

Evidências científicas atualizadas sobre as vacinas para prevenção do SARS-COV-2

Updated scientific evidence on vaccines for SARS-COV-2 prevention

DOI:10.34119/bjhrv5n3-155

Recebimento dos originais: 14/02/2022

Aceitação para publicação: 28/03/2022

Evelyn de Kenya Lins Prates

Acadêmica do curso de Medicina do Centro Universitário UNIFAMINAS-Muriaé
Endereço: Rua Dr. Clóvis de Aquino, 210, apto 301. Coronel Izalino. Muriaé. Minas Gerais
Brasil
E-mail: evelynprates@gmail.com

Fernanda Amparo Ribeiro

Acadêmica do curso de Medicina da Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais
(PUC-MG)
Endereço: Av. Contorno 1298, apto 902. Floresta. Belo Horizonte. Minas Gerais. Brasil
E-mail: fernandaamparo@gmail.com

Edmar Araújo de Lima Filho

Acadêmico do curso de Medicina do Centro Universitário UNIFAMINAS-Muriaé. Rua
Endereço: Rua Dr. Clóvis de Aquino, 210, apto 301. Coronel Izalino. Muriaé. Minas
Gerais. Brasil
E-mail: edmaralfilho@hotmail.com

Camila Damiani de Matos

Acadêmica do curso de Medicina do Centro Universitário UNIFAMINAS-Muriaé
Endereço: Rua Rio Branco, 100, apto 201. Praia da Costa. Vila Velha. Espírito Santo. Brasil
E-mail: camidami95@gmail.com

Clara Bucater Veado

Acadêmica do curso de Medicina da Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais
(PUC-MG)
Endereço: Rua Contraia 1278, apto 501. Grajaú. Belo Horizonte. Minas Gerais. Brasil
E-mail: lalabucater@hotmail.com

Welsher Braga Ribeiro Chaves

Acadêmico do curso de Medicina do Centro Universitário Presidente Tancredo de Almeida
Neves (UNIPTAN)
Endereço :Rua Miguel Davi, 1118. Novo Horizonte. Marabá. Pará. Brasil
E-mail: welsher_braga@hotmail.com

Velton Braga Ribeiro Chaves

Acadêmico do curso de Medicina da Faculdade de Medicina de Marabá (Facimpa afya)
Endereço: Rua Miguel Davi, 1118. Novo Horizonte. Marabá. Pará. Brasil
E-mail: veltonbraga123@gmail.com

Pedro Henrique Sulz Marx

Acadêmico do curso de Medicina do Centro Universitário Presidente Tancredo de Almeida
Neves (UNIPTAN)

Endereço: Praça Dom Cristiano 290, apto 103. Divinópolis. Residence Village Cathedral
CEP: 35500004

E-mail: Peeusulz@outlook.com

Fernanda Ramos Rangel

Médica, formada pela Faculdade de Minas (FAMINAS-BH)

Endereço: Rua Espanha, 765, apto 113. Inga. Betim. Minas Gerais. Brasil. CEP: 32604478

E-mail: fernandaramosrangel@gmail.com

RESUMO

Os diversos laboratórios estão desenvolvendo vacinas para prevenção da infecção pelo SARS-CoV-2, conhecido como COVID-19. O desenvolvimento de vacinas progride por meio de avaliação pré-clínica e três estágios clínicos distintos, ensaios de fase I que são elaborados para testar a segurança da vacina, embora a imunogenicidade também seja medida, ensaios de fase II que expandem o perfil de segurança e a avaliação da resposta imune em um número maior de participantes e ensaios de fase III que são elaborados para determinar a eficácia na prevenção de um desfecho predefinido, geralmente doença confirmada por laboratório. Os estudos em animais para as vacinas de SARS-CoV-1 e MERS-CoV levantaram preocupações quanto ao aumento da doença com a vacinação, após o desafio com o vírus de tipo selvagem, alguns animais previamente vacinados desenvolveram anticorpos não neutralizantes e respostas de células Th2 que foram associadas à inflamação pulmonar eosinofílica. No entanto, parâmetros imunológicos específicos foram propostos para estudos em animais e humanos para reduzir o risco de aumento da doença com vacinas COVID-19.

Palavras-chave: vacinas, coronavírus, prevenção primária.

ABSTRACT

Various laboratories are developing vaccines to prevent infection with SARS-CoV-2, known as the new COVID-19. Vaccine development progresses through preclinical evaluation and three distinct clinical stages, phase I trials that are designed to test the vaccine's safety, although immunogenicity is also measured, phase II trials that expand the safety profile, and the assessment of the immune response in a larger number of participants and phase III trials that are designed to determine efficacy in preventing a predefined outcome, usually laboratory-confirmed disease. Animal studies of SARS-CoV-1 and MERS-CoV vaccines raised concerns about the increase in disease with vaccination, after challenge with wild-type virus, some previously vaccinated animals developed non-neutralizing antibodies and Th2 cell responses that were associated with eosinophilic pulmonary inflammation. However, specific immunological parameters have been proposed for studies in animals and humans to reduce the risk of increased disease with COVID-19 vaccines.

Keywords: vaccines, coronavirus, primary prevention.

1 INTRODUÇÃO

No final de 2019, um novo coronavírus agora conhecido como síndrome respiratória aguda grave coronavírus 2 (SARS-CoV-2) foi identificado como a causa de um grupo de casos

de pneumonia em Wuhan, uma cidade na província de Hubei da China. Ele se espalhou rapidamente, resultando em uma pandemia global. Em fevereiro de 2020, a Organização Mundial da Saúde chamou a doença de COVID-19, que significa doença do coronavírus 2019¹.

As vacinas para prevenir a infecção por SARS-CoV-2 são consideradas a abordagem mais promissora para conter a pandemia, no final de 2020, várias vacinas estavam disponíveis para uso em diferentes partes do mundo, mais de 40 vacinas candidatas estavam em testes em humanos e mais de 150 em testes pré-clínicos.

O presente estudo tem como objetivo informar sobre as vacinas para COVID-19, a fim de possibilitar conhecimento a cerca da prevenção da doença através do método de vacinação.

2 MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo consiste em um artigo de revisão sistemática de literatura com meta-análise, realizado de forma descritiva. Para a análise e seleção dos artigos a serem incluídos na revisão, os títulos dos artigos foram inicialmente avaliados com base na estratégia de busca de bases de dados eletrônicos, com uma avaliação subsequente dos resumos de estudos que contemplaram o assunto. Os artigos considerados pertinentes foram lidos na íntegra, a fim de excluir os artigos fora do tópico ou com algum design fora dos critérios estabelecidos de inclusão. Após a escolha dos artigos, as seguintes informações foram extraídas de cada artigo: autor, ano de publicação, número de pacientes submetidos à pesquisa, tempo de seguimento, metodologia aplicada e resultados. Os resultados dos estudos foram analisados de forma descritiva. Como critérios de exclusão, os artigos que abordavam sobre estudos experimentais e em teste *in vitro* foram excluídos, artigos como Narrativa, Editorial, Carta ao Editor, Comunicação preliminar ou relato de caso foram excluídos, artigos fora do período de publicação estabelecido e publicações na língua que não inglesa também não foram selecionados. Para realização desse artigo foi realizada uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados PubMed, Cochrane e Uptodate, na qual foram utilizadas diversas combinações de termos relacionados ao tema, incluindo derivações que foram conectados pelo descritor booleano AND, utilizando os seguintes descritores pesquisados nos Descritores em Ciências da Saúde (DeSC): Vaccines; Coronavirus; Primary Prevention. Considerando os critérios de inclusão da pesquisa, foram analisados 23 artigos, sendo estes limitados a publicação entre os anos de 1994 a 2022, publicados originalmente na língua inglesa, os artigos inclusos poderiam ser ensaios clínicos, estudos de coorte, coortes históricas e estudos de caso controle. Esses artigos foram selecionados por analisarem sobre as vacinas para prevenção do SARS-COV-2.

