

## Imune ou nem por isso?

O número de infecções na Alemanha está a subir. Mas continuamos sem saber quem, depois de passar pela infecção, fica protegido de um novo contágio pelo Sars-CoV-2, nem durante quanto tempo.



CDC/ James Gathany

Ficamos ou não imunes se tivermos sido infectados com o novo coronavírus? As notícias que nos chegam sobre o Sars-CoV-2 são neste momento contraditórias. Por um lado, os investigadores detectam indícios de uma imunidade duradoura. Por outro, todavia, são relatados casos isolados de pessoas que foram infectadas, apesar de já anteriormente terem tido Covid-19. Que sabemos sobre a protecção imunológica contra o Sars-CoV-2? Por que razão é tão difícil fazer afirmações inequívocas?

### Estar imune — o que é?

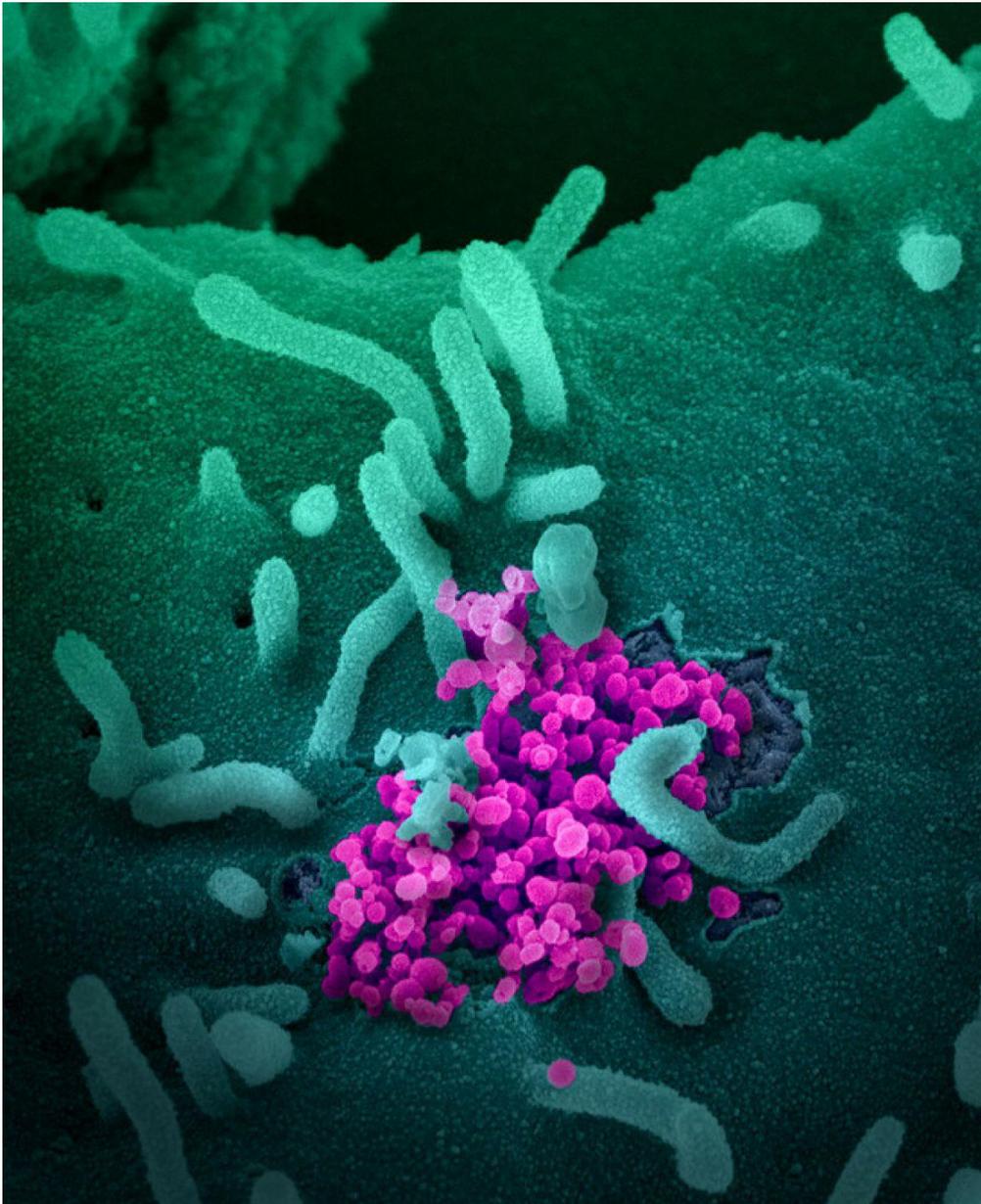
Que não somos atacados duas vezes pela mesma doença, pelo menos não fatalmente, isso é algo que já o historiador grego **Tucídides** sabia. Há cerca de 2 400 anos, ele próprio padeceu de uma enigmática peste que ceifou muitas vidas entre os habitantes de Atenas. Se as pessoas estiverem «imunes», num cenário ideal isso poderá significar que as defesas imunológicas, pela acção de anticorpos bloqueadores no sangue ou nas mucosas, impedem que os patógenos cheguem sequer a entrar em contacto com as células do organismo. No segundo cenário mais favorável, as defesas imunológicas podem atacar o vírus mais rapidamente do que no primeiro contacto, asfixiando assim a infecção na sua génese. Se chegarem a surgir sintomas, então serão (mais) ligeiros e «pelo menos não fatais», escrevia Tucídides.

