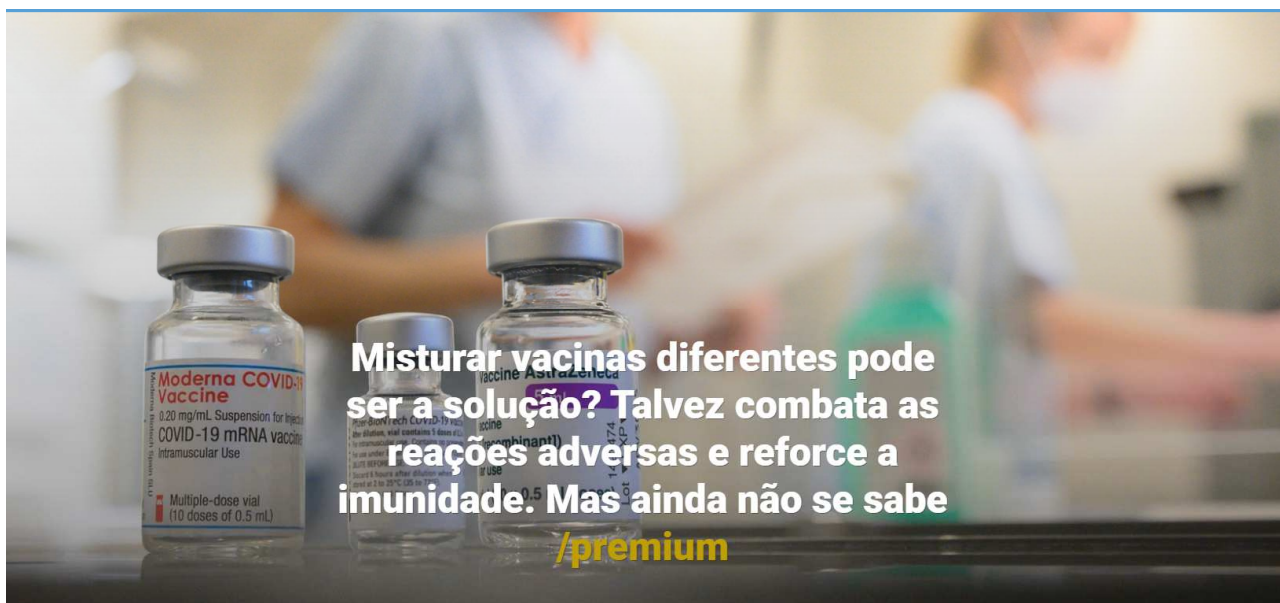




Marta Leite Ferreira Texto

Nos EUA, quem reage mal à primeira dose de uma vacina recebe outra na segunda dose. Cá, a decisão cabe ao médico. Investigadores exploram possibilidade de misturar vacinas. Em laboratório correu bem.

04 abr 2021, 16:432

A Sputnik V, vacina desenvolvida na Rússia contra a Covid-19, tem uma particularidade única no leque de opções que começam a chegar ao mercado: **as duas doses, administradas com três semanas de intervalo, têm receitas diferentes.** Ambas utilizam adenovírus — responsáveis pelas constipações, por exemplo — que transportam a informação genética da proteína S do coronavírus. Mas a primeira dose tem o adenovírus Ad26 como vetor e a segunda baseia-se no adenovírus Ad5.

A lógica do Instituto Gamaleya foi a seguinte: se um indivíduo vacinado com a primeira dose desenvolver uma resposta imunitária muito robusta contra o Ad26, é provável que, recebendo a segunda dose com o mesmo adenovírus, o organismo o destrua antes ainda de iniciar uma nova resposta contra a proteína S. Utilizar dois vetores diferentes é uma estratégia tipo Cavalo de Tróia: **o sistema imunitário vai sempre detetar vírus diferentes e desencadear uma nova resposta** contra eles.

Em alguns casos, não só a combinação não revelou quaisquer problemas para a segurança e eficácia da vacinação, como ela até se demonstrou mais eficaz que tomar duas doses da mesma vacina. Por exemplo, "alguém que não respondeu bem à formulação original e teve uma reação adversa pode responder bem a esta mistura".

João Gonçalves, virologista da Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa

Não é uma ideia original. Ainda em maio de 2020, a Agência Europeia do Medicamento recomendou a aprovação na União Europeia de uma vacina contra o ébola desenvolvida pela Johnson & Johnson que tinha uma fórmula igualmente curiosa: a primeira dose, que saiu dos laboratórios da Janssen, também usava o adenovírus A26 como vetor. A segunda, criada pela dinamarquesa Bavarian Nordic, baseava-se numa versão atenuada de um poxivírus modificado para transportar os genes referentes às proteínas do vírus do ébola.

Agora, os investigadores querem saber se podem imitar esta estratégia no combate à Covid-19. A ideia é mesmo **administrar doses de marcas diferentes à mesma pessoa** sem prejuízo na eficácia da vacinação. Em caso positivo, isso **simbolizaria um maior alívio na ginástica que as autoridades de saúde** estão a fazer para garantir que a população cumpre à risca o esquema de administração à medida que as vacinas chegam ao mercado (muitas com os atrasos conhecidos) — e que, por enquanto, dita que toda a gente deve receber as duas doses da mesma marca.