3 DESENVOLVIMENTO

O desenvolvimento de vacinas progride por meio de avaliação pré-clínica e três estágios clínicos distintos, ensaios de fase I que são elaborados para testar a segurança da vacina, embora a imunogenicidade também seja medida, estudos de variação de dose também são frequentemente incluídos, ensaios de fase II que expandem o perfil de segurança e a avaliação da resposta imune em um número maior de participantes e ensaios de fase III - são elaborados para determinar a eficácia na prevenção de um desfecho predefinido, geralmente doença confirmada por laboratório. A eficácia da vacina em porcentagem é a redução na incidência da doença entre aqueles que receberam a vacina versus aqueles que receberam o produto de controle e é calculada com a seguinte fórmula: $((\text{taxa de ataque nos não vacinados} - \text{taxa de ataque nos vacinados}) / \text{taxa de ataque nos não vacinados}) \times 100$. O desenvolvimento da vacina COVID-19 acelerou a um ritmo sem precedentes, com cada etapa ocorrendo ao longo de vários meses. Além disso, na iniciativa da vacina COVID-19, os estudos de fase I e II e de fase II e III foram frequentemente combinados com uma transição contínua de uma fase para a seguinte. No entanto, os critérios de segurança permanecem rigorosos; comitês de monitoramento e segurança de dados compostos por especialistas em vacinas independentes e patrocinadores do estudo avaliam os eventos adversos que são relatados em cada fase do estudo clínico e aprovam o avanço para a próxima fase¹.

O principal alvo antigênico para as vacinas SARS-CoV-1 e MERS era a proteína de grande pico de superfície, uma proteína análoga que também está presente no SARS-CoV-2, ela se liga ao receptor da enzima conversora de angiotensina 2 nas células hospedeiras e induz a fusão da membrana. Com base em dados de estudos de vacina SARS-CoV-1 e MERS-CoV, bem como observações de que os anticorpos que se ligam ao domínio de ligação ao receptor da proteína spike SARS-CoV-2 podem prevenir a ligação à célula hospedeira e neutralizar o vírus, a proteína spike tornou-se o alvo antigênico predominante para o desenvolvimento da vacina COVID-19².

Estudos em animais de vacinas para SARS-CoV-1 e MERS-CoV levantaram preocupações quanto ao aumento da doença com vacinação, após o desafio com o vírus de tipo selvagem, alguns animais previamente vacinados desenvolveram anticorpos não neutralizantes e respostas de células Th2 que foram associadas à inflamação pulmonar eosinofílica. Nenhuma doença aumentada foi observada em qualquer estudo em humanos. No entanto, parâmetros imunológicos específicos foram propostos para estudos em animais e humanos para reduzir o risco de aumento da doença com vacinas COVID-19³. Estes incluem critérios para anticorpos neutralizantes e respostas imunes celulares polarizadas Th1.

Várias observações apoiam o conceito de que a vacinação tem o potencial de prevenir a infecção por SARS-CoV-2. Em estudos com primatas não humanos, a infecção experimental com o vírus SARS-CoV-2 de tipo selvagem protegeu contra reinfecção subsequente, indicando que a infecção pode resultar em imunidade protetora⁴. A vacinação de primatas também protegeu contra o desafio viral, desenvolvimento de anticorpos neutralizantes funcionais correlacionados com proteção. Estudos epidemiológicos em humanos também sugeriram que anticorpos neutralizantes estão associados à proteção contra infecções. Assim, vacinas que induzem uma resposta neutralizante de suficiente devem ser capazes de oferecer proteção contra COVID-19^{2,3,4}.

As vacinas COVID-19 estão sendo desenvolvidas usando várias plataformas diferentes, algumas delas são abordagens tradicionais, como vírus inativados ou vírus vivos atenuados, que têm sido usados para vacinas inativadas contra influenza e vacina contra sarampo, respectivamente. Outras abordagens empregam plataformas mais novas, como proteínas recombinantes (usadas para vacinas de papilomavírus humano) e vetores (usados para vacinas de Ebola). Algumas plataformas, como vacinas de RNA e DNA, nunca foram empregadas em uma vacina licenciada^{1,4}.

As vacinas inativadas são produzidas pelo crescimento do SARS-CoV-2 em cultura de células e, em seguida, pela inativação química do vírus. O vírus inativado é frequentemente combinado com o lúmen ou outro adjuvante na vacina para estimular uma resposta imune. As vacinas inativadas são normalmente administradas por via intramuscular. Eles exigem uma instalação de nível 3 de biossegurança para a produção. As respostas imunes a uma vacina inativada contra SARS-CoV-2 teriam como alvo não apenas a proteína spike, mas também outros componentes do vírus⁴.

As vacinas vivas atenuadas são produzidas pelo desenvolvimento de versões geneticamente enfraquecidas do vírus do tipo selvagem, esses vírus enfraquecidos se replicam no receptor para gerar uma resposta imune, mas não causam doenças. A atenuação pode ser alcançada modificando o vírus geneticamente ou cultivando-o em condições adversas de modo que a virulência seja perdida, mas a imunogenicidade seja mantida. Outra vantagem das vacinas vivas é que podem ser administradas por via intranasal, como ocorre com a vacina viva atenuada contra influenza, que pode induzir respostas imunes da mucosa no local de entrada do vírus no trato respiratório superior. No entanto, as preocupações de segurança com vacinas vivas atenuadas incluem reversão ou recombinação com o vírus do tipo selvagem. Várias vacinas vivas atenuadas para COVID-19 estão em desenvolvimento pré-clínico, mas nenhuma chegou a testes em humanos⁵.

As vacinas de proteína recombinante são compostas de proteínas virais que foram expressas em um de vários sistemas, incluindo células de insetos e mamíferos, células de leveduras e de plantas, essas vacinas são normalmente administradas por via intramuscular. Eles não requerem a replicação do vírus vivo, o que facilita a produção, embora os rendimentos da produção dependam da capacidade de expressar a proteína spike, que é variável. As vacinas de COVID-19 recombinantes em desenvolvimento incluem vacinas de proteína de pico recombinante, vacinas de domínio de ligação a receptor recombinante e vacinas de partículas semelhantes a vírus (VLP)⁵.

As vacinas de vetor incompetentes para replicação usam um vetor de vírus diferente que foi projetado para não se replicar in vivo e para expressar a proteína viral que é o alvo imune pretendido. Muitos candidatos a vacina de vetor incompetente para replicação usam vetores de adenovírus, mas outros vetores incluem vaccinia Ankara modificada (MVA), vírus parainfluenza humano, vírus influenza, vírus adeno-associado (AAV) e vírus Sendai. Uma desvantagem das vacinas vetoriais é que a imunidade pré-existente ao vetor pode atenuar a imunogenicidade da vacina. Isso pode ser evitado usando vetores virais que são incomuns em humanos, vetores derivados de vírus animais, como um adenovírus de chimpanzé, ou vetores que não induzem autoimunidade, como AAV. A maioria das vacinas de vetores incompetentes para replicação de SARS-CoV-2 em desenvolvimento são administradas por via intramuscular e são projetadas para expressar a proteína de pico, com uma resposta imune do hospedeiro resultante a essa proteína. Vários estão em ensaios clínicos de fase tardia^{4,5}.

Os vetores competentes para replicação são derivados de cepas de vírus atenuadas ou vacinais. O uso de vetores competentes para replicação muitas vezes resulta em uma resposta imune mais robusta do que com vetores incompetentes para replicação, uma vez que eles se replicam dentro do indivíduo vacinado e desencadeiam uma resposta imune inata. Entre as vacinas candidatas COVID-19, os vetores competentes para replicação foram projetados para expressar a proteína spike em vetores de cepas de vacina contra sarampo, vetores baseados no vírus da influenza, vírus da estomatite vesicular (VSV)⁵ e vírus da doença de Newcastle (NDV). Os vetores baseados em NDV se propagam para altos títulos em ovos e podem ser produzidos usando o pipeline global de produção de vacina contra influenza; também podem ser administrados por via intranasal para estimular a imunidade da mucosa no local de entrada do vírus. Várias vacinas de vetores competentes para replicação estão em testes clínicos de fase inicial. Os vetores de vírus inativados são projetados para expressar a proteína alvo, mas foram inativados e são, portanto, mais seguros, uma vez que não podem se replicar, mesmo no hospedeiro imunocomprometido. As vacinas de vetor de vírus inativado COVID-19 que

apresentam pico de proteína na superfície ainda estão no estágio pré-clínico de desenvolvimento.

