

CAPÍTULO I

CONSIDERAÇÕES SOBRE O COVID-19 E AS PRINCIPAIS VACINAS NO BRASIL

Amanda Luisa Machado Matthies

Biomédica. Instrutora de Laboratório de Ensaios Biológicos.
Centro Universitário Católica de Santa Catarina, Joinville, SC.

Ayme de Braga da Costa

Biomédica. Instrutora de Laboratório de Ensaios Biológicos.
Centro Universitário Católica de Santa Catarina, Joinville, SC.

Daiani Cristina Savi

Biomédica. Professora da Escola da Saúde.
Centro Universitário Católica de Santa Catarina, Joinville, SC.

RESUMO

O artigo discute a complexidade da pandemia destacando as várias dimensões envolvidas na busca por uma vacina efetiva contra o SARS-CoV-2, com ênfase nas vacinas em uso. Do ponto de vista conceitual, o artigo parte da reflexão oriunda do campo da Saúde Coletiva que trata das fronteiras entre o biológico e o social. O objetivo do artigo é discutir conceitos em relação ao avanço da tecnologia na busca por tal vacina, dificuldades e estudos que ocorreram durante o processo, bem como noções de esquema vacinal. Procura ainda demonstrar que, no caso COVID, as vacinas, muito embora importantes ferramentas para o enfrentamento da pandemia, não dispensarão a continuidade de outras medidas não farmacológicas já utilizadas. A elaboração de um fármaco é um processo complexo do ponto de vista legal e também biológico, sendo que, no período inicial da pandemia, as vacinas que receberam maior destaque de forma geral foram as popularmente conhecidas como AstraZeneca, Coronavac, Moderna, Pfizer, Janssen, apresentando diversidades entre elas, incluindo plataformas diferentes - tema também abordado neste trabalho.

Palavras-chave: COVID. Coronavírus. Vacinas. Saúde. Pandemia. Imunização.

INTRODUÇÃO

Após menos de três meses dos primeiros casos de uma síndrome gripal com evolução para sintomas respiratórios graves na cidade de Wuhan (China), a Organização Mundial de Saúde (OMS) decretou estado de pandemia global causada pelo novo coronavírus, nomeado pelo Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus como Coronavírus 2 da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV-2), isto é, epidemia com disseminação mundial de uma nova doença, tendo sua transmissão sustentada de pessoa para pessoa (COUTO, BARBIERI, MATOS, 2021; EL-AZIZA, STOCKANDA, 2020; READ et al., 2021; SULTANA, 2020). A taxa de letalidade dessa síndrome pode variar de acordo com políticas de prevenção e controle, abrangência na testagem de casos, capacidade do sistema de saúde em absorver doentes e velocidade com que ocorre o avanço de tecnologias para diagnóstico e tratamento. No início de 2020, o repentino aumento de casos em todos os países revelou a fragilidade de sistemas de saúde e, para tentar minimizar o impacto, medidas como ampla oferta de testes, recomendações de higiene respiratória, uso de máscaras, isolamento social e quarentena aos expostos ou testados positivo para o vírus foram adotadas por diversos países (COUTO, BARBIERI, MATOS, 2021).

Enquanto isso, a alta taxa de infecção do SARS-Cov-2 junto ao risco elevado de resultados negativos dentre os pacientes infectados e a necessidade urgente por retornar à normalidade mobilizou governos, cientistas, indústrias farmacêuticas e instituições não governamentais, levando mais de 40 países a um movimento para arrecadação de fundos e compartilhamento de informações com o objetivo de alcançar o quanto antes o desenvolvimento de uma vacina eficaz. A primeira candidata (Moderna) entrou no estudo em humanos dia 16 de março de 2020. Em 20 de julho do mesmo ano, 27 ensaios clínicos para 23 vacinas candidatas já estavam registrados (sendo 4 baseadas em RNA, 3 em DNA, 5 em vetor viral, 5 em vírus inativados, 4 com subunidade de proteína e 2 com partículas ou células semelhantes a vírus) (COUTO, BARBIERI, MATOS, 2021; SULTANA, 2020).

Inicialmente, houve um grande interesse em algumas vacinas já existentes (como a vacina contra influenza, a pneumocócica e a vacina contra tuberculose Bacillus Calmette-Guérin - BCG), com a ideia de que estas poderiam desempenhar algum tipo de proteção em relação ao SARS-Cov-2.

O que se sabia no momento apenas, porém, é que estas poderiam reduzir infecções evitáveis entre pacientes com COVID-19 e facilitar o diagnóstico diferencial, garantindo portanto benefícios indiretos. Naquele momento, mais evidências clínicas ainda necessitavam ser exploradas (SULTANA, 2020). Como o mundo vivia um momento emergencial, ainda em 2020 algumas vacinas começaram a ser comercializadas: neste caso, a OMS e a agência sanitária dos Estados Unidos (FDA) decidiram aprovar primeiramente apenas aquelas capazes de prevenir ou impedir a ocorrência de casos graves em mais de 50% dos vacinados, sendo essas Pfizer-BioNtech e Astrazeneca/Oxford (GUIMARÃES, 2020).

