

**7 DE OUTUBRO DE 2022 POR MICROBIOLOGANDO**

# Por que algumas pessoas desenvolvem COVID longa?

Por Dra. Gertrud Rey

Tradução: Prof. Dr. Fabrício Campos, DEMIP-UFRGS

A COVID longa é uma manifestação crônica da infecção por SARS-CoV-2 e é mais comumente caracterizada por fadiga persistente, confusão mental, comprometimento da memória e confusão. Embora não esteja claro como a infecção pelo SARS-CoV-2 leva a COVID longa, os especialistas especulam que um ou mais dos seguintes fatores podem contribuir: uma incapacidade de se livrar completamente do vírus, uma reativação de vírus latentes, um distúrbio do microbioma intestinal, inflamação contínua e/ou autoimunidade.

A pesquisadora da Universidade de Yale, Akiko Iwasaki e colegas exploraram recentemente algumas dessas hipóteses na tentativa de identificar biomarcadores diagnósticos associados a COVID longa. O estudo envolveu quatro grupos de participantes, com o grupo experimental composto por indivíduos vacinados e não vacinados com COVID longa. Os outros três grupos serviram como três tipos separados de controles:

- 1) indivíduos saudáveis, vacinados e não infectados;
- 2) indivíduos saudáveis, não vacinados, previamente infectados, mas sem COVID longa;
- e
- 3) indivíduos saudáveis, vacinados, previamente infectados, mas sem COVID longa.

Os investigadores obtiveram amostras de sangue de todos os participantes e analisaram as amostras quanto à presença de células imunes específicas. Eles descobriram que, em comparação com os grupos controles, os participantes com COVID longa tinham níveis mais baixos de células dendríticas convencionais e células T auxiliares de memória. As células dendríticas convencionais normalmente ativam as

células T citotóxicas, que por sua vez matam as células infectadas. As células T auxiliares de memória são um elemento central da resposta imune adaptativa, onde ajudam a orquestrar as funções imunes subsequentes após o reconhecimento do antígeno. Os participantes com COVID longa também aumentaram o número de células T “exaustas”, que não são mais funcionais ou capazes de eliminar o vírus. Esses resultados sugeriram que pessoas com COVID longa podem ter um número insuficiente de células imunes capazes de inativar o vírus, permitindo que os vírus permaneçam e continuem se replicando e circulando. Se essa suposição é verdadeira e se os participantes com COVID longa de fato têm vírus circulando persistentemente, está sujeito a uma análise contínua.

Estudos anteriores mostraram que pacientes com COVID-19 grave podem ter níveis aumentados de anticorpos funcionais direcionados contra autoantígenos que circulam fora das células (ou seja, autoanticorpos extracelulares), sugerindo que a infecção por SARS-CoV-2 pode causar distúrbios autoimunes. Para identificar uma possível conexão entre autoimunidade e COVID longa, os autores examinaram as amostras de sangue coletadas em busca de autoanticorpos usando uma técnica chamada perfil de antígeno extracelular rápido (do inglês: Rapid Extracellular Antigen Profiling or REAP). Entre outras aplicações, o REAP permite avaliar a reatividade do anticorpo contra um painel de proteínas humanas extracelulares conhecidas por contribuir para distúrbios autoimunes bem estudados. Curiosamente, os participantes com COVID longa não apresentaram níveis aumentados de autoanticorpos em comparação com os grupos controles, sugerindo que os autoanticorpos detectados em pacientes com COVID-19 grave podem estar presentes apenas durante a fase aguda da doença. No entanto, o REAP avalia apenas anticorpos direcionados a proteínas próprias extracelulares e não fornece nenhuma informação sobre autoanticorpos intracelulares ou não específicos de proteínas. Portanto, não se pode descartar um papel para a autoimunidade na COVID longa.

Os autores também usaram o REAP para detectar anticorpos contra vários vírus. Eles descobriram que os participantes com COVID longa tinham anticorpos contra vários outros vírus além do SARS-CoV-2, incluindo o vírus Epstein-Barr (EBV), um herpesvírus humano conhecido por causar mononucleose infecciosa, uma condição que é frequentemente comparada à encefalomielite/síndrome da fadiga crônica (EM/SFC) e COVID longa. No entanto, como a maioria dos adultos tem anticorpos contra o EBV e não houve diferença significativa na porcentagem de participantes positivos para

anticorpos do EBV entre os grupos experimental e controles, é improvável que um status positivo de anticorpos contra o EBV contribua para o risco de desenvolver a COVID longa.

A observação mais interessante neste estudo foi que, em comparação com os grupos controles, os participantes com COVID longa tinham níveis cerca de 50% mais baixos do hormônio esteróide cortisol. Como o cortisol é um potente agente anti-inflamatório, é possível que a falta de cortisol leve à inflamação persistente e ao dano tecidual a longo prazo associado a COVID longa. De acordo com esse raciocínio, os níveis de cortisol foram mais altos em controles saudáveis, vacinados e não infectados (controles do grupo 1); menor em indivíduos saudáveis, não vacinados, previamente infectados, mas sem sintomas persistentes (controles do grupo 2); e mais baixa em participantes com COVID longa. Usando métodos de aprendizado de máquina, os autores determinaram que a deficiência de cortisol era o fator mais significativo de um diagnóstico de COVID longa. Baixos níveis de cortisol também foram implicados em EM/SFC, e o tratamento com hidrocortisona pode proporcionar algum alívio dos sintomas.

Os autores ressaltam que o pequeno número amostral de 215 participantes é uma limitação considerável deste estudo. No entanto, os resultados oferecem algumas informações valiosas que podem ser aplicadas a outras condições crônicas. Ao contrário da percepção pública, os sintomas de longo prazo, após uma infecção viral aguda, não são exclusivos do COVID-19. Síndromes crônicas inexplicáveis envolvendo sintomas semelhantes a COVID longa também foram relatadas após infecções por vírus da dengue, poliovírus, SARS-CoV-1, vírus Chikungunya, vírus do Nilo Ocidental, vírus Ross River, vírus Cocksackie e vírus influenza. Como essas síndromes estão associadas a altos encargos econômicos e de saúde pública, mais trabalhos precisam ser feitos para esclarecer seus mecanismos envolvidos em tal síndrome.

#### Referencias:

Rey, G. 2022. Virology blog. Disponível em: <https://www.virology.ws/2022/10/06/what-causes-long-covid/>. Acesso em 06/10/2022.

Trud Rey, Catch This Episode 26 – An Appreciation for Viruses. Disponível em: <https://youtu.be/w5Cep17AbiY>. Acesso em 06/10/2022.

Klein J, Wood J, Jaycox J, Lu P, Dhodapkar RM, Gehlhausen JR, Tabachnikova A, Tabacof L, Malik AA, Kamath K, Greene K, Monteiro VS, Peña-Hernandez M, Mao T, Bhattacharjee B, Takahashi T, Lucas C, Silva J, Mccarthy D, Breyman E, Tosto-Mancuso J, Dai Y, Perotti E, Akduman K, Tzeng TJ, Xu L, Yildirim I, Krumholz HM, Shon J, Medzhitov R, Omer SB, van Dijk D, Ring AM, Putrino D, Iwasaki A. Distinguishing features of Long COVID identified through immune profiling. medRxiv [Preprint]. 2022 Aug 10:2022.08.09.22278592. doi: 10.1101/2022.08.09.22278592.