


A eficácia vacinal contra o Covid-19 e suas variantes preocupantes

 <https://doi.org/10.56238/sevened2024.010-037>

Candida Verônica de Andrade Paz

Graduanda de medicina
Universidade de Gurupi –UnirG. Gurupi. TO. Brasil

Lauri Paulo Malacarne Junior

Graduando de medicina
Universidade do Estado de Mato Grosso –UNEMAT.
Cáceres. MT. Brasil

Tássia Aimê Nascimento

Graduanda de medicina
Universidade de Gurupi –UnirG. Gurupi. TO. Brasil

Rafael Pereira Camargo

Graduando de medicina
Universidade de Gurupi –UnirG. Gurupi. TO. Brasil

Marcelo Vicente Munin Ferreira

Graduando de medicina
Universidade de Gurupi –UnirG. Gurupi. TO. Brasil

Edilson Galeno de Sousa Junior

Especialista em Enfermagem em Cardiologia e hemodinâmica
Universidade de Gurupi –UnirG. Gurupi. TO. Brasil

Carlos Eduardo Matos Carvalho Bastos

Doutor em Neurociências e Biologia Celular
Universidade do Estado do Pará – UEPA, Belém. Pará. Brasil

Fábio Pegoraro

Doutor em Engenharia de Produção e Sistemas
Universidade de Gurupi –UnirG. Gurupi. TO. Brasil

Samara Tatielle Monteiro Gomes

Doutora em Agentes infecciosos e parasitários
Universidade de Gurupi –UnirG. Gurupi. TO. Brasil
E-mail: samaratatielle@unirg.edu.br

RESUMO

Objetivo: analisar as principais vacinas para a COVID-19 disponíveis no Brasil e a cobertura contra as VOCs. **Métodos:** 199 artigos foram localizados na busca em PubMed, BVS e SciElo. Foram pesquisadas: Coronavírus, Vaccine, COVID-19, Evolution, Variant, Delta e Omicron. Trabalhos publicados no período entre 2019 e 2023. Foram selecionados 07 artigos. **Resultados:** A sequência de liberação da vacina foi Coronavac seguida de Pfizer, Astrazeneca e Janssen com mecanismos de ação e esquemas de doses diferentes. Em relação as VOCs, cinco foram identificadas: Alpha, Beta, Delta, Gama e Omicron. **Conclusão:** a patogenicidade das VOCs mostrou-se aumentada e a Eficácia vacinal (EV) diminuída. Vale ressaltar que a EV no cenário real é afetada por medidas de saúde pública, comportamentos individuais, acesso a serviços de saúde e hesitação vacinal, fatores não considerados nos estudos.

Palavras-chave: Variantes SARS-CoV-2, Pandemia, Vacina, Revisão da literatura.

1 INTRODUÇÃO

Em março de 2020 a Organização Mundial de Saúde (OMS) declarou pandemia global diante da alta taxa de contágio pelo vírus COVID-19 demonstrada pela dispersão da doença em 223 países e mais de 593 milhões de casos registrados nesse intervalo de tempo¹. Nesse cenário pandêmico, foi importante determinar medidas de saúde pública para conter a transmissão do vírus e, além do isolamento social, a vacinação foi o diferencial para conter a pandemia. Nesse sentido, houve um direcionamento de pesquisas para o desenvolvimento de imunizantes que combatessem o vírus².

Nesse sentido, desde o início da pandemia do vírus causador da COVID-19, surgiram várias novas variantes, devido a mutações adaptativas no genoma viral que alteraram drasticamente a sua capacidade de escapar do sistema imunológico. Com isso, todo o progresso no desenvolvimento das vacinas fica comprometido, pois a eficácia vacinal alcançada mostrou-se reduzida diante das variações genômicas. Sendo assim, as variantes que apresentam maior transmissibilidade e maior virulência foram denominadas Variantes Preocupantes (VOCs), as quais, até o momento deste estudo, foram catalogadas como Alpha, Beta, Gama, Delta e Omicron, de acordo com as diferentes alterações da estrutura da proteína *Spike* e seus receptores¹.