### A duração da imunidade depende (também) do patógeno

Algumas infecções ou vacinas deixam marcas profundas na memória imunológica. Onze anos depois de uma vacinação contra o tétano, 50 anos depois de se ter varicela e até (calculado por alto) 114 ou 542 anos depois da rubéola ou da papeira encontramos ou encontraríamos ainda no sangue uma quantidade considerável de anticorpos específicos [\(1\)](#). Uma vez que a semivida dos anticorpos IgG no sangue é de cerca de três semanas, os anticorpos têm de se reproduzir permanentemente ao longo dos anos. O reforço vem de células plasmáticas de grande durabilidade que se instalaram na medula óssea.

Quando se diz que o nível de anticorpos contra o Sars-CoV-2 ou também contra outros elementos da família dos coronavírus descem a uma velocidade assustadoramente rápida após uma infecção, a verdade é que, por si só, isso não tem significado nenhum. O importante é observar durante um período prolongado se a quantidade de anticorpos se estabiliza em valores reduzidos, explica **Andreas Radbruch**, especialista na área da memória imunológica que trabalha no Centro Alemão de Investigação de Doenças Reumatológicas, em Berlim. É precisamente neste domínio que equipas de investigadores nos EUA e na Islândia descobriram indícios encorajadores [\(2\)](#) [\(3\)](#) [\(4\)](#) [\(5\)](#). Os anticorpos neutralizadores contra a proteína «espigão» (*spike*) do vírus permanecem comprovadamente durante pelo menos três meses (no estudo

islandês foram mesmo alcançados quatro meses) — mesmo em pessoas que tenham tido sintomas apenas ligeiros de Covid-19.



*Imagem electromicroscópica do Sars-CoV-2, o patógeno da Covid-19. As partículas virais estão representadas a roxo, as células infectadas apresentam-se a verde.*

Créditos: NIAID-RML

Três meses depois da infecção, cientistas dos EUA e do Reino Unido encontraram além disso células de memória no sangue que, por um lado, produzem anticorpos contra o vírus (células B) ou, por outro, podem eliminar células corporais infectadas com o vírus (células T) (3) (6). Não se sabe neste momento que concentrações de anticorpos no sangue ou nas mucosas serão necessárias para nos defendermos contra uma infecção. Desconhece-se de igual modo o papel desempenhado pelo segundo pilar da imunidade, as células T.

