



## ! Vacina

**Atualizações sobre a vacinação contra a COVID-19 e vacinas bivalentes****Autores:**

Lilian Martins Oliveira Diniz

José Geraldo Leite Ribeiro

Em novembro de 2019, o vírus SARS-CoV-2 foi identificado em humanos em Wuhan, na China. Dois meses depois, a cepa original do SARS-CoV-2, chamada Wuhan-1 ou cepa ancestral, foi isolada e sequenciada tornando-se possível fazer uma vacina contra o vírus. Todas as vacinas haviam sido projetadas para prevenir doenças causadas pela cepa ancestral. À medida que o vírus evoluiu, a cepa ancestral foi logo substituída por uma série de variantes, cada uma das quais era mais contagiosa do que a variante anterior.

Em novembro de 2021, uma nova variante, chamada ômicron (subvariante BA.1), foi detectada na África. A variante ômicron continha um número alarmante de mutações na proteína spike, incluindo mutações no domínio de ligação, alvo primário dos anticorpos neutralizantes. Com o tempo, descobriu-se que as amostras de soro de pessoas vacinadas ou previamente infectadas exibiam atividade neutralizante menor contra a variante ômicron do que contra a cepa ancestral. Apesar disso, os primeiros dados da África mostravam que a infecção ou vacinação anterior ainda era capaz de proteger contra doenças graves causadas pela variante ômicron.

Os primeiros estudos a documentar a eficácia das vacinas na proteção de formas graves causadas pela variante ômicron foram realizados com as vacinas de mRNA (Pfizer e Moderna). No entanto, recentemente alguns trabalhos têm comprovado também a eficácia da vacina de vírus inativado aplicada no Brasil, a CoronaVac, contra a doença causada pela variante ômicron. Um estudo realizado em Hong Kong mostrou que tanto CoronaVac quanto vacina da Pfizer fornecem proteção contra desfechos graves causados por essa variante.

Depois que a variante ômicron tornou-se predominante no Estados Unidos no final de dezembro de 2021, subvariantes como a BA.2, BA.4 e BA.5 circularam amplamente. Até o final de dezembro de 2022, a BA.4 e variantes relacionadas a BA.5 constituíam 78% das linhagens circulantes no país. Dada a capacidade de usar a tecnologia de mRNA para responder rapidamente a cepas variantes, as vacinas bivalentes foram criadas para combater essa nova ameaça.

Em janeiro de 2022, a Pfizer–BioNTech produziu uma vacina bivalente de mRNA direcionada contra a cepa ancestral do SARS-CoV-2 e também direcionada contra a subvariante da ômicron, BA.1. Da mesma forma, a Moderna produziu uma vacina de mRNA também dirigida a ambas as cepas do vírus. Em agosto de 2022, outras vacinas bivalentes passaram também a ser utilizadas, contendo o mRNA do vírus ancestral e das subvariantes da ômicron BA.4 e BA.5 como dose única, após a vacinação primária ou de reforço.

Em setembro de 2022, o CDC (Centers for disease Control) dos Estados Unidos recomendou reforços de vacinas bivalentes para todos com 12 anos de idade ou mais. Em outubro o CDC estendeu essa recomendação para incluir todos com 5 anos de idade ou mais.

**Proteção da vacina bivalente contra a infecção sintomática**

Em agosto de 2022, as sublinhagem da variante ômicron, XBB e XBB.1.5 foram detectadas pela primeira vez nos Estados Unidos e se tornaram responsáveis por mais de 50% das infecções. As vacinas bivalentes em uso nos Estados Unidos continham mRNA que codificava o gene da cepa ancestral do SARS-CoV-2 e da variante Ômicron BA.4/BA.5. No entanto, a XBB e XBB.1.5 eram descendentes da sublinhagem Ômicron BA.2.

Dados de um estudo foram analisados para estimar então a efetividade das vacinas bivalentes na proteção contra a infecção sintomática causada pela BA.5, XBB e XBB.1.5 entre dezembro de 2022 e janeiro de 2023. As vacinas bivalentes foram aplicadas como reforço pelo menos 2 meses após a última vacina monovalente. Foram realizados 29.175 testes em adultos que já haviam recebido 2–4 doses da vacina monovalente. Em todas as faixas etárias, a efetividade vacinal foi semelhante contra infecções relacionadas a BA.5 e infecções relacionadas com a XBB/XBB.1.5.

