

Sobre a segurança e efetividade das vacinas para COVID-19, certezas e incertezas

On the safety and effectiveness of COVID-19 vaccines, certainties and uncertainties

Ana Cecília Amado Xavier de Oliveira¹ 

Isabella Fernandes Delgado¹ 

Francisco José Roma Paumgarten^{1,*} 

RESUMO

Introdução: As vacinas contra COVID-19 (vírus inativado, m-RNA encapsulado, vetor adenovírus não replicante) foram testadas em ensaios clínicos randomizados (fase-3) controlados com placebo. **Objetivo:** Abordar as certezas e incertezas sobre segurança e efetividade das vacinas para COVID-19 já aprovadas para uso em vários países. **Método:** A evidência clínica de eficácia e segurança das vacinas contra COVID-19 foram examinadas criticamente. **Resultados:** As vacinas (COVID-19) mostraram ser eficazes e seguras nos ensaios clínicos. Os eventos adversos foram predominantemente os de menor gravidade comumente observados com outras vacinas, tais como dor no local da injeção, sintomas gripais leves, cefaleia e fraqueza. Embora sejam raras, reações do tipo anafilático foram registradas com vacinas mRNA. As incertezas sobre efetividade referem-se à duração da imunidade conferida pela vacina, o grau de proteção de idosos, e a efetividade das vacinas contra as novas variantes do SARS-CoV-2. As incertezas sobre segurança são poucas e incluem a ausência de estudos clínicos em grávidas (e sobre o bebê no útero), em crianças e adolescentes. **Conclusões:** Não obstante as poucas lacunas acerca da efetividade e segurança das vacinas contra COVID-19 (a serem abordadas por estudos observacionais), os previsíveis benefícios da vacinação para a saúde pública excedem de longe quaisquer riscos antecipáveis.

PALAVRAS-CHAVE: COVID-19; Vacinas; Eventos Adversos; Ensaios Aleatorizados Controlados com Placebo

ABSTRACT

Introduction: The COVID-19 vaccines in use (inactivated virus, encapsulated m-RNA, non-replicating adenovirus-vectored DNA) were clinically tested in randomized placebo-controlled phase-3 studies. **Objective:** To address certainties and uncertainties about safety and effectiveness of COVID-19 vaccines that were approved for use in various countries. **Method:** The evidence provided by clinical studies on the efficacy and safety of COVID-19 vaccines was critically appraised. **Results:** COVID-19 vaccines proved to be efficacious and safe in clinical trials. Adverse events were mostly those of minor severity commonly noted with other vaccines such as injection site pain, mild flu-like symptoms, headache and asthenia. Although being very rare, anaphylaxis-like reactions were noted with mRNA vaccines. Uncertainties regarding vaccine effectiveness refer mainly to the (long-term) duration of immunity provided by vaccination, the degree of protection conferred to elderly people, and how effective vaccines are against emerging SARS-CoV-2 variants. There are few uncertainties about vaccine safety including the absence of clinical trial data in pregnant women (and the impact on the unborn child), children and adolescents. **Conclusions:** Notwithstanding the knowledge gaps about effectiveness and safety of COVID-19 vaccines (to be further addressed by observational studies), there is overwhelming evidence that public health benefits of vaccination by far outweigh any foreseeable risk.

¹ Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz (ENSP/Fiocruz), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

¹¹ Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, Fundação Oswaldo Cruz (INCQS/Fiocruz), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

* E-mail: paum@ensp.fiocruz.br



INTRODUÇÃO

No início deste ano (11 de janeiro de 2021), a Organização Mundial da Saúde (OMS) listou cerca de 172 vacinas candidatas contra a COVID-19 em testes pré-clínicos e 63 em diferentes estágios de desenvolvimento clínico^{1,2}. Algumas vacinas desse último grupo, desenvolvidas com plataformas biotecnológicas tradicionais (vírus inativado) ou inovadoras (m-RNA encapsulado e DNA vetorial de adenovírus), mostraram-se seguras e eficazes em estudos randomizados controlados por placebo (RCTs). No Brasil, duas vacinas, a CoronaVac (vírus inativado) e a Covishield/ChAdOx1nCoV-19 (com vetor de adenovírus) foram aprovadas para uso emergencial (UE) pela autoridade reguladora (Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa) em 17 de janeiro^{3,4}. Espera-se que a autorização para uso durante a emergência de saúde pública seja seguida por uma campanha de imunização em massa em todo o país, que é a nossa melhor aposta para mudar o jogo nessa luta contra o aumento constante do número de mortes, ameaças iminentes de colapso do sistema de saúde de emergência local e uma ruína duradoura das atividades econômicas.

Ter várias vacinas eficazes prontas para uso, cerca de um ano após o surgimento da pandemia de COVID-19 em Wuhan, é uma conquista extraordinária do esforço científico da humanidade que, no início, muitos acreditavam não ser viável em tão pouco tempo. Alguns obstáculos, no entanto, ainda precisam ser superados antes de cruzarmos a linha de chegada. A produção de vacinas nas quantidades necessárias para a imunização global, a otimização do fornecimento e da logística dos produtos e o cumprimento da obrigação moral de tornar a imunização igualmente acessível às populações menos favorecidas e aos países em desenvolvimento estão entre os maiores desafios que ainda temos pela frente.

No Brasil, pelo menos da mesma importância tem sido a informação errônea sobre os riscos e a eficácia da vacina na prevenção da infecção e da morbimortalidade por SARS-CoV-2. Este artigo aborda questões importantes sobre a avaliação da segurança e eficácia das vacinas, a robustez das evidências examinadas pelas agências reguladoras e os benefícios potenciais à saúde pública desses produtos imunizantes.

MÉTODO

Este artigo é baseado em uma revisão narrativa da literatura, cujo foco foi colocado nas evidências clínicas sobre a segurança e a eficácia das vacinas desenvolvidas para a COVID-19 desde dezembro de 2019/janeiro de 2020, quando o vírus SARS-CoV-2 surgiu em Wuhan, na China, e se espalhou rapidamente pelo mundo. Foram examinadas apenas as vacinas contra a COVID-19 cujos resultados dos ensaios de fase 3 foram publicados em periódicos consultados por pares (até janeiro de 2021). Os textos completos desses estudos publicados foram recuperados e avaliados criticamente pelos autores. A única exceção a essa regra foram os dados sobre o ensaio de fase 3 da vacina CoronaVac realizado no Brasil e não publicado até o momento. Para discutir a CoronaVac, os autores se basearam no relatório detalhado publicado pela Anvisa (GGMED) em seu site e também pelo Instituto Butantan na ocasião da aprovação das vacinas CoronaVac e Covishield para a UE no Brasil (17 de janeiro de 2021).

