

VACINAS

*Péricles Dourado (BM, MSc), Airtton dos Santos Filho (MD),
Luciana Vieira (Ft, PhD), Alessandra Lima (CD, PhD)*
17 de fevereiro de 2022

Ao longo da história, as vacinas evitaram inúmeros casos de doenças, incapacidades e salvaram milhões de vidas (FDA, 2020). Atualmente, o avanço da vacinação contra a COVID-19 no Brasil permitiu alcançar notáveis ganhos em saúde pública, reduzindo de maneira significativa a ocorrência de casos graves e óbitos pela doença (BRASIL, 2021).

As vacinas são consideradas a invenção médica que mais salvou vidas na história da humanidade, uma das conquistas mais significativas da ciência e da saúde pública, um dos maiores triunfos na história da medicina. Como forma de prevenção contra diferentes doenças infecciosas, as vacinas são dadas a milhões de bebês, crianças, adolescentes e adultos; para que isso possa acontecer é fundamental que sejam comprovadamente seguras e eficazes (HAN, 2015; GRUBER et al., 2018; FDA, 2020; PINHEIRO, 2021).

Cada microrganismo (vírus ou bactéria) desencadeia uma resposta única no sistema imunológico envolvendo um conjunto específico de células encontradas no sangue, na medula óssea e em todo o corpo, chamadas de células-T, células-B, entre outras. A vacina tem a capacidade de estimular uma resposta imune e uma “memória” do corpo contra um agravo específico, sem causar a doença (ECDC, 2021).

A maioria das vacinas contém o **antígeno** em uma forma muito enfraquecida do patógeno (ex.: vírus vivo atenuado) ou inativada (morta), ou ainda um pequeno fragmento deste agente etiológico. Outras, desenvolvidas mais recentemente, contêm apenas “instruções” que dizem às células do corpo como produzir um antígeno idêntico a uma pequena parte de um patógeno real, é o caso das vacinas de mRNA (RNA mensageiro) e das vacinas de vetor viral (vírus modificado e inofensivo) (ECDC, 2021).

Quando alguém recebe uma vacina, seu sistema imunológico reconhece o antígeno como “estranho”, fato que ativa as células do sistema imunológico para que elas reajam contra o patógeno causador da infecção e produzam proteínas específicas – **anticorpos** – que ajudam a matar o agente causador da doença. No caso das vacinas de vetor viral ou de mRNA, a resposta desencadeada no organismo é inicialmente diferente, algumas células leem as instruções e produzem o antígeno, por um curto período de tempo, antes de neutralizá-lo. A partir daí, o sistema imunológico da pessoa reconhece o antígeno produzido como “estranho”, ativa as células de defesa e passa a produzir os anticorpos específicos (ECDC, 2021).

Depois de imunizado, caso o indivíduo entre em contato com o agente etiológico para o qual o imunizante foi desenvolvido, seu sistema imunológico vai “lembrar” dele. E a reação de defesa do organismo será, rapidamente, desencadeada; com a produção de anticorpos e

ativação as células imunológicas certas para eliminar o vírus ou a bactéria, protegendo a pessoa da doença. Tal proteção geralmente dura anos e, às vezes, por toda a vida. O período de tempo varia de acordo com a doença e a vacina (ECDC, 2021).

A imunidade através da vacinação protege não apenas o indivíduo imunizado, mas também as pessoas não vacinadas na comunidade que, por diferentes motivos, não puderam ser imunizadas. A chamada **imunidade comunitária** só pode funcionar se um número suficiente de pessoas forem vacinadas. Por outro lado, uma pessoa que se torna imune ao contrair a doença pode expor outros indivíduos não vacinados ao patógeno, além de correr riscos de desenvolver complicações da doença em questão (ECDC, 2021).