A efetividade da vacina contra infecção sintomática relacionada a BA.5 foi de 52% entre pessoas de 18 a 49 anos, 43% entre pessoas com idade entre 50 e 64 anos e 37% entre aqueles com idade ≥65 anos. Já a efetividade contra infecção sintomática relacionada a XBB/XBB.1.5 foi 49% entre pessoas de 18 a 49 anos, 40% entre pessoas com idade 50–64 anos, e 43% entre aqueles com idade ≥65 anos. Evidência de diminuição da proteção vacinal em 2 a 3 meses após receber uma dose bivalente foi mínima, embora as estimativas nesse momento ainda tenham sido imprecisas. Conclusões desta análise mostram que uma dose de reforço da vacina bivalente também forneceu proteção adicional contra a infecção sintomática causada pela variante XBB/XBB.1.5, por pelo menos os primeiros 3 meses após a vacinação, em pessoas que já haviam recebido 2, 3 ou 4 doses de vacina monovalente.

**Proteção da vacina bivalente contra hospitalizações**

De setembro a novembro de 2022, durante um período de predominância da variante BA.5 nos Estados Unidos, um estudo com 1.178 indivíduos investigou a efetividade de uma dose de reforço bivalente contra hospitalizações entre adultos com idade ≥65 anos. A vacina bivalente contendo mRNA do vírus ancestral e das variantes ômicron BA.4/BA.5 foi aplicada pelo menos 2 meses após a última dose da vacina monovalente. Em comparação com pessoas não vacinadas, a efetividade de uma dose de reforço bivalente na prevenção de hospitalizações foi de 84%. Comparado com pessoas que receberam 2 ou mais doses de vacina monovalente, a efetividade de uma dose de reforço bivalente foi de 73%. Essas primeiras descobertas mostram que uma dose de reforço bivalente forneceu forte proteção contra a hospitalização associada à COVID-19 em adultos mais velhos, e proteção adicional entre pessoas que haviam recebido vacinas monovalentes.

Esses achados iniciais mostraram evidências do mundo real de que o recebimento de uma dose bivalente de reforço é protetora contra hospitalizações. O monitoramento contínuo será importante para entender a proteção contínua no contexto da expansão das sublinhagens ômicron e novas variantes emergentes, bem como se o declínio da imunidade induzida pela vacina bivalente ao longo do tempo será observado.

Descobertas recentes do Reino Unido também demonstraram proteção da vacina bivalente contra interações pela COVID-19. A vacina de reforço bivalente usada no Reino Unido, contendo mRNA do vírus ancestral e da variante ômicron BA.1 (em contraste com as vacinas bivalentes dos Estados Unidos que contêm mRNA do vírus ancestral e da variantes ômicron BA.4/BA.5) mostraram proteção contra hospitalizações de 57%, em comparação com 2 ou mais doses da vacina monovalente recebida há mais de 6 meses.

**Proteção da vacina bivalente em relação aos óbitos**

Um estudo foi realizado nos Estados Unidos no período de outubro a dezembro de 2022, para avaliar o efeito das vacinas bivalentes na prevenção de óbitos. Nesse período, um total de 21.296.326 pacientes com COVID-19 e 115.078 mortes associadas foram relatadas entre pessoas a partir dos 12 anos de idade.

A mortalidade por COVID-19 entre pessoas não vacinadas foi 14 vezes maior que aquela observada entre os receptores da vacina bivalente. Já entre os indivíduos vacinados apenas com a vacina monovalente, a mortalidade foi 2,6 vezes maior que aquela observada entre os receptores de vacina bivalente. Em comparação com pessoas não vacinadas, a proteção gerada pela vacina bivalente entre 65 e 79 anos e em maiores de 80 anos foi significativamente maior do que a proteção gerada pela vacina monovalente.

Embora a proteção a longo prazo ainda não tenha sido avaliada, evidências da diminuição da proteção 3 meses após a vacina foram observadas mesmo após a dose bivalente.

**Vacina bivalente no Brasil**

Em novembro de 2022, a ANVISA autorizou o uso emergencial de vacinas bivalentes para a COVID-19 no Brasil para a população a partir de 12 anos de idade, que tenham recebido a última dose há pelo menos 4 meses. As vacinas a serem aplicadas são:

Bivalente BA.1 – protege contra a variante original e também contra a variante ômicron BA.1.

Bivalente BA.4/BA.5 – protege contra a variante original e também contra a variante ômicron BA.4/BA.5.

O Ministério da Saúde deve iniciar a administração de um reforço com as vacinas bivalentes desenvolvidas pela Pfizer a partir de fevereiro de 2023. Terão direito ao imunizante de segunda geração as pessoas com maior risco de desenvolvimento de quadros graves. São elas:

- Pessoas com mais de 60 anos;
- Gestantes e puérperas;
- Pacientes imunocomprometidos;
- Pessoas com deficiência;
- Pessoas vivendo em Instituições de Longa Permanência (ILP);
- Povos indígenas, ribeirinhos e quilombolas;
- Trabalhadores e trabalhadoras da saúde.

