



Vacinas COVID-19 e suas implicações imunológicas: uma revisão de literatura

COVID-19 vaccines and immunological implications: A literature review

Larissa Albuquerque¹, Raffaella Neves Mont'Alverne Napoleão¹, Liana Andrade Oliveira¹,
Paula Danielle Santa Maria Albuquerque de Andrade¹

RESUMO

A COVID-19 e seus mecanismos imunológicos são, atualmente, temas de grande relevância mundial. Suas manifestações clínicas e as perigosas complicações decorrentes da tempestade de citocinas motivaram a criação de vacinas contra o SARS-CoV-2 em um ritmo acelerado, gerando desconfiças e diferentes níveis de eficácia e segurança. Este estudo trata-se de um artigo de revisão que abordou pesquisas publicadas no período de 2020 e 2021, utilizando as bibliotecas eletrônicas SciELO (*Scientific Electronic Library Online*), PubMed, LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde) e MEDLINE com o rastreamento específico por meio dos seguintes descritores: vacinas COVID-19, SARS-CoV-2, imunologia do COVID-19. Questões como o mecanismo imunológico, eficácia e efeitos adversos das vacinas disponíveis no mercado mundial atual foram amplamente discutidas.

Descritores: Infecções por coronavírus, vacinas, betacoronavírus.

ABSTRACT

COVID-19 and immunological mechanisms currently are topics of great worldwide relevance. Clinical manifestations and the dangerous complications resulting from a cytokine storm motivated the creation of vaccines against SARS-CoV-2 at an accelerated pace, generating suspicions and different levels of efficacy and safety. This is a review article addressing research published in 2020 and 2021. The electronic libraries SciELO (*Scientific Electronic Library Online*), PubMed, LILACS (Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences), and MEDLINE were used for specific screening with the following descriptors: COVID-19 vaccines, SARS-CoV-2, immunology of COVID-19. Issues such as the immunological mechanism, efficacy, and adverse effects of vaccines currently available on the world market are widely discussed.

Keywords: Coronavirus infections, vaccines, betacoronavirus.

Introdução

Reverendo conceitos da Imunologia

A defesa contra micro-organismos, sejam eles intracelulares (como os vírus) e extracelulares (como as bactérias e os protozoários), ocorre por reações da imunidade inata inicialmente, seguida por respostas tardias da imunidade adquirida¹.

A imunidade inata (também denominada imunidade natural ou nativa) fornece a primeira linha de

defesa. São componentes principais: as barreiras físicas e químicas (epitélios e agentes antimicrobianos produzidos nas superfícies epiteliais); células fagocíticas (como neutrófilos, macrófagos), células dendríticas (células apresentadoras de antígenos) e células assassinas naturais (NK, do inglês *natural killer*); e proteínas sanguíneas, incluindo membros do sistema complemento e outros mediadores da inflamação. Essas células reagem aos produtos de micro-organismos e células lesionadas, respondendo

1. Centro Universitário Christus - UNICHRISTUS, Curso de Medicina - Fortaleza, Ceará, Brasil.

Submetido em: 20/05/2021, aceito em: 19/08/2021.

Arq Asma Alerg Imunol. 2021;5(4):346-56.

sempre da mesma forma para exposições repetidas e não distinguindo as diferenças entre eles¹.

Contraopondo-se à imunidade inata, existe outro mecanismo imunológico que tende a responder e se adaptar à infecção de forma específica: a imunidade adquirida (também chamada de adaptativa ou específica). O sistema imune adaptativo reconhece e reage a um grande número de moléculas. As características que o definem são a habilidade de distinguir entre diferentes substâncias (especificidade) e a habilidade de responder mais vigorosamente a exposições repetidas ao mesmo micro-organismo (memória). Os componentes exclusivos da imunidade adaptativa são células denominadas linfócitos e seus produtos secretados, tais como os anticorpos. Substâncias estranhas que induzem as respostas imunes específicas ou são reconhecidas pelos linfócitos ou anticorpos chamam-se antígenos².

A imunidade adquirida também é dividida em duas formas de defesa: representada pelos linfócitos T (CD4, CD8, regulador) e conhecida como imunidade celular; e pela resposta através de anticorpos (imunoglobulinas) produzidos pelos linfócitos B, chamada de imunidade humoral².

Especificando a resposta imunológica aos patógenos intracelulares (como os vírus), após as células apresentadoras de antígenos levarem alguma proteína viral até os linfócitos TCD4, essas células irão secretar a interleucina-2 (IL-2), que é um fator de crescimento para a proliferação de células T específicas ao antígeno (expansão clonal). Elas ajudam no recrutamento e diferenciação em células T efetoras, as quais auxiliam na eliminação do patógeno. As células TCD4 também estimulam as células TCD8 e estas também se proliferam, se diferenciam e matam células infectadas, sendo muito atuantes nas infecções virais².

Quanto à imunidade humoral, as células T auxiliares estimulam os linfócitos B a se diferenciarem em plasmócitos e, dependendo do antígeno, serão formados anticorpos específicos. Os principais anticorpos ou imunoglobulinas formados são da classe IgA (encontrado nas mucosas principalmente, com ação em antígenos proteicos), IgE (presentes, principalmente, nas reações alérgicas e parasitoses, com ação em antígenos proteicos), IgM e IgG (agem nas respostas contra infecções; a IgM atua na fase ativa da doença, ou seja, o indivíduo encontra-se infectado na fase aguda; e a IgG significa que o organismo está na fase crônica da doença ou já esteve em contato com o antígeno em algum momento da vida). Os

anticorpos atuam por meio da opsonização através da ligação ao patógeno para ocorrer a fagocitose³.

