

COVID-19: A CHAVE É O SISTEMA IMUNE

RESUMO

O ano de 2020 trouxe uma nova pandemia que tem assolado países e ceifado vidas humanas.

Dentre tantas especulações e notícias divulgadas, diariamente, sobre a COVID-19 (do inglês *Coronavirus Disease - 2019*), doença causada pelo vírus SARS-CoV-2 (do inglês *Severe Acute Respiratory Syndrome – Coronavirus-2*), o que se pode dizer sobre a busca de uma vacina? É seguro descartar a possibilidade de reinfeção? A “imunidade de rebanho” é uma estratégia cientificamente defensável? A compreensão de como o organismo humano responde ao vírus é um bom ponto de partida para a busca de respostas para essas perguntas.



Figura 1. A ciência contra a COVID-19. Imagem obtida em Freepik.com. Acesso público.

Desde o final de 2019 – quando os primeiros casos de COVID-19 foram notificados na China – o vírus SARS-CoV-2 já atingiu cerca de 200 países, infectando aproximadamente 12 milhões de pessoas e deixando mais de 550 mil mortos. De fato, a situação tem se tornado mais grave com a disseminação da enfermidade para países fora da Ásia, com envolvimento da Europa – e depois das Américas, da África e da Oceania –, tomando proporções devastadoras, especialmente nas regiões mais pobres e com grandes desigualdades sociais.

Embora esse não seja o primeiro surto causado por um coronavírus (CoV) em humanos – vide a Síndrome Respiratória Aguda Grave (que aconteceu na China, causada pelo SARS-CoV, em 2002)

e a Síndrome Respiratória do Oriente Médio (na Arábia Saudita, causada pelo MERS-CoV em 2012) – esse, definitivamente, é o mais grave até o momento. Diversos países foram surpreendidos pela velocidade do avanço da doença e pela ausência de abordagens disponíveis para a imunização e tratamento da população. Algumas nações, como a Grã Bretanha, considerando o que foi observado na China – cerca de 80% de casos brandos ou moderados –, propuseram uma menor intervenção em termos de controle da pandemia, para que houvesse a disseminação da doença na população, até que um grande número de pessoas se tornassem imunes e o ciclo de contágio se encerrasse. Essa estratégia é denominada “imunidade de rebanho” (ou “imunidade de grupo”). Para além das sérias restrições éticas, há inúmeros questionamentos científicos sobre a validade de tal abordagem. De fato, para que fosse alcançada a referida “imunidade de rebanho” – considerando-se que a COVID-19 confere imunidade duradoura, o que ainda não é consenso entre os especialistas – seria necessário um número grande de adoecimentos. Uma vez que 20% das pessoas infectadas pelo vírus necessitam de hospitalização – algumas das quais em unidades de terapia intensiva, inclusive –, tal situação levaria à falência do sistema de saúde: ou seja, haveria um número de pessoas com doença grave muito superior à capacidade de atendimento dos serviços de saúde, públicos ou privados. As consequências são claras: a ocorrência de numerosas mortes, situação injustificável em termos de uma sociedade ética e civilizada.

Essa e outras questões – como o desenvolvimento de vacinas e o uso de anticorpos na terapêutica da COVID-19 – dependem de um amplo conhecimento da imunidade ao SARS-CoV-2, conforme abordado a seguir.

IMUNIDADE AOS VÍRUS

Para entender como os indivíduos adquirem imunidade a um agente viral é preciso compreender o processo de resposta imune aos patógenos. A partir de estratégias de reconhecimento, o organismo identifica tais agentes por estruturas que são compartilhadas por vários deles, conhecidos por padrões moleculares associados aos patógenos, PMAPs (no inglês PAMPs: *Pathogens-Associated Molecular Pattern*), e por conseguinte deflagra respostas a fim de conter aquele contato inoportuno, o qual pode quebrar seu equilíbrio (homeostase). Assim, diz-se que o sistema imune foi ativado.

