

**COMITÊ CIENTÍFICO DE APOIO AO ENFRENTAMENTO À PANDEMIA COVID-19
GOVERNO DO ESTADO DO RS**



NOTA TÉCNICA SOBRE VACINAS: Histórico e Eficácia
Revisada em 21/01/2021

A Organização Mundial da Saúde calcula que as vacinas evitam a morte de até 3 milhões de pessoas por ano. Um número ainda maior de mortes e doenças poderiam ser evitadas, caso as informações sobre vacinação fossem melhor entendidas. Informações confusas sobre as vacinas contra a Covid-19 podem gerar opiniões e comportamentos prejudiciais à saúde, como a desconfiança dos benefícios das vacinas. Por isso, é muito importante que a comunicação adequada, com embasamento científico, chegue à população, para que todos possam se engajar nas campanhas de vacinação.

A vacinação envolve questões de diferentes áreas como epidemiologia, farmacologia, biossegurança e imunologia, entre outras. Isso dificulta a compreensão de assuntos relacionados com a produção de vacinas, mas é tarefa deste comitê e das sociedades científicas auxiliar na divulgação de informações de forma simples para a população e também para auxiliar nas ações de comunicação no Estado.

1) Breve História das Vacinas

As vacinas já são usadas há muito tempo com segurança. Graças às vacinas, milhões de óbitos já foram evitados em todo o mundo e algumas doenças já puderam ser completamente erradicadas.

Em 1796, Edward Jenner criou a vacina contra a varíola, que matava 400 mil pessoas por ano. Em homenagem a esse cientista, foi criado o Instituto Edward Jenner para Pesquisa de Vacinas, um centro de pesquisas de doenças infecciosas, parte da Universidade de Oxford. Em 1799, foi criado o primeiro instituto vacínico em Londres e, em 1800, a Marinha britânica começou a adotar a vacinação.

No Brasil, Oswaldo Cruz foi pioneiro. A Fundação Oswaldo Cruz foi criada em 1900, como Instituto Soroterápico Federal, passando depois a se chamar Instituto Oswaldo Cruz e posteriormente Fiocruz. Através do Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos (Bio-Manguinhos), a Fiocruz atende às demandas nacionais de produção de imunobiológicos de interesse da saúde pública brasileira. Atualmente, produz uma vacina em parceria com a Universidade de Oxford.

Também o Instituto Butantan, fundado em 1901, é responsável por parte da produção de vacinas utilizadas no PNI (Programa Nacional de Imunizações). O Instituto Butantan também está produzindo sua vacina contra Covid-19.

O Brasil é um dos países que oferece o maior número de vacinas à população, disponibilizando mais de 300 milhões de doses anuais, sendo 43 tipos diferentes de imunobiológicos: 26 vacinas, 13 soros heterólogos (imunoglobulinas animais) e quatro soros homólogos (imunoglobulinas humanas), utilizadas na prevenção e/ou tratamento de doenças. As campanhas nacionais de vacinação resultaram na erradicação da varíola, em 1973, e da poliomielite, em 1989. Além disso, o programa de vacinação controla o tétano neonatal, as formas graves da tuberculose, a difteria, o tétano acidental e a coqueluche, entre outras doenças.

Os programas de imunizações do Brasil sempre foram referência mundial em organização e cobertura vacinal.

2) Como atuam as vacinas contra a Covid-19

As vacinas contra a Covid-19 ajudam nosso organismo a desenvolver imunidade ao vírus para evitar a doença. Diferentes tipos de vacinas oferecem diferentes formas de proteção. No entanto, em todos os tipos de vacinas o corpo fica com um suprimento de anticorpos (produzidos a partir dos linfócitos B) e células de memória (linfócitos T), que lembram o organismo como combater esse vírus no futuro.

A primeira vez que uma pessoa é infectada com o SARS-CoV-2, pode levar vários dias ou semanas para seu organismo criar e usar todas as ferramentas de combate necessárias para superar a infecção. Após a infecção, o sistema imunológico “se lembra” do que aprendeu sobre como proteger o organismo contra essa doença, e com isso responde de forma muito mais rápida e eficaz. As vacinas “ensinam” o organismo a produzir mecanismos de defesa contra o vírus (anticorpos e linfócitos T), sem a necessidade de uma infecção prévia. O corpo mantém alguns linfócitos T, chamados células de memória, que entram em ação rapidamente se o corpo encontrar o mesmo vírus novamente. Quando os antígenos familiares são detectados, linfócitos B produzem anticorpos para atacá-los.

Os cientistas ainda estão estudando quanto tempo essas células de memória são capazes de manter a proteção de uma pessoa contra o SARS-CoV-2.

3) Como são desenvolvidas as vacinas e quais são seus mecanismos de atuação

Em geral, os fabricantes de vacinas fazem de forma independente seus planos de desenvolvimento clínico para uma vacina. Uma vez que uma vacina é autorizada, a fabricação começa. Todo o processo, desde o teste pré-clínico até a fabricação, pode levar anos para ser concluído.

