

COVID-19: IMUNIDADE NATURAL E VACINAL

Airton dos Santos Filho (MD)

Luciana Vieira (Ft, MBA, Msc, PhD), Alessandra Lima (CD, MBA, Msc, PhD)

20 de agosto de 2021

De acordo com o Centers for Disease Control and Prevention (CDC) apesar dos avanços obtidos, nos últimos meses, no desenvolvimento de imunizantes para a COVID-19, algumas perguntas continuam sem respostas, como por exemplo, por quanto tempo as vacinas são capazes de proteger a população da infecção pelo SARS-CoV-2 (CDC, 2021), imunidade híbrida e a necessidade de *booster*, adicionado ao protocolo inicialmente proposto.

Apesar de a maioria dos estudos utilizar os níveis séricos de anticorpos neutralizantes contra o SARS-CoV-2, especialmente as subunidades da proteína espicular do vírus (S ou *Spike*), como desfecho clínico para análise da eficácia da imunidade contra a COVID-19, seja ela desencadeada pela exposição ao vírus selvagem (imunidade natural) ou pela vacinação (imunidade vacinal); ainda considera-se desconhecido o nível de anticorpos neutralizantes que garante proteção contra a COVID-19 (CALLAWAY, 2021; BENOTMANE et al., 2021). Por outro lado, embora existam outros mecanismos responsáveis pela resposta imune mediada por células T e B de memória imunológica, Khoury e colaboradores (2021) consideram que a concentração dos anticorpos neutralizantes após contato com o vírus (indivíduos convalescentes soropositivos) e/ou após administração de um imunizante seja capaz de prever a resposta imune à doença.

De acordo com Turner e colaboradores (2021a), pessoas que tiveram formas leves de COVID-19 podem persistir com anticorpos contra o vírus, embora em níveis mais baixos, até 11 (onze) meses após a infecção. O estudo conduzido pelos pesquisadores acompanhou 77 indivíduos convalescentes e demonstrou um declínio do nível sérico dos anticorpos ao longo do tempo, ocorrendo de forma mais intensa nos primeiros 04 (quatro) meses e mais gradual nos outros 07 (sete) meses (TURNER, 2021a).

Este mesmo grupo de pesquisa realizou outro estudo com o objetivo de avaliar a duração da resposta humoral gerada pela vacina Pfizer-BioNTech e encontrou anticorpos IgG contra a proteína S do SARS-CoV-2 até 15 (quinze) semanas após a primeira dose (12 semanas após a vacinação completa), sendo que em indivíduos com história prévia de COVID-19, os níveis séricos dos anticorpos foram mais elevados (Figura 1) e atingiram o pico mais rápido (TURNER, 2021b).

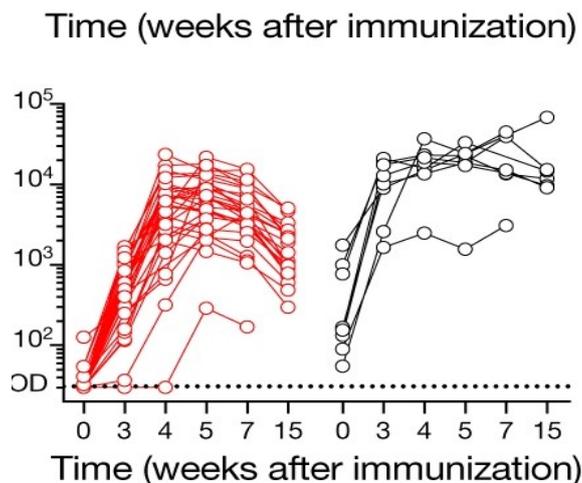


Figura 1: Níveis plasmáticos de anticorpos IgG contra o SARS-CoV-2 (Proteína S) em indivíduos sem (vermelho) ou com (preto) história prévia de COVID-19 (TURNER, 2021b).

Resultados obtidos de uma coorte composta por 63 indivíduos que tiveram COVID-19 e foram acompanhados por 12 meses, sendo que destes 41% receberam vacinas de RNA. Os pesquisadores verificaram que, na ausência de vacinação, a reatividade dos anticorpos ao domínio receptor obrigatório (RBD) do SARS-CoV-2, atividade neutralizante e número de células B de memória imunológica permaneceram estáveis entre 6 e 12 meses após a infecção. A vacinação aumentou todos os componentes da resposta humoral, inclusive as atividades neutralizantes contra as variantes de preocupação, sugerindo, portanto, melhor resposta imunológica entre os indivíduos convalescentes que foram vacinados (WANG, 2021).