Além da grande dificuldade em desenvolver uma vacina que colocasse fim na situação de pandemia, outros pontos passaram a gerar dúvida, como aplicação por grupos prioritários. Inicialmente, no momento em que as doses eram mais escassas, de forma geral a prioridade seria imunizar trabalhadores da saúde, idosos e indivíduos com comorbidades, por se entender que estes são os grupos com maior risco. Estratégias como a dosagem fracionada (já usada anteriormente contra febre amarela, consiste em aplicar doses mais baixas da vacina e ainda assim obter bons resultados de eficácia), o atraso da dose de reforço (buscando reduzir mais mortes evitáveis com uma segunda injeção atrasada que libera transitoriamente a vacina para o dobro de pessoas) e a vacinação heteróloga (combinação de vacinas diferentes, como já foi realizado para o vírus Ebola anteriormente) foram adotadas para buscar imunizar rapidamente o máximo de setores vulneráveis da população (BRUSSOW, 2021).

Outra grande problemática nesse contexto foi a dificuldade na distribuição justa das vacinas entre os países, principalmente os que possuem menos recursos. Entende-se que prioritariamente as vacinas devem prevenir a morte, principalmente a prematura. Após, devem objetivar reduzir privações econômicas e sociais graves como fechamento de estabelecimentos. Por fim, devem reduzir a transmissão da pandemia (BRUSSOW, 2021). Por outro lado, no Brasil, também houveram atrasos na contratação de empresas para produção de seringas e agulhas, inabilidades nas negociações com laboratórios fabricantes de vacinas para abastecimento do SUS e incidentes diplomáticos com lideranças de países onde estão sendo produzidas vacinas e insumos (CASTRO, 2021).

Ao problema de distribuição também soma-se às dificuldades logísticas: de 194 países membros da OMS, 74 não tinham programa de vacinação de adultos para nenhuma doença e nem experiência em identificar indivíduos elegíveis por grupo prioritário, além de muitos não possuírem

freezers que alcancem temperatura baixa suficiente para permitir o armazenamento de certos tipos de vacina (BRUSSOW, 2021). No Brasil, o Programa Nacional de Imunizações (PNI), referência internacional, a partir de 1975 tornou-se responsável por coordenar ações de imunização, oferecendo vacinas de forma gratuita e universal (COUTO, BARBIERI, MATOS, 2021). Assim, o Ministério da Saúde incluiu a vacinação contra a COVID-19 no PNI em resposta ao enfrentamento à Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional (ESPII), sendo o programa responsável desde a aquisição dos imunobiológicos até sua disponibilização em salas de vacinação, além de normas, recomendações e diretrizes acerca da vacina. Esta foi considerada a maior campanha de vacinação da história do Brasil (BRASIL, 2022b).

Com base nesse cenário, o objetivo deste artigo é abordar sobre as principais vacinas disponibilizadas no período de pandemia causada pelo SARS-CoV-2, discutindo conceitos em relação ao avanço da tecnologia e estudos que ocorreram durante o processo, bem como noções de esquema vacinal. Ainda, objetivou-se demonstrar a importância de ferramentas como um todo no enfrentamento da pandemia.

MÉTODOS

A partir de uma busca refinada em fontes de dados como periódicos Capes, PubMed e Scielo, realizou-se um levantamento de trabalhos relacionados com a produção de vacinas para a COVID-19, por meio da associação das palavras-chave “Vacina”, “COVID” e “Coronavírus”. A pesquisa abrangeu trabalhos publicados desde o ano de 2017 até 2022. A seleção dos artigos foi baseada na leitura dos títulos seguida dos resumos, e os trabalhos que apresentavam o enfoque correspondente foram lidos na íntegra, dando origem aos resultados deste artigo.

RESULTADOS

O SARS-CoV-2 pertence à família *Coronaviridae* (ordem *Nidovirales*) e inclui vírus com um genoma de RNA de sentido positivo de fita simples de aproximadamente 26 a 32 quilobases de tamanho. Acredita-se que morcegos e roedores sejam os principais reservatórios do vírus, estes nomeados de acordo com a aparência no microscópio eletrônico, apresentando estruturas pontiagudas como uma coroa devido à glicoproteínas de pico em seu envelope. Geralmente afetam o trato respiratório de aves e mamíferos,

incluindo humanos - embora estes com menor frequência (EL-AZIZA, STOCKANDA, 2020).