As vacinas de DNA consistem em DNA de plasmídeo que contém promotores de expressão em mamíferos e o gene alvo, de forma que a proteína alvo seja expressa no receptor da vacina. Grandes quantidades de DNA de plasmídeo estável podem ser geradas em *Escherichia coli*, o que é uma grande vantagem de produção. No entanto, as vacinas de DNA costumam ser de baixa imunogenicidade e precisam de dispositivos de aplicação especiais, como eletroporadores, que limitam seu uso. Além disso, as vacinas de DNA devem chegar ao núcleo para serem transcritas em RNA mensageiro (mRNA) para que as proteínas possam ser geradas para estimular uma resposta imune. As vacinas de DNA SARS-CoV-2 em desenvolvimento contêm o gene da proteína spike como alvo⁶.

As vacinas de RNA foram as primeiras vacinas para o SARS-CoV-2 a serem produzidas e representam uma abordagem de vacina inteiramente nova. Uma vez administrado, o RNA é traduzido na proteína alvo, que se destina a induzir uma resposta imune. O mRNA permanece no citoplasma da célula e não entra no núcleo. As vacinas de mRNA não interagem ou se integram ao DNA do receptor. Essas vacinas são produzidas totalmente *in vitro*, o que facilita a produção. No entanto, como a tecnologia é nova, a capacidade de produzir grandes quantidades de vacinas de RNA não foi testada anteriormente, e algumas das vacinas devem ser mantidas em temperaturas muito baixas, complicando o armazenamento⁶. Algumas vacinas de RNA da SARS-CoV-2 já estão disponíveis.

Nos Estados Unidos, as vacinas de mRNA COVID-19 BNT162b2 (vacina Pfizer-BioNTech COVID-19) e mRNA-1273 (vacina Moderna COVID-19) e a vacina de vetor adenoviral Ad26.COV2.S (Janssen COVID 19 vacina, também conhecida como vacina Johnson & Johnson) receberam autorização de uso de emergência (EUA) para a prevenção de COVID-19⁷. A escolha entre essas vacinas COVID-19 é baseada na disponibilidade, eles não foram comparados diretamente, portanto a eficácia comparativa é desconhecida. No entanto, todos são altamente eficazes e reduzem substancialmente o risco de COVID-19, especialmente doença grave. As diferenças nas magnitudes do efeito relatadas nos ensaios de eficácia podem estar relacionadas a outros fatores além da efetividade, incluindo diferenças nas populações e locais dos ensaios, tempo dos ensaios durante a pandemia e desenho do estudo. As diferenças nas faixas etárias incluídas nas indicações refletem as diferentes faixas etárias incluídas nos ensaios de eficácia. Os indivíduos com contra-indicação para uma vacina de uma classe, como uma vacina de mRNA, não devem receber outras vacinas dessa classe, mas podem receber uma vacina da outra classe com precauções.

Para as vacinas de mRNA, que são administradas em séries de duas doses, a segunda dose deve ser administrada o mais próximo possível do intervalo recomendado, mas não antes do recomendado. Se necessário, a segunda dose pode ser programada para até seis semanas (42 dias) após a primeira dose. Se a segunda dose não for administrada neste período, deve ser administrada assim que possível. O Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) dos Estados Unidos observa que a série não precisa ser repetida se a segunda dose for dada muito cedo ou mais de seis semanas após a primeira dose. A eficácia da administração de vacinas fora dos prazos recomendados é incerta, embora com algumas vacinas, o uso de intervalos mais longos tenha sido associado a respostas de anticorpos de títulos mais elevados.

Cada série de vacina deve ser concluída com a mesma vacina inicialmente usada⁸, não há dados que sustentem a eficácia e segurança do uso de uma das vacinas para a primeira dose e outra para a segunda. Se circunstâncias atenuantes resultarem na necessidade de completar a série com uma vacina diferente de mRNA, o CDC recomenda que a segunda dose seja administrada pelo menos 28 dias após a primeira. Se a vacina de mRNA que foi usada para a primeira dose estiver temporariamente indisponível no momento em que a segunda dose é devida, o CDC prefere atrasar a segunda dose para que o mesmo produto de vacina possa ser usado. Se dois produtos de vacina diferentes forem usados para completar a série, nenhuma dose adicional de qualquer vacina de mRNA é recomendada. Para os indivíduos que receberam a primeira dose de uma vacina de mRNA, mas não podem receber nenhuma vacina de mRNA para a segunda dose (por exemplo, devido a contra-indicações), Ad26.COV2.S pode ser dado, desde que não haja também uma contra-indicação para Ad26.COV2. O CDC sugere administrar Ad26.COV2.S pelo menos 28 dias após a dose da vacina de mRNA⁸. Esses indivíduos devem ser considerados como tendo recebido um regime de vacina AD26.COV2.S completo.

Embora não haja dados sobre segurança e eficácia quando as vacinas COVID-19 são co-administradas com outras vacinas, o CDC declarou que as vacinas COVID-19 podem ser administradas a qualquer momento em relação a outras vacinas não COVID-19 e, se necessário, podem ser administradas no mesmo dia que outras vacinas. Não se sabe se os efeitos colaterais locais e sistêmicos são mais frequentes ou mais intensos com a coadministração no mesmo dia, mas isso será monitorado. O Comitê Consultivo em Práticas de Imunização (ACIP) havia sugerido anteriormente que as vacinas não-COVID-19 não fossem administradas dentro de 14 dias da vacinação com COVID-19, mas a recomendação foi revisada devido a preocupações com atrasos na vacinação. A abordagem atualizada também foi influenciada pela experiência com outras vacinas, o que sugere que a co-administração não compromete a segurança ou a imunogenicidade. Alguns efeitos colaterais da vacinação se sobrepõem aos sintomas de

COVID-19. As reações sistêmicas que ocorrem no primeiro ou dois dias após a vacinação e remetem em um ou dois dias são consistentes com uma reação à vacina. No entanto, os sintomas respiratórios ou sistêmicos que ocorrem após os primeiros dias após a vacinação ou que duram vários dias podem ser indicativos de COVID-19 e justificar o teste.

Os indivíduos elegíveis com história de infecção por SARS-CoV-2 recebam uma vacina COVID-19; A triagem sorológica pré-vacinação para identificar infecção prévia não é recomendada⁸. Para a série de vacinas de duas doses (ou seja, com as vacinas de mRNA COVID-19), se a infecção por SARS-CoV-2 for diagnosticada após a primeira dose da vacina, a segunda dose ainda deve ser administrada. Os indivíduos com infecção recente por SARS-CoV-2 documentada (incluindo aqueles que são diagnosticados após a primeira dose da vacina) devem ter se recuperado da infecção aguda e atendido os critérios para a descontinuação das precauções de isolamento antes de receber a vacina (a dose inicial ou a segunda dose de uma série de duas doses). Também é razoável para esses indivíduos atrasar a recepção de qualquer vacina por alguns meses após a infecção para permitir que outros sejam vacinados mais cedo, visto que o risco de reinfeção parece extremamente baixo neste período. O CDC também sugere que os indivíduos que receberam anticorpos monoclonais ou plasma convalescente para COVID-19 devem atrasar a vacinação por pelo menos 90 dias a partir do momento do tratamento⁸. Este atraso também se aplica ao recebimento da segunda dose de vacina de uma série de duas doses se a terapia com COVID-19 baseada em anticorpos foi administrada após a dose inicial da vacina.

Embora a reinfeção pareça incomum em indivíduos que desenvolvem anticorpos detectáveis após a infecção por SARS-CoV-2, a verificação de infecção anterior pode ser duvidosa ou impraticável em alguns casos, e a duração da proteção contra infecção anterior é desconhecida. A vacinação parece aumentar ainda mais os níveis de anticorpos em pessoas com infecção anterior e pode melhorar a durabilidade e a amplitude da proteção. Vários pequenos estudos sugeriram que, após uma única dose de vacina de mRNA, os indivíduos com evidência de infecção prévia por SARS-CoV-2 apresentam respostas de anticorpos neutralizantes e de ligação substancialmente maiores em comparação com indivíduos virgens de SARS-CoV-2. Além disso, outro estudo sugeriu que em indivíduos com infecção anterior, uma única dose de vacina de mRNA aumenta os níveis de anticorpos neutralizantes, bem como as respostas mediadas por células contra outras variantes do SARS-CoV-2 (B.1.1.7 e B.1.351) comparáveis aos níveis alcançada em recipientes de duas doses que não haviam sido infectados anteriormente⁹.