Stamatatos e colaboradores (2021) avaliaram a neutralização de anticorpos através da coleta de soro em 02 grupos de pacientes: aqueles que tiveram COVID-19 e receberam uma ou duas doses de vacinas de RNA (n=15); e os que não foram infectados pelo SARS-CoV-2 e também foram vacinados pelos mesmos imunizantes – Pfizer-BioNTech e Moderna (n=13). Entre os pacientes previamente infectados, uma única dose da vacina potencializou em 1000 vezes a resposta de anticorpos neutralizantes contra o SARS-CoV-2 e as variantes virais da linhagem B.1.351 avaliadas no estudo. Neste mesmo grupo, a segunda dose da vacina não aumentou a atividade dos anticorpos. A resposta imunológica foi significativamente maior que aquela observada entre os pacientes vacinados com duas doses da vacina mas que não tiveram COVID-19.

Reynolds e colaboradores (2021) encontraram resultados semelhantes ao analisar a resposta imune após uma dose da vacina Pfizer-BioNTech em uma coorte de profissionais de saúde do Reino Unido, com ou sem infecção prévia pelo SARS-CoV-2. No grupo de indivíduos que tiveram COVID-19, uma única dose da vacina foi capaz de aumentar a resposta imunológica

mediada por células-T, secreção de anticorpos de memória (células B) contra a proteína espicular do vírus (*spike*) e neutralização de anticorpos contra as variantes B.1.1.7 e B.1.351.

Os achados de STAMATATOS et al (2021) e REYNOLDS et al (2021) corroboram a hipótese de imunidade híbrida (Figura 2). Este fenômeno ocorre devido à combinação da imunidade natural com a imunidade resultante da vacinação, que desencadeia uma resposta dos anticorpos cerca de 25 a 100 vezes maior, mediada por células-B de memória e linfócitos-T CD4+ resultando em ampliação da proteção cruzada contra as variantes do SARS-CoV-2 (CROTTY, 2021).

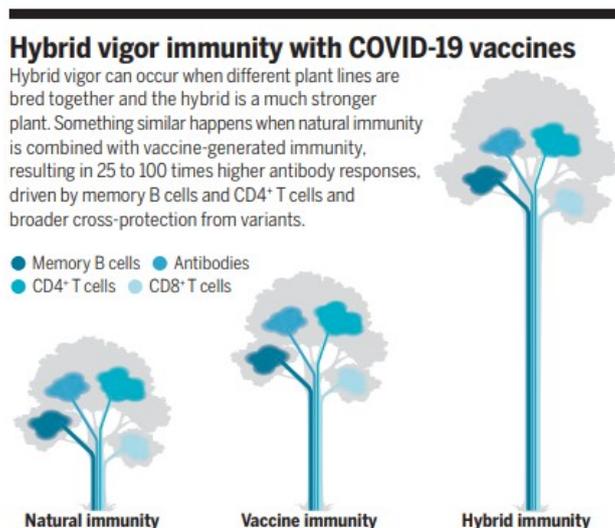


Figura 2: Imunidade híbrida para COVID-19 (CROTTY, 2021)

Krammer e colaboradores (2021) também observaram maior resposta imunológica às vacinas de RNA Pfizer e Moderna em indivíduos com história prévia de infecção pelo SARS-CoV-2 (Figura 3). Os títulos de anticorpos neste grupo, após a primeira dose da vacina, foram cerca de 10 a 45 vezes maiores do que no grupo sem infecção anterior e, após a segunda dose, não houve grande diferença. Esta forte resposta logo após a primeira dose levou os autores a questionarem se uma única dose da vacina seria suficiente para garantir a proteção aos indivíduos com histórico de COVID-19. Os autores ressaltam a necessidade de novos estudos para comprovar esta hipótese.

