



Nota Técnica SBIm 26/03/2021

SBIm não recomenda a realização de sorologia para avaliar resposta imunológica às vacinas COVID-19

Mônica Levi

José Eduardo Levi

A campanha de vacinação contra a COVID-19 começou no Brasil em 18 de janeiro de 2021, logo após a aprovação para uso emergencial das vacinas pelo nosso órgão regulatório, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa).

O quantitativo reduzido de doses e a entrega irregular de novos lotes tornaram necessário escalonar os grupos prioritários de acordo com a disponibilização de doses a serem distribuídas aos estados e ao Distrito Federal. Por esse motivo, o Plano Nacional de Operacionalização (PNO) contemplou inicialmente os indivíduos mais suscetíveis à infecção e desenvolvimento de formas graves/óbito pela doença, bem como os trabalhadores da saúde e de outros serviços essenciais.

Infelizmente, foram vacinadas até o início de março somente cerca de 10 milhões de pessoas, número muito aquém do preciso para reduzir efetivamente a circulação do SARS-CoV-2 e controlar a pandemia. O ritmo lento, a presença de variantes mais transmissíveis e outras sem maior significado biológico e a incerteza sobre o potencial das vacinas em reduzir a



transmissibilidade do vírus — tema em avaliação em diversos estudos, mas ainda sem conclusões definitivas — não permitem aos vacinados voltar à vida normal ou renunciar a todas as diretrizes preventivas.

Tudo isso vem desencadeando uma grande procura espontânea dos vacinados por testes sorológicos, com o intuito de saber se o indivíduo desenvolveu anticorpos. A complexidade da imunidade pós-vacinal ou mesmo após doença natural, no entanto, não corrobora a realização dos testes, pois os resultados não traduzem a situação individual de proteção.

A vigilância 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. Está claro que as vacinas licenciadas pelos diferentes órgãos regulatórios se mostraram eficazes e seguras, apresentando-se como ferramenta eficaz incontestável para redução de formas graves de COVID-19 e óbitos, o que já vem sendo demonstrado em países com processos de vacinação mais adiantados que o Brasil.

Porém, os estudos de avaliação de eficácia vacinal baseados em testes sorológicos têm demonstrado grandes variações em diferentes cenários epidemiológicos frente às diferentes vacinas, complicando ainda mais a interpretação dos resultados de mensuração de anticorpos neutralizantes



no cenário de circulação das novas variantes de atenção/preocupação (*variants of concern*, na sigla em inglês) em vários países ou regiões.

O surgimento dessas variantes de atenção identificadas nos últimos meses gerou a preocupação global de se 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 as 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 estão em andamento. Os resultados permitirão estimar melhor a capacidade protetora das vacinas em uso no país.

Um grande motivo de preocupação é a semelhança da variante P.1 com a B.1.351, compartilhando três mutações na proteína S: N501Y, E484K e K401T/N. A primeira delas, N501Y, também está presente na variante B.1.1.7 britânica e está diretamente relacionada ao aumento da transmissibilidade, ocorrendo no domínio de ligação da proteína S (RBD) ao receptor ACE2 celular, o que aumenta a sua afinidade e facilitando a invasão da célula hospedeira. A variante P.1 foi identificada no Japão pelo sequenciamento genômico do vírus detectado em quatro indivíduos assintomáticos que chegaram ao país partindo de Manaus. A notificação ao Brasil da identificação dessa nova variante possibilitou a identificação da P.1 pelos laboratórios brasileiros.



Esta variante causou em Manaus um aumento brusco e inesperado do número de casos, já que se tratava de uma região que havia sofrido enorme impacto na primeira onda e os testes sorológicos na população amazonense mostravam soroprevalência ao redor de 70% de positividade em outubro de 2020. Entretanto, a segunda onda com início em dezembro de 2020 levou ao colapso do sistema de saúde local e a taxas de mortalidade altíssimas. As variantes P.1 e a P.2 se disseminaram rapidamente pelo Brasil, dada as altas capacidades de transmissibilidade, sendo atualmente as predominantes em muitas partes do país.

A emergência das VOC imediatamente suscitou a preocupação quanto à eficácia das vacinas contra estas variantes que estão se tornando predominantes na pandemia. Para as vacinas que utilizam unicamente a proteína S como antígeno (vacinas de mRNA e vetor adenovírus), as mutações presentes nessa proteína, principalmente na região RBD, são particularmente preocupantes.

As três VOC apresentam várias mutações no gene S e compartilham algumas destas, um fenômeno denominado evolução convergente, que reforça a vantagem competitiva que tais mutações conferem a essas variantes sobre as demais do SARS-CoV-2. A mutação N501Y é comum às três VOC, enquanto a P.1 e a B.1351 possuem ainda a mutação E484K, relacionada ao escape da resposta imune e a mutações adicionais no gene S e em outros genes, de significado biológico ainda desconhecido.



