

Mutações em células que revestem o sistema respiratório facilitam a entrada do Sars-CoV-2 no organismo humano e a sua replicação. Segundo estudo dos EUA, o fenômeno pode explicar a maior vulnerabilidade de pessoas com doenças pulmonares à covid-19

Vírus aproveita falhas genéticas nos pulmões



» PALOMA OLIVETO

Desde o início da pandemia da covid-19, as doenças pulmonares crônicas despontaram como um dos principais fatores de risco para a gravidade da infecção por Sars-CoV-2. Um estudo publicado na edição de hoje da revista *Nature Communications* aponta, pela primeira vez, uma conexão genética que ajuda a explicar por que o coronavírus consegue se replicar mais e provocar maiores danos em pacientes que sofrem de males respiratórios.

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é uma condição inflamatória que causa obstrução do fluxo de ar dos pulmões. Os sintomas incluem dificuldade para respirar, tosse, produção de muco e respiração ofegante. Geralmente, é causada pela exposição prolongada a partículas irritantes, como fumaça de cigarro. As duas principais condições que contribuem para a DPOC são bronquite crônica, uma inflamação do revestimento dos brônquios devido ao acúmulo de muco, e enfisema, quando os pulmões perdem a elasticidade.

Segundo o novo estudo, coliderado pelo Instituto de Pesquisa Genômica Translacional (TGen), nos EUA, em pacientes de DPOC, as células que compõem o aparelho respiratório, incluindo as epiteliais que revestem os pulmões e as vias aéreas, têm mutações genéticas que acabam facilitando a entrada do Sars-CoV-2 no corpo, assim como a replicação do vírus. Dessa forma, é desencadeada a resposta imunológica fora de controle (a “tempestade de citocinas”) que faz com que o órgão se encha de fluidos, resultando na necessidade de respiradores e hospitalizações prolongadas.

Uma metanálise publicada na revista *Plos One* constatou que, entre os pacientes com DPOC diagnosticados com covid-19, 63% dos que tinham sintomas os relataram como graves, em comparação com 33,4% daqueles sem DPOC tam-

Olga Maltseva/AFP



Alterações também estão ligadas à reação exagerada do sistema de defesa, que enche os pulmões de fluidos, demandando uso de respirador

Tgen/Divulgação



Nicholas Banovich e colegas avaliaram a doença pulmonar obstrutiva crônica

bém infectados pelo Sars-CoV-2. Além disso, estudos recentes mostram que os pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica têm um risco quatro ve-

zes maior de precisar de cuidados intensivos e/ou ventilação mecânica.

Fragilidade molecular

No novo estudo, os cientistas utilizaram a tecnologia de sequenciamento de RNA de célula única para decifrar o código genético de 611.398 células que integram mais de 80 bancos de dados mundiais. Os tecidos eram tanto de pessoas saudáveis (controle) quanto de pacientes de DPOC. A análise permitiu identificar as características moleculares que podem ser responsáveis pelos piores prognósticos da covid-19.

Segundo Nicholas Banovich, professor da Divisão Integrada de Genômica do Câncer da TGen e um dos autores do estudo, os resultados sugerem que pacientes de DPOC são “molecularmente preparados para serem mais suscetíveis à infecção por Sars-CoV-2”. Outros fatores de risco respiratórios para a gravidade da doença, lembra Banovich, são doença pulmonar intersticial (DPI) e fi-

brose pulmonar idiopática (FPI), uma cicatriz progressiva que vai causando o endurecimento do tecido pulmonar.

“Foi reconhecido, no início da pandemia, que os pacientes com doenças pulmonares crônicas apresentavam risco particularmente alto de covid-19 grave, e nosso objetivo era obter informações sobre as mudanças celulares e moleculares responsáveis por isso”, conta Jonathan Kropski, professor de medicina e biologia celular e do desenvolvimento no Centro Médico da Universidade de Vanderbilt, também nos EUA, e coautor do estudo. Para isso, os cientistas buscaram especificamente alterações nas AT2, um importante grupo de células epiteliais pulmonares, com foco nas vias celulares e nos níveis de expressão de genes associados à covid-19. Eles, então, estabeleceram uma “pontuação de entrada viral”, sendo que as mais altas estavam entre as células de pacientes com DPOC.

Além disso, os cientistas investigaram as mudanças nas células do sistema

imunológico e descobriram a expressão gênica desregulada associada à hiperinflamação dos tecidos e à produção desordenada de citocinas, dois sintomas característicos da infecção grave por Sars-CoV-2. As chamadas “tempestades de citocinas” em pacientes com covid-19 desencadeiam uma cascata de células imunológicas que inundam os pulmões, causando danos graves ao órgão.

