

REALIZAÇÃO DE SOROLOGIA PARA AVALIAR A RESPOSTA IMUNOLÓGICA ÀS VACINAS COVID-19

Comitê Extraordinário de Monitoramento Covid-19 (CEM COVID_AMB)

A pandemia da doença (COVID-19) causada pelo SARS-CoV-2 não só representa uma emergência de saúde global, como também provocou profundas mudanças na sociedade. Durante esse período de crise, pesquisadores de todo o mundo têm se esforçado para conter a doença, agindo em diferentes frentes, seja por meio de prevenção, incluindo a vacinação e as medidas não farmacológicas de mitigação, assim como na busca por métodos diagnósticos e estratégias terapêuticas eficientes.²

O objetivo precípua de um programa de vacinação é prevenir a morbi-mortalidade associada a doenças infecciosas. Até o momento, há evidências de que as vacinas licenciadas pelos órgãos regulatórios de diversos países se mostraram eficazes e seguras, o que torna a vacinação contra o SARS-CoV-2 uma ferramenta eficaz incontestável para redução de hospitalizações, formas graves e óbitos por COVID-19. Isto vem sendo demonstrado em países com processos de vacinação mais avançados³.

Em nosso país, a campanha de vacinação contra a COVID-19 começou em 18 de janeiro de 2021, logo após a aprovação para uso emergencial de vacinas pelo nosso órgão regulatório, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Até o presente momento, temos quatro vacinas aprovadas no país, sendo duas delas já em uso:

- **CoronaVac:** vacina constituída de vírus inativado, cultivado e multiplicado em cultura de células e depois inativado por meio de produto químico (Propiolactona). Criada na China pela farmacêutica Sinovac, com parceria e acordo de transferência de tecnologia feita com o Instituto Butantan. Os estudos clínicos com a CoronaVac começaram em julho de 2020 em oito estados brasileiros. O ensaio clínico foi realizado com 13.060 voluntários, todos profissionais da saúde, expostos diariamente ao SARS-CoV-2.
- **CoviShield (AZD1222):** vacina produzida pela Universidade de Oxford (Reino Unido) em parceria com o laboratório AstraZeneca, usa uma tecnologia de vetor viral não replicante. Utiliza um "Adenovírus modificado" que não tem capacidade de se replicar no organismo humano ou prejudicar a saúde e que contém as instruções para a produção de uma proteína específica do coronavírus, conhecida como espícula (S, de spike). Ao entrar nas células, o adenovírus faz com que as células passem a produzir essa proteína e a exibam em sua superfície, o que é detectado pelo sistema imune, gerando uma resposta protetora contra a infecção pelo SARS-CoV-2.
- **Comirnaty:** Produzida pelo laboratório Pfizer em parceria com a BioNTech, trata-se de uma vacina que utiliza a tecnologia chamada de RNA mensageiro (RNAm) e que foi testada em 43,5 mil pessoas de seis países. No Brasil, os testes foram feitos em São Paulo e Bahia. No dia 23 de fevereiro, o imunizante teve o registro definitivo aprovado pela Anvisa; em breve, utilizada no Brasil.

- Janssen COVID-19 Vaccine (Ad26.COV2. S recombinante): produzida pelo laboratório Janssen, trata-se de uma vacina de primeira geração, monovalente composta por um vetor adenovírus 26 (Ad26) humano recombinante, incompetente para replicação, construído para codificar a proteína SARS-CoV-2 Spike (S), estabilizada em sua conformação de pré-fusão. A vacina está indicada para imunização ativa para prevenir COVID-19 causada pelo SARS-COV-2 em indivíduos com 18 anos ou mais. A vacina é administrada em dose única de 0,5 mL apenas por injeção intramuscular. A ANVISA aprovou a vacina Ad26 recombinante para uso emergencial em 01/04/2021.

Seja induzida pela infecção natural ou após um esquema vacinal, na maioria dos casos, ocorre produção de anticorpos específicos, neutralizantes ou não, pelo sistema imunológico. Tendo em vista que a imunidade celular é difícil de se mensurar e avaliar fora do âmbito de laboratórios de pesquisa, a quantificação de anticorpos é frequentemente utilizada como diagnóstico de infecção e como marcador da resposta às vacinas. Entretanto, nem todos os anticorpos produzidos são responsáveis pela proteção contra a infecção. Ao mesmo tempo, nem todos os anticorpos são detectados por métodos comercialmente disponíveis. Dessa forma, as sorologias convencionais podem ser indicativas de imunidade ou simplesmente marcadores de contato prévio com determinado agente. O processo de produção de anticorpos e a subsequente neutralização do antígeno varia entre os indivíduos³.