Assim, o objetivo deste trabalho é analisar as principais vacinas para a COVID-19 disponíveis no Brasil, bem como a cobertura das cepas recombinantes do vírus inicial para que possa servir como referência a profissionais da saúde ou à comunidade.

2 MÉTODOS

2.1 ESTRATÉGIA DE PESQUISA

Foi realizada uma pesquisa sistemática nas bases de dados PubMed, BVS e SciELO para as publicações de dados originais que atendessem à pergunta norteadora quanto à abordagem de combinação entre as vacinas, à análise do intervalo entre as doses e mostrassem a evolução no processo de imunização. Esta revisão sistemática não foi registrada e não foi preparado um protocolo. Foram utilizados os seguintes termos de pesquisa: Coronavírus, Vaccine, COVID-19, Evolution, Variant, Delta e Omicron. As buscas compreenderam trabalhos publicados no período entre 2019 e 2023. As listas de referência dos artigos recuperados foram também examinadas para obter dados adicionais relevantes.

2.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

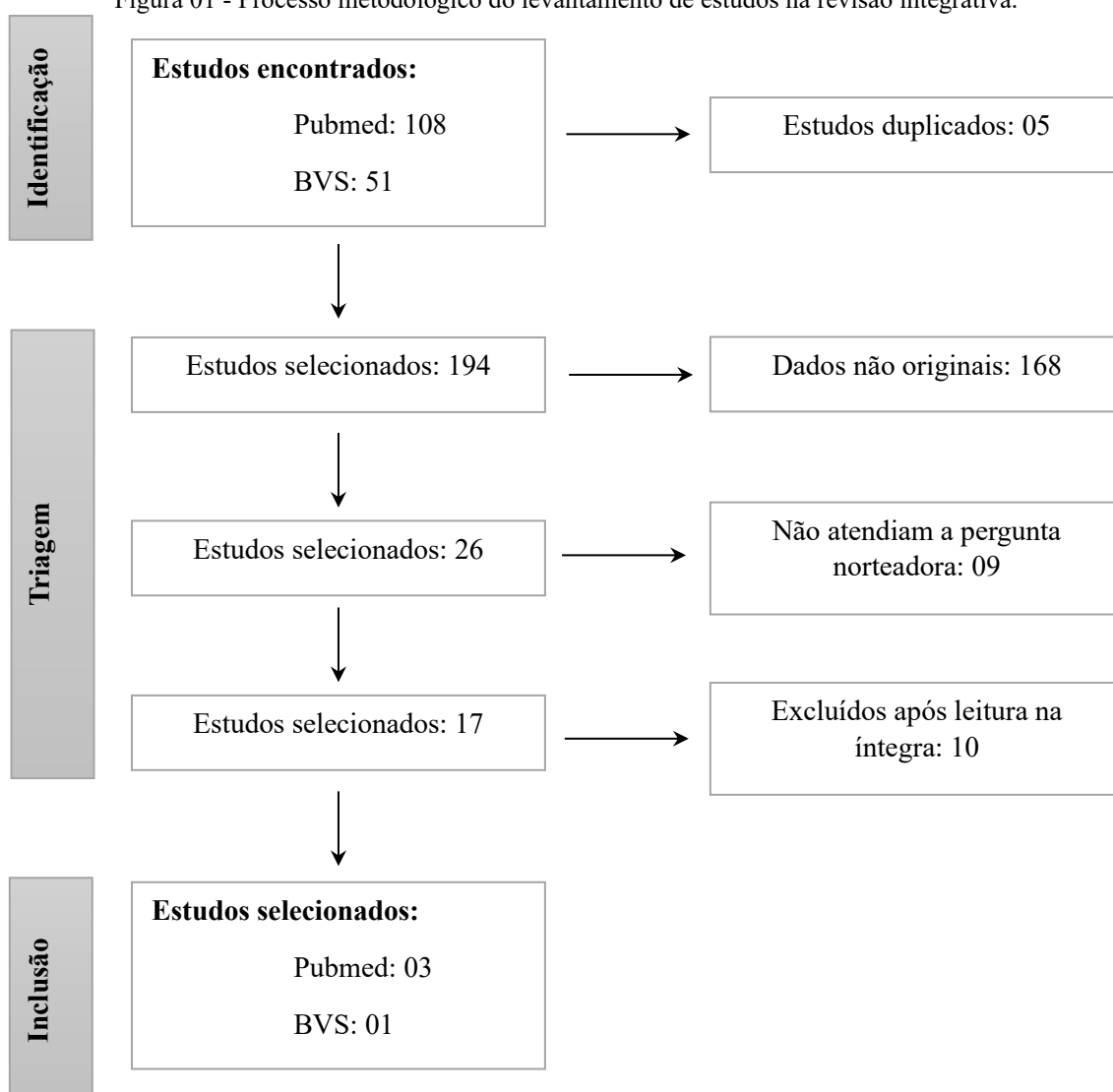
Os critérios de inclusão consistiram em: (1) estudos em humanos; (2) dados originais; (3) que abordassem pelo menos uma das vacinas para COVID-19. Os estudos foram excluídos se (1) não fossem em português ou inglês; (2) se os estudos não apresentassem dados originais; (3) textos não publicados, como teses e dissertações.