Os destinatários da vacina devem ser avisados de que os efeitos colaterais são comuns e incluem reações locais e sistêmicas, incluindo dor no local da injeção, aumento dos linfonodos axilares ipsilaterais, febre, fadiga e cefaleia. Entre as vacinas de mRNA, o BNT162b2 pode estar associado a taxas ligeiramente mais baixas de reações locais e sistêmicas em comparação com o mRNA-1273. Embora analgésicos ou antipiréticos (por exemplo, antiinflamatórios não esteroidais [AINEs] ou paracetamol) possam ser tomados se essas reações se desenvolverem, o uso profilático de tais agentes antes do recebimento da vacina não é recomendado devido ao impacto incerto sobre a resposta imune do hospedeiro à vacinação^{8,9}. Embora alguns dados com outras vacinas sugerissem uma resposta de anticorpos mais baixa com acetaminofeno profilático, as respostas de anticorpos a essas vacinas permaneceram na faixa protetora. Por causa do risco de aumento dos linfonodos axilares após a vacinação, algumas sociedades de especialistas sugerem adiar a mamografia de rastreamento do câncer de mama por várias semanas após a vacinação, se ela não puder ser realizada antes. Outras complicações (incluindo eventos tromboembólicos venosos mais comuns sem trombocitopenia, como trombose venosa profunda ou embolia pulmonar, paralisia de Bell, zumbido) foram relatados em receptores de vacina, mas não foram identificados como eventos adversos associados à vacina com relação causal¹⁰.

As únicas contra-indicações para a vacinação COVID-19 são reações alérgicas às vacinas COVID-19 ou seus componentes. Especificamente, eles são^{8,9,10} reação alérgica grave (por exemplo, anafilaxia) a uma dose anterior da vacina COVID-19 ou a um componente da vacina e reação alérgica imediata de qualquer gravidade (incluindo urticária) que se desenvolve dentro de quatro horas de uma dose anterior da vacina COVID-19 ou alergia conhecida (diagnosticada) a um componente da vacina. As vacinas de mRNA, BNT162b2 (vacina Pfizer-BioNTech COVID-19) e mRNA-1273 (vacina Moderna COVID-19), cada uma contém polietilenoglicol e Ad26.COV2.S (vacina Janssen COVID-19, também conhecida como a vacina Johnson & Vacina Johnson) contém polissorbato. A reação alérgica ao polissorbato não é uma contra-indicação para vacinas de mRNA, mas é uma contra-indicação para Ad26.COV2.S¹⁰.

4 DISCUSSÃO

Várias vacinas estão se tornando disponíveis em diferentes países. Como exemplos, o BNT162b2 (vacina Pfizer-BioNTech COVID-19) foi autorizado para uso no Reino Unido (UK), União Europeia e Canadá; O mRNA-1273 (vacina Moderna COVID-19) e Ad26.COV2.S (vacina Janssen COVID-19, também conhecida como vacina Johnson &

Johnson) foram autorizados para uso na União Europeia; ChAdOx1 nCoV-19/AZD1222 (vacina da Universidade de Oxford/AstraZeneca COVID-19) foi autorizado para uso na União Europeia e em vários outros países, incluindo Reino Unido, Canadá e Índia; uma vacina diferente de vetor de adenovírus desenvolvida na Rússia e várias vacinas desenvolvidas na China estão disponíveis em vários países. Diferentes países também podem ter prioridades de alocação específicas para a distribuição dos suprimentos iniciais de vacina. Como exemplo, o Comitê Conjunto de Vacinação e Imunização do Reino Unido recomenda priorizar uma primeira dose de vacina para todos os indivíduos elegíveis antes de garantir uma segunda dose de vacina para os receptores¹¹. No entanto, ambas as vacinas de mRNA foram estudadas com esquemas de duas doses, e as estimativas de eficácia desses esquemas são difíceis, senão impossíveis, de extrapolar para um esquema de dose única. Os médicos devem consultar as diretrizes locais para recomendações de vacinas em suas localidades. Vários países interromperam o uso de ChAdOx1 nCoV-19/ AZD1222 para investigar relatos dispersos de eventos tromboembólicos; muitos desde então retomaram o uso, em alguns casos com restrições de idade.

Os primeiros ensaios clínicos com vacinas COVID-19 em humanos começaram em março de 2020, vários ensaios de fase III foram concluídos e vários outros estão quase concluídos. As vacinas candidatas selecionadas que concluíram, entraram ou estão prestes a entrar nos ensaios de fase III são descritas aqui; algumas dessas vacinas estão disponíveis para uso em diferentes países. Essas vacinas produziram respostas neutralizantes e celulares em primatas não humanos sem evidências de aumento da doença. Eles demonstraram imunogenicidade em ensaios em humanos de fase inicial, a maioria dos quais comparou os títulos de anticorpos de ligação ao receptor e anticorpos neutralizantes aos encontrados no soro de pacientes convalescendo de infecção anterior por SARS-CoV-2 (variando de infecção assintomática a infecção grave). É difícil comparar a imunogenicidade das diferentes vacinas candidatas com base nesses estudos, em parte devido à heterogeneidade dos ensaios empregados. Nenhum dos primeiros ensaios identificou grandes preocupações de segurança, mas todas as vacinas provocaram efeitos adversos sistêmicos (febre, calafrios, dor de cabeça, fadiga, mialgia, dores nas articulações) em uma proporção de participantes, alguns dos quais avaliaram os efeitos graves o suficiente para limitar a atividade diária. Embora os resultados dos ensaios de eficácia de fase III tenham sido relatados para vários candidatos à vacina COVID-19 e indiquem eficácia na prevenção do COVID-19 sintomático, muitas incertezas permanecem. Nenhuma das vacinas foi estudada entre si e, portanto, a eficácia comparativa é incerta. As diferenças nas magnitudes do efeito relatadas nos estudos de fase III podem estar

relacionadas a outros fatores além da eficácia, incluindo diferenças nas populações e locais dos estudos, no momento dos estudos durante a pandemia e no desenho do estudo^{9,10,11}.

BNT162b2 (vacina Pfizer-BioNTech COVID-19), esta vacina de mRNA é entregue em uma nanopartícula de lipídeo para expressar uma proteína de pico de comprimento total. É administrado por via intramuscular em duas doses com três semanas de intervalo. O BNT162b2 foi autorizado para uso em vários locais, incluindo os Estados Unidos, o Reino Unido (Reino Unido), a União Europeia e o Canadá. Em um estudo de fase I/II randomizado, controlado por placebo, observador cego de escalonamento de dose em adultos saudáveis de 18 a 85 anos de idade, as respostas de anticorpos neutralizantes e de ligação foram demonstradas que eram comparáveis às do plasma convalescente de pacientes assintomáticos ou infecção moderada por SARS-CoV-2. As respostas em participantes ≥ 65 anos de idade foram geralmente mais baixas do que em indivíduos mais jovens, mas ainda comparáveis aos títulos em plasma convalescente. Os títulos de anticorpos neutralizantes em receptores de 12 a 15 anos foram significativamente maiores do que aqueles induzidos em indivíduos de 16 a 25 anos. O plasma dos participantes do estudo vacinados com BNT162b2 parece manter a atividade neutralizante contra B.1.1.7, uma variante de preocupação identificada pela primeira vez no Reino Unido que se tornou a variante de circulação mais comum em muitos outros países, incluindo os Estados Unidos. Ele também neutraliza vírus contendo mutações de proteína spike encontradas em B.1.351, uma variante de preocupação que surgiu como a variante dominante na África do Sul, embora os títulos de neutralização sejam mais baixos (em um estudo, aproximadamente dois terços mais baixos) do que para outros em circulação cepas. Outro estudo não publicado sugeriu de forma semelhante que os títulos neutralizantes no soro dos recipientes da vacina eram mais baixos (cerca de três a quatro vezes mais baixos) para B.1.351 em comparação com o vírus do tipo selvagem, mas ainda eram maiores do que os títulos no plasma convalescente contra o vírus do tipo selvagem¹².