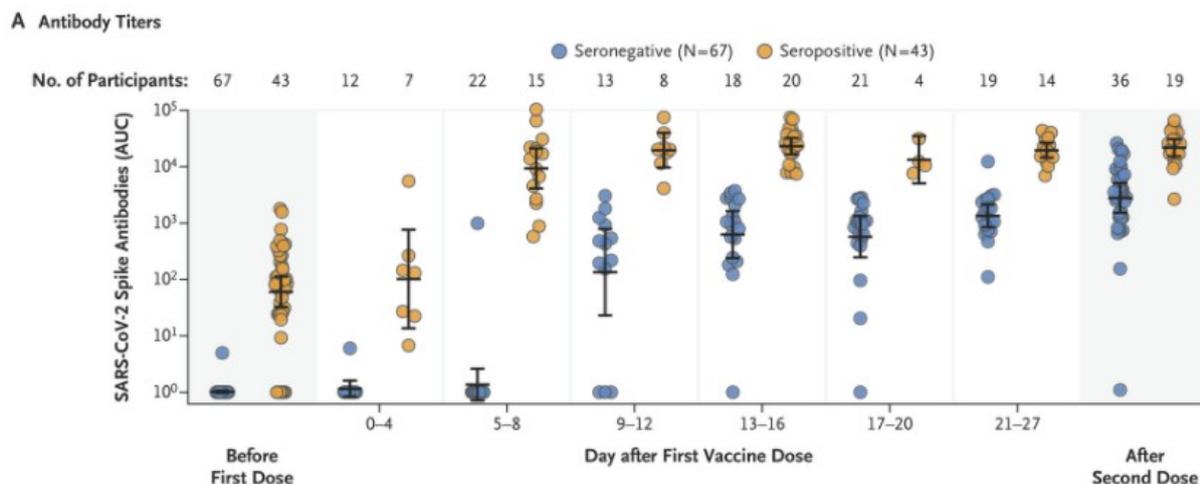


Figura 3: Imunogenicidade da vacinas de RNA contra o SARS-CoV-2 em indivíduos com (amarelo) ou sem (azul) história de infecção prévia (KRAMMER, 2021).

A imunogenicidade da aplicação de apenas uma dose da vacina de vetor viral (Oxford/AstraZeneca) foi avaliada em uma coorte de trabalhadores da saúde no Sri Lanka, sendo que a maioria (629) nunca haviam sido contaminados pelo SARS-CoV-2 e 29 indivíduos apresentavam história de infecção prévia. Foi observada elevada soroconversão entre as pessoas sem infecção prévia após apenas 01 dose da vacina para a forma selvagem do SARS-CoV-2, entretanto os níveis de anticorpos para as variantes B.1.17 e B.1.351 foram muito baixos. Já entre os indivíduos previamente infectados, a resposta à administração de uma dose foi significativamente maior, inclusive para as variantes analisadas (JEEWANDARA, 2021).

Em relação à variante Delta do SARS-CoV-2 (B.1617.2), Planas e colaboradores (2021) verificaram maior capacidade de evasão aos anticorpos contra a proteína espicular do vírus. Os autores avaliaram a sensibilidade desta cepa aos anticorpos monoclonais presentes no soro plasmático de indivíduos convalescentes e observaram que estes foram 4x menos potentes do que foram contra a variante alfa. Já o soro de indivíduos que receberam 02 doses da vacina Pfizer ou AstraZeneca apresentou eficácia de 95% contra a neutralização da variante Delta, embora tenha sido 3x menor do que apresentada contra a variante alfa.

Um estudo Fase 3 duplo-cego, randomizado, controlado por placebo, na Turquia, verificou que a vacina de vírus vivo inativado CoronaVac demonstrou boa resposta humoral contra a infecção pelo SARS-CoV-2 até 120 dias de follow-up nos indivíduos entre 18-59 anos. Conforme se observa na Figura 4, a taxa de novas infecções foi significativamente menor nas pessoas vacinadas em relação ao placebo (eficácia de 83,5%), e não foram registrados óbitos ou hospitalizações neste grupo (TANRIOVER, 2021).

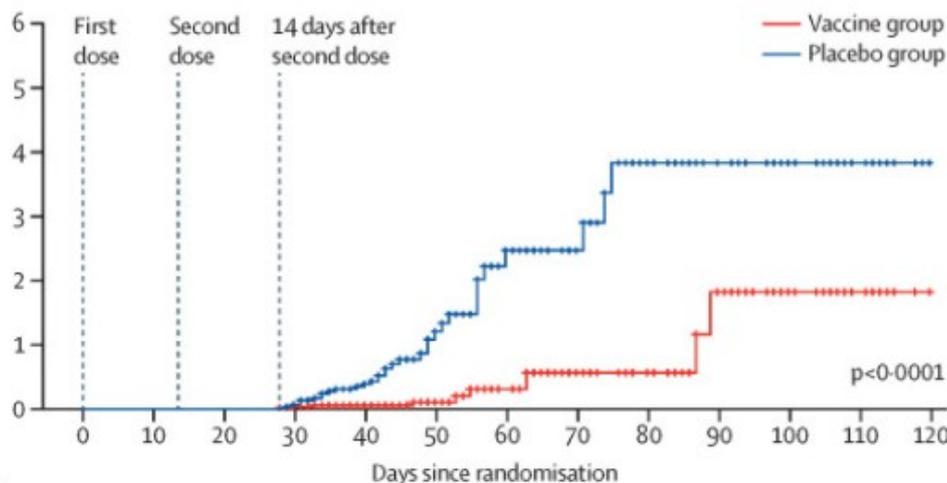


Figura 4: Incidência cumulativa de COVID-19 14 dias ou mais após a segunda dose da vacina CoronaVac (TANRIOVER, 2021).