Na busca pelas vacinas contra a COVID-19, pesquisadores e desenvolvedores estão trabalhando em várias fases diferentes em paralelo. Além disso, nações e organizações internacionais de saúde estão trabalhando juntas através do COVAX, coordenado pela OMS, para investir em capacidade de desenvolvimento antecipadamente para agilizar o processo, bem como para garantir uma distribuição equitativa das vacinas.

Há diferentes tecnologias em uso atualmente para a produção de vacinas contra a Covid-19. A mais comum é o cultivo do próprio vírus, seguido da inativação do mesmo. O processo de inativação é conduzido de forma que o vírus mantenha parte de sua estrutura externa, permitindo que o vírus seja reconhecido, mas seja absolutamente incapaz de causar a doença. Destacamos aqui que a inativação destrói totalmente a habilidade que o vírus tinha de se reproduzir e causar qualquer infecção e é absolutamente seguro nesse sentido. Este é o caso da vacina CoronaVac, desenvolvida pela empresa SinoVac, com um acordo para produção pelo Instituto Butantan.

A tecnologia usada pela AstraZeneca/Oxford (Fiocruz) envolve o uso de um vírus vivo, chamado de vetor. Esse não é o vírus da Covid-19, mas sim outro vírus: o adenovírus, que é incapaz de causar doença em humanos. Esse vírus modificado geneticamente para produzir uma das proteínas do SARS-CoV-2, a proteína “S”, que é a proteína das espículas presentes na superfície do vírus original. Este vírus é cultivado em grande quantidade, purificado e utilizado na formulação da vacina.

Por fim, temos também vacinas de mRNA (Pfizer/BioNTech e Moderna). Estas vacinas utilizam apenas uma molécula de mRNA, sintetizada em laboratório. Esta molécula, ao se injetada no indivíduo, fará com que células do próprio indivíduo produzam a proteína “S”, a qual será responsável por induzir proteção. O mRNA é rapidamente degradado e eliminado por enzimas do nosso corpo, mas as proteínas produzidas são suficientes para criar uma memória imunológica. Tudo isso acontece no citoplasma da célula e nenhum material genético entra no núcleo, onde está nosso DNA. Até o momento da escrita deste documento nenhuma vacina de mRNA foi aprovada para uso emergencial no Brasil.

4) Como as vacinas são testadas

Antes de serem aprovadas para uso, as vacinas são testadas inicialmente em células cultivadas em laboratório e em animais. Esta etapa é denominada de estudos pré-clínicos. O objetivo é verificar possíveis efeitos adversos, bem como verificar a capacidade de indução de resposta imune potencialmente protetora.

Se a vacina der um bom resultado em animais, iniciam os testes em pessoas (estudo clínico). Isso envolve as seguintes fases:

Na **Fase 1**, a vacina é aplicada em um grupo pequeno de pessoas para verificar se é segura: se ninguém tem efeitos adversos graves ou fica doente.

Na **Fase 2**, a vacina é aplicada em um grupo de voluntários um pouco maior, e mede-se se a vacina consegue induzir uma resposta imune, além de ampliar a avaliação de segurança iniciada na Fase 1. É importante notar que os resultados de Fase 2 não contam como prova de eficácia. Se a vacina for bem nas Fases 1 e 2, ela pode seguir para a Fase 3.

A **Fase 3** é o teste de eficácia. Nessa fase, é feito um estudo com dois grupos: um recebe a vacina e outro recebe placebo (que pode ser um composto inerte ou uma vacina contra outra doença). Este grupo é chamado de controle. A diferença entre o que acontece nos dois grupos serve para definir se a vacina é eficaz. (ver definição de eficácia abaixo)

A **Fase 4** é a de vigilância epidemiológica. Depois que a vacina é aprovada para uso na população, as pessoas começam a ser vacinadas. São então observados com cuidado todos os efeitos adversos raros. Esta fase continua enquanto a vacina estiver sendo utilizada para imunizar pessoas. Atualmente, no mundo todo, cerca de 54.4 milhões de pessoas já foram vacinadas (em 21/01/2021), o que permite avaliar melhor o perfil de segurança do que na Fase 3.

5) Eficácia, Efetividade e Segurança de uma Vacina

Eficácia: redução no número de infectados entre pessoas não vacinadas e vacinadas; significa o risco relativo de desenvolver a doença entre as pessoas vacinadas COMPARADO com o risco entre as não vacinadas.

Estudos de eficácia são utilizados para medir desfechos (resultados) tais como número de indivíduos infectados (desfecho primário), necessidade de hospitalizações, de atendimento médico e de óbitos (desfechos secundários). Uma das medidas que vêm sendo utilizadas para avaliar a eficácia das vacinas é a redução do risco relativo (RRR). Essa é uma medida que compara o risco do grupo vacinado com o risco do grupo não vacinado. Dessa forma, uma RRR de 50% não quer dizer que a vacina funcione em apenas 50% dos casos, mas que o risco é reduzido pela metade EM COMPARAÇÃO com quem recebeu placebo. Uma RRR de 62% significa uma redução de 62% do risco em comparação com quem não recebeu, e assim por diante.

A OMS considera que uma eficácia acima de 50% já é útil para o combate de uma doença na população, pois uma redução de risco de 50% aplicada a uma grande população tem um grande impacto.

