

Imunopatologia do SARS-CoV-2 e análise dos imunizantes no território brasileiro

Immunopathology of SARS-CoV-2 and analysis of immunizers in brazilian territory

Inmunopatología del SARS-CoV-2 y análisis de inmunizadores en territorio brasileño

Recebido: 05/02/2021 | Revisado: 17/04/2021 | Aceito: 27/04/2021 | Publicado: 26/05/2021

Igor Gomes de Araújo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5427-8970>

Universidade de Fortaleza, Brasil

E-mail: gomes.igor1996@gmail.com

Erivan de Souza Oliveira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0102-5475>

Universidade Estadual do Ceará, Brasil

Universidade de Fortaleza, Brasil

E-mail: erivan@edu.unifor.br

Francinaldo Filho Castro Monteiro

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7147-9889>

Universidade de Fortaleza, Brasil

E-mail: francinaldo@edu.unifor.br

Valessa Rios Pires

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0282-8325>

Universidade de Fortaleza, Brasil

E-mail: valessariosp@gmail.com

Arlandia Cristina Lima Nobre de Moraes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5116-8546>

Universidade de Fortaleza, Brasil

E-mail: arlandia@unifor.br

Resumo

O SARS-COV-2 pertence à família *Coronaviridae* e é responsável pela doença denominada de COVID-19, considerada um problema de saúde pública global. O presente estudo teve como objetivo descrever a imunopatologia da COVID-19 e as vacinas disponíveis atualmente. Trata-se de um estudo de análise descritiva e com abordagem qualitativa, sobre a imunopatologia da COVID-19 e as vacinas disponíveis atualmente. No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária aprovou em caráter emergencial no dia 17 de janeiro de 2021, os imunizantes CoronaVac do laboratório Chinês SINOVAC em parceria com o Instituto Butantan, localizado no estado de São Paulo, e a AstraZeneca da Universidade de Oxford na Inglaterra em parceria com a Fiocruz no Rio de Janeiro. Ressalta-se que ainda possuem outras vacinas desenvolvidas que aguardam aprovação emergencial pela ANVISA. Entretanto, no contexto atual tornam-se viáveis ao clima brasileiro as que possuem armazenamentos de 2 à 8°C, comumente para os imunizantes de outras doenças sem a necessidade de ultracongeladores. Conclui-se que as vacinas são garantias de eficácia imunológica para a proteção da população contra a doença.

Palavras-chave: COVID-19; SARS-CoV-2; Farmacêuticos; Vacinas.

Abstract

SARS-COV-2 belongs to the family *Coronaviridae* and is responsible for the disease called COVID-19, considered a global public health problem. The present study aimed to describe the immunopathology of COVID-19 and the vaccines currently available. This is a descriptive analysis study with a qualitative approach, on the immunopathology of COVID-19 and the vaccines currently available. In Brazil, the National Health Surveillance Agency approved on an emergency basis on January 17, 2021, the CoronaVac immunizers from the Chinese laboratory SINOVAC in partnership with the Butantan Institute, located in the state of São Paulo, and the AstraZeneca from the University of Oxford in England in partnership with Fiocruz in Rio de Janeiro. It should be noted that they still have other vaccines developed that are awaiting emergency approval by ANVISA. However, in the current context, those with storage at 2 to 8°C become viable in the Brazilian climate, commonly for immunizers of

other diseases without the need for deep freezers. It is concluded that vaccines are guarantees of immunological efficacy to protect the population against the disease.

Keywords: COVID-19; SARS-CoV-2; Pharmacists; Vaccines.

Resumen

El SARS-COV-2 pertenece a la familia Coronaviridae y es responsable de la enfermedad denominada COVID-19, considerada un problema de salud pública mundial. El presente estudio tuvo como objetivo describir la inmunopatología de COVID-19 y las vacunas disponibles actualmente. Se trata de un estudio de análisis descriptivo con abordaje cualitativo, sobre la inmunopatología del COVID-19 y las vacunas actualmente disponibles. En Brasil, la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria aprobó con carácter de emergencia el 17 de enero de 2021 los inmunizadores CoronaVac del laboratorio chino SINOVAC en asociación con el Instituto Butantan, ubicado en el estado de São Paulo, y el AstraZeneca de la Universidad de Oxford. en Inglaterra en sociedad con Fiocruz en Río de Janeiro. Cabe señalar que aún tienen otras vacunas desarrolladas que están a la espera de la aprobación de emergencia por parte de ANVISA. Sin embargo, en el contexto actual, aquellos con almacenamiento de 2 a 8°C se vuelven viables en el clima brasileño, comúnmente para inmunizadores de otras enfermedades sin necesidad de congeladores. Se concluye que las vacunas son garantías de eficacia inmunológica para proteger a la población frente a la enfermedad.