Por outro lado, segundo Li e colaboradores (2021) os anticorpos neutralizantes contra o SARS-CoV-2 diminuem substancialmente após 06 (meses) das duas doses da vacina CoronaVac nos indivíduos acima de 60 anos. Com base nisso, os autores realizaram um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo (*preprint*) no intuito de avaliar o aumento da eficácia da vacina com a aplicação de uma 3ª dose. O estudo foi conduzido em Hebei, na China, e a nova dose foi aplicada em adultos > 60 anos no 8º mês ou mais, após a 2ª dose da CoronaVac. Os autores verificaram um aumento robusto nos níveis de anticorpos contra o SARS-CoV-2 após esta intervenção, sugerindo portanto a aplicação de uma nova dose (*booster*) após 6-8 meses da administração de duas doses da vacina (LI, 2021).

Apesar da quantidade de estudos envolvendo os diferentes imunizantes, ainda há uma predominância de estudos quanto à imunidade humoral e ausência de conhecimento acerca da resposta celular, fatos que limitam suas conclusões no que se refere à suficiência de uma única dose em pacientes previamente infectados, bem como à necessidade de terceira dose. Sendo necessário acompanhar as publicações técnico-científicas com objetivo de identificar o marcador imunológico mais intimamente associado a eficácia das vacinas (CALLAWAY, 2021) e mais detalhes quanto à imunidade celular – linfócitos T e B (BENOTMANE et al., 2021).

REFERÊNCIAS

- BENOTMANE, I. et al. Antibody response after a third dose of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine in kidney transplant recipients with minimal serologic response to 2 doses. JAMA. 2021. Acesso em 23/08/2021.
- CALLAWAY, E. COVID vaccine boosters: the most important questions. Nature. 2021. Acesso em 23/08/2021.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION – CDC. Key Things to Know About COVID-19 Vaccines. CDC, 2021. Acesso em 10/08/2021.

CROTTY, S. Coronavirus Hybrid immunity. Science, 2021. Acesso em 12/08/2021.

JEEWANDARA, C. et al. Immune responses to a single dose of the AZD1222/Covishield vaccine in health care workers. Nature Communications, 2021. Acesso em 17/08/2021.

KHOURY, D. S. et al. Neutralizing antibodies levels are highly predictive of immune protection from symptomatic SARS-CoV-2 infection. Nature Medicine, 2021. Acesso em 20/08/2021.

KRAMMER, F. et al. Antibody Responses in Seropositive Persons after a Single Dose of SARS-CoV-2 mRNA Vaccine. The New England Journal of Medicine, 2021. Acesso em 13/08/2021.

LI, M. et al. A booster dose is immunogenic and will be needed for older adults who have completed two doses vaccination with CoronaVac: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial. MedRxiv, 2021. Acesso em 17/08/2021.

PLANAS, D. et al. Reduced sensitivity of SARS-CoV-2 variante Delta to antibody neutralization. Nature, 2021. Acesso em 13/08/2021.

REYNOLDS, C. J. et al. Prior SARS-CoV-2 infection rescues B and T cell responses to variants after first vaccine dose. Science, 2021. Acesso em 12/08/2021.

STAMATATOS, L. et al. mRNA vaccination boosts cross-variant neutralizing antibodies elicited by SARS-CoV-2 infection. Science, 2021. Acesso em 12/08/2021.

TANRIOVER, M. D. et al. Efficacy and safety of an inactivated whole-virion SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac): interim results of a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial in Turkey. The Lancet, 2021. Acesso em 17/08/2021.

TURNER, J. S. et al. SARS-CoV-2 mRNA vaccines induces persistent human germinal centre responses. Nature, 2021a. Acesso em 13/08/2021.

TURNER, J. S. et al. SARS-CoV-2 infection induces long-lived bone marrow plasma cells in humans. Nature, 2021b. Acesso em 12/08/2021.

WANG, Z. et al. Naturally enhanced neutralizing breadth against SARS-CoV-2 one year after infection. Nature, 2021. Acesso em 11/08/2021.