A primeira estratégia de resposta aos agentes infecciosos é a imunidade inata. Esta é composta por barreiras físicas corporais, substâncias químicas com ação inibitória e células especializadas capazes de identificar e neutralizar potenciais agentes de infecções, de forma generalizada. Embora a imunidade inata seja capaz de impedir o avanço de diversas infecções ao longo da vida de um indivíduo, vários patógenos que vivem no interior das células (como é o caso dos vírus) têm relativa facilidade em passar por essa primeira barreira e estabelecer um processo infeccioso. Quando isso ocorre, uma segunda frente de resposta imune se inicia: a resposta imune adaptativa (ou adquirida), a

qual conta com dois aspectos, humoral e celular. A imunidade humoral é composta pelos anticorpos, moléculas produzidas pelos linfócitos B e que são capazes de reconhecer e neutralizar as partículas virais que circulam pelo corpo. A resposta imune celular é formada pelos linfócitos T de dois tipos principais, TCD4 e TCD8, capazes de identificar alterações em células corporais infectadas, as quais são destruídas para que o processo de adoecimento não adquira proporções irreversíveis. Em geral, as etapas de proteção do sistema imune funcionam muito bem e a invasão por qualquer agente estranho é controlada. O sistema imune conta, ainda, com mais um coringa no processo de contenção de infecção: a produção células de memória.

As células de memória são capazes de “guardar” pequenos pedaços do agente que desencadeou determinada infecção e, caso o indivíduo tenha contato com esse patógeno novamente, haverá rápido reconhecimento, com a consequente montagem da resposta imune, antes que uma nova infecção se estabeleça. Tanto o sistema imune humoral quanto o celular são capazes de criar células de memória. Acontece que nem sempre as células de memória são formadas; além disso, quando elas são produzidas, o tempo de permanência no organismo poderá ser bastante variável.

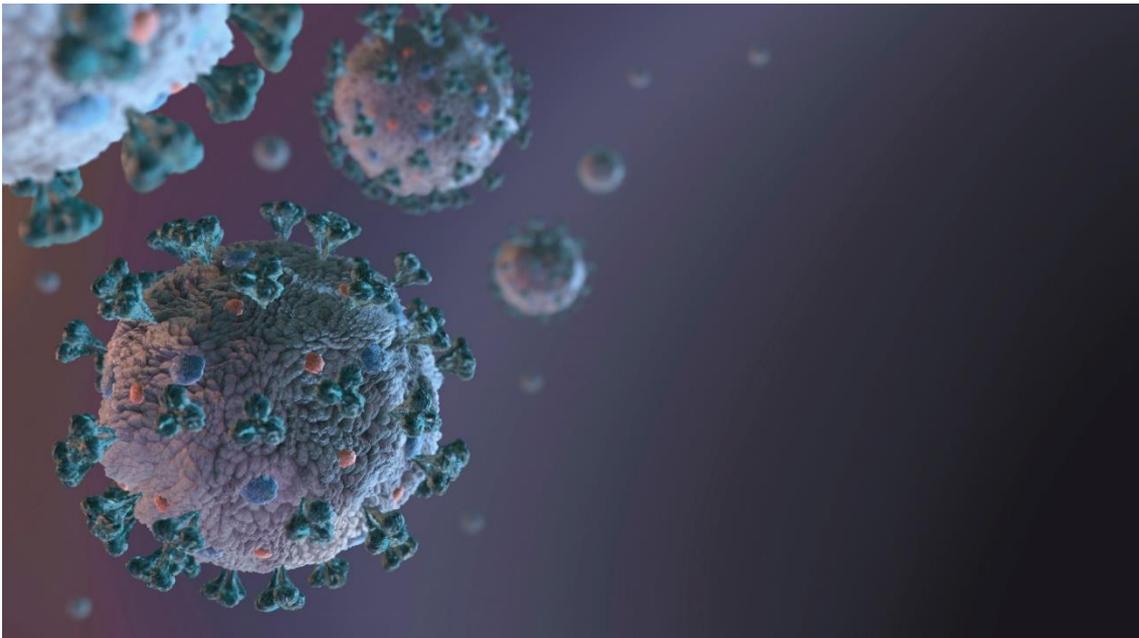


Figura 2. A partícula viral. A aparência do vírus lembra uma “coroa” devido às protuberâncias observadas em microscopia eletrônica. Essas protuberâncias são as espículas virais, trímeros da proteína Spike (S), representada em verde na ilustração e responsável pela ligação do vírus à célula humana. Imagem obtida em Freepik.com. Acesso público.