No entanto, recentemente houve o surto de Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV) e, em 2020, a ascensão do SARS-CoV (EL-AZIZA, STOCKANDA, 2020). Logo, o alcance global de pandemias de doenças infecciosas requer uma intervenção rápida da saúde pública, principalmente se tratando de vacinação em massa, visto o aceleração de emergências de doenças infecciosas (HOSANGADI et al., 2020; PROMPETCHARA, KETLOY, PALAGA, 2020).

Uma vacina, por definição, é uma preparação biológica que fornece imunidade adquirida a uma determinada doença infecciosa através da ativação de linfócitos portadores de receptores específicos para o microrganismo causador da doença, suas toxinas ou alguma de suas proteínas de superfície. Ao se desenvolver uma vacina, algumas questões devem ser consideradas: deve-se buscar uma resposta imune protetora ideal, averiguar o que é necessário para evitar reinfecção, grande número de candidatos com variedade de sintomas para avaliar parâmetros clínicos e imunológicos (soroconversão) e, não menos importante, a segurança. Assim como medicamentos, vacinas também trazem consigo riscos de reações adversas, principalmente considerando que dificilmente são realizados estudos a longo prazo e que vacinas são dependentes do sistema imunológico - bastante imprevisível. Porém, considerando que vacinas são destinadas a prevenir infecções em pessoas relativamente saudáveis, o limite de risco aceitável é menor e, portanto, o padrão de exigência muito elevado (SULTANA, 2020).

- Desenvolvimento de vacinas

Atualmente, grande parte das vacinas disponíveis são fabricadas por tecnologias de microrganismos inativados (mortos) ou vivos atenuados (enfraquecidos). Todavia, apesar do sucesso ao longo de muitos anos, ambas têm importantes limitações. As inativadas devem ser totalmente inócuas e não infecciosas, além do risco envolvendo colaboradores e meio ambiente durante sua produção, já que é necessário a cultura de grandes quantidades do agente. Culturas em ovos, tecidos ou meios podem ainda ser alergênicos para determinadas pessoas. Já as atenuadas podem ter ação curta e limitada, sendo necessários imunoestimulantes para aumentar a eficácia. Devem ser controladas para fornecer o nível necessário de imunidade sem causar sintomas significativos da doença. Por essas e outras razões, o mercado tem-se voltado a buscar novas tecnologias. Dentre as

mais recentes e promissoras, destacam-se: produto fracionado e subunidade, proteína isolada, peptídeo, vacina marcadora, vetor vivo e ácido nucleico (FRANCIS, 2018).

O desenvolvimento de vacinas é um processo difícil, composto por diversas etapas que podem demorar anos para produzir uma única vacina licenciada, com diferentes análises de dados ou verificações do processo de fabricação, sendo divididos em três etapas (BUTANTAN, 2022a). A primeira etapa é correspondente à pesquisa básica, onde novas propostas ocorrem. Já na segunda, são realizados os testes pré-clínicos (*in vitro* e/ou *in vivo*) com o objetivo de comprovar a segurança e o potencial imunogênico da vacina. Por último, na terceira etapa ocorrem os ensaios clínicos, que são divididos em quatro fases, sendo a mais longa e financeiramente mais custosa (SILVA, NOGUEIRA, 2020).

A fabricação de vacinas é considerada uma das indústrias mais desafiadoras do mercado, visto que os resultados podem variar amplamente devido combinações quase infinitas na questão de variabilidade biológica, o próprio microrganismo, a condição ambiental da cultura microbiana, o conhecimento e a experiência dos profissionais envolvidos no processo de fabricação, etapas de purificação, dentre outros. A falha em qualquer desses itens pode gerar erros graves e custosos para o fabricante e impactos negativos para a saúde pública. Por isso, o processo de fiscalização e controle de qualidade na pesquisa e desenvolvimento de vacinas devem ser tão rigorosos (PLOTKIN et al., 2017).

Nesse contexto, em janeiro de 2020, o material genético do novo coronavírus foi sequenciado e publicado no meio acadêmico, assim permitindo que as buscas para uma vacina fossem iniciadas. O Informe Técnico nacional da campanha de vacinação contra a COVID-19, relatou a existência de 173 vacinas candidatas em fase pré-clínica de pesquisa e 63 vacinas candidatas em fase de pesquisa clínica. No total, 20 alcançaram a fase III de ensaios clínicos. Algumas vacinas SARS-CoV-2 atualmente autorizadas para uso e outras que possuem dados clínicos de estágio avançado disponíveis estão resumidas no Quadro 1.