DESENVOLVIMENTO DE NOVAS VACINAS

As etapas gerais do ciclo de desenvolvimento de uma vacina são (CDC, 2014):

- Fase exploratória;
- Fase pré-clínica;
- Desenvolvimento clínico (fase I, II e III);
- Revisão regulatória e aprovação;
- Fabricação;
- Controle de qualidade

Os objetivos das fases I, II e III do desenvolvimento clínico são (CPP, 2018):

- Fase I – avaliar a segurança da vacina em desenvolvimento e determinar o tipo e extensão da resposta imune que o imunizante provoca;
- Fase II – estudar a segurança da vacina em desenvolvimento, imunogenicidade, doses propostas, calendário de imunizações e via de administração;
- Fase III – avaliar a segurança da vacina em um grande grupo de pessoas. A eficácia da vacina também é testada. Esses fatores podem incluir :
 - A vacina em desenvolvimento previne a doença?
 - Previne a infecção pelo patógeno?
 - Leva à produção de anticorpos ou outros tipos de respostas imunes relacionadas ao patógeno?

Durante a Fase I, pequenos grupos de pessoas recebem a vacina experimental. Na Fase II, o estudo clínico é ampliado e a vacina é administrada a pessoas que apresentam características (como idade e saúde física) semelhantes àquelas a quem a nova vacina se destina. Na Fase III, a vacina é administrada a milhares de pessoas e testada quanto à eficácia e segurança (figura 1). Muitas vacinas passam por estudos formais e contínuos de Fase IV após a vacina ser aprovada e licenciada (CDC, 2014).

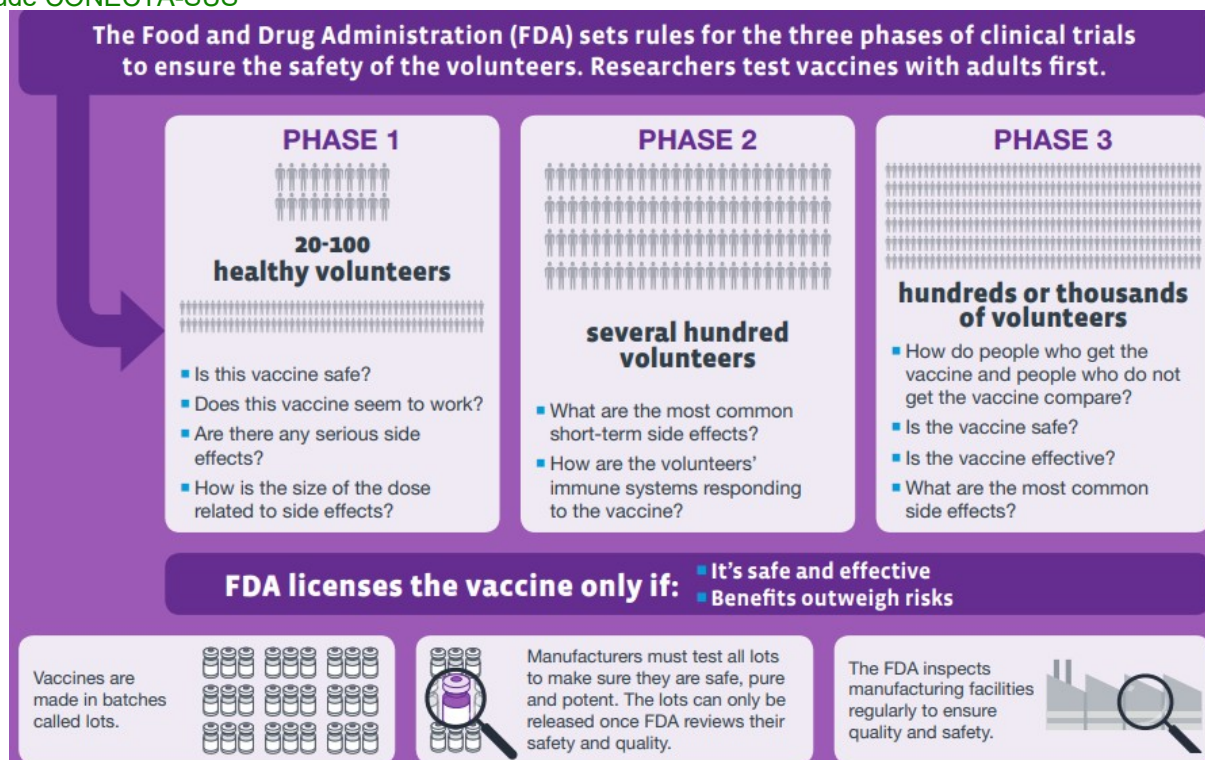


Figura 1 – Como uma nova vacina é desenvolvida, aprovada e fabricada (CDC, 2018)