Palabras clave: COVID-19; SARS-CoV-2; Farmacéuticos; Vacunas.

Introdução

Em dezembro de 2019, houve um surto de pneumonia na cidade de Wuhan, na China. Esse surto foi relacionado ao segundo coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV-2), pertencente à família *Coronaviridae* e a doença denominada de COVID-19 (PLATTO; XUE; CARAFOLI, 2020; ZHENG et al., 2021). Em março de 2020, a Organização Mundial de Saúde (OMS) declarou como pandemia (OMS, 2020).

Os coronavírus humanos são vírus de RNA de fita simples, divididos em quatro subgrupos, sendo o tipo beta-coronavírus considerados mais graves (VELAVAN et al.,

2021), como SARS-CoV (SARS), Mers-CoV (MERS) e o novo SARS-CoV-2 (PLATTO et al., 2020), com potencial de replicação em células epiteliais alveolares (CHEN et al., 2020; PACES et al., 2020). O SARS-CoV-2 é um beta-coronavírus com 79% de semelhança genética com o SARS-CoV e 98% de semelhança com o coronavírus RaTG13 de morcego (TAY et al., 2020).

O principal fator de risco é a idade, embora sexo masculino, comorbidades como diabetes e hipertensão, tabagismo e obesidade também estejam envolvidos na gravidade da doença (PACES et al., 2020). O contágio se dá por gotículas da boca e nariz de indivíduos contaminados, por meio de tosse e espirro. Os sintomas comumente observados são falta de ar, perda de olfato e paladar, febre, tosse seca e mialgia (FERRARI et al., 2020), semelhantes a gripes e resfriados comuns, e se iniciam até 14 dias após o contato (SILVEIRA et al., 2020).

Diante do exposto, o presente estudo teve como objetivo descrever a imunopatologia da COVID-19 e as vacinas disponíveis atualmente.

Metodologia

Trata-se de um estudo de análise descritiva e com abordagem qualitativa, sobre a imunopatologia da COVID-19 e as vacinas disponíveis atualmente, aprovadas de forma emergencial pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) ou que aguardam parecer técnico. Foram utilizadas as bases de dados: *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) e PubMed para o embasamento do referencial teórico acerca dos fatores imunológicos já comprovados em função da infecção pelo SARS-CoV-2, os artigos selecionados foram publicados entre 2018 a 2021. A pesquisa foi realizada de janeiro a fevereiro de 2021.

A análise das vacinas contempla as informações encontradas nas plataformas da ANVISA e dos laboratórios responsáveis pelos imunizantes.

Resultados e discussões

O SARS-CoV-2 possui a proteína spike (S), envelope, membrana e nucleocapsídeo. A proteína S é subdividida em duas subunidades. A subunidade S1 se

liga à enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) nas células epiteliais nasais, brônquicas e nos pneumócitos por meio do domínio de ligação (RBD). A subunidade S2 é responsável pela formação de um núcleo de fusão por meio da fusão da membrana do vírus e da célula hospedeira. A serina protease transmembrana tipo 2 (TMPRSS2), existente nessas células, cliva a proteína S, promovendo a absorção do vírus por meio da fusão da S2 com a membrana celular. Iniciando resposta imune inata e humoral (SANTOS, 2021).

Quando a replicação viral é exacerbada, a membrana celular perde sua integridade, intensificando a resposta inflamatória com recrutamento de monócitos e neutrófilos. Há ativação de linfócitos T e B, infiltrado inflamatório mononuclear e edema, devido a bradicinina, ocupando espaço alveolar. Tecidos e células epiteliais pulmonares infectadas, acarretam formação de microtrombos, podendo evoluir para embolia pulmonar e complicações arteriais. A sepse pode acarretar falência de múltiplos órgãos devido a uma resposta desregulada do organismo (WIERSINGA et al., 2020).

As células T e B, quando ativadas, persistem por meses ou anos, sendo consideradas de memória. Esse mecanismo é utilizado em vacinas devido a especificidade dos linfócitos. Anticorpos neutralizantes contra RBD-S1 ou S2 evitam a ligação do vírus à célula hospedeira (SANTOS, 2021).

