



# AVALIAÇÃO DO COVID-19 EM UM COORTE DE PACIENTES COM ERROS INATOS DA IMUNIDADE.

**Palavras-Chave: COVID-19; SARS-COV-2; IMUNODEFICIÊNCIAS PRIMÁRIAS; ERROS INATOS DE IMUNIDADE**

**Autores(as):**

**LÍLIAN COSTA MACEDO DE MAGALHÃES - UNICAMP**

**CECÍLIA DE MORAES BARROS PACHECO E SILVA (coautor), PUC - CAMPINAS**

**Prof<sup>(a)</sup>. Dr<sup>(a)</sup>. MARIA MARLUCE DOS SANTO VILELA (orientadora), FCM - UNICAMP**

---

## INTRODUÇÃO:

No dia 11 de março de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou a pandemia da COVID-19, doença causada pela infecção do vírus SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus-2). Desde então, a compreensão acerca das bases da doença e o planejamento de contenção da sua disseminação, tornou-se uma das maiores preocupações. Assim, foram desenvolvidas vacinas de RNA e de vírus inativado, as quais receberam autorizações para uso emergencial, e compuseram parte importante da estratégia de combate aos casos graves da doença (AMODIO, 2021).

Os Erros Inatos da Imunidade (EII), ou Imunodeficiências Primárias (IP), são causadas por mais de 485 variantes genéticas que resultam em perda ou ganho de função de proteínas levando a desregulação da resposta imune. Os pacientes com EII possuem o histórico de infecções de repetição, infecções mais graves e infecções por patógenos oportunistas, bem como a presença de autoimunidade, alergias graves, malignidades e doenças auto-inflamatórias (TANGYE, 2022). Deficiência Primária de Anticorpos (PAD) e Imunodeficiências Combinadas são as mais frequentes (ABOLHASSANI, 2020).

A infecção pelo SARS-CoV-2 nos pacientes com EII pode contribuir para melhorar o entendimento dessa diversidade de resistência à infecção pelo SARS-CoV-2 (BABAHA, 2020). A oportunidade de avaliar quadros clínicos da COVID-19 nos pacientes com EII está relacionada com uma melhor compreensão da imunopatogenia da infecção por SARS-CoV-2 e do seu prognóstico.

Recentemente o Fundo das Nações Unidas para a Infância (UNICEF) realizou uma pesquisa nas crianças e adolescentes brasileiros, com o objetivo de avaliar o impacto da pandemia sobre as vulnerabilidades sociais nessa parcela da população (UNICEF, 2020). Foram avaliados: acesso à saúde, à educação, à informação, à higiene e a recursos financeiros; segurança alimentar; proteção contra a violência contra crianças; desenvolvimento da primeira infância; saneamento básico; e rotina familiar e da comunidade. Autores já relataram a necessidade de medidas protetivas especiais para pacientes com EII, a fim de evitar a infecção pelo SARS-CoV-2 (METYS, 2021) (CASTANO-JARAMILLO, 2021). Desse modo, é fulcral avaliar a interação das vulnerabilidades social e biológica dos pacientes com EII, com o objetivo de observar as diferenças dos impactos da pandemia de 2020 entre crianças e adolescentes saudáveis daquelas com EII.

## METODOLOGIA:

O projeto abrange um estudo descritivo analítico, cujos resultados estão descritos de forma qualitativa. Para obtenção dos resultados, aplicamos um questionário dirigido ao paciente adolescente ou adulto, ou à criança, através do seu responsável, de modo presencial, em consultório do Ambulatório de Imunodeficiência em Pediatria do Hospital de Clínicas da UNICAMP. A coleta de dados foi complementada por meio de consulta ao prontuário do paciente da plataforma AGHUSE. Os resultados

da pesquisa serão divulgados em reunião e periódico científico, assegurando-se o completo sigilo da identidade dos pacientes.

## RESULTADOS:

No período de setembro de 2021 a fevereiro de 2022, foram aplicados, 73 questionários em pacientes com EII sob seguimento clínico remoto em 2020 e presencial em 2021 e 2022, para identificar e avaliar aqueles que apresentaram COVID-19. Dos 73 indivíduos entrevistados, 41 pacientes são do sexo masculino. As idades dos pacientes variaram entre 7 meses e 33 anos, com a maioria até no máximo, 18 anos (90%). Dentre eles, 21 possuíam diagnóstico de EII predominantemente humoral (PAD) e 16 de imunodeficiência combinada (com ou sem características sindrômicas). Os demais pacientes entrevistados estavam sob investigação diagnóstica.

Entre 36 pacientes investigados para COVID-19 através do RT-PCR, 8 tiveram o diagnóstico confirmado. Na tabela 1, estão descritos os seus dados epidemiológicos e clínicos.