A possibilidade de reinfecção pelo SARS-CoV-2, recrudescimento da pandemia e o início da vacinação em nosso país aumentaram o interesse por métodos que pudessem ajudar a determinar o status imune de um indivíduo após infecção natural e/ou a imunização^{8,10}. Faz-se necessário, portanto, compreender e interpretar alguns dos exames disponíveis para a detecção de anticorpos, bem como suas peculiaridades analíticas e limitações em relação a algumas vacinas. Contudo, considerando as limitações dos métodos sorológicos e do insuficiente conhecimento atual sobre os correlatos da resposta imunológica protetora, níveis mínimos adequados de IgG e/ou anticorpos neutralizantes para a proteção e também o tempo de durabilidade da resposta imune ao SARS-Cov-2, **não se recomenda a utilização rotineira na prática clínica da sorologia anti-COVID-19 e/ou da dosagem de anticorpos neutralizantes anti-SARS-Cov-2 com o objetivo de determinar o desenvolvimento de resposta imunológica protetora pós-vacinação.**⁵

Os ensaios sorológicos utilizam determinados antígenos do patógeno em sua formulação, aos quais os anticorpos da amostra do paciente se ligam, sendo mensurados posteriormente. Na COVID-19, os principais antígenos utilizados nos kits diagnósticos são o RBD (*receptor binding domain*) da proteína S, (*spike*, espícula), a subunidade S1 da proteína S e/ou a proteína N (nucleocapsídeo). Os anticorpos com potencial ação neutralizante são aqueles que se ligam ao RBD que corresponde a porção da proteína S que vai se ligar nos receptores ECA2 das células humanas. Numerosos imunoensaios para a detecção de anticorpos para SARS-CoV-2 estão surgindo rapidamente. Esses imunoensaios têm potencial para melhorar o diagnóstico e o monitoramento da infecção em diferentes cenários. Estudos publicados, muitos ainda não revisados por pares, variaram drasticamente na definição de grupos de pacientes, tempo de aquisição da amostra, tamanho amostral e inclusão de soro de pacientes controles com infecções respiratórias não-SARS-CoV-2. Todas

estas são variáveis críticas que afetarão a sensibilidade e a especificidade dos diferentes imunoenaios e devem ser uma parte fundamental da revisão de qualquer teste validado. Portanto, são necessários ensaios bem validados por meio de outros estudos com rigoroso desenho experimental.^{1,6}

Os testes sorológicos específicos para a identificação de anticorpos neutralizantes, possuem um grande potencial para a avaliação de uma possível imunidade contra a COVID-19. Entretanto, eles devem ser interpretados com muita cautela, sempre em conjunto com as informações clínico-epidemiológicas, dados de outros exames complementares e particularidades analíticas dos testes^{5,6}.

Os testes de anticorpos não são atualmente recomendados para avaliar a imunidade à COVID-19 após a imunização específica ou para avaliar a necessidade de imunização em uma pessoa não vacinada. Uma vez que as vacinas induzem anticorpos para alvos específicos de proteínas virais, os resultados do teste sorológico pós-vacinação serão negativos em pessoas sem histórico de infecção natural prévia se o teste usado não detectar os anticorpos induzidos pela vacina em questão. Sorologias negativas também não indicam falta de proteção, pois alguns indivíduos podem não apresentar soroconversão, embora apresentem algum grau de imunidade celular⁵.

Conforme dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), até 26 de janeiro de 2021, foram realizados mais de 414 mil sequenciamentos genéticos completos do SARS-CoV-2 que têm sido compartilhados em bases públicas de dados. Existem três principais novas variantes de atenção sob vigilância dos países, que estão sendo estudadas para compreender como as mutações presentes nestas variantes podem impactar na situação epidemiológica, no aumento da transmissibilidade e gravidade clínica¹⁰. A vigilância genômica para detectar precocemente novas variantes do SARS-CoV-2 é fundamental para que se possa avaliar as características antigênicas de novas linhagens e a capacidade de serem neutralizadas pelos mecanismos imunes desenvolvidos em vacinados ou pessoas que foram infectadas pelo SARS-CoV-2. O surgimento das variantes de atenção identificadas nos últimos meses gerou a preocupação global no sentido de avaliar eventual escape da resposta imune em indivíduos previamente infectados por outras cepas e nos vacinados. De fato, diversos estudos demonstraram redução do potencial neutralizante dos anticorpos para estas variantes, mais acentuada para a cepa identificada na África do Sul (B.1.351) comparativamente à cepa identificada no Reino Unido (B.1.1.7). Estudos da capacidade de neutralização dos anticorpos para a variante P.1 identificada no Brasil estão em andamento, com resultados preliminares sugerindo menor impacto na neutralização quando comparado com a variante Sul-Africana. Os resultados permitirão estimar melhor a capacidade protetora das vacinas em uso no país⁸.

Ainda não foi definido qual o tempo necessário para a soroconversão, nem tampouco a dinâmica da produção e duração/estabilidade dos anticorpos ao longo do tempo, especialmente em vacinados. A falta de padronização dos *kits* entre os fabricantes faz com que diferentes antígenos, unidades de medida e pontos de corte sejam utilizados, o que torna inviável a comparação entre os diversos ensaios sorológicos disponíveis. Não há comprovação, até o momento, de que a presença de anticorpos neutralizantes circulantes confira proteção ou possa interromper a transmissão, já que a resposta humoral ainda não foi correlacionada à imunidade. Um resultado negativo não exclui a possibilidade de contato prévio ou de infecção aguda, não devendo, portanto, servir como um único critério para se traçar algum tipo de

conduta. Com o aparecimento e circulação de novas variantes, a depender do grau e local das mutações, os ensaios sorológicos (e até mesmo os moleculares), podem apresentar um prejuízo de seu desempenho analítico, gerando assim resultados inconsistentes^{5,6,7}.