Artigos e documentos relevantes para o tópico abordado neste artigo foram pesquisados em bancos de dados eletrônicos e sites como: Pubmed, Organização Mundial da Saúde, Anvisa, US Food and Drug Administration (US-FDA), US Center for Disease Control (US CDC), US National Institutes of Health (US-NIH) e European Medicines Agencies (EMA). Todas as pesquisas de literatura/documentos foram realizadas entre dezembro de 2020 e 7 de fevereiro de 2021. Os termos de pesquisa (palavras-chave) usando os conectores booleanos “AND” e/ou “OR” foram os seguintes: “SARS-CoV-2” OR “COVID-19”, “vaccine”, “emergency use authorization”, “approval for use”, “efficacy”, “effectiveness”, “phase-3”, “phase-2”, “phase 1”, “phase 2/3”, “global efficacy”, “clinical trial”, “clinical study”, “safety”, “adverse effects”, “immuno-genicity”, “immune response”, “neutralizing antibodies”. O critério de inclusão foi o de estudos clínicos originais sobre a segurança ou eficácia das vacinas contra a COVID-19 publicados em periódicos revisados por pares e/ou relatórios submetidos a (e aprovados por) autoridades regulatórias, com referência especial àquelas aprovadas para uso no Brasil. Não houve restrição quanto ao idioma do artigo ou documento recuperado pela pesquisa.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Teste de segurança e eficácia de candidatos a vacinas

Como qualquer outro medicamento novo, as vacinas candidatas passam por rigorosos estágios pré-clínicos e clínicos de testes antes de serem aprovadas para uso. O estágio clínico do desenvolvimento da vacina é uma abordagem de testes em três níveis. No teste de fase 1, a vacina é administrada a um pequeno número de voluntários saudáveis para obter dados preliminares sobre a segurança do produto em doses crescentes e para avaliar como ela funciona para induzir respostas imunológicas em humanos. Se a fase 1 não suscitar preocupações de segurança e der origem a respostas imunogênicas promissoras, ela é seguida por ensaios de fase 2 randomizados e controlados, nos quais centenas de pessoas (com diversidade de características demográficas e estado de saúde) recebem diferentes dosagens. Essa segunda fase de testes clínicos fornece informações de segurança adicionais e robustas e avalia as relações entre as doses administradas e as respostas imunogênicas, um ponto final substituto (ou seja, um marcador que pode se correlacionar com a eficácia clínica real, mas não tem uma relação garantida) para a eficácia da vacina. A fase 3 é um estudo randomizado controlado por placebo (duplo ou triplo cego), geralmente envolvendo milhares de pessoas. Ele foi projetado para gerar informações clínicas diretas sobre a eficácia (EV) e a segurança da vacina. O desfecho primário de eficácia nos estudos clínicos de fase 3 é o grau em que o produto imunizante reduz a incidência da doença nos participantes vacinados em comparação com a incidência registrada no grupo de controle não vacinado (receptor de placebo). Ele também fornece informações sobre a resposta imunológica provocada pela vacinação e a ocorrência de eventos adversos relacionados ao produto.

Determinação de EV e efetividade

Os dados dos ensaios da fase 3 são usados para calcular a chamada eficácia global, um estimador da efetividade da vacina. Em ensaios clínicos, como os realizados para as vacinas contra a COVID-19, ou em



estudos de campo, a eficácia global da vacina (estudos de fase 3) ou a efetividade (estudos epidemiológicos observacionais) é determinada pelo cálculo das incidências de doenças (taxas de ataque) entre todas as pessoas vacinadas e não vacinadas, que, no caso dos estudos de fase 3, são os participantes que receberam um placebo⁵.

As taxas de incidência (IR) calculadas são usadas para determinar o EV, ou a porcentagem (%) de redução entre as pessoas vacinadas em comparação com as não vacinadas, cuja fórmula básica é $EV\% = [(IRU - IRV)/IRU] \times 100$; onde IRU (ou ARU) é a IR (ou taxas de ataque, AR) entre as pessoas não vacinadas e IRV (ou ARV) é a taxa entre as pessoas que receberam a vacina. Por exemplo, $EV = 100\%$ indica que a proteção total foi alcançada sob as condições do estudo ou, em outras palavras, que nenhuma doença ocorreu na população vacinada dentro do período de acompanhamento, $EV = 100\%$, ou $[(IRU - 0)/IRU] \times 100$. Por outro lado, $EV = 0\%$ indica que o produto imunizante testado não conferiu proteção alguma ou que a incidência da doença não diferiu entre as populações vacinadas e não vacinadas. Qualquer EV estatisticamente significativo (ou seja, limite inferior do IC de 95% maior que 0 e $p < 0,05$) entre 0% e 100% correspondem à proporção estimada de uma população saudável vacinada que provavelmente estará protegida de se tornar um caso⁵.

Em estudos clínicos de intervenções terapêuticas (por exemplo, com medicamentos), os participantes com uma doença ou condição previamente diagnosticada (critério de inclusão) são designados aleatoriamente para cada um dos diferentes braços do estudo e o efeito do tratamento é então avaliado prospectivamente de acordo com os pontos finais de eficácia primários e secundários predefinidos. Quando os produtos profiláticos são testados, no entanto, a intervenção (vacinação) precede esse momento em que os participantes são ou não infectados à medida que a epidemia evolui. Todos os participantes são, portanto, “saudáveis” no início e, depois disso, são avaliados prospectivamente quanto ao fato de ficarem ou não doentes (neste caso, a COVID-19). Isso significa que os estudos da fase 3 devem ser realizados quando e onde o vírus SARS-CoV-2 se espalhar, de preferência com um número de reprodução elevado (número R ou taxa reprodutiva básica). Um número-alvo de participantes que adoecem durante o estudo (ou seja, um número mínimo estatisticamente estimado de pessoas infectadas) deve ser atingido ou excedido antes que um EV médio possa ser determinado. Até esse ponto, o estudo foi duplamente (ou triplamente) cego e, em seguida, o mascaramento é quebrado para calcular a EV. Para atingir esse número-alvo de participantes infectados em um tempo adequado, pode ser vantajoso inscrever seletivamente pessoas com maior risco de serem infectadas durante o estudo. Profissionais da área de saúde (médicos, enfermeiros e outros) em contato direto e diário com pacientes com COVID-19, por exemplo, são pessoas que correm um risco ocupacional tão alto de serem infectadas. Pelo menos dois estudos de fase 3 (CoronaVac e ChAdOx1nCoV-19) realizados no Brasil^{3,4} inscreveram principalmente profissionais de saúde, garantindo assim que o número alvo de participantes infectados necessários para calcular o EV fosse alcançado em um intervalo de tempo relativamente curto. Obviamente, esse grupo seletivo de pessoas não representa (ou seja, não é uma amostra aleatória) a população geral que se espera que seja vacinada após a aprovação regulatória. Os participantes de outro estudo de fase 3 (vacina de mRNA contra a COVID-19 da Pfizer-BioNTech) realizado no Brasil eram da população em geral.

