



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
INSTITUTO DE LETRAS
LÍNGUAS ESTRANGEIRAS E TRADUÇÃO

PAULA FONSECA SERVAN

**Análise de Tradução Comparada: textos sobre a vacinação contra a
COVID-19 traduzidos pelo Google e autora**

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

Brasília

2022

Paula Fonseca Servan

Análise de Tradução Comparada: textos sobre a vacinação contra a COVID-19 traduzidos pelo Google e autora

Trabalho apresentado como requisito parcial à obtenção de menção na disciplina Projeto Final de Curso Letras Tradução, sob a orientação da professora Soraya Ferreira Alves, do curso de Letras-Tradução da Universidade de Brasília.

Brasília

2021

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais, Ricardo e Rosane, que com muita paciência acreditaram em mim, me apoiaram e apoiam em todos os passos da minha vida. Ao meu pai, por ter me dado todas as condições de estudar o que eu quisesse e de trabalhar com o que eu quisesse. À minha mãe por todo o carinho, conselhos e amor que ela me deu e dá todos os dias.

Agradeço ao meu noivo, Yuri, pois sem ele esse trabalho de conclusão de curso não teria sido terminado. Ele que sempre me mantém motivada e não me deixa desistir, me dizendo que sou capaz e me lembrando do que tem que ser feito.

Agradeço aos meus professores e professoras da Universidade de Brasília, que me ensinaram tudo o que sabem. Como professora eu sei o quanto é desafiador entrar em uma sala de aula e tentar ensinar pessoas que talvez não estejam interessadas, ainda assim, eles dão tudo de si e são capazes de cativar nosso interesse. Por isso, muito obrigada.

Agradeço à professora Soraya, com quem não tive nenhum contato anterior à essa etapa, mas que me acolheu e me ajudou durante o processo do trabalho com muita competência e dedicação.

SUMÁRIO

1	Introdução	5
2	Revisão Teórica	7
3	Metodologia	13
4	Comparação das traduções	15
5	Considerações finais	21
6	Referências Bibliográficas	22
7	Anexos	
	7.1 Lista dos textos traduzidos	23
	7.2 Tradução feita pelo Google	24
	7.3 Tradução feita pela autora	60
	7.4 Textos do corpus em português utilizado para a análise das traduções	100

Introdução

A COVID-19 é uma doença que já tirou a vida de muitas pessoas, obrigou os governos a tomar medidas extremas, afetou a economia mundial, as relações interpessoais e impulsionou a produção de vacinas mais rápida da história. Com todos esses pontos levados em consideração, e o cenário atual, é possível especular que esse assunto será parte do cotidiano por muito tempo. Gavriatopoulou (2021) diz que:

O novo coronavírus (COVID-19) teve origem em Wuhan, na China e ocasionou uma pandemia mundial. A COVID-19 é uma doença infecciosa causada pelo SARS-CoV-2 caracterizada como uma pneumonia atípica. De seu surgimento até o dia 1º de julho de 2020, mais de dez milhões de pessoas haviam sido infectadas no mundo todo. As manifestações mais comuns incluem febre, dor de garganta, fadiga, tosse e dispnéia. Apesar da maioria dos pacientes com COVID-19 apresentarem sintomas moderados, entre 5 e 10% apresentam a forma grave da doença e até correm risco de morte e a sua taxa de mortalidade é aproximadamente 2%. Atualmente, medidas de suporte como ventilação, oxigenação e administração de líquidos são o padrão no tratamento da doença.

De acordo com o Center for Systems Science and Engineering (CSSE) da Johns Hopkins University (JHU), até o dia 06 de fevereiro de 2022, ocorreram 5.735.389 mortes em todo o mundo, sendo 632.095 no Brasil.

Com 10.047.230.935 doses das vacinas aplicadas no mundo, espera-se que a pandemia esteja chegando ao fim. Contudo, analisando os números, nota-se que o problema está longe de acabar. Antes de a vacinação contra a COVID-19 começar no Brasil, o dia que registrou mais mortes no país devido à doença foi 04 de junho de 2020, com 1.510 mortes; já após o início da vacinação, no dia 17 de janeiro de 2021, os números de morte começaram a aumentar drasticamente, e 4.148 mortes foram registradas no dia 8 de abril de 2021; após esse pico em mortes, os números começaram a cair de maneira relativamente estável até que nenhuma morte foi notificada por dois dias (05 e 06 de janeiro de 2022) mas voltaram a crescer até que no dia 03 de fevereiro foram registradas 1.000 mortes.



Imagem: Tabela elaborada pela autora com base no JHU CSSE Covid-19 Data

Um ponto relevante que surgiu durante a elaboração desse trabalho é a confiabilidade das informações disponíveis; enquanto o Center for Systems Science da Johns Hopkins University aponta os números citados acima, é possível encontrar manchetes que dizem que o número de mortos no Brasil chegou a 1.074 no dia 04 de fevereiro de 2022 (dados reunidos pelo consórcio de veículos de imprensa), número esse que contrasta com as 964 mortes apontadas pelo CSSE da JHU no mesmo dia.

Os impactos da doença vão muito além da saúde e permeiam a economia, a psicologia, a política e até mesmo o direito. É muito importante que estudos e pesquisas continuem sendo feitos para que seja possível acabar com as mortes causadas pela doença. Por mais que as vacinas venham mostrando efeitos contra a forma grave da doença, ainda existem pessoas morrendo. Com todos esses pontos sendo levados em consideração, os textos selecionados para a elaboração desse trabalho são de dois gêneros diferentes (técnico-científico e jornalístico) e tratam das vacinas desenvolvidas contra a COVID-19 durante a pandemia.

O primeiro texto utilizado na elaboração desse trabalho foi selecionado a partir do banco de dados PubMed.gov utilizando o termo COVID na barra de pesquisa com os seguintes filtros:

- *result by year: 2021-2022*
- *publication date: 1 year*

Após refinar a busca, foram encontrados 126.849 resultados e o texto *Analysis of COVID-19 Vaccine Type and Adverse Effects Following Vaccination* foi selecionado.

Os textos *COVID-19 vaccines and decreased transmission of SARS-CoV-2* e *How to redesign COVID vaccines so they protect against variants* foram encontrados utilizando a mesma base de dados e filtros de pesquisa, porém com o termo *COVID vaccine* na barra de pesquisa.

Uma das dificuldades esperada no início da elaboração desse projeto era o acesso aos artigos científicos na área de saúde, que normalmente são limitados ao público pagante de bases de dados com artigos indexados, sendo normalmente possível o acesso apenas ao resumo das publicações. Porém, foi possível observar um fato interessante: quando o assunto é COVID-19, a maioria dos artigos está disponível gratuitamente nessas mesmas bases de dados. Dada a urgência do assunto, um grande volume dos artigos disponíveis é publicado com pré aprovação, ou seja, eles não passaram por todas as etapas de avaliação e são publicados, podendo ser removidos futuramente após a conclusão das etapas para a aprovação. Nesse caso, a tecnologia é aliada do mundo, tornando a informação acessível a todos que procurarem.

Sabemos que a tecnologia torna a realização de tarefas mais fácil, rápida e dinâmica e atualmente todas as áreas de conhecimento têm que lidar com os rápidos avanços tecnológicos. Na tradução isso não é diferente, conta-se com diversos recursos, gratuitos ou não, para a tradução rápida de textos. Esse trabalho tem como objetivo testar a capacidade de tradução do Google Tradutor dos textos com a mesma temática (vacinas contra a COVID-19) e comparar a qualidade do resultado com a tradução feita pela elaboradora desse trabalho.