Mas não é apenas uma questão de logística: pode ser uma mais valia se a ciência vier a apurar que é necessário reforçar a vacinação contra a Covid-19 de tempos a tempos para manter a imunidade ao SARS-CoV-2 (como parecem revelar os últimos estudos, que já admitem vacinações anuais), uma vez que, se esta estratégia se mostrar eficaz, ninguém fica obrigado a tomar vacinas sempre da mesma farmacêutica (o que também será importante caso alguma das empresas não cumpra os contratos estabelecidos).

Além disso, também pode ser uma solução quando alguém desenvolve uma reação adversa contra a primeira dose. Se a segunda dose for de outra marca, **é provável que a resposta imunitária não volte a ser exageradamente robusta** e que os efeitos adversos não voltem a ocorrer.

Os investigadores teorizam que enquanto a primeira dose induz a formação de um grande leque de anticorpos contra várias regiões da proteína S, a segunda fortalece a resposta imunitária contra uma porção dela — que é precisamente aquela que mais interessa combater por ser a que o vírus utiliza para se conectar com os recetores celulares.

João Gonçalves, virologista da Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa, confirma que os estudos em ambiente laboratorial e em modelos animais já demonstraram as vantagens destas misturas noutras circunstâncias. Aliás, em alguns casos, não só a combinação não revelou quaisquer problemas para a segurança e eficácia da vacinação, como ela **até se demonstrou mais eficaz que tomar duas doses da mesma vacina**. Por exemplo, “alguém que não respondeu bem à formulação original e teve uma reação adversa pode responder bem a esta mistura”, confirmou.

Nos Estados Unidos, já é prática comum administrar uma vacina diferente a quem desenvolveu reações adversas significativas à primeira dose. O Centro de Controlo e

Prevenção de Doenças (CDC) diz que “uma pessoa que tenha recebido uma dose de uma vacina de mRNA contra a Covid-19 e teve uma reação alérgica que a impeça de receber a segunda dose, **pode receber uma única dose da vacina da Janssen** após pelo menos 28 dias para ser considerada totalmente vacinada”. A vacina da Janssen, que pertence à Johnson&Johnson, funciona a partir de um adenovírus.

Em Portugal, a decisão não está regulamentada. Quando alguém desenvolve uma reação adversa à primeira dose de uma vacina contra a Covid-19, não só esse efeito secundário deve ser reportado às entidades reguladoras, como a pessoa **deve procurar o médico que a acompanha para saber se não toma a segunda dose**, se toma uma dose de uma vacina diferente ou se prossegue com a vacinação no esquema original. Deve ser escolhida a opção em que o benefício seja superior ao risco corrido pelo doente.

Estudos em laboratório são encorajadores, mas resultados só em 2022

Um estudo publicado em março na revista científica Nature concluiu que injetar em ratinhos uma dose que contenha a proteína S completa do coronavírus e a seguir outra dose apenas com a extremidade dessa proteína funciona melhor do que administrar duas doses iguais. Os investigadores teorizam que enquanto a primeira dose induz a formação de um grande leque de anticorpos contra várias regiões da proteína S, **a segunda fortalece a resposta imunitária contra uma porção dela** — que é precisamente aquela que mais interessa combater, por ser a que o vírus utiliza para se conectar com os recetores celulares.

Outra experiência realizada em ratos, esta conduzida pelos Institutos Nacionais de Controlo Alimentar e Farmacêutico da China, combinaram quatro vacinas (todas aprovadas no país ou nas últimas fases dos ensaios clínicos) e descobriram que algumas dessas misturas desencadearam respostas imunitárias mais robustas do que o esquema original de vacinação, com duas doses da mesma marca. **As melhores soluções foram as que combinaram duas vacinas baseadas em adenovírus** e as que administraram essa vacina primeiro e outra feita com uma plataforma diferente depois — por exemplo, com RNA mensageiro (mRNA).

Mas ainda ninguém sabe se os dados observados em caixa de Petri e ratinhos realmente se confirmam também em humanos. A resposta está neste momento a ser explorada pela Universidade de Oxford, que pegou na vacina desenvolvida em parceria com a AstraZeneca e decidiu descobrir se, **combinando esta solução com a Sputnik V ou com a vacina da Pfizer/BioNTech**, a eficácia da vacinação é no mínimo igual à atingida utilizando as duas doses da mesma farmacêutica.

"Há vantagens definitivas em ter dados que poderiam apoiar um programa de imunização mais flexível": "Também é possível que, ao combinar vacinas, a resposta imunológica possa ser aumentada, dando níveis ainda mais elevados de anticorpos que

duram mais. A menos que isso seja avaliado num ensaio clínico, simplesmente não saberemos", explicou o especialista.