Os efeitos adversos locais e sistêmicos são relativamente comuns, principalmente após a segunda dose; a maioria é de gravidade leve ou moderada (ou seja, não evita as atividades diárias) e está limitada aos primeiros dois dias após a vacinação. Entre 1,6 milhão de vacinados (16 anos ou mais) nos Estados Unidos que responderam a pesquisas pós-vacinação, uma reação no local da injeção (principalmente dor, mas também vermelhidão, inchaço e prurido) foi relatada em aproximadamente 65% após cada dose; fadiga, dor de cabeça e mialgias foram relatadas em 29, 25 e 17% após a primeira dose e em 48, 40 e 37 por cento após a segunda, respectivamente. Após a segunda dose, febres, calafrios e dores nas articulações ocorreram em aproximadamente 20%. As reações foram relatadas com mais frequência no dia seguinte à

vacinação. Estas reações também foram comumente relatadas entre adolescentes de 12 a 15 anos após a segunda dose (fadiga, dor de cabeça, calafrios e mialgia em 66, 65, 42 e 32%, respectivamente). As reações locais e sistêmicas ocorrem com menos frequência entre receptores de 65 anos ou mais, mas ainda são relativamente comuns¹³.

A anafilaxia após a vacinação foi relatada em uma taxa aproximada de 5 eventos por um milhão de doses. Após as primeiras 10 milhões de doses de BNT162b2 administradas nos Estados Unidos, 50 episódios foram relatados aos Centros de Controle e Prevenção de Doenças dos Estados Unidos (CDC); isso reflete um risco menor do que o inicialmente estimado. Dos casos de anafilaxia, 80 por cento ocorreram em indivíduos com história de reações alérgicas e 90 por cento ocorreram em 30 minutos. Outras reações alérgicas relatadas incluíram prurido, erupção na pele, sensação de coceira na garganta e sintomas respiratórios leves. Casos raros de paralisia de Bell também foram observados no ensaio de fase III (quatro em vacinas e zero em receptores de placebo), entretanto, a taxa não excedeu as taxas básicas encontradas na população em geral (15 a 30 casos por 100.000 pessoas por ano), e o monitoramento pós-vacina não identificou uma associação entre a vacinação e a paralisia de Bell. Nenhum outro grande evento adverso associado à vacina foi identificado na vigilância pós-vacina. Em 12 de abril de 2021, não houve relatos nos Estados Unidos de trombose do seio venoso central com trombocitopenia após quase 98 milhões de doses de BNT162b2 administradas¹⁴.

mRNA-1273 (vacina Moderna COVID-19), esta vacina de RNA mensageiro (mRNA) foi uma das primeiras vacinas para o SARS-CoV-2 a ser produzida; foi desenvolvido e administrado a humanos dentro de dois meses da publicação da sequência genômica SARS-CoV-2. A vacina utiliza mRNA entregue em uma nanopartícula de lipídeo para expressar uma proteína de pico de comprimento total. É administrado por via intramuscular em duas doses com 28 dias de intervalo. O mRNA-1273 foi autorizado para uso nos Estados Unidos e na União Europeia. Um estudo aberto de fase I demonstrou respostas de anticorpos neutralizantes e de ligação comparáveis às observadas no plasma convalescente com vacinação em indivíduos saudáveis de 18 a 55 anos de idade. Respostas de células CD4 com um viés Th1 também foram detectadas. A vacinação em adultos com mais de 55 anos também provocou respostas imunológicas comparáveis às observadas nas populações mais jovens. As respostas de anticorpos de ligação e neutralização diminuíram ligeiramente ao longo de seis meses em participantes de todas as faixas etárias, mas os títulos de anticorpos permaneceram altos e a atividade neutralizante persistiu ao longo deste tempo. Com base em dados preliminares, o plasma de receptores de mRNA-1273 parece manter a atividade neutralizante contra B.1.1.7, uma variante de preocupação que foi identificada pela primeira vez no Reino Unido (e que se

tornou a variante mais comumente circulante em muitos outros países , incluindo os Estados Unidos) e B.1.429, uma variante de preocupação identificada pela primeira vez nos Estados Unidos; também neutraliza B.1.351, uma variante de preocupação que surgiu como a variante dominante na África do Sul, mas com títulos de até seis a nove vezes mais baixos do que com o vírus do tipo selvagem. O significado clínico desta diminuição nos níveis de anticorpos não é claro, embora pareça provável que a imunidade induzida pela vacina de mRNA-1273 ainda forneça alguma proteção contra a variante B.1.351^{13,14}.

Os efeitos adversos locais e sistêmicos são relativamente comuns, principalmente após a segunda dose; a maioria é de gravidade leve ou moderada (ou seja, não evita as atividades diárias ou requer analgésicos) e está limitada aos primeiros dois dias após a vacinação. Entre quase 2 milhões de vacinados nos Estados Unidos que responderam a pesquisas pós-vacinação, uma reação no local da injeção (principalmente dor, mas também vermelhidão, inchaço e prurido) foi relatada em 74 e 82% após cada dose; fadiga, dor de cabeça e mialgias foram relatados em 33, 27 e 21% após a primeira dose e em 60, 53 e 51% após a segunda, respectivamente. Após a segunda dose, febre e calafrios ocorreram em aproximadamente 40% e dores nas articulações em 32%. As reações foram relatadas com mais frequência no dia seguinte à vacinação. As reações locais e sistêmicas ocorreram com menos frequência entre receptores de 65 anos ou mais, mas ainda eram relativamente comuns¹⁴.

Ad26.COVS.2 (vacina Janssen/ Johnson & Johnson COVID-19) , esta vacina é baseada em um vetor de adenovírus 26 incompetente para replicação que expressa uma proteína de pico estabilizada. É administrado por via intramuscular em dose única, mas também está sendo avaliado como duas doses com 56 dias de intervalo. Ad26.COVS.2 foi autorizado para uso nos Estados Unidos. A administração de AD26.COVS.2 foi temporariamente interrompida nos Estados Unidos para investigar um raro efeito colateral de trombose com trombocitopenia, mas foi retomada assim que o risco foi avaliado como extremamente baixo; isso é discutido em detalhes em outro lugar. Ensaios de fase I e II duplo-cegos, controlados por placebo, que descreveram altas taxas de anticorpos neutralizantes e de ligação após uma única dose de vacina em indivíduos saudáveis de 18 a 85 anos de idade; essas respostas se sobrepuseram, mas foram ligeiramente mais baixas do que aquelas no plasma convalescente¹⁸. Uma segunda dose de vacina foi avaliada em um subconjunto de participantes e isso resultou em um aumento nos títulos neutralizantes. As respostas das células CD4 com um viés Th1 também foram detectadas após a primeira dose. Os vetores do adenovírus 26 são usados em uma vacina contra Ebola licenciada na Europa e em vacinas candidatas a RSV, HIV e Zika. A soroprevalência inicial para o adenovírus 26 é baixa na América do Norte e na Europa; é moderadamente alto na África

Subsaariana e no Sudeste Asiático, embora a maioria dos indivíduos soropositivos tenha títulos de neutralização baixos. Estudos com primatas não humanos sugerem que esses títulos baixos não suprimem as respostas às vacinas de vetor de adenovírus 26^{13,14,18}.

Os efeitos adversos locais e sistêmicos são relativamente comuns; a maioria é de gravidade leve ou moderada (ou seja, não impede a realização de atividades diárias ou requer analgésicos) e ocorre mais comumente no primeiro dia após a vacinação. Entre mais de 330.000 receptores de vacina nos Estados Unidos que responderam a pesquisas pós-vacinação, 76 por cento relataram pelo menos uma reação sistêmica e 61%, pelo menos, uma reação no local da injeção na primeira semana. As reações sistêmicas mais comuns foram fadiga, dor e dor de cabeça¹⁸. Eventos relacionados à ansiedade, incluindo taquicardia, hiperventilação, tontura e síncope, também foram relatados após a administração de Ad26.COV2.S. No ensaio de eficácia de fase III, as taxas de eventos adversos graves no grupo da vacina e do placebo foram semelhantes. Houve mais casos de eventos tromboembólicos (11 versus 3), zumbido (6 versus 0) e convulsões (4 versus 1) entre os receptores da vacina em comparação com os que receberam placebo, mas o número de eventos foi muito pequeno para determinar se há uma associação causal com vacinação. No entanto, um caso de trombose do seio venoso cerebral com trombocitopenia ocorreu em um jovem participante do estudo do sexo masculino que recebeu a vacina, e casos semelhantes foram subsequentemente relatados após o uso mais difundido na população em geral^{17,18}.