Revisão teórica

Alguns conceitos de tradução podem ser analisados no que cerne a tradução de um texto técnico ou científico. A princípio, o conceito de adaptação parece se encaixar de maneira apropriada a esse tipo de texto. A definição do verbete sobre adaptação da Routledge Encyclopedia of Translation Studies propõe dois tipos de adaptação: a local (*local adaptation*) e a global (*global adaptation*). Cintrão e Zavaglia (2007) as definem assim:

A **adaptação local** é aquela restrita a partes isoladas de um texto, que não abrange o produto tradutório em seu conjunto. A Encyclopedia aponta duas motivações importantes para recorrer a esse tipo de adaptação: (1) a falta de equivalentes lexicais na língua-meta (muitas vezes no caso do uso de metalinguagem) ou (2) um contexto referido no original que não existe na cultura-meta. Esse tipo de adaptação é uma técnica localizada, motivada por fatores internos ao texto-fonte, que o tradutor pode aplicar a uma unidade de tradução que envolve desencontros e assimetrias entre língua e cultura-fonte vs. língua e cultura-meta. Tipicamente, esse tipo de adaptação caracteriza-se como o que a Encyclopedia chama de “equivalência situacional” (*situational equivalence*), definido como a substituição de um segmento alusivo a um contexto estranho por outro que remeta a um contexto mais familiar ao público-meta.

A **adaptação global**, por sua vez, envolve uma reformulação abrangente, que se aplica ao texto como um todo, e é determinada por fatores externos ao texto-fonte. Um exemplo seria a decisão de traduzir levando a cabo uma mudança de

gênero textual (como um romance adaptado para o teatro) ou de público-alvo (como um texto literário dirigido a adultos adaptado para o público infantil). Na adaptação global, a intervenção do tradutor sobre os sentidos e a organização textual é sistemática e implica mudanças mais profundas no texto em seu conjunto. Um dos procedimentos nesse tipo de adaptação seria também o da “equivalência situacional”, como definida acima; nesse caso, porém, ela é aplicada a todo um sistema de unidades do texto-fonte, o que afeta globalmente o produto final, como seria, por exemplo, a decisão de ambientar o texto traduzido num contexto familiar ao público-meta, modificando todo o cenário sócio-cultural do texto-fonte. Mas a adaptação global pode valer-se ainda de outros procedimentos, como omitir toda uma parte do texto-fonte, reduzi-lo ou sintetizá-lo consideravelmente, ou ainda reformulá-lo profundamente, de modo a manter com ele apenas vínculos no âmbito de seu núcleo semântico essencial, de estrutura de ideias ou de função.

Apesar de que ambos os gêneros textuais selecionados para a elaboração desse trabalho tenham a possibilidade de conter elementos culturais, como por exemplo um artigo científico sobre condições climáticas específicas de uma região ou um artigo jornalístico que trate sobre a corrupção em algum país, os textos técnicos e científicos têm caráter descritivo e os textos selecionados tratam de um assunto específico que vem afetando o mundo de maneira semelhante em sua totalidade; fronteiras culturais que geram necessidade de adaptações no texto para que o público-alvo seja contemplado estão presentes nos textos selecionados. Um exemplo dessas fronteiras culturais é o uso da primeira pessoa do singular em textos científicos escritos em inglês enquanto essa não é uma tendência nos artigos escritos em português e isso é objeto da adaptação na hora da tradução.

Contudo, ainda que os textos técnicos e científicos contenham terminologia técnica e estruturação textual estabelecidas em ambas as línguas envolvidas nesse trabalho (inglês e português) de formas diferentes, a adaptação local acontece, uma vez que existem diferenças na terminologia e estrutura textual entre as línguas - como por exemplo a forma de escrever um número (em inglês: 10.6% of people; em português: 10,6% das pessoas). Também é possível identificar uma tendência ao uso da primeira pessoa na elaboração de artigos científicos de língua inglesa, enquanto os artigos científicos elaborados em português não tendem a usar a primeira pessoa, com exceção da discussão.

Por seu caráter informativo, os textos jornalísticos abrem a possibilidade para que adaptações sejam um artifício de tradução como, por exemplo, a adição de informações por meio de expansão, que é “tornar explícita uma informação implícita no original, seja por meio de acréscimo no corpo do texto, seja por notas de rodapé ou glossário” (*Baker, 2005 apud CINTRÃO; ZAVAGLIA, 2007*). O tópico do texto selecionado (vacinas da COVID-19), por sua importância e caráter técnico, não permitiriam que o tradutor utilizasse adaptações, porém,

numa análise mais aprofundada, é notável que a adaptação acabe acontecendo – sem prejudicar o sentido do texto – por causa dessas diferenças linguísticas entre uma língua e outra.

Por sua vez, a terminologia não só se aplica na produção dos textos originais desse trabalho como também em sua tradução. A grande maioria dos termos técnicos possui uma tradução mais usual, contendo um equivalente que é usado na língua de chegada.

Sobre a Terminologia, Benveniste (1989: 252 apud KRIEGER, 2000) diz:

A constituição de uma terminologia própria marca, em toda ciência, o advento ou o desenvolvimento de uma conceitualização nova, assinalando, assim, um momento decisivo de sua história. Poder-se-ia mesmo dizer que a história particular de uma ciência se resume na de seus termos específicos. Uma ciência só começa a existir ou consegue se impor na medida em que faz existir e em que impõe seus conceitos, através de sua denominação. Ela não tem outro meio de estabelecer sua legitimidade senão por especificar seu objeto denominando-o, podendo este constituir uma ordem de fenômenos, um domínio novo ou um modo novo de relação entre certos dados. O aparelhamento mental consiste, em primeiro lugar, de um inventário de termos que arrolam, configuram ou analisam a realidade. Denominar, isto é, criar um conceito, é, ao mesmo tempo, a primeira e última operação de uma ciência.

Contudo, é possível notar o uso de terminologia especializada no discurso do dia a dia da população brasileira. Inclusive, é possível notar que o vocabulário da população brasileira passou por uma grande expansão devido à pandemia. Atualmente usamos corriqueiramente termos como PCR, máscara de proteção facial, assintomático e quarentena. Isso demonstra o que Krieger (2000: 214) ilustra quando escreve sobre a Teoria Geral da Terminologia:

Em síntese, os limites de alcance da TGT expressam o apagamento dos aspectos comunicativos e pragmáticos, inerentes ao léxico das linguagens especializadas. Caracteriza-se, desse modo, um forte reducionismo diante do funcionamento da linguagem (...)

A utilização de termos técnicos no cotidiano de falantes de português não especializados ser comum não necessariamente aponta o uso definidamente técnico desses. Como pode ser visto na tabela abaixo, os termos utilizados coloquialmente têm definições diferentes das definições dos termos técnicos.

Termo técnico	Definição	Definição (cotidiano)
----------------------	------------------	------------------------------

Pulso	Pulsção intermitente de uma artéria superficial resultante da passagem da onda sanguínea	Ponto em que o antebraço se articula com a mão; determinação, coragem
Luxação	Fratura por descongruência articular	Dor muscular
Falir	Suspender os pagamentos aos credores por impossibilidade de satisfazê-los; ter declarada judicialmente a falência; quebrar	Não ter dinheiro no momento
Nervo	Órgão em forma de cordão, condutor e transmissor de impulsos nervosos, constituído por feixes de fibras envolvidas por tecido conjuntivo	Parte terminal de um músculo pela qual este se insere em um osso, tendão; ligamento; parte fibrosa de um pedaço de carne; irritação
Íngua	Ingurgitamento dos gânglios linfáticos	Pessoa inconveniente; calombo

Ainda que essas palavras sejam usadas no dia a dia e em contextos técnicos e científicos, não é possível apontar com toda convicção em qual dos dois elas surgiram primeiro, o que reforça a ideia de que “na origem das reflexões sobre o nome e a denominação, base da terminologia, encontra-se toda a reflexão sobre a linguagem e o sentido.” (REY, A., 1979: 3 apud KRIEGER, 2000)

O oposto também ocorre com a linguagem técnica no cotidiano dos utilizadores desta. É comum que os profissionais inseridos em uma dada área utilizem de termos informais para denominar certo conceito dentro do contexto de sua convivência profissional. Na tabela abaixo é possível observar alguns desses casos.

