

## TERCEIRA DOSE DA VACINA CONTRA A COVID-19: MINISTRAR OU NÃO?

*Péricles Dourado (BM, Msc), Thiago Ricco (Assist Téc)*  
*Luciana Vieira (Ft, MBA, Msc, PhD), Alessandra Lima (CD, MBA, Msc, PhD)*  
**12 de agosto de 2021**

Enquanto as campanhas de vacinação contra a COVID-19 avançam pelo mundo, os países que já imunizaram grande parte de sua população adulta questionam se devem ou não administrar a terceira dose de reforço frente ao aumento dos casos desencadeados pela variante de preocupação (VOC) Delta e à possibilidade de queda na imunidade adquirida pela imunização ao longo do tempo (CALLAWAY, 2021). As evidências que justificam o reforço vacinal em questão são insuficientes no momento e, enquanto esta dose extra pode ser desnecessária para a maioria das pessoas já protegidas contra as formas graves da doença, há muitos indivíduos que ainda não receberam nem a primeira dose e também não se sabe o suficiente sobre os grupos que podem realmente precisar de doses extras, como, por exemplo, idosos e indivíduos imunocomprometidos (CALLAWAY, 2021).

### ESTUDOS ESPECÍFICOS

Flaxman e colabores (2021) divulgaram estudo preliminar em que demonstraram que a imunidade induzida pela vacina da AstraZeneca é mantida por longos períodos após a primeira dose, com uma resposta imune mais eficiente quando a segunda dose é ministrada em um intervalo mais longo entre as doses, o que pode ser eficaz quando há escassez de imunizantes no curto prazo. Os pesquisadores também verificaram que uma terceira dose resulta em um aumento adicional em respostas imunes, incluindo maior neutralização das variantes do SARS-CoV-2, podendo ser utilizada para aumentar a eficácia da vacina contra variantes em populações vulneráveis. Até o momento, os dados estão disponíveis apenas 28 dias após a terceira dose, no entanto, o acompanhamento de seis meses está planejado (FLAXMAN et al., 2021).

Um estudo (pre-print) randomizado, controlado e duplo-cego (540 pessoas, de 18 a 59 anos, vacinadas com a CoronaVac), dividiu os participantes em quatro grupos com esquemas temporais distintos. Além disso, cada um dos quatro grupos, foi subdividido para dose de 3µg, 6µg e placebo (2:2:1). Os resultados foram avaliados a partir da titulação de anticorpos neutralizantes. Os autores concluíram que a terceira dose, 6 meses (ou mais) após a segunda, resultou em aumento notável nos níveis de anticorpos, o que indica que o esquema de duas doses gera boa memória imunológica. Os autores ressaltam ainda que a realização oportuna de uma dose de reforço deve levar em consideração a imunogenicidade,

a eficácia/efetividade da vacina, a situação epidêmica local, o risco de infecção e o fornecimento da vacina (PAN et al., 2021).