Quadro 1 - Vacinas capazes à introdução na rede pública de saúde do PNI

Vacina	Fabricante	Tipo
mRNA-1273	Moderna (US)	mRNA

BNT162b2	Pfizer-BioNtech (US)	mRNA
Ad.26.CoV2.S	Johnson & Johnson (US)	Vector Viral
Coronavac	Sinovac Biotech (China)	Vírus inativado
ChAdOx1 (AZD1222)	Astrazeneca/Oxford (UK)	Vetor viral sem replicação

Adaptado de: Silva, Nogueira (2020); Filho et al. (2021).

- Moderna e Pfizer/BioNTech

As vacinas COVID-19 da Moderna e da Pfizer/BioNTech são baseadas em RNA mensageiro (mRNA). As células hospedeiras recebem a instrução do mRNA para produzir proteína do antígeno S exclusivo do SARS-CoV-2, permitindo que o corpo passe a gerar uma resposta imune e retenha para si essa informação na memória imunológica celular (SILVEIRA et al., 2021). Essa tecnologia foi selecionada devido ao seu potencial de alta resposta, segurança e capacidade de rápida produção. Como surgiram novas variantes, levantou-se a possibilidade de que as atuais vacinas pudessem apresentar menor eficácia, embora, historicamente, poucos vírus foram capazes de desenvolver resistência às vacinas. Porém, a tecnologia de vacina baseada em mRNA permite a adaptação a uma nova cepa caso esta venha a ser necessária (BRUSSOW, 2021). Assim, essa vacina pode ser estratégica para cenários de pandemias e epidemias devido à agilidade na modificação do antígeno codificado caso necessário, bem como a potencialidade de realização de doses de reforço (PFIZER, 2022).

De todas as vacinas aprovadas para a Covid, a mRNA-1273 (Moderna) está entre as três mais usadas no mundo. A eficácia demonstrada em ensaios clínicos em participantes que receberam a série completa de vacinas (2 doses) foi de aproximadamente 94% com base em um acompanhamento médio de dois meses (WHO, 2022).

Sobre a Pfizer/BioNTech, sua vacina contra a COVID-19 foi incluída na Campanha Nacional de Vacinação pelo Ministério da Saúde (MS). Ressalta-se que, assim como outras vacinas disponíveis, ela compõe o Plano Nacional de Operacionalização (PNO) e, portanto, sua indicação seguiu os critérios e ordenamento das prioridades. Em setembro de 2022, a ANVISA aprovou a ampliação do seu uso para imunização em crianças entre 6 meses e 4 anos de idade. Com dosagem e composição diferentes daquelas utilizadas para as faixas etárias previamente aprovadas, a tampa do frasco

da vacina passou a ser de cor vinho, para facilitar a identificação pelas equipes de vacinação. Também, para crianças de 5 a 11 anos a tampa do frasco ficou alaranjada, e acima de 12 anos, roxa. Essa estratégia foi adotada para evitar erros de administração, devido às diferentes dosagens e faixas etárias (BRASIL, 2022a).

- **Johnson & Johnson**

A vacina da farmacêutica Johnson & Johnson, conhecida como Janssen, é produzida utilizando um vetor de adenovírus recombinante, isto é, um adenovírus com uma programação específica para infecção celular humana, assim funcionando como transportador de material genético externo ao do indivíduo a ser vacinado. Genes do adenovírus que causem doenças são removidos e o novo gene alocado neste pertence ao Sars-CoV 2 (responsável pela codificação das proteínas SPIKE). O vetor, então, entrega o adenovírus às células apresentadoras de antígenos, gerando a imunidade humoral e celular (FILHO et al., 2022).

A Organização Mundial de Saúde, através da Lista de Uso Emergencial, avalia a qualidade, segurança e eficácia das vacinas contra a COVID-19, bem como planos de gestão de risco e adequação (como temperatura de transporte e armazenamento). O objetivo é avaliar a adequação de novos produtos de saúde durante emergências sanitárias, como o caso da pandemia (OMS, 2021). Após esse processo, no Brasil, inicialmente, duas foram selecionadas como capazes à introdução na rede pública de saúde do PNI, sendo estas as vacinas CoronaVac proveniente da Farmacêutica Sinovac/Butantan e a AstraZeneca produzida pela Universidade de Oxford em parceria com a Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) e com o Instituto Serum da Índia, constituídas respectivamente pelo vírus inativado SARS-CoV-2 e o adenovírus recombinante (FILHO et al., 2021).