Segundo a Sociedade Brasileira de Infectologia, *“Para obter imunidade de rebanho, que só é possível com vacinação, é importante que vacinemos o maior número possível de pessoas, o mais rapidamente. Eficácia de 50% é um número considerado mínimo na população, pois reduziria o risco de doença em 50% se vacinásemos 100% das pessoas, lembrando que não sabemos atualmente o real risco – só saberemos quando tivermos testagem ampla. Sendo assim, devemos concentrar nossos esforços agora na conscientização e na vacinação em massa, para proteger a população da doença.”*

A eficácia se refere ao funcionamento da vacina nas condições ideais e controladas dos estudos científicos. Se uma vacina for eficaz, o próximo passo é avaliar sua efetividade, ou seja, se ela funciona no mundo real.

Efetividade: A efetividade mostra quão bem uma vacina funciona, quando utilizada na imunização de um grande número de pessoas na prática. Isso inclui a facilidade de aplicação e conservação. Além da efetividade, outras considerações como custo e disponibilidade do número adequado de doses devem ser levadas em conta.

Armazenamento e transporte: as vacinas devem ser armazenadas e transportadas em recipientes a temperaturas ideais para garantir suas características e efeito protetor. A maioria delas devem ser mantidas refrigeradas entre 2 e 8 °C, mas algumas podem requerer temperaturas mais baixas (-20°C a -70°C). Refrigeradores normais não podem garantir a temperatura ideal das vacinas. Chama-se “cadeia de frio” o conjunto de equipamentos que garantem a integridade das vacinas por meio de refrigeração.

Segurança: uma vez administradas as vacinas, as autoridades de saúde devem monitorar possíveis efeitos adversos e reportá-los. Isso se chama farmacovigilância. A segurança é avaliada em todas as fases do desenvolvimento das vacinas, bem como na sua utilização.

6) Considerações Finais

Com base no conhecimento da literatura científica consolidada esclarecemos que:

- O Comitê recomenda às autoridades que façam um esforço intensivo para a comunicação adequada sobre as vacinas, proporcionando informação de forma abrangente à toda população em uma campanha efetiva.
- Ao serem vacinadas, as pessoas não protegem apenas a si mesmas, mas também aos outros de adoecimento, sequelas (inclusive de doenças crônicas) e morte. Essa proteção coletiva é a única forma eficaz e segura que até o momento conhecemos para acabar com a pandemia e posteriormente aliviar medidas restritivas.
- Até que se tenha um número suficiente de pessoas imunizadas, o vírus seguirá circulando, e até lá precisamos seguir com a adoção ininterrupta de várias medidas, além da vacinação: uso de máscaras protetoras, distanciamento físico, redução de exposição individual e de contatos grupais.
- Uma das considerações mais importantes para o enfrentamento da pandemia é a possibilidade de obter cobertura vacinal ampla de forma rápida. Dessa forma, considerações como disponibilidade e facilidade de aplicação e conservação devem ser levadas em conta e a vacina mais efetiva será aquela que estiver mais amplamente disponível de forma mais rápida.
- As decisões sobre vacinas devem ser embasadas nos dados e em considerações técnicas. Este comitê reforça que as vacinas atualmente disponíveis para uso emergencial foram avaliadas e se mostraram seguras e eficazes.

Referências Consultadas

- [1] The Immune System – The Body’s Defense Against Infection – CDC
- [2] WHO Manufacturing, safety and quality control of vaccines
- [3] “A historia das vacinas”, Gabriella Ponte Revista da Vacina do Centro Cultural da Saúde-Fiocruz.
- [4] “Vacinas: as origens, a importância e os novos debates sobre seu uso”. Fiocruz
- [5] Nota da Sociedade Brasileira de Imunologia (SBI) sobre a eficácia das vacinas para a COVID-19, disponível em <https://sbi.org.br/wp-content/uploads/2021/01/Nota-da-Sociedade-Brasileira-de-Imunologia-SBI-sobre-a-eficacia-das-vacinas-para-a-COVID-19-1.pdf>
- [6] Site de perguntas frequentes Centros de Controle e Prevenção de Doenças dos Estados Unidos da América, disponível em <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/faq.html>
- [7] Site de perguntas frequentes do The New England Journal of Medicine, disponível em <https://www.nejm.org/covid-vaccine/faq>
- [8] Nota técnica sobre imunidade de rebanho da Organização Mundial de Saúde, disponível em <https://www.who.int/news-room/q-a-detail/herd-immunity-lockdowns-and-covid-19>
- [9] Página sobre Covid-19 do Vaccine Knowledge Project, da Universidade de Oxford no Reino Unido, disponível em <https://vk.ovg.ox.ac.uk/vk/covid-19-vaccines>
- [10] Página de perguntas frequentes do Centro de Vigilância Sanitária de São Paulo, disponível em <http://www.saude.sp.gov.br/cve-centro-de-vigilancia-epidemiologica-prof.-alexandre-vranjac/areas-de-vigilancia/imunizacao/sala-de-capacidade-campanha-de-vacinacao-covid-19/sala-de-vacina/perguntas-frequentes>