Paciente	Sexo	Idade	Diagnóstico	Exame para Detecção de COVID-19	Classificação do COVID-19
1	M	30a	Agamaglobulinemia ligada ao X (XLA)	RT-PCR; Teste rápido	Moderado
2	F	33a	Imunodeficiência Comum Variável (ICV)	RT-PCR	Moderado
3	F	1a e 7m	Síndrome de DiGeorge	RT-PCR	Leve
4	F	15a	Imunodeficiência combinada	RT-PCR	Leve
5	F	11a	Susceptibilidade Mendeliana a Micobactérias	RT-PCR	Leve
6	F	10a	Deficiência Seletiva de IgA	RT-PCR	Leve
7	M	5a	Imunodeficiência de Defeito Celular	RT-PCR	Moderado
8	F	24a	Imunodeficiência Combinada	RT-PCR	Leve

Tabela 1: Dados epidemiológicos e clínicos dos pacientes diagnosticados com COVID-19.

Os sintomas mais frequentes foram astenia, febre e cefaleia, seguidos por anorexia e congestão nasal. Outros sintomas relatados foram: tosse seca, anosmia, ageusia, odinofagia, mialgia e diarreia, como mostrado na tabela 2. Apenas um paciente apresentou confusão mental e eritema cutâneo. 7 pacientes apresentaram a forma leve da doença e 3 apresentaram a forma moderada. Nenhum dos entrevistados desenvolveu a Síndrome de Insuficiência Respiratória Aguda durante a infecção pelo vírus e todos que foram diagnosticados com COVID-19 se recuperaram da doença, não havendo nenhum óbito. Nenhum paciente havia sido vacinado quando testou positivo para a doença.

Os pacientes 1 e 2, portadores de agamaglobulinemia ligada ao X e Imunodeficiência Comum Variável (SABINO, 2020), desenvolveram COVID-19 prolongada e necessitaram de transfusão de plasma de convalescente por apresentarem manifestação clínica e laboratorial de síndrome hiperinflamatória, com boa resposta ao plasma de convalescente de COVID-19. O RT-PCR manteve-se positivo nos pacientes XLA e ICV por 62 dias e 124 dias, respectivamente. Os demais pacientes apresentaram quadro compatível com síndrome gripal, com evolução aguda e período de recuperação curto, em torno de 1 semana.

Em relação aos aspectos sociais, 47% da renda mensal das famílias estava abaixo de R\$ 2000,00. A pandemia de COVID-19 contribuiu para uma redução da renda familiar em 51% dos casos

e relacionados com redução do salário e das horas de trabalho, demissão ou finalização do contrato de trabalho.

Pacientes/ Sintomas	Febre	Tosse seca	Aste- nia	Anosmia	Congestão nasal	Dispneia	Cefa- leia	Odino- fagia	Ano- rexia	Outros
1	X	X	X	X	X		X		X	Diarreia; dor muscular ou articular; confusão; e eritema cutâneo
2	X		X				X		X	Náuseas
3	X		X		X	X			X	—
4			X				X			—
5	X				X					—
6					X		X	X		—
7	X		X			X				—
8		X		X	X		X	X		Ageusia

Tabela 2: Sintomas referidos pelos pacientes durante COVID-19.

Informações relacionadas à prevenção, transmissão, sintomas, tratamento e fatores de risco do COVID-19 foram obtidas e acessíveis em 93% das famílias. Em relação a materiais de higiene, 99% das famílias tiveram acesso a álcool em gel e 94% a máscaras de proteção.

A média do número de residentes por habitação foi de 3,6 pessoas, enquanto a média do número de cômodos e de quartos foi, 5,3 e 2,1, respectivamente. A maior parte dos entrevistados (48%) obteve o índice entre 1 a 2 pessoas por quarto.

## DISCUSSÃO:

Nossos resultados apontam que nesta amostra de pacientes com EII não houve predominância significativa na distribuição por sexo, e a maioria dos pacientes tinham idades abaixo de 18 anos. A maior parte dos entrevistados possui diagnóstico de Erro Inato da Imunidade com etiologia molecular investigada, possibilitando assim, uma análise clínica direcionada para os mecanismos imunopatogênicos causados pelas variantes genéticas de cada paciente.

A COVID-19 se manifestou na forma prolongada em dois pacientes os quais, surpreendentemente, não evoluíram para o quadro grave de tempestade de citocinas. Apenas um paciente necessitou de hospitalização. A literatura sobre COVID19 em pacientes com EII demonstra uma heterogeneidade nas formas de evolução dessa infecção, reforçada pelos nossos resultados.