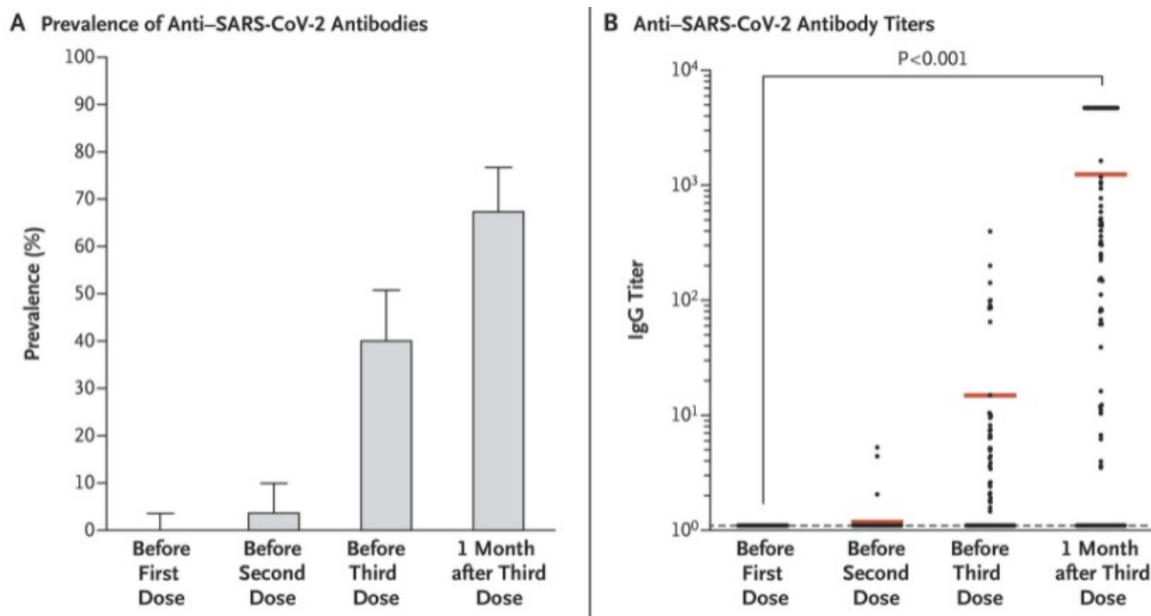
Li e colaboradores (2021 / pre-print) avaliaram a persistência imunológica de duas doses de CoronaVac, e a imunogenicidade e segurança de uma terceira dose em adultos saudáveis com 60 anos ou mais. Os participantes da primeira fase receberam formulações de 3µg e 6µg, com intervalo de 28 dias. Para segunda fase, foram recrutados 303 pacientes, nos quais foi avaliado o título de anticorpos neutralizantes (6 a 8 meses após a segunda dose) e administrado a formulação de 1,5µg. Os autores concluíram que os títulos de anticorpos neutralizantes diminuíram substancialmente seis meses após duas doses de CoronaVac e a dose de reforço induz, rapidamente, boa resposta imunológica.

Assim como ocorre com outras vacinas, os níveis de anticorpos, contra a COVID-19, desencadeados pela imunização reduzem com o tempo e, o que não se sabe até o momento, é se estas diminuições refletem um declínio da proteção contra o agente etiológico. É necessário determinar qual nível de anticorpos neutralizantes ou outro marcador imunológico esteja mais intimamente associado à eficácia das vacinas pois, conhecer esse limite, permitiria determinar com mais precisão se e quando um reforço se torna necessário (CALLAWAY, 2021). A falta de conhecimento acerca do nível de anticorpos que garante proteção contra a doença e ainda do comportamento dos linfócitos T e B após as vacinas, limitam as conclusões dos três estudos supracitados.

Ao avaliarem as respostas de anticorpo em receptores de transplante renal que não responderam a duas doses da vacina contra a COVID-19 e que receberam uma terceira dose da vacina de RNA mensageiro (mRNA) da Moderna; Benotmane e colaboradores (2021) observaram que houve indução de resposta sorológica em 49% destes pacientes enquanto que 51% não desenvolveu anticorpos anti-SARS-CoV-2 após a terceira dose, principalmente aqueles que receberam imunossupressão tripla. Os autores não avaliaram a possibilidade dos pacientes desenvolverem imunidade celular capaz de proteger contra a forma grave da COVID-19 e citaram que, a não realização de estudos detalhados a respeito dos linfócitos T e B e o desconhecimento acerca de qual é o nível de anticorpos que garante proteção contra a doença, foram as limitações deste estudo. Ao concluírem este trabalho, os pesquisadores afirmam que o uso de uma terceira dose da vacina pode ser considerado em indivíduos transplantados (BENOTMANE et al., 2021).

Kamar e colaboradores (2021) verificaram que, ao aplicar a terceira dose da vacina da Pfizer-BioNTech em pacientes que receberam transplante de órgãos sólidos, houve melhora significativa da imunogenicidade da vacina neste grupo (figura 1) e nenhum caso de COVID-19 acometeu os indivíduos envolvidos no estudo. Contudo, os pesquisadores ressaltam que muitos pacientes ainda permanecem na classificação de risco para a infecção pelo SARS-CoV-

2 e que, devido a isto, as medidas de barreira devem ser mantidas e a vacinação dos familiares destes indivíduos deve ser incentivada (KAMAR et al., 2021).