A RESPOSTA IMUNE AO SARS-COV-2

Embora a avaliação de como o sistema imune e as células de memória se comportam a partir de infecções pelo SARS-CoV-2 seja ainda prematuro, várias pesquisas em desenvolvimento se baseiam nos resultados encontrados a partir da epidemia de SARS, em 2002. Sabe-se que o SARS-

Cov-2 e o SARS-CoV são muito semelhantes; de fato, seus genomas compartilham mais de 80% de similaridade. Portanto, esse conhecimento prévio é muito valioso.

Há evidências de que resposta imune humoral não persiste por muito tempo após a infecção ter sido debelada. Apesar disso, os anticorpos de alguns pacientes curados, principalmente do tipo IgG, específicos contra determinadas partes do vírus, resistem por tempo suficiente para que a utilização do plasma desses doentes recuperados da COVID-19 possa apresentar bons resultados no tratamento de pessoas com a doença. Espera-se que os anticorpos neutralizantes presentes no plasma sejam capazes de inativar rapidamente as partículas virais, impedindo que elas se multipliquem e que haja aumento da carga viral nesses pacientes. Essa é uma boa aposta.

Além de anticorpos, a infecção pelo SARS-CoV-2 também estimula a produção das células do sistema imune celular, TCD4 e TCD8. Ambos os tipos celulares são comuns em infecções virais. Enquanto os linfócitos do tipo TCD4 respondem à infecção por meio da produção de citocinas e de interleucinas, os do tipo TCD8 reconhecem e eliminam células infectadas pelo vírus. Ainda que a ativação do sistema imune seja um dos maiores trunfos na resposta do organismo humano aos patógenos, a expressiva interação entre vírus e células pode causar danos permanentes aos órgãos do paciente, processo no qual a resposta imune e inflamatória podem adquirir um papel de vilão. Essa é, inclusive, uma das principais explicações para a ocorrência de pneumonia nos enfermos com COVID-19.

Alguns estudos apresentam indícios de que a reinfeção é improvável, como aquele publicado por Bao e colaboradores. Neste ensaio, quatro macacos *Rhesus* foram infectados com o SARS-CoV-2 e a evolução da doença foi acompanhada até o dia 28 após a primeira infecção, quando dois desses macacos foram reinfectados. Não houve sinais de aumento de carga viral ou de sintomas após a infecção secundária. Porém, embora esse estudo esteja sendo amplamente comentado, o pequeno número de animais avaliados e a grande diferença dos níveis de anticorpos produzidos pelos animais, torna difícil que uma resposta definitiva seja obtida a partir dele. Modelagem feita por Egor Malkov, afirma que durante o pico da atual pandemia, não é possível avaliar com clareza se está mesmo havendo reinfeção ou não. Fato é que, até o momento, muitos casos de reinfeção foram notificados na Coreia do Sul (país que realiza testes em massa para a detecção de pacientes positivos para COVID-19 e, por conta disso, trata-se do que mais notificou reinfeções). Ainda não está claro se esses casos correspondem verdadeiramente a pacientes que foram infectados mais de uma vez pelo SARS-CoV-2 ou se tal achado diz respeito a um viés do teste de detecção, que deixa de quantificar a presença do vírus quando a carga viral está baixa, mas que por algum motivo volta a aumentar e se torna novamente detectável. Outra hipótese plausível é que o teste seja capaz de detectar a presença do RNA viral que permanece no organismo humano, mas com o envoltório lipídico comprometido, o que leva a resultados falsos positivos, uma vez que essas partículas danificadas não são infectivas. O fato do

SARS-CoV-2 estar circulando na espécie humana há apenas seis meses faz com que as evidências científicas sejam ainda insuficientes e imprecisas acerca deste assunto. Todavia, ao se levar em conta as infecções anteriores ocasionadas por SARS e MERS, há casos de reinfecção notificados, depois de um período mínimo de dois anos após o primeiro contágio e com sinais e sintomas perceptivelmente mais brandos.