É no decorrer das fases de desenvolvimento clínico que se define o esquema vacinal primário de cada imunizante, conforme suas especificidades. Por exemplo, a vacina contra a gripe deve ser tomada todos os anos. A da difteria e tétano precisa ser reforçada a cada dez anos. A vacina BCG (contra tuberculose), apenas uma vez na vida. Já contra a hepatite B, a aplicação é em três doses – com intervalo de 30 dias entre a primeira e a segunda dose, e seis meses entre a segunda e a terceira. Essa variação acontece porque as diversas avaliações e testagens laboratoriais às quais as vacinas são submetidas indicam qual é o intervalo ideal entre as doses (se houver mais de uma dose), a formulação indicada e a melhor época da vida para recebê-la a fim de gerar a melhor resposta imune (INSTITUTO BUTANTAN).

Completar o esquema vacinal com o número de doses indicadas e no tempo recomendado é extremamente importante. Só assim o corpo estará realmente protegido. Ao se restringir a uma única dose (no caso de vacinas que precisam de duas ou três doses, por exemplo), o sistema imunológico gerará uma proteção momentânea, mas que não vai durar por muito tempo ou não será tão robusta. As células pararão de produzir anticorpos e a pessoa voltará a ficar suscetível àquela doença (INSTITUTO BUTANTAN).

Além do esquema vacinal primário, há também a indicação de doses de reforço e, em alguns casos, de doses adicionais. Para a Organização Mundial da Saúde (OMS) considera-se (WHO, 2021):

- **Dose de Reforço (booster)** – aquela dose administrada à população vacinada que completou o esquema primário. Adequada quando, com o tempo, a imunidade e proteção clínica reduz ao longo do tempo, abaixo de taxas consideradas aceitáveis. O objetivo da dose de reforço é restaurar a eficácia da vacina já considerada insuficiente.

- **Dose Adicional** – são aquelas necessárias como parte da série primária (estendida) para populações-alvo específicas (por exemplo: pacientes imunocomprometidos e idosos) onde a resposta imune após a série primária é considerada insuficiente. O objetivo desta é otimizar ou aumentar a resposta, de forma a alcançar um nível aceitável de eficácia contra a doença.

ESTUDOS E INFORMAÇÕES ACERCA DA VACINA CONTRA A COVID-19

De acordo com a 12ª edição do Plano Nacional de Operacionalização da Vacinação contra a COVID-19, publicado em 01/02/2022, o esquema vacinal primário das vacinas em uso no Brasil contra o SARS-CoV-2 está assim definido (BRASIL, 2022):

- Vacina Sinovac / Instituto Butantan – 2 doses de 0,5 mL, intervalo entre doses de 4 semanas;
- Vacina AstraZeneca / Fiocruz – 2 doses de 0,5 mL, intervalo entre doses de 4 a 8 semanas;
- Vacina Pfizer / Wyeth para adultos (12 anos e mais) – 2 doses de 0,3 mL, intervalo entre doses de 3 a 12 semanas;
- Vacina Pfizer / Wyeth infantil (crianças entre 5 anos e 11 anos e 11 meses) – 2 doses de 0,2 mL, intervalo entre doses de 8 semanas;
- Vacina Janssen – dose única de 0,5 mL.
- População imunocomprometida – a partir de 23/01/2022, o esquema primário de vacinação dos indivíduos imunocomprometidos será composto por três doses das vacinas COVID (Pfizer, AstraZeneca ou Coronavac). O esquema recomendado será D1+ D2 + D3 com 8 semanas de intervalos entre as doses. O intervalo mínimo aceito entre as doses será de 4 semanas.