**Figura 1** – O painel A mostra a prevalência de anticorpos contra a síndrome respiratória aguda grave do coronavírus 2 (SARS-CoV-2) antes e após a vacinação na população do estudo. O painel B mostra os títulos de anticorpos anti-SARS-CoV-2 antes e depois da vacinação na população do estudo (KAMAR et al., 2021).

Outros estudos também identificaram fraca resposta imune contra o SARS-CoV-2 em receptores de transplantes de órgãos sólidos (BOYARSKY et al., 2021 & MARION et al., 2021) e casos graves de COVID-19 em indivíduos transplantados que receberam duas doses da vacina (WADEI et al., 2021).

## AO REDOR DO MUNDO

No Reino Unido, o Comitê Conjunto de Vacinação e Imunização (JCVI) aconselha, de forma provisória e sujeita a alterações, que qualquer potencial programa de reforço vacinal deve começar em setembro de 2021, a fim de maximizar a proteção daqueles que são mais vulneráveis à COVID-19 grave antes dos meses de inverno e deve ser dividido em duas fases (UK, 2021):

**Primeira fase** – pessoas que devem receber a terceira dose da vacina de reforço COVID-19 e a vacina anual contra influenza o mais rápido possível a partir de setembro de 2021:

- adultos com 16 anos ou mais imunossuprimidos;
- aqueles que vivem em lares de idosos;
- todos os adultos com 70 anos ou mais;
- adultos com 16 anos ou mais considerados extremamente vulneráveis clinicamente;

- trabalhadores da saúde e assistentes sociais que atuem na linha de frente.

**Segunda fase** – indivíduos que devem receber a terceira dose da vacina de reforço COVID-19 assim que possível, após a primeira fase, com igual ênfase na implantação da vacina contra influenza, quando elegível:

- todos os adultos com 50 anos ou mais;
- adultos com idade entre 16 e 49 anos que estão em um grupo de risco para influenza ou COVID-19;
- adultos que sejam contatos domiciliares de indivíduos imunossuprimidos.

The Washington Post (2021) e The New York Times (2021) divulgaram que, além do Reino Unido, Alemanha, França, Hungria, Itália e Espanha também anunciaram planos para administrar doses extras de imunizantes contra a COVID-19 em suas populações, enquanto que Israel e Rússia já iniciaram a aplicação da terceira dose.

O Ministério da Saúde de Israel, divulgou em 05 de agosto de 2021 (ISRAEL, 2021a), que entre o dia primeiro e o dia 04 de agosto 262.563 indivíduos receberam a terceira dose da vacina, o que representa 21% da população elegível (indivíduos com 60 anos ou mais e indivíduos imunossuprimidos, com mais de 5 meses desde a segunda dose da vacina). O ministério informa ainda que os vacinados com a primeira e a segunda dose da vacina Pfizer-BioNTech também receberão uma terceira dose da Pfizer-BioNTech (ISRAEL, 2021b).

No Chile, a aplicação da terceira dose iniciou-se em 11 de agosto na população com mais de 86 anos (CHILE, 2021a) que já completou o esquema vacinal de duas doses da vacina CoronaVac, e seguirá gradativamente alcançando os indivíduos mais jovens conforme etapas estabelecidas no protocolo chileno. O documento prevê a administração dos imunizantes Pfizer-BioNTech e AstraZeneca (CHILE, 2021b).

## ORIENTAÇÕES INSTITUCIONAIS

Na atualização das recomendações para o uso da vacina da AstraZeneca, divulgada em 30 de julho de 2021, a Organização Mundial da Saúde (OMS) afirma que no momento não há evidências que justifiquem a necessidade de novas doses para quem já recebeu duas doses do imunizante e que a necessidade e o momento de administrar mais doses de reforço da mesma vacina ou de outras contra a COVID-19 serão avaliados à medida que mais dados forem publicados (WHO, 2021a). Além disso, diante da grande lacuna existente entre as taxas de imunização dos países de alta e baixa renda, o diretor-geral da Organização Mundial da Saúde (OMS), apesar de compreender a preocupação de todos os governos em proteger seus cidadãos da VOC-Delta, solicitou a suspensão destes reforços até, pelo menos, o final de setembro com o intuito de permitir uma melhor distribuição de doses entre as nações

ricas e pobres para permitir que, no mínimo, 10% da população de cada país seja vacinada (WHO, 2021b).