2.3 ESCOLHA DE DADOS E RESULTADOS DA PESQUISA

A pesquisa na base de dados utilizando os descritores citados acima selecionou 199 estudos. Cinco destes estavam duplicados e foram removidos. Assim dos 194 trabalhos, 168 não eram dados originais e pertenciam a estudos de revisão. Nove trabalhos não atendiam a pergunta norteadora deste estudo.

Após essa seleção, 17 estudos permaneceram para a leitura na íntegra do texto. Finalmente, um total de sete artigos cumpriram os critérios de inclusão e exclusão e as versões de texto integral foram utilizadas para extrair dados e incluir nesta revisão. A estratégia global de pesquisa está delineada na Figura 01. Foram utilizadas as bulas vacinais como referências técnicas.

Figura 01 - Processo metodológico do levantamento de estudos na revisão integrativa.



Fonte: Diagrama adaptado do modelo Prisma.

3 RESULTADOS

Após leitura e aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 07 artigos, todos publicados entre 2021 e 2023, sendo cinco artigos em inglês e dois em português, como descritos no quadro 01.

Autores	Objetivo geral	Principais resultados
Zamai L, Rocchi MBL (2021) ²	Fornecer argumentos do envolvimento da imunidade anti-vetor e das variantes do SARS-CoV-2 na eficácia da vacina ChAdOx1 nCoV-19.	Esta meta-análise de 135 estudos sugere que há aumento da transmissibilidade de variantes emergentes de SARS-CoV-2 preocupantes onde há contato próximo prolongado. A vacinação completa reduziu a suscetibilidade e a infecciosidade, mas mais para Alpha do que para Delta e Omicron.
Aleem A, Akbar Samad AB, Vaqar S (2022) ¹	Descrever as manifestações clínicas e os tratamentos mais recentes no gerenciamento do COVID-19, bem como resumir as vacinas disponíveis e sua eficácia contra as novas variantes..	Evidencia a data de surgimento das Variantes de preocupação (VOCs), bem como a Eficácia Vacinal dos imunizantes BNT162b2, mRNA-1273, Ad26.COV2.S e NVX-CoV2373 frente às mutações do vírus selvagem. Além disso, mostra que a mistura de tipos de vacina aumentou os anticorpos e as respostas neutralizantes para a maioria das principais vacinas disponíveis comercialmente.
Madewell et al (2022) ⁷	Avaliar como as SARs domiciliares relatadas mudaram ao longo do tempo e se as SARs sofrem alteração por variante viral e caso índice e status de vacinação de contato.	Os resultados sugerem que as variantes de preocupação emergentes do SARS-CoV-2 têm maior transmissibilidade. A vacinação completa foi associada a reduções na suscetibilidade e infecciosidade, principalmente para Alpha em comparação com Delta e Omicron. Ressalta os desafios de desenvolver vacinas eficazes concomitantemente com a evolução viral.
Shao et al (2022) ⁶	Avaliar sistematicamente a Eficácia Vacinal (EV) no cenário do mundo real em relação a cada resultado clínico causado pelas Variantes de preocupação (VOCs).	A vacinação completa mostrou alta EV contra a variante Alfa, EV moderada contra Beta, Gama e Delta, EV alta contra doença grave causada pela Delta, EV baixa a moderada contra Omicron. A vacinação de reforço aumentou substancialmente a EV contra variantes Delta e Omicron.