Em estudo liderado por pesquisadores da Fiocruz, publicado em formato de preprint, os autores verificaram que as quatro vacinas em uso no Brasil apresentam efetividade de 39% a 65% para prevenir as formas sintomáticas da doença. No caso das três vacinas com esquema de duas doses (Coronavac, AstraZeneca e Pfizer), a segunda dose fornece uma efetividade significativamente maior quando comparada com a primeira. A média de proteção contra hospitalização ou morte excede 80% 14 dias após o esquema vacinal completo – em comparação com pessoas infectadas e não vacinadas (CERQUEIRA-SILVA et al., 2021).

Na pesquisa desenvolvida em Israel por Barda e colaboradores (2021), a eficácia da vacina avaliada pelo menos 7 dias após o recebimento da terceira dose, em comparação com o recebimento de apenas duas doses há pelo menos 5 meses, foi estimada em 93% (231 eventos para duas doses versus 29 eventos para três doses; IC 95% 88– 97) para internação hospitalar; 92% (157 vs 17 eventos; 82–97) para doença grave e 81% (44 vs sete eventos; 59–97) para morte relacionada ao COVID-19 (figura 02). De acordo com os autores, suas descobertas sugerem que uma terceira dose da vacina de mRNA BNT162b2 é eficaz na proteção de indivíduos contra desfechos graves relacionados ao COVID-19, em comparação com o recebimento de apenas duas doses há pelo menos 5 meses (BARDA et al., 2021).