Termo Técnico	Termo utilizado por profissionais	Definição
Microtubo	Eppendorf (marca)	Tubos descartáveis feitos de polipropileno para preparar, misturar, centrifugar, transportar e armazenar amostras e reagentes sólidos e líquidos
Congestão necrosante hepática	Fígado de noz moscada	É decorrente de obstrução das veias hepáticas ou da veia

		cava inferior. O fígado apresenta-se aumentado e a hipóxia pode causar necrose.
--	--	---

Maria Teresa Cabré (1998: 2 apud KRIEGER, 2000) diz que a teoria wüsteriana “estabelece um objeto de análise e umas funções de trabalho muito restritivas(...)”. Na tradução de textos científicos, em especial na área de saúde, é importante que esses conceitos denominados por termos técnicos sejam levados à língua meta sem que haja espaço para ambiguidades, a fim de eliminar qualquer risco à integridade física e mental de um paciente. Assim observa Sager (1993, p.139 apud KRIEGER, 2000):

O procedimento de designação adotado pelas ciências taxionômicas se baseia na criação de linguagens artificiais que exploram a natureza sistemática e o potencial classificador da linguagem. Constroem um sistema denominativo através das nomenclaturas e que têm motivação na busca da expressão do conhecimento, de forma a fugir da ambiguidade da língua comum.

Por mais o que o estatismo de termos técnicos pareça importante para a tradução, uma vez que se pressupõe que um conceito consolidado em uma área tem seu equivalente, também consolidado, em outras línguas, esse é um dos pontos da TGT que Cabré et al. (1998, p. 36-37 apud KRIEGER, 2000) critica. Esses pontos são definidos assim:

- a.** Logicismo – o método de análise lógica da realidade é a forma “científica” de descrever o mundo. Esse aspecto se mostra, por exemplo, na descrição dos tipos de relações entre os conceitos, que aparecem dominadas por um modelo de organização do conhecimento de caráter hierárquico e binário. Os tipos de relações que fogem a esse modelo são somente apontados e não são suficientemente descritos.
- b.** Universalismo – o método de análise do conhecimento especializado tem pretensões universais, explicitados, por exemplo, nas normas sobre os princípios e métodos internacionais aprovadas pela ISO. Assim, a mesma análise do conhecimento especializado acaba aplicando-se, da mesma forma, a contextos geográficos e a realidades socioeconômicas, culturais e linguísticas completamente distintos.
- c.** Estatismo – ainda que a TGT reconheça o fato de que os conceitos evoluem, seu modelo de representação do conhecimento tem um caráter marcadamente estático, fruto do seu propósito de adotar uma perspectiva de estudo estritamente sincrônica, não sendo capaz de integrar em sua análise da realidade nenhum elemento que de conta do caráter dinâmico, evolutivo do conhecimento especializado, bem como de suas denominações.

d. Reduccionismo – o âmbito original de aplicação da TGT era a técnica em geral, e a mecânica e a engenharia em particular. Ao tentar estender esse modelo de representação da realidade a outras disciplinas (como as ciências aplicadas, sociais e humanas), ou mesmo a outros domínios especializados por critérios pragmáticos (como as profissões, por exemplo), a TGT encontra uma redução considerável da capacidade de descrição do modelo, que não consegue dar conta de realidades tão distintas.

e. Idealismo – como consequência dos itens mencionados a cima, a terminologia proposta pela TGT parece querer refletir um mundo idealizado, em que os conceitos são entes preexistentes às línguas, criados por consenso em um laboratório e que etiquetam, por meio dos termos, realidades com valor supralinguístico e supracultural.

Assim, com o avanço dos estudos da Terminologia, a TGT abre espaço para novas teorias da Terminologia, e Cabré et al. 1998 propõem que, “em um plano teórico, um novo paradigma terminológico possa integrar, entre outros, os seguintes elementos”:

- A poliedricidade do termo, já que a unidade terminológica oferece uma tripla perspectiva de estudo — social, linguística e cognitiva—; essas três perspectivas são complementares
- O pertencimento dos termos à um sistema linguístico; os termos não são unidades de um sistema artificial e autossuficiente como as nomenclaturas técnico-científicas; as regras gerais que regem o funcionamento do léxico são as mesmas que regem os termos. Nesse sentido, os termos e as palavras se sobrepõem.
- A variação como fenômeno natural, inerente à linguagem. Nesse sentido, a variação deve ser considerada e deve estar adequadamente descrita na terminologia, e não eliminada nem reduzida a fim de privilegiar uma comunicação especializada precisa e inequívoca, sem ambiguidades.
- A especialização dos conceitos por critérios temáticos ou pragmáticos, sem entender que eles têm um sistema ou um funcionamento diferenciado em relação aos significados da língua geral (que, obviamente, também pode apresentar especialização em diferentes graus).
- A formação sociocultural e linguística de uma comunidade como um fator que influencia os conceitos, bem como os canais de comunicação por onde circulam e se espalham.

Quanto à aplicação da Teoria Comunicativa da Terminologia (TCT), Gladis Maria de Barcellos Almeida (2003), em seu texto “O percurso da terminologia: de atividade prática à consolidação de uma disciplina autônoma”, faz uma reflexão importante sobre o falante e a sua linguagem, dizendo ser impossível ter o controle sobre eles e que “somente flexibilizando a teoria e a prática terminológicas poderemos dar conta de escrever a realidade das terminologias especializadas tais como elas se apresentam...”

Outro ponto importante explorado pela autora é que todas as etapas do trabalho terminológico “devem ser desenvolvidas com o assessoramento de especialistas da área-objeto, uma vez que o terminólogo, ao iniciar um projeto com fins terminográficos, não tem o necessário domínio e conhecimento da área escolhida para o trabalho” (Almeida, 2003, p. 218). Essa é uma perspectiva interessante de avaliar uma vez que por muitos anos, e talvez até os dias de hoje, grande parte dos “profissionais” da tradução eram pessoas com formação na área do texto a ser traduzido e com conhecimento de alguma(s) língua(s) estrangeira(s). Sendo assim, esse profissional teria o conhecimento técnico da sua área de formação, mas não os conhecimentos técnicos de tradução, ao contrário do que é um tradutor de formação, que tem o conhecimento técnico da tradução, mas não da área; o que leva ao questionamento: é melhor ter um texto tecnicamente preciso, em que os termos técnicos estão sendo usados corretamente ou um texto em que os termos técnicos são utilizados e é coeso e coerente, uma vez que um tradutor sabe que tipo de técnica de tradução aplicar para cada tipo de texto e ainda faz um grande trabalho de pesquisa para utilizar os termos corretos e de forma correta.

Logicamente, os avanços tecnológicos facilitaram, e continuam a facilitar, o acesso a glossários, dicionários, tradutores automáticos e uma gama enorme de outras fontes de informação específicas de todas as áreas de conhecimento, o que ajuda muito um tradutor não-especialista em uma área a ter um resultado satisfatoriamente preciso do seu trabalho, sem que haja perdas de sentido dos termos e jargões técnico-científicos utilizados no texto-fonte.

Metodologia

Tomando a temática da vacina contra a COVID-19 para elaboração desse trabalho, foram selecionados os seguintes textos: *Analysis of COVID-19 Vaccine Type and Adverse Effects Following Vaccination*, *How to redesign COVID vaccines so they protect against variants* e *COVID-19 vaccines and decreased transmission of SARS-CoV-2*. (Anexo 1)

Os três textos foram selecionados a partir da base de dados PubMed Medline, utilizando o termo “COVID” na barra de pesquisa para o primeiro e “COVID vaccine” para os outros dois. Os filtros “*result by year*” e “*publication date*” foram configurados para “2021-2022” e “1 year” respectivamente para que os textos englobassem informações mais atualizadas quanto possível.