Vale ressaltar que a EV é uma medida de quão bem um produto em teste conseguiu atingir seus objetivos profiláticos (ou seja, conferir proteção) sob as condições estritamente controladas de um estudo clínico (RCT), enquanto a efetividade da vacina se refere a quão bem ela conseguiu prevenir a doença quando uma população maior e mais diversificada foi vacinada.

A efetividade e a segurança da vacina são avaliadas por grandes estudos de campo observacionais realizados em grandes populações vacinadas e não vacinadas, após a aprovação da vacina para uso. A efetividade refere-se ao desempenho da imunização de uma vacina em um cenário de uso no mundo real.

Valores de corte de eficácia (EV) para aprovação das vacinas contra a COVID-19

Embora não haja um nível mínimo de eficácia ou uma taxa de eficácia de corte para a aprovação das vacinas contra a COVID-19 definido *a priori*, a Agência Europeia de Medicamentos (EMA) informou que se espera a demonstração de uma eficácia de pelo menos 50%⁶. A OMS também recomenda que “[...] a estimativa do ponto final de eficácia primária para um estudo de eficácia controlado por placebo deve ser de pelo menos 50%, e o critério de sucesso estatístico deve ser que o limite inferior do intervalo de confiança adequadamente ajustado por alfa em torno da estimativa do ponto final de eficácia primária seja $> 30\%$ ”⁷. A OMS também observa que, com relação ao IC de 95% para um ponto final de eficácia secundária, “um limite inferior $\leq 30\%$, mas $> 0\%$, pode ser aceitável como critério de sucesso estatístico. O IC de 95% para um desfecho secundário de eficácia o teste de hipótese depende do sucesso no ponto final primário”⁷. Na mesma linha, a FDA dos EUA exige uma estimativa de ponto EV para um estudo de eficácia controlado por placebo de pelo menos 50%, com um limite inferior de 95% CI de $> 30\%$ ⁸.

Um mal-entendido comum sobre o motivo pelo qual as agências estabeleceram esse limite provisório para as vacinas contra a COVID-19 é pensar que as vacinas candidatas com EVs inferiores a essa estimativa pontual são ineficazes ou inúteis. Na verdade, várias vacinas com EVs mais baixos provaram ser eficazes e extremamente úteis para prevenir a morbidade e a mortalidade associadas à infecção e para conter e, eventualmente, interromper a propagação de várias doenças contagiosas. Devemos estar cientes de que um EV mínimo de 50% para as vacinas contra a COVID-19 é um ponto de corte arbitrário que, provisoriamente, leva em consideração variáveis como questões de custo-benefício, logística, equilíbrio entre risco e benefício, alternativas disponíveis e impactos previsíveis na saúde pública das vacinas que devem ser aplicadas a milhões de pessoas em todo o mundo. Em outras palavras, os especialistas das agências acreditam que uma taxa de eficácia mínima de 50% é suficiente para fazer a diferença no gerenciamento dessa emergência de saúde pública. Além disso, como enfatizou a EMA⁶, não apenas as altas taxas de eficácia, mas também outras vantagens, como melhores perfis de segurança (menos efeitos colaterais e menos graves), armazenamento e entrega mais fáceis e um bom desempenho para uma faixa etária ou subpopulação específica, acabam contribuindo para o sucesso das vacinas contra a COVID-19 na saúde pública.

Foi demonstrado repetidamente que as vacinas com estimativas pontuais de eficácia de quase 50% ou até mais baixas são úteis para reduzir a incidência de outras infecções e atenuar suas taxas de morbidade e mortalidade. A efetividade das vacinas contra influenza



(gripe), por exemplo, varia muito e estudos recentes demonstraram que elas diminuem o risco de contrair gripe entre 30% e 60% entre a população em geral⁹. Esses estudos também mostraram que as vacinas contra a gripe reduzem o risco de hospitalizações associadas à gripe entre os idosos, em média, em cerca de 40%, ou até mais⁹. É consenso geral que a vacinação anual da população idosa contra a gripe traz benefícios inegáveis à saúde pública.

Certezas e incertezas relacionadas às vacinas contra a COVID-19

Efetividade

A EV determinada em estudos de fase 3 pode diferir do desempenho (ou efetividade) do produto quando ele é usado para imunizar uma grande população fora das condições preestabelecidas de um estudo clínico. Os motivos para essa incerteza são diversos e envolvem questões relacionadas às validades externas e internas dos estudos clínicos.

A validade externa do estudo refere-se à extensão em que suas conclusões podem ser aplicadas à população em geral, ou se os resultados do estudo são generalizáveis para um contexto distinto. A validade interna, por outro lado, refere-se à extensão em que as conclusões obtidas no contexto de um determinado estudo são confiáveis e válidas.

Nos estudos de fase 3 que envolvem (exclusiva ou predominantemente) profissionais da área da saúde, que não só são expostos diariamente, mas também estão em contato próximo com altas

cargas virais (SARS-CoV-2), a imunização conferida pelo produto é fortemente desafiada em comparação com a população em geral em cenários reais de exposição. Portanto, é plausível pensar que a EV determinada para esse grupo de pessoas de alto risco tende a subestimar o desempenho real (efetividade) quando o produto é usado em campanhas de vacinação em massa.

Outra incerteza sobre as vacinas contra a COVID-19 que permaneceu depois que os resultados da fase 3 vieram à tona é a extensão do impacto da vacinação na ocorrência de infecções assintomáticas. O desfecho primário de eficácia dos ensaios da fase 3 da vacina refere-se a infecções sintomáticas, independentemente de sua gravidade. As infecções assintomáticas não são detectadas por testes laboratoriais durante o ensaio clínico. Ou seja, a determinação de EV leva em conta apenas os casos diagnosticados ou os participantes que apresentaram sintomas de infecção com uma confirmação laboratorial (PCR) da COVID-19.

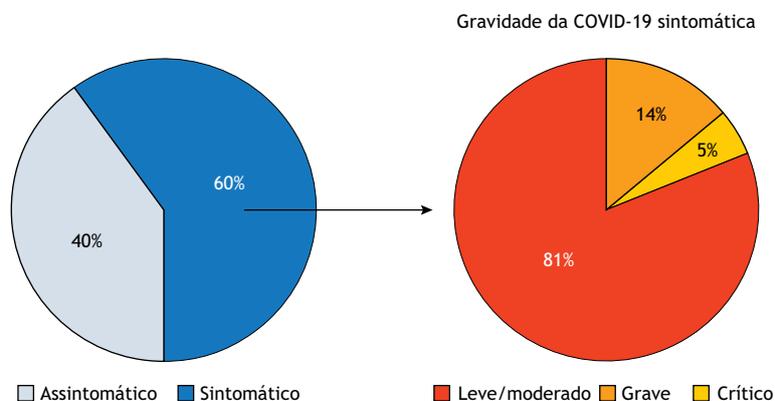
De acordo com a classificação de gravidade da doença dos pacientes com COVID-19 do NIH e do CDC dos EUA (Tabela 1), o espectro de gravidade da doença varia de casos assintomáticos e leves a doenças graves e críticas¹⁰. A proporção exata de COVID-19 assintomática é incerta. Com base em dados de três grandes coortes que identificaram casos por meio de testes baseados na população, estimou-se que as infecções podem progredir de forma assintomática em 33 a 40% de todas as pessoas infectadas com SARS-CoV-2 (Figura)^{11,12}.