Em declaração publicada em 10/08/2021 a OMS reitera que, no contexto das atuais restrições de oferta global de vacinas, a administração de doses extras agravará as desigualdades ao aumentar a demanda e consumir a oferta escassa de imunizantes, enquanto que as populações prioritárias de alguns países ainda não receberam nenhuma dose. Para a OMS (2021c), na atual conjuntura, a aplicação de doses extras deve ser firmemente orientada por evidências acerca da diminuição da eficácia da vacina, em particular um declínio na proteção contra **doenças graves** na população em geral ou em populações de alto risco, ou devido à circulação de uma VOC. Contudo, até o momento, as evidências permanecem limitadas e inconclusivas sobre qualquer necessidade generalizada de doses de reforço após uma série de vacinação primária e a agência segue monitorando a situação com o intuito de obter dados necessários para recomendações de políticas.

Em declaração conjunta publicada em 08 de julho de 2021, o Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) e o Food and Drug Administration (FDA) afirmam que, no momento, os americanos totalmente vacinados não precisam receber doses de reforço. Adicionalmente, informaram que as agências monitoram as evidências científicas para avaliar se ou quando um reforço possa ser necessário (FDA & CDC, 2021).

A Agência Europeia de Medicamentos (EMA) e o Centro Europeu de Prevenção e Controle das Doenças (ECDC) informam que ainda não há dados suficientes e que ainda é muito cedo para confirmar se e quando uma dose de reforço para as vacinas contra COVID-19 será necessária, sendo que, qualquer nova evidência acerca do tema será rapidamente revisada (EMA & ECDC, 2021).

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) esclarece por meio de nota atualizada em 14 de julho de 2021 que, até o momento, não há estudos conclusivos sobre a necessidade da terceira dose ou dose de reforço para as vacinas comercializadas no Brasil e que há dois estudos autorizados no país que tratam sobre este tema, um da Pfizer-BioNTech e outro da AstraZeneca, que testam uma nova versão destes imunizantes em diferentes esquemas terapêuticos incluindo a aplicação da terceira dose (ANVISA, 2021a). Em outro comunicado, a ANVISA informa que foi autorizado estudo clínico para avaliar a segurança, eficácia e imunogenicidade da terceira dose da vacina da AstraZeneca (ANVISA, 2021b).

O Ministério da Saúde vai iniciar estudo, em parceria com a Universidade de Oxford, para avaliar a necessidade de uma terceira dose de vacinas para COVID-19 e a intercambialidade dentre os imunizantes disponíveis à população brasileira. A pesquisa será realizada com 1,2 mil participantes voluntários, maiores de 18 anos e devem ter recebido duas doses da vacina

há, pelo menos, seis meses; incluindo os quatro imunizantes já disponíveis no país (BRASIL, 2021).

Ante as publicações disponíveis até a presente data, ainda não há um posicionamento definitivo sobre ministrar ou não a dose extra da vacina contra a COVID-19; uma vez que, enquanto há uma séria preocupação de diferentes governos em conter a disseminação das VOCs, principalmente a Delta, faltam evidências mais robustas que justifiquem o direcionamento de doses de imunizantes a mais para quem já completou o esquema vacinal de acordo com as diretrizes em vigor, ao passo que ainda há um grande número de pessoas que não receberam sequer a primeira dose e estão mais vulneráveis à forma grave da doença. Condição que torna necessário o acompanhamento e análise constante das publicações técnico-científicas acerca do tema.

## REFERÊNCIAS

ANVISA – AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Nota da Anvisa: aplicação de terceira dose ou dose de reforço. 2021a. Acesso em 09/08/2021.