Após a seleção, os textos passaram por um processo de “limpeza” que manteve apenas as partes “traduzíveis” dos textos, assim excluindo os nomes dos autores e instituições. As informações contidas nas figuras, como tabelas e diagramas, foram mantidas, quando aplicável, por sua relevância para o produto final e objetivo das traduções (utilização em futuras pesquisas e consultas). Os textos foram passados manualmente para um único documento Word e totalizaram 54.678 caracteres distribuídos em 38 páginas (fonte Arial, tamanho 12, espaçamento entre linhas 1,5 e texto justificado).

Foi feita então a tradução utilizando o Google tradutor (Anexo 2), alimentando a ferramenta com um parágrafo por vez e copiando o resultado em um segundo documento Word.

Segundo Liliane Simões dos Santos (2014), o “Google Tradutor busca padrões em seu corpus para determinar qual a melhor tradução para aquela inferência – tradução adequada – processo conhecido como tradução automática por análise estatística.”

A tradução da autora (Anexo 3) foi feita de forma autônoma, sem uso de qualquer ferramenta virtual de auxílio a tradução (SmartCat; Wordfast). Utilizou-se o *Cambridge Dictionary* (disponível para acesso em: <https://dictionary.cambridge.org/pt/dicionario/>); a ferramenta de pesquisa Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) (disponível para acesso em: <https://decs.bvsalud.org/>) e um tesouro online (acesso disponível em: <https://www.thesaurus.com/>).

Os textos escolhidos para tradução pela autora foram traduzidos com diferentes objetivos finais. O texto *Analysis of COVID-19 Vaccine Type and Adverse Effects Following Vaccination* foi traduzido como se fosse para publicação em uma revista científica, ou seja, toda informação foi passada para o português (menos a referência bibliográfica), até as informações sobre a elaboração do artigo. O texto *How to redesign COVID vaccines so they protect against variants* foi traduzido como se fosse ser publicado em uma página de notícias, então mantiveram-se as imagens presentes no texto. O texto *COVID-19 vaccines and decreased transmission of SARS-CoV-2* foi traduzido apenas como material de consulta, assim, foi traduzido apenas o corpo do texto, não traduzindo as informações sobre a elaboração do artigo.

O presente trabalho propõe comparar dois métodos diferentes de tradução, sendo uma elaborada pelo Google Tradutor e a outra pela autora para analisar a qualidade da tradução automática da ferramenta em contraste com a tradução elaborada por uma pessoa na fase final de sua graduação em Tradução.

A análise dos resultados foi feita por mim, analisando a qualidade da tradução feita pela ferramenta Google Tradutor, comparando-a com a tradução elaborada por mim utilizando os seguintes critérios avaliativos:

- Vocabulário (em especial a utilização ou não de vocabulário técnico)
- Construção gramatical (tradução palavra por palavra)
- Sentido (há ou não perda de sentido)

Para analisar as escolhas tradutórias dos termos técnicos tanto da autora quanto do Google Tradutor, elaborou-se um corpus contendo 10 textos relacionados à vacina e efeitos adversos da vacina em português (lista de textos do corpus no Anexo 4). O corpus foi baixado em formato de PDF e depois convertido para .txt utilizando a ferramenta AntFileConverter (disponível para download em: <https://www.laurenceanthony.net/software/antconcl/>)

A ferramenta utilizada para a análise do corpus foi o AntConc (disponível para *download* em: <https://www.laurenceanthony.net/software/antconc/>).

Comparação das traduções

Análise das características físicas dos textos

Primeiramente iremos analisar as diferenças das características estruturais entre os textos, considerando o original, a tradução do Google e a tradução da autora.

Texto *Analysis of COVID-19 Vaccine Type and Adverse Effects Following Vaccination*

Característica	Original	Google	Autora (formatado para publicação)
Número de páginas	27 (informações das tabelas e figuras em texto corrido)	26 (informações das tabelas e figuras em texto corrido)	29 (tabelas e imagens inseridas com as informações traduzidas)
Número de caracteres (com espaço)	35.754	37.296	34.172
Imagens/tabelas	0 (as informações foram extraídas em formato de texto)	0 (informações em formato de texto)	3 tabelas 2 figuras
Palavras	5.297	5.671	5.195
Parágrafos	405	368	537

Texto *How to redesign COVID vaccines so they protect against variants*

Característica	Original	Google	Autora
Número de páginas	7	6	7
Número de caracteres (com espaço)	11.519	12.338	12.376
Imagens/tabelas	0 (as informações foram extraídas em forma de texto)	0	2

Palavras	1.796	1.876	1.890
-----------------	-------	-------	-------

Texto *COVID-19 vaccines and decreased transmission of SARS-CoV-2*

Característica	Original	Google	Autora
Número de páginas	4	4	4
Número de caracteres (com espaço)	7.329	7.471	7.234
Imagens/tabelas	0	0	0
Palavras	1.087	1.137	1.115

Total:

Característica	Original	Google	Autora
Número de páginas	38	36	40
Número de caracteres (com espaço)	54.602	57.105	53.782
Imagens/tabelas	0	0	3 tabelas 4 imagens
Palavras	8.180	8.684	8.200

Análise da aplicação de termos técnicos dos textos

Agora analisaremos as escolhas de tradução dos termos técnicos do Google e da autora, levando em conta o corpus em português elaborado para essa análise.

Tanto o Google Tradutor quanto a autora optaram por traduzir “*adverse effects*” como “efeitos adversos”. A análise do corpus demonstrou a incidência de “efeitos adversos” 38 vezes; “efeitos colaterais” 24 vezes; e “reações adversas” 40 vezes. Considerando que o número de vezes que “efeitos adversos” e “reações adversas” aparecem é virtualmente o mesmo, pode-se dizer que ambos Google Tradutor e autora fizeram a escolha correta para a tradução do termo. Tanto o Google quanto a autora mantiveram essa escolha por todo o texto, não alternando com outras traduções.

Na parte de “Resultados” o Google Tradutor não fez a tradução de “*odds ratio*”, e manteve as siglas de estatísticas como no texto original: OR (*odds ratio*); CI (*confidence interval*). A autora fez a tradução de “*odds ratio*” para “razão de chances (RC)” e de “CI” para “IC (intervalo de confiança)”,

Para a tradução de “*randomized clinical trials*” a escolha para os dois textos comparados foi “ensaios clínicos randomizados”. O corpus mostrou 23 ocorrências de “ensaios clínicos” contra apenas 3 de “estudos clínicos”. De acordo com o Descritores em Ciências da Saúde (DeCS/MeSH), existem muitos termos alternativos para a tradução desse termo técnico, sendo alguns deles:

ensaios (ou estudos) clínicos aleatórios, ensaios (ou estudos) clínicos aleatorizados, ensaios (ou estudos) clínicos randomizados.

O Google Tradutor deu uma tradução literal do termo “baseline” – linha de base; a autora optou por “dados iniciais”. No corpus produzido para essa análise nenhuma das opções ocorreu; no DeCS/MeSH a pesquisa por termo também não obteve resultados. No entanto, com o uso da plataforma online ProZ, foi possível encontrar ocorrências de ambos no contexto médico.

Quanto à tradução do termo “survey”, o Google usou “pesquisa” e a autora “questionário”. O corpus não apontou nenhum uso de “pesquisa” no sentido de instrumento de coleta de informação, utilizado numa sondagem ou inquérito, mas sim como sinônimo de estudo no sentido de investigação científica sobre determinado assunto. Já “questionário” aparece 6 vezes na análise do corpus.

Enquanto o Google Tradutor traduziu “*polymerase chain reaction*” como “reação em cadeia da polimerase”, que aparece apenas uma vez no corpus seguido de parênteses com PCR, a autora utilizou “PCR”, que apareceu 8 vezes. Como o objetivo da tradução é a publicação em revistas científicas e o público alvo é especializado, optou-se por utilizar o termo abreviado.