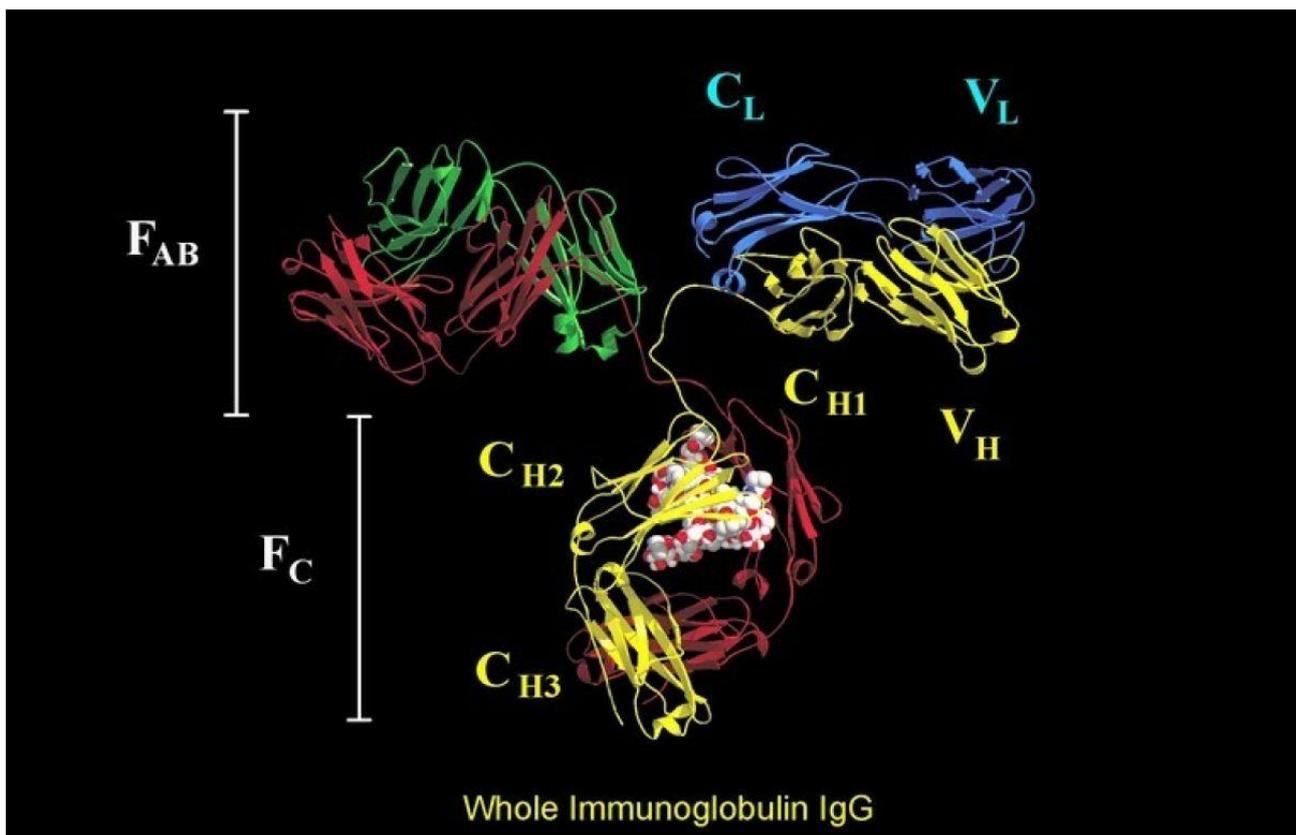
### **Segundo contágio por Sars-CoV-2**

Nunca antes na história da humanidade uma pandemia viral foi observada cientificamente «em tempo real» e de forma tão intensiva como a actual. Os investigadores calculam as quantidades de anticorpos, isolam variantes do vírus e, em todo o lado, as pessoas são maciçamente testadas quanto à presença do vírus. Não é assim de admirar a notícia recente de cinco homens e mulheres que foram comprovadamente

contagiados uma segunda vez com o Sars-CoV-2 — mas com uma variante do vírus geneticamente um pouco diferente da variante do primeiro contacto (7) (8) (9) (10) (11). Três dos cinco não adoeceram ou tiveram sintomas mais leves da doença do que na primeira vez. Um estadunidense de 25 anos foi afectado mais violentamente passados 48 dias, e com dois testes negativos pelo meio, bem como um equatoriano de 46 anos, passados 63 dias. Os três primeiros casos — ao contrário do quarto e quinto caso — não serão motivo de preocupação, podendo ser explicados com base no modo de funcionamento das defesas imunológicas.

### Memória reactiva e protectora — uma alternativa à vacinação?

Na verdade, para poupar recursos e, ainda assim, poder lidar eficazmente com os perigos latentes no ambiente de cada um, a memória imunológica não é estática, mas sim flexível. Na maioria dos casos, depois do primeiro contacto das células imunológicas com um patógeno, forma-se uma memória «reactiva», explica Andreas Radbruch. Cerca de 10 por cento das células T e B especializadas que demonstraram ser capazes de eliminar um vírus mantiveram-se vivas para, em caso de novo contacto, poderem atacar rápida e eficazmente. Só depois deste segundo confronto com o vírus — o sistema tem assim de pressupor que terá de lidar duradouramente com este patógeno no seu ambiente —, é que as defesas imunológicas investem numa memória imunológica «protectora». Uma vez mais, cerca de 10 por cento das células imunológicas activadas permanecem vivas, mas desta vez as células de memória migram também para a medula óssea, de onde, idealmente, poderão libertar anticorpos protectores ao longo de décadas.