A doença COVID-19 e sua relação com a imunidade

A COVID-19, causada pelo vírus SARS-CoV-2, um vírus de RNA de fita simples, da família *Coronaviridae*, é uma nova patologia respiratória, oriunda da China, que através da rápida transmissão causou uma pandemia e tem mostrado importantes repercussões clínicas, devido aos seus complexos mecanismos imunopatológicos⁴. A infecção pelo SARS-CoV-2 provoca desde um resfriado comum até quadros sistêmicos caracterizados pela síndrome respiratória aguda grave; observam-se ainda coagulopatias, distúrbios neurológicos, além de um estado inflamatório sistêmico grave, no qual pode ocorrer, imunopatologicamente, uma “tempestade de citocinas”. A magnitude das manifestações clínicas está relacionada às condições sistêmicas dos indivíduos infectados. O SARS-CoV-2 infecta as células por meio de uma proteína de pico estrutural denominada proteína S, que tem afinidade e se liga aos receptores da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2), promovendo sua replicação⁵.

Existem três fases da doença⁶:

- *Fase da replicação viral*: ocorre nos primeiros sete dias da infecção; nesse período, a imunidade inata irá agir por meio da liberação de interferon (IFN) alfa e beta e estímulo de células NK, como forma de impedir a disseminação do vírus. As principais manifestações clínicas dessa fase são tosse seca, febre, adinamia, anosmia, e até mesmo a ausência de sintomas.
- *Fase pulmonar*: com duração média do sétimo ao décimo dia (D7-D10). Nessa fase, observa-se o fim do estado de replicação viral e início da hiperinflamação. O vírus tem predileção pelos pneumócitos II que contêm receptores da ECA, impedindo a ação do IFN e acarretando um ambiente inflamatório, com destruição do surfactante da membrana basal e macrófagos liberando radicais livres, aumentando a permeabilidade vascular e predispondo a uma pneumonia. A destruição do surfactante alveolar com formação de membrana hialina nos alvéolos gera dificuldade nas trocas gasosas, inflamação, aumento da permeabilidade vascular e, conseqüentemente, um estado hipoxêmico, o qual contribui para um dano alveolar difuso e a evolução clínica para a síndrome da angústia respiratória aguda (SARA).

– *Fase da síndrome da resposta inflamatória sistêmica*: observada após o D10. Inicialmente, verifica-se a síndrome de ativação macrófágica (SAM); e, em seguida, uma alteração antigênica que estimula a produção excessiva de IL-6, causando desregulação da resposta imune. O fator de necrose tumoral (*tumor necrosis factor – TNF*) alfa é uma outra citocina que contribui para essa desregulação imunológica, pois, além de não ajudar a combater o vírus, estimula uma resposta hiperinflamatória sistêmica, causando lesões teciduais em todo o organismo e ocasionando redução de linfócitos TCD4 e NK. Nesse período, linfócitos B estimulam a produção de anticorpos (principalmente IgM). Outro mecanismo importante é a síntese HIF1-alfa, estimulada pelo próprio estado hipoxêmico, a qual inibe a fibrinólise e ativa o fator tecidual (via extrínseca). O estado inflamatório (TNF-alfa, IL-6) aumenta a agregação plaquetária, estimulando eventos pró-trombóticos (coagulabilidade), podendo evoluir para coagulação vascular disseminada. As duas principais manifestações clínicas são: SARA e coagulopatia (tromboembolismo pulmonar, trombose venosa profunda). Destacam-se como citocinas envolvidas a interleucina-1beta (IL-1B), IL-1RA, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos (GM-CSF), IFN-gamma, IP10 (*interferon γ -inducible protein*), TNF- α e fator de crescimento endotelial vascular (VEGF).

Metodologia

Trata-se de um estudo de revisão que abordou pesquisas publicadas no período de 2020 e 2021. Foram selecionados para essa revisão apenas artigos originais que investigaram os temas: imunologia e fisiopatologia da COVID-19, vacinação, efeitos adversos das vacinas. Para guiar esta revisão elaborou-se a seguinte questão: "Como os vários tipos de vacinas vão auxiliar na imunidade do organismo, como forma de defesa contra o vírus SARS-CoV-2?"

Para a seleção dos artigos desta revisão foi feito um levantamento na base de dados das bibliotecas eletrônicas SciELO (*Scientific Electronic Library Online*), PubMed, LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde) e MEDLINE entre os meses de janeiro a abril de 2021 com o rastreamento específico por meio dos seguintes descritores: vacinas COVID-19, SARS-CoV-2, imunologia da COVID-19. Foram selecionados um total de 57 artigos e, dentre estes, utilizados 30 para a elaboração da revisão.

Os critérios de inclusão para a elegibilidade foram artigos originais e estudos duplo-cego randomizados, que descreviam de forma clara os protocolos utilizados nos testes de vacinação, efeitos colaterais das vacinas, e as fases de teste em que cada vacina se encontra. Foram excluídos do estudo artigos repetidos e os artigos que não descrevem completamente os protocolos utilizados.

Desenvolvimento das vacinas contra COVID-19

O desenvolvimento de uma nova vacina, em circunstâncias adequadas, é realizado por um longo processo que dura de 10 a 15 anos, em média⁷. Na situação de pandemia, a urgência levou a uma sobreposição das fases, com o desafio de desenvolver uma vacina contra COVID-19 em um período de 12 a 24 meses, porém respeitando as normas de segurança⁸.

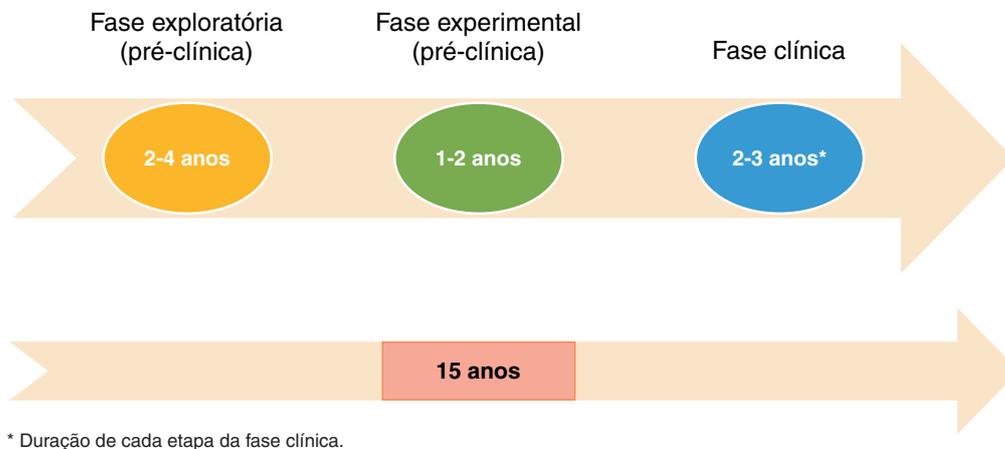
As fases são divididas em pré-clínica e clínica, com suas devidas etapas (Figura 1). A primeira etapa da fase pré-clínica consiste na exploratória, com duração de dois a quatro anos geralmente; envolve pesquisa básica de laboratório e modelagem computacional para identificar antígenos naturais ou sintéticos que possam ser usados como candidatos à vacina contra a doença em questão⁸.