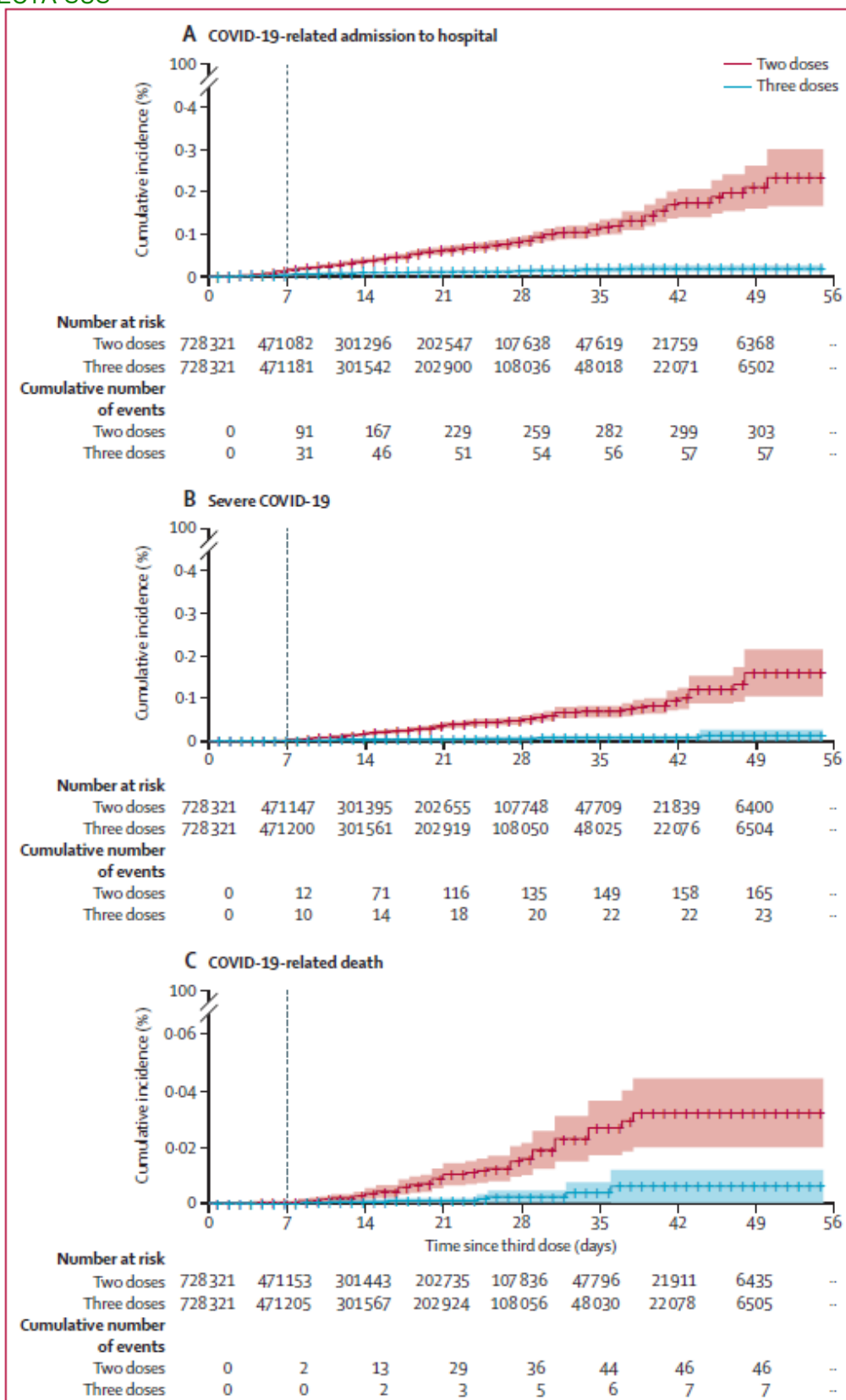


Figura 2 – Curvas de incidência cumulativa comparando admissão hospitalar relacionada à COVID-19 (A), doença grave (B) e morte (C) entre indivíduos que receberam duas versus três doses da vacina BNT162b2 mRNA COVID-19. A linha vertical tracejada indica o dia 7, no qual começa o principal período de análise (BARDA et al., 2021).

Em uma análise de caso-controle que incluiu 70.155 testes realizados em adultos sintomáticos nos Estados Unidos em dezembro de 2021, Accorsi e colaboradores (2022) sugerem que o recebimento de três doses de vacina de mRNA (Pfizer ou Moderna) foi associado à proteção contra as variantes Ômicron e Delta, em comparação aos indivíduos não vacinados e a aqueles que receberam duas doses, embora os dados sugerirem menor proteção contra a Ômicron do que para a Delta.

No trabalho publicado por Thompson e colaboradores (2022), os pesquisadores constataram que durante o período de predominância de Delta nos locais de estudo nos Estados Unidos (entre agosto a meados de dezembro de 2021), a eficácia da vacina (EV) contra atendimentos em departamentos de emergência (DE) e clínicas de atendimento de urgência (AU) associados à COVID-19 confirmados em laboratório foi de 86% 14-179 dias após a dose 2, 76% \geq 180 dias após a dose 2 e 94% \geq 14 dias após a dose 3. As estimativas de EV para os mesmos intervalos após a vacinação durante a predominância da variante Ômicron foram 52%, 38% e 82%, respectivamente. Durante o período de predominância da variante Delta, a VE contra hospitalizações associadas ao COVID-19 confirmadas laboratorialmente foi de 90% 14-179 dias após a dose 2, 81% \geq 180 dias após a dose 2 e 94% \geq 14 dias após a dose 3. Durante a predominância da variante Omicron, as estimativas de EV para os mesmos intervalos após a vacinação foram 81%, 57% e 90%, respectivamente. As estimativas mais altas de EV contra DE e AU associados ao COVID-19 ou hospitalizações durante os períodos predominantemente Delta e Ômicron foram entre os adultos que receberam a terceira dose da vacina mRNA.

Segundo os pesquisadores, todas as pessoas não vacinadas devem ser vacinadas o mais rápido possível. Todos os adultos que receberam vacinas de mRNA durante sua série primária de vacinação contra COVID-19 devem receber uma terceira dose quando elegíveis, e as pessoas elegíveis devem manter-se em dia com as vacinas COVID-19 (THOMPSON et al., 2022).