ChAdOx1 nCoV-19 / AZD1222 (Universidade de Oxford, AstraZeneca e o Instituto de Soro da Índia), esta vacina é baseada em um vetor de adenovírus de chimpanzé incompetente para replicação que expressa a proteína spike. É administrado por via intramuscular e está sendo avaliado como duas doses com um intervalo de 4 a 12 semanas. A Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda que as duas doses sejam administradas com um intervalo de 8 a 12 semanas^{17,18}. ChAdOx1 nCoV-19 / AZD1222 foi autorizado para uso na União Europeia e em vários outros países, incluindo o Reino Unido, Canadá e Índia. Embora haja alguma preocupação sobre a eficácia da vacina contra certas variantes do SARS-CoV-2, conforme discutido abaixo, a OMS recomenda o uso desta vacina mesmo se essas variantes estiverem circulando em um país¹⁷. Devido a um efeito colateral extremamente raro, vários países suspenderam o uso da vacina enquanto aguardam dados adicionais, e alguns estão limitando a vacina a indivíduos acima de uma certa idade. Em um ensaio clínico cego, randomizado e controlado de fase I / II em indivíduos saudáveis de 18 a 55 anos de idade, no qual a maioria dos receptores da vacina recebeu uma dose única e uma pequena coorte recebeu uma dose de reforço adicional, títulos de anticorpos neutralizantes de 28 dias após a última dose foram

comparáveis aos detectados no plasma convalescente. Os níveis de títulos de anticorpos alcançados foram maiores após duas doses; e os estudos subsequentes estão avaliando o regime de duas doses. Respostas imunes celulares também foram detectadas. Em um estudo que incluiu receptores de vacina mais velhos (> 70 anos), a vacina resultou em respostas de anticorpos semelhantes após a segunda dose, como em adultos jovens^{15,17,18}.

NVX-CoV2373 (Novavax), esta é uma vacina de nanopartícula de proteína recombinante composta de glicoproteínas de pico triméricas e um potente adjuvante Matrix-M1. A vacina é administrada por via intramuscular em duas doses com 21 dias de intervalo. Em um ensaio clínico randomizado de fase I/II controlado por placebo de indivíduos saudáveis <60 anos, a vacina com adjuvante induziu altas respostas de ligação e neutralização, comparáveis às do plasma convalescente de pacientes que foram hospitalizados com COVID-19. Respostas de células CD4 com um viés Th1 também foram detectadas. Aproximadamente 6% dos participantes experimentaram efeitos sistêmicos graves (principalmente fadiga, dor de cabeça, mialgias ou mal-estar) após a segunda dose. Em um comunicado à imprensa sobre um ensaio de eficácia de fase III, NVX-CoV2373 teve 89,3% na prevenção de COVID-19 sintomático começando em ou após sete dias após a segunda dose em indivíduos soronegativos. Este efeito foi avaliado após uma análise provisória de 62 casos COVID-19 confirmados (6 no grupo da vacina e 56 no grupo do placebo) entre mais de 15.000 indivíduos com idades entre 18 e 84 anos. Apenas um desses casos foi grave e ocorreu no grupo placebo. A vacina pareceu ser altamente eficaz contra a variante B.1.1.7. No entanto, em um ensaio menor na África do Sul, onde a maioria dos casos de COVID-19 foram causados pela variante B.1.351, a eficácia da vacina pareceu menor, em 49,4 por cento (IC de 95% 6,1-72,8)¹⁹. Eventos adversos graves ocorreram em taxas semelhantes nos grupos da vacina e do placebo.

A vacina COVID-19 baseada em Ad5 (CanSino Biologics), esta vacina é baseada em um vetor de adenovírus 5 incompetente para replicação que expressa a proteína spike. É administrado em dose única intramuscular. Nos primeiros ensaios clínicos, foi imunogênico em adultos saudáveis aos 28 dias, com apenas reações locais e sistêmicas leves a moderadas. No entanto, tanto a imunidade pré-existente ao adenovírus 5 quanto a idade avançada foram associadas a títulos mais baixos de anticorpos neutralizantes e de ligação após a vacinação; isso pode limitar sua utilidade em locais onde a imunidade pré-existente é prevalente. Estudos anteriores de candidatos à vacina do HIV do vetor do adenovírus 5 identificaram um risco aumentado de aquisição do HIV entre os destinatários da vacina do sexo masculino que não eram circuncidados e eram soropositivos para o adenovírus 5 no início do estudo. É incerto se essas observações são relevantes para as vacinas de adenovírus 5 COVID-19.

Gam-COVID-Vac / Sputnik V (Instituto Gamaleya), esta é uma vacina desenvolvida na Rússia que usa dois vetores de adenovírus incompetentes para replicação que expressam uma glicoproteína de pico de comprimento total. A vacina é administrada por via intramuscular como uma dose inicial do vetor do adenovírus 26 seguida por uma dose de reforço do vetor do adenovírus 5 21 dias a 3 meses depois. Esta vacina está disponível na Rússia e em vários outros países, incluindo o México. Em um estudo aberto, não randomizado de fase I/II, SARS-CoV-2 humoral e respostas imunes celulares foram detectadas nos participantes²⁰. De acordo com a análise provisória de um estudo de fase III que incluiu mais de 20.000 participantes sem evidência sorológica de infecção anterior por SARS-CoV-2, esta vacina teve 91,6% de eficácia na prevenção de COVID-19 sintomático a partir de 21 dias após a primeira dose (no momento da segunda dose)²⁰. Este efeito foi avaliado após 78 casos de COVID-19 (16 de 14.964 participantes que receberam a vacina e 62 de 4.902 participantes que receberam placebo). Todos os 20 casos de COVID-19 grave que ocorreram 21 dias após a primeira dose estavam no grupo de placebo. O tempo médio de acompanhamento foi de 48 dias após a primeira dose. Reações locais e sistêmicas semelhantes à gripe foram mais comuns no grupo da vacina, com taxas de 15 e 5%, respectivamente. Nenhum evento adverso sério foi considerado relacionado à vacina.

BBIBP-CorV (Sinopharm), esta é uma vacina inativada baseada em um isolado de SARS-CoV-2 de um paciente na China; tem um adjuvante de hidróxido de alumínio. A vacina é administrada por via intramuscular em duas doses com 28 dias de intervalo. Em ensaios clínicos randomizados de fase I/II controlados por placebo de indivíduos saudáveis de 18 a 80 anos de idade, todos os receptores de duas doses de vacina desenvolveram anticorpos neutralizantes e de ligação; nenhuma reação grave foi relatada. A atividade neutralizante contra a variante B.1.351 é reduzida. Os dados dos ensaios de eficácia não foram publicados; comunicados à imprensa relataram taxas de eficácia de 79 a 86%, mas os detalhes do ensaio essenciais para a revisão crítica desses resultados ainda não são públicos. Esta vacina está disponível na China e em alguns outros países, incluindo os Emirados Árabes Unidos e a Hungria^{19,20}.

CoronaVac (Sinovac), esta vacina COVID-19 inativada foi desenvolvida na China; tem um adjuvante de hidróxido de alumínio. A vacina é administrada por via intramuscular em duas doses com 28 dias de intervalo. Em ensaios clínicos randomizados de fase I / II controlados por placebo, a vacina pareceu segura e imunogênica em indivíduos saudáveis com idade entre 18 e 59 anos, bem como naqueles com 60 anos ou mais. A atividade neutralizante contra a variante B.1.351 é reduzida. Os dados dos ensaios de eficácia não foram publicados; comunicados à

imprensa anunciando resultados de ensaios realizados em diferentes países relataram taxas de eficácia variando de 50 a 91%, mas os detalhes do ensaio essenciais para uma revisão crítica desses resultados ainda não são públicos. Esta vacina está disponível na China e em alguns outros países, incluindo Brasil, Chile, Indonésia, México e Turquia²⁰.

