



Escape imunológico da variante P.1 em paciente com evolução crítica e vacinação completa

Immunological escape of the P.1 variant in a patient with critical evolution and complete vaccination

Escape inmunológico de la variante P.1 en un paciente con evolución crítica y vacunación completa

André Carneiro de Brito¹, Nicole Marques Dantas¹, Roberto Carlos Cruz Carbonell¹, Ana Iara Costa Ferreira¹, Fabiana Nakashima¹, José Geraldo Ticianeli¹, Gabrielle Mendes Lima¹, Mauro Shosuka Asato², Bianca Jorge Sequeira¹.

RESUMO

Objetivo: Analisar a imunogenicidade da variante P.1 e o escape imunológico frente à evolução crítica de paciente com vacinação completa contra a COVID-19. **Detalhamento de caso:** Estudo de caso que visa avaliar, através da análise de prontuário médico, o perfil clínico-epidemiológico de um único participante, maior de 18 anos, sexo masculino e profissional de saúde, que foi internado no Hospital Geral de Roraima (HGR) para o tratamento da COVID-19 em sua forma grave. Indivíduos que possuem fatores de risco, como diabetes mellitus, coronariopatia e obesidade apresentam desbalanço na resposta imunológica e no sistema endócrino, risco cardiovascular alto e função pulmonar comprometida. O desfecho negativo do quadro clínico ocorreu devido à infecção pela variante do SARS-Cov-2, a P1. O participante havia sido imunizado com as duas doses da vacina CoronaVac, resultando assim em um escape imunológico e ineficácia vacinal. **Considerações finais:** O potencial de virulência e de mutações agravou o estado do paciente, refletindo na configuração de alta transmissão e letalidade desencadeada pela infecção. O esquema vacinal realizado apresentou declínio de eficácia devido à fuga imunológica, resultado da alta pressão de seletividade promovida pelas diferentes mutações, como a P1, sequenciando em neutralização cruzada de anticorpos para combatê-la e na redução da imunogenicidade.

Palavras-chave: COVID-19, Variante P.1, Imunogenicidade, Vacina, Escape imunológico.

ABSTRACT

Objective: To analyze the immunogenicity of the P.1 variant and the immune escape against the critical evolution of a patient with complete vaccination against COVID-19. **Case detail:** Case study that aims to evaluate, through the analysis of medical records, the clinical-epidemiological profile of a single participant, over 18 years old, male and health professional, who was hospitalized at the General Hospital of Roraima (HGR) for the treatment of COVID-19 in its severe form. Individuals who have risk factors, such as diabetes mellitus, coronary disease and obesity, have an imbalance in the immune response and in the endocrine system, high cardiovascular risk and compromised lung function. The negative outcome of the clinical picture occurred due to infection by the SARS-Cov-2 variant, P1. The participant had been immunized with both doses of the CoronaVac vaccine, thus resulting in an immune escape and vaccine ineffectiveness. **Final considerations:** The potential for virulence and mutations worsened the patient's condition, reflecting on the configuration of high transmission and lethality triggered by the infection. The vaccinal scheme carried out showed a decline in efficacy due to immunological escape, a result of the high selectivity pressure promoted by different mutations, such as P1, sequencing in cross-neutralization of antibodies to combat it and the reduction of immunogenicity.

Keywords: COVID-19, P.1 variant, Immunogenicity, Vaccine, Immune escape.

¹ Universidade Federal de Roraima. (UFRR), Boa Vista – RR.

² Hospital Geral de Roraima. (HGR), Boa Vista – RR.

RESUMEN

Objetivo: Analizar la inmunogenicidad de la variante P.1 y el escape inmunológico frente a la evolución crítica de un paciente con vacunación completa contra COVID-19. **Detalle del caso:** Estudio de caso que tiene como objetivo evaluar, a través del análisis de historias clínicas, el perfil clínico-epidemiológico de un solo participante, mayor de 18 años, varón y profesional de la salud, que estuvo internado en el Hospital General de Roraima (HGR) por el Tratamiento del COVID-19 en su forma grave. Los individuos que presentan factores de riesgo, como diabetes mellitus, enfermedad coronaria y obesidad, presentan desequilibrio en la respuesta inmune y en el sistema endocrino, alto riesgo cardiovascular y función pulmonar comprometida. El desenlace negativo del cuadro clínico se produjo debido a la infección por la variante SARS-Cov-2, P1. El participante había sido inmunizado con ambas dosis de la vacuna CoronaVac, lo que provocó un escape inmunológico y una ineficacia de la vacuna. **Consideraciones finales:** El potencial de virulencia y mutaciones empeoró el cuadro del paciente, reflejándose en la configuración de alta transmisión y letalidad desencadenada por la infección. El esquema vacunal realizado mostró una disminución de la eficacia por escape inmunológico, resultado de la alta presión de selectividad promovida por diferentes mutaciones, como la P1, la secuenciación en la neutralización cruzada de anticuerpos para combatirla y la reducción de la inmunogenicidad.