Como apareceram pela primeira vez no corpo do texto em “Análise Estatística”, e por serem termos de Estatística e não necessariamente termos médicos, “SD” e “IQR” foram colocados no texto como “desvio padra (DP)” e amplitude interquartil (IQR). O Google usou “DP” e “IQR” sem definir o que essas siglas significam.

O Google traduziu “*coronary heart disease*” como “doença coronariana”. Nenhuma ocorrência do termo foi encontrada no corpus nem no DeCS/MeSH. A autora traduziu o mesmo termo como “doença das coronárias”, que não apareceu no corpus, mas teve resultado no DeCS/MeSH.

O termo “*inhaled corticosteroids*” foi traduzido pelo Google como “corticosteróides inalados” e pela autora como “corticosteroides inalatórios”. Essas opções não apareceram na análise do corpus, contudo, numa rápida pesquisa no próprio Google, apareceram 48.800 resultados para “corticosteróides inalados” e 59.100 resultados para “corticosteroides inalatórios”. A pesquisa no Google também apontou a possibilidade de traduzir o termo como “corticosteroides intranasais”, que deu 79.800 resultados.

A autora optou por traduzir “*Highest educational level*” como “escolaridade”, já o Google Tradutor fez a tradução literal do termo e usou “nível educacional mais alto”. Enquanto a busca pelo termo “escolaridade” dá a definição como “termo utilizado para se referir ao tempo de permanência dos alunos no período escolar”, a pesquisa por “nível educacional” dá resultados para “nível de escolaridade”.

Outros termos que tiveram traduções diferentes pela autora e pelo Google Tradutor foram “*chills*” e “*joint pain*”. O primeiro termo foi traduzido pelo Google como “arrepios” enquanto que a autora optou por traduzir por “calafrios”. Ao fazer

a análise do corpus, obteve-se apenas 1 ocorrência de “arrepios”, enquanto “calafrios” apareceu 8 vezes. Enquanto o segundo termo foi traduzido como “dor nas articulações” pelo Google e “dor articular” pela autora. No corpus não há ocorrência de “dor articular” e apenas 1 de “dor nas articulações”. Contudo, quando o termo em inglês foi buscado no DeCS/MeSH, o resultado apontou “artralgia” como o descritor em português e apenas “dor articular” como termo alternativo.

Já no segundo texto - *How to redesign COVID vaccines so they protect against variants* – o termo “*virus-inactivating*” foi traduzido pelo Google Tradutor como “inativadores de vírus” e pela autora como “inibidores de vírus”. A análise do corpus não apontou ocorrências das opções, contudo, no DeCS/MeSH as duas opções aparecem.

Quando trata do índice de funcionamento da vacina da Novavax, o texto original traz o termo “*effective*”. O Google Tradutor usou “eficaz”, enquanto a autora usou “efetiva”. Apesar de ambas opções serem válidas, o termo “efetivo” é definido como “algo que tem a habilidade de ser eficiente e eficaz ao mesmo tempo”.

Para o termo “*virus’s spike protein*”, o Google Tradutor usou “proteína spike do vírus” e a autora “glicoproteína de pico do vírus”. Ambos os termos são facilmente encontrados na literatura, assim como uma terceira opção: glicoproteína da espícula. No corpus o termo utilizado pelo Google aparece 13 vezes e o termo utilizado pela autora nenhuma vez, mas aparece no DeCS/MeSH; nesse mesmo parágrafo aparece a frase “*Variants including 501Y.V2 carry spike mutations that alter regions targeted by neutralizing antibodies*” em que “spike” foi traduzido como “pico” pelo Google Tradutor e pela autora.

Ainda no segundo texto, o termo “*multivalent vaccine*” foi traduzido por “vacina multivalente” pelo Google. Quando o termo é pesquisado na plataforma DeCS/MeSH, o descritor em português encontrado é “vacina combinada”, que foi a opção da autora.

Análise da construção gramatical do texto traduzido pelo Google

Enquanto uma pessoa capacitada raramente produza uma tradução palavra por palavra, o tradutor Google ainda devolve o texto traduzido com alguns vestígios desse problema que pode gerar um texto incoerente ou ambíguo e a tradução de nomes de instituições, marcas ou endereços.

Além da tradução palavra por palavra, os textos traduzidos pelo Google não seguiram as regras do novo acordo ortográfico, o que não deve acontecer com o texto de um tradutor (pessoa); há também falta de concordância gramatical.

A seguir estão alguns exemplos de trechos com algum tipo de falha traduzidos do inglês para o português pelo Google Tradutor.

- “[...] e onde receberam a vacina” para “[...] *where they received the vaccine*” – gera ambiguidade: onde receberam a vacina pode se referir tanto ao local em que receberam a vacina quanto à parte do corpo em que a vacina foi aplicada.
- “raça (asiática, negra ou afro-americana, multirracial, Branco ou outro)” para “*race (Asian, Black or African American, multiracial, White, or other)*” – a falta da análise do contexto causa falta de concordância entre as unidades: raça Branco; outro raça.
- “[...] ter recebido a vacinação COVID-19 [...]” para “[...] *reported receiving COVID-19 vaccination [...]*” – ainda que haja a reorganização dos elementos, a falta do artigo “de” demonstra a tradução palavra por palavra do Google Tradutor.
- “pessoas que se identificam como negros ou afro-americanos” para “*people who identify as Black or African American*” – novamente falta concordância entre as unidades; pessoas que se identificam como negras ou afro-americanas.
- “testes de COVID-19 auto-relatados” para “*self-reported COVID-19 test*” – de acordo com o novo acordo ortográfico, o correto seria “autorrelatados”.
- “Nível educacional mais alto” para “*Highest educational level*” – estrutura artificial na língua de chegada, a estrutura natural seria “escolaridade”.
- “Diploma universitário (incluindo associados)” para “*College degree (including associate’s)*” – desconsidera totalmente a cultura de chegada, onde o diploma universitário é de licenciatura ou bacharelado; traduz palavra por palavra subentendendo que o leitor-alvo está familiarizado com o sistema educacional norte-americano.
- “Qualquer adverso efeitos” e “Local de injeção reação” para “*Any adverse effects*” e “*Injection site reaction*” – tradução palavra por palavra que resulta em construções gramaticais inexistentes na língua portuguesa.
- “Acho que está começando a parecer assim” para “*I think it’s starting to look that way*” – também causa estranhamento na língua de chegada por não ser uma construção típica da língua.
- “[...] em um comunicado. 25 de janeiro chamada com investidores” para “[...] *in a 25 January call with investors*” – o Google entregou um trecho incoerente, faltando palavras.
- Hospital Infantil da Filadélfia – tradução do nome da instituição *Children’s Hospital of Philadelphia*.
- “[...] em infectados e não vacinados sujeitos” para “*in infected and unvaccinated subjects*” – tradução palavra por palavra.

Perda de sentido nas traduções do Google

Um dos pontos mais importantes da análise de uma tradução é se a informação contida no texto fonte foi passada para o texto alvo integralmente.

Foi possível identificar a falha dessa passagem em alguns trechos da tradução feita pelo Google Tradutor:

- “A maioria dos efeitos adversos foi leve, mas estudos relataram aproximadamente 50% a 90% dos participantes experimentando alguns efeitos adversos” para “*Most adverse effects were mild, but studies reported approximately 50% to 90% of participants experiencing some adverse effects*” – enquanto o texto fonte constata que a maioria dos efeitos foi moderado, o Google os coloca como leve.
- “[...] estudos com furões e anticorpos humanos [...]” para “[...] *studies with ferret and human antibodies [...]*” – enquanto o texto fonte se refere aos anticorpos tanto dos furões como dos humanos, o Google concordou anticorpos apenas com humanos.
- “Em 19 de maio de 2021, 19.586 participantes relataram [...]” para “*As of May 19, 2021, 19 586 participants reported [...]*” – a tradução do Google coloca a data como se todos os participantes tivessem relatado no dia 19 de maio, sendo que no texto original, os dados se referem aos participantes que relataram até o dia 19 de maio.
- “[...] realizados com marcas únicas de vacinas [...]” para “[...] *conducted with single brands of vaccines [...]*” – falta de análise do contexto; marcas únicas dá a entender que são marcas singulares e não que cada estudo foi realizado com uma só marca de vacina.