Exacerbação de citocinas pró-inflamatórias e aumento da permeabilidade vascular podem causar a falência de órgãos e morte do paciente. A redução das células TCD4+ e TCD8+ observadas na doença pode agravar o quadro, pois pode favorecer a replicação do vírus (CHEN, Y. et al., 2021; SANTOS, 2021).

Estudos indicam que crianças são menos vulneráveis a complicações por COVID-19 pois não há exacerbada liberação de citocinas, bem como baixo contato ao coronavírus e exposições prévias virais (WIERSINGA et al., 2020). Entretanto, visto as alterações que o vírus tem sofrido, observou-se o aumento no número de crianças com COVID-19 que necessitam de monitoramento e tratamentos específicos em Unidades de Terapia Intensiva (UTIs).

Destaca-se que segundo Euser et al. (2021) crianças menores de 12 anos infectados com o SARS-COV-2 apresentam carga viral cerca 16 vezes menor que idosos acima de 80 anos infectados com o vírus.

Wiersinga et al. (2019) reporta que os anticorpos do tipo IgM são observados em até cinco dias e o IgG a partir do 14º dia após as manifestações clínicas. Contudo, não se pode garantir a imunidade pela presença do anticorpo, pois não são todos neutralizantes. Além disso, é desconhecido o tempo da proteção do anticorpo e a relação com uma possível reinfecção (NASCIMENTO et al., 2020; WIERSINGA et al., 2020).

O Ministério da Saúde (2021) divulgou cinco casos confirmados de reinfecção no Brasil, sendo dois deles por uma nova variante do coronavírus. Um caso na Bahia com a variante identificada primeiramente na África do Sul e o outro caso em Amazonas com mutação amazônica detectado com origem do Japão.

O Reino Unido informou uma nova variante do coronavírus com mutação no gene Spike, podendo alterar a ligação do vírus à célula hospedeira e a imunogenicidade (LOAYZA-ALARICO; CRUZ-VARGAS, 2021).

A mesma variante foi identificada na Irlanda do Norte, denominada VOC 202012/01, bem como nos Estados Unidos com a linhagem B.1.1.7. Estudos sugerem que a nova variante tem maior transmissibilidade, mas não aumenta a gravidade da doença. Contudo, o aumento da transmissão é perturbador para a saúde pública. Na África do Sul e em outros seis países, foram relatados outra variante, identificada como 501Y.V2 (CDC, 2021; LOAYZA-ALARICO; CRUZ-VARGAS, 2021).

De acordo com o estudo realizado por Gaebler et al. (2021) foi possível observar que os anticorpos e sua ação neutralizante no plasma decaem com o tempo, cerca de 6 meses. Contudo, os títulos de anticorpo continuam detectáveis na maioria dos indivíduos. Já as células B continuam aumentando, indicando que, em casos de reexposição, a resposta é rápida e eficaz (VELAVAN; MEYER, 2020; GAEBLER et al., 2021).

A alternativa de imunidade prolongada torna-se real com o desenvolvimento de vacinas, seguido da aprovação pelos órgãos de cada país que regulamente os medicamentos. No Brasil, a ANVISA aprovou em caráter emergencial no dia 17 de janeiro de 2021, os imunizantes CoronaVac do laboratório Chinês SINOVAC em parceria com o Instituto Butantan, localizado no estado de São Paulo, e a AstraZeneca da Universidade de Oxford na Inglaterra em parceria com a Fiocruz no Rio de Janeiro. Ambas apresentaram segurança e eficácia mínima estipulado pelos órgãos sanitários (INSTITUTO BUTANTAN, 2020; KNOLL; WONODI, 2021), como pode ser visto na

tabela 1.

Tabela 1. Vacinas regulamentadas pela ANVISA em caráter emergencial no dia 17 de janeiro de 2021.

Vacinas	Tecnologia/ plataforma	Eficácia geral	Armazenamento	Posologia
CoronaVac	Antígeno do vírus inativado	50,3%	2-8 °C, protegida da luz	2 doses, com intervalo de 14 dias
AstraZeneca	Vetor viral não replicante	70,42%	2-8 °C	1 a 2 doses, com intervalo de 4-12 semanas

Fonte: Instituto Butantan e Fiocruz, 2021.

Há ainda outras vacinas desenvolvidas que aguardam aprovação emergencial pela ANVISA (Tabela 2).

Tabela 2. Demais vacinas desenvolvidas por laboratórios.