A infecção pelo SARS-CoV-2 em indivíduo que não produz IgM, IgG e IgA (paciente XLA), e ou deficiência apenas de IgG e IgA (paciente ICV), poderia em princípio, facilitar a multiplicação do SARSCoV-2 nas vias aéreas e causar grave comprometimento pulmonar. No entanto, nossos pacientes se mantiveram sem insuficiência respiratória que necessitasse de oxigênio durante todo o período prolongado da doença e sem necessidade de internação.

Na agamaglobulinemia de Bruton ligada ao X (XLA), o defeito genético é na proteína tirosina quinase de Bruton (BTK), a qual é fundamental para o desenvolvimento de linfócitos B além de participar das funções de regulação da ativação dos receptores Toll-like, apresentação de antígeno pelas células dendríticas (CD), fagocitose e quimiotaxia de monócitos. Considera-se que a função de linfócitos T está preservada nesses pacientes. Portanto, a ausência de anticorpos de todas as classes não configurou uma evolução grave da COVID-19. Especula-se que, nestes pacientes, a fisiopatologia da COVID-19 esteja sendo controlada pelo sistema T, que pode resultar em maior fitness da função de citotoxicidade celular dos linfócitos TCD8+ e menor resposta inflamatória devido à falta de ativação da via clássica do complemento na ausência de IgG. Estas observações mostram a necessidade de mais estudos sobre a

evolução da COVID-19 nesses pacientes para se obter mais evidências de como ocorre a resposta imune para o SARSCoV-2, quando há ausência de anticorpos.

Surpreendentemente, o paciente 2 com COVID-19 prolongado, mas sem necessidade de internação, possui polimorfismo no gene NFKB1. Na literatura, já foram descritos casos de pacientes com mutações nos genes NFKB1 e NFKB2 que necessitaram de hospitalização na infecção por SARSCoV-2, indicando que a via de ativação do NFKB pode ser essencial para resolução da infecção (METYS, 2021). A nossa paciente só eliminou o vírus após receber anticorpos neutralizantes IgG e IgA SARSCoV-2 específicos, nos conduzindo à justificativa de que estes anticorpos não ativam o sistema complemento e, portanto, não amplificam a resposta inflamatória. Assim, estes resultados trazem de volta a questão controversa sobre o papel de anticorpos no controle e/ ou no agravamento da COVID-19.

A persistência do resultado de RT-PCR para SARSCoV-2 positivo não está esclarecida. Esta permanência pode estar relacionada com uma infecção ativa ou apenas, presença de RNA residual de vírus mortos (ALDHAEFI, 2021). Nos casos dos pacientes 1 e 2, a manutenção dos sintomas antes de receber a transfusão de plasma de convalescente de COVID-19 (imunização passiva), bem como a ausência de detecção do RNA viral depois da transfusão, sugerem que os pacientes apresentavam infecção ativa pelo SARS-CoV-2. Além disso, a inibição da adesão dos vírus às células da mucosa realizada pela IgA secretora, consegue eliminar os vírus sem causar inflamação. IgA específica para a proteína spike do SARSCoV-2 parece ter papel fundamental na sua eliminação (COLKESEN, 2022). Nos dois casos apresentados com ausência de IgA, paciente XLA e ICV, o prolongamento do COVID-19 pode estar relacionado à ausência da participação de IgA secretora da mucosa do trato respiratório para eliminação do vírus. Destacamos que nos dois pacientes com COVID-19 prolongada só foi possível fazer este diagnóstico devido à nossa insistência em relação a necessidade de repetição dos testes. Contudo, os outros pacientes que apresentaram COVID-19 não realizaram teste para confirmar cura da doença, de modo que não é possível afirmar se eles apresentaram a forma prolongada da infecção, mesmo estando com poucos ou nenhum sintoma.

Embora os pacientes com EII sejam modelos naturais de deficiências das respostas do sistema imunológico resultantes de defeitos monogênicos, a regulação e expressão dos genes da resposta imune continua um grande desafio para a ciência, com necessidade de mais estudos colaborativos multicêntricos, para auxiliar o seu entendimento. Deve-se considerar também que, enquanto os pacientes pediátricos com EII tendem a ter um curso mais leve da doença (BRODIN, 2020), os adultos jovens podem ser portadores de diversas comorbidades resultantes do erro genético da imunodeficiência, como as infecções de repetição e as doenças inflamatórias crônicas que podem cursar com acometimento gastrointestinal, pulmonar, endócrino, renal e/ou hepático.