Covaxin (Bharat Biotech / Conselho Indiano de Pesquisa Médica), esta vacina COVID-19 inativada foi desenvolvida e está sendo usada na Índia; tem um hidróxido de alumínio e um adjuvante agonista receptor semelhante a toll. É administrado por via intramuscular em duas doses com 29 dias de intervalo. Em um ensaio clínico randomizado de fase I, a vacina pareceu segura e imunogênica em indivíduos saudáveis com idade entre 18 e 55 anos. O soro dos receptores da vacina também neutraliza as variantes B.1.617 prevalentes na Índia, mas em títulos mais baixos do que os observados com o vírus do tipo selvagem. Dados de ensaios de eficácia não foram publicados; um comunicado à imprensa relatou uma taxa de eficácia de 81 por cento contra COVID-19 sintomático naqueles sem infecção anterior, após uma análise provisória de 43 casos entre 25.800 participantes (36 com placebo e 7 com vacina); os detalhes do estudo essenciais para a revisão crítica desses resultados ainda não são públicos²¹.

ChAdOx1 nCoV-19 / AZD1222 (vacina AstraZeneca COVID-19), esta vacina está associada a um risco extremamente pequeno de tipos incomuns de eventos trombóticos associados à trombocitopenia. Devido à raridade desses eventos e à gravidade potencial de COVID-19, a Agência Europeia de Medicamentos (EMA) concluiu que os benefícios gerais da vacina continuam a superar o risco. A OMS também declarou que uma relação causal, embora plausível, não foi confirmada, e que a incidência muito rara deve ser ponderada contra o risco de morbidade de COVID-19. No entanto, vários países suspenderam o uso da vacina enquanto aguardam dados adicionais, e alguns estão limitando a vacina a indivíduos acima de uma certa idade (por exemplo, mais de 60 anos na Alemanha) devido ao possível risco desta síndrome. Entre aproximadamente 34 milhões de destinatários da vacina no Reino Unido e na Área Econômica Europeia, houve 169 casos de trombose do seio venoso cerebral (CVST) e 53 casos de trombose da veia esplâncnica relatados por meio de sistemas de vigilância de segurança, que refletem taxas que são mais altas do que seria esperado para esses tipos raros de trombozes. Trombocitopenia grave também foi observada na maioria dos casos. A maioria desses eventos ocorreu dentro de 14 dias após o recebimento da primeira dose e em mulheres com menos de 60 anos de idade, embora alguns casos tenham sido relatados até 24 dias após a vacinação e em homens e mulheres mais velhas. Altos níveis de anticorpos anti-PF4 (anticorpos HIT) em pacientes com essa síndrome foram descritos. Fatores de risco claros não foram identificados^{19,20,21}.

Ad26.COVS.2 (vacina Janssen COVID-19, também conhecida como vacina Johnson & Johnson), esta vacina também está associada a um risco extremamente pequeno de tipos incomuns de eventos trombóticos associados à trombocitopenia. Nos Estados Unidos, o Comitê Consultivo em Práticas de Imunização (ACIP) dos Centros para Controle e Prevenção de Doenças concluiu que a população e os benefícios individuais da vacina, incluindo a redução de mortes e doenças críticas, bem como os benefícios práticos de um único vacina de dose, supera o risco desses eventos raros, e reafirmou a recomendação para o uso dessa vacina sob a autorização de uso de emergência (EUA), a Food and Drug Administration dos EUA encerrou uma pausa no uso de Ad26.COVS.2 que havia sido recomendado quando o risco se tornou aparente pela primeira vez. A Agência Europeia de Medicamentos (EMA) também investigou esses eventos e chegou à mesma conclusão, embora a vacina ainda não esteja disponível na Europa. Desde 7 de maio de 2021, após a administração de 8,7 milhões de doses de Ad26.COVS.2 nos Estados Unidos, 28 casos de trombose com síndrome de trombocitopenia foram relatados aos Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) dos Estados Unidos, com 25 daqueles casos que ocorrem em locais incomuns (19 com trombose do seio venoso cerebral com ou sem tromboses em outros locais, incluindo vasos mesentéricos); três casos foram fatais. Vinte e dois casos ocorreram em mulheres, e a idade média foi de 40 anos (variação de 18 a 59). Outro caso, em um jovem do sexo masculino que era receptor da vacina em um dos testes de eficácia pré-EUA, foi relatado anteriormente. O risco foi avaliado como 12,4 por milhão para mulheres de 30 a 39 anos e 9,4 por milhão para mulheres de 40 a 49 anos; o risco em outras faixas etárias e no sexo masculino variou de 1,3 a 4,7 por milhão. Outros casos possíveis permanecem sob investigação e esta avaliação de risco pode mudar. Os sintomas iniciais incluíram cefaleia, calafrios, febre, náusea, vômito, dor abdominal e mal-estar, e estes progrediram para cefaleia intensa, dor abdominal intensa e déficits neurológicos focais. Hemorragia intracerebral também foi observada em alguns pacientes²¹. O início dos sintomas ocorreu geralmente uma a duas semanas após a vacinação (variação de 3 a 15 dias). Dos 26 pacientes testados para o anticorpo anti-PF4 HIT por ensaio imunoenzimático (ELISA), 24 foram positivos. Nenhum dos 25 pacientes que realizaram o teste viral de SARS-CoV-2 no momento da apresentação tinha evidência de infecção aguda. Esses casos parecem semelhantes aos relatados após ChAdOx1 nCoV-19/AZD1222, que é outra vacina de vetor de adenovírus, embora os vetores e inserções de proteína de pico nas duas vacinas sejam distintos²².

Várias variantes do SARS-CoV-2 que são preocupantes por seu potencial de escape imunológico foram identificadas em todo o mundo. Os dados sobre a imunidade induzida pela

vacina pode proteger contra essas variantes são limitados. Com base em relatórios preliminares, em grande parte não publicados, de ensaios de eficácia e estudos de imunogenicidade, as vacinas COVID-19 provavelmente retêm a eficácia contra algumas das variantes (por exemplo, B.1.1.7). No entanto, para variantes com mutações encontradas na variante B.1.351, a eficácia da vacina pode ser menor quando comparada com o vírus do tipo selvagem. As eficácias gerais de Ad26.COVS.2 (vacina Janssen), NVX-CoV2373 (vacina Novavax) e ChAdOx1 nCoV-19/AZD1222 (vacina da Universidade de Oxford/AstraZeneca) foram menores na África do Sul, onde a variante B.1.351 estava circulando, em comparação com outros locais onde B.1.351 não foi prevalente. Para Ad26.COVS.2, a eficácia contra doenças graves permaneceu alta em todos os locais²³.

5 CONCLUSÃO

As vacinas para prevenir a infecção por síndrome respiratória aguda grave por coronavírus 2 (SARS-CoV-2) são consideradas a abordagem mais promissora para o controle da pandemia. O desenvolvimento da vacina COVID-19 está ocorrendo em um ritmo sem precedentes, o principal alvo antigênico para as vacinas COVID-19 é a grande proteína de pico de superfície, que se liga ao receptor da enzima conversora de angiotensina 2 nas células hospedeiras e induz a fusão da membrana. As vacinas COVID-19 estão sendo desenvolvidas usando várias plataformas diferentes, algumas delas são abordagens tradicionais, como vírus inativado ou plataformas de vírus vivos atenuados, algumas são abordagens mais recentes, como proteínas recombinantes e vacinas de vetor, e algumas nunca foram empregadas anteriormente em uma vacina licenciada, como vacinas de RNA e DNA.

Várias vacinas candidatas com eficácia comprovada na prevenção de COVID-19 sintomático confirmado em laboratório estão disponíveis em vários países. Para indivíduos que são elegíveis para vacinação de acordo com as prioridades de alocação local, estudos recomendam a vacinação para COVID-19. A seleção da vacina depende da disponibilidade local. As diferentes vacinas não foram estudadas frente a frente e, portanto, a eficácia comparativa é incerta.