Maciel et al (2022) ⁸	Avaliar o intervalo entre as doses das vacinas contra SARS-CoV-2; a intercambialidade entre vacinas; a vacinação em adolescentes e a necessidade de melhores evidências.	Evidências indicam que tais regimes mistos ou combinados de diferentes vacinas contra COVID-19 podem desencadear respostas imunológicas até mesmo mais fortes e robustas do que duas doses de uma única vacina..
Orellana (2022) ⁹	Avaliar a cobertura vacinal e sua relação com mudanças no padrão de internações e óbitos por COVID-19 em idosos de Manaus, Amazonas, Brasil.	Evidencia que indivíduos mais jovens apresentaram doença mais grave ou evoluindo para o óbito após a vacinação massiva da população maior de 60 anos. Além disso, pontua a redução global nas taxas de internação e morte pela doença nos idosos. Um regime parcial com a primeira dose da vacina Oxford/AstraZeneca pode gerar uma proteção contra doença sintomática, no entanto, menos efetiva do que com a vacina da Pfizer/BioNTech.
Kupek E (2021) ¹⁰	Investigar a relação entre a cobertura vacinal contra COVID-19 e a mortalidade por faixa etária relacionada à COVID-19 no Brasil em 2021.	Aumento na taxa de mortalidade (TM) em pessoas com idade de 60 ou superior. As pessoas com >70 anos ultrapassaram a cobertura vacinal de 95%, enquanto aqueles de 60-69 anos chegaram a 80% com a primeira dose da vacina. Porém, a segunda dose atingiu 26, 76, e 64% de cobertura em pessoas com 60-69, 70-79, e >80 anos, respectivamente. Cerca de 80% das doses da vacina administradas eram CoronaVac e 18% eram AZD122(ChAdOx1-S). Observou-se uma redução significativa na TM coincidindo com uma alta cobertura (90%) da primeira dose na população de indivíduos com 60 anos ou mais.

4 DISCUSSÃO

De acordo com a análise dos artigos selecionados e das bulas vacinais disponíveis foi possível observar a metodologia vacinal empregada nos imunizantes para COVID 19, idade recomendada, quantidade de doses, intervalo entre as doses e a efetividade de proteção atribuída a cada imunizante utilizado (Figura 02).

A vacina coronovac, produzida pelo Instituto Butantan, que utiliza a tecnologia de vírus inativado, foi o primeiro imunizante liberado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) para uso comercial no Brasil. Foram realizados estudos randomizados com crianças a partir de 3 anos de idade até idosos com 60 anos ou mais para avaliação da imunogenicidade que demonstrou um resultado consistente, com uma boa taxa de soroconversão de anticorpos. O uso recomendado é de duas doses do imunizante recomendado de 2 a 4 semanas para adultos e idosos e somente 4 semanas para crianças acima de 3 anos e adolescentes abaixo de 18 anos³.

O imunizante Pfizer foi o segundo liberado no país. Seu mecanismo de ação é por RNA mensageiro sintético. Essa vacina foi liberada para um público-alvo a partir dos 6 meses de idade, com uma variação do intervalo de doses por idade⁴. Entretanto, as campanhas de vacinação priorizaram adultos e idosos, visto que os estudos de eficácia abordaram a faixa etária acima dos 16 anos com a vacina BNT162b2, no intervalo de 21 dias entre as doses, com proteção de 95% contra COVID-19¹.