Vacinas	Tecnologia/ plataforma	Eficácia geral	Armazenamento	Posologia
Pfizer/BioNTech	mRNA	95%	-70°C	2 doses com intervalos de 21 dias
Moderna	mRNA/ nanopartícula lipídica	94,5%	-70°C	2 doses com intervalo de 28 dias

Sputnik V	Vetor viral não replicante	91,4%	2-8°C	2 doses com intervalo de 21 dias
-----------	----------------------------	-------	-------	----------------------------------

Fonte: POLACK et al. 2020; BADEN et al., 2021; KNOLL; WONODI, 2021.

Entre os imunizantes apresentados nas Tabelas 1 e 2, tornam-se viáveis ao clima brasileiro as que possuem armazenamentos de 2 à 8°C, comumente para os imunizantes de outras doenças sem a necessidade de ultracongeladores, o que demandaria gastos orçamentários maiores para a União e Estado. Também pela incerteza de compatibilidade às temperaturas tropicais no nosso País, com possíveis riscos à estabilidade dos medicamentos.

As novas cepas identificadas no território brasileiro, B.1.1.28 (P1 encontrada em Amazonas e P2 no Rio de Janeiro); B.1.351 em São Paulo; B.1.1.7 variante Britânica; e B.1.1.33 (N9, descoberta no Brasil recentemente), trouxeram consigo uma série de discussões acerca da hipótese de não eficácia dos imunizantes. Além disso, a Fiocruz indicou existir 92 cepas do coronavírus no Brasil. Contudo, ensaio clínico realizado pelo Butantan demonstrou eficácia da CoronaVac contra as cepas P.1 e P.2; vacinas de Oxford e Pfizer possui eficácia contra a cepa P1, mas ressaltam haver preocupação com a variante da África do Sul (SINOVAC, 2021; DEJNIRATTISAI et al., 2021).

O uso de vacinas na profilaxia de doenças se mostra atualmente como a melhor alternativa de custo-benefício no âmbito da saúde pública. No Brasil, o Programa Nacional de Imunizações (PNI) vinculado ao Sistema Único de Saúde (SUS) vem alcançando suas metas ao longo dos anos, oferecendo de forma gratuita imunização contra diversas doenças de importância epidemiológica, como sarampo, hepatite B, febre amarela e poliomielite, esta última considerada erradicada no país (APS et al., 2018).

Todas as vacinas desenvolvidas requerem estudos preliminares, testes e monitorização de estudos clínicos de fase I, II e III, após a apresentação de resultados favoráveis de eficácia e segurança podem então prosseguir para a fase IV pós-aprovação e pós-comercialização onde a análise se dá mediante ao uso pela população no geral, podendo haver alguns efeitos adversos não apresentados nas fases anteriores. A

ANVISA acompanha esses possíveis eventos adversos pós-vacinação (EAPV) que até hoje apresentaram taxa menor que 1% (APS et al., 2018; NASCIMENTO et al., 2020).

Neste contexto, o negacionismo científico ressurgiu trazendo a falta de credibilidade na ciência e na expertise de profissionais aptos a argumentar sobre determinado assunto, além da disseminação de informações falsas e distorcidas acerca da eficácia e eventos adversos de vacinas, gerando um certo impacto na população (APS et al., 2018; CAPONI, 2021).

Sem nenhum fundamento científico plausível essas ideias improcedentes geram risco à saúde pública, visto que a não imunização de alguns indivíduos coloca em risco não só a sua vida como também a daqueles que estão a sua volta, gerando uma continuidade na disseminação da doença, probabilidade de agravamento dos casos e gerando mais custos aos sistemas de saúde e mortes de impacto social significativo (APS et al., 2018; CAPONI, 2021; GAEBLER et al., 2021).

Considerações Finais

Conclui-se que a imunidade adquirida pela infecção do SARS-CoV-2 não garante proteção contra uma possível reinfecção mediante a redução quantitativa dos anticorpos ao decorrer dos meses e a novas variantes identificadas no Brasil. As vacinas CoronaVac e AstraZeneca possuem comprovação de eficácia contra novas variantes. Ressalta-se que as vacinas são garantias de eficácia imunológica para a proteção da população contra a doença. Medidas de logística no âmbito da assistência farmacêutica precisam ser pensadas com o objetivo de acelerar o processo de vacinação à população.

Referências

APS, L. R. M. M. et al. Eventos adversos de vacinas e as consequências da não vacinação: uma análise crítica. **Rev. Saúde. Pública**, v. 52, n. 40, p. 1-13, 2018.