Assim como todo exame de detecção de anticorpos, os testes sorológicos não devem ser utilizados para o diagnóstico de pacientes na fase aguda da doença. Por outro lado, existe a possibilidade de testes falso-positivos por reações cruzadas com outras infecções endêmicas por coronavírus, anticorpos heterófilos, fator reumatoide, uso de biotina (vitamina B7), terapia com anticorpos monoclonais e outras viroses². Uma das situações em que a detecção de anticorpos se mostrou útil na prática clínica é na abordagem diagnóstica de crianças com suspeita da síndrome inflamatória Multissistêmica associada à COVID-19, um evento raro que ocorre algumas semanas após a infecção pelo SARS-CoV-2¹⁰.

A disponibilidade de ensaios sorológicos para detectar anticorpos contra o SARS-CoV-2 são ferramentas adicionais no enfrentamento da pandemia do SARS-CoV-2. À medida que aprendemos mais sobre a resposta imune ao vírus, nível e duração da imunidade protetora, e à medida que adquirimos uma melhor compreensão das vantagens e limitações dos ensaios sorológicos disponíveis comercialmente, diretrizes de utilização mais definidas e centradas no paciente emergirão. Os testes podem ser úteis do ponto de vista acadêmico, de gestão de risco e de saúde pública, mas é necessário que sejam analisados com dados adicionais e preferencialmente em protocolos de pesquisa^{2,9}.

Diante do exposto, até o momento, a determinação da viragem sorológica não é recomendada formalmente de forma rotineira para se avaliar a imunidade (natural ou após a vacina) contra a infecção pelo SARS-CoV-2. Além disso, pessoas vacinadas, mesmo com esquema vacinal completo, ou que já apresentaram infecção natural, ainda que recente, não estão isentas das medidas protetivas preconizadas, mantendo-se a recomendação do uso de máscaras, higienização frequente e adequada das mãos e a prática do distanciamento social⁵.

Referências

- 1) Espejo AP, Akgun Y, Al Mana AF, Tjendra Y, Millan NC, Gomez-Fernandez C, Cray C. Review of Current Advances in Serologic Testing for COVID-19. *Am J Clin Pathol.* 2020;154(3):293-304. doi: 10.1093/ajcp/aqaa112.
- 2) Ejazi SA, Ghosh S, Ali N. Antibody detection assays for COVID-19 diagnosis: an early overview. *Immunol Cell Biol.* 2021;99(1):21-33. doi: 10.1111/imcb.12397.
- 3) Nainu F, Abidin RS, Bahar MA, Frediansyah A, Emran TB, Rabaan AA, Dhama K, Harapan H. SARS-CoV-2 reinfection and implications for vaccine development. *Hum Vaccin Immunother.* 2020;16(12):3061-3073. doi: 10.1080/21645515.2020.1830683.
- 4) Ministério da Saúde – Secretaria de Vigilância Sanitária. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/media/pdf/2021/fevereiro/02-1/nota-tecnica->

[recomendacoes-quanto-a-nova-variante-do-sars-cov-2-no-brasi.pdf](#). Acesso em 17/04/2021.

5) CDC (Centers for Disease Control and Prevention). Interim Guidelines for COVID-19 Antibody Testing [Internet]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/resources/antibody-tests-guidelines.html>. (Acessado em 05/03/2021).

6) Pengfei W, et al. Increased Resistance of SARS-CoV-2 Variants B.1.351 and B.1.1.7 to Antibody Neutralization. bioRxiv. 2021. doi: 1101/2021.01.25.428137

7) Xie X, et al. Neutralization of SARS-CoV-2 spike 69/70 deletion, E484K and N501Y variants by BNT162b2 vaccine-elicited sera. Nat Med. 2021. doi: 1038/s41591-021-01270-4

8) Sociedade Brasileira de Imunizações. Nota Técnica: SBIm não recomenda a realização de sorologia para avaliar resposta imunológica às vacinas COVID-19. Disponível em: <https://sbim.org.br/images/files/notas-tecnicas/nota-tecnica-sbim-sorologia-pos-vacinacao-210326.pdf>. Acesso em 17/04/2021.

9) Theel ES, Slev P, Wheeler S, Couturier MR, Wong SJ, Kadkhoda K. The Role of Antibody Testing for SARS-CoV-2: Is There One?. J Clin Microbiol. 2020; 58(8): e00797-20. Publicado em 23 de julho de 2020. Doi: 10.1128 / JCM.00797-20

10) WHO. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents temporally related to COVID-19. Disponível em <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>

São Paulo 26 de abril de 2021.

**Comitê Extraordinário de Monitoramento Covid-19
(CEM COVID_AMB)**