A vacina ChAdOx1nCoV-19 (Astrazeneca) é um imunizante que utiliza um vetor adenoviral, a qual foi liberada para ser administrada em duas doses com um intervalo que varia de 4 a 12 semanas. Observou-se, em estudos de meta-análise, uma redução progressiva de IgG com pico no dia 28 após a primeira dose da vacina. Além disso, concluiu-se que os vacinados com a segunda dose, depois de 84 dias da primeira, produziram pico de IgG anti-SARS-CoV-2 duas vezes maior que daqueles que receberam a segunda dose com até 42 dias da vacinação inicial. Entretanto, notou-se a possibilidade de adquirir a doença no intervalo entre doses devido à falta de medidas preventivas pós-vacina. Esse cenário contribui para a infecção assintomática por COVID e amplia o número de transmissores da doença. A eficácia desse imunizante para infecção sintomática foi de 70,4% contra 28,9% para infecção assintomática para a variante Alpha².

A quarta vacina liberada no Brasil foi a Ad26.COV2.S (Jansen) que utiliza vetores de adenovírus sorotipo 26 (Ad26) como tecnologia e possui um regime de dose única. Foi aprovado pela ANVISA para maiores de 18 anos. Esse imunizante foi aprovado nos EUA após um estudo multicêntrico de fase controle que forneceu uma eficácia de 66,3 % contra o infectante¹. Esse imunizante pode ser aplicado em dose de reforço (segunda dose) após pelo menos 2 meses em caso de regime homólogo (vacina primária Jansen) ou regime heterólogo (vacina primária de mRNA)⁵.

4.1 O SURGIMENTO DAS VARIANTES PREOCUPANTES (VOCS) E A SUA RELAÇÃO COM A VACINA

As mutações virais são responsáveis por alterar o potencial patogênico do vírus, de modo que, mesmo uma única troca de aminoácidos, tem potencial para aumentar a capacidade de um vírus escapar do sistema imunológico, complicando todo o progresso alcançado no desenvolvimento da vacina contra ele. Dessa maneira, o SARS-CoV-2, assim como outros vírus de RNA, tem a propensão de evoluir geneticamente resultando em múltiplas variantes que possuem características diferentes das cepas ancestrais¹.

Diante disso, múltiplas variantes do SARS-CoV-2 foram descritas nos bancos de sequenciamento genético, das quais algumas são consideradas variantes preocupantes (VOCs), devido ao seu grande impacto na saúde pública. Sendo assim, estudos mostraram que as VOCs estão associadas com uma menor neutralização por anticorpos obtidos tanto por meio de infecção natural com outras cepas quanto pela vacinação, demonstrando certa capacidade de evitar a detecção ou uma diminuição na eficácia da vacinação em relação à cepa original, além de mostrar maior transmissibilidade ou virulência¹. Com base na atualização epidemiológica da OMS, em dezembro de 2021, cinco VOCs SARS-CoV-2 foram identificados desde o início da pandemia, Alpha, Beta, Delta, Gama e Omicron, respectivamente por ordem cronológica de relato.

A variante Alpha, primeira variante preocupante no relato cronológico, linhagem B.1.1.7, teve relato primariamente no Reino Unido em dezembro de 2020 com base no sequenciamento genômico de pacientes que testaram positivo para SARS-CoV-2. Dito isso, esta variante apresenta 17 mutações no genoma viral, sendo oito mutações estão na proteína *spike* (S), além de uma afinidade aumentada desta para os receptores ACE 2, resultando no aumento da ligação viral e entrada nas células hospedeiras. Sob esse prisma, a linhagem B.1.1.7 foi relatada como 43% a 82% mais transmissível e pessoas infectadas com ela apresentaram maior gravidade da doença e maior risco de morte comparado com as demais VOCs¹.

Outrossim, a variante Alfa mostra-se refratária à neutralização pela maioria dos anticorpos monoclonais para a região N Terminal (NTD) da proteína *spike*, bem como relativamente resistente a alguns anticorpos monoclonais para o receptor RBD ancestral, ameaçando a eficácia protetora das vacinas elaboradas antes do seu surgimento. Em síntese, o imunizante que demonstrou maior eficácia para esta VOCs foi a vacina ChAdOx1 nCoV-19, produzida no Brasil pela Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ)².