A vacina de mRNA COVID-19 BNT162b2 (vacina Pfizer COVID-19): Duas injeções intramusculares administradas com três semanas de intervalo em indivíduos com 12 anos ou mais. A vacina de mRNA COVID-19 mRNA-1273 (vacina Moderna COVID-19): Duas injeções intramusculares administradas com um mês de intervalo em indivíduos com 18 anos ou mais. A vacina de vetor de adenovírus COVID-19 Ad26.COVS.2 (vacina Janssen COVID-19, também conhecida como vacina Johnson & Johnson): Uma única injeção intramuscular em

indivíduos com 18 anos ou mais. Receptores potenciais, especialmente mulheres <50 anos de idade, devem estar cientes de um risco extremamente pequeno de trombose com trombocitopenia, que não foi identificado com as vacinas de mRNA disponíveis nos Estados Unidos.

A segunda dose de qualquer uma das vacinas de mRNA deve ser administrada o mais próximo possível do intervalo recomendado, embora, se necessário, a segunda dose possa ser programada para até seis semanas após a primeira dose. Se a vacina for administrada de maneira diferente da abordagem recomendada, a dose ou série geralmente não precisa ser repetida. Os destinatários da vacina devem ser informados de que os efeitos colaterais são comuns e incluem reações locais e sistêmicas, incluindo dor no local da injeção, febre, fadiga e dor de cabeça. Analgésicos ou antipiréticos (por exemplo, antiinflamatórios não esteroidais [AINES] ou paracetamol) podem ser tomados se essas reações se desenvolverem, embora o uso profilático desses agentes antes do recebimento da vacina seja geralmente desencorajado devido ao impacto incerto na resposta imune do hospedeiro à vacinação.

As únicas contra-indicações para a vacinação COVID-19 são reações alérgicas graves ou imediatas à vacina ou a qualquer um de seus componentes. Todos os indivíduos devem ser monitorados para uma reação imediata por pelo menos 15 minutos após a vacinação. Indivíduos sem contra-indicação com histórico de anafilaxia de qualquer tipo, reação alérgica imediata a outras vacinas ou terapias injetáveis ou contra-indicação para uma classe de vacina COVID-19 diferente daquela que estão recebendo devem ser monitorados por 30 minutos.

Embora a infecção por SARS-CoV-2 ainda possa ocorrer apesar da vacinação, o risco é substancialmente menor, e as precauções de saúde pública, como mascaramento e distanciamento, podem ser relaxadas para indivíduos que foram totalmente vacinados (ou seja, duas semanas se passaram após o recebimento de um Series). Como os indivíduos com condições imunocomprometedoras podem ter respostas subótimas à vacinação com COVID-19, aconselhamos que mantenham medidas preventivas pessoais, principalmente quando o contato com indivíduos não vacinados for possível.

Várias variantes do SARS-CoV-2 com potencial para escape imunológico foram identificadas em todo o mundo. As vacinas COVID-19 provavelmente mantêm a eficácia contra B.1.1.7, que se tornou a variante mais prevalente em muitos países, incluindo os Estados Unidos. A eficácia da vacina parece reduzida contra a infecção geral com a variante B.1.351, embora a eficácia relatada contra a doença grave com B.1.351 ainda seja alta. A vacinação de reforço para prolongar e ampliar a imunidade contra essas variantes está sendo investigada. Casos extremamente raros de eventos trombóticos associados a trombocitopenia

(por exemplo, trombose do seio venoso cerebral) foram relatados após a vacinação com ChAdOx1 nCoV-19/AZD1222 (vacina AstraZeneca) e Ad26.COV2.S (vacina Janssen/Johnson & Johnson), principalmente entre mulheres <60 anos nas primeiras duas semanas após o recebimento da vacina. Devido à raridade desses eventos e à gravidade potencial de COVID-19, os benefícios gerais das vacinas superam esse risco. Vários países limitam o uso de ChAdOx1 nCoV-19/AZD1222 a indivíduos acima de uma certa idade. Como os anticorpos anti-PF4 (conforme observado na trombocitopenia induzida pela heparina) foram identificados em pacientes com esses eventos, a heparina não deve ser usada em casos suspeitos.

REFERÊNCIAS

- [1] World Health Organization. Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020.
- [2] Krammer F. SARS-CoV-2 vaccines in development. *Nature* 2020; 586:516.
- [3] Halstead SB, Katzelnick L. COVID-19 Vaccines: Should We Fear ADE? *J Infect Dis* 2020; 222:1946.
- [4] Edwards KM, Dupont WD, Westrich MK, et al. A randomized controlled trial of cold-adapted and inactivated vaccines for the prevention of influenza A disease. *J Infect Dis* 1994; 169:68.
- [5] Martin JE, Louder MK, Holman LA, et al. A SARS DNA vaccine induces neutralizing antibody and cellular immune responses in healthy adults in a Phase I clinical trial. *Vaccine* 2008; 26:6338.
- [6] Yu J, Tostanoski LH, Peter L, et al. DNA vaccine protection against SARS-CoV-2 in rhesus macaques. *Science* 2020; 369:806.
- [7] Case JB, Rothlauf PW, Chen RE, et al. Replication-Competent Vesicular Stomatitis Virus Vaccine Vector Protects against SARS-CoV-2-Mediated Pathogenesis in Mice. *Cell Host Microbe* 2020; 28:465.
- [8] MacNeil JR, Su JR, Broder KR, et al.. Updated Recommendations from the Advisory Committee on Immunization Practices for Use of the Janssen (Johnson & Johnson) COVID-19 Vaccine After Reports of Thrombosis with Thrombocytopenia Syndrome Among Vaccine Recipients — United States, April 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021.
- [9] Reynolds CJ, Pade C, Gibbons JM, et al. Prior SARS-CoV-2 infection rescues B and T cell responses to variants after first vaccine dose. *Science* 2021.
- [10] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Syncope after vaccination--United States, January 2005-July 2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2008; 57:457.
- [11] Gee J, Marquez P, Su J, et al. First Month of COVID-19 Vaccine Safety Monitoring — United States, December 14, 2020–January 13, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021.
- [12] Zhou D, Dejnirattisai W, Supasa P, et al. Evidence of escape of SARS-CoV-2 variant B.1.351 from natural and vaccine-induced sera. *Cell* 2021; 184:2348.
- [13] Abu-Raddad LJ, Chemaitelly H, Butt AA, National Study Group for COVID-19 Vaccination. Effectiveness of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine against the B.1.1.7 and B.1.351 Variants. *N Engl J Med* 2021.
- [14] Shimabukuro T, Nair N. Allergic Reactions Including Anaphylaxis After Receipt of the First Dose of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine. *JAMA* 2021; 325:780.
- [15] Baden LR, El Sahly HM, Essink B, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med* 2021; 384:403.

- [16] Sadoff J, Gray G, Vandebosch A, et al. Safety and Efficacy of Single-Dose Ad26.COV2.S Vaccine against Covid-19. *N Engl J Med* 2021.
- [17] Hause AM, Gee J, Johnson T, et al. Anxiety-Related Adverse Event Clusters After Janssen COVID-19 Vaccination — Five U.S. Mass Vaccination Sites, April 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021.
- [18] Madhi SA, Baillie V, Cutland CL, et al. Efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 Covid-19 Vaccine against the B.1.351 Variant. *N Engl J Med* 2021.
- [19] Shinde V, Bhikha S, Hoosain Z, et al. Efficacy of NVX-CoV2373 Covid-19 Vaccine against the B.1.351 Variant. *N Engl J Med* 2021.
- [20] Logunov DY, Dolzhikova IV, Zubkova OV, et al. Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia. *Lancet* 2020; 396:887.
- [21] Ella R, Vadrevu KM, Jogdand H, et al. Safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine, BBV152: a double-blind, randomised, phase 1 trial. *Lancet Infect Dis* 2021; 21:637.
- [22] Scully M, Singh D, Lown R, et al. Pathologic Antibodies to Platelet Factor 4 after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. *N Engl J Med* 2021.
- [23] Cavanaugh AM, Fortier S, Lewis P, et al. COVID-19 Outbreak Associated with a SARS-CoV-2 R.1 Lineage Variant in a Skilled Nursing Facility After Vaccination Program - Kentucky, March 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021; 70:639.