“As mudanças genéticas nas células imunes, especialmente em glóbulos brancos especializados conhecidos como células T, podem diminuir a resposta imune do paciente à infecção viral e levar a um maior risco de doença grave, além de prognósticos ruins em pacientes com doença pulmonar crônica”, disse, em nota, Linh Bui, pós-doutorado no laboratório de Banovich e um dos principais autores do estudo. “Nossos dados sugerem que o microambiente imunológico em ambos os níveis, molecular e celular, em pulmões danificados por doenças crônicas pode promover covid-19 grave.”

Reação “significativa” com dose única da Sputnik

Uma única dose da vacina Sputnik V pode provocar “respostas significativas” de anticorpos contra o Sars-CoV-2, segundo um estudo argentino publicado na revista *Cell Reports Medicine*. Pesquisas anteriores mostraram que duas doses da substância russa resultaram em 92% de eficácia contra a covid-19. Uma questão importante é se apenas uma injeção alcançaria maior benefício para a saúde pública, permitindo a proteção de uma população maior mais rapidamente.

“Devido ao fornecimento limitado de vacinas e à distribuição desigual em muitas regiões do mundo, as autoridades de saúde precisam urgentemente de dados sobre a resposta imune para otimizar as estratégias de vacinação”, disse a autora sênior, Andrea Gamarnik, da Fundación Instituto Leloir-CONICET em Buenos Aires. “Os dados revisados por pares que apresentamos fornecem informações para orientar as decisões de saúde pública à luz da atual emergência global de saúde.”

As evidências de outras vacinas oferecem suporte para a abordagem de uma única dose. A AstraZeneca mostra eficácia de 76% após uma injeção, e as da Moderna e Pfizer podem induzir imunidade suficiente em indivíduos

previamente infectados após uma dose, sem benefício aparente de uma adicional. Esses dados, contudo, são referentes à cepa original da covid-19 e não se aplicam às novas variantes.

No estudo publicado na *Cell Reports Medicine*, Gamarnik e a equipe compararam os efeitos de uma e duas injeções de Sputnik V nas respostas de anticorpos específicos para Sars-CoV-2 em 289 profissionais de saúde. Três semanas após a segunda dose, todos os voluntários sem infecção anterior geraram anticorpos IgG específicos para vírus — o tipo mais comum de anticorpo encontrado no sangue.

Mais estudos

Mas mesmo dentro de três semanas depois de receber a primeira dose, 94% desses participantes desenvolveram anticorpos IgG contra o vírus, e 90% mostraram evidências de anticorpos neutralizantes, que interferem na capacidade dos micro-organismos de infectar as células. Resultados adicionais mostraram que os níveis de IgG e de anticorpos neutralizantes em participantes previamente infectados foram significativamente maiores após uma dose do que em voluntários totalmente vaci-

Juan Mabromata/AFP - 15/4/21



Resultados foram obtidos na Argentina: produção de anticorpos em 90% dos vacinados

nados sem histórico de infecção.

Uma segunda dose não aumentou a produção de anticorpos neutralizantes em voluntários que tiveram covid-19 anteriormente. “Isso destaca a resposta robusta à vacinação de indivíduos previamente infectados, sugerindo que a imunidade adquirida naturalmente pode ser aumentada o suficiente por uma única dose, de acordo com estudos recentes usando

vacinas de mRNA”, disse Gamarnik

Mais estudos são necessários para avaliar a duração da resposta imune e para avaliar como os níveis de anticorpos se relacionam com a proteção da vacina. “Evidências baseadas em informações quantitativas guiarão as estratégias de implantação de vacinas em face da restrição de fornecimento de imunizantes em todo o mundo”, disse Gamarnik.

» França: 1 milhão buscam vacina após restrições

Cerca de 1 milhão de franceses marcaram uma consulta para serem vacinados depois que o presidente Emmanuel Macron anunciou que, a partir de agosto, será cobrado um certificado de imunização, ou um teste negativo, para a entrada em bares, restaurantes e cinemas, ou para viajar em trens e aviões. As condições foram anunciadas na segunda à noite. Ontem, o principal site de marcação de consultas registrou demanda inédita. “Registramos 20 mil consultas por minuto, um recorde absoluto desde o início da campanha”, relatou o diretor Doctolib, Stanislas Niox-Chateau, à rede BFM. Dos cadastrados, 65% têm menos de 35 anos. Cerca de 35,5 milhões de pessoas, pouco mais da metade da população francesa, receberam ao menos uma dose da vacina, mas a taxa de injeções diminuiu nas últimas semanas.