Tabela 1. Faixa de gravidade da doença de pacientes infectados com SARS-CoV-2 (COVID-19).[#]

Gravidade	Critérios para classificação na categoria
Infecção assintomática ou pré-sintomática	Indivíduos com teste positivo para SARS-CoV-2 usando um teste virológico (ou seja, um teste de amplificação de ácido nucleico ou um teste de antígeno).
Doença leve	Indivíduos que apresentem qualquer um dos vários sinais e sintomas da COVID-19 (por exemplo, febre, tosse, dor de garganta, mal-estar, dor de cabeça, dor muscular, náusea, vômito, diarreia, perda do paladar e do olfato), mas que não apresentam falta de ar, dispnéia ou imagem torácica anormal.
Doença moderada	Indivíduos que apresentem evidência de doença respiratória inferior durante a avaliação clínica ou de imagem e que tenham saturação de oxigênio (SpO ₂) ≥94% em ar ambiente ao nível do mar
Doença grave	Indivíduos com SpO ₂ < 94% em ar ambiente ao nível do mar, uma relação entre a pressão arterial parcial de oxigênio e a fração inspirada de oxigênio (PaO ₂ /FiO ₂) < 300 mm Hg, frequência respiratória > 30 respirações/minuto ou infiltrados pulmonares > 50%.
Doença crítica	Indivíduos com insuficiência respiratória, choque séptico e/ou disfunção de múltiplos órgãos.

Fonte: # CDC - US National Institutes of Health (US NIH); www.covid19treatmentguidelines.nih.gov e <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/overview/clinical-spectrum/>, 2021.

[#] CDC - US National Institutes of Health (US NIH) www.covid19treatmentguidelines.nih.gov US-NIH: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/overview/clinical-spectrum/>



Fonte: Elaborado pelos autores, 2021.

Figura. De acordo com estudos recentes, 33,0% a 40,0% das infecções por COVID-19 são assintomáticas^{11,12}. Entre os pacientes com infecção confirmada por SARS-CoV-2 (infecções sintomáticas), 81,0% apresentam doença leve a moderada, 14,0% doença grave, enquanto 5,0% evoluem para insuficiência respiratória, choque séptico e/ou disfunção de múltiplos órgãos (doença crítica)^{10,33}. A taxa geral de mortalidade foi de 2,3%; todas as mortes foram registradas entre os casos críticos³³



O efeito da vacinação sobre a transmissibilidade da infecção pelo SARS-CoV-2 é outra lacuna de conhecimento. Essa questão não foi abordada diretamente pelos estudos da fase 3.

Acredita-se que uma parte considerável dos eventos de transmissão da COVID-19 na comunidade seja decorrente de transmissões assintomáticas^{13,14}. Apesar de ser plausível, o impacto da transmissão assintomática na saúde pública permanece incerto. Os resultados de um estudo recente de Cingapura indicaram que, embora os casos assintomáticos de COVID-19 sejam infecciosos, eles podem ser muito menos infecciosos do que os casos sintomáticos, representando, assim, riscos menores de transmissão^{13,14}. É importante observar que, além de apresentar cargas virais menores, as pessoas assintomáticas não tosse e/ou espirram, sintomas que aumentam consideravelmente a disseminação e a infectividade do vírus.

O tipo de proteção conferida pelas vacinas, amplamente utilizadas para prevenir diferentes doenças, varia desde aquelas que bloqueiam o progresso da infecção até a doença grave e a morte, mas não impedem a infecção (a maioria dos produtos imunizantes faz isso), até aquelas (poucas) que evitam infecções, produzindo a chamada “imunidade esterilizante”. Nesse último caso, o sistema imunológico das pessoas vacinadas bloqueia a entrada do vírus nas células e, portanto, a replicação viral. Obviamente, isso é altamente vantajoso porque a pessoa vacinada está protegida e a transmissão comunitária do vírus é prontamente bloqueada. No que se refere ao segundo tipo de proteção (não esterilizante), as pessoas vacinadas podem continuar a transmitir a doença se as cargas virais forem altas o suficiente para permitir a infecção de seus contatos. As vacinas contra rotavírus são exemplos típicos de produtos imunizantes que, embora não interrompam a infecção e a transmissão, têm um poderoso efeito benéfico na redução da diarreia grave e da mortalidade infantil e, por isso, são altamente recomendadas pelos pediatras^{15,16}.

De qualquer forma, embora os testes de fase 3 das vacinas contra a COVID-19 não tenham elucidado totalmente seu impacto sobre a transmissibilidade, pode-se presumir que todas as vacinas aprovadas devem conferir proteção individual e, além disso, se houver vacinação em massa, devem contribuir decisivamente para interromper a transmissão comunitária, principalmente se combinadas a uma boa adesão a medidas de proteção não farmacológicas.

Proteção contra doenças graves que exijam hospitalização

Todas as vacinas testadas nos ensaios da fase 3 alegaram proteger fortemente contra a doença grave da COVID-19. Na verdade, os resultados dos ensaios clínicos mostraram que, embora vários casos de COVID-19 grave, incluindo aqueles que levaram à internação hospitalar, tenham ocorrido entre os controles com placebo, a doença grave e a hospitalização não foram registradas nos participantes vacinados. Embora esse achado tenha sido consistentemente observado com diferentes vacinas contra a COVID-19 em vários estudos multicêntricos, o número total de casos graves no braço placebo foi relativamente pequeno, de modo que uma demonstração estatística robusta desse efeito protetor nem sempre foi viável. Isso não é surpreendente porque os estudos da fase 3 foram projetados principalmente para demonstrar a eficácia global, o desfecho primário de eficácia. Portanto, o número mínimo estimado (alvo) de casos de COVID-19 para

calcular a EV inclui apenas casos sintomáticos, entre os quais predominam os de doença leve (Figura). De qualquer forma, os resultados do estudo da fase 3 foram bastante consistentes com a hipótese de que uma grande quantidade de proteção contra a COVID-19 foi obtida com o uso do medicamento. A proteção contra a doença grave da COVID-19 é fornecida por todas as vacinas. Esse tipo de proteção contra a doença grave tem sido repetidamente observado e demonstrado por grandes estudos observacionais de campo de outras vacinas, como, por exemplo, as vacinas contra a gripe^{17,18}.

