BUSCH M. P; FELGNER P. L; KHAN S. Analysis of SARS-CoV-2 Antibodies in COVID-19 Convalescent Blood using a Coronavirus Antigen Microarray. **BioRxiv**, Preprint, Apr 17, 2020. doi: 10.1101/2020.04.15.043364.
- AZKUR, A. K; AKDIS, M; AZKUR, D; SOKOLOWSKA, M; VEEN, W. V; BRÜGGEN, M. C; O'MAHONY, L; GAO, Y; NADEAU, K; AKDIS, C. A. Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. **Allergy**, v. 75, n. 7, p. 1564-1581, 2020. doi: 10.1111/all.14364.
- BARTIROMO, M; BORCHI, B; BOTTA, A; BAGALÀ, A; LUGLI, G; TILLI, M; CAVALLO, A; XHAFFERI, B; CUTRUZZULÀ, R; VAGLIO, A; BRESCI, S; LARTI, A; BARTOLONI, A; CIRAMI, C. Threatening drug-drug interaction in a kidney transplant patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19). **Transplant Infectious Disease**, v. 22, n. 4, 2020. doi: 10.1111/tid.13286.
- BERT, N. L; TAN, A. T; KUNASEGARAN, K; THAM, C. Y. L; HAFEZI, M; CHIA, A; CHNG, M. H. Y; LIN, M; TAN, N; LINSTER, M; CHIA, W. N; CHEN, M. I. C; WANG, L. F; OOI, E. E; KALIMUDDIN, S; TAMBYAH, P. A; LOW, J. G. H; TAN, Y. J; BERTOLETTI, A. SARS-CoV-2-specific T cell immunity in cases of COVID-19 and SARS, and uninfected controls. **Nature**, v. 584, p. 457–462, 2020. doi.org/10.1038/s41586-020-2550-z.
- BRANDÃO, S. C. S; RAMOS, E. T. A. G. B. B; MELO, J. O. X; SARINHO, L. M. M. P; CAVALCANTI, E. S. **COVID-19, imunidade, endotélio e coagulação: compreenda a interação** [livro eletrônico]. Recife: Ed. dos Autores, 2020. Disponível em: [https://attena.ufpe.br/bitstream/123456789/37570/4/Ebook\\_Covid-19-imunidade-endotelio-e-coagulacao-compreenda-a-interacao\\_Maio-2020.pdf](https://attena.ufpe.br/bitstream/123456789/37570/4/Ebook_Covid-19-imunidade-endotelio-e-coagulacao-compreenda-a-interacao_Maio-2020.pdf).
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Ministério da Saúde declara transmissão comunitária nacional**. Disponível em: <https://www.saude.gov.br/noticias/agencia-saude/46568-ministerio-da-saude-declaratransmissao-comunitaria-nacional>. Acesso em: 29. ago. 2020.
- BULUT, C.; KATO, Y. Epidemiology of COVID-19. **Turkish Journal Of Medical Sciences**, v. 50, n. 1, p. 563-570, 2020. doi: 10.3906/sag-2004-172.
- CASANOVA, J. L; HELEN, C. S. U; COVID Human Genetic Effort. 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. doi: 10.1016/j.cell.2020.05.016.
- CHOWDHURY, M. A; HOSSAIN, N; KASHEM, M. A; SHAHID, M. A; ALAM, A. Immune response in COVID-19: A review. **Journal of Infection and Public Health**, Jul 14:S1876-0341(20)30567-0, 2020. doi: 10.1016/j.jiph.2020.07.001.

CINATL, J.; MORGENSTERN, B.; BAUER, G.; CHANDRA, P.; RABENAU, H.; DOERR, H. W. Treatment of SARS with human interferons. **The Lancet**, v. 362, p. 293-294, 2003. doi: 10.1016/s0140-6736(03)13973-6.

DEVAUX, C. A.; ROLAIN, J. M.; RAOULT, D. ACE2 receptor polymorphism: Susceptibility to SARS-CoV-2, hypertension, multi-organ failure, and COVID-19 disease outcome. **Journal of Microbiology, Immunology and Infection**, v. 53, n. 3, p. 425-435, 2020. doi: 10.1016/j.jmii.2020.04.015.

FIFI, J. T, MOCCO, J. COVID-19 related stroke in young individuals. **The Lancet Neurology**, v. 19, n. 9, p. 713-715, 2020. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30272-6.

HOFFMANN, M; WEBER, H. K.; SCHROEDER, S; KRÜGER, N; HERRLER, T; ERICHSEN, S; SCHIERGENS, T. S; HERRLER, G; WU, N. H; NITSCHKE, A; MÜLLER, M. A; DROSTEN, C; PÖHLMANN, S. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. **Cell**, v. 181, n. 2, p. 271-280, 2020. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052.

JACKSON, LA; ANDERSON, E. J; ROUPHAEL, N. G; ROBERTS, P. C; MAKHENE, M; COLER, R. N; MCCULLOUGH, M. P; CHAPPELL, J. D; DENISON, M. R; STEVENS, L. J; PRUIJSSERS, A. J; MCDERMOTT, A. An mRNA Vaccine against SARS-CoV-2 - Preliminary Report. **The New England Journal of Medicine**, 2020 Jul 14; NEJMoa2022483. doi: 10.1056/NEJMoa2022483.

