

COVID-19

PROTEÇÃO



CRUZADA

Estudos preliminares sugerem que combinar duas vacinas diferentes pode ser útil para combater a pandemia

Eduardo Geraque

Os resultados iniciais de pequenos testes feitos em países como Reino Unido e Espanha sinalizam que a adoção da chamada vacinação heteróloga contra a Covid-19 parece segura e eficaz. Em certos casos, há indícios de que a mistura de vacinas produz uma melhor resposta imunológica do que duas doses de um único imunizante. Nesse esquema alternativo, a primeira dose do imunizante é diferente da segunda. A possibilidade de combinar produtos distintos ganhou força diante da falta de doses de um mesmo imunizante para completar o esquema vacinal tradicional em certas partes do mundo. Com exceção da vacina da Janssen, que necessita de apenas uma aplicação para conferir proteção, todos os imunizantes aprovados para uso requerem duas doses.

Outro fator que impulsiona esse tipo de pesquisa é o relato de raríssimos efeitos colaterais graves, como trombozes, em pessoas, especialmente mulheres, que receberam a primeira dose da vacina desenvolvida pela Universidade de Oxford, no Reino Unido, em parceria com o laboratório farmacêutico AstraZeneca. Para indivíduos com risco maior de apresentar efeitos colaterais que já receberam uma dose da vacina da AstraZeneca, alterar o tipo de imunizante a ser administrado na segunda aplicação poderia ser uma alternativa mais recomendável. Em vários países, como Reino Unido, Espanha, Suécia, França e Itália e Canadá, pessoas que tomaram a primeira dose da AstraZeneca estão sendo autorizadas a receber a segunda aplicação de outro imunizante, geralmente o da Pfizer/BioNTech, feito a partir da tecnologia de RNA mensageiro.

No Brasil, o Ministério da Saúde recomendou oficialmente em 26 de julho o uso da vacina da Pfizer ou a CoronaVac como a segunda dose em grávidas e puérperas que receberam inicialmente o imunizante da AstraZeneca. Desde o final de junho, a prefeitura do Rio de Janeiro já tinha adotado essa estratégia.

Dados de estudo coordenado pela Universidade de Oxford com 830 voluntários acima dos 50 anos indicam que não haveria problema em misturar produtos feitos a partir de diferentes tecnologias vacinais. O trabalho, que foi publicado em junho como um artigo no formato *pre-print* (sem a revisão por pares) em repositório científico, analisou o emprego de duas combinações. Uma delas aplicou a primeira dose com a vacina gênica da Pfizer, que usa a técnica de RNA mensageiro para produzir o antígeno do vírus Sars-CoV-2, e a segunda com o imunizante da AstraZeneca, que emprega um adenovírus de macacos (inócuo para seres humanos) para introduzir a proteína *spike* (espícula) do novo coronavírus e, assim, estimular uma resposta imunológica. O outro esquema vacinal inverteu a ordem dos imunizantes aplicados.

Nos dois casos, houve aumento das concentrações dos anticorpos contra o Sars-CoV-2 do tipo IgG presentes no sangue e maior produção das células T de defesa. “Os resultados mostram que, quando administrados em um intervalo de quatro semanas, ambos os esquemas induzem uma resposta imunológica acima do limite estabelecido pelo esquema padrão da vacina Oxford/AstraZeneca”, resumiu Matthew Snape, virologista de Oxford e pesquisador chefe do estudo, em um comunicado à imprensa no final de junho. O grupo de Snape ainda vai publicar os resultados dos

testes feitos com um intervalo de tempo maior, de 8 a 12 semanas, entre a primeira e a segunda dose. Esse esquema é o mais comum entre os países que aplicam o imunizante da Oxford/AstraZeneca.

É também o caso do Brasil, que fabrica a vacina britânica na Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), no Rio de Janeiro. “Os resultados desse estudo são muito bons e mostram que é possível diminuir o intervalo entre as doses de vacinas diferentes e manter uma boa resposta imunológica”, afirma o imunologista Daniel Youssef Bargieri, coordenador do Núcleo de Pesquisas em Vacinas da Universidade de São Paulo (USP). Segundo ele, por agirem de forma diversa no organismo, vacinas feitas com tecnologias distintas acabam atuando de forma complementar. “A vacinologia não é uma ciência exata. Une conhecimento, pesquisa e também uma parte empírica”, pondera Bargieri. “Do ponto de vista imunológico, faz todo sentido pensar em usar vacinas diferentes. Isso não chega a ser uma novidade.”