ANVISA – AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Estudo clínico com terceira dose de vacina da AstraZeneca e outro com a proxalutamida são autorizados pela Anvisa. 2021b. Acesso em 09/08/2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Ministério da Saúde inicia estudo inédito para avaliar necessidade de terceira dose para quem tomou Coronavac. 2021. Acesso em 12/08/2021.

BENOTMANE, I. et al. Antibody response after a third dose of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine in kidney transplant recipients with minimal serologic response to 2 doses. JAMA. 2021. Acesso em 10/08/2021.

BOYARSKY, B.J. et al. Antibody response to 2-dose SARS-CoV-2 mRNA vaccine series in solid organ transplant recipients. JAMA. 2021. Acesso em 10/08/2021.

CALLAWAY, E. COVID vaccine boosters: the most important questions. Nature. 2021. Acesso em 06/08/2021.

CHILE. Ministerio de Salude. Presidente Piñera da inicio a la vacunación con dosis de refuerzo contra COVID-19. 2021a. Acesso em 12/08/2021.

CHILE. Ministerio de Salude. Dosis de refuerzo en la campaña de vacunación contra SARS-COV-2 en Chile. 2021b. Acesso em 12/08/2021.

EMA – EUROPEAN MEDICINES AGENCY & ECDC – EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL. EMA and ECDC update on COVID-19. 2021. Acesso em 10/08/2021.

FDA – FOOD AND DRUG ADMINISTRATION & CDC – CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Joint CDC and FDA statement on vaccine boosters. 2021. Acesso em 09/08/2021.

FLAXMAN, A. et al. Tolerability and immunogenicity after a late second dose or a third dose of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222). Preprints with The Lancet. 2021. Acesso em 12/08/2021.

ISRAEL. Ministry of Health. High Demand for the Third COVID Vaccine Dose: More than a Quarter of a Million People Have Already Been Vaccinated. 2021a. Acesso em 12/08/2021.

ISRAEL. Ministry of Health. Third Dose of the COVID-19 Vaccine. 2021b. Acesso em 12/08/2021.

KAMAR, N. et al. Three doses of an mRNA COVID-19 vaccine in solid-organ transplant recipients. N Engl J Med. 2021. Acesso em 10/08/2021.

LI, M. et al. A booster dose is immunogenic and will be needed for older adults who have completed two doses vaccination with CoronaVac: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial. BMJ. 2021. Pre-Print. Acesso em 12/08/2021.

MARION, O. et al. Safety and immunogenicity of anti-SARS-CoV-2 messenger RNA vaccines in recipients of solid organ transplants. Ann Intern Med. 2021. Acesso em 10/08/2021.

PAN, H. et al. Immunogenicity and safety of a third dose, and immune persistence of CoronaVac vaccine in healthy adults aged 18-59 years: interim results from a double-blind, randomized, placebo-controlled phase 2 clinical trial. BMJ. 2021. Pre-Print. Acesso em 12/08/2021.

THE NEW YORK TIMES. Germany will offer vaccine booster shots starting in September. 2021. Acesso em 11/08/2021.

THE WASHINGTON POST. WHO calls for moratorium on booster vaccine shots through September, citing global disparity. 2021. Acesso em 11/08/2021.

UK – UNITED KINGDOM. Department of Health & Social Care. JCVI interim advice: potential COVID-19 booster vaccine programme winter 2021 to 2022. 2021. Acesso em 11/08/2021.

WADEI, H.M. et al. COVID-19 infection in solid organ transplant recipients after SARS-CoV-2 vaccination. Am J Transplant. 2021. Acesso em 10/08/2021.

WHO – WORLD HEALTH ORGANIZATION. Interim recommendations for use of the ChAdOx1-S [recombinant] vaccine against COVID-19 (AstraZeneca COVID-19 vaccine AZD1222 Vaxzevria™, SII COVISHIELD™). 2021a. Acesso em 06/08/2021.

WHO – WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 – 4 August 2021. 2021b. Acesso em 06/08/2021.

WHO – WORLD HEALTH ORGANIZATION. Interim statement on COVID-19 vaccine booster doses. 2021c. Acesso em 06/08/2021.