Na revisão da literatura sobre COVID-19 e EII, embora pacientes com casos mais graves apresentassem outras comorbidades, a linfopenia e hipogamaglobulinemia quando presentes, sugerem desregulação imunológica no curso da doença (MILOTA, 2022). A interação entre a linfopenia na infecção por SARS-CoV-2 e as desregulações pré-existentes do sistema imune favorecem às infecções secundárias e aumenta a taxa de mortalidade por infecções hospitalares (CASTANO-JARAMILLO, 2021).

No espectro social, é possível perceber que as famílias dos pacientes entrevistados foram afetadas significativamente durante a pandemia. Nesse sentido, é fundamental a compreensão de que a vulnerabilidade socioeconômica dos pacientes pode não só interferir como também amplificar a vulnerabilidade biológica deles. Logo, esta vulnerabilidade socioeconômica não deve ser ignorada ou negligenciada nas recomendações ao paciente com EII que adquire infecção pelo SARSCoV-2.

## **CONCLUSÕES:**

*O presente estudo mostra que:*

- Houve relevante impacto da pandemia nos aspectos econômicos e sociais das famílias estudadas.
- O diagnóstico de COVID-19 foi confirmado em 8 dos 73 pacientes entrevistados.

- O diagnóstico de COVID-19 prolongado por mais de 90 dias foi confirmado em dois pacientes com deficiência de anticorpos, XLA e ICV;
- Nos dois pacientes com deficiência de anticorpos, XLA e ICV, a resolução da COVID-19 só ocorreu após a transfusão de plasma de convalescente de Covid-19 e, em uma paciente, somente após a ingestão de leite humano de mulher vacinada para COVID-19.
- Não houve casos graves de COVID-19 entre os pacientes entrevistados.
- Não houve necessidade de internação para nenhum paciente e nenhum óbito.
- A liberação da vacinação para os pacientes pediátricos com imunodeficiências só ocorreu a partir de fevereiro de 2022, no Brasil. Logo, são necessários mais estudos sobre os aspectos clínicos evolutivos desses pacientes, e resposta á vacinação anti-COVID-19.

## BIBLIOGRAFIA

AMÓDIO, Donato. Humoral and Cellular Response Following Vaccination With the BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine in Patients Affected by Primary Immunodeficiencies. **Frontiers in immunology**, v. 12, 2021

TANGYE, Stuart G. Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. **Journal of Clinical Immunology**, v. 42, p. 1473–1507 (2022)

ABOLHASSANI, Hassan. Global systematic review of primary immunodeficiency registries. **Expert Review of Clinical Immunology**, v. 16, p. 717-732 (2020)

BABAHA, Fateme. Primary Immunodeficiency Diseases in COVID-19 Pandemic: A Predisposing or Protective Factor?. **The American journal of the medical sciences**, v. 360, p.740-741 (2020)

UNICEF. **Impactos Primários e Secundários da COVID-19 em Crianças e Adolescentes Relatório de análise 1a Onda** (2020)

METYS, Isabelle. Coronavirus disease 2019 in patients with inborn errors of immunity: An international study. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 147, p. 520-531 (2021)

CASTANO-JARAMILLO, Lina Maria. A male infant with COVID-19 in the context of ARPC1B deficiency. **Pediatric Allergy and Immunology**, v. 32, p. 199-201 (2021)

SABINO, JANINE S. Clearance of Persistent SARS-CoV-2 RNA Detection in a NFκB-Deficient Patient in Association with the Ingestion of Human Breast Milk: A Case Report. **Viruses**, v.14, p. 1042 (2022)

ALDEHAEFI, Mohammed. Comorbidities and Age Are Associated With Persistent COVID-19 PCR Positivity. **Front Cell Infect Microbiology**, v. 11, a. 650753 (2021)

YU, Hai-qiong. Distinct features of SARS-CoV-2- specific IgA response in COVID-19 patients. **European Respiratory Journal**, v. 56, a. 2001526 (2020)

COLKESEN, Fatih. Relationship between Selective IgA Deficiency and COVID-19 Prognosis. **Japanese journal of infectious diseases**, v. 75, p. 228-233 (2022)

MILOTA, Tomas. Risk Factors for Severe COVID-19 and Hospital Admission in Patients With Inborn Errors of Immunity - Results From a Multicenter Nationwide Study. **Frontiers Immunology**, v. 13, a. 835770 (2022)

BRODIN, Petter. Why is COVID-19 so mild in children?. **International Journal of Paediatric**, v.109, p. 1082–1083 (2020)

CASTANO-JARAMILLO, Lina Maria. COVID-19 in the Context of Inborn Errors of Immunity. **Journal of Clinical Immunology**, v. 41, p. 1463–1478 (2021)

HO, Hsi-en. Clinical Communications Clinical outcomes and features of COVID-19 in patients with primary immunodeficiencies in New York City. **Journal of Clinical Immunology**, New York, v. 9, p. 490-493 (2021)