- **CoronaVac**

Os vírus inativados purificados ganharam um papel relevante na produção de vacinas e oito vacinas candidatas de COVID-19 inativadas foram avaliadas clinicamente durante a pandemia. Entre essas, a CoronaVac é uma vacina SARS-CoV-2 inativada desenvolvida pela Sinovac Life Sciences (Pequim, China). O estudo realizado por Hitchings et al. (2021), relatou que a CoronaVac apresentou resposta eficaz de 50% e 84% contra, respectivamente, COVID-19 leve e moderado em um ensaio clínico randomizado (RCT) realizado no Brasil antes do surgimento da variante P.1. No estudo foi realizado um caso-controle com teste negativo sobre a eficácia

do CoronaVac em profissionais de saúde em Manaus, pois foi uma das primeiras cidades do Brasil a efetuar a vacinação em massa. Além disso, a aplicação de pelo menos uma dose de CoronaVac manifestou eficácia contra a infecção sintomática por SARS-CoV-2 no cenário de transmissão da P.1. Ranzani et al. (2021), conduziram um estudo caso-controle com teste negativo, no qual foi realizada a administração de duas doses da CoronaVac. A partir disso foram observados casos de COVID-19 confirmados por RT-PCR, bem como controles que tiveram uma doença sintomática com um teste de RT-PCR negativo. Faria et al. (2021), buscaram relatar a ocorrência de COVID-19 sintomático em uma coorte de profissionais de saúde vacinados com CoronaVac. Desde a 1ª dose haviam 380 profissionais de saúde com diagnóstico de COVID-19. A eficácia estimada entre 2 e 3 semanas após a 2ª dose foi de 50,7% e 51,8%, respectivamente, e elevou nas 2 semanas seguintes (FILHO et al., 2021).

- **AstraZeneca/Universidade de Oxford**

A vacina ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) ou AstraZeneca COVID-19 foi desenvolvida na Universidade de Oxford, baseada a partir de um vetor não replicante de adenovírus de chimpanzé deficiente para replicação ChAdOx1. A vacina expressa o gene da proteína da espícula do SARS-CoV-2, que instrui as células hospedeiras a produzir a proteína do antígeno S exclusivo do COVID-19, permitindo que o organismo produza uma resposta imune e retenha essa informação em células de memória. Além disso, a ChAdOx1 nCoV-19 é tolerada em idosos e jovens e tem imunogenicidade semelhante em todas as idades (FILHO et al., 2021; WHO, 2022). O ensaio clínico randomizado conduzido no Brasil, Reino Unido e África do Sul confirmou sua segurança e eficácia contra COVID-19 sintomático, superando riscos potenciais conhecidos (WHO, 2022).

Além disso, suas temperaturas de transporte, armazenamento e distribuição são mais adaptáveis à logística atual, pois quando refrigeradas de 2 a 8°C são válidas por no mínimo seis meses, enquanto para outras faz-se necessário temperaturas de até -70°C (SHARUN, SINGH, DHAMA, 2021). Wise (2021), descreveu um estudo envolvendo 17.177 participantes no Reino Unido, Brasil e África do Sul, no qual aqueles que receberam somente uma dose padrão de vacina tiveram 76% de proteção geral contra COVID-19 sintomático durante os primeiros 90 dias após a vacinação, observando a não diminuição da eficácia durante este período. No entanto, não está claro quanto tempo a proteção pode durar com uma única dose, devido à pequena quantidade de casos após 90 dias. As análises apontam que é o intervalo de

dosagem e não o nível desta que tem o maior impacto na eficácia da vacina. Isso está de acordo com pesquisas anteriores que apoiam uma maior eficácia com intervalos mais longos com outras vacinas, como Influenza e Ebola. O estudo concluiu que a eficácia da vacina atingiu 82,4% após uma 2ª dose naqueles com um intervalo de dosagem de 12 semanas ou mais. Se as duas doses forem administradas com menos de seis semanas de intervalo, a eficácia cai para 54,9%. Com a produção da vacina de Oxford/AstraZeneca-Fiocruz em território nacional e a entrega de lotes ao Ministério da Saúde, esta etapa começou a dar os primeiros resultados à sociedade brasileira.

Em estudo realizado por Bernal et al. (2021), avaliando a eficácia da ChAdOx1 nCoV-19 na prevenção da infecção sintomática pelas variantes Alpha e Delta do vírus SARS-CoV2, obteve-se que após a 1ª dose a redução foi de 48,7% e, após a 2ª, foi de 74,5% para a variante Alpha. Já para a Delta, após a 1ª dose a redução foi de 30,0% e, após a 2ª, foi de 67,0%. Os dados observados demonstram eficácia discretamente menor das vacinas testadas na prevenção da infecção sintomática contra a variante Delta em comparação com a Alpha, mas ainda assim uma eficácia bastante elevada. Isso demonstra a necessidade constante por estudos, evolução e aperfeiçoamento de vacinas mesmo após seu desenvolvimento, em especial quando se trata de vírus, pelo seu alto poder mutagênico.