*Modelo de uma molécula de anticorpo IgG com a típica estrutura em Y. O «fragmento Fc» constante do anticorpo pode depositar-se, por exemplo, nos fagócitos, através de receptores. Os dois fragmentos do anticorpo Fab reconhecem o antígeno, que no caso do Sars-Cov-2 são regiões da proteína spike na superfície.*

*Créditos: T.Blundell & N Campillo*

Uma vez que a disseminação da pandemia de Sars-CoV-2 na população é actualmente reduzida, são raras as segundas infecções como a dos cinco casos agora documentados. Contudo, uma memória de anticorpos protectora só será formada quando cada pessoa, individualmente, for novamente exposta ao vírus, diz Andreas Radbruch. Para estabelecer uma memória imunológica protectora estável na população, existem

duas possibilidades: uma consiste em dar livre curso à pandemia — o que não é boa ideia considerando a mortalidade associada à Covid-19. Radbruch defende, pelo contrário, as vacinas: «Com duas vacinas com um intervalo de 2 a 4 semanas podemos promover artificialmente a transição de uma memória imunológica reactiva a protectora». Mas para isso é preciso que haja uma vacina e compreender melhor o papel das defesas imunológicas na evolução patológica da Covid-19.

### **Evoluções grave e ligeiras, ou não será este novo vírus mesmo curioso?**

As acções das defesas do organismo são uma faca de dois gumes. Por um lado, travam eficazmente o vírus nos casos de Covid-19 ligeira ou moderada mas, por outro lado, nos casos graves, contribuem decisivamente para sintomas potencialmente fatais. Por isso, os dois outros casos agora documentados — dois homens com doença grave na segunda vez — deverão ser para nós um alerta, inclusivamente no que diz respeito a uma autorização (demasiado) rápida das vacinas que estão a ser testadas. Dado que as defesas imunológicas são uma componente do problema da Covid-19, isto poderá dizer também respeito à memória imunológica e, em última análise, à vacinação.

Não se sabe por que razão o estadunidense e o equatoriano ficaram mais gravemente doentes no segundo contacto com o novo vírus do que no primeiro. Não se investigou sequer se o jovem dos EUA chegou a gerar anticorpos após a primeira infecção (embora se pressuponha que sim). Depois do primeiro contágio, o sul-americano tinha no sangue pelo menos anticorpos IgG e IgM contra o Sars-CoV-2. Possivelmente estariam entre os anticorpos formados também aqueles que facilitaram ao vírus (num segundo contacto), através do processo chamado «antibody-dependent enhancement», a possibilidade de atacar as células corporais. Do ponto de vista puramente teórico, uma vacina poderia também desencadear a produção deste tipo de anticorpos «de reforço». Não surgiria queixas imediatamente após a vacinação, mas sim depois de um novo contacto, por exemplo mediante uma infecção efectiva com o vírus ou numa segunda vacinação.

Até agora, tudo isto é pura especulação. Mas sabe-se de outras infecções — por exemplo, pelo vírus do dengue ou o coronavírus felino (um coronavírus dos gatos) — que os anticorpos não só bloqueiam como, num cenário infeliz, podem também intensificar uma infecção ou o processo inflamatório (12).

Os casos descritos mostram no entanto claramente: uma infecção passada não garante sempre uma imunidade total, escrevem os cientistas da Universidade do Nevada que investigaram o caso do jovem de 25 anos (9). Por conseguinte, qualquer pessoa, quer já tenha ou não adoecido com Covid-19, deverá usar de cautela para evitar uma (nova) infecção.

Entre os 26 milhões de infecções por coronavírus detectados até ao momento em todo o mundo, as poucas segundas infecções não deverão ser motivo de apreensão, afirma o virologista Thomas Geisbert, da Universidade do Texas, à revista especializada *Nature* (7). Pelo contrário, outros especialistas prevêem um aumento do número de segundas infecções nas próximas semanas e meses. Nessa altura poderemos constatar se e em que pessoas o sistema imunitário é capaz de conter rapidamente o vírus — e também se e em que pessoas acontece o temido oposto.