BADEN, L. R. et al. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. **The New England Journal of Medicine**, v. 384, n. 5, p. 403-416, 2021.

BRASIL. Saúde confirma caso de reinfecção por nova cepa da Covid-19. 2021. Acesso em: 17 de janeiro de 2021. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/saude-confirma-caso-de-reinfeccao-por-nova-cepa-da-covid-19>>

CAPONI, S. Covid-19 no Brasil: entre o negacionismo e a razão neoliberal. Estudos avançados, v. 34, n. 99, p. 209-223, 2020.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). US COVID-19 Cases Caused by Variants. 2021. Acesso em: 17 de janeiro de 2021. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/transmission/variant-cases.html>>

CHEN, Y. et al. Aging in COVID-19: Vulnerability, immunity and intervention. **Ageing Research Reviews**, v. 65, p. 1-11, 2021.

DEJNIRATTISAI, W; ZHOU, D; SUPASA, P; LIU, C; MENTZER, A.J; GINN, H. M. Antibody evasion by the Brazilian P.1 strain of SARS -CoV-2. bioRxiv. 2021. Disponível em: <<https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.03.12.435194v1.full.pdf>>

EUSER, S. et al. SARS-CoV-2 viral load distribution in different patient populations and age groups reveals that viral loads increase with age. medRxiv, p. 1-20, 2021.

FERRARI, F. COVID-19: Dados Atualizados e sua Relação Com o Sistema Cardiovascular. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 114, n. 5, p.823-826, 2020.

GAEBLER, C. et al. Evolution of antibody immunity to SARS-CoV-2. **Nature**, p. 1-33, 2021.

INSTITUTO BUTANTAN. CoronaVac. 2020. Disponível em: <<https://vacinacovid.butantan.gov.br/bulas>>

KNOLL, M. D.; WONODI, C. Oxford-AstraZeneca COVID-19-vaccine efficacy. **The Lancet**. v. 397, p. 72-74, 2021.

LOAYZA-ALARICO, M. J.; CRUZ-VARGAS, J. A. D. L. Efecto de las variantes de SARS-CoV-2 en la transmisión de COVID-19 en el Perú. **Rev. Fac. Med. Hum.**, v. 21, n. 1, p. 10-11, 2021.

NASCIMENTO, C. B. C. et al. SARS-CoV2 e Covid-19: aspectos fisiopatológicos e imunológicos, estratégias de diagnóstico e desenvolvimento de vacinas. **Revista Interdisciplinar de Saúde e Educação Ribeirão Preto**, v. 1, n. 2, p. 122-158, 2020.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE (OMS). 2020. Disponível em: <<https://www.who.int/eportuguese/countries/bra/pt/>>

Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS). Atualização epidemiológica: Ocorrência de variantes de SARS-CoV-2 nas Américas. 2021. Disponível em: <<https://www.paho.org/pt/file/80853/download?token=FPTfm0D>>

PACES, J. et al. COVID-19 and the Immune System. **Physiol. Res.**, v. 69, p. 379-388, 2020.

PLATTO, S.; XUE, T.; CARAFOLI, E. COVID19: an announced pandemic. **Cell Death Dis**, v. 11, n. 799, p. 1-13, 2020.

POLACK, F. P. et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. **The New England Journal of Medicine**, v. 383, n. 27, p. 2603-2615, 2020.

SANTOS, W. G. Impact of virus genetic variability and host immunity for the success of COVID-19 vaccines. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 136, p. 1-15, 2021.

SILVEIRA, F. S. et al. Peculiaridades da infecção por Sars-CoV-2 em pediatria. **Braz. J. of Develop.**, v.6, n. 12, p.101575-10158, 2020.

SINOVAC. Summary of Clinical Trial Data of Sinovac's COVID-19 Vaccine. 2021. Disponível em: <http://www.sinovac.com/?optionid=754&auto_id=927>

TAY, M. Z. et al. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. **Nature Reviews Immunology**, v. 20, p. 363-374, 2020.

VELAVAN, T. P.; MEYER, C. G. The COVID-19 epidemic. **Trop Med Int Health**, v. 25, n. 3, p. 278-280, 2020.

WIERSINGA, W. J. et al. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). **JAMA**, v. 324, n. 8, p. 782-793, 2020.

ZHENG, S. et al. Recommendations and guidance for providing pharmaceutical care services during COVID-19 pandemic: A China perspective. **Res Social Adm Pharm.**, v. 17, n. 1, p. 1819-1824, 2021.