Atualmente a maioria das vacinas, incluindo as destinadas ao COVID-19, são administradas por um trabalhador da saúde através de agulha e seringa. Essa prática é bem compreendida por todos e sem dúvida bem sucedida, no entanto, tem como desvantagem a necessidade de rápida mobilização de uma força de trabalho de vacinadores grande e treinada - fator considerado um desafio, principalmente em tempos de pandemia. Tecnologias já conhecidas em substituição da agulha e seringa são as formulações orais líquidas (por exemplo, para cólera, poliomielite e rotavírus) e névoas intranasais (contra influenza), todavia, novas tecnologias em estudo incluem matriz de microagulhas, dispositivos integrados de administração de reconstituição, comprimidos e géis orais sublinguais e injetores de jato de última geração - todas estas poderiam, por exemplo, ser úteis em momentos de pandemia como este vivido devido ao COVID-19 (PROMPETCHARA, KETLOY, PALAGA, 2020). Atualmente, a genômica e a biologia molecular estão apoiando uma nova era no desenvolvimento de vacinas (LURIE et al., 2020).

- **Esquema vacinal heterólogo e homólogo**

Em relação ao esquema vacinal, muito tem se falado sobre o reforço heterólogo (isto é, quando se aplica uma vacina diferente do esquema inicial) ou homólogo (mesma vacina). A OMS considera que ambos são imunologicamente efetivos, sendo que as principais vantagens da vacinação heteróloga seriam a flexibilização, agilidade, redução de reações adversas e ganho de eficácia relacionada às diferentes plataformas vacinais (BUTANTAN, 2022b).

No caso de vacinas de RNA mensageiro, a aplicação de três doses do mesmo aumenta a reatogenicidade do imunizante, ou seja, a probabilidade em causar efeitos adversos devido reação à cápsula protetora de gordura que envolve as moléculas de RNA. Já no caso de imunizantes de vetor viral, que carregam um fragmento do coronavírus, o problema é que o sistema imune reconhece o vetor por inteiro, não apenas o vírus. Com mais de duas doses, a tendência é que o sistema imune impeça a entrada do vetor nas células, podendo reduzir a eficácia da vacina. No caso da vacinação heteróloga, é somado o que se tem de melhor em cada tipo de vacina. Todavia, a vacinação homóloga não é menos eficaz e ainda assim funciona muito bem (BUTANTAN, 2022b). Embora não existam grandes estudos avaliando a eficácia e segurança em longa escala da vacinação heteróloga para o COVID-19, considerando que todas as vacinas atuais objetivam a indução de resposta imune contra a proteína Spike do mesmo vírus, é esperado que uma segunda dose de outra vacina possa induzir uma amplificação da mesma resposta imune, sendo a intercambialidade de vacina já bastante fundamentada na imunologia (BRASIL, 2021).

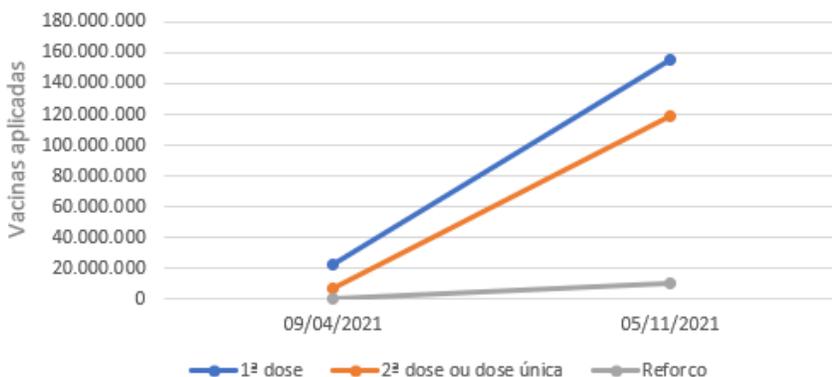
A recomendação da OMS e do Ministério da Saúde é que se siga optando pelo esquema homólogo, tendo o uso de marcas diferentes apenas se o benefício for maior que o risco, como, por exemplo, em situações que não se tenha acesso, dentro do tempo recomendado, à vacina da mesma fabricante. É importante destacar, ainda, que pode existir uma queda natural da imunidade após algum tempo em indivíduos vacinados, sofrendo uma redução da proteção e, assim, tornando necessárias as doses de reforço. Esse fato não significa que a vacina seja menos eficaz, mas sim, uma tendência fisiológica natural (BUTANTAN, 2022b).

- Mortes causadas por COVID-19 no Brasil

Em 09 de abril de 2021, foram registrados 3.752 óbitos causados pelo COVID-19. Nesta data, 22.686.106 de vacinas haviam sido aplicadas como 1ª dose, 6.843.168 como 2ª dose ou dose única e ainda nenhuma dose de reforço. Como comparativo, em 05 de novembro do mesmo ano, já se

contabilizavam 155.408.698 vacinas aplicadas como 1ª dose, 118.824.057 como 2ª dose e 9.527.895 como dose de reforço. Neste dia, apenas 382 indivíduos foram a óbito devido ao COVID-19 (BRASIL, 2023). Os gráficos abaixo trazem estes dados em questão:

Gráfico 1 - Número de vacinas (em milhões) contra COVID-19 aplicadas no Brasil até os dias 09 de abril e 05 de novembro de 2021.