Palabras clave: COVID-19, Variante P.1, Inmunogenicidad, Vacuna, Escape inmunológico.

INTRODUÇÃO

A COVID-19 é uma doença causada pelo novo coronavírus 2 (SARS-CoV-2). Comumente causa sintomas respiratórios, contudo, em casos graves, pode ocorrer o acometimento de múltiplos órgãos resultando não somente em pneumonia e síndrome respiratória aguda (SARS), mas também em insuficiência renal e hepática, além de sintomas gastrointestinais e cardiovasculares, impactando na vida do paciente e no sistema de saúde (BRASIL, 2020; CHALLEN R, et al., 2022). A partir disso, vários ensaios clínicos e investigações para conhecer mais sobre o vírus e a evolução da doença estão em andamento.

Estudos recentes publicaram que a COVID-19, um vírus de RNA, utiliza em seu mecanismo a enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) para invadir as células e infectar diferentes órgãos e sistemas do organismo humano (CHAN JFW, et al., 2020; DAVIES NG, et al., 2021). Tal processo explica o amplo espectro clínico da infecção, que varia de um simples resfriado até uma pneumonia grave.

Tal patogenia, desde o início da pandemia, revela a possibilidade de surgimento de novas variantes do SARS-CoV-2 com maior transmissibilidade ou virulência (DAVIES NG, et al., 2021). Assim, em tal cenário de infectividade, especulou-se o escape imunológico devido a uma alta pressão de seletividade promovida pelas diferentes mutações na população (DE SOUZA WM, et al., 2022). Ademais, levantou-se um debate acerca da redução de imunogenicidade e eficácia que a vacina poderia proporcionar ao paciente deste relato, objetivando contextualizar as informações e divulgar conhecimento embasado por meio deste estudo.

Considerando as poucas e incertas informações que se tem atualmente sobre os fatores que levam ao escape imunológico de pacientes infectados pelo SARS-CoV-2, este trabalho, então, objetiva analisar a imunogenicidade da nova variante P.1 frente à evolução crítica de um paciente com vacinação completa contra a COVID-19 e fornece informações à comunidade científica acerca da administração vacinal e sua eficácia em relação à P.1.

DETALHAMENTO DE CASO

Trata-se de um estudo de caso que visa avaliar, por meio da análise de prontuário médico, o perfil clínico-epidemiológico de um único participante, maior de 18 anos, do sexo masculino, profissional de saúde, que foi internado no Hospital Geral de Roraima (HGR) entre o período de 25 de março a 22 de abril de 2021 para o tratamento da COVID-19 em sua forma grave, mesmo após possuir o esquema vacinal completo. A partir do prontuário, foram analisados os seguintes dados: idade, sexo, exposição, ocupação, história de tabagismo, temperatura na admissão, sintomas na admissão e ao longo do período de internação, duração dos sintomas, sinais de infecção, doenças coexistentes, uso crônico de medicamentos, achados radiológicos em radiografia

de tórax, achados radiológicos em TC de tórax, achados laboratoriais, tratamentos, complicações, tempo médio de internação, uso de terapia intensiva, uso de ventilação mecânica e desfecho final.

Os dados coletados foram tabulados no software Microsoft Excel versão 10. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Roraima com o parecer número 5.085.195 e CAAE número 39712720.7.0000.5302.

No presente estudo, analisou-se o caso clínico de um paciente, sexo masculino, 63 anos de idade, médico infectologista atuante na linha de frente ao combate contra a COVID-19 em um cenário de alta transmissão. O mesmo atuava em uma Unidade de Terapia Intensiva e possuía esquema vacinal completo para SARS-CoV-2 com duas doses da vacina CoronaVac, produzida pelos laboratórios Sinovac e Instituto Butantan. A CoronaVac é produzida a partir do vírus inativado e teve seu uso emergencial aprovado em 17/01/2021, com intervalo de 28 dias entre as doses, sendo recomendado duas doses de reforço com quatro meses de intervalo em relação à dose anterior.