Antes dos britânicos, um grupo do Instituto de Saúde Carlos III, em Madrid, Espanha, tinha anunciado em maio dados preliminares, e promissores, do ensaio clínico CombiVacS. O trabalho analisou a resposta imunológica e a segurança da aplicação de uma vacinação heteróloga em um grupo de 663 pessoas com idades entre 18 e 60 anos. Dois terços dos participantes receberam a primeira dose da vacina da AstraZeneca e, ao menos oito semanas mais tarde, a segunda com o imunizante da Pfizer. O outro terço, que funcionou como grupo de controle, recebeu apenas a primeira dose do imunizante britânico durante o período de análise do estudo. Duas semanas após terem recebido a dose de reforço com o imunizante da Pfizer, as pessoas submetidas à mistura de imunizantes tinham 150 vezes mais anticorpos contra Covid-19 do que o grupo de controle. Foram verificadas apenas reações leves e moderadas ao emprego da vacinação heteróloga, que desapareciam dois a três dias após o recebimento da segunda dose. O estudo dos espanhóis foi publicado em repositório de *preprints* no final de maio.

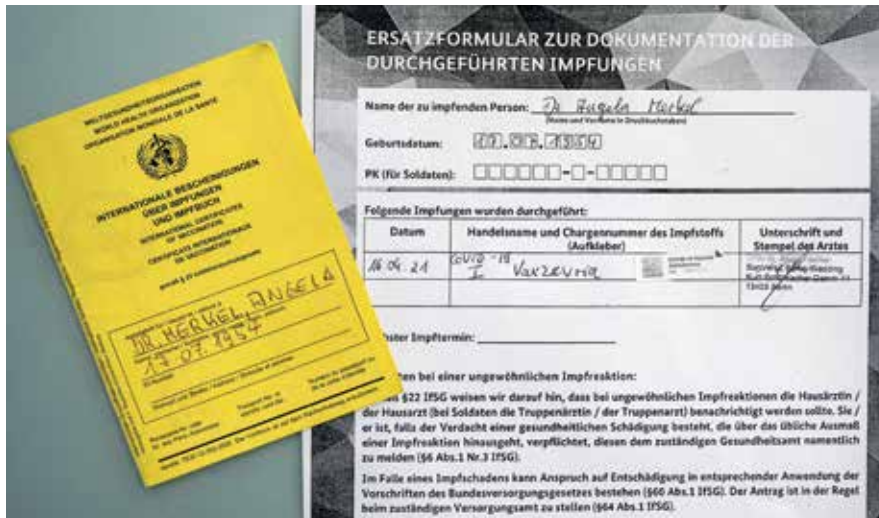
Como a tendência do novo coronavírus é continuar circulando entre os humanos, o que implicaria imunizações anuais ou com intervalos de dois em dois anos pelo menos, a alternância do tipo de imunizante pode ser útil para o sucesso das futuras campanhas de vacinação. Essa prática seria benéfica tanto do ponto de vista da logística – aplica-se a vacina que estiver disponível – quanto em relação ao controle imunológico da Covid-19. Vacinas sempre iguais podem fazer com que a eficiência desse tipo de intervenção perca efeito ao longo do tempo, ainda mais em um contexto em que o vírus está em constante evolução e surgem novas linhagens do Sars-CoV-2.

A imunização contra a poliomielite é sempre citada como um exemplo bem-sucedido do emprego conjunto de vacinas desenvolvidas com distintas tecnologias contra uma doença. Há duas vacinas, a Salk, na forma de injeção, e a Sabin, de uso oral. Na Salk, o vírus é inativado. As gotinhas da Sabin contêm o vírus vivo, porém atenuado. Atualmente, as primeiras doses aplicadas nas crianças são da Sabin e os reforços realizados com a Salk.

“Faz todo sentido misturar vacinas porque essa estratégia induz uma resposta mais ampla do organismo contra o coronavírus”, afirma o imunologista Alessandro Farias, da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp). Ao lado do seu trabalho cotidiano, o pesquisador liderou uma força-tarefa em Campinas para o desenvolvimento de testes contra a Covid-19 nos meses iniciais da pandemia em 2020. “O sistema imunológico pode desenvolver, ao longo do tempo, uma resposta de defesa contra o adenovírus da vacina da AstraZeneca antes que esse vetor consiga cumprir seu papel de levar a espícula do Sars-CoV-2 para dentro das células. Se isso ocorrer, essa vacina vai perder eficácia”, explica Farias. O pesquisador avalia que a alternância de vacinas também vai ser importante em termos de



A mistura de vacinas diferentes ocorre no combate à poliomielite, que conta com um imunizante de uso oral e outro na forma injetável



Documento de vacinação de Angela Merkel indica que a chanceler alemã tomou a vacina da AstraZeneca contra Covid-19 como primeira dose, mas, segundo a imprensa, a segunda dose foi com o imunizante da Moderna

distribuição dos imunizantes por regiões geográficas muito extensas, como ocorre pelo interior do Brasil. “Mas, no momento, nosso problema ainda é outro: falta vacina para todos”, lembra.