A segunda etapa (duração de um a dois anos) compreende os estudos pré-clínicos que envolvem sistemas de cultura de células ou de cultura de tecidos e testes em animais, como camundongos, para avaliar a segurança da vacina candidata e sua imunogenicidade – capacidade de provocar uma resposta imune^{7,8}. O estudo direciona os pesquisadores em relação a uma ideia das respostas celulares que se pode esperar nos humanos, bem como a dose inicial mais segura e eficaz e o método de aplicação⁸.

Tendo em vista os bons resultados em animais com a questão da segurança, eficácia e imunogenicidade, o processo passa para a fase clínica em humanos, testando em grupos pequenos e, após, em grupos grandes, divididos em três ensaios⁷.

Fase 1 - Segurança: a vacina é administrada a um pequeno grupo de indivíduos saudáveis e imuno-competentes, com o intuito de avaliar principalmente a segurança, dosagem inicial adequada e resposta imunogênica, como efeito secundário. Durabilidade de 2-3 anos⁷.

Fase 2 - Segurança expandida: a vacina passa a ser administrada em centenas de participantes em



* Duração de cada etapa da fase clínica.

Figura 1

Processo de desenvolvimento de uma nova vacina

diferentes grupos de idades, testando novamente a segurança, a dosagem apropriada, os eventos adversos, o intervalo entre as doses, bem como a capacidade da vacina de estimular o sistema imunológico^{7,8}. Durabilidade de 2-3 anos⁷.

Fase 3 - Eficácia: iniciam-se os ensaios clínicos em grande escala, composto por milhares de participantes, com o intuito de comprovar a segurança e avaliar principalmente a eficácia⁸; definida como porcentagem pela qual a taxa de incidência da doença é reduzida nos grupos vacinados em comparação ao grupo placebo⁷, obtendo mais dados sobre a imunogenicidade e reações adversas⁸. Durabilidade de 2-3 anos⁷.

Fase 4 - Farmacovigilância: monitoramento dos efeitos colaterais da vacina com dados adicionais de segurança e eficácia no decorrer do tempo⁸. Realizada após o registro da vacina pelos órgãos administradores, como FDA (*Food and Drug Administration*), ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) e EMA (Agência Europeia de Medicamentos). Durabilidade de 1-2 anos⁷.

A sequência viral permitiu que o trabalho para o desenvolvimento de uma vacina prosseguisse semanas após a notificação inicial da China à Organização Mundial da Saúde (OMS), em 31 de dezembro de

2019, sobre o surto⁹. O financiamento de doações para o desenvolvimento de vacinas pela Coalizão para Inovações em Preparação para Epidemias (CEPI), anunciado em janeiro de 2020, juntamente com as verbas adicionais fornecidas por financiadores de pesquisas nacionais e multinacionais, impulsionaram para que vacinas seguras e eficazes fossem desenvolvidas com prazo de 6 a 18 meses⁹, assim como a similaridade viral do SARS-CoV-2 com o SARS-CoV, em que há estudos prévios, contribuiu na busca imediata por uma resposta imune protetora⁸.

Estudos demonstraram que a proteína S (*spike*) é o principal alvo para a concepção e desenvolvimento destas vacinas, pois é responsável pela ligação do vírus ao receptor da superfície celular do hospedeiro (ECA2, mais provável)¹⁰. As vacinas candidatas contra o SARS-CoV-2 sendo desenvolvidas em todo o mundo e sob avaliação atualmente são baseadas em diferentes plataformas, destacando-se quatro: base de RNA, vírus inativado, vetor viral não replicante e em subunidade proteica^{10,11}.

Vacinas de RNA

As vacinas de RNA consistem em RNAs mensageiros (mRNA) que codificam antígenos virais, os

quais podem ser traduzidos por células humanas para produzir proteínas antigênicas e estimular o sistema imunológico¹². Ou seja, em laboratórios, as vacinas usam fragmentos de material genético, que codificam uma parte do vírus, como a proteína *spike* (no caso do SARS-CoV-2) e, quando injetadas nos hospedeiros, estes usam as instruções do RNA para fazer cópias e desencadear uma resposta imunológica⁸.

O obstáculo no desenvolvimento dessa vacina tem sido a propensão do mRNA para se degradar, visto que a estabilidade e a tradução intracelular apropriada são necessárias para o sucesso da vacina. Como estratégia desenvolvida para resolução desse problema, as vacinas de RNA são administradas em complexo com agentes adicionais, como protamina ou nanopartículas baseadas em lipídios e polímeros, objetivando aumentar sua eficácia¹³.

As vacinas mRNA são vantajosas por serem seguras em comparação com as vacinas de DNA, pois o mRNA não se integra ao genoma do hospedeiro, minimizando assim a genotoxicidade. Em comparação com as vacinas de vírus inativados ou as de vetores vivos, a produção de vacina de mRNA sintético é passível de controle de qualidade com chance reduzida de contaminação biológica durante a produção¹¹.

São altamente adaptáveis a novos patógenos e capazes de recapitular a conformação nativa e modificações de proteínas antigênicas¹². Os transportadores de mRNA baseados em lipídios são biodegradáveis. Além disso, demonstram eficácia em induzir uma forte resposta imune humoral e celular, e sua fabricação é rápida e em larga escala, atendendo as necessidades de uma pandemia¹¹.

