

## **NOTA TÉCNICA 26/06/2017**

### **Como interpretar na rotina as dosagens de anticorpos pós-vacinais contra os sorotipos de pneumococo?**

*Autor: Marco Aurélio Palazzi Sáfadi*

Com alguma frequência recebemos questionamentos sobre a utilidade de se dosar anticorpos pós-vacinais contra os sorotipos de pneumococo, especialmente em crianças que apresentam infecções de vias aéreas de repetição, com o intuito de avaliar a proteção conferida pela vacinação.

Através deste elucidativo texto do Dr. Marco Aurélio Sáfadi, publicado em “Controvérsias em Imunizações 2015”, e recém-atualizado, a SBIm publica Norma Técnica referente ao assunto.

### **Introdução**

Determinar a mínima concentração de anticorpos necessária para conferir proteção contra doenças preveníveis por vacinas é de fundamental importância não só para avaliar individualmente a presença de proteção contra doenças, mas também para avaliar se novas vacinas serão tão efetivas quanto aquelas para as quais foram realizados estudos de eficácia clínica. Estes títulos de anticorpos correlacionados à proteção são também utilizados quando avaliamos a possibilidade de interferência entre vacinas quando administradas concomitantemente.

Para a maioria das vacinas a capacidade de proteção está associada exclusivamente ou primordialmente à produção de anticorpos, e assim o *correlato de proteção* é uma estimativa da concentração de anticorpos

necessária para conferir proteção a indivíduos imunizados. Além disso, o método deve ser padronizado, validado, de custo acessível e de fácil realização e reprodução em diferentes locais. Por último, as concentrações de anticorpos protetoras escolhidas devem se associar diretamente e com acurácia à demonstração de proteção em estudos clínicos de eficácia.

As concentrações de anticorpos correlacionadas à proteção estão bem estabelecidas para várias doenças passíveis de prevenção por vacinas, como por exemplo, rubéola, sarampo, hepatite B, tétano, difteria, poliomielite, doença meningocócica C e doença invasiva causada pelo *Haemophilus influenzae* b (Hib), entre outras.

### **Concentrações de anticorpos associadas à proteção após a vacina pneumocócica conjugada**

Concentrações de anticorpos associadas à proteção contra doença pneumocócica invasiva, após a vacina pneumocócica conjugada em lactentes, foram estimadas baseando-se nos dados de três grandes estudos controlados, duplo-cegos, de eficácia clínica (dois nos EUA e um na África do Sul). Estes estudos identificaram uma resposta imune similar aos sorotipos vacinais, com pequenas variações. Os dados de eficácia também demonstraram resultados similares para os diferentes sorotipos vacinais.

Em lactentes que receberam a vacina pneumocócica conjugada heptavalente aos 2, 4 e 6 meses, 97% alcançaram títulos de anticorpos anticapsulares  $\geq 0,15 \mu\text{g/mL}$  para todos os sorotipos contemplados na

vacina, havendo uma correspondência destes valores com a eficácia protetora observada de 97,3%.

Com o objetivo precípuo de estabelecer um parâmetro para ser utilizado no licenciamento de novas vacinas pneumocócicas conjugadas candidatas, em função de limitações de ordem ética e prática para realização de estudos de eficácia clínica, a OMS recomendou a adoção de títulos de anticorpos anti-capsulares polissacarídicos da classe IgG, medidos pelo método de ELISA,  $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$  avaliados um mês após o término da imunização primária como sendo a concentração mínima de anticorpos associada à eficácia clínica protetora contra doença pneumocócica invasiva.

Nesta mesma recomendação, a OMS salienta que estes parâmetros sorológicos não devem ser utilizados para a determinação do estado de proteção de um indivíduo, nem tampouco para avaliar proteção contra os outros desfechos de doença (ex. pneumonia ou otite média).

Após a definição, pela OMS, da concentração de anticorpos anti-polissacarídeos capsulares pneumocócicos  $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$  como sendo associada à estimativa de eficácia clínica protetora contra doença pneumocócica invasiva em crianças, foi incorporada uma nova técnica que aumentou a especificidade do método de ELISA utilizado na mensuração das imunoglobulinas IgG.

Essa técnica consiste na utilização de uma absorção adicional, com o polissacarídeo do pneumococo 22F, o que permite remover os anticorpos não específicos. Desta maneira, ao utilizar a metodologia de ELISA com

dupla absorção, a concentração mínima de anticorpos associada à proteção passa a ter valores diferentes, a partir de 0,20 µg/mL, dependendo da metodologia utilizada, necessitando de uma ponte para este método para se obter um valor de concentração equivalente.

A demonstração de anticorpos funcionais, medidos através de ensaio opsonofagocítico (OPA), é uma melhor opção para avaliação de imunogenicidade nas vacinas pneumocócicas conjugadas, havendo, entretanto, a necessidade de padronização comercial deste método para que se torne referência na avaliação da resposta imune destas vacinas.

A presença da indução de memória imunológica é também um método adicional de avaliação da resposta imune às vacinas pneumocócicas conjugadas. Ela pode ser comprovada através da resposta observada após a utilização da vacina polissacarídica em crianças previamente imunizadas com a vacina conjugada. A avidéz de anticorpos é também um marcador útil da presença de memória imunológica.

### **Uso da sorologia pós-vacinal na prática clínica**

Podemos afirmar que na prática clínica a solicitação de ensaios sorológicos pneumocócicos ocorre basicamente em duas situações:

- Para averiguar a presença ou não de imunidade contra o pneumococo. Recomenda-se nesta situação a coleta da sorologia antes e um mês após a vacinação para avaliar a presença ou não de soroconversão.