A variante Beta, segunda VOC no relato cronológico, linhagem B.1.351, foi relatada pela primeira vez na África do Sul em dezembro de 2020, sendo a responsável pela segunda onda de infecções nesse país. Essa variante apresenta nove mutações na proteína *spike*, das quais três estão localizadas no receptor RBD, aumentando, assim como na Alpha, a afinidade de ligação para os

receptores ACE da célula hospedeira. Dito isso, a linhagem B.1.351 apresenta um risco aumentado de transmissão e neutralização reduzida tanto por terapia de anticorpo monoclonal quanto por soros convalescentes e soros pós-vacinação¹.

Nesse sentido, considerando a semelhança de mutações na mesma proteína entre as variantes Alfa e Beta, uma vacinação completa forneceu proteção moderada contra infecção causada por Beta, quando analisada a eficácia vacinal (EV) para o imunizante ChAdOx1 nCoV-19. Em outras palavras, para este imunizante, a variante Beta foi neutralizada, evitando hospitalizações, em 72% dos vacinados, enquanto 86% dos vacinados neutralizaram a variante Alfa⁶.

A variante Delta, terceira no relato cronológico, linhagem B.1.617.2, foi inicialmente identificada em dezembro de 2020 na Índia e foi a responsável pela segunda onda mortal de infecções por COVID-19 em abril de 2021. Em solo norte americano, essa variante foi detectada pela primeira vez em março de 2021, mostrando-se a cepa mais dominante até o final do ano de 2021. Apresenta dez mutações, em genes distintos das variantes anteriores, na proteína *spike*¹.

Em uma análise de esquema completo de duas doses das vacinas de mRNA, ChAdOx1 nCoV-19 e Ad26. COV2.S, elas apresentaram um desempenho melhor para a variante B.1.617.2, quando comparada com a vacina de adenovírus. Sendo assim, a vacinação completa por meio do mRNA apresentou um EV de 70% contra infecção, 84% contra hospitalização, 88% contra admissão na UTI e 90% contra a morte⁶.

A variante Gamma, quarta no relato cronológico, linhagem P.1, também conhecida como variante GR/501Y.V3, foi identificada em janeiro de 2021 no Brasil. Esta variante abriga dez mutações na proteína *spike*, assim como a Delta, porém, três destas mutações estão localizadas no gene RBD. Dessa forma, com base na atualização epidemiológica da OMS, em 30 de março de 2021, essa variante espalhou-se por 45 países, tornando-a um VOCs, devido sua neutralização ser reduzida por terapias de anticorpos monoclonais, soros convalescentes e soros pós-vacinação¹.

Assim como as variantes Alfa, Beta e Delta, a variante Gamma foi melhor neutralizada por imunizantes com base em vetor de mRNA, apresentando uma EV de 71% contra infecção, 78% contra hospitalização e 81% contra morte em um esquema vacinal de duas doses. Estas variantes apresentam semelhanças tanto em suas mutações quanto na sua eficácia vacinal moderada comparada com a da sua cepa ancestral⁶.

A variante Omicron, quinta VOCs no relato cronológico, também chamada de variante B.1.1.529, foi identificada pela primeira vez na África do Sul em novembro de 2021. Esta variante apresenta mais de 30 alterações na proteína *spike*, bem como em diversas outras regiões e nas proteínas não estruturais. Por esse motivo, a variante Omicron mostra um aumento de 13 vezes na infecciosidade viral e mostra-se 2,8 vezes mais infecciosa do que a variante Delta. Além disso, prevê-se que a mutação Spike K417N, também encontrada na variante B.1.351, junto com E484A tenha um efeito muito



perturbador, o que torna a Omicron mais propensa a janelas descobertas de imunização entre as vacinas¹.