O participante do estudo apresentava histórico prévio de diabetes mellitus tipo 2, coronariopatia e obesidade grau II, observados durante a admissão hospitalar. A caracterização de tais comorbidades como fatores de risco, associadas à idade, evidencia uma maior associação com um desfecho negativo e agravamento do quadro clínico. As doenças preexistentes à COVID-19 são capazes de produzir elevação do risco de mortalidade, e, quando associadas, produzem mais efeitos deletérios (BRASIL, 2022).

Os sinais e sintomas da infecção em seu estágio inicial podem variar de leves a graves e podem aparecer de 2 a 14 dias após a exposição ao vírus. Alguns dos sintomas apresentados pelo paciente caso foram: febre, coriza, dor de garganta e dispneia. Inicialmente o participante foi acometido por um quadro gripal com obstrução nasal, rinorreia, cefaleia de forte intensidade e mal-estar geral em domicílio. No quinto dia de sintomas, foi realizado o teste de antígeno para SARS-CoV-2 e no sexto dia, o exame molecular RT-PCR – ambos positivos que detectaram moderada carga viral (Ct=27).

Encaminhada a amostra para o Laboratório de Vírus Respiratórios do Instituto Oswaldo Cruz, identificou-se a variante brasileira: linhagem P.1. Submetido à tomografia de tórax de alta resolução (TCAR) no sexto dia, evidenciou-se opacidades em vidro fosco difuso, predominantes em bases, com acometimento pulmonar menor que 25%. Após início do quadro clínico, exames laboratoriais evidenciaram aumento de suscetibilidade a infecções virais e bacterianas devido à elevação da Proteína C Reativa (PCR), assim como risco de septicemia por meio do aumento da Procalcitonina (**Tabela 1**).

Tabela 1- Fluxo e evolução laboratorial de controle infeccioso.

| Datas | 24/03 | 25/03 | 27/03 | 29/03 | 31/03 | 01/04 | 11/04 | 12/04 | 13/04 | 14/04 | 15/04 |
|--------|-------|-------|--------|--------|-------|-------|--------|-------|-------|-------|-------|
| LEU | 5.200 | 6.400 | 17.740 | 10.600 | 6.780 | 7.380 | 10.260 | 6.480 | 6.260 | 6.280 | 6.200 |
| PCR | 77 | 122 | 111,2 | 119,5 | 42,45 | 51,0 | 74,7 | - | 38,9 | 37,32 | 40,22 |
| PROCAL | 0,17 | 0,27 | - | - | - | - | 0,18 | - | 0,26 | 0,51 | - |

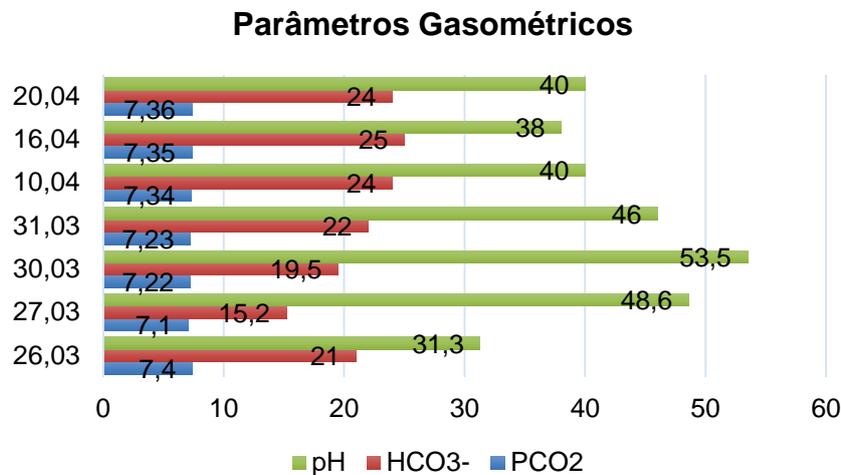
Legenda: **LEU: leucócitos; PCR: Proteína C Reativa; PROCAL: procalcitonina.