Em uma revisão sistemática e meta-análise em que foram analisados 58 estudos, sendo 32 sobre a eficácia e 26 a respeito da segurança da vacina, os autores verificaram que uma única dose de vacina foi 41% (IC 95%: 28-54%) eficaz na prevenção de infecções por SARS-CoV-2, 52% (31-73%) para COVID-19 sintomática, 66% (50-81%) para internação, 45% (42-49%) para internações em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) e 53% (15-91%) para óbito relacionado à COVID-19; e duas doses foram 85% (81-89%) eficazes na prevenção de infecções por SARS-CoV-2, 97% (97-98%) para COVID-19 sintomático, 93% (89-96%) para hospitalização, 96% (93-98%) para internações na UTI e 95% (92-98%) efetivo para óbito relacionado à COVID-19, respectivamente (LIU et al., 2021).

Além disso, também constataram que a taxa de incidência global combinada foi de 1,5% (1,4-1,6%) para eventos adversos, 0,4 (0,2-0,5) por 10.000 para eventos adversos graves e 0,1 (0,1-0,2) por 10.000 para morte após a vacinação. Segundo os pesquisadores, as vacinas têm segurança tranquilizadora e podem reduzir efetivamente os óbitos, casos graves, casos sintomáticos e infecções em decorrência do SARS-CoV-2 em todo o mundo (LIU et al., 2021).

Em outra meta-análise realizada por Zheng e colaboradores (2022), em que foram incluídos 51 trabalhos na análise, foi constatado que em populações totalmente vacinadas, a eficácia da vacina (EV) contra infecção pelo SARS-CoV-2, hospitalização relacionada à COVID-19, admissão na unidade de terapia intensiva e óbito foi de 89,1% (IC 95% 85,6– 92,6%), 97,2% (IC 95% 96,1–98,3%), 97,4% (IC 95% 96,0–98,8%) e 99,0% (IC 95% 98,5–99,6%), respectivamente. A EV contra infecção na população geral com idade ≥ 16 anos, idosos e profissionais de saúde foi de 86,1% (IC 95% 77,8–94,4%), 83,8% (IC 95% 77,1–90,6%) e 95,3% (95% CI 92,0–98,6%), respectivamente. Para aqueles totalmente vacinados contra a infecção, a eficácia observada da vacina Pfizer-BioNTech foi de 91,2% e da vacina Moderna foi de 98,1%, enquanto a eficácia da vacina CoronaVac foi de 65,7%. De posse destes dados, os autores concluíram que as vacinas contra a COVID-19 são altamente protetoras no mundo real (ZHENG et al., 2022).

Ao apresentar as taxas de casos e óbitos de COVID-19 por status de vacinação, o CDC (2022) faz as seguintes considerações:

- As pessoas que não foram vacinadas tiveram um risco maior de testar positivo para COVID-19 e um risco maior de morrer de COVID-19 do que as pessoas que foram totalmente vacinadas;
- Pessoas não vacinadas em todas as faixas etárias apresentaram taxas mais altas de casos e mortalidade do que pessoas totalmente vacinadas nas mesmas faixas etárias;
- As taxas de casos e mortalidade para pessoas totalmente vacinadas com qualquer um dos três tipos de vacina (Moderna, Pfizer-BioNTech, Johnson & Johnson's Janssen) foram muito menores do que para pessoas não vacinadas;
- As pessoas que foram totalmente vacinadas com uma dose adicional ou de reforço tiveram taxas de casos mais baixas em comparação com aquelas sem uma dose adicional ou de reforço. Ambos os grupos tiveram um risco muito menor de testar positivo para COVID-19 e um risco menor de morrer de COVID-19 em comparação com pessoas que não foram vacinadas (figuras 3 e 4);
- Pessoas com 65 anos ou mais tiveram um benefício geral maior ao receber uma dose adicional ou de reforço, em comparação com grupos etários mais jovens.