Adaptado de: BRASIL, 2023.

Gráfico 2 - Número de mortes registradas no Brasil causadas por COVID-19 nas datas de 09 de abril e 05 de novembro de 2021.



Adaptado de: BRASIL, 2023.

Dessa forma, é possível verificar que o aumento da cobertura vacinal contra o COVID-19 desempenha um papel significativo na diminuição do número de óbitos registrados pelo mesmo. De acordo com Araujo et al. (2022), populações vacinadas apresentam taxas de mortalidade cerca de 40% inferiores quando comparadas àquelas não vacinadas.

CONCLUSÃO

Uma pandemia como a causada pelo COVID-19 demonstra a todos os países uma necessidade clara de investimentos em vacina de forma mais rápida e adaptável. Os programas de pesquisa na área devem ser eficientes e tidos como prioridade, mantendo padrões de segurança, agilidade e transparência. O esforço de modernização na área de imunização deve receber apoio como componente essencial de segurança sanitária nacional e internacional, visto que inúmeras doenças foram controladas através de imunizantes.

No caso do COVID-19, por se tratar de um vírus de RNA e apresentar maior probabilidade de sofrer mutações, é comum o surgimento de novas cepas de maneira expressiva. A grande preocupação é a efetividade das vacinas disponíveis no mercado para as novas cepas que circulam entre a população. Logo, a pesquisa de vacinas e de um tratamento eficaz ainda deve ser uma realidade.

REFERÊNCIAS

ARAUJO, Hisrael Passareli et al. The impact of COVID-19 vaccination on case fatality rates in a city in Southern Brazil. **American Journal of Infection Control**. Brasil, v. 50, n. 5, p. 491-496, 2022.

BERNAL, Jamie Lopez et al. Effectiveness of Covid-19 Vaccines against the B.1.617.2 (Delta) Variant. **The New England Journal of Medicine**. Reino Unido, v. 385, n. 7, p. 585-594, 2021.

BRASIL, Ministério da Saúde. Painel Coronavírus. Disponível em: <<https://covid.saude.gov.br/>>. Acesso em: 11, jan, 2023.

BRASIL, Ministério da Saúde. Covid-19: Anvisa aprova vacina da Pfizer para crianças entre 6 meses e 4 anos. **ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária**. 2022. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2022/covid-19-anvisa-aprova-vacina-da-pfizer-para-criancas-entre-6-meses-e-4-anos>>. Acesso em: 23, set, 2022a.

BRASIL, Ministério da Saúde. Nota Técnica nº 6/2021-SECOVID/GAB/SECOVID/ MS. **Secretaria Extraordinária de Enfrentamento à COVID-19**. 2021.

BRASIL, Sistema Único de Saúde. PNI: entenda como funciona um dos maiores programas de vacinação do mundo. **Universidade SUS**. 2022. Disponível em: <<https://www.unasus.gov.br/noticia/pni-entenda-como-funciona-um-dos-maiores-programas-de-vacinacao-do-mundo>>. Acesso em 22, set, 2022b.

BRUSSOW, Harald. COVID-19: Vaccination problems. **Environmental Microbiology**, Bélgica, v. 23, n. 6, p. 2878–2890, 2021.

BUTANTAN, Instituto. Ensaios Clínicos. **Instituto Butantan: a serviço da vida**. Disponível em: <<http://www.butantan.gov.br/pesquisa/ensaios-clinicos>>. Acesso em: 13, set, 2022a.

BUTANTAN, Instituto. Benefícios da vacinação heteróloga não excluem a eficácia da vacinação homóloga. **Instituto Butantan**. Disponível em: <<https://butantan.gov.br/noticias/beneficios-da-vacinacao-heterologa-nao-excluem-a-eficacia-da-vacinacao-homologa-diz-cientista>>. Acesso em: 25, set, 2022b.

CASTRO, Rosana. Vacinas contra a COVID-19. **Physis: Revista de Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 31, n. 1, 2021.

COUTO, Marcia; BARBIERI, Carolina L. A.; MATOS, Camila C. S. A. Considerações sobre o impacto da Covid-19 na relação indivíduo-sociedade: da hesitação vacinal ao clamor por uma vacina. **Saúde e Sociedade**, São Paulo, v. 30, n. 1, 2021.

EL-AZIZA, Tarek M. A.; STOCKANDA, James D. Recent progress and challenges in drug development against COVID-19 coronavirus (SARS-CoV-2) - an update on the status. **Infection, Genetics and Evolution**, 2020.