Outros problemas

Apesar de alimentar os textos em sua completude na ferramenta, diversos trechos foram completa ou parcialmente cortados pelo Google tradutor.

- “*It’s not going to be as simple as [altering] an amino acid site and saying ‘okay we got it’*” foi traduzido pelo Google apenas como: Entendi’.
- “*I can’t imagine how they could do a phase III trial for a variant*” foi traduzido pelo Google como: III teste para uma variante.

Os espaços depois (ou antes) de vírgulas, parênteses, pontos e aspas não foram sempre colocados apropriadamente pelo Google Tradutor. Por exemplo:

- (1685 [13,8%]);
- JNJ-78436735 .

A ferramenta apresentou outro problema sério durante a análise da tradução produzida por ela. Por não fazer uma análise crítica do texto, a ferramenta passa alguns erros (óbvios) do texto fonte para o texto alvo, mantendo repetições de palavras ou sinônimos e frases inacabadas. Erros esses que não passariam despercebidos por uma pessoa.

- “pessoas com menor carga viral em circulação transmitem são menos contagiosas” para a fonte “*people with lower viral load in circulation transmit are less contagious*” – o autor do texto fonte cometeu um erro, mudando de frase no meio do caminho, mas não apagando a anterior totalmente. O Google não é capaz de analisar esse tipo de erro e apagou na tradução.

- “As vacinas em uso, usando diferentes métodos, mRNA, vetor viral, até o momento as evidências clínicas nos dados epidemiológicos pós-autorização apresentam excelente perfil de eficácia e segurança” para a fonte “*The vaccines in use, using different methods, mRNA, viral vector, to date the clinical evidence in the epidemiological data post-authorization show excellent efficacy and safety profile*”. – Mais uma vez há um erro no texto do autor, em que a frase não termina concordando com o seu começo; o Google não foi capaz de apagar esse erro na sua tradução.

Considerações finais

A formulação de um *corpus* para a tradução e para a análise comparativa se provou de suma importância para que as escolhas fossem justificadas por meio da frequência do uso dos termos em textos similares aos escolhidos para o desenvolvimento deste trabalho.

O Google Tradutor se mostrou uma ótima ferramenta para traduzir um texto que será utilizado apenas para consulta. No entanto, para textos cujo objetivo é a publicação, a ferramenta se mostrou mediana, uma vez que seria necessário que todo o texto fosse revisado e (muito) alterado para satisfazer a formatação necessária para uma publicação, seja do artigo jornalístico ou do artigo científico.

Suas maiores deficiências são: o não-analisar do contexto, o que causou muitos dos erros cometidos na tradução e a impossibilidade da tradução das informações de uma imagem que saia no formato da imagem. Também foi possível perceber que o Google Tradutor não segue uma técnica tradutória consistente ao longo dos textos e não utiliza conceitos importantes para a tradução como os conceitos de adaptação local e global.

A ferramenta não é um concorrente direto dos tradutores, mas sim um aliado. Por enquanto é possível dizer com confiança que a ferramenta de tradução automática do Google ainda não é capaz de substituir o ser humano tradutor.

Referências Bibliográficas

- 1- ALMEIDA, G. M. de B. O percurso da Terminologia: de atividade prática à Consolidação de uma disciplina autônoma. In Tradterm, [S. l.], v. 9, p. 211-222, 2003.
- 2- CABRÉ, M.T.; FREIXA, J.; LORENTE, M.; TEBÉ, C. La Terminología hoy: replanteamiento o diversificación. Organon, 1998.
- 3- CINTRÃO, H. P.; ZAVAGLIA, A. Domínios culturais e função poética como condicionantes da adaptação dentro da tradução: reflexões sobre o conceito de "adaptação". In: XI ENCONTRO REGIONAL DA ABRALIC 2007, 2007, São Paulo. Anais do **XI Encontro Regional da ABRALIC 2007**, 2007. p. 1-11.
- 4- DOS SANTOS, L. Análise dos softwares Gistsummarizer e Google Tradutor: ferramentas de suporte à sumarização de textos científicos e à tradução automática. Universidade de Brasília, 2014.
- 5- GAVRIATOPOULOU, M.; NTANASIS-STATHOPOULOS, I.; KOROMPOKI, E. et al. Emerging treatment strategies for COVID-19 infection. Clin Exp Med, p. 167-179, 2021.
- 6- KRIEGER, Maria da Graça. Terminologia Revisitada. In **DELTA**, São Paulo, v. 16, n. 2, p. 209-228, 2000.

Anexo 1

Textos traduzidos

- Analysis of COVID-19 Vaccine Type and Adverse Effects Following Vaccination. Disponível para acesso em: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2787361>
- How to redesign COVID vaccines so they protect against variants. Disponível para acesso em: <https://www.nature.com/articles/d41586-021-00241-6>
- COVID-19 vaccines and decreased transmission of SARS-CoV-2. Disponível para acesso em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8287551/>

Anexo 2

Tradução do Google

Análise do tipo de vacina COVID-19 e efeitos adversos após a vacinação

Resumo

IMPORTÂNCIA Pouco se sabe sobre os fatores associados aos efeitos adversos da vacina COVID-19 em uma população do mundo real.

OBJETIVO Avaliar os fatores potencialmente associados aos efeitos adversos relatados pelos participantes após a vacinação contra COVID-19.

PROJETO, LOCAL E PARTICIPANTES O COVID-19 Citizen Science Study, um estudo de coorte online, inclui adultos com 18 anos ou mais com smartphone ou acesso à internet. Os participantes completam pesquisas diárias, semanais e mensais sobre saúde e eventos relacionados ao COVID-19. Esta análise inclui participantes que deram consentimento entre 26 de março de 2020 e 19 de maio de 2021 e receberam pelo menos 1 dose de vacina COVID-19.

EXPOSIÇÕES Vacinação COVID-19 relatada pelo participante.

PRINCIPAIS RESULTADOS E MEDIDAS Efeitos adversos relatados pelos participantes e gravidade dos efeitos adversos. Os fatores candidatos em modelos de regressão logística multivariável incluíram idade, sexo, raça, etnia, status social subjetivo, infecção prévia por COVID-19, condições médicas, uso de substâncias, dose da vacina e marca da vacina.

RESULTADOS Os 19.586 participantes tinham idade mediana (IQR) de 54 (38-66) anos, e 13.420 (68,8%) eram mulheres. Reação alérgica ou anafilaxia foi relatada em 26 de 8.680 participantes (0,3%) após 1 dose da vacina BNT162b2 (Pfizer/BioNTech) ou mRNA-1273 (Moderna), 27 de 11.141 (0,2%) após 2 doses da vacina BNT162b2 ou vacina mRNA-1273 ou 1 dose da vacina JNJ-78436735 (Johnson & Johnson). Os fatores mais fortes associados a efeitos adversos foram a dose da vacina (2 doses de BNT162b2 ou mRNA-1273 ou 1 dose de JNJ-78436735 vs 1 dose de BNT162b2 ou mRNA-1273; odds ratio [OR], 3,10; 95% CI, 2,89- 3,34; P < 0,001), marca de vacina (mRNA-1273 vs BNT162b2, OR, 2,00; 95% CI, 1,86-2,15; P < 0,001; JNJ-78436735 vs BNT162b2: OR, 0,64; 95% CI, 0,52- 0,79; P < 0,001), idade (por 10 anos: OR, 0,74; IC 95%, 0,72-0,76; P <

0,001), sexo feminino (OR, 1,65; IC 95%, 1,53-1,78; $P < .001$), e ter tido COVID-19 antes da vacinação (OR, 2,17; IC 95%, 1,77-2,66; $P < 0,001$)

CONCLUSÕES E RELEVÂNCIA Nesta coorte do mundo real, os efeitos adversos graves da vacina COVID-19 foram raros e as comparações entre as marcas puderam ser feitas, revelando que a dose de vacinação completa, marca da vacina, idade mais jovem, sexo feminino e ter tido COVID-19 antes da vacinação foram associados a maiores chances de efeitos adversos. Grandes estudos de coorte digital podem fornecer um mecanismo para vigilância pós-comercialização independente de medicamentos e dispositivos.