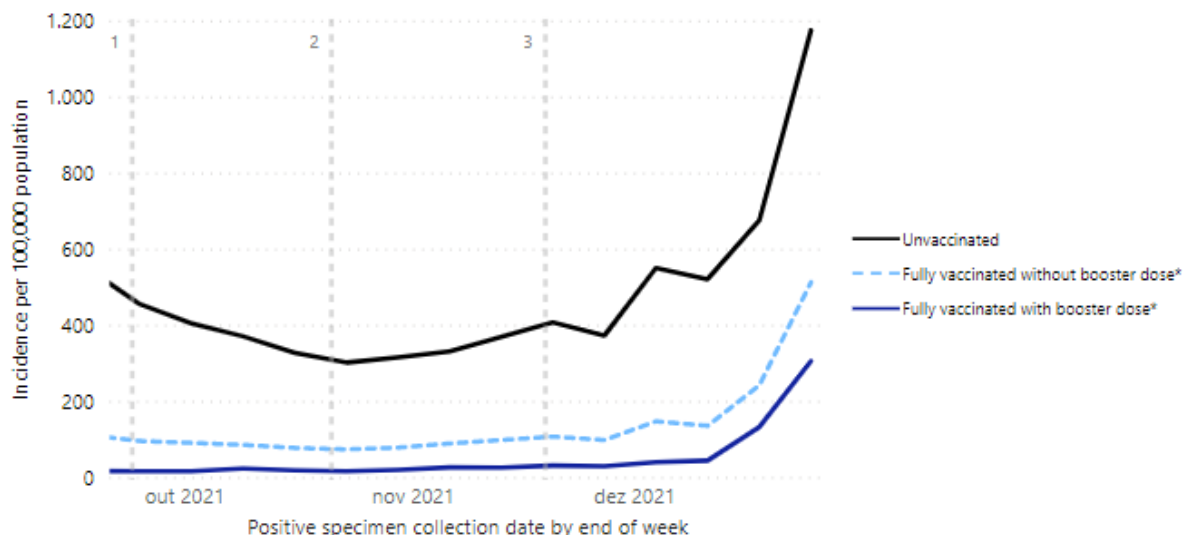


Figura 3 – Taxas de casos de COVID-19 por status de vacinação e dose de reforço no período de 19 de setembro a 25 de dezembro de 2021 CDC (2022).