Figura 3. A busca por alternativas de tratamento. Imagem obtida em Freepik.com. Acesso público.

No caso da COVID-19 e da SARS, a proteína que compõe os receptores virais (proteína S) parece ser o principal antígeno responsável por desencadear a resposta imune celular e a criação de células de memória. Por conta disso, várias tecnologias vacinais estão utilizando tal componente como base para o desenvolvimento de uma estratégia efetiva de imunização da população. Outras proteínas estruturais, como a do envelope (proteína E) e da membrana viral (proteína M) também são consideradas boas candidatas vacinais. O desafio é criar essa vacina de forma que a resposta imunológica seja intensa o bastante para garantir um período longo de proteção, mas que não seja grave a ponto de causar efeitos colaterais acentuados, como lesão nos pulmões.

EM BUSCA DA VACINA PARA O SARS-COV-2

As tecnologias vacinais baseiam-se, justamente, na estimulação do sistema imune e da produção de células de memória sem que o paciente tenha que ter contato direto com o patógeno em estado natural (o qual desencadeia a doença). Para tal, diversas abordagens podem ser usadas, cada uma com suas vantagens e desvantagens. Embora as vacinas com organismos atenuados (onde o organismo permanece vivo, porém sem ser patogênico) costumam apresentar as melhores taxas de resposta imune; elas são também as que mais comumente desencadeiam sintomas, mesmo que leves.

Além disso, apresentam contraindicações como o uso em imunodeprimidos e em gestantes, por exemplo. Várias outras estratégias, como as que utilizam o patógeno inativado, ou algumas de suas partes, costumam ser mais seguras, porém rotineiramente necessitam de doses de reforço para que a imunidade possa ser assegurada e mantida.

O jornal *The New York Times*, utilizando dados coletados junto a diversos institutos estadunidenses e da renomada *New England Journal of Medicine*, cria relatórios atualizados sobre o desenvolvimento e o andamento de vacinas para COVID-19. O balanço mais recente foi publicado no dia 8 de julho, e consta que, entre as diversas abordagens vacinais disponíveis, mais de 145 projetos foram lançados, e 21 estão em fases de testes em humanos. Dentre esses, uma já aprovada para uso limitado.

A investigação de vacinas para a COVID-19 tem sido um dos trabalhos realizados pelo Laboratório de Imunovirologia Molecular da Universidade Federal de Viçosa (UFV), que pesquisa estratégias de imunização para arboviroses, especialmente dengue e Mayaro, há quase duas décadas. Propostas em desenvolvimento, em parceria com o Laboratório de Agentes Patogênicos, também da UFV, têm buscado a produção de uma vacina recombinante contra o vírus SARS-CoV-2 utilizando a vacina da febre amarela (YFV 17D) como molde para a construção desse novo imunobiológico. Uma vez que a linhagem vacinal YFV 17D é utilizada há décadas, com eficiência e segurança já comprovadas, tem-se como resultado esperado a obtenção de uma vacina segura e eficaz, a qual poderá ser devidamente avaliada, de acordo com os melhores protocolos científicos. Caso seja devidamente aprovada, poderá ser disponibilizada no Sistema Único de Saúde (SUS).



Figura 4. O desenvolvimento de uma vacina efetiva. Imagem obtida em Freepik.com. Acesso público.