- Para distinguir a resposta imune normal de deficiência humoral. Para esta investigação recomenda-se que seja realizada a vacina polissacarídica 23V, como um antígeno polissacarídico independente de linfócitos T (para hipogamaglobulinemia, síndrome de Wiskott-Aldrich ou síndrome de DiGeorge), procedendo-se à coleta da sorologia antes e um mês após a vacinação.

Temos observado, entretanto, frequentes equívocos nas indicações e na interpretação destes exames, particularmente naqueles com o objetivo de investigar a presença ou não de imunidade individual contra o pneumococo. Os laboratórios no Brasil utilizam padronizações diferentes para definir a concentração mínima de anticorpos que seria necessária para proteção, o que vem causando confusão na interpretação de sorologias pós-vacinais realizadas com o intuito de avaliar a soroconversão de crianças imunizadas (presença de títulos de anticorpos acima de 0,35 µg/mL ou aumento de pelo menos 4x nos títulos um mês após a imunização). Por exemplo, vários destes laboratórios só identificam concentrações de anticorpos acima de 0,5 µg/mL ou até mesmo 1 µg/mL.

Desta forma, uma criança que apresente concentrações de 0,35 µg/mL para determinado sorotipo pneumocócico (o que teoricamente significaria presença de anticorpos em títulos protetores contra doença invasiva causada por aquele sorotipo pneumocócico) terá como resultado do exame uma dosagem abaixo do limite de detecção (1 ou 0,5 µg/mL), impedindo que tenhamos nestas situações um resultado que de fato permita identificar ou não a presença de proteção.

Outro aspecto relevante que deve ser salientado é o tempo decorrido entre a imunização primária e a coleta da sorologia para verificação dos títulos de anticorpos. Nestas avaliações de imunogenicidade existe uma padronização de coleta da sorologia antes e um mês após o término da imunização. Caso a coleta seja realizada alguns anos após a imunização (o que na prática observamos acontecer na grande maioria dos casos) é esperado que tenha havido uma queda natural dos níveis de anticorpos prejudicando a possibilidade de interpretar os resultados adequadamente.

Finalmente, cabe destacar que estes valores de concentrações de anticorpos protetores foram estabelecidos para proteção contra doença pneumocócica invasiva, em populações com características semelhantes às populações dos estudos de eficácia clínica. Maiores concentrações de anticorpos provavelmente são necessárias para conferir proteção a indivíduos imunocomprometidos. Além disso, as concentrações mínimas necessárias para prevenção de pneumonias, otites e colonização em nasofaringe não estão ainda estabelecidas e provavelmente são também maiores.

Em resumo, entendemos que a dosagem de anticorpos pneumocócicos é uma ferramenta útil para a avaliação da imunidade humoral e de soroconversão pós vacinal, havendo, entretanto necessidade de cautela na sua interpretação para não gerar equívocos no manejo destes pacientes avaliados.

## REFERÊNCIAS.

1. Black S, Shinefield H, Fireman B, Lewis E, Ray P, Hansen JR et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. Northern California Kaiser Permanente Vaccine Study Center Group. *Pediatr Infect Dis J.* 2000; 19:187-95.
2. Black SB, Shinefield HR, Hansen J, Elvin L, Laufer D, Malinoski F. Postlicensure evaluation of the effectiveness of seven valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J.* 2001; 20:1105-7.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of Pneumococcal Disease Among Infants and Children--Use of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine: *MMWR*, December 10, 2010; 59(RR11):1-18.
4. Costa Carvalho BT, Nagao AT, Arslanian C, Carneiro Sampaio MM, Naspitz CK, Sorensen RU, et al. Immunological evaluation of allergic respiratory children with recurrent sinusitis. *Pediatr Allergy Immunol.* 2005;16:534-538.
5. [Dagan R](#), [Givon-Lavi N](#), [Fraser D](#), [Lipsitch M](#), [Siber GR](#), [Kohberger R](#). Serum serotype-specific pneumococcal anticapsular immunoglobulin G concentrations after immunization with a 9-valent conjugate pneumococcal

vaccine correlate with nasopharyngeal acquisition of pneumococcus. [J Infect Dis.](#) 2005 ;192:367-76.

6. Fedson DS, Musher. Pneumococcal polysaccharide vaccine. In: Plotkin,SA; Orestein, WA. Vaccines, 4.ed, Philadelphia, WB Saunders, 2004, p. 529-88.

7. Jodar L, Butler J, Carlone G, Dagan R, Goldblatt D et al. Serological criteria for evaluation and licensure of new pneumococcal conjugate vaccine formulations for use in infants. *Vaccine* 2003; 21:3265-72

8. Lee LH, Frasch CE, Falk LA, Klein DL, Deal CD. Correlates of immunity for pneumococcal conjugate vaccines *Vaccine.* 2003; 21(17-18):2190-6

9. Siber G, Chang I, Baker S, Fernsten P, O'Brien K, et al. Estimating the protective concentration of anti-pneumococcal capsular polysaccharide antibodies. *Vaccine* 2007; 25:3816-26

10. Zhang X, Simmerman K, Yen-Lieberman B et al. Impact of Analytical Variability on Clinical Interpretation of Multiplex Pneumococcal Serology Assays. *Clinical and Vaccine Immunology* 2013; 20(7):957-961

## **Entretítulos (open sans 12, negrito. Texto na linha abaixo, sem par)**

Texto