Proteção de idosos, crianças e mulheres grávidas

Devido à senescência das respostas do sistema imunológico^{19,20}, pode haver uma dúvida razoável sobre se as vacinas contra a COVID-19 protegeriam os idosos, um estrato etário da população com riscos consideravelmente maiores de desenvolver doenças graves. Embora os resultados da fase 3 sugiram que todas as vacinas contra a COVID-19 testadas também são benéficas para os idosos, o número de participantes infectados nessa faixa etária em alguns estudos não foi suficiente para uma demonstração de eficácia estatisticamente robusta. Essa lacuna de conhecimento deve ser abordada por mais estudos observacionais em grandes coortes de pessoas vacinadas e não vacinadas. É importante observar que, como várias vacinas existentes provaram ser eficazes, outros estudos controlados por placebo tornam-se antiéticos, principalmente se as pessoas com alto risco de doença grave e mortes associadas à infecção ficarem desprotegidas. Portanto, outros estudos para abordar essa questão devem ser investigações observacionais ou ensaios clínicos usando comparadores ativos (ou seja, uma vacina de eficácia comprovada).

Por razões éticas, os estudos da fase 3 não incluíram mulheres grávidas e, portanto, a eficácia e a segurança das vacinas contra a COVID-19 na gravidez ainda não foram demonstradas por ensaios clínicos. No entanto, não há nenhuma razão *a priori* para pensar que essas vacinas, especialmente os produtos baseados em vírus inativados ou vetores de adenovírus não repelentes, possam ser menos eficazes em mulheres grávidas ou representar riscos à saúde dos fetos.

Um grande estudo recente analisou soros maternos e de sangue do cordão umbilical de 1.471 pares de mães e recém-nascidos para anticorpos IgG e IgM contra o domínio de ligação ao receptor da proteína spike do SARS-CoV-2^{21,22}. Os resultados mostraram que 83 mulheres (6% da população do estudo) tinham anticorpos IgG e/ou IgM detectáveis no parto e que seus bebês (72 de 83 ou 87%) também tinham IgG detectável no nascimento, sugerindo transferência transplacentária ativa de IgG em proporções de transferência > 1,0²¹. Com base nesses achados, pode-se esperar que a imunização materna durante a gravidez proteja não apenas a mãe, mas também o feto.

Como os estudos da fase 3 da vacina envolveram apenas participantes com idade ≥18 anos, a segurança e a eficácia das vacinas contra a COVID-19 em crianças e adolescentes não foram testadas até o momento. No entanto, os ensaios clínicos de vacinas e medicamentos em crianças e adolescentes (grupos vulneráveis) geralmente seguem a demonstração inicial de que esses produtos são seguros e eficazes em adultos. Os estudos clínicos das vacinas contra a COVID-19 na população pediátrica são necessários e devem começar em breve.



Duração da imunidade proporcionada pela vacinação

Nos estudos clínicos de fase 3, a proteção após a vacinação é avaliada quando um número mínimo (alvo) de participantes infectados é obtido ou excedido. Para a análise provisória de eficácia e segurança, o mascaramento é quebrado e, dependendo do projeto do estudo, um acompanhamento aberto continua até 12 meses ou mais após a vacinação. A duração da imunidade além do intervalo de tempo avaliado nos estudos clínicos permanece indeterminada. A duração estimada da proteção conferida pela vacina após esquemas de vacinação de uma ou duas doses deve ser mais bem esclarecida por meio de investigações observacionais e/ou estudos de acompanhamento pós-aprovação. É importante observar que os estudos pós-aprovação (fase 4) podem levar à otimização dos esquemas de vacinação por meio do ajuste das doses e do intervalo de tempo entre as doses e pela administração de doses de reforço.

Eficácia contra variantes emergentes do SARS-CoV-2

Sabe-se que o genoma do vírus muda constantemente por meio de mutações e, portanto, não é surpreendente que novas variantes de um vírus ocorram ao longo do tempo. O surgimento de variantes pode ser rastreado por meio do sequenciamento sistemático do genoma de um vírus que circula em uma população. Algumas variantes virais surgem e desaparecem, enquanto outras tendem a persistir e podem se tornar predominantes. Nesse aspecto, o SARS-CoV-2 não é uma exceção. Algumas variantes do vírus da COVID-19 são preocupantes porque afetam a glicoproteína S (spike), que permite que o vírus penetre nas células hospedeiras e cause infecção. Epidemiologistas e gestores de saúde pública estão profundamente preocupados com o surgimento de variantes do SARS-CoV-2 que afetam a proteína S em forma de espiga no Reino Unido (B.1.1.7), na África do Sul (B.1.351) e na região amazônica do Brasil (P.1). Essas variantes emergentes são aparentemente mais contagiosas do que o vírus de tipo selvagem^{23,24}.

A questão que se coloca é se as vacinas contra a COVID-19 atualmente disponíveis também protegem - e em que medida o fazem - contra infecções por essas novas variantes.

As capacidades de neutralização *in vitro* das vacinas de mRNA BNT162b2 (Pfizer-BionTech) e mRNA-1273 (Moderna) foram testadas contra essas variantes do SARS-CoV-2. Nenhum efeito significativo na neutralização contra a variante B.1.1.7 foi observado em nenhum dos casos, enquanto o mRNA-1273 produziu uma neutralização mais fraca, mas ainda significativa, da variante B.1.351^{23,24}.

Um recente ensaio clínico multicêntrico (ENSEMBLE) de um produto de imunização com vetor de adenovírus de dose única (Ad26.COV2.s produzido pela Johnson & Johnson) mostrou que, no dia 28 pós-vacinação, foi 72% eficaz (casos de COVID-19 moderados a graves) nos EUA, 66% na América Latina e 57% na África do Sul. Como na África do Sul 95% de todos os casos de COVID-19 foram causados por infecções com B.1.351, essa descoberta pode indicar que a vacina Ad26.COV2.s é menos eficaz contra essa variante²⁵.

O lado positivo dessa situação preocupante é que as vacinas vetorizadas por mRNA e adenovírus podem ser facilmente reprojatadas e rapidamente ajustadas para enfrentar com eficácia essas variantes do SARS-CoV-2, cujo genoma foi sequenciado.

As variantes do vírus também podem ser replicadas em cultura de células e usadas para produzir novos produtos imunizantes de vírus inativados contendo antígenos de uma ou mais variantes de interesse.

Problemas de segurança

Os resultados de grandes estudos de fase 2 e fase 3 indicaram claramente que as diferentes vacinas desenvolvidas até agora contra a COVID-19 são produtos bastante seguros, induzindo apenas eventos adversos menores (grau 1) e transitórios, como dor no local da injeção, sintomas leves de gripe, dor de cabeça e astenia. Esse perfil de segurança foi confirmado na vacinação em larga escala em andamento com esses produtos imunizantes. Os eventos adversos mais graves da vacina foram as reações de hipersensibilidade (semelhantes à anafilaxia) observadas com as vacinas de mRNA. Embora sejam raros, esses eventos são graves e ameaçam a vida e, portanto, os pacientes com histórico de alergia grave devem ser vacinados preferencialmente com outros produtos. Além disso, as salas de vacinação que utilizam produtos imunizantes de mRNA devem ser equipadas com medicamentos (epinefrina, glucorticoides, anti-histamínicos e beta-agonistas, por exemplo, albuterol), oxigênio suplementar e uma equipe treinada para agir prontamente diante de tal emergência.

Um aspecto do perfil de segurança das vacinas não avaliado nos estudos de fase 3 é o risco de eventos adversos das vacinas contra a COVID-19 em pessoas que já tiveram uma doença sintomática. Em princípio, o aumento das respostas imunológicas pelas vacinas pode desencadear danos vasculares autoimunes se os antígenos do SARS-CoV-2 ainda estiverem presentes no revestimento endotelial dos vasos sanguíneos. Como os estudos indicaram que os pacientes convalescentes adquiriram alguma imunidade contra a COVID-19, por precaução, deve ser observado um intervalo de tempo razoável entre a doença sintomática e a vacinação^{26,27,28}.

Obviamente, as evidências de que as vacinas contra a COVID-19 são seguras são superabundantes. No entanto, ela é limitada à avaliação de eventos adversos de curto e médio prazo na fase 2, fase 3 e monitoramento pós-vacinação. A avaliação da segurança em longo prazo depende de estudos epidemiológicos observacionais que certamente serão realizados na população vacinada nos próximos anos. Com base no que se sabe sobre outras vacinas amplamente utilizadas, no entanto, não há razão para pensar que eventos adversos de longo prazo possam ocorrer com as vacinas contra a COVID-19.

CONCLUSÕES

Um conjunto de vacinas contra a COVID-19 usando diferentes tecnologias (plataformas) foi desenvolvido em um tempo relativamente curto desde o início da pandemia (Tabela 2). Dados clínicos abundantes e robustos (ensaios de fases 1-3) estão disponíveis sobre seu perfil de segurança e eficácia contra a COVID-19. Todas as vacinas aprovadas para a UE provaram ser seguras e eficazes - especialmente em relação à prevenção de doenças moderadas a graves - e espera-se que tenham um forte impacto sobre o curso da pandemia e seu número de mortes, se uma campanha de vacinação em massa for prontamente realizada (Tabela 2). Algumas incertezas, entretanto, ainda precisam ser elucidadas por estudos observacionais (Tabela 3). As lacunas de conhecimento sobre



Tabela 2. Resultados de eficácia e segurança de estudos randomizados controlados por placebo (fase 3) de algumas vacinas contra a COVID-19.

Vacina	População do estudo	Eficácia	Eventos adversos	Observações	Ref.
DNA vetorizado de adenovírus (não replicante) (gene da glicoproteína de pico)					
Gam-COVID-Vac (Sputnik V); dois componentes vetoriais, rAd26-S e rAd5-S (Gamaleya Research Institute).	≥ 18 anos; voluntários saudáveis sem COVID-19 (PCR e títulos de IgM e IgG); e nenhum contato com alguém com COVID-19 nos 14 dias anteriores. Participantes da Rand, N = 21.977; Alta, média ou risco geral de infecção.	21 dias após a primeira dose; Total de casos = 78. Eficácia global (IC 95%): 91-6% (85-6-95-2); Casos moderados ou graves N = 20 Eficácia 100% (94,4-100,0).	EA: doença semelhante à gripe, reações no local da injeção, dor de cabeça e astenia. AE (7.485 [94-0%] de 7.966) foram grau 1; 451 eram grau 2 (5-66%) e 30 eram grau 3 (0-38%).	Randomizado (3:1 vacina/placebo), duplo-cego, controlado por placebo (tampão), estudo multicêntrico. Duas doses com 21 dias de intervalo.	29
ChAdOx1 nCoV-19, vetor adenoviral de chimpanzé - Covishield® (AstraZeneca-Oxford).	≥ 18 anos; voluntários saudáveis sem COVID-19; análise interina de eficácia: Rand. participantes, N = 11636 (7548 no Reino Unido, 4088 no Brasil, entre os quais profissionais de saúde).	COVID-19 sintomática: N = 98, Placebo N = 71, Vacinado N = 27 Eficácia geral (IC 95%): 62,1% (41,0-75,7), 21 d após a 1ª dose 10 casos de pacientes hospitalizados, sendo 01 grave e 01 óbito, todos no grupo placebo.	EA: Três casos de mielite transversa em participantes considerados não relacionados à vacinação, possivelmente devido à desmielinização idiopática, um caso de febre alta que se recuperou, quatro mortes não relacionadas à vacina (acidentes).	Randomizado (1:1 vacina/placebo), cego simples, placebo (vacina conjugada meningocócica dos grupos A, C, W e Y ou solução salina). Duas doses com intervalo de 8 a 12 semanas.	4,31
Vírus SARS-CoV-2 inativado					
CoronaVac Sinovac Life Sciences Co. #	≥18 anos; profissionais de saúde (com risco de infecção) sem COVID-19. Rand. participantes, N=12270 (Brasil) 6129 receberam vacina, 6141 receberam placebo.	COVID-19 sintomático: N=244, Placebo N=166, Vacinado N=85 Eficácia geral (95% CI): 50.39% (35.26-61.98). Casos moderados e/ou graves N=7 (todos no grupo placebo).	EA: dor, eritema, inchaço ou prurido no local da injeção (3,02%). Sistêmico > 1%, principalmente grau ½, febre, fadiga, dor de cabeça Nenhum evento adverso grave.	Dados apenas da fase 3 brasileira (multicêntrica). Randomizado (1:1), duplo-cego, controlado por placebo. (Placebo: Hidróxido de alumínio, cloreto de sódio, hidrogênio dissódico fosfato).	3
m-RNA do fragmento da proteína S do SARS-CoV-2 (encapsulado em nanopartículas de lipídios)					
BNT162b2 (Pfizer-BioNTech)	≥ 16 anos; voluntários saudáveis sem COVID-19; participantes do Rand, N = 43448, dos quais 21720 receberam BNT162b2 e 21.728 placebo.	COVID-19 sintomático; 7 dias após a segunda dose: N = 170 casos, 162 entre placebo, 8 entre participantes que receberam a vacina. Eficácia geral (IC 95%): 95% (90,3-97,6). COVID-19 grave após a primeira dose (N = 10): 09 no grupo placebo e 01 no grupo vacina.	EA: dor, eritema, inchaço ou prurido no local da injeção (3,02%). Sistêmico > 1%, principalmente grau ½, febre, fadiga, dor de cabeça Nenhum evento adverso grave.	Dados apenas da fase 3 brasileira (multicêntrica). Randomizado (1:1), duplo-cego, controlado por placebo. (Placebo: Hidróxido de alumínio, cloreto de sódio, hidrogênio dissódico fosfato).	32,34
mRNA-1273 (Moderna)	≥ 18 anos; voluntários saudáveis sem COVID-19 com risco apreciável e/ou alto de infecção. Rand. participantes, N = 30.420.	COVID-19 sintomática: N = 196, Placebo N = 185, Vacinados N = 11 Eficácia geral (IC 95%): 95,1% (89,3-96,8). COVID-19 grave N = 30 (incluindo uma morte), todos no grupo placebo.	EA: dor e eritema no local da injeção, fadiga, dor de cabeça. Possível paralisia de Bell e hipersensibilidade reações, embora raras, precisam de monitoramento adicional. Reações do tipo anafilaxia.	Randomizado (1:1), único (observador) cego, placebo (solução salina) controlado, multicêntrico, 99 cidades dos EUA. Duas doses com 28 dias de intervalo.	30,34

Fonte: Elaborado pelos autores, 2021.

EA: eventos adversos. # Os dados foram do estudo de fase 3 realizado no Brasil, que foi projetado e dirigido pela equipe de pesquisa clínica do Instituto Butantan. O estudo de fase 3 da CoronaVac na Turquia e na Indonésia relatou (resultados provisórios) eficácias gerais de 91,25% e 65,3%, respectivamente. Esses resultados, entretanto, não foram publicados até o momento.

Tabela 3. Certezas e incertezas sobre a segurança e a eficácia das vacinas contra a COVID-19 avaliadas em estudos randomizados controlados por placebo e aprovado para uso emergencial no Brasil e em outros países.

Confiança	Certezas	Incertezas
Eficácia	Todas as vacinas se mostraram eficazes nos estudos de fase 3, com eficácia global estimada ≥ 50%.	A eficácia (população geral) pode ser diferente da eficácia global estimada nos estudos de fase 3. Ela pode ser ainda maior do que a eficácia medida nas condições do estudo de fase 3.
	As vacinas provaram ser eficazes na prevenção da COVID-19 doença moderada a grave e hospitalização.	A imunidade esterilizante é improvável e a proteção contra a infecção assintomática e o impacto geral sobre a transmissibilidade não foram avaliados.
	Estudos clínicos indicaram que as vacinas protegem os idosos em comparação com pessoas da mesma idade não vacinadas.	Não se sabe ao certo se as vacinas são menos eficazes em pessoas idosas e, em caso afirmativo, até que ponto a proteção fornecida pelas vacinas diminui com a idade.
	Testes preliminares (principalmente in vitro) sugerem que as vacinas também protegem contra variantes até agora identificadas.	O surgimento de novas variantes de vírus potencialmente mais contagiosas pode ocorrer e coloca desafios permanentes às vacinas existentes. O redesenho/adaptação é viável e pode ser necessário.
Segurança	As vacinas imunizam contra a COVID-19 e a proteção eficaz dura pelo menos vários meses, certamente por um tempo maior do que a duração do estudo de fase 3.	A duração exata da proteção fornecida pelas vacinas permanece indeterminada.
	Todas as vacinas contra a COVID-19 demonstraram ser seguras nos estudos de fase 2/3. Foram registrados apenas eventos adversos menores, comumente observados com outras vacinas (dor no local da injeção, dor de cabeça e sintomas leves semelhantes aos da gripe). Embora raras, reações graves do tipo anafilaxia ocorreram com as vacinas de mRNA.	A segurança na gravidez (para o feto) e em crianças e adolescentes não foi avaliada em estudos clínicos. Segurança de a vacinação de pessoas que tiveram COVID-19 sintomática anterior permanece indeterminada. A segurança de longo prazo das vacinas depende de mais estudos de monitoramento de acompanhamento e investigações observacionais em populações vacinadas.

Fonte: Elaborado pelos autores, 2021.



a eficácia da vacina incluem os efeitos sobre a transmissibilidade, a eficácia na prevenção de infecções assintomáticas e a duração da imunidade proporcionada pela vacinação. Não está claro como as novas variantes do SARS-CoV-2 desafiarão a imunidade fornecida por essas vacinas e se seria necessário alterar as vacinas para melhorar a neutralização de variantes altamente contagiosas. O grau em que as vacinas contornam o problema da senescência do sistema imunológico e protegem as pessoas mais velhas é outra questão que permanece em aberto para vários produtos imunizantes. A efetividade real das vacinas nas campanhas de imunização

pode ser diferente da eficácia global determinada nos testes de fase 3 e, no caso de algumas vacinas, a efetividade do uso no mundo real de algumas vacinas pode ser ainda maior do que a eficácia estimada nos testes de fase 3. No que diz respeito à segurança, as incertezas se referem principalmente aos efeitos sobre a saúde do feto quando as mulheres grávidas são vacinadas e à incidência e gravidade dos eventos adversos em crianças e adolescentes. A segurança das vacinas contra a COVID-19 para pessoas que tiveram recentemente uma doença sintomática também ainda precisa ser avaliada.

REFERÊNCIAS

1. Corum J, Wee SL, Zimmer C. Coronavirus vaccine tracker. The New York Times. June 16, 2020[access Feb 2, 2021]. Available from: www.nytimes.com/interactive/2020/science/coronavirus-vaccine-tracker.html
2. World Health Organization - WHO. The COVID-19 candidate vaccine landscape. Geneva: World Health Organization; 2020[access Jan 10, 2020]. Available from: www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines
3. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Vacina adsorvida COVID-19 (inativada) coronavac: qualidade, segurança e eficácia. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2021[access Feb 2, 2021]. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/confira-materiais-da-reuniao-extraordinaria-da-dicol/1-apresentacao-ggmed-coronavac.pdf>
4. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Vacina COVID-19 (recombinante) ChAdOx1 nCoV-19 (covishield): qualidade, segurança e eficácia. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2021[access Feb 2, 2021]. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/confira-materiais-da-reuniao-extraordinaria-da-dicol/1-apresentacao-ggmed-covishield.pdf>
5. Orenstein WA, Bernier RH, Dondero TJ, Hinman AR, Marks JS, Bart KJ et al. Field evaluation of vaccine efficacy. Bull World Health Organ. 1985;63(6):1055-6.
6. European Medicines Agency - EMA. COVID-19 vaccine studies approval. Amsterdam: European Medicines Agency; 2020[access Jan 18, 2021]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/covid-19-vaccines-studies-approval#how-is-the-efficacy-of-covid-19-vaccines-studied?>
7. World Health Organization - WHO. Considerations for evaluation of COVID-19 vaccines: points to consider for manufacturers of COVID-19 vaccines. Geneva: World Health Organization; 2020[access Jan 20, 2021]. Available from: https://www.who.int/medicines/regulation/prequalification/prequal-vaccines/WHO_Evaluation_Covid_Vaccine.pdf?ua=1
8. US Food and Drug Administration Agency - FDA. Emergency use authorization for vaccines to prevent COVID-19: guidance for industry: October 2020. Silver Spring: US Food and Drug Administration Agency; 2020[access Jan 25, 2021]. Available from: <https://www.fda.gov/media/142749/download>
9. Dawood FS, Chung JR, Kim SS, Zimmerman RK, Nowalk MP, Jackson ML et al. Interim estimates of 2019-20 seasonal influenza vaccine effectiveness: United States, February 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020;69(7):177-82. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6907a1>
10. US National Institutes of Health - NIH. Clinical spectrum of SARS-CoV-2 infection. Bethesda: US National Institutes of Health; 2021[access Feb 8, 2021]. Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/overview/clinical-spectrum/>
11. Lavezzo E, Franchin E, Ciavarella C, Cuomo-Dannenburg G, Barzon L, Del Vecchio C et al. Suppression of a SARS-CoV-2 outbreak in the Italian municipality of Vo'. Nature. 2020;584(7821):425-9. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2488-1>
12. Oran DP, Topol EJ. The proportion of SARS-CoV-2 infections that are asymptomatic: a systematic review. Ann Intern Med. 2021;174(5):655-62. <https://doi.org/10.7326/M20-6976>
13. Sayampanathan AA, Heng CS, Pin PH, Pang J, Leong TY, Lee VJ. Infectivity of asymptomatic versus symptomatic Covid-19. Lancet. 2021;397(10269):93-4. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32651-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32651-9)
14. Nogrady B. What the data say about asymptomatic COVID infections. Nature. 2020;587:534-5. <https://doi.org/10.1038/d41586-020-03141-3>
15. Mwila-Kazimbaya K, Bosomprah S, Simuyandi M, Chisenga CC, Chilengi R, Munsaka S. Efficacy and effectiveness of rotavirus vaccine on incidence of diarrhoea among children: a meta-analysis. Pediatric Infect Dis. 2018;3(1). <https://doi.org/10.4172/2573-0282.100060>
16. Burnett E, Parashar UD, Tate JE. Real-world effectiveness of rotavirus vaccines, 2006-19: a literature review and meta-analysis. Lancet Glob Health. 2020;8(9):1195-202. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(20\)30262-X](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30262-X)
17. Talbot HK, Griffin MR, Chen Q, Zhu Y, Williams JV, Edwards KM. Effectiveness of seasonal vaccine in preventing confirmed influenza-associated hospitalizations in community dwelling older adults. J Infect Dis. 2011;203(4):500-8. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiq076>
18. Chen Q, Griffin MR, Nian H, Zhu Y, Williams JV, Edwards KM et al. Influenza vaccine prevents medically attended influenza-associated acute respiratory illness in adults aged ≥ 50 years. J Infect Dis. 2015;211(7):1045-50. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiu578>



19. Loukov D, Naidoo A, Bowdish DME. Immunosenescence: implications for vaccination programs in the elderly. *Vacc Develop Therap.* 2015;5:17-29. <https://doi.org/10.2147/VDT.S63888>
20. Oh SJ, Lee JK, Shin OS. Aging and the immune system: the impact of immunosenescence on viral infection, immunity and vaccine immunogenicity. *Immune Netw.* 2019;19(6):1-18. <https://doi.org/10.4110/in.2019.19.e37>
21. Flannery DD, Gouma S, Dhudasia MB, Mukhopadhyay S, Pfeifer MR, Woodford EC et al. Assessment of maternal and neonatal cord blood SARS-CoV-2 antibodies and placental transfer ratios. *JAMA Pediatr.* 2021;175(6):594-600. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2021.0038>
22. Munoz FM. Can we protect pregnant women and young infants from COVID-19 through maternal immunization? *JAMA Pediatr.* 2021;175(6):561-2. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2021.0043>
23. US Center for Disease Control and Prevention - CDC. New variants of the virus that causes COVID-19. Atlanta: US Center for Disease Control and Prevention; 2021[access Feb 10, 2021]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/transmission/variant.html>
24. Moore JP, Offit PA. SARS-CoV-2 vaccines and the growing threat of viral variants. *JAMA.* 2021;325(9):821-2. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.1114>
25. Cennimo DJ. COVID-19 vaccines. *Medscape.* Feb 8, 2021[access Feb 9, 2021]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/2500139-overview#a2>
26. Perico L, Benigni A, Casiraghi F, Ng LFP, Renia L, Remuzzi G. Immunity, endothelial injury and complement-induced coagulopathy in COVID-19. *Nat Rev Nephrol.* 2021;17(1):46-64. <https://doi.org/10.1038/s41581-020-00357-4>
27. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020;395(10234):1417-8. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5)
28. Maticic C. Blood vessel attack could trigger coronavirus' fatal 'second phase'. *Science.* Jun 2, 2020[access Aug 30, 2020]. Available from: <https://www.sciencemag.org/news/2020/06/blood-vessel-attack-could-trigger-coronavirus-fatal-second-phase>
29. Logunov DY, Dolzhikova IV, Shcheblyakov DV, Tukhvatulin AI, Zubkova OV, Dzharullaeva AS 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. *Lancet.* 2021;397(10275):671-81. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00234-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00234-8)
30. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R et al. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *N Engl J Med.* 2021;384(5):403-16. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2035389>
31. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK 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. *Lancet.* 2021;397(10269):99-111. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32661-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32661-1)
32. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine. *N Engl J Med.* 2020;383(27):2603-15. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2034577>
33. McIntosh K. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): clinical features. *Uptodate.* Dec 17, 2020[access Jan 19, 2021]. Available from: <https://www.uptodate.com>
34. Shimabukuro TT, Cole M, Su JR. Reports of anaphylaxis after receipt of mRNA COVID-19 vaccines in the US-December 14, 2020-January 18, 2021. *JAMA.* 2021;325(11):1101-2. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.196>

Contribuição dos autores

Oliveira ACAX, Paumgartten FJR - Concepção, planejamento (desenho do estudo), aquisição, análise, interpretação dos resultados e redação do trabalho. Delgado IF - Concepção, planejamento (desenho do estudo) e redação do trabalho. Todos os autores aprovaram a versão final do trabalho.

Conflito de interesses

Os autores não têm nenhum conflito de interesse em potencial a declarar, relacionado aos pares e instituições políticas ou financeiras deste estudo.



Licença CC BY. Com essa licença os artigos são de acesso aberto que permite o uso irrestrito, a distribuição e reprodução em qualquer meio desde que o artigo original seja devidamente citado.