LUZES NO FIM DO TÚNEL

Embora a pandemia pelo SARS-CoV-2 pareça estar longe do fim, e considerando que o mundo invariavelmente será outro quando a enfermidade se for, se isto de fato ocorrer, é preciso ter uma visão menos pessimista sobre o cenário atual. Nunca antes a pesquisa científica caminhou de forma tão rápida e eficiente. Perguntas cruciais são respondidas dia-a-dia e o aparecimento de novos questionamentos fazem com que o entendimento da doença avance de forma acelerada. Apesar de toda a similaridade entre os vírus SARS-CoV-2 e SARS-CoV, permitindo um bom direcionamento no desenvolvimento de protocolos de controle e tratamento da doença, vários aspectos do processo de infecção viral e da evolução da doença se mostram únicos, o que torna o entendimento significativo de diversos desdobramentos dessa moléstia ainda mais surpreendente. É preciso ter em mente que a corrida por medicamentos antivirais e pela obtenção de uma vacina são prioridades nos laboratórios ao redor do mundo, as quais em breve – espera-se – serão alcançadas.

Por ora, é preciso ser cauteloso. Não há segurança para se afirmar ou excluir a existência da imunidade permanente. A questão continua em aberto, e nem os estudos antigos envolvendo a SARS e a MERS parecem ser conclusivos, ao menos até o presente momento. Enquanto se aprende mais sobre o vírus e a dinâmica viral, aspecto essencial para o desenvolvimento de uma vacina segura e eficiente, o distanciamento social ainda parece ser a ferramenta mais inteligente e efetiva para minimizar a disseminação da COVID-19. Por isso, fique em casa!

Jéssica Duarte da Silva

Laboratório de Imunovirologia Molecular
Universidade Federal de Viçosa
E-mail: jessica.duart.s@gmail.com
Lattes: <http://lattes.cnpq.br/0374413607226322>

Marli do Carmo Cupertino

Escola de Medicina
Faculdade Dinâmica do Vale do Piranga
E-mail: marli.cupertino.vet@gmail.com
Lattes: <http://lattes.cnpq.br/8599435837199255>

Andréia Patrícia Gomes

Laboratório de Agentes Patogênicos
Universidade Federal de Viçosa
E-mail: andreia.gomes@ufv.br
Lattes: <http://lattes.cnpq.br/2722908704781524>

Roberto Sousa Dias

Laboratório de Imunovirologia Molecular
Universidade Federal de Viçosa
E-mail: roberto.dias@ufv.br
Lattes: <http://lattes.cnpq.br/5264236284944155>

Sérgio Oliveira de Paula

Laboratório de Imunovirologia Molecular
Universidade Federal de Viçosa
E-mail: depaula@ufv.br
Lattes: <http://lattes.cnpq.br/8835491732653277>

Rodrigo Siqueira-Batista

Laboratório de Agentes Patogênicos
Universidade Federal de Viçosa
Escola de Medicina
Faculdade Dinâmica do Vale do Piranga
E-mail: rsbatista@ufv.br
Lattes: <http://lattes.cnpq.br/7992589011048146>

PARA SABER MAIS

COVID-19 Brasil. Site da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto onde cientistas do país monitoram e analisam a situação da COVID-19 no Brasil e no mundo. Disponível em: <https://ciis.fmrp.usp.br/covid19/>

Ricardo Moratelli e colaboradores. Morcegos e vírus mortais. Artigo da revista Ciência Hoje que aborda a origem do SARS-CoV-2 e a relação deste agente e de outros coronavírus, causadores de pandemias, com os morcegos. Disponível em: <http://cienciahoje.org.br/artigo/morcegos-e-virus-mortais/>

Tung Thanh Le e colaboradores. The COVID-19 vaccine development landscape – Artigo da revista Nature que aborda o desenvolvimento das vacinas contra o novo coronavírus ao redor do mundo. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/d41573-020-00073-5>

Robin McKie. Coronavirus: what do scientists know about Covid-19 so far? – Reportagem da revista Americana The Guardian que atualiza frequentemente novos achados científicos que auxiliam no combate à COVID-19. Disponível em: <https://www.theguardian.com/world/2020/apr/30/coronavirus-what-do-scientists-know-about-covid-19-so-far>