No entanto, as vacinas de RNA têm algumas desvantagens, como o mRNA sem uma formulação adequada ser instável e rapidamente degradado. O mRNA é impermeável às membranas celulares e não pode ser eficientemente internalizado no citosol para tradução. Pode também ativar o sistema imunológico inato e, potencialmente, induzir inflamação e toxicidade. Estas vacinas exigem ainda uma condição estrita de cadeia de frio de armazenamento e distribuição¹¹.

Os dois principais desenvolvedores de vacinas de RNA SARS-CoV-2 são a Moderna e BioNTech/Pfizer¹².

Ambas as vacinas são notavelmente eficazes, envolveram grandes ensaios clínicos randomizados e controlados por placebo, com diversos indivíduos. Elas têm evidência de alguma resposta imunológica

após 10 a 14 dias da aplicação da primeira dose da vacina e a prevenção da forma grave da doença¹⁴. Requerem doses de reforço para garantir um alto título de anticorpos neutralizantes e imunogenicidade a longo prazo¹³. No geral, esses resultados impressionantes colocam as duas vacinas de mRNA no topo das vacinas mais eficazes até hoje¹⁴.

Pfizer Inc./ BioNTech SE

A BioNTech (empresa alemã) juntamente com a Pfizer (empresa americana) desenvolveu vacinas à base de mRNA. A vacina de mRNA da BioNTech e Pfizer teve quatro candidatos: BNT162b1, BNT162b2, BNT162a1 e BNT162c2, dos quais apenas dois avançaram para as próximas fases^{12,13}.

As vacinas de mRNA modificadas com nucleosídeos são as BNT162b1 e BNT162b2. O BNT162b1 codifica um domínio de ligação ao receptor (RBD) trimerizado da proteína *spike*, enquanto o BNT162b2 codifica uma proteína *spike* de comprimento total¹².

Após estudos conduzidos na Alemanha e EUA na fase I/II, demonstrando que a BNT162b1 induzia anticorpos neutralizantes e de ligação ao RBD com títulos acima do soro humano convalescente, coordenou-se um outro ensaio comparando as respostas à vacinação entre BNT162b1 e BNT162b2¹³.

BNT162b1 e BNT162b2 mostraram induzir títulos neutralizantes semelhantes em adultos jovens e idosos. No entanto, o BNT162b2 teve menos reações adversas sistêmicas em adultos mais velhos. Diante disso, avançou-se com a BNT162b2 em vez da BNT162b1 em um ensaio clínico de fase III¹³.

Em 18 de novembro de 2020, a Pfizer e a BioNTech anunciaram a análise de eficácia de seu ensaio clínico de fase III, cuja avaliação mostrou que a BNT162b2 tem 95% de eficácia contra COVID-19¹³. Os resultados de 95% da eficácia da vacina ocorrem após a segunda dose, o que aumenta a resposta imunológica e, provavelmente, a torna mais durável. A segunda dose deve ser administrada após 21 dias e está autorizada para pacientes a partir de 16 anos de idade; não há restrição para idade máxima¹⁴.

Por enquanto, nos Estados Unidos, os Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) e a FDA recomendam prosseguir com o esquema de duas doses, sempre que possível¹⁴.

Nenhuma preocupação séria de segurança foi observada entre os 43.000 participantes inscritos. Esses dados indicaram que BNT162b2 é outra vacina COVID-19 bem tolerada e eficaz¹³.

Moderna (Moderna / NIAID)

Moderna é uma empresa americana com sede em Cambridge, Massachusetts. A vacina mRNA da Moderna, mRNA-1273, codifica a proteína *spike* de forma que, quando a vacina é injetada no corpo, as células imunes que processam o mRNA e a proteína fabricada serão subsequentemente marcadas para a destruição⁷.

Uma resposta específica do anticorpo apareceu no décimo quinto dia após a primeira dose, apresentando uma melhor eficácia na necessidade de um regime de duas doses⁷.

Em 16 de novembro de 2020, a Moderna revelou a primeira análise provisória de seu ensaio de fase III, evidenciando uma eficácia estimada de 94,5 % após a segunda dose da vacina, a qual foi administrada após 28 dias para maiores de 18 anos e sem restrição de idade máxima^{12,14}.

Sua revisão simultânea de segurança também não notou nenhuma preocupação significativa. Portanto, seu resultado promissor sugeriu que a vacina de mRNA-1273 é segura e eficaz na prevenção de COVID-19 sintomático¹².

Curevac

A empresa de biofarmacêutica alemã, CureVac N.V., anunciou uma colaboração clínica de desenvolvimento para sua vacina em combate ao SARS-CoV-2 com a empresa farmacêutica Bayer. Foi aplicada uma plataforma de tecnologia baseada em mRNA, RNActive®, para desenvolver a vacina, denominada CVnCoV¹⁵.

Em acordo com o trabalho pioneiro usando mRNA formulado com protamina para tumores-alvo, a CureVac estabeleceu que o mRNA elicia respostas imunes contra antígenos-alvo como uma vacina profilática. A tecnologia de mRNA de propriedade da CureVac é projetada para identificar, produzir e testar moléculas de mRNA estáveis e imunogênicas rapidamente¹⁶.

O CVnCoV é composto por mRNA de engenharia de sequência formulado com nanopartículas lipídicas (LNP), não modificado quimicamente, que codifica a proteína S de comprimento total com duas mutações de prolina (S2P). Essas mutações estabilizam a conformação da proteína, impedindo que o vírus se ligue a mesma e inicie o processo de replicação viral^{15,16}.

Em análise provisória, mostrou-se que duas doses de CVnCoV variando de 2 µg a 12 µg por dose,

administradas com 28 dias de intervalo, é segura. A soroconversão (definida como um aumento de 4 vezes em relação ao título basal) de anticorpos neutralizantes do vírus duas semanas após a segunda vacinação ocorreu em todos os participantes que receberam doses de 12 µg¹⁵.

Nenhum evento adverso sério relacionado à vacina foi relatado. Houve aumentos dependentes da dose na frequência e gravidade dos eventos adversos sistêmicos solicitados e, em menor grau, nas reações locais, mas a maioria foi leve ou moderada e de duração transitória¹⁵.