Fonte: Brito AC, et al., 2023.

Após 36 horas da internação, evoluiu com piora significativa do padrão respiratório, necessidade de aumento do fluxo de O₂ suplementar para 12L/min, redução da troca gasosa (PaO₂/FiO₂ = 90) e da SpO₂ para 90%, motivo pelo qual decidiu-se transferi-lo para uma Unidade de Terapia Intensiva (UTI) e optou-se pela intubação orotraqueal. A admissão na UTI ocorreu dia 25/03/2021. Posteriormente, uma nova TCAR confirmou o acometimento pulmonar em mais de 75% e uma hemocultura detectou episódio secundário de infecção bacteriana e fúngica.

Além da piora respiratória e infecciosa, parâmetros gasométricos também foram essenciais para evidenciar distúrbios hidroeletrólíticos que poderiam evoluir para o óbito (**Gráfico 2**). Tornar o sangue ácido ou básico demais impacta no mecanismo fisiológico da pressão de dióxido de carbono (Pco₂) ou de bicarbonato sérico (HCO₃⁻) que tipicamente produzem consequências cardiovasculares, respiratórias, neurológicas e metabólicas.

Gráfico 1 - Evolução e resultados principais das gasometrias arteriais do participante do estudo.



Fonte: Brito AC, et al., 2024.

Acerca do tratamento terapêutico, o participante manteve-se em evolução satisfatória e em uso de corticoterapia, antifúngicos e antibioticoterapia alvo específica: Dexametasona (6mg/dia EV), Cefepime (2g EV 8/8h), Ciprofloxacina (400mg EV 8/8h), Meropenem (1g EV 8/8h), Amicacina (1g/dia EV), Teicoplanina (400mg/dia EV), Metronidazol (250mg VO 8/8h), Micafungina sódica (100mg diluído em soro fisiológico 0,9% - 100mL/dia EV); respectivamente.

O paciente permaneceu 29 dias internado na UTI-HGR, recebendo alta hospitalar no dia 22/04/2021. Foi mantido, por 17 dias, em ventilação mecânica, sendo 14 deles com tubo orotraqueal e 3 em traqueostomia. Realizou decanulação sem quaisquer intercorrências e nas últimas 72 horas apresentava-se estável hemodinamicamente, mantendo preservadas as funções fisiológicas, responsivo à fisioterapia respiratória e motora e sem o uso de O₂ suplementar.

Tais abordagens diferentes e mudanças de antibióticos ocorreram para o manejo de infecções bacterianas secundárias à COVID-19 e suas repercussões sistêmicas, ocorridas devido à supressão do sistema imunológico e à debilidade geral em que o paciente se encontrava. Ademais, o controle infeccioso adequado através deste tratamento otimizado minimizou o impacto da doença e acelerou o processo de cura.

DISCUSSÃO

A pandemia pelo Coronavírus 2019 foi inicialmente comparada à gripe pelo vírus Influenza. Entretanto, logo se percebeu que se tratava de uma doença multissistêmica, denominada da COVID-19 (BRASIL, 2020). Essa doença passou a ser dividida de acordo com a gravidade do quadro clínico apresentado e a severidade possuía estrita relação com o processo inflamatório induzido no indivíduo, seja pelo próprio mecanismo fisiopatológico ou através das comorbidades prévias (CHALLENGER, et al., 2022; CHAN JFW, et al., 2022).

De acordo com Challenger R, et al. (2020), indivíduos que possuem fatores de risco, como diabetes mellitus, coronariopatia e obesidade, fatores apresentados pelo participante deste estudo, podem apresentar desbalanço na resposta imunológica e no sistema endócrino, risco cardiovascular alto e função pulmonar comprometida. Isso porque estados hiperglicêmicos e de resistência insulínica associados à injúria miocárdica e disfunção cardíaca resultam em complicações que pioram a resposta do organismo ao vírus, levando a choque, falência de múltiplos órgãos e morte (DAVIES NG, et al., 2021). Notando-se a emergente situação de saúde pública, cientistas e pesquisadores inovaram o tratamento com o desenvolvimento de vacinas, que ocorreram em massa como resposta à epidemia (DE SOUZA WM, et al., 2022). Ainda nos primeiros meses, estudiosos já questionavam a possibilidade e a alta probabilidade do surgimento de variantes mutacionais do coronavírus SARS-CoV-2 e os possíveis desafios para o seguimento vacinal (DONG E, et al., 2022; FREITAS