Sob esse prisma, compreende-se que a variante Omicron mostrou baixa EV, sendo 23% contra infecção, 56% contra hospitalização e 82% contra morte. Entretanto, analisando especificamente os vacinados com vetores de mRNA houve um leve aumento na EV contra infecção, a qual elevou-se para 60%, bem como contra hospitalização, a qual aumentou para 85%. Além disso, é possível analisar o comportamento da resposta imunológica ao longo do tempo para a variante Omicron frente aos imunizantes mRNA-1273, BNT162b2, ChAdOx1, Ad26.COV2.S e CoronaVac. A EV resumida, para um esquema vacinal completo de 2 duas doses ao menos, foi de 44% contra infecção no primeiro mês e posteriormente diminuiu para 6% no sexto mês. Outrossim, a EV contra hospitalização foi de 71% no primeiro mês e diminuiu lentamente para 59% ao final de 180 dias. Em paralelo, a vacinação de reforço mostrou alto efeito protetor, mas também decrescente tanto contra infecção quanto contra hospitalização ao final de 4 meses⁶.

Portanto, a infecciosidade e a capacidade de evasão imune dos VOCs, em comparação com as cepas originais, mostraram-se aumentadas e a EV contra os VOCs foi menor, bem como diminuiu rapidamente com o tempo. Por outro lado, é preciso compreender que o desempenho da EV no cenário do mundo real é afetado por medidas de saúde pública, comportamentos individuais de autoproteção, acesso a serviços de saúde e hesitação vacinal, fatores estes que podem não ter sido considerados nos estudos da eficácia vacinal².

AGRADECIMENTO

Ao apoio do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPq e da Universidade de Gurupi – UnirG para o desenvolvimento da pesquisa.



REFERÊNCIAS

Aleem A, Akbar Samad AB, Vaqar S. Emerging variants of SARS-CoV-2 and novel therapeutics against coronavirus (COVID-19). StatPearls [Internet]. 2023. PMID: 34033342

Zamai L, Rocchi MBL. Hypothesis: Possible influence of antivector immunity and SARS-CoV-2 variants on efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine. Br J Pharmacol. 2020; 179(2): 218-226. doi: 10.1111/bph.15620

Vacina adsorvida covid-19 (inativada). [package insert on the Internet]. São Paulo - SP. Instituto Butantan, 2022 [acessado 2023 Jan 11]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/bulas-e-rotulos/bulas-uso-emergencial/vacinas/CoronavacProfissionaldeSade.pdf/view>.

COMIRNATY. [package insert on the Internet]. Itapevi - SP. Pfizer Brasil, 2022 [acessado 2023 Jan 17]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/detalhe/1924271?nomeProduto=COMIRNAT>.

Vacina covid-19 (recombinante). [package insert on the Internet]. São José dos Campos - SP. Janssen-Cilag Farmacêutica, [Internet] 2022 [acessado 2023 Jan 13]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=112363438>.

Shao W, Chen X, Zheng C, Liu H, Wang G, Zhang B, LiZ & Zhang W. Effectiveness of COVID-19 vaccines against SARS-CoV-2 variants of concern in real-world: a literature review and meta-analysis, Emerging Microbes & Infections, 2022, 11:1, 2383-2392, DOI: 10.1080/22221751.2022.2122582

Madewell ZJ, Yang Y, Longini IM, Halloran ME, Dean NE. Household Secondary Attack Rates of SARS-CoV-2 by Variant and Vaccination Status: An Updated Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Netw Open. 2022; 5(4):e229317. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.9317

Maciel E, Fernandez M, Calife K, Garrett D, Domingues C, Kerr L, Dalcolmo M. A campanha de vacinação contra o SARS-CoV-2 no Brasil e a invisibilidade das evidências científicas. Ciênc. saúde coletiva. 2022; 27(03):951-956. doi:10.1590/1413-81232022273.21822021 /

Orellana JDY, Cunha GM, Marrero L, Leite IC, Domingues CMAS, Horta BL. Mudanças no padrão de internações e óbitos por COVID-19 após substancial vacinação de idosos em Manaus, Amazonas, Brasil. Cad. Saúde Pública (Online). 2022; 38(5): PT192321. doi: 10.1590/0102-311XPT192321

Kupek E. Low COVID-19 vaccination coverage and high COVID-19 mortality rates in Brazilian elderly. Rev Bras Epidemiol. 2021; 24: E21004. doi:10.1590/1980-549720210041