### **Perturbação da memória imunológica**

**Mascha Binder**, do Hospital Universitário de Halle (Saale), está a investigar de que modo os anticorpos podem intensificar os processos patológicos após uma infecção por Sars-CoV-2. Nos casos graves de Covid, a reacção imunológica é realmente curiosa, diz a médica. Normalmente, depois da activação, as células B «amadureceriam» nos chamados centros germinativos dos gânglios linfáticos ou no baço. Através de pequeníssimas modificações genéticas, ter-se-á garantido que os anticorpos produzidos por esta célula B se fixam mesmo com precisão na mesma e que a tornam inofensiva. Segundo as suas observações e as de outros grupos de trabalho (13) (14) (15), na Covid-19 isto não acontece, diz: «Não ocorre esse amadurecimento, a célula B passa imediatamente à fase de produção».

Esta pressa e a rápida animação da produção de anticorpos, presumivelmente desencadeada por um excesso de determinados mensageiros, poderá prejudicar a formação de uma memória imunológica duradoura, teme Binder. E poderá favorecer a formação de anticorpos prejudiciais que não inibem, mas sim promovem o fracasso das defesas.

Em plena pandemia, numa altura em que abundam os dados científicos, mas em que (ainda) não conseguimos vislumbrar um panorama completo, urge mantermo-nos atentos. Apesar dos encorajadores estudos actuais com anticorpos, não sabemos neste momento ainda qual é efectivamente a resistência do organismo ao Sars-CoV-2 após uma infecção. Haverá provavelmente grandes diferenças individuais, do mesmo modo que também a própria doença não afecta todos com a mesma gravidade.

(Esta é uma versão modificada e actualizada de um artigo meu já publicado no *Neue Zürcher Zeitung*.)

- (1) «Duration of Humoral Immunity to Common Viral and Vaccine Antigens», *N Engl J Med* 2007; 357:1903-1915
- (2) «Detection, prevalence, and duration of humoral responses to SARS-CoV-2 under conditions of limited population exposure». *medRxiv* 16 de Agosto de 2020
- (3) «Functional SARS-CoV-2-specific immune memory persists after mild COVID-19». *medRxiv* 15 de Agosto de 2020 <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.08.11.20171843v2>
- (4) «Humoral Immune Response to SARS-CoV-2 in Iceland». *N Engl J Med* 1 de Setembro de 2020
- (5) «Persistence and decay of human antibody responses to the receptor binding domain of SARS-CoV-2 spike protein in COVID-19 patients». *Science Immunology* 8 de Outubro de 2020 <https://immunology.sciencemag.org/content/5/52/eabe0367>
- (6) «Broad and strong memory CD4+ and CD8+ T cells induced by SARS-CoV-2 in UK convalescent individuals following COVID-19». *Nature Immunology* 4 de Setembro de 2020
- (7) «Second infections raise questions about long-term immunity to COVID-19 and the prospects for a vaccine». *Nature* 4 de Setembro de 2020
- (8) «COVID-19 re-infection by a phylogenetically distinct SARS-coronavirus-2 strain confirmed by whole genome sequencing». *Clinical Infectious Diseases* 25 de Agosto de 2020
- (9) «Genomic Evidence for a Case of Reinfection with SARS-CoV-2». *The Lancet Infectious Diseases* 12 de Outubro de 2020
- (10) «Nach 4 Berichten zu Re-Infektionen: Wie lange hält eine Immunität gegen SARS-CoV-2 an?» *Dt. Ärzteblatt* 31 de Agosto de 2020
- (11) «What reinfections mean for COVID-19». *The Lancet Infectious Diseases* 12 de Outubro de 2020
- (12) «Impact of immune enhancement on Covid-19 polyclonal hyperimmune globulin therapy and vaccine development». *EBioMedicine* Maio de 2020
- (13) «Next-Generation Sequencing of T and B Cell Receptor Repertoires from COVID-19 Patients Showed Signatures Associated with Severity of Disease». *Immunity* 18 de Agosto de 2020
- (14) «Loss of Bcl-6-Expressing T Follicular Helper Cells and Germinal Centers in COVID-19». *Cell* 1 de Outubro de 2020
- (15) «Extrafollicular B cell responses correlate with neutralizing antibodies and morbidity in COVID-19». *Nature Immunology* 7 de Outubro de 2020

Artigo original: <https://www.riffreporter.de/immun/antikoerper-sars-cov-2/>

Pura Communications – Tradutora: Ana Pinto Mendes