Jonathan Van-Tam, diretor-médico de Inglaterra

Oitocentos voluntários, todos com pelo menos 50 anos, vão receber uma das seguintes quatro combinações: duas doses da vacina da AstraZeneca, duas doses da vacina da Pfizer, a primeira dose da vacina da AstraZeneca e a segunda da Pfizer ou vice-versa. Uns vão ser vacinados com quatro semanas de diferença entre as doses, "para uma leitura de dados provisória precoce"; outros com 12 semanas de intervalo, "para comparação com a política atual [de vacinação] do Reino Unido". O sucesso de cada uma destas combinações **vai ser apurado através de análises ao sangue.**

O mesmo procedimento está a ser repetido com a vacina do Instituto Gamaleya (em vez da solução da Pfizer) em conjunção com a da AstraZeneca no Azerbaijão e também vai ocorrer na Rússia assim que o protocolo do ensaio clínico for aprovado pelo ministério da saúde de Vladimir Putin. E o objetivo é o mesmo: saber se é possível (ou se é até mais vantajoso) administrar vacinas de farmacêuticas diferentes na mesma pessoa, **sem que isso condene o sucesso do tratamento nem a segurança das pessoas.**

Matthew Snape, professor associado de pediatria em Oxford e especialista em vacinação, é o responsável pelo estudo, batizado como "Com-CoV", e explicou que "se mostrarmos que estas vacinas podem ser usadas alternadamente no mesmo cronograma, isso **aumentará muito a flexibilidade da administração das vacinas** e poderá fornecer pistas sobre como aumentar a amplitude da proteção contra novas estirpes do vírus".

Jonathan Van-Tam, diretor-médico adjunto de Inglaterra, que também participa no estudo, confirma igualmente que "há vantagens definitivas em ter dados que poderiam apoiar um programa de imunização mais flexível". "Também é possível que, ao combinar vacinas, a resposta imunológica possa ser aumentada, dando **níveis ainda mais elevados de anticorpos que duram mais.** Mas a menos que isso seja avaliado num ensaio clínico, simplesmente não saberemos", explicou o especialista.

"Deve ser possível" ter uma resposta eficácia com permuta de vacinas, uma vez que todas elas têm como alvo a mesma proteína do vírus. "É provável que haja uma eficácia", mas enquanto não houver resultados nos ensaios clínicos em desenvolvimento, continua a ser prudente que se utilize uma segunda dose da mesma marca que a primeira — tal como foram originalmente testadas e aprovadas pelas entidades reguladoras.

Luís Graça, imunologista e investigador do Instituto de Medicina Molecular

A vantagem de experimentar a vacina da AstraZeneca com estas duas outras vacinas é que os cientistas podem explorar a **resposta imunitária com medicamentos que utilizam plataformas diferentes.** A semelhança da Sputnik V, a vacina da AstraZeneca também utiliza um adenovírus como vetor — uma versão atenuada do agente patogénico causador das constipações em chimpanzés onde foram incorporados os genes referentes à

proteína S. Mas enquanto a vacina russa usa adenovírus diferentes nas duas doses, a AstraZeneca usa o mesmo.

A vacina da Pfizer/BioNTech é diferente: **foi desenvolvida numa plataforma inovadora** que isola uma parte da informação genética da proteína S do SARS-CoV-2, encapsula-a em bolsas feitas com lípidos [gordura] e a injeta no organismo. A bolsa funde-se com a membrana das células (elas mesmas também compostas por lípidos e proteínas), a informação genética é lida pela nossa maquinaria celular e é o próprio corpo que produz a proteína S. Quando é detetada pelo sistema imunitário como um corpo estranho, o organismo reage contra ela.

Segundo Luís Graça, imunologista e investigador do Instituto de Medicina Molecular, “deve ser possível” ter uma resposta eficácia com permuta de vacinas, uma vez que todas elas têm como alvo a mesma proteína do vírus. **“É provável que haja uma eficácia”**, mas enquanto não houver resultados nos ensaios clínicos em desenvolvimento, continua a ser prudente que se utilize uma segunda dose da mesma marca que a primeira — tal como foram originalmente testadas e aprovadas pelas entidades reguladoras.

Até porque vai demorar pelo menos um ano até que os primeiros resultados dos ensaios sobre combinações de vacinas sejam anunciados — daí que, para o virologista João Gonçalves, as descobertas venham a ser especialmente úteis não para acelerar o momento em que se atingirá a imunidade de grupo, mas para a sua manutenção caso se verifique a necessidade de continuar a administrar mais doses à população para garantir a proteção contra o SARS-CoV-2. É, aliás, o que já acontece com a gripe ou com o sarampo: **uma pessoa pode receber doses de farmacêuticas diferentes anualmente**, sem que isso comprometa o nível de proteção.

Mas nada é garantido e houve casos em que esta mistura de vacinas simplesmente não resultou. Em busca de uma vacina contra o vírus da sida, os investigadores experimentaram administrar uma dose baseada em vetores virais e outra composta pelas proteínas do VIH que o organismo deveria aprender a reconhecer e a atacar depois. Mas **nunca funcionou e a vacina contra a sida continua por descobrir**.