O teste laboratorial que se entende como o de melhor correlação com a situação “in vivo” se denomina teste de neutralização. Nele, mede-se a capacidade do soro de convalescentes e vacinados impedir que os vírus, representando as diferentes linhagens, consigam invadir células em cultura, que são naturalmente suscetíveis a esta infecção.

Os resultados de vários trabalhos com soro de vacinados com diferentes vacinas têm convergido para resultados que mostram uma redução da capacidade neutralizante para as variantes B.1.351 e P.1 e pouca ou nenhuma redução para a variante B.1.1.7. Dados comparando a eficácia de pelo menos duas vacinas (Oxford/AstraZeneca e Novavax) em voluntários vacinados na África do Sul e no Reino Unido mostraram taxas inferiores na África do Sul, o que se atribuiu à predominância da variante B.1.351 naquele país, questão comprovada pelo sequenciamento dos casos que ocorreram tanto no grupo placebo quanto nos vacinados.

Entretanto, sabemos que a resposta imune desenvolvida pela vacinação não depende apenas de anticorpos neutralizantes. Tanto a infecção natural quanto a vacinação estimulam o sistema imunológico de forma mais ampla, gerando também anticorpos não neutralizantes que agem de maneira diferente, e a estimulação de células TCD4+ e TCD8+ (imunidade celular), que exercem importante papel na proteção contra a COVID-19. Um estudo que avaliou a resposta imune para as variantes de preocupação mostrou que a imunidade celular, diferentemente da resposta humoral, é pouco afetada.



Além disso, aliada à resposta imune específica, contamos também com a imunidade inata, mais um mecanismo de proteção contra infecções.

A complexidade que envolve a proteção contra a doença torna desaconselhável a dosagem de anticorpos neutralizantes com o intuito de se estabelecer um correlato de proteção clínica, pois certamente não se avalia a proteção desenvolvida após vacinação apenas por testes laboratoriais “*in vitro*” através da dosagem de anticorpos neutralizantes.

Isso corrobora o que alguns dados de vida real têm evidenciado: até o momento não se tem observado casos graves e óbitos em indivíduos vacinados. Ao contrário, os resultados de curto prazo que estão sendo disponibilizados por diversos países têm sido muito animadores na proteção contra formas graves e óbitos pela COVID-19, independente da circulação das novas variantes.

Alternativas vacinais para um melhor enfrentamento da pandemia estão sendo avaliadas: mudanças na sua composição, para uma melhor proteção contra novas variantes que possam surgir, utilização de dose(s) de reforço(s) ou ainda vacinas multivalentes podem ser incorporadas.

Acreditamos que o sucesso da vacinação seja dependente, fundamentalmente, das coberturas vacinais, da eficácia das vacinas utilizadas e das medidas não farmacológicas sendo adotadas e respeitadas



até que o cenário mude e se possa gradativamente vislumbrar uma melhora no retorno a uma vida normal.

REFERÊNCIAS

1. Sabino EC, Buss LF, Carvalho MPS, Prete CA Jr, Crispim MAE, Fraiji NA, et al. Resurgence of COVID-19 in Manaus, Brazil, despite high seroprevalence. *Lancet*. 2021 Feb 6;397(10273):452-455. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00183-5.
2. S.A. Madhi, V. Baillie, C.L. Cutland, M. Voysey, A.L. Koen, L. Fairlie, et al. Efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 Covid-19 Vaccine against the B.1.351 Variant. *New England Journal of Medicine* 2021, DOI: 10.1056/NEJMoa2102214
3. Garcia-Beltran WF, Lam EC, St. Denis K, Adam D, Nitido ZH, Garcia BM, et al. Circulating SARS-CoV-2 variants escape neutralization by vaccine-induced humoral immunity. *medRxiv preprint* doi: <https://doi.org/10.1101/2021.02.14.21251704>.
4. Claro IM, da Silva Sales FC, Raimundo MS, Candido DS, Silva CAM, de Jesus JG, Manuli ER, et al. Local Transmission of SARS-CoV-2 Lineage B.1.1.7, Brazil, December 2020. *Emerg Infect Dis* 2021;3:970-972. doi: 10.3201/eid2703.210038.



5. Tarke A , Sidney J , Methot N, et al. Negligible impact of SARS-CoV-2 variantes on CD4+ and CD8+ T cell reactivity in COVID-19 exposed donors and vaccines. bioRxiv preprint doi:<https://doi.org/10.1101/2021.02.27.433180>
6. <https://www.gov.br/saude/pt-br/Coronavirus/vacinas/plano-nacional-de-operacionalizacao-da-vacina-contr-a-covid-19>. Acesso em 17 /03/2021
7. <http://vigilancia.saude.mg.gov.br/index.php/download/5o-informe-tecnico-plano-nacional-de-operacionalizacao-da-vacinacao-contr-a-covid-19/>. Acesso em 12/03/2021.
8. [https://www.who.int/news-room/q-a-detail/coronavirus-disease-\(covid-19\)-vaccines](https://www.who.int/news-room/q-a-detail/coronavirus-disease-(covid-19)-vaccines) Acesso em 16/03/2021.