AR, et al., 2022). Sabe-se que a variante de preocupação (VOC) P1, descoberta em dez/2020, possui mutações (K417N, E484K e N501Y) no sítio de ligação ACE2 da proteína SARS-CoV-2 S1, apontado como um dos mecanismos de escape imunológico em certos pacientes, fato que explicaria o escape vacinal apresentado pelo participante deste estudo de caso (HUANG C, et al., 2022). Ademais, apresenta maior transmissibilidade e potencial de causar reinfecção, presumivelmente pela pressão imunológica seletiva alta devido a uma soroprevalência elevada antes mesmo do surgimento da variante (KANNAN S, et al., 2021).

Embora a detecção desta, pela primeira vez, tenha ocorrido em Manaus, surtos de novas infecções alcançaram rapidamente estados vizinhos, como Roraima. Dados demonstraram o aumento drástico da incidência a partir de dezembro de 2020, resultando em 83% entre março a abril de 2021. Neste mesmo período, sabe-se que o Brasil administrou a CoronaVac, uma vacina inativada, como parte de sua campanha de imunização (NAVECA FG, et al., 2022). Naveca FG, et al. (2022), em um estudo de caso-controle, observaram a eficiência da CoronaVac na população acima de 60 anos frente a variante. Uma única dose foi 38,0% eficaz em prevenção de COVID-19 sintomática no período de 28 dias. No entanto, quando ajustado e analisado um período maior que 14 dias após a 2ª dose, observou-se uma redução significativa da eficácia vacinal com o aumento da idade – 41,6% mesmo após a imunização completa (OMS, 2023).

Em outro ensaio clínico, realizado com os profissionais de saúde de Manaus (AM), evidenciou-se maiores chances de infecção sintomática por SARS-CoV-2 durante o período de 14 dias ou mais naqueles que receberam a 1ª dose em comparação com os não vacinados. Ademais, analisou-se uma soroprevalência relatada de 76% em indivíduos já infectados, resultando em uma neutralização cruzada de anticorpos contra a P.1 e uma redução da imunogenicidade geral (RIBAS ARF, et al., 2022; SABINO EC, et al., 2022). Tal fato é explicado, uma vez que os estudos observaram que o vírus SARS-CoV-2 consistia em um microrganismo envelopado, com genoma de ácido ribonucleico (RNA) fita simples com orientação positiva, contendo menos de 30.000 nucleotídeos (TEGALLY H, et al., 2023; ZHANG Y, et al., 2023).

Ou seja, este material genético codifica em torno de vinte e nove proteínas virais, dentre elas as mais importantes como alvos para as vacinas. A glicoproteína S (principal espícula de contato do vírus com os receptores celulares do hospedeiro) e a proteína N do nucleocapsídeo viral são as principais estruturas selecionadas como antígenos-alvo para a avaliação da imunogenicidade e neutralização por anticorpos induzidos pela infecção ou vacinação (STARLING, et al., 2021).

O problema, então, surge quando ocorrem mutações nas sequências gênicas codificantes desses componentes de superfície que alteram ou neutralizam a estrutura/conformação dos epítopos antigênicos, resultando em variantes virais que podem não ter seus antígenos reconhecidos pela imunidade gerada previamente pelas estirpes infectantes ou pelas vacinas elaboradas com as sequências originais (HALLAL PC, et al., 2020; BRASIL, 2021). Mediante aos achados anteriores, as empresas produtoras de vacinas de DNA, RNA ou recombinantes iniciaram ajustes nas estratégias vacinais envolvendo o uso de doses de reforço com componentes vacinais contendo sequências gênicas das variantes emergentes (BANHO CA, et al., 2022; PREMKUMAR L, et al., 2020). As descobertas e os resultados já alcançados elucidam as implicações diretas à saúde pública e à população em geral, especialmente aos públicos-alvo da imunização.

A emergente situação de saúde pública, causada pela COVID-19, impactou a vida de milhares de pessoas. O potencial de virulência e de mutações agravou ainda mais o quadro clínico dos pacientes, refletindo na configuração de alta transmissão generalizada e da letalidade desencadeada pela infecção multissistêmica. Sabe-se que os fatores de risco do participante do estudo evidenciaram um desfecho negativo e agravamento dos sinais e sintomas observados por meio do controle infeccioso e evolução dos exames laboratoriais.