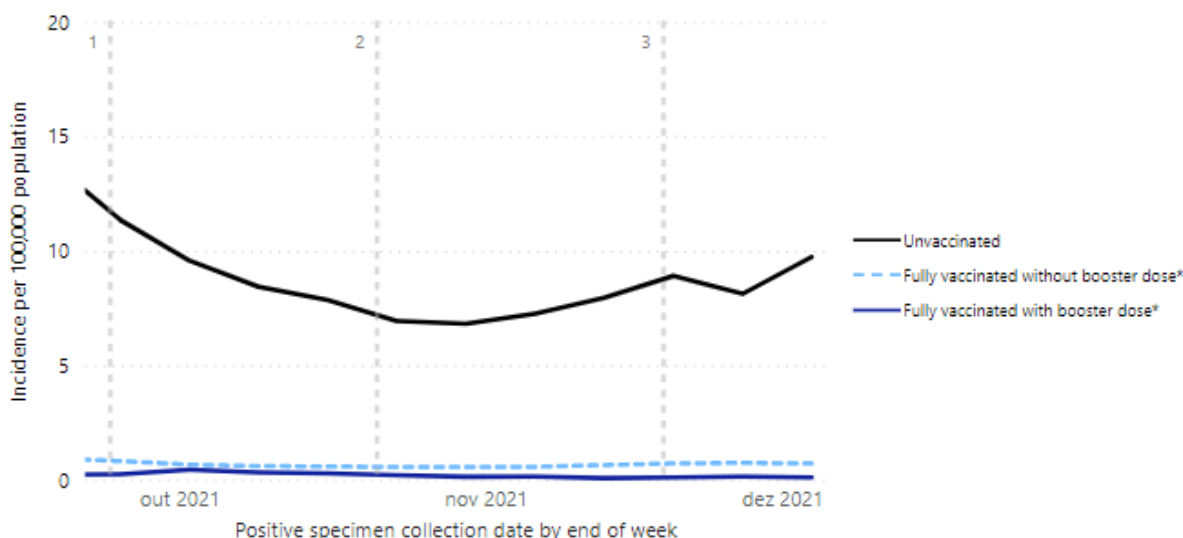


Figura 4 – Taxas de óbitos por COVID-19 por status de vacinação e dose de reforço no período de 19 de setembro a 04 de dezembro de 2021 CDC (2022).

Considerando a especificidade de cada imunizante literatura científica é homogênea em apontar a necessidade do cumprimento do esquema vacinal primário prescrito para maximizar a proteção contra o patógeno para qual é destinado.

REFERÊNCIAS

ACCORSI, E. K. et al. Association between 3 doses of mRNA COVID-19 vaccine and symptomatic infection caused by the SARS-CoV-2 Omicron and Delta Variants. JAMA. 2021. Acesso em 15/02/2022.

BARDA, N. et al. Effectiveness of a third dose of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine for preventing severe outcomes in Israel: an observational study. Lancet. 2021. Acesso em 15/02/2022.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Nota Técnica nº 43/2021-SECOVID/GAB/SECOVID/MS. 2021. Acesso em 16/02/2022.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Plano Nacional de Operacionalização da Vacinação contra a COVID-19 12ª edição. 2022. Acesso em 16/02/2022.

CERQUEIRA-SILVA, T. et al. Effectiveness of CoronaVac, ChAdOx1, BNT162b2 and Ad26.COV2.S among individuals with prior SARS-CoV-2 infection in Brazil. Medrxiv. 2021. Acesso em 16/02/2022.

CDC – CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Vaccine testing and the approval process. 2014. Acesso em 15/02/2022.

CDC – CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. The journey of your child's vaccine. 2018. Acesso em 15/02/2022.

CDC – CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Rates of COVID-19 Cases and Deaths by Vaccination Status. 2022. Acesso em 15/02/2022

CCPP – THE COLLEGE OF PHYSICIANS OF PHILADELPHIA. Vaccine development, testing, and regulation. 2018. Acesso em 15/02/2022.

ECDC – EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL. How vaccines work. 2021. Acesso em 15/02/2022.

FDA – FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. Vaccine development – 101. 2020. Acesso em 14/02/2022.

GRUBER, M. F. et al. 79 – Regulation and Testing of Vaccines. Plotkin's Vaccines (Seventh Edition) pages 1547-1565 e2. 2018. Acesso em 16/02/2022.

HAN, S. Clinical vaccine development. Clin Exp Vaccine Res. 2015. Acesso em 16/02/2022.

INSTITUTO BUTANTAN. Uma, duas ou três doses? Todo ano, a cada dez anos, uma vez na vida? Entenda por que cada vacina tem um esquema vacinal diferente. Acesso em 16/02/2022.

LIU, Q. et al. Effectiveness and safety of SARS-CoV-2 vaccine in real-world studies: a systematic review and meta-analysis. Infect Dis Poverty. 2021. Acesso em 15/02/2022.

PINHEIRO, C. Os números não mentem: entenda a matemática das vacinas. Veja Saúde. 2021. Acesso em 16/02/2022.

THOMPSON, M. G. et al. Effectiveness of a third dose of mRNA Vaccines against COVID-19 Associated Emergency Department and Urgent Care encounters and hospitalizations among adults during periods of Delta and Omicron variant predominance. Vision Network. 2022. Acesso em 15/02/2022.

WHO – WORLD HEALTH ORGANIZATION. Interim statement on booster doses for COVID-19 vaccination. 2021. Acesso em 16/02/2022.

ZHENG, C. et al. Real-world effectiveness of COVID-19 vaccines: a literature review and meta-analysis. Int J Infect Dis. 2022. Acesso em 15/02/2022.