



# COVID-19, a luta continua

*COVID-19: the fight continues*

Jorge Kalil<sup>1</sup>

A COVID-19 surgiu oficialmente na China em dezembro 2019 e espalhou-se rapidamente pelo mundo com infectividade, morbidade e mortalidade impressionantes.

Surpresa para a população, mas não inteiramente para quem se preocupa com a saúde global. Esperava-se uma pandemia e, as sociedades mais organizadas já se preparavam para isto. Em fevereiro de 2017, em Paris, foi criado o CEPI (*Coallision for Epidemic Preparedness Innovations*) para justamente consolidar grupos científicos e tecnológicos de preparação e combate a pandemias. Na ocasião falei sobre a Zika no Brasil. Mas, esta doença, embora seja uma ameaça de consequências nefastas, nunca será uma pandemia, pois sempre se pode combater e controlar o vetor, o mosquito. O presidente da França, à época, François Hollande, me precedeu no pódio, trazendo mensagem forte no discurso e na sua presença no evento. O CEPI é um dos responsáveis pela rapidez com que as vacinas foram desenvolvidas.

A grande ameaça, no mundo atual, são as doenças transmitidas pela respiração, pela quase impossibilidade de se controlar sua transmissão. Esperava-se alguma variante da Influenza, mas nos deparamos com o SARS-CoV-2. O SARS-COV que apareceu na China em 2002 e o MERS que surgiu no Oriente Médio em 2012 tiveram alta mortalidade, mas foram controlados. Aí estava a ameaça e o alerta, que não valorizamos como deveríamos.

Quando chegou a pandemia de COVID-19, pelo menos conhecíamos um pouco estes coronavírus, o suficiente para permitir que as grandes empresas farmacêuticas fizessem uma arriscada, mas justificada aposta científica: fazer vacinas baseadas na proteína da espícula S (do inglês *spike*). Sabia-se pelos surtos descritos acima, que esta proteína S que dá a forma de coroa e o nome para estes coronavírus, é a que liga no receptor da célula humana, o ECA2 – Enzima Conversora da Angiotensina 2. Mais particularmente, estruindo desta proteína, a RBD (*Receptor Binding Domain*) é a responsável pela ligação. Seguindo antigos preceitos da vacinologia, hoje cada vez mais sendo revistos, que o necessário e suficiente são os anticorpos formados que impedem a adesão do vírus à célula, os chamados anticorpos neutralizantes, iniciou-se o desenvolvimento de vacinas. Sabemos, hoje, graças a estudos feitos no nosso laboratório e em vários outros espalhados pelo mundo, que a resposta celular T, CD4 e CD8 são também muito importantes. E que a proteína S tem poucos determinantes antigênicos que desencadeiem forte resposta T.

Assim, afóra as vacinas de conceituação antiga de vírus inativado, desenvolvidas por empresas e institutos orientais, a grande indústria ocidental lançou-se no desenvolvimento de vacinas baseadas no antígeno da proteína S. Para tal, precisava-se de uma forma de administração, e surgiram as vacinas com vetor adenovírus (AstraZeneca, J&J/Janssen e SputnikV),

1. Imunologia Clínica e Alergia, Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo - São Paulo, SP, Brasil.

mRNA (Moderna e Pfizer) e proteína com adjuvante (Novavax), enquanto outras ainda são estudadas. De eficácias variáveis, estas vacinas são, no momento, a esperança de controlarmos esta pandemia que castiga tão fortemente nosso país. Importantíssimo utilizar a que estiver disponível, independentemente de sua eficácia comprovada em estudos de fase 3. Como complicação suplementar no combate ao vírus surgiram as variantes preocupantes (do inglês, VOC, *Variants Of Concern*). Das milhares de variantes já existentes, as VOCs são aquelas que ocorrem na RBD e que conferem melhor afinidade ao receptor ECA2. Com isto, aumenta a infectividade e perde-se em parte os anticorpos neutralizantes formados por uma exposição natural ao vírus ou à vacina. As VOCs B.1.1.7 (501Y.V1), B.1.351 (501Y.V2) e B.1.1.28.1 (P.1) surgiram no Reino Unido, África do Sul e Brasil, respectivamente. Estas variantes ocorreram em três posições da sequência da RBD com troca de aminoácidos. São elas as posições 417, 484 e 501 da proteína S. Interessantemente as mesmas trocas ocorreram

nesses três lugares distantes, determinando o que se chama “mutação convergente”. E por quê? Porque são vantajosas para o vírus, pois apresentam maior afinidade de ligação ao receptor, sendo assim mais infectantes. Estima-se que o número de casos com a variante P1 já chegue a 90% em São Paulo.

Teremos ainda muitas variantes? Eu acredito que não. Talvez mais umas poucas, porque os sítios na RBD mais importantes já foram mutados, tendo em vista a observação destes mutantes convergentes nos mesmos pontos. Mas, com estas variantes teremos alguns casos de reinfeção e de escape vacinal.

Teremos que tomar vacina todos os anos? Bem, isto ainda não sabemos, pois vai depender da efetividade das vacinas no mundo real. Conseguirão controlar as variantes e induzirão memória longa?

Por isto mesmo, a batalha científica não acabou, e novas vacinas mais eficazes, que desenvolvam memória mais longa e tenham melhor cobertura, surgirão. Por enquanto vacine com a melhor vacina, a que estiver à sua disposição.