Vacina de vetor viral não replicante

Nesse tipo de vacina, o antígeno é clonado em um vetor viral que não tem a capacidade de se reproduzir, ou seja, usa-se outro vírus conhecido e seguro, com o intuito de carrear proteínas específicas que possam desencadear uma resposta imunológica sem ocasionar a doença¹⁸.

O vetor viral mimetiza a infecção natural e, portanto, pode produzir respostas imunes celulares e humorais específicas mais fortes em comparação com a vacina de proteína recombinante. Além disso, os vetores virais são capazes de aceitar grandes inserções em seu genoma, fornecendo uma plataforma flexível para o projeto de antígenos¹².

Os vetores comuns incluem adenovírus humano (especialmente, 5 e 26) ou de chimpanzé (ChAd), vírus da parainfluenza, vírus do sarampo, vírus da raiva, vírus da estomatite vesicular, vírus Vaccinia Ankara modificado (MVA) e adeno-associados (AAV)^{8,12}.

Nas desvantagens, inclui-se que o processo de fabricação exige cuidados com a otimização dos sistemas celulares e a exclusão de contaminantes, podendo afetar a eficiência dos vetores virais¹². Por fim, a imunidade pré-existente ao vetor viral pode diminuir a eficácia da resposta imune⁸.

As três principais candidatas dessa plataforma são: AstraZeneca/ Universidade de Oxford (AZD1222), Gamaleya Research Institute (Gram-COVID-Vac) e Janssen Pharmaceutical Companies/ Johnson & Johnson (Ad26COVS2)¹².

AstraZeneca/Universidade de Oxford

A AstraZeneca é um conglomerado farmacêutico anglo-sueco e, em parceria com a Universidade de Oxford, o laboratório foi um dos pioneiros em desenvolver uma vacina contra a COVID-19, denominada AZD1222¹⁷.

A vacina utiliza um vetor viral de um adenovírus símio (chimpanzé) não replicante, que apresenta um segmento genômico do vírus que expressa a glicoproteína SARS-CoV-2 *spike* (S)¹⁷. A dose da vacina AZD1222 foi baseada na experiência anterior do grupo Oxford, que desenvolveu um tipo semelhante de vacina para MERS-CoV com uso do adenovírus de chimpanzé (ChAdOx1)¹².

A vacina demonstrou desencadear anticorpos específicos para a proteína S e respostas de célula T e induzir anticorpos neutralizantes após o regime inicial e reforço, certificando ser bem tolerada e imunogênica¹².

A eficácia total média avaliada, considerando os estudos de forma conjunta do Reino Unido, Brasil e África do Sul, foi de 70,42% (IC95%: 54,84% - 80,63%). A administração da segunda dose é indicada após quatro a doze semanas, uma vez que foi observado maior nível de eficácia quando realizado um intervalo maior entre a primeira e a segunda dose¹⁷.

Inicialmente, nenhum efeito adverso grave foi observado nos ensaios clínicos, demonstrando perfil de segurança adequado semelhante a outras vacinas regularmente empregadas¹⁷. No entanto, em março de 2020, os Ministérios da Saúde de diversos países europeus suspenderam a aplicação do imunizante devido ao alto risco de ocorrência de trombose nos pacientes vacinados. De acordo com um estudo realizado na Alemanha, dentre as 1,6 milhões de doses aplicadas, 13 demonstraram associação com trombose de seios cavernosos ou veias cerebrais¹⁸.

The Gamaleya National Center of Epidemiology and Microbiology

A vacina contra COVID-19 desenvolvida pelo Instituto de Pesquisa de Epidemiologia e Microbiologia Gamaleya, na Rússia, denominada Sputnik V e registrada em 11 de agosto de 2020 pelo Ministério da Saúde da Rússia como Gam-COVID-Vac, é uma vacina de vetor viral de adenovírus¹².

A vacina usa uma abordagem de adenovírus recombinante heterólogo em dois vetores, sendo o adenovírus 26 (Ad26) e o adenovírus 5 (Ad5) para a expressão do pico da proteína SARS-CoV-2¹⁹. Optou-se por dois vetores de adenovírus diferentes administrados separadamente em uma primeira e segunda dose, com 21 dias de intervalo, visto que usar o mesmo adenovírus para as duas doses pode levar o corpo a desenvolver uma resposta imune contra o vetor e destruí-lo quando a segunda dose

for administrada²⁰. Dois vetores diferentes reduzem a chance de diminuir sua eficácia²⁰. Posto isso, o uso de dois sorotipos variados, administrados com 21 dias de intervalo, destina-se a superar qualquer imunidade a adenovírus pré-existente na população¹⁹.

Resultados mostraram que a Gam-COVID-Vac tem uma eficácia de 91,4% após a primeira dose. Verificou-se ainda uma eficácia acima de 95%, quando o intervalo estabelecido entre a primeira e a segunda dose foi de 21 dias¹².

Não houve efeito adverso inesperado documentado durante o ensaio clínico, e os resultados promissores sugerem que a Gam-COVID-Vac é segura e eficaz na prevenção da COVID-19¹².

Janssen Pharmaceutical Companies/Johnson & Johnson

A vacina da Johnson & Johnson é baseada na tecnologia que envolve um vírus, no caso, o adenovírus 26 (Ad26) como vetor viral, em que o gene da proteína *spike* SARS-CoV-2 é adicionado ao seu DNA. O adenovírus é modificado para não se multiplicar e, portanto, não causar a doença²¹.

Após a administração de uma vacina de adenovírus modificada, o Ad26 entra nas células e libera seu DNA viral. As células usam o DNA viral para produzir a proteína de pico e, com isso, ativam o sistema imunológico do corpo para produzir anticorpos que reconheçam a proteína *spike*. Se ocorrer uma exposição posterior da pessoa vacinada ao SARS-CoV-2, o sistema imunológico inicia o reconhecimento do vírus e previne a infecção²¹.

A vacina Johnson & Johnson, inicialmente, mostrou capacidade de produzir anticorpos contra o SARS-CoV-2 em 90% das pessoas que o receberam após a primeira dose. Os dados apresentados pela Johnson & Johnson sugerem que uma dose da vacina teve a eficácia de 66% na prevenção de doença moderada a grave, e eficácia de 100% na prevenção de hospitalização e morte relacionadas à COVID-19²¹.

Vacina de vírus inativado

As vacinas inteiras inativadas são compostas por vírions inativados por calor, por radiação ou por produtos químicos, de modo que não possam se replicar. Apesar de serem mais seguras que as vacinas vivas atenuadas, os epítomos imunogênicos dos vírus inativados podem ser estruturalmente deformados durante o processo de inativação, prejudicando a

resposta imune protetora^{8,12}. Elas tendem a produzir uma resposta imune mais fraca que as vacinas vivas atenuadas; desse modo, os adjuvantes são necessários para potencializar a resposta imunológica¹⁰.

SinovacBiotech Ltd.

A Sinovac é uma empresa biofarmacêutica sediada em Beijing (China), que desenvolveu uma vacina em parceria com o Instituto Butantan (Brasil), denominada CoronaVac^{12,17}.

A Coronavac é composta por vírus inteiro atenuado do SARS-CoV-2, originado de uma cepa derivada de um paciente, cultivado em linhagem de células Vero (células epiteliais extraídas de um primata do gênero *Chlorocebus*, conhecido como macaco verde africano), inativado com β -propiolactona, purificado e adsorvido com hidróxido de alumínio¹⁷.

O ensaio clínico de fase III foi iniciado no Brasil, Indonésia e Turquia¹². No Brasil, o estudo foi conduzido pelo Instituto Butantan em 17 centros de pesquisa com cerca de 12.000 voluntários. Em relação à eficácia da CoronaVac, nos ensaios do Brasil, demonstrou-se uma eficácia total média de 50,39% (IC 95%: 35,36 - 61,98) e, em relação à prevenção de formas leves, a eficácia foi de 77,96% (IC 95%: 46,15 - 90,44). Desse modo, para a vacina Coronavac atingir tal eficácia, é preconizado que a segunda dose seja administrada em um intervalo de duas a quatro semanas após a primeira dose¹⁷.

BharatBiotech

A BharatBiotech é uma empresa farmacêutica indiana que, em colaboração com o *Indian Council of Medical Research* e o *National Institute of Virology*, formulou sua vacina, a Covaxin, baseada em uma plataforma de vírus vivo inativado. Esta vacina requer duas doses administradas por via intramuscular com 28 dias de intervalo^{22,23}.

Vacina de vírus vivo atenuado

As vacinas vivas atenuadas envolvem patógeno vivo enfraquecido manualmente pela exclusão ou mutação do componente patogênico do genoma viral, não sendo capaz de induzir infecção, porém apto a estimular resposta imune humoral e celular e, portanto, mimetizar características de infecção natural^{10,12}. Como resultado, eles são frequentemente imunogênicos com uma única administração sem um adjuvante²⁴.

Esse tipo de vacina apresenta um risco mais elevado que outras tecnologias, principalmente em imunocomprometidos, visto que inclui a possibilidade de reversão para um estado virulento e perigo de infecção. A biossegurança de vacinas vivas atenuadas precisa ser avaliada cuidadosamente antes de prosseguir para uso clínico¹².

Codagenix e o Serum Institute of India estão desenvolvendo uma vacina viva atenuada contra SARS-CoV-2, usando tecnologia de desotimização de códons, com base na experiência anterior com vírus sincicial respiratório (VSR) e influenza²⁴.

Vacina baseada em subunidade de proteína

As vacinas são produzidas de pedaços purificados do vírus⁸. Fragmentos antigênicos de um micro-organismo que melhor estimulam uma resposta imune requerem vários regimes de dosagem com adjuvantes para atingir fortes respostas imunológicas¹¹.

As vacinas de subunidades produzidas por técnicas de engenharia genética, na qual outros micro-organismos são programados para produzir a fração antigênica almejada, são denominadas de vacinas recombinantes^{10,12}. Ademais, são consideradas seguras e podem ser utilizadas em imunocomprometidos⁸.

Novavax Inc.

A Novavax é uma empresa norte-americana que também entrou na corrida para desenvolver uma vacina contra o SARS-CoV-2, denominada NVX-CoV2373¹¹. Financiada pela CEPI e *US Operation Warp Speed*, desenvolveu uma vacina de nanopartículas recombinantes que exibe a proteína de pico SARS-CoV-2, sendo geneticamente modificada a fim de obter uma maior estabilidade estrutural. Sua produção usou baculovírus projetados para infectar células de inseto Sf9^{11,24}.

O emprego de um adjuvante para aumentar a eficácia da soroconversão é preciso, sendo assim, a Novavax está usando seu próprio adjuvante Matrix-M baseado em saponina²⁴. Além da resposta humoral, fortes respostas celulares são observadas após a administração de duas doses^{11,24}.

Dados preliminares de ensaios clínicos mostraram que a vacina NVX-CoV2373 apresentou eficácia de 95,6% contra a variante original do SARS-CoV-2, fornecendo também proteção contra as variantes mais recentes B.1.1.7 (85,6%) e B.1.351 (60%)²⁵.

A vacina NVX-CoV2373 pode ser armazenada de 2 °C a 8 °C e foi considerada segura. Uma análise provisória de dados relatou que eventos adversos graves ocorreram em pequenos números²⁵.

Vacinas baseadas em partículas semelhantes ao vírus

Partículas semelhantes a vírus (VLPs) representam uma abordagem interessante para o desenvolvimento de vacinas, sendo uma tecnologia alternativa, já que busca imitar a estrutura viral^{8,10}.

As VLPs podem ser projetadas para expressar as proteínas de superfície ou sequências de ácido nucleico do vírus original, sem o risco de replicação ou infecção, visto que não apresentam o material genético central. A sua vantagem é que, embora seja categorizada como uma vacina de proteína recombinante, continua mantendo a conformação nativa de proteínas virais, sendo vantajoso em relação a outras vacinas de proteínas de subunidades em termo de imunogenicidade e antigenicidade¹¹.

Medicago

É uma empresa farmacêutica canadense que gerou uma vacina de partículas semelhantes a vírus (VLP), usando um método baseado em plantas – um gene sintético contendo uma parte dos genes SARS-CoV-2 é transferido para uma espécie de tabaco, *Nicotianabenthamiana*, utilizando um vetor bacteriano. Essas plantas, então, expressam VLPs que podem ser purificadas^{11,24}.

Efeitos adversos das vacinas

Apesar de ainda haver necessidade de mais estudos, segundo Sax PE, já se pode afirmar que, na atualidade, não há vacina 100% segura¹⁴. Entretanto, é válido ressaltar que tais efeitos se tornaram mínimos em relação aos danos que o SARS-CoV-2 pode realizar no corpo humano. Sabe-se ainda que existem três modos para garantir a segurança de uma vacina: simulação por computadores, experimentos em animais e ensaios em humanos. Sendo o método mais seguro quando se replica em humanos pela maior proximidade com a realidade²⁶.

Comparando-se as técnicas usadas na fabricação das vacinas contra COVID-19, as vacinas de RNAm possuem uma segurança maior, a exemplo das

desenvolvidas pela “Pfizer/BioNTech” (BNT162b2) e da “Moderna” (mRNA-1273), mesmo sabendo que ambas causarão efeito colateral na maior parte da população que a recebe, em razão de sua resposta imunológica exacerbadamente veloz, caracterizando esse grupo como o de vacinas reatogênicas²⁷.

Quanto aos efeitos, pode ser citado como o mais comum a dor no local de injeção da dose, que dura de 12 a 14 horas após a administração, sendo caracterizada como severa intensidade por 1% da população. Sintomas como dor de cabeça e fadiga também são recorrentes, mas são clinicamente tratados com boa resposta a analgésicos e anti-inflamatórios²⁸.

Devido a ocorrência de reações de hipersensibilidade em alguns raros pacientes, incluindo anafilaxia, a qual é estimada que ocorra em aproximadamente 1 a cada 100.000 doses, foi determinado um período de 15 minutos de observação após a administração da dose e, para aqueles com histórico prévio de alergias severas, o tempo de observação deve dobrar para 30 minutos¹⁴.

Não houve relato de casos de Síndrome de Guillain-Barré ou mielite transversa. Efeitos colaterais a longo prazo não puderam ser estudados minuciosamente, pois tiveram apenas meses da liberação da vacina. Entretanto, é válido ressaltar que tais acontecimentos são comumente raríssimos¹⁴.

De acordo com Jackson LA e cols., em um dos ensaios de vacina RNAm houve relato de efeitos com graus variados em relação à severidade, mesmo o grupo teste sendo em sua maioria jovem e saudável²⁹. Pacientes jovens apresentaram mais efeitos colaterais que idosos, e a segunda dose causou mais efeitos que a primeira¹⁴.

As vacinas que utilizam vetor viral não replicante (Sputinik V e Johnson&Jonhson) mostraram-se também toleráveis, além de uma boa resposta imunológica²⁷. Esse grupo causou pequenas reações locais com sinais de flogose, dores de cabeça, febre, mal-estar e fadiga, que devem desaparecer em 96 horas após a administração da dose³⁰.

Quanto à vacina de antígeno viral do SARS-CoV-2 inativado (Coronovac), já foi comprovado notável redução dos efeitos adversos quando comparada às outras existentes. A maioria dos efeitos tendem a desaparecer 72 horas após a administração da dose e são caracterizados por serem sintomas sistêmicos inespecíficos, os quais, em escala de severidade durante a fase II do estudo, foram classificados co-

mo moderados. Não houve relato de reação adversa grave. O efeito majoritário nos pacientes foi o rubor e a dor no local da vacina³⁰.

A Novavax, produzida nos Estados Unidos, vacina baseada em subunidade proteica (NVX-CoV2373), apenas produziu leves efeitos: artralgia, fadiga, dor de cabeça, mialgia, náusea e mal-estar após, no mínimo, 72 horas, ressaltando-se ainda que não houve nenhum efeito adverso grave na população do estudo. Como citado anteriormente nas outras vacinas, também foram apresentados sinais de rubor e dor no sítio da injeção¹³.

A AstraZeneca (AZD1222), por sua vez, como dito anteriormente, após a aprovação de seu uso, demonstrou um potencial trombótico perigoso que motivou as autoridades de saúde a decretarem sua suspensão. Os relatos de trombose iniciaram 4 a 16 dias após a aplicação da dose, sendo 12 pacientes do sexo feminino e 1 do sexo masculino, na faixa-etária de 20-63 anos. Segundo o mecanismo patológico explicado, com a vacinação ocorre a formação de anticorpos contra os antígenos plaquetários motivados pela reação imunológica. Esses anticorpos produzidos irão se ligar no receptor Fc que causa ativação maciça de plaquetas. Ressalta-se ainda que não se sabe o motivo de ocorrer com maior prevalência em vasos cerebrais¹⁸.

Apesar de não possuir total conhecimento dos efeitos a longo prazo, a aplicação das vacinas na população vulnerável é justificada e se faz necessária, visto que os efeitos da doença são mais devastadores em certos grupos²⁶.

Conclusão

Em acordo com o que foi descrito, faz-se notório a prerrogativa de que nem todas as vacinas são seguras e já foram devidamente testadas. Entretanto, em razão do curto espaço de tempo e da urgência em que o mundo vive devido à pandemia da doença, é fundamental que a população possa aderir às vacinas que foram aprovadas nacionalmente, visto que a COVID-19 pode trazer ainda mais danos à população que os possíveis efeitos adversos. Além disso, conclui-se que as vacinas de RNA têm uma melhor eficácia; no entanto, estão perigosamente mais associadas a efeitos adversos, os quais, em contraponto, são escassos nas vacinas feitas a partir do vírus atenuado.

Referências

- Litman GW, Rast JP, Fugmann SD. The origins of vertebrate adaptive immunity. *Nat Rev Immunol*. 2010;10:543-53.
- Silverstein AM. Cellular versus humoral immunology: a century-long dispute. *Nat Immunol*. 2003;4:425-8.
- Silverstein AM. Paul Erlich's receptor immunology: the magnificent obsession. New York: Academic Press; 2001.
- Minotti C, Tirelli F, Barbieri E, Giaquinto C, Doná D. How is immunosuppressive status affecting children and adults in SARS CoV-2 infection? A systematic review. *J Infect*. 2020;1(81):61-6.
- Lhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579:270-3.
- Giamarellos-Bourboulis EJ, Netea MG, Rovina N, Akinosoglou K, Antoniadou A, Antonakos N, et al. Complex immune dysregulation in covid-19 patients with severe respiratory failure. *Cell Host Microbe*. 2020;27(6):992-1000.e3.
- Sharma O, Sultan AA, Ding H, Triggler CR. A review of the progress and challenges of developing a vaccine for COVID-19. *Front Immunol*. 2020;11:585354.
- Kfourri RA, Petraglia TCMB, Lima EJF, Sato HK, Giamberardino HI, Andrade SD, et al.; Departamento Científico de Imunizações da Sociedade Brasileira de Pediatria. Guia Prático de Atualização: Vacinas COVID-19 [Internet]. Disponível em: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/22908f-GPA-Vacinas_COVID19_-_Atualizacao.pdf.
- Kim JH, Marks F, Clemens JD. Looking beyond COVID-19 vaccine phase 3 trials. *Nat Med*. 2021;27:205-11.
- Rawat K, Kumari P, Saha L. COVID-19 vaccine: a recent update in pipeline vaccines, their design and development strategies. *Eur J Pharmacol*. 2021;892:173751.
- Park KS, Sun X, Aikins ME, Moon JJ. Non-viral COVID-19 vaccine delivery systems. *Adv Drug Deliv Rev*. 2021;169:137-51.
- Li YD, Chi WY, Su JH, Ferrall L, Hung CF, Wu TC. Coronavirus vaccine development: from SARS and MERS to COVID-19. *J Biomed Sci*. 2020;27(1):104.
- Izda V, Jeffries MA, Sawalha AH. COVID-19: a review of therapeutic strategies and vaccine candidates. *Clin Immunol*. 2021;222:108634.
- Sax PE. Covid-19 vaccines – Frequently asked questions. *N Engl J Med*. 2021. Disponível em: https://www.nejm.org/covidvaccine/faq?cid=DM108101_&bid=351542135.
- Kremsner P, Mann P, Bosch J, Fendel R, Gabor JJ, Kreidenweiss A, et al. Phase 1 assessment of the safety and immunogenicity of an mRNA-lipid nanoparticle vaccine candidate against SARS-CoV-2 in human volunteers. *Medrxiv* 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1101/2020.11.09.20228551>.
- Rauch S, Roth N, Schwendt K, Fotin-Mleczek M, Mueller SO, Petsch B. mRNA-based SARS-CoV-2 vaccine candidate CVnCoV induces high levels of virus-neutralising antibodies and mediates protection in rodents. *Vaccines*. 2021;6(57).
- Kfourri RA, Petraglia TCMB, Lima EJF, Sato HK, Giamberardino HI, Andrade SD, et al.; Departamento Científico de Imunizações da Sociedade Brasileira de Pediatria. Guia Prático de Atualização: Dúvidas sobre vacinas COVID-19 - Perguntas e Respostas. [Internet]. Disponível em: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/22909c-GPA-Duvidas_sobre_Vacinas_COVID19.pdf.
- Oldenburg J, Klamroth R, Langer F, Albisetti M, von Auer C, et al. Diagnosis and management of vaccine-related thrombosis following AstraZeneca COVID-19 vaccination: guidance statement from the GTH. *Hamostaseologie*. 2021. doi: 10.1055/a-1469-7481.
- Jones I, Roy P. Sputnik V COVID-19 vaccine candidate appears safe and effective. *Lancet*. 2021;397(10275):642-3.
- Baraniuk C. COVID-19: what do we know about sputnik v and other Russian vaccines? *BMJ*. 2021;372:n743.

21. Livingston EH, Malani PN, Creech CB. The Johnson & Johnson Vaccine for COVID-19. *JAMA*. 2021;325(15):1575.
22. Prada L, Ferreira J. COVID-19, diabetes e vacinas. *Revista Portuguesa de Diabetes*. 2020;15(4):131-8.
23. Souto XM. Vacinas contra a COVID-19: estado da arte. *Revista Educ Ciência e Tecnol Almenara (MG)*. 2020;2(2):12-35.
24. Tregoning JS, Brown ES, Cheeseman HM, Flight KE, Higham SL, et al. Vaccines for COVID-19. *Clin Exp Immunol*. 2020;202(2):162-92.
25. Mahase E. COVID-19: Novavax vaccine efficacy is 86% against UK variant and 60% against South African variant. *BMJ*. 2021;372:n296.
26. Kostoff RN, Briggs MB, Porter AL, Spandidos DA, Tsatsakis A. COVID-19 vaccine safety. *Int J Mol Med*. 2020;46(5):1599-602.
27. Pacheco TJA, Souza DG, Borges KNN, Pires JO, Fabbrin ASS, Santos PHM, et al. One year after the WHO alert for COVID-19: what is next? *Braz J Dev*. 2021;7(3):29968-78.
28. Mulligan MJ, Lyke KE, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Phase I/II study of COVID-19 RNA vaccine BNT162b1 in adults. *Nature*. 2020;586(7830):589-93.
29. Jackson LA, Anderson EJ, Rouphael NG, Roberts PC, Makhene M, Coler RN, et al. An mRNA Vaccine against SARS-CoV-2 - Preliminary Report. *N Engl J Med*. 2020;383(20):1920-31.
30. Zhang Y, Zeng G, Pan H, Li C, Kan B, Hu Y, et al. Immunogenicity and safety of a SARS-CoV-2 inactivated vaccine in healthy adults aged 18-59 years: report of the randomized, double-blind, and placebo-controlled phase 2 clinical trial. *MedRxiv*. 2020. doi: 10.1101/2020.07.31.20161216.

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Correspondência:
Paula Danielle Santa Maria Albuquerque de Andrade
E-mail: drapaulaalbuquerque@hotmail.com