FARIA, Elizabeth et al. Performance of vaccination with CoronaVac in a cohort of healthcare workers (HCW) - preliminary report (*preprint*). **Base de dados da Organização Mundial da Saúde sobre COVID-19**, São Paulo, 2021.

FILHO, Paulo S. P. S. et al. Vacinas contra Coronavírus (COVID-19; SARS-COV-2) no Brasil: um panorama geral. **Research, Society and Development**, São Paulo, v. 10, n. 8, 2021.

FILHO, Alexander de Sá V. et al. Vacinas para Covid-19: Uma revisão de literatura. **Brazilian Journals of Development**, v. 8, n. 1, p. 1880-1901, 2022

FRANCIS, Michael James. Recent advances in vaccine technologies. **Veterinary Clinics - Small Animal Practice**, Reino Unido, v. 48, p. 231-241, 2018.

GUIMARÃES, Reinaldo. Vacinas Anticovid: um olhar da saúde coletiva. **Ciência & Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 25, n. 9, p. 3579-3585, 2020.

HITCHINGS, Matt D. T. et al. Effectiveness of CoronaVac among healthcare workers in the setting of high SARS-CoV-2 Gamma variant transmission in Manaus, Brazil: a test-negative case-control study. **The Lancet Regional Health**, v. 1, 2021.

HOSANGADI, Divya et al. Enabling emergency mass vaccination: Innovations in manufacturing and administration during a pandemic. **Vaccine**, v. 38, p. 4167-4169, 2020.

LURIE, Nicole et al. Developing Covid-19 Vaccines at Pandemic Speed. **The New England Journal of Medicine**. Reino Unido, v. 382, p. 1969-1973, 2020.

Organização Mundial da Saúde. OMS lista mais uma vacina contra a COVID-19 para uso emergencial e emite recomendações de políticas provisórias. **OPAS: Organização Pan-Americana da Saúde**, 2021. Disponível em: <<https://www.paho.org/pt/noticias/7-5-2021-oms-lista-mais-uma-vacina-contra-covid-19-para-uso-emergencial-e-emite>>. Acesso em: 23, set, 2022.

PFIZER. COVID-19: Principais perguntas e respostas sobre vacina Pfizer e Biontech. **Pfizer**. Disponível em: <<https://www.pfizer.com.br/sua-saude/covid-19-coronavirus/covid-19-principais-perguntas-respostas-sobre-vacina-pfizer-e-biontech>>. Acesso em: 16, set, 2022.

PLOTKIN, Stanley et al. The complexity and cost of vaccine manufacturing – an overview. **Vaccine**, v. 35, p. 4064-4071, 2017.

PROMPETCHARA, Eakachai; KETLOY, Chutitorn; PALAGA, Tanapat. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: lessons learned from

SARS and MERS epidemic. **Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology**, Tailândia, v. 38, p. 1-9, 2020.

RANZANI, Otavio T. et al. Effectiveness of the CoronaVac vaccine in older adults during a gamma variant associated epidemic of covid-19 in Brazil: test negative case-control study. **The BMJ**, Reino Unido, v. 374. n. 2015, 2021.

READ, Jonathan M. et al. Novel coronavirus 2019-nCoV (COVID-19): early estimation of epidemiological parameters and epidemic size estimates. **The Royal Society Publishing**, Reino Unido, 2021.

SHARUN, Khan; SINGH, Rajendra; DHAMA, Kuldeep. Oxford-AstraZeneca COVID-19 vaccine (AZD1222) is ideal for resource-constrained low- and middle-income countries. **Annals of Medicine & Surgery**, Reino Unido, v. 65, 2021.

SILVA, Lilian O. P.; NOGUEIRA, Joseli M. da Rocha. A corrida pela vacina em tempos de pandemia: a necessidade da imunização contra a COVID-19. **Revista RBAC**, Rio de Janeiro, v. 52, n. 2, p. 149-153, 2020.

SILVEIRA, A. I. A. et al. Tecnologia usada na produção da vacina mRNA-1273 desenvolvido pelo laboratório Moderna contra a COVID-19. Paraná, 2021.

SULTANA, Janet et al. Potential effects of vaccinations on the prevention of COVID-19: rationale, clinical evidence, risks, and public health considerations. **Expert Review of Vaccines**, Itália, v. 19, n. 10, p. 919-936, 2020.

WISE, Jacqui. Covid-19: New data on Oxford AstraZeneca vaccine backs 12 week dosing interval. **The BMJ**, Reino Unido, v. 372, n. 326, 2021.

World Health Organization. COVID-19 Vaccine Moderna (nucleoside modified), (mRNA-1273). **COVID-19 Vaccine Explainer**. 2021. Disponível em: <<https://www.who.int/publications/m/item/covid-19-vaccine-moderna-mrna-1273>>. Acesso em: 23, set, 2022.