**Atualizações sobre a vacinação e doses de reforço para a população pediátrica**

Todas as crianças entre 5 e 11 anos de idade que receberam o esquema primário de duas doses com a vacina Pfizer pediátrica ou CoronaVac poderão receber uma dose de reforço da vacina Pfizer monovalente com intervalo mínimo de 4 meses após a segunda dose; na indisponibilidade da vacina Pfizer para o reforço, a vacina CoronaVac poderá ser utilizada.

Crianças de 3 e 4 anos que já iniciaram o esquema vacinal com a vacina CoronaVac devem completar o esquema primário de duas doses considerando o intervalo mínimo entre a primeira e segunda dose de 4 semanas, seguido por uma dose de reforço, preferencialmente, com a vacina Pfizer. O intervalo mínimo entre a segunda dose e a dose de reforço é de 4 meses. A vacina CoronaVac poderá ser utilizada como dose de reforço nesta faixa etária caso a vacina Pfizer não esteja disponível no momento da vacinação.

Para crianças de 6 meses a 2 anos que já iniciaram o esquema com a vacina Pfizer monovalente deve-se completar o esquema primário de três doses com intervalo de 4 semanas entre a primeira e a segunda dose e 8 semanas entre a segunda e a terceira dose.

Para crianças que iniciarão o esquema vacinal na faixa etária de 6 meses a 4 anos deve-se administrar a vacina da Pfizer no esquema primário de três doses com intervalo de 4 semanas entre a primeira e a segunda dose e 8 semanas entre a segunda e a terceira dose.

**Referências:**

- COVID-19 Incidence and Mortality Among Unvaccinated and Vaccinated Persons Aged ≥12 Years by Receipt of Bivalent Booster Doses and Time Since Vaccination — 24 U.S. Jurisdictions, October 3, 2021–December 24, 2022. Centers for Disease Control and Prevention, 10 de fev. de 2023. Disponível em: [https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/72/wr/mm7206a3.htm?s\\_cid=mm7206a3\\_x](https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/72/wr/mm7206a3.htm?s_cid=mm7206a3_x). Acesso em: 14 de fev. de 2023.

- Early Estimates of Bivalent mRNA Booster Vaccine Effectiveness in Preventing COVID-19–Associated Hospitalization Among Immunocompetent Adults Aged ≥65 Years — IVY Network, 18 States, September 8–November 30, 2022. Centers for Disease Control and Prevention, 30 de dez. de 2022. Disponível em: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/71/wr/mm715152e2.htm>. Acesso em: 10 de fev. de 2023.

- Early Estimates of Bivalent mRNA Booster Dose Vaccine Effectiveness in Preventing Symptomatic SARS-CoV-2 Infection Attributable to Omicron BA.5– and XBB/XBB.1.5–Related Sublineages Among Immunocompetent Adults — Increasing Community Access to Testing Program, United States, December 2022–January 2023. Centers for Disease Control and Prevention, 03 de fev. de 2023. Disponível em: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/72/wr/mm7205e1.htm>. Acesso em: 09 de fev. de 2023.

- Lin DY, et al. [Effectiveness of Bivalent Boosters against Severe Omicron Infection. N Engl J Med. 23 de jan. de 2023. Disponível em: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM202215471](https://doi.org/10.1056/NEJM202215471). Acesso em: 02 de fev. de 2023.

- NOTATÉCNICANº 1/2023-CGICI/DIMU/SVSA/MS. Ministério da Saúde. Departamento de imunização e doenças imunopreveníveis. [Sociedade Brasileira de Imunizações, 01 de fev. de 2023. Disponível em: https://sbim.org.br/images/files/notas-tecnicas/nt01-2023-intensificacao-vacinacao-covid-19.pdf](https://sbim.org.br/images/files/notas-tecnicas/nt01-2023-intensificacao-vacinacao-covid-19.pdf). Acesso em: 08 de fev. de 2023.

- Offit, Paul A. Bivalent Covid vaccines - a cautionary note. N Engl J Med. 11 de jan. de 2023. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM2215780>. Acesso em: 01 de fev. de 2023.

-Wey Yuhen. Estimation of Vaccine Effectiveness of CoronaVac and BNT162b2 Against Severe Outcomes Over Time Among Patients With SARS-CoV-2 Omicron. National Library of Medicine, 03 de fev. de 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9898822/>