Pontos chave

Pergunta Quais fatores estão associados a efeitos adversos após a vacinação contra COVID-19?

Descobertas Em um estudo de coorte on-line incluindo 19.586 adultos que receberam a vacinação contra COVID-19, os fatores mais fortemente associados a efeitos adversos foram dose completa de vacinação, marca da vacina, idade mais jovem, sexo feminino e ter tido COVID-19 antes da vacinação. Reação alérgica ou anafilaxia foi relatada em 0,3% dos participantes após a vacinação parcial e 0,2% dos participantes após a vacinação completa.

Significado Esses achados sugerem que alguns indivíduos experimentam mais efeitos adversos após a vacinação com COVID-19, mas efeitos adversos graves são raros.

Introdução

Em dezembro de 2020, as primeiras vacinas COVID-19 receberam autorização de uso emergencial nos Estados Unidos.^{1,2} Bilhões de doses de vacina foram administrados em todo o mundo.³ No entanto, alguns indivíduos têm preocupações sobre o recebimento da vacina COVID-19 relacionadas à segurança da vacina e efeitos adversos.⁴ Em ensaios clínicos randomizados de vacinas COVID-19, os efeitos adversos relatados incluíram eventos no local da injeção (por exemplo, dor, vermelhidão, inchaço) e efeitos sistêmicos (por exemplo, fadiga, dor de cabeça, dores musculares ou articulares), com raros eventos adversos graves.⁵⁻⁸ A maioria dos efeitos adversos foi leve,

mas estudos relataram aproximadamente 50% a 90% dos participantes experimentando alguns efeitos adversos.^{5,6,8} Embora os dados tenham começado a surgir sobre os efeitos adversos relatados por meio de sistemas de notificação patrocinados pelo governo,^{9- 13} há poucos dados do mundo real relatados por pacientes sobre efeitos adversos após receber a vacinação contra COVID-19 e em quem os efeitos adversos podem ser mais comuns. Os objetivos deste estudo foram descrever os efeitos adversos e identificar os fatores associados aos efeitos adversos após a vacinação com COVID-19 em participantes de um estudo de coorte online. Além disso, o estudo buscou identificar fatores associados a efeitos adversos mais graves. Esses resultados podem ajudar o público a obter uma maior compreensão da experiência real dos efeitos adversos após a vacinação contra a COVID-19

Métodos

Design, cenário e participantes

O estudo COVID-19 Citizen Science (CCS) é um estudo de coorte on-line que começou a inscrever participantes em 26 de março de 2020.¹⁴ O CCS está hospedado na Eureka Research Platform (Universidade da Califórnia, San Francisco), uma plataforma digital para estudos de pesquisa clínica, incluindo um aplicativo móvel (app) e software baseado na web. Os participantes são recrutados para o estudo por meio de convites por e-mail para participantes de outros estudos da Eureka Research Platform, comunicados de imprensa, boca a boca e recrutamento por meio de organizações parceiras. Os participantes devem ter 18 anos ou mais, registrar-se em uma conta da Eureka Research Platform, ter um smartphone iOS ou Android com um número de telefone celular (ou se inscrever no estudo baseado na Web lançado em 21 de janeiro de 2021), concordar em participar em inglês e ser capaz de fornecer consentimento para participar do estudo. Depois de fornecer o consentimento eletrônico, os participantes completam pesquisas de linha de base, diárias, semanais e mensais. Os métodos CCS foram descritos anteriormente.¹⁴⁻¹⁷ Para esta análise, incluímos dados coletados entre 26 de março de 2020 e 19 de maio de 2021. O estudo foi revisado e aprovado pelo conselho de revisão institucional da Universidade da Califórnia, San Francisco. Os resultados são relatados de

acordo com a diretriz de relatórios Fortalecimento do Relatório de Estudos Observacionais em Epidemiologia (STROBE).¹⁸

Vacinação COVID-19

Em 14 de janeiro de 2021, os participantes começaram a receber pesquisas de linha de base e mensais perguntando: “Você já recebeu uma vacina COVID-19 (SARS-CoV-2)?” As perguntas de acompanhamento imediatamente após um participante relatar ter recebido uma vacina perguntaram aos participantes quantas doses receberam, as datas das doses da vacina, a marca da vacina e onde receberam a vacina. Os participantes receberam uma pesquisa de acompanhamento mensal perguntando sobre o recebimento de doses adicionais da vacina. Pesquisas mensais foram escolhidas para limitar a carga de pesquisa dos participantes e porque os cronogramas de administração de vacinas com doses múltiplas separavam as doses por 3 a 4 semanas. A vacinação parcial foi definida como receber 1 dose de qualquer vacina diferente da JNJ-78436735 (Johnson & Johnson). A vacinação completa foi definida como receber 1 dose de JNJ-78436735 ou 2 doses de qualquer outra vacina. No momento em que esses dados foram coletados, a terceira dose ou doses de reforço ainda não foram recomendadas, portanto, os dados sobre doses adicionais não foram coletados. As análises finais incluíram apenas os participantes que relataram receber as vacinas BNT162b2 (Pfizer/BioNTech), mRNA-1273 (Moderna) ou JNJ-78436735 devido ao pequeno número de recebimento de outras vacinas neste estudo.

Resultados

Após relatar a vacinação, os participantes foram solicitados a relatar os efeitos adversos da vacina, com opções de resposta incluindo febre, calafrios, fadiga, dor de garganta, dor muscular, dor nas articulações, dor de cabeça, outras dores, vermelhidão/inchaço no local da injeção, erupção cutânea diferente no local da injeção, reação alérgica/anafilaxia, outros, e nenhum dos anteriores. Essas opções de resposta foram escolhidas porque esses efeitos adversos foram relatados em ensaios clínicos de vacinas. Os participantes poderiam fornecer respostas em texto livre à opção de outros. Seguindo a lógica de ramificação, os participantes que relataram efeitos adversos também foram questionados sobre

a duração dos efeitos adversos e a autoavaliação da gravidade do efeito adverso (muito leve, leve, moderado, grave e muito grave). Se os participantes relataram receber 2 doses da vacina na mesma pesquisa, eles não foram solicitados a relatar os efeitos adversos por dose separadamente.

Outras variáveis Na linha de base, os participantes relataram características, incluindo idade, sexo, gênero, raça (índio americano ou nativo do Alasca, asiático, negro ou afro-americano, nativo do Havaí ou das ilhas do Pacífico, branco e outros ou não sabe), etnia, código postal código, status social subjetivo Macarthur (classificado de 0 a 10, sendo 10 o mais alto),¹⁹ maior escolaridade, emprego primário, trabalhar em casa, contato regular com pessoas de 65 anos ou mais, ter recebido vacina contra influenza no último ano, condições e uso atual de tabaco e maconha. O status rural e urbano foi determinado usando o código postal de 2010 e os códigos de área de deslocamento rural-urbano do Departamento de Agricultura dos EUA.²⁰ A renda média por código postal foi determinada usando estimativas de 5 anos da American Community Survey a partir de 2019.²¹ Os participantes fornecem listas de medicamentos atuais, que são indexado para RxNorm. Os participantes relataram os resultados do teste COVID-19 e a data do teste na linha de base e em pesquisas semanais. Neste estudo, definimos o COVID-19 como um teste positivo relatado pelo participante para infecção ativa (reação em cadeia da polimerase ou teste de antígeno).