Apesar de os testes britânicos mostrarem que, independentemente da ordem de aplicação das vacinas, a estratégia combinada produz respostas imunológicas robustas, algumas diferenças foram observadas. A dupla AstraZeneca-Pfizer, nessa sequência, induziu mais anticorpos e aumento de células T de defesa do que a mistura Pfizer-AstraZeneca. Ainda assim, qualquer uma das duas combinações gerou mais anticorpos do que a aplicação padrão de duas doses da AstraZeneca. No entanto, o esquema que produziu a resposta imunológica mais robusta foi o emprego de duas injeções do imunizante da Pfizer.

Segundo Andrew Ustianowski, líder clínico do programa de vacinação contra a Covid-19 do Instituto Nacional de Pesquisas Médicas do Reino Unido, é importante avançar no conhecimento sobre a ação das novas vacinas contra o coronavírus. “O esquema de duas doses da AstraZeneca é altamente eficaz e ajudou a salvar muitas vidas. O fato de agora sabermos que esse imunizante também funciona bem quando combinado com a vacina da Pfizer permite maior flexibilidade para vacinar mais pessoas em todo o mundo”, afirmou Ustianowski, em junho, em material de divulgação do estudo, quando os primeiros resultados dos testes sobre a conjugação de vacinas foram anunciados.

Na Alemanha, dois estudos disponibilizados em junho como *preprints* no repositório medRxiv chegaram a resultados similares aos obtidos no Reino Unido e na Espanha. Em um trabalho, coordenado por uma equipe da Charité Universitätsmedizin, em Berlim, a segurança e a eficácia do esquema combinado (vacina de Oxford mais a da Pfizer) foram confrontadas com o emprego de duas doses do imunizante desenvolvido com a técnica de RNA mensageiro. A pesquisa foi feita com 340

trabalhadores da área da saúde da capital alemã, que receberam o esquema conjugado a um intervalo de 10 a 12 semanas entre as doses de vacinas distintas ou a estratégia convencional de duas injeções do imunizante da Pfizer em um período de três semanas. Três semanas após a administração da segunda dose, o grau de proteção imunológica do esquema combinado foi ligeiramente maior do que a abordagem padrão. Um segundo estudo de desenho similar, também na Alemanha, conduzido com 216 funcionários da Universidade do Sarre, chegou a conclusões semelhantes.

Apesar de a eficácia real e a segurança a longo prazo de combinar dois imunizantes contra Covid-19 ainda necessitarem de mais tempo e pesquisas para serem respondidas em mais detalhes, as evidências preliminares a favor do emprego desse esquema vacinal alternativo parecem ser satisfatórias. Segundo a imprensa alemã, a chanceler Angela Merkel, chefe de governo do país, foi aconselhada por sua equipe médica a recorrer a tal procedimento. Como primeira dose, Merkel recebeu a vacina da AstraZeneca. A segunda injeção consistiu no imunizante da empresa Moderna, outra vacina de RNA mensageiro. A Alemanha recomenda que todas as pessoas inicialmente imunizadas com o produto da AstraZeneca recebam a segunda dose de uma vacina com a tecnologia de RNA mensageiro. ■

Artigos científicos

- LIU, X. *et al.* Safety and immunogenicity report from the com-CoV study – A single-blind randomised non-inferiority trial comparing heterologous and homologous prime-boost schedules with an adenoviral vectored and mRNA Covid-19 vaccine. *SSRN (preprint)*. 25 jun. 2021.
- HILLIUS, D. *et al.* Safety, reactogenicity, and immunogenicity of homologous and heterologous prime-boost immunisation with ChAdOx1-nCoV19 and BNT162b2: A prospective cohort study. *medRxiv (preprint)*. 2 jun. 2021.
- BOROBIA, A. M. *et al.* Reactogenicity and immunogenicity of BNT162b2 in subjects having received a first dose of ChAdOx1: Initial results of a randomised, adaptive, phase 2 trial (CombiVacS). *SSRN (preprint)*. 27 mai. 2021.