Ademais, o esquema vacinal realizado em duas doses da CoronaVac apresentou declínio de eficácia devido ao escape imunológico, resultado de uma alta pressão de seletividade promovida pelas diferentes mutações, como a variante de preocupação P1, sequenciando em uma neutralização cruzada de anticorpos para combatê-la e na redução da imunogenicidade geral. Apesar de tais limitações relacionadas à vacina, este estudo sugere uma potencial relação entre o apoio à imunização recomendada e as medidas de prevenção e controle.

AGRADECIMENTOS

Ao Hospital Geral de Roraima que permitiu a realização do estudo através da prontidão e disponibilidade do prontuário.

REFERÊNCIAS

1. BANHO CA, et al. Impact of SARS-CoV-2 Gamma lineage introduction and COVID-19 vaccination on the epidemiological landscape of a Brazilian city. *Commun Med* 2, 2022; 41.
2. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Guia de Vigilância Epidemiológica – Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional Pela Doença pelo CoronaVírus 2019. Brasília: Ministério da Saúde; 2020; 1: 37.
3. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Plano nacional de operacionalização da vacinação contra a COVID-19. Brasília: Ministério da Saúde; 2021.
4. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica da Gripe/Secretaria de Vigilância em Saúde. 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/covid-19/2023/boletim-epidemiologico-no-152-boletim-coe-coronavirus>. Acessado em: 20 de junho de 2023.
5. CHALLEN R, et al. Risk of mortality in patients infected with SARS-CoV-2 variant of concern 202012/1: matched cohort study. *BMJ*. 2022; 372: 579.
6. CHAN JFW, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet*. 2020; 395: 30154-59.
7. DAVIES NG, et al. Estimated transmissibility and impact of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in England. *Science*, 2021; 372: 3-9.
8. DE SOUZA WM, et al. Epidemiological and clinical characteristics of the COVID-19 epidemic in Brazil. *Nat Hum Behav*, 2022; 4: 856–65.
9. DONG E, et al. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. *Lancet Infect Dis*. 2022; 20(5): 533–534.
10. FREITAS ARR, et al. Emerging variants of SARS-CoV-2 and its public health implications. *InterAmerican Journal of Medicine and Health*. 2022; 4: 181.
11. HALLAL PC, et al. SARS-CoV-2 antibody prevalence in Brazil: results from two successive nationwide serological household surveys. *The Lancet*. 2020; 8(11): 1390-8.
12. HUANG C, et al. The genome of COVID-19 shares sequence identity with both SARS-CoV and MERS-CoV. *Lancet*. 2021; 20: 30183-30185.
13. KANNAN S, et al. COVID-19 (Novel Coronavirus 2019) - recent trends. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021; 24: 2006-11.
14. NAVECA FG, et al. COVID-19 in Amazonas, Brazil, was driven by the persistence of endemic lineages and P.1 emergence. *Nat Med*. 2022; 27: 1230-1238.
15. OMS. Secuenciación genómica del SARS-CoV-2 para objetivos de salud pública. Guia provisório: Organização Mundial da Saúde. 2023; 1: 1-20.
16. PREMKUMAR L, et al. The receptor binding domain of the viral spike protein is an immunodominant and highly specific target of antibodies in SARS-CoV-2 patients. *Sci Immunol*. 2020; 5eabc8413.
17. RIBAS ARF, et al. Variantes emergentes do SARS-CoV-2 e suas implicações na saúde coletiva. *InterAmerican Journal of Medicine and Health* 2022; 4: 181.
18. SABINO EC, et al. Resurgence of COVID-19 in Manaus, Brazil, despite high seroprevalence. *Lancet*. 2022; 397: 452–5.
19. STARLING, et al. COVID-19 Normality Rate: Criteria for Optimal Time to Return to In-person Learning. *Open Forum Infectious Diseases*, 2021; 8: S303–S304.
20. TEGALLY H, et al. Emergence of a SARS-CoV-2 variant of concern with mutations in spike glycoprotein. *Nature*. 2023; 592: 1–8.
21. ZHANG Y, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in healthy adults aged 18-59 years: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial. *Lancet Infect Dis*. 2023; 21: 181–92.