MATEUS, J; GRIFONI, A; TARKE, A; SIDNEY, J; RAMIREZ, S. I; DAN, J. M; BURGER, Z. C; RAWLINGS, S. A; SMITH, D. M; PHILLIPS, E; MALLAL, S; LAMMERS, M; RUBIRO, P; QUIAMBAO, L; SUTHERLAND, A; YU, E. D; ANTUNES, R. S; GREENBAUM, J; FRAZIER, A; MARKMANN, A. J; PREMKUMAR, L; SILVA, A; PETERS, B; CROTTY, S; SETTE, A; WEISKOPF, D. Selective and cross-reactive SARS-CoV-2 T cell epitopes in unexposed humans. **Science**, 2020 Aug 4; eabd3871. doi: 10.1126/science.abd3871.

MESELSON, M. Droplets and Aerosols in the Transmission of SARS-CoV-2. **The New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 21, 2020.

OMS – ORGANIZAÇÃO MUNDIAL SAÚDE. **172 countries and multiple candidate vaccines engaged in COVID-19 vaccine Global Access Facility**. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/detail/24-08-2020-172-countries-and-multiple-candidate-vaccines-engaged-in-covid-19-vaccine-global-access-facility>. Acesso em: 29 ago.2020.

OPAS – ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. **Folha informativa COVID-19 – Escritório da OPAS e da OMAS no Brasil**. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/covid19>. Acesso em: 29 ago.2020.

OU, X; LIU, Y; LEI, X; LI, P; MI, D; REN, L; GUO, L; GUI, R; CHEN, T; HU, J; XIANG, Z; MU, Z; CHEN, X; CHEN, J; HU, K; JIN, Q; WANG, J; QIAN, Z. Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV. **Nature Communications**, v. 11, n. 1, 2020. doi: 10.1038/s41467-020-15562-9.

ÖZTÜRK, R; TAŞOVA, Y; AYAZ, A. COVID-19: pathogenesis, genetic polymorphism, clinical features and laboratory findings. **Turkish Journal Of Medical Sciences**, v. 50, n. 1, p. 638-657, 2020. doi: 10.3906/sag-2005-287.

PIMENTEL, R. M. M; DABOIN, B. E. G; OLIVEIRA, A. G; JR, H. M. The dissemination of COVID-19: an expectant and preventive role in global health. **Journal of Human Growth and Development**, v. 30, n. 1, p. 135-140, 2020. <http://doi.org/10.7322/jhgd.v30.9976>.

SORDI, L. H. S; MAGALHÃES, I. S. O; CASSELHAS, D. A; ANDRADE, M. C. O. Papel da Imunidade Inata na COVID-19. **Revista Ciências em Saúde**, v. 10, n. 3, p. 5-8, 2020. doi: 10.21876/rcshci.v10i3.997.

SPEZZANI, V; PIUNNO, A; HANS-ULRICH, I. Benign COVID-19 in an immunocompromised cancer patient - the case of a married couple. **Swiss Medical Weekly**, 2020 Apr 11;150:w20246. doi: 10.4414/smw.2020.20246.

STAWISKI, E. W; DIWANJI, D; SURYAMOHAN, K; GUPTA, R; FELLOUSE, F. A; SATHIRAPONGSASUTI, J. F; LIU, J; JIANG, Y. P; RATAN, A; MIS, M; SANTHOSH, D; SOMASEKAR, S; MOHAN, S; PHALKE, S; KURIAKOSE, B; ANTONY, A; JUNUTULA, J. R; SCHUSTER, S. C; JURA, N; SESHAGIRI, S. Human ACE2 receptor polymorphisms predict SARS-CoV-2 susceptibility. **bioRxiv**, April 10, 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.07.024752>.

VABRET, N; BRITTON, G. J; GRUBER, C; HEGDE, S; KIM, J; KUKSIN, M; LEVANTOVSKY, R; MALLE, L; MOREIRA, A; PARK, M. D; PIA, L; RISSON, E; SAFFERN, M; SALOMÉ, B; SELVAN, M; SPINDLER, M. P; TAN, J; HEIDE, V. V. D; GREGORY, J. K; ALEXANDROPOULOS, K; BHARDWAJ, N; BROWN, B. D; GREENBAUM, B; GÜMÜŞ, Z. H; HOMANN, D; HOROWITZ, A; KAMPHORST, A. O; LAFAILLE, M. A. C; MEHANDRU, S; MERAD, M; SAMSTEIN, R. M. Immunology of COVID-19: Current State of the Science. **Immunity**, v. 52, n. 6, p. 910-941, 2020. doi: 10.1016/j.immuni.2020.05.002.

WIERSINGA, W. J; RHODES, A; CHENG, A. C; PEACOCK, S. J; PRESCOTT, H. C. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. **JAMA**, v. 324, n. 8, p. 782-793, 2020. doi: 10.1001/jama.2020.12839.

YAQINUDDIN, A. Cross-immunity between respiratory coronaviruses may limit COVID-19 fatalities. **Medical Hypotheses**, v. 30, n. 144, Jun 30, 2020. doi: 10.1016/j.mehy.2020.110049.

ZHANG, S. Y; ZHANG, Q; CASANOVA, J. L; SU, H. C; THE COVID TEAM. Severe COVID-19 in the young and healthy: monogenic inborn errors of immunity? **Nature Reviews Immunology**, v. 20, p. 455–456, 2020. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0373-7>.