Análise estatística

Estatísticas descritivas, incluindo média, DP, mediana e IQR, são usadas para descrever as características da linha de base e as respostas ao questionário. Para características de linha de base e respostas da pesquisa, as diferenças nas características foram examinadas com um teste t ou teste de Kruskal-Wallis para variáveis contínuas e teste χ^2 para variáveis categóricas. Um modelo de regressão logística multivariável foi construído para identificar fatores associados a quaisquer efeitos adversos (vs nenhum efeito adverso). Dado que a vacinação e os efeitos adversos foram consultados mensalmente, os participantes puderam relatar 2 doses de vacina em 1 pesquisa. Quando os participantes relataram 2 doses da vacina em uma pesquisa mensal, os efeitos adversos relatados foram associados à segunda dose da vacina. Os fatores candidatos nos modelos multivariáveis (com todos os fatores inseridos no modelo simultaneamente)

incluiram idade (como variável contínua, por 10 anos), sexo atribuído no nascimento (feminino ou todos os outros), raça (asiática, negra ou afro-americana, multirracial, Branco ou outro), etnia hispânica, status social subjetivo, condições médicas (hipertensão, diabetes, infarto do miocárdio, doença coronariana, insuficiência cardíaca, acidente vascular cerebral ou ataque isquêmico transitório, fibrilação atrial, apnéia obstrutiva do sono, doença pulmonar obstrutiva crônica, asma, imunodeficiência, HIV, anemia e gravidez), vacina contra influenza no último ano, uso atual de tabaco, uso atual de maconha, COVID-19 antes da vacinação, dose da vacina e marca da vacina (BNT162b2, mRNA-1273 ou JNJ-78436735). Um modelo de regressão logística multivariável separado foi construído para identificar fatores associados a efeitos adversos graves ou muito graves (vs nenhum, efeitos adversos muito leves, leves ou moderados) usando os mesmos fatores candidatos. Realizamos uma análise exploratória dos efeitos adversos em participantes com asma com e sem uso de corticosteróides inalatórios. A significância estatística foi considerada como $P < 0,05$, e todos os testes foram bicaudais. Todas as análises foram realizadas com o SAS versão 9.4 (SAS Institute).

Resultados

Em 19 de maio de 2021, 19.586 participantes relataram ter recebido pelo menos 1 dose da vacina, com idade mediana (IQR) de 54 (38-66) anos e 13.492 (68,8%) participantes do sexo feminino (Tabela 1). Na coorte geral, 65.921 participantes se inscreveram e 46.204 (70%) permaneceram ativos no estudo (ou seja, completaram pelo menos 1 pesquisa em 2021) (eTabela 1 no Suplemento). Entre 12.215 participantes que relataram onde foram vacinados (62,3%), os locais mais comuns foram em consultório médico, clínica ou hospital (5307 [43,4%]), local de trabalho (1834 [15,0%]), departamento de saúde pública (1685 [13,8%]), farmácia (1217 [10,0%]) e feira de saúde ou outro evento público (1025 [8,4%]).

Após 1 dose de BNT162b2 ou mRNA-1273, 8.680 ou 8.682 participantes completaram a pesquisa de efeitos adversos e 5.629 de 8.682 (64,9%) relataram efeitos adversos. Após 2 doses de BNT162b2 ou mRNA-1273 ou 1 dose de JNJ-78436735, 11.140 de 11.141 participantes completaram a pesquisa de efeitos adversos e 8.947 (80,3%) relataram efeitos adversos. Os efeitos adversos da vacina mais comuns foram fadiga, dor muscular, dor de cabeça, calafrios,

vermelhidão/inchaço no local da injeção, dor nas articulações e febre (Figura 1 e Figura 2). Reação alérgica ou anafilaxia foi relatada em 26 de 8.680 participantes (0,3%) após 1 dose de BNT162b2 ou mRNA-1273 e 27 de 11.140 participantes (0,2%) após 2 doses de BNT162b2 ou mRNA-1273 ou 1 dose de JNJ-78436735 . Outros efeitos adversos registrados incluíram náusea, vômito, diarreia, tontura, confusão mental, linfonodos inchados e dor/dor no local da injeção (eFigura no Suplemento). Dois participantes relataram trombocitopenia.

Em um modelo de regressão logística multivariável examinando a associação de múltiplos fatores inseridos no modelo simultaneamente (idade, sexo, raça, etnia hispânica, status social subjetivo, condições médicas, vacina contra influenza no ano passado, uso atual de tabaco, uso atual de maconha, COVID -19 antes da vacinação, dose da vacina e marca da vacina), o fator mais fortemente associado ao resultado de quaisquer efeitos adversos (em comparação com nenhum efeito adverso) foi a dose da vacina (2 doses de BNT162b2 ou mRNA-1273 ou 1 dose de JNJ -78436735 vs 1 dose de BNT162b2 ou mRNA-1273: odds ratio [OR], 3,10; IC 95%, 2,89 a 3,34; P <0,001) (Tabela 2). Idade avançada (por 10 anos: OR, 0,74; IC 95%, 0,72-0,76; P < 0,001), recebimento da vacina JNJ-78436735 (vs BNT162b2), raça negra ou afro-americana, status social subjetivo mais alto, asma e anemia foram associados com menores chances de relatar efeitos adversos. Recebimento da vacina mRNA-1273 (vs BNT162b2), sexo feminino (OR, 1,65; IC 95%, 1,53-1,78; P < 0,001), anterior COVID-19 (OR, 2,17; IC 95%, 1,77-2,66; P < 0,001), raça asiática, gravidez no início do estudo e uso de maconha foram associados a maiores chances de relatar efeitos adversos. O uso de corticosteroides inalatórios não pareceu estar associado a menos efeitos adversos em participantes com asma (Tabela 2 do Suplemento).

Em um modelo de regressão logística multivariável para o desfecho de efeitos adversos graves ou muito graves (comparado com nenhum efeito adverso, muito leve, leve ou moderado), o fator mais forte associado a efeitos adversos graves ou muito graves foi a dose da vacina (Tabela 3) . Idade avançada, ter recebido uma vacina contra influenza no ano passado, asma, apneia obstrutiva do sono e status social subjetivo mais alto foram associados a menores chances de relatar efeitos adversos graves ou muito graves. O recebimento da vacina mRNA-1273

(vs BNT162b2), sexo feminino e COVID-19 anterior foram associados a maiores chances de relatar efeitos adversos graves ou muito graves.

Os efeitos adversos e a gravidade dos efeitos adversos variaram entre as marcas de vacina. Em comparação com os participantes que receberam a vacina BNT162b2, os participantes que receberam mRNA-1273 tiveram o dobro das chances de relatar efeitos adversos (odds ratio, 2,00; IC 95%, 1,86 a 2,15; $P < 0,001$). Os participantes que receberam JNJ-78436735 tiveram menores chances de efeitos adversos em comparação com BNT162b2 (OR, 0,64; IC 95%, 0,52-0,79; $P < 0,001$). Em comparação com os participantes que receberam a vacina BNT162b2, os participantes que receberam mRNA-1273 tiveram 1,88 vezes (IC 95%, 1,63-2,17) as chances de relatar efeitos adversos graves ou muito graves ($P < 0,001$). Não houve diferença estatisticamente significativa nas chances de efeitos adversos graves ou muito graves relatados pelos participantes que receberam a vacina JNJ-78436735 em comparação com a vacina BNT162b2 (OR, 1,03; IC 95%, 0,67-1,58; $P = 0,89$).

Discussão

Nesta coorte digital do mundo real de 19.586 pessoas que relataram ter recebido a vacinação COVID-19, efeitos adversos graves, como anafilaxia ou alergia, eram raros. Os efeitos adversos foram mais comuