



UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
UNIDADE ACADÊMICA DE MEDICINA
CURSO DE GRADUAÇÃO DE BACHAREL EM MEDICINA

YAN LUCAS LOPES DO BÚ

**IMUNIZAÇÃO CONTRA A COVID- 19: DADOS SOBRE A VACINAÇÃO ENTRE
PESSOAS COM COMORBIDADES PRÉVIAS, EFEITOS APÓS VACINAÇÃO E
COMPARAÇÃO ENTRE AS PRINCIPAIS VACINAS**

CAMPINA GRANDE – PB

2021

YAN LUCAS LOPES DO BÚ

**IMUNIZAÇÃO CONTRA A COVID- 19: DADOS SOBRE A VACINAÇÃO ENTRE
PESSOAS COM COMORBIDADES PRÉVIAS, EFEITOS APÓS VACINAÇÃO E
COMPARAÇÃO ENTRE AS PRINCIPAIS VACINAS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado a
Unidade Acadêmica de Medicina da Universidade
Federal de Campina Grande como requisito básico para
a conclusão do Curso de Bacharel em Medicina.

Orientador: Profa. Dra. Deborah Rose Galvão Dantas

CAMPINA GRANDE - PB

2021

B917i

Bú, Yan Lucas Lopes do.

Imunização contra a COVID-19: Dados sobre a vacinação entre pessoas com comorbidades prévias, efeitos após vacinação e comparação entre as principais vacinas / Yan Lucas Lopes do Bú. - Campina Grande, 2021.

48f.: qd. tab.

Monografia (Graduação em Medicina) - Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Unidade Acadêmica de Medicina, 2021.

“Orientação: Profa. Dra. Deborah Rose Galvão Dantas”.

Referências.

1. Vacinas COVID-19. 2. Eficácia. 3. Comorbidade. I. Dantas, Deborah Rose Galvão. II. Título.

CDU 616-036.21+578.42:615.371(043.3)



Universidade Federal
de Campina Grande

ANEXO VI

Ata da Defesa do Trabalho de Conclusão de curso de Medicina da UAMED/CCBS/UFCG

Às 19 horas do dia 15/12/2021, de maneira online, através da plataforma google meet realizou-se a defesa do TCC intitulado IMUNIZAÇÃO CONTRA A COVID- 19: DADOS SOBRE A VACINAÇÃO ENTRE PESSOAS COM COMORBIDADES PRÉVIAS. EFEITOS APÓS VACINAÇÃO E COMPARAÇÃO ENTRE AS PRINCIPAIS VACINAS de autoria do discente: YAN LUCAS LOPES DO BÚ sendo orientado(s) pelo professora Deborah Rose Galvão Dantas. Estiveram presentes os seguintes componentes da Banca Examinadora: Prof. Homero Gustavo Correia Rodrigues e o Prof. Raimundo Antônio Batista de Araújo. Iniciados os trabalhos, o Presidente da Banca passou a palavra para o discente YAN LUCAS LOPES DO BÚ para iniciar a apresentação, que teve 30 minutos para fazê-lo. A apresentação durou 29 minutos, após a qual foi iniciada a discussão e arguição pela Banca Examinadora. A seguir, o discente retirou-se da sala para que fosse atribuída a nota. Como resultado, a Banca resolveu APROVAR o trabalho, conferindo a nota final de 9,9 (nove, nove). Não havendo mais nada a tratar, deu-se por encerrada a sessão e lavrada a presente ata que vai assinada por quem de direito.

Campina Grande, 15 de dezembro de 2021.

Orientador DeborahRGdantas

Titular 1 [Assinatura]

Titular 2 [Assinatura]

Dedico a mim, aos meus pais, a Deus, a Karoline Ferreira Moura, a Arthur Átila Ribeiro de Holanda, a Katianny Késia Mendes Negromonte e Flávio Arruda.

AGRADECIMENTOS

A Deborah Rose Galvão Dantas,

A Karoline Ferreira Moura.

Enfim, a todos que contribuíram direta ou indiretamente para que esse título fosse alcançado, o meu mais sincero e profundo obrigado!

A imunidade por meio da vacinação é fundamental para reduzir a carga de doenças, o surgimento das atuais medidas de saúde pública e a subsequente recuperação econômica. (LIU; Xinxue, 2021, p. 857).

RESUMO

INTRODUÇÃO: A COVID-19 surgiu na China em 2019, transformando-se em uma Pandemia que tem causado grandes danos à população da maioria dos países do mundo. As vacinas contra a COVID-19 utilizadas como profilaxia, associadas a algumas medidas ambientais adjuvantes têm sido esperadas como a única maneira eficaz para o controle da epidemia em todo o planeta. **OBJETIVO:** Observar, na literatura vigente, dados sobre a imunização de pessoas com comorbidades prévias imunizadas com as principais vacinas contra COVID-19 na em países do mundo. **METODOLOGIA:** Revisão Sistemática da Literatura utilizando-se os descritores “Vacinas COVID-19” E “Eficácia” E “Comorbidade” e seus representantes em inglês nos bancos de dados Cochrane, Pubmed e LILACS, sendo utilizados textos completos e gratuitos em língua portuguesa, inglesa ou espanhola, publicados no período de 2020 a 2021. **RESULTADOS:** Foram encontrados cinco estudos que se enquadraram nos critérios de inclusão, sendo analisados 194082 participantes no total. O percentual de casos de COVID-19 após a ministração da primeira dose das vacinas analisadas foi de 0% (Duarte *et al.*, 2021) a menor e 4,75% (Liu *et al.*, 2021) a maior. Em relação a segunda dose a variação foi de 0% (Liu *et al.*, 2021) para o menor, até de 0,78% (Cabezas *et al.*, 2021) para o maior. O período de tempo mais frequente para o aparecimento da doença após a primeira ou segunda dose das vacinas foi de 0 a 14 dias. Formas graves da COVID-19 foram relatadas em um percentual do menor de 0% nos Estados Unidos da América (Thomas *et al.*, 2021) e o maior percentual de 1,36% na Espanha (Cabezas *et al.*, 2021). O sexo predominante foi o masculino e a média de idade variou de 44,55 a 66 anos. As comorbidades mais prevalentes foram a Diabetes mellitus, doenças cardiovasculares, doenças pulmonares, doenças renais, câncer e obesidade. Efeitos adquiridos após a vacinação variaram de sintomas leves, como sinais inflamatórios locais até febre, cefaleia, alopecia, erupções cutâneas, diminuição da força muscular, ageusia e anosmia. Casos mais graves, como pneumonia, internação e óbitos foram raros. **CONCLUSÃO:** Em que pesem as diferenças metodológicas, os diferentes países e continentes onde se desenvolveram as pesquisas, o tempo curto para a avaliação das vacinas utilizadas contra a COVID-19 e a população estudada, considerada pela literatura como mais vulnerável e menos responsiva a vacinação. Os resultados em geral apontam para a eficácia, principalmente após duas doses e segurança da vacinação, mesmo entre pessoas

com comorbidades. Essa probabilidade pode trazer mais tranquilidade para que se possa estudar mais sobre a imunização e preservar mais vidas. São necessários mais estudos para melhor compreensão dessas variáveis.

Palavras-chave: Vacinas COVID-19; Eficácia; Comorbidade.

ABSTRACT

INTRODUCTION: COVID-19 appeared in China in 2019, turning into a Pandemic that has great damage to the population of most countries in the world. As vaccines against a COVID-19 used as prophylaxis, associated with some adjuvant environmental measures have been expected as the only effective way to control the epidemic across the planet. **OBJECTIVE:** To observe, in the current literature, the data over the immunization of people with previous comorbidities immunized with the main vaccines against COVID-19 in countries around the world. **METHODOLOGY:** Systematic Literature Review using the descriptors “COVID-19” AND “Efficacy” AND “Comorbidity” vaccines and their representatives in English in the Cochrane, Pubmed and LILACS databases, being considered complete and free texts in Portuguese, English or Spanish, published from 2020 to 2021. **RESULTS:** Five studies were found that met the inclusion criteria, being analyzed 194082 participants in total. The percentage of cases of COVID-19 after administration of the first dose of the analyzed vaccines was 0% (Duarte et al., 2021) the lowest and 4.75% (Liu et al., 2021) the highest. Regarding the second dose, the variation was 0% (Liu et al., 2021) for the smallest, to 0.78% (Cabezas et al., 2021) for the largest. The most frequent time period for disease onset after the first or second dose of vaccines was 0 to 14 days. Severe forms of COVID-19 were reported at a percentage of the lowest of 0% in the United States of America (Thomas et al., 2021) and the highest percentage of 1.36% in Spain (Cabezas et al., 2021). The predominant sex was male and an average age ranging from 44.55 to 66 years. The most prevalent comorbidities were Diabetes mellitus, cardiovascular disease, lung disease, kidney disease, cancer and obesity. Effects acquired after vaccination ranged from mild symptoms such as local inflammatory signs to fever, headache, alopecia, skin rash, decreased muscle strength, ageusia and anosmia. Severe cases such as pneumonia, hospitalization and deaths were rare. **CONCLUSION:** Despite the methodological differences, the other countries and continents where the research was carried out, the short time to evaluate the vaccines used against COVID-19 and a studied population, considered by the literature as more vulnerable and less responsive to vaccination. The results in general point to efficacy, especially after two doses and vaccination safety, even among people with comorbidities. This possibility can bring more peace of mind so that you can study

more about immunization and preserve more lives. Further studies are necessary to better understand these variables.

Keywords: COVID-19 Vaccines; Efficacy; Comorbidity.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1 – Fluxograma PRISMA utilizado na seleção dos estudos analisados.....	28
---	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características dos estudos analisados.....páginas 29-30

Tabela 2 - Perfil epidemiológico da população.....páginas 32-33

Tabela 3- Tipos de vacinas analisadas, número de doses ministradas, doença ativa depois da vacina (COVID-19), tempo de aparecimento da doença ativa após a vacina, evolução da doença ativa depois da vacina, tempo de aparecimento da vacina ativa após a primeira ou segunda dose da vacina.....páginas 35-37

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

COVID-19	Coronavirus Disease 2019 Doença por Coronavírus 2019
SARS-CoV-2	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave 2
WHO	World Health Organization Organização Mundial de Saúde
irpm	incursões respiratórias por minuto
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
mRNA	messenger Ribonucleic Acid Ácido Ribonucleico mensageiro
RNAm	Ácido Ribonucleico mensageiro
DNA	Deoxyribonucleic Acid Ácido Desoxirribonucleico
OMS	Organização Mundial de Saúde
MeSH	Medical Subject Headings Títulos de assuntos médicos
NCBI	National Center for Biotechnology Information Centro Nacional de Informações sobre Biotecnologia
U.S.	United States Estados Unidos
DeCS	Descritores em Ciências da Saúde
BVS	Biblioteca Virtual em Saúde

BIREME	Biblioteca Regional de Medicina ou Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online Sistema Online de Busca e Análise de Literatura Médica
RNA	Ribonucleic Acid Ácido Ribonucleico
SARS-CoV	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave
MERS-CoV	Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Coronavírus da Síndrome Respiratória do Oriente Médio
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses Itens de relatório preferidos para revisões sistemáticas e meta-análises
ptcpts	participants participantes
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
FA	Fibrilação Atrial
OA	Osteoartrite
DM	Diabetes Mellitus
IC	Insuficiência Cardíaca
HIV	Human Immunodeficiency Viruses Vírus da Imunodeficiência Humana

LISTA DE SÍMBOLOS

SpO ₂	Saturação periférica de oxigênio
BNT162b2	Vacina contra o SARS-CoV-2 desenvolvida pela parceria dos laboratórios da Pfizer e BioNTech, vulgo Tozinameran
ChAdOx1 nCoV-19	Vacina contra o SARS-CoV-2 desenvolvida pela parceria da Universidade de Oxford e o laboratório da AstraZeneca
AZD1222	Vacina contra o SARS-CoV-2 desenvolvida pela parceria da Universidade de Oxford e o laboratório da AstraZeneca
Ad26.COV2.S	Vacina contra o SARS-CoV-2 desenvolvida pela parceria dos laboratórios da Janssen e Johnson & Johnson
CoronaVac	Vacina contra o SARS-CoV-2 desenvolvida pelo laboratório Sinovac
XXI	Vinte e um (21) em numeral romano
IV	Quatro (4) em numeral romano
(+)ssRNA	<i>positive-sense single-stranded RNA viroses</i> vírus de RNA de fita simples de sentido positivo
OC43	Espécie de Betacoronavírus que infecta humanos
HKU1	Espécie de Betacoronavírus que infecta humanos
229E	Espécie de Betacoronavírus que infecta humanos
NL63	Espécie de Betacoronavírus que infecta humanos
N	Número de participantes finais
N ₀	Número de participantes iniciais

Com-COV	Trabalho de título "Safety and immunogenicity of heterologous versus homologous prime-boost schedules with an adenoviral vectored and mRNA COVID-19 vaccine (Com-COV): a single-blind, randomised, non-inferiority trial
mRNA-1273	Vacina contra o SARS-CoV-2 desenvolvida pelo laboratório Moderna
COV002	Trabalho de título "Safety and immunogenicity of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine administered in a prime-boost regimen in young and old adults (COV002): a single-blind, randomised, controlled, phase 2/3 trial"
post-hoc	depois disto (expressão do latim)

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	17-19
2. JUSTIFICATIVA	20
3. OBJETIVOS	21
4. METODOLOGIA DA PESQUISA	22-23
5. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	24-26
6. RESULTADOS E DISCUSSÃO	27-42
6.1 RESULTADOS	27-38
6.2 DISCUSSÃO	38-42
7. CONCLUSÃO	43
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	44-48

1. INTRODUÇÃO

Desde o final de 2019 o mundo deparou-se com uma nova epidemia, altamente contagiante e que também pode ser letal (WHO, 2021). Essa situação de Saúde Pública classificada como Pandemia, tem exigido esforços conjuntos de todos os países, devido à complexidade da doença, que não poupa a população por sexo, classe social, etnia e higidez prévia (Abuelgasim *et al.*, 2020). A Doença do Coronavírus – 2019 (COVID-19) causada pelo Coronavírus 2 da Síndrome Respiratória Aguda Grave (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* ou *SARS-CoV-2*) surgiu na China em 2019, com início na região de Wuhan. Apesar de haverem sido levantadas as hipóteses de surgimento no Mercado Popular da cidade ou no Instituto de Virologia de Wuhan, que apresenta o mais alto grau de risco biológico potencial (Nível 4), essas hipóteses ainda não foram confirmadas.

Até o dia 22 de outubro de 2021, houveram 242.348.657 casos de COVID-19 no mundo com 4.927.723 mortes em todo o planeta. Destes, 21.680.488 casos são do Brasil com 604.228 mortes (WHO, 2021). A doença pode cursar como assintomática (portador viral sem sintomas) ou sintomática. Esta é subdividida em: doença leve (sintomas inespecíficos sem descompensação: tosse, febre leve, diarreia, hipogeusia ou ageusia, hiposmia ou anosmia, fadiga, calafrios, odinofagia, cefaleia e etc); doença moderada (os sintomas e sinais leves já descritos anteriormente acrescidos de tosse persistente, febre persistente diária, pneumonia sem sinais ou sintomas de gravidade ou piora de sintoma relacionado à COVID-19 prévia [prostração, hiporexia, diarreia e etc], leve dispneia); doença grave (Síndrome respiratória aguda grave [Síndrome Gripal que apresenta dispneia/desconforto respiratória ou saturação menor que 95% em ar ambiente ou cianose central e periférica ou sensação torácica opressiva]. Em crianças, os principais sintomas são taquipneia (maior ou igual 70 incursões por minuto [irpm] para menores de 1 ano e maior ou igual a 50 irpm para crianças maiores que 1 ano), alteração da consciência, desidratação, hipoxemia, falta de apetite, cianose central ou SpO₂ (saturação periférica de oxigênio) < 90-92% em repouso e ar ambiente, convulsões, rabdomiólise, lesão miocárdica, convulsões, letargia, disfunção da coagulação, lesão miocárdica, elevação de transaminases e enzimas hepáticas e doença crítica (Pneumonia grave, disfunção de múltiplos órgãos, sepse, Síndrome do desconforto respiratório agudo,

síndrome da insuficiência respiratória grave, necessitando de suporte ventilatório e internação em unidades de terapia intensiva) (WHO, 2021).

As vacinas para o COVID-19 utilizadas como profilaxia, associadas a algumas medidas ambientais adjuvantes foram a única maneira realmente eficaz vista para controle da epidemia em todo o planeta (Luna *et al.*, 2021). Houve um grande esforço para que o tempo de desenvolvimento das vacinas, que geralmente é de 10 anos, podendo chegar a 15, 20 anos ou mais, fosse reduzido para menos de um ano (Luna *et al.*, 2021).

Existe atualmente um leque de aproximadamente 200 vacinas desenvolvidas (Fase III e já aprovadas) ou em desenvolvimento (Fases I e II). 14 vacinas estão sendo aplicadas ao redor do mundo (WHO, 2021). Dessas, o Brasil conta com as que foram aprovadas pela ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária): quatro vacinas de maneira geral (mRNA – BNT162b2 da parceria Pfizer/BioNTech; ChAdOx1 nCoV-19 AZD 1222 da parceria da Universidade de Oxford/AstraZeneca; Ad 26. Cov2. S da Janssen/Johnson & Johnson; CoronaVac da Sinovac) e duas de maneira limitada (Sputnik V do Instituto Gamaleya e a Covaxin da Bharat Biotech) (BRASIL, 2021).

Essas vacinas podem ser classificadas de várias formas, as mais comuns são: quanto à tecnologia de fabricação (de material genético [RNAm ou DNA], de proteína recombinante, de vetor vivo de replicação defeituosa e vetor viral vivo atenuado são as mais conhecidas) e ao número de aplicações (dose única ou duas doses) (BRASIL, 2021). Dados sobre a imunidade coletiva que essas vacinas oferecem ainda não estão bem estabelecidos. Portanto, estudos estão sendo desenvolvidos e medidas de higiene ambiental continuam a ser aplicadas, assim como a aplicação de uma dose de reforço – 3ª dose – já está sendo feita nos idosos com mais de 6 meses de aplicação da 2ª dose e imunossuprimidos que tomaram a 2ª dose há mais de 28 dias (BRASIL, 2021).

Ainda dentro desta temática, outros questionamentos permanecem em aberto, como por exemplo: o tempo de imunidade oferecida por cada vacina e quais variáveis podem afetar a capacidade das vacinas de oferecerem essa imunidade de rebanho (imunogenicidade) (Anderson *et al.*, 2021). Logo, a eficácia também é um fator significativo, pois determinadas populações podem estar sendo comprometidas pelas suas condições de saúde ao tomar algum certo tipo de vacina, ou ter seu efeito

reduzido pelos mesmos motivos, ou por estar em uso de tratamentos de doenças crônicas.

De modo geral, a recomendação das Organização Mundial de Saúde (OMS) e demais organizações de saúde é de que independentemente do risco ou efeitos (salvas as desse momento, pois as recomendações vão se atualizando) o benefício de se vacinar contra esta doença é muito superior ao de não fazê-lo. Por isso, a corrida contra o tempo de governos e laboratórios para fabricar mais doses e aplicá-las o mais rapidamente possível (Luna *et al.*, 2021).

2. JUSTIFICATIVA

O vírus da SARS-CoV-2 se mostrou o desafio recente, das ciências da saúde, mais desafiador do século XXI, mobilizando e afetando toda a população mundial, pois mesmo os indivíduos que não obtiveram a doença tiveram que se precaver e fazer uso das medidas ambientais (Person *et al.*, 2021)

A pandemia afetou o funcionamento social das cidades em todo o planeta. A economia se viu em crise em vários países e as situações de pobreza e falta de acesso a medicamentos, alimentos e água foi agravada pela pandemia. Portanto, a relevância social de se fazerem mais estudos é significativa, pois somente assim vão-se elucidando as soluções destes agravos para possibilitar um retorno à vida comum pré-pandemia (WHO, 2021)

Visto o andar das pesquisas em todo o mundo, dúvidas vão sendo levantadas acerca das vacinas. Como por exemplo: se a eficácia das vacinas pode ser afetada por fatores não intrínsecos ao produto: se pessoas com comorbidades ou em situações específicas de saúde podem ser afetados devido estado alterado da saúde, metabolismo e homeostase; se o uso de medicamentos pode afetar a eficácia das vacinas, dentre vários outros levantamentos (Person *et al.*, 2021).

Todas essas questões constituem-se em um problema para as medidas epidemiológicas globais e locais, pela possível perda da imunidade coletiva que tanto se custou a se obter. Estes obstáculos são o norte e o motivo deste trabalho.

3. OBJETIVOS:

Geral:

Avaliar, na literatura vigente, dados sobre a imunização de pessoas com comorbidades prévias imunizadas com as principais vacinas contra COVID-19 nos países do mundo.

Específicos:

Traçar o perfil epidemiológico da população abrangida;

Especificar os principais tipos de comorbidades prévias nessa população;

Definir a presença de efeitos adquiridos após a vacinação.

4. METODOLOGIA DA PESQUISA

Tipo de Estudo: Revisão Sistemática da Literatura

Tempo: de outubro de 2021 a novembro de 2021

Local: Sem restrições a qualquer tipo de localidade

Variáveis:

Dependente:

Vacinação contra a COVID-19

Independentes:

Sexo, idade, tipos de vacinas, quantidade de doses tomadas, eficácia dos diversos tipos de vacinas com relação à prevenção da doença ou melhor evolução da mesma; presença de comorbidades prévias; presença de comorbidades adquiridas depois da vacinação.

Crítérios de Inclusão:

Estudos do tipo Corte transversal, Coorte, Caso-controle ou Ensaio clínico; que apresentaram textos completos e gratuitos, em língua portuguesa, inglesa ou espanhola, durante o período de 2020 a 2021 e com a maioria das variáveis descritas anteriormente.

Crítérios de exclusão:

Estudos repetidos, inconclusos ou os que não atendessem aos critérios de inclusão.

Passo-a passo:

Foram utilizados os seguintes descritores em saúde pesquisados nos sites MeSH (*Medical Subject Headings*) do NCBI (*National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library Of Medicine*) e DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) do BVS/BIREME/LILACS (Biblioteca Virtual da Saúde/Biblioteca Regional de Medicina ou Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde/Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde): “COVID-19 Vacinas”E“Eficácia”E“Comorbidades” em seus correspondentes de língua inglesa,

nas seguintes bases de dados: Cochrane, PubMed/MEDLINE, LILACS e BVS/BIREME.

Salvaguardados os critérios de inclusão, foi feita a leitura do resumo dos textos para excluir os repetidos e os que não se relacionam com o tema por dois revisores; em seguida foram confrontados os resumos e escolhidos em comum acordo. Posteriormente, foram lidos os textos completos dos resumos escolhidos de forma independente, sendo confrontados e escolhidos em comum acordo os textos que fizeram parte da presente revisão.

Aspectos Éticos:

Como o presente estudo trata-se de uma Revisão Sistemática de artigos já publicados e dados já conhecidos e publicizados, não se faz necessário que seja enviado ao Comitê de Ética em Pesquisa

5. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Os coronavírus são, segundo a *Classificação de Baltimore* de 1971, uma família de vírus do grupo IV ou (+)ssRNA (*positive-sense single-stranded RNA viroses*) que possuem como característica serem os vírus mais abundantes do planeta que abarcam cerca de 30 famílias com material genético de RNA de cadeia simples e capsídeo na forma icosaédrica ou helicoidal (sendo esta a forma dos coronavírus) com grande genoma viral em que a leitura do RNA possibilita uma nova síntese proteica no hospedeiro (senso positivo).

Quanto à ordem, pertencem aos Nidovirales que são vírus envelopados de capsídeo helicoidal. Esta família possui vírus com grandes espículas que se projetam externamente da estrutura esférica ou elipsóide formando uma estrutura parecida com uma coroa (por isso o nome da família) (Lau *et al.*, 2020). Podem ser subdivididos ainda em Alphacoronavírus, Betacoronavírus, Deltacoronavírus e Gammacoronavírus.

Atualmente, existem 7 espécies que infectam os humanos (das quais 4 causam resfriados comuns e 3 causam infecções severas) sendo a mais importante os Betacoronavírus que possuem os microorganismos: OC43 e HKU1 da linhagem A, SARS-CoV e SARS-CoV-2 da linhagem B e MERS-CoV da linhagem C (os Alphacoronavírus ainda abrigam o 229 E e o NL63 que fazem resfriados comuns) (WHO, 2021).

Pelos estudos realizados até agora, os coronavírus que infectam humanos geralmente são derivados de cepas que causam zoonoses, que se diferenciam e formam outro grupo. Essa característica de rápida mutação por adaptação é mais vista em vírus – sendo uma facilidade comparada com outros patógenos como bactérias ou fungos, visto que, os vírus não tem metabolismo próprio e como são parasitas intracelulares obrigatórios utilizam da própria energia da célula parasitada para fabricar novos microorganismos. As zoonoses mais comuns dentro da família são as que afetam morcegos, contudo outros animais também são afetados como: bois, cobras, ratos, aves, baleias e etc. (Lau *et al.*, 2020).

Em 2002, surge na China um vírus (SARS-CoV) que causa uma pneumonia atípica grave que foi transmitido há mais de 8000 pessoas em mais de 12 países deixando por volta de 800 pessoas mortas se resolvendo espontaneamente em 2004.

Este tipo foi derivado de um coronavírus de morcego. Dez anos depois, em 2012, outro tipo de coronavírus na Arábia Saudita derivado de morcegos (chamado de MERS-CoV) que tinha como hospedeiro intermediário os camelos, foram transmitidos aos seres humanos causando mais mortes e com taxa de letalidade superior aos descritos anteriormente. Surge também uma nova epidemia em 2015, depois que um sul-coreano que retorna do Oriente Médio para seu país adoece e causa mais casos de uma pneumonia atípica.

Por fim e não menos importante, se observa em 2019 casos de uma nova epidemia na China na região de Wuhan pelo SARS-CoV-2 a qual a doença foi chamada de COVID-19, diferente das demais pela transmissibilidade aumentada e acometimento de mais órgãos por aparecimento de sinais e sintomas extrarrespiratórios. Acredita-se que este tenha sido uma variação de um vírus de morcego e que tenham como hospedeiros intermediários as cobras ou os pangolins (devido a semelhança genômica da analogia feita das cepas virais) (Lau *et al.*, 2020).

A transmissão dos coronavírus dá-se geralmente através de gotículas de secreção nasal ou oral via contato direto ou indireto (mãos, objetos contaminados e etc) ou por aerossol com estas partículas (respiração). Esta informação é importante, pois a lavagem das mãos com sabonáceos ou álcool e o uso de máscaras de proteção foram e continuam sendo as medidas preventivas mais utilizadas para o controle da pandemia.

Vários tipos de tratamento estão sendo estudados para o controle e cura da doença, contudo nenhum deles ainda foi estabelecido como seguro para ser utilizado, sendo feito então um tratamento de suporte e a individualização de protocolos nos serviços de saúde. A doença pode cursar como assintomática (portador viral sem sintomas) ou sintomática.

Como já descrito, a doença sintomática é subdividida em **doença leve** (sintomas inespecíficos sem descompensação: tosse, febre leve, diarreia, hipogeusia ou ageusia, hiposmia ou anosmia, fadiga, calafrios, odinofagia, cefaleia); **doença moderada** (sintomas e sinais leves já descritos anteriormente acrescidos de tosse persistente, febre persistente diária, pneumonia sem sinais ou sintomas de gravidade ou piora de sintomas prévios [prostração, hiporexia, diarreia]; leve dispneia); **doença grave** (Síndrome Respiratória Aguda Grave [Síndrome Gripal que apresenta

dispneia/desconforto respiratória ou saturação menor que 95% em ar ambiente ou cianose central e periférica ou sensação torácica opressiva]).

Em crianças, os principais sintomas são taquipneia (maior ou igual a 70 incursões respiratórias por minuto [irpm] para menores de 1 ano e maior ou igual a 50 irpm para crianças maiores que 1 ano); alteração da consciência, desidratação, hipoxemia, falta de apetite; cianose central ou saturação periférica de oxigênio (SpO_2) menor do que 90-92% em repouso e ar ambiente; convulsões, rabdomiólise, lesão miocárdica, letargia, disfunção da coagulação, elevação de transaminases e enzimas hepáticas. Na doença crítica, são elencados a Pneumonia grave, disfunção de múltiplos órgãos, Sepsis, Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo e Síndrome da Insuficiência Respiratória Grave, havendo necessidade de suporte ventilatório e internação em Unidades de Terapia Intensiva (WHO, 2021).

A vacina vem se provando como a forma mais eficaz de controle da pandemia e diminuição no número de casos e mortes. No dia oito de dezembro de 2020 foi aplicada na população mundial pela primeira vez a vacina contra a COVID 19 a da Pfizer/BioNTech. Este dia ficou conhecido como Dia V. No Brasil, esse dia foi 17 de janeiro de 2021 com a CoronaVac. Cada vacina tem suas particularidades quanto ao armazenamento, tecnologia, número de doses para imunogenicidade, tempo para aplicação e etc. Esses fatores também se relacionam com o indivíduo receptor (Whittle *et al.*, 2021).

Estudos preliminares já mostram que a classificação de populações de risco seja importante por sua condição prévia e tratamentos utilizados, tornando-se necessários esses estudos para a melhor efetividade da “imunidade de rebanho” que se pretende adquirir contra a doença (Whittle *et al.*, 2021).

Essas informações são significativas para as políticas públicas, pois assim permitem o planejamento e otimização das doses com a priorização correta para evitar erros e desperdícios (Oliveira *et al.*, 2020). Populações-alvo dos estudos vistos são: imunossuprimidos, portadores de doenças crônicas que necessitam de tratamento também de longa data, tabagistas, etilistas, drogaditos, idosos, algumas etnias (como os negros pela uma aparente afinidade maior dos receptores da enzima conversora de angiotensina as proteínas spike do SARS-CoV-2) entre outros (Whittle *et al.*, 2021).

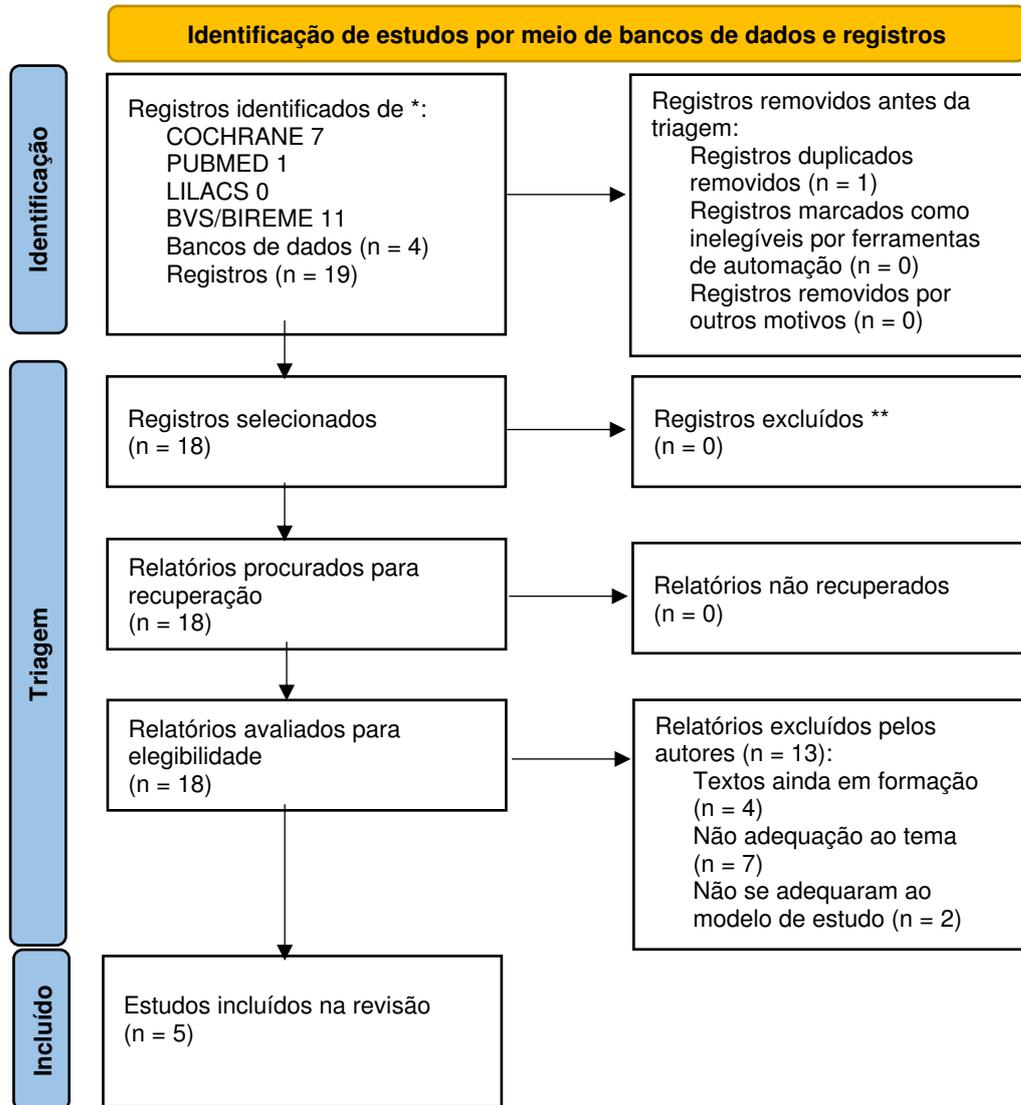
6. RESULTADOS E DISCUSSÃO

6.1 Resultados

Foi feita a pesquisa das palavras-chave em inglês – para abranger textos de todo o mundo – que pudessem abranger ao máximo o tema proposto, no DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) e no MeSH (*Medical Subject Headings*) que houvessem compatibilidade em ambas. Foram achados os seguintes descritores: “COVID-19 Vaccines”, “Efficacy” e “Comorbidity”. Contudo, o termo “Efficacy” da maneira literal escrita somente foi encontrado no DeCS. No MeSH tinha como descritor “Self Efficacy” porém se escolheu aquele devido ser a palavra central do estudo.

De posse das palavras-chave e utilizando o operador aditivo “AND” entre os descritores foram feitas as pesquisas em quatro base de dados: Cochrane, PubMed, LILACS e BVS/BIREME no dia 10 de novembro de 2021. Os estudos achados foram lidos - pelos dois autores - o título e o resumo para observar compatibilidade com o tema. Posteriormente, foram acessados os links de texto completo para verificar se possuíam texto completo disponível e grátis. Os resultados seguem no fluxograma (**Quadro 1**) a seguir, baseado na recomendação internacional PRISMA de revisões sistemáticas.

Quadro 1 – Fluxograma PRISMA utilizado na seleção dos estudos analisados



Fonte: Dados da pesquisa

Na **Tabela 1**, observam-se as características dos estudos incluídos nesta Revisão: autores, título do estudo, periódico em que foi publicado, data da publicação, tipo de estudo, país de origem e número de participantes.

Tabela 1 - Características dos estudos analisados

Autores	Título do estudo	Revista de Publicação	Data da publicação	Tipo de estudo	País de origem	Número de participantes iniciais (N₀) e participantes finais (N)
Xinxue Liu <i>et al</i>	Com-COV.	The Lancet	6 de agosto de 2021.	Ensaio Clínico Randomizado único cego, FASE II.	Reino Unido.	975 participantes iniciais inscritos e 830 selecionados (N ₀) 463 participantes finais (202 apresentando pelo menos 1 tipo de comorbidade [43,63%]) (N).
Luisa F. Duarte <i>et al</i>	Immune Profile And Clinical Outcome Of Breakthrough Cases After Vaccination With An Inactivated SARS-CoV-2 Vaccine.	Frontiers in Immunology	9 de setembro de 2021.	Ensaio Clínico.	Chile.	2302 participantes (N ₀) 2263 destes vacinados 9 participantes finais (N).
Yinong Young-Xu <i>et al</i>	Coverage and Estimated Effectiveness of mRNA-COVID-19 Vaccines.	JAMA Network Open	6 de outubro de 2021.	Estudo Caso-Controle.	Estados Unidos da América.	6647733 participantes iniciais (N ₀). Participantes finais (N): 487562 não-combinados e 75546 combinados.

S. J. Thomas et al	COVID-19 vaccine in participants (ptcpts) with cancer: Subgroup analysis of efficacy/safety from a global phase III randomized trial of the BNT162b2 (Tozinameran) mRNA vaccine.	Annals of Oncology	21 de setembro de 2021.	Ensaio Clínico Randomizado: subgrupo do estudo principal fase III.	Estados Unidos da América.	46429 participantes iniciais (N ₀) 1647 participantes finais (N).
Carmen Cabezas et al	Associations of BNT162b2 vaccination with SARS-Cov-2 infection and hospital admission and death with covid-19 in nursing homes and healthcare workers in Catalonia: prospective cohort study.	The BMJ	13 de julho de 2021.	Estudo de Coorte prospectivo.	Espanha	158643 participantes iniciais (N ₀) 116417 participantes finais (N).

Fonte: dados da pesquisa.

Entre os estudos analisados: 3 estudos foram Ensaios Clínicos, 1 estudo de Caso-Controle e 1 estudo de Coorte prospectiva. Esses estudos conferiram maior nível de evidência à presente Revisão.

Três estudos, entre os analisados, foram originados nos continentes americanos (Estados Unidos da América [América do Norte] e Chile [América do Sul])

e dois no continente europeu (1 no Reino Unido e 1 na Espanha). Nenhum estudo sobre a temática abordada que fosse realizado ou publicado no Brasil foi encontrado.

O menor número de participantes finais (50) foi analisado no estudo de Duarte e colaboradores (2021) no Chile e o maior (563.108) no estudo de Young-Xu e colaboradores (2021), nos Estados Unidos da América. Ao todo, esses estudos analisaram 682.196 pessoas.

A Tabela 2 descreve o perfil epidemiológico da população: sexo, idade, presença e tipo de comorbidades prévias, presença e tipo de comorbidades após a vacinação.

O sexo prevalente na população final dos estudos foi o masculino (77,28%). A média de idade variou dos 44,55 (Duarte *et al.*, 2021) aos 66 anos (Thomas *et al.*, 2021).

As comorbidades prévias estiveram presentes em todos os estudos (100%), sendo as mais prevalentes a Diabetes mellitus, as doenças cardiovasculares, respiratórias e renais. A obesidade e o câncer foram considerados em 3 estudos.

Em 4 estudos dos 5 analisados foi relatada a presença de efeitos decorridos após a vacinação. Essas variaram de sintomas leves, como dor, calor e prurido no local da vacina até a pneumonia, internações e óbitos. Na pesquisa de Xinxue Liu e colaboradores (2021) o relato de segurança será posterior após 1 ano de acompanhamento dos pacientes.

Tabela 2 - Perfil epidemiológico da população

Autor	Estratificação por sexo de número de participantes finais (N)	Média de idade	Presença de comorbidades prévias	Tipo de comorbidades prévias	Tipo de efeitos posteriores à vacinação
Xinxue Liu <i>et al</i>	463 utilizados: 251 homens (54%) e 212 mulheres (46%).	57,8 anos.	Sim. Leves ou moderadas.	Doenças cardiovasculares, Doenças Respiratórias e Diabetes.	Relatos de segurança após acompanhamento de 1 ano dos pacientes.
Luisa F. Duarte <i>et al</i>	9 utilizados: 3 homens (33,33%) e 6 mulheres (66,66%).	44,55 anos.	Sim.	Migrânea, Rinite Alérgica, HAS, Doença cardíaca da coronária, Hipotireoidismo, Alergia a penicilina, Aorta Bicúspide, Fibrilação Atrial, Esteatose hepática, IAM, Dislipidemia, Nefrolitíase, Resistência insulínica, Obesidade ou Sobrepeso.	Fadiga, Dor muscular, Perda do cheiro, Perda do paladar, Dor de garganta, Congestão Nasal, Dor de cabeça, Coriza, Tosse, Diarreia, Dispneia, Febre, Náusea, Pneumonia.
Yinong Young-Xu <i>et al</i>	487562 não combinados: 431711 homens (88,54%) e 55851 mulheres (11,46%) (15110 casos e 472452 controles).	59,92 anos nos não combinados e 64,58 nos combinados.	Sim.	Obesidade, Câncer (Tumores sólidos e hematológicos), Insuficiência Cardíaca, Doença Renal Crônica, Diabetes, Hipertensão	Houve a presença de comorbidade, porém não foi tema de estudo do trabalho a avaliação da segurança.

	75546 combinados: 68151 homens (90,21%) e 7395 mulheres (9,79%) (15110 casos e 60436 controles).			Arterial Sistêmica e Imunocomprom etidos.	
S. J. Thomas et al	1647 utilizados: 755 homens (45,84%) e 892 mulheres (54,16%).	66 anos.	Sim.	Cânceres em geral (principalmente os sólidos).	Dor local, Fadiga e Febre.
Carmen Cabezas et al	116417 utilizados: 26057 homens (22,38%) e 90360 mulheres (77,62%).	53,92 anos.	Sim, descritas no próximo quadro; demais comorbidades foram usadas como fatores de confusão (patologias).	DPOC, Asma, FA, OA, IAM, Demência, DM, Esteatose Hepática, HAS, IC, Doenças Cerebrovascular es, Doença Renal Crônica, Câncer (todos excetos câncer de pele não melanoma), Obesidade, Doença Valvular, Hepatite B, Hepatite C, Infecção por HIV.	Admissões hospitalares e mortes.

HAS = Hipertensão Arterial Sistêmica. IAM = Infarto Agudo do Miocárdio. DPOC = Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica. FA = Fibrilação Atrial. OA = Osteoartrite. DM = Diabetes Mellitus. IC = Insuficiência Cardíaca.

Fonte: dados da pesquisa.

A tabela 3 especifica os diversos tipos de vacinas utilizadas nos estudos analisados e dados referentes às mesmas, como percentual de casos de COVID-19 assintomático ou sintomático mesmo após a vacinação, casos que evoluíram com gravidade (necessidade de suporte ventilatório ou óbito) e tempo de aparecimento das comorbidades após a vacinação.

Os tipos de vacinas utilizadas foram: Tozinameran ou BNT162b2 (Pfizer/BioNTech), ChAdOx1 nCoV-19 (Universidade de Oxford/AstraZeneca), CoronaVac e mRNA-1273 COVID-19 (Moderna) esta última apesar de não ser utilizada no Brasil foi incluída pois tem mesma tecnologia de RNAm que a da Pfizer e que um dos trabalhos incluídos analisa (encontram-se ministradas em duas doses todas as vacinas em seus trabalhos e seus detalhes são relatados nas tabelas). O tempo predominante de aparecimento da doença após a primeira ou segunda doses foi de zero a 14 dias.

Tabela 3- Tipos de vacinas analisadas, número de doses ministradas, doença ativa depois da vacina (COVID-19), tempo de aparecimento da doença ativa após a vacina, evolução da doença ativa depois da vacina, tempo de aparecimento da vacina ativa após a primeira ou segunda dose da vacina

Autor	Tipo de vacina e número de doses ministradas	Número de casos de COVID-19 após a vacinação	Percentual de aparecimento da doença ativa (COVID-19) após a primeira ou segunda dose das vacinas	Tempo de aparecimento da doença ativa (COVID-19) após a primeira ou segunda dose da vacina	Percentual de evolução grave da doença ativa após vacinação (suporte ventilatório ou óbito)
Xinxue Liu <i>et al</i>	Pfizer/BioNTech e Oxford/AstraZeneca; Duas doses.	Após a 1ª dose, 20 soropositivos (8 com Oxford e 12 com Pfizer) e 2 casos sintomáticos (Pfizer); Após a 2ª dose, nenhum caso.	Após a 1ª dose: 4,32% soropositivos e 0,43% de casos sintomáticos. (Média: 4,75%). Após a 2ª dose: 0%.	Intervalo de 0 a 14 dias após a primeira dose.	4 eventos adversos graves (0,86%).
Luisa F. Duarte <i>et al</i>	CoronaVac; Duas doses.	Após a 2ª dose: 50 casos.	Após a segunda dose: (0,22%).	14 ou mais dias após a 2ª dose.	1 com COVID-19 grave e 1 com doença moderada, hospitalização e suporte ventilatório (0,09%).
Yinong Young-Xu <i>et al</i>	Moderna e Pfizer/BioNTech; Duas doses.	270 casos de COVID-19 entre os vacinados parcialmente, 41 casos entre os totalmente vacinados. OBS:	Entre os parcialmente vacinados: 1,24% Entre os totalmente vacinados: 0,16%	14 dias após a 1ª dose e 14 dias após a 2ª dose.	0 mortes após a vacinação completa (0%). 13 mortes após vacinação parcial

		14799 casos nos não vacinados.	OBS: 3,36% nos não vacinados.		(0,11%) . OBS: 644 entre os não vacinados (0,21%).
S. J. Thomas et al	Pfizer/BioNTech; Duas doses.	Após a 1ª dose: nenhum caso; Após a 2ª dose: 3 casos; OBS: 27 casos nos não vacinados.	Após a 1ª dose: 0% ; Após a 2ª dose: 0,18% .	7 dias após a 2ª dose.	0 mortes relacionadas (0%).
Carmen Cabezas et al	Pfizer/BioNTech.	Após a 1ª dose, 2100 casos Após a 2ª dose, 738 casos. OBS: 4440 casos nos não vacinados.	Após a 1ª dose: 2,06% ; Após a 2ª dose: 0,78% . OBS: 3,81% nos não vacinados.	0-14 dias ou mais após a 1ª dose; mais de 14 dias após a 2ª dose.	ANALIZADOS SOMENTE NOS RESIDENTES DOS LARES DE IDOSOS: Óbitos 0,13% (33 casos) nos vacinados em duas doses; 0,54% (145 casos) nos vacinados em uma dose. OBS: 0,96% (272 casos) nos não vacinados. Hospitalizações: 0,19% (49) nos de duas doses, 0,5%

					(134) nos de uma dose OBS: 0,80% (228) nos não vacinados.
--	--	--	--	--	---

Fonte: dados da pesquisa.

Observou-se que o percentual de pessoas que desenvolveram COVID-19 assintomática ou sintomática após a primeira dose, nos 5 estudos que o descreveram, foi de 4,75% (Liu *et al.*, 2021); 0% (Duarte *et al.*, 2021); 1,24% (Young-Xu *et al.*, 2021); 0% (Thomas *et al.*, 2021) e 2,06% (Cabezas *et al.*, 2021).

Após a segunda dose, o percentual de casos de COVID-19 foi de 0% (Liu *et al.*, 2021); 0,22% (Duarte *et al.*, 2021); 0,16% (Young-Xu *et al.*, 2021); 0,18% (Thomas *et al.*, 2021) e 0,78% (Cabezas *et al.*, 2021). Observa-se neste caso que os percentuais foram mais próximos e que não houve percentual discrepante.

Considerando-se como casos graves nos vacinados (parcialmente ou totalmente) aqueles que evoluíram para o suporte ventilatório (hospitalizações) e óbito, os percentuais observados foram: 0,86% (Liu *et al.*, 2021); 0,09% (Duarte *et al.*, 2021); 0,11% (Young-Xu *et al.*, 2021); 0% (Thomas *et al.*, 2021) e 1,36% (Cabezas *et al.*, 2021). No caso do estudo de Yinong Young-Xu e colaboradores (2021), deve-se levar em consideração o período de tempo após a vacinação em que esses casos foram relatados: entre 90 a 365 dias. As vacinas utilizadas foram a Moderna e a Pfizer, isoladas em esquemas homólogos contudo com análise conjunta no final da coleta de dados.

Comparando-se os percentuais de casos de COVID-19 após a primeira dose, a utilização da combinação de esquemas homólogos e heterólogos das vacinas Pfizer e Oxford no Reino Unido, (Liu *et al.*, 2021), esquemas homólogos de Moderna e Pfizer nos Estados Unidos da América (Young-Xu *et al.*, 2021), CoronaVac no Chile (Duarte *et al.*, 2021) e Pfizer nos Estados Unidos da América (Thomas *et al.*, 2021), esses percentuais tiveram pouca variação. Um percentual maior de casos se deu no estudo na Espanha nos não vacinados (Cabezas *et al.*, 2021). Vale também salientar que o

estudo de Thomas foi um recorte de pacientes com câncer que tinham tomado Pfizer apenas e apresentou baixos percentuais nos dados.

Com relação aos casos de COVID-19 após a segunda dose de todas as vacinas nos 5 estudos analisados, os percentuais apresentaram pouca variação, sendo o menor de 0% (Liu *et al.*, 2021) e o maior de 0,78% (Cabezas *et al.*, 2021).

Quanto à evolução para suporte ventilatório e óbito, que caracteriza os casos graves neste estudo, os percentuais foram aparentemente parecidos, sendo o menor de 0% nos Estados Unidos da América (Thomas *et al.*, 2021) e o maior percentual de 1,36% na Espanha (Cabezas *et al.*, 2021). Em um único estudo nos Estados Unidos da América, em que foram usadas as vacinas Moderna e Pfizer, houve um percentual muito maior de casos, pela grande quantidade da sua amostra.

Em se tratando do perfil imunológico, predominou o sexo masculino na maioria dos estudos relacionados. A média de idade variou de 44,55 a 66 anos nos estudos avaliados. Com relação à presença de comorbidades prévias, predominaram a Diabetes mellitus, doenças cardiovasculares, doenças pulmonares, doenças renais, câncer e obesidade.

Quanto aos efeitos adquiridos após a vacinação, variaram desde sintomas leves, como dor, calor e prurido no local da vacina a sintomas como cefaleia, febre, erupção cutânea, diminuição da força muscular, ageusia, anosmia, mialgia e artralgia. Até aos casos mais graves com: pneumonia, internações e óbitos. Análise prolongada foi citada em apenas um estudo, que avaliando em um período entre 90 a 365 dias após a vacinação.

6.2 Discussão

Parte-se do princípio preconizado pela Organização Mundial de Saúde sobre o perfil adequado de uma vacina, que exigem que as mesmas sejam direcionadas aos grupos de maior risco, incluindo adultos mais velhos; ter um perfil de segurança favorável; fornecer eficácia medida pela prevenção de doença ou transmissão virologicamente confirmada, ou ambos; e fornecer pelo menos 6 meses de proteção para indivíduos em risco contínuo de exposição ao SARS-CoV-2 (WHO, 2020).

Ao comparar a eficácia entre as vacinas analisadas, observa-se que os esquemas heterólogos podem ser usados com sucesso, como mostra o estudo Com-COV, que apesar de estabelecer a eficácia em uma análise posterior, avalia a imunogenicidade humoral e celular (que é um dos pontos-chave para que esta eficácia atinja bons patamares) (Liu *et al.*, 2021).

Partindo desse ponto, foi observado neste estudo que a combinação da 1ª dose da vacina da Oxford com a 2ª dose da vacina da Pfizer (esquema ChAd/BNT) obteve uma imunidade celular e humoral melhor do que o esquema homólogo de duas doses da vacina da Oxford/AstraZeneca - ChAdOx1 (esquema ChAd/ChAd). Essa análise também continua a favor do esquema heterólogo quando se avaliam os subgrupos de idade (jovens e idosos) com melhor resultado para o grupo não idoso (menor de 60 anos), sexo (masculino e feminino) com melhor resultado entre os homens e presença ou não de comorbidades (resultados similares com resultado um pouco melhor no grupo com comorbidades) (Liu *et al.*, 2021).

Quanto à análise das vacinas homólogas com duas doses de Pfizer/BioNTech BNT162b2 (esquema BNT/BNT) em comparação com o esquema heterólogo de 1ª dose da vacina da Pfizer e 2ª dose da vacina da Oxford/AstraZeneca (esquema BNT/ChAd) houve aparente vantagem para a imunidade humoral do esquema homólogo, porém alguns dados não são significativos estatisticamente (sendo necessário mais estudos). O gráfico de IgG anti proteína de superfície (proteína *Spike* ou glicoproteína de pico – o grande alvo das da tecnologia das vacinas) mostra-se favorável a esquema BNT/BNT e anticorpo neutralizante, como também esquema homólogo da vacina Pfizer, mas a diferença não se mostra relevante estatisticamente. Quanto à imunidade celular, demonstra-se uma aparente vantagem para o esquema heterólogo, mas também não há diferença estatisticamente significativa. Todos estes dados foram demonstrados em um gráfico *Forest Plot* (Liu *et al.*, 2021).

Fazendo a analogia com outros textos, o esquema heterólogo em humanos foi demonstrado também em um estudo realizado na Rússia sobre segurança e imunogenicidade das vacinas *Sputnik V* utilizando-se rAd26 e rAd5 (Logunov *et al.*, 2021) que demonstrou eficácia de proteção contra COVID-19 de 91,6% (IC 95%; 85,6-95,2).

O estudo do COV002 relativo a ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) demonstra que a vacinação em idosos e pessoas com comorbidades é segura para as duas doses, sendo menos reatogênica na 2ª dose, havendo imunogenicidade similar ao ser feita em dose padrão ($3,5-6,5 \times 10^{10}$ partículas virais, geralmente são utilizados 5×10^{10}) ou em baixa dose ($2,2 \times 10^{10}$ partículas virais) - desde que seja feito o reforço (que neste caso foi feito em um intervalo de 28 dias) (Ramasamy *et al.*, 2020).

O estudo Caso-Controle feito entre os veteranos de guerra dos Estados Unidos da América (Young-Xu *et al.*, 2021) apresenta dados significativos. Foram utilizadas as vacinas de tecnologia de RNAm (ácido ribonucleico mensageiro): Pfizer/BioNTech (BNT162b2) e Moderna (mRNA-1273 COVID-19). A última não foi utilizada para a vacinação no Brasil, contudo seus dados de eficácia são semelhantes a vacina da Pfizer/BioNTech. Nesse estudo, por exemplo, a eficácia foi a mesma para ambas as vacinas, que foram de 95% (IC 95%; 93-96) após a segunda dose e de 64% (IC 95%; 59-68) após a primeira dose. Para veteranos imunocomprometidos, a eficácia da vacina foi menor do que 87% (IC 95%; 79-92) e para portadores de neoplasias malignas de origem hematológica, em uma análise *post-hoc*, foi de 69% (IC 95%; 17-88). Apesar do grande intervalo de confiança, o resultado é significativo e traz um direcionamento sugestivo de possível menor eficácia vacinal para essa última população.

No estudo de fase III de pacientes com Câncer, a imunização com Tozinameran – Pfizer/BioNTech - em pacientes com idade maior ou igual a 12 anos (Thomas *et al.*, 2021), a eficácia de proteção contra COVID-19 foi de 89,7% (95% IC; 66,5-98). No próprio texto compara-se esse resultado com um estudo publicado em 2020 no *The New England Journal of Medicine* no qual foi demonstrado um percentual de 95% de eficácia contra o COVID-19 (Polack *et al.*, 2020). Que também entra em conformidade com o primeiro estudo citado.

Em um texto espanhol de acompanhamento de três estudos de Coorte que correlaciona os envolvidos com o ambiente de lares de idosos: os residentes, os funcionários e os profissionais de saúde (Cabezas *et al.*, 2021), foi relatada uma redução de 40-50% no número de infecções por SARS-COV-2 para vacinação parcial com BNT162b2 e 80-90% de proteção para a vacinação completa, também apresentando os dados de redução de 95% para as admissões hospitalares e 97% para casos de mortes. Citando em seu texto outros estudos de eficácia, os autores

comparam os seus resultados com a eficácia de 95% para a Pfizer/BioNTech (Polack *et al.*, 2020), 94,1% para a Moderna (mRNA-1273) (Baden *et al.*, 2021) e 70,4% para a da Oxford/AstraZeneca (AZD1222) (Voysey *et al.*, 2021).

Outras pesquisas podem ser ainda comparadas: uma escocesa que observou a redução do risco de internação em 85% dos casos (IC 95%; 76-91) vacinados com a BNT162b2 (Pfizer/BioNTech) e de 94% (IC 95%; 73-99) com a vacina Oxford/AstraZeneca (AZD1222) (Vasileiou *et al.*, 2021); uma pesquisa inglesa, que tinha como público-alvo os profissionais de saúde e relatou eficácia de 72% (IC 95%; 58-86) nos 21 dias após a primeira dose da vacina de mRNA da Pfizer/BioNTech (BNT162b2) (Hall *et al.*, 2021).

Por fim, dois estudos israelenses são mencionados: uma Coorte de profissionais de saúde com redução na infecção do SARS-COV-2 em 75% e 85% (IC 95%; 71-92) na redução de COVID sintomático durante 15-28 dias após Tozinameran (Pfizer/BioNTech) (Amit *et al.*, 2021) e um segundo, em que uma grande amostra de pacientes com a mesma vacina teve eficácia de 46% (IC 95%; 40-51) contra a infecção de 14-20 dias após a primeira dose, aumentando para de 92% (IC 95%; 88-95) após o esquema completo (Dagan *et al.*, 2021).

No estudo de Fernando P. Polack e colaboradores (2020) foi demonstrado que a vacinação parcial com Pfizer/BioNTech (BNT162b2) proporcionou uma eficácia de redução no risco de infecção de 40% entre profissionais de saúde, 38% em funcionários de clínicas de repouso e 47% em residentes de asilo.

Com relação à vacina CoronaVac, sua eficácia foi demonstrada em um estudo de Coorte no Chile (Duarte *et al.*, 2021). Com uma parcela de 26,2% de indivíduos maiores ou iguais a 60 anos e 32% com pelo menos uma comorbidade, a eficácia foi de 65,9% (IC 95%; 65,2-66,6); para casos sintomáticos, 87,5% (IC 95%; 86,7-88,2) para hospitalização, 90,3% (IC 95%; 89,1-91,4) para admissão em UTI (dado extra) e 86,3% (IC 95%; 84,5-87,9) para mortes.

A eficácia da CoronaVac foi maior nas pesquisas realizadas no Brasil. Dados do estudo do Instituto Butantan com a USP feito no interior de São Paulo (na cidade de Serrana) (Borges *et al.*, 2021), iniciado em março e finalizado em abril e publicado em novembro de 2021, observou 80,5% (95% IC, 75,1-84,7) de eficácia contra casos sintomáticos, 95% (95% IC; 86,9-98,1) de eficácia contra hospitalizações e 94,9%

(95% IC; 76,4-98,9) de eficácia contra óbitos por COVID-19. A variante predominante na cidade pesquisada era a Gama. Em idosos, a eficácia foi de 86,4% (IC 95%; 74,5-93) para casos sintomáticos; 96,9% (95% IC; 86,1-99,3) para hospitalizações e mortes 96,9% (IC 95%; 73,9-99,6).

7. CONCLUSÃO

Em que pesem as diferenças metodológicas, os diferentes países e continentes onde se desenvolveram as pesquisas, o tempo curto para a avaliação das vacinas utilizadas contra a COVID-19 e a população estudada, considerada pela literatura como mais vulnerável e menos responsiva a vacinação. Os resultados em geral apontam para a eficácia, principalmente após duas doses e segurança da vacinação, mesmo entre pessoas com comorbidades. Essa probabilidade pode trazer mais tranquilidade para que se possa estudar mais sobre a imunização e preservar mais vidas. Necessitando, também de mais estudos para melhor compreensão dessas variáveis.

Com relação às vacinas, em uso isolado ou combinado, a maioria dos estudos mostrou que não houve grande variação entre as utilizadas, e nos casos onde houve percentual discrepante (após a primeira dose e na evolução para casos graves) utilizou-se a mesma vacina Pfizer, cujo resultado foi semelhante aos das outras vacinas quando se tratava do percentual baixo de casos após a segunda dose.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMIT, Sharon *et al.* Early rate reductions of SARS-CoV-2 infection and COVID-19 in BNT162b2 vaccine recipients. **The Lancet**, Londres, v. 397, ed. 10277, p. 875-877, 06 mar. 2021. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00448-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00448-7). Acesso em: 01 dez. 2021.

ANDERSON, Roy M. *et al.* Challenges in creating herd immunity to SARS-CoV-2 infection by mass vaccination. **The Lancet**, Londres, v. 396, ed. 10263, p1614-1616, 21 nov. 2020. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32318-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32318-7). Acesso em: 23 out. 2021.

BADEN, L. R., *et al.* Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. **The New England Journal Of Medicine**, Waltham, v. 384 n. 5: p. 403-16, 04 fev. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2035389>. Acesso em: 01 dez. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Plano Nacional de Operacionalização da Vacinação Contra a COVID-19**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 7 out. 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus/publicacoes-tecnicas/guias-e-planos/plano-nacional-de-vacinacao-covid-19/view>. Acesso em: 23 out. 2021.

BORGES, Marcos C. *et al.* Projeto S: A Stepped-Wedge Randomized Trial to Assess CoronaVac Effectiveness in Serrana, Brazil. **Social Science Research Network**, Amsterdã, 2021. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3973422>. Acesso em: 1 dez. 2021.

CABEZAS, Carmen *et al.* Associations of BNT162b2 vaccination with SARS-CoV-2 infection and hospital admission and death with covid-19 in nursing homes and healthcares workers in Catalonia: prospective cohort study. **THE BMJ**, Londres, v. 374 n. 1868, 18 ago. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/bmj.n1868>. Acesso em: 10 nov. 2021.

DAGAN, Noa *et al.* BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Mass Vaccination Setting. **The New England Journal of Medicine**, Waltham, v. 384 n. 15: p. 1412-23, 15 abr. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2101765>. Acesso em: 01 dez. 2021.

DUARTE, Luisa F. *et al.* Immune Profile and Clinical Outcome of Breakthrough Cases After Vaccination With an Inactivated SARS-CoV-2 Vaccine. **Frontiers in Immunology**, Lausanne, v. 12 art. 742914, 29 set. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.742914>. Acesso em: 10 nov. 2021.

HALL, Victoria Jane *et al.* Effectiveness of BNT162b2 mRNA Vaccine Against Infection and COVID-19 Vaccine Coverage in Healthcare Workers in England, Multicentre Prospective Cohort Study (the SIREN Study). **Social Science Research Network**, Amsterdã, 22 fev. 2021. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3790399>. Acesso em: 01 dez. 2021.

JARA, Alejandro *et al.* Effectiveness of an Inactivated SARS-CoV-2 Vaccine in Chile. **The New England Journal of Medicine**, Waltham, v. 385 n. 10: p. 875-884, 02 set. 2021. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2107715>. Acesso em: 1 dez. 2021.

LAU, Susanna K. P. *et al.* Possible Bat Origin of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2. **Emerging Infectious Diseases**, Atlanta, v. 26 n. 7: p. 1542-1547, jul. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3201/eid2607.200092>. Acesso em: 23 out. 2021.

LIU, Xinxue *et al.* Safety and immunogenicity of heterologous versus homologous prime-boost schedules with na adenoviral vectored and mRNA COVID-19 vaccine (Com-COV): a single-blind, randomized, non-inferiority trial. **The Lancet**, Londres, v. 398, ed. 10303, p856-869, 04 set. 2021. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01694-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01694-9). Acesso em: 10 nov. 2021.

LOGUNOV, Denis Y. *et al.* Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. **The Lancet**, Londres, v. 397, ed. 10275, p 671-681, 20 fev. 2021. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00234-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00234-8). Acesso em: 1 dez. 2021.

LUNA, Florencia; HOLZER, Felicitas. International cooperation in a non-ideal world: the example of COVAX / Cooperação internacional num mundo não ideal: o exemplo do COVAX / Cooperación internacional en un mundo no ideal: el ejemplo de COVAX. **Cadernos Ibero-Americanos de Direito Sanitário**, Brasília, [S. l.], v. 10, n. 3, p. 199–210, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.17566/ciads.v10i3.789>. Acesso em: 23 out. 2021.

OLIVEIRA, Erivan de Sousa; MORAIS, Arlandia Cristina Lima Nobre de. COVID-19: uma pandemia que alerta à população. **InterAmerican Journal of Medicine and Health**, Campinas, v. 3, p. 1 – 7, 2 abr. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.31005/iajmh.v3i0.80>. Acesso em: 23 out. 2021.

PAGE, Matthew J. *et al.* The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **The BMJ**, Londres, v. 372 n. 71, 29 mar. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>. Acesso em: 1 dez. 2021.

PERSON, Osmar Clayton *et al.* O que se sabe sobre a eficácia do distanciamento social, lockdown e uso de máscaras faciais para COVID-19? Scoping review / What is known about the effectiveness of social distancing, lockdown and use of face masks for COVID-19? scoping review. **Diagnóstico & Tratamento**, São Paulo, v. 26 n. 3: p. 130-6, 28 jun. 2021. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/porta1/resource/pt/biblio-1291207>. Acesso em: 23 out. 2021.

POLACK, Fernando P. *et al.* Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. **The New England Journal Of Medicine**, Waltham, v. 383 n. 27: p. 2603-2615, 31 dez. 2020. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa2034577>. Acesso em: 1 dez. 2021.

RAMASAMY, Maheshi N. *et al.* Safety and immunogenicity of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine administered in a prime-boost regimen in Young and old adults (COV002): a single-blind, randomized, controlled, phase 2/3 trial. **The Lancet**, Londres, v. 396, ed. 10267, p1979-1993, 19 dez. 2020. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32466-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32466-1). Acesso em: 10 nov. 2021.

THOMAS, S. J. *et al.* COVID-19 vaccine in participants (ptspts) with cancer: Subgroup analysis of efficacy/safety from a global phase III randomized trial of the BNT162b2 (tozinameran) mRNA vaccine. **Annals of oncology**, Amsterdã, v. 32 ed. s5 suplemento 5 art. 1558O p. 1129, 01 set. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.08.1551>. Acesso em: 10 nov. 2021.

VASILEIOU, Eleftheria *et al.* Effectiveness of First Dose of COVID-19 Vaccines Against Hospital Admissions in Scotland: National Prospective Cohort Study of 5.4 Million People. **Social Science Research Network**, Amsterdã, 19 fev. 2021. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3789264>. Acesso em: 01 dez. 2021.

VOYSEY, Meryn *et al.* Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. **The Lancet**, Londres, v. 397, ed. 10269, p. 99-111, 09 jan. 2021. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32661-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32661-1). Acesso em: 01 dez. 2021.

WHITTLE, Samuel L. *et al.* COVID-19 vaccination for people with autoimmune inflammatory rheumatic diseases on immunomodulatory therapies. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, Londres, ed. 6. art. n.: CD014991. 14 jun. 2021. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD014991/full?highlight=Abstract=19%7Cvaccin%7Ccovid%7Cvaccines>. Acesso em: 23 out. 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **SARS-CoV-2 genomic sequencing for public health goals**. Genebra, 8 jan. 2021. Disponível em: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-genomic_sequencing-2021.1. Acesso em: 23 out. 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard 2021**. Genebra, 2021. Disponível em: <https://covid19.who.int/>. Acesso em: 23 out. 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO target product profiles for COVID-19 vaccines**. Genebra, Version 3., 29 abr. 2020. Disponível em: <https://www.who.int/publications/m/item/who-target-product-profiles-for-covid-19-vaccines>. Acesso em: 23 out. 2021.

YOUNG-XU, Yinong *et al.* Coverage and Estimated Effectiveness of mRNA COVID-19 Vaccines Among US Veterans. **JAMA Network Open**, Chicago, v. 4 n. 10: e2128391, 6 out. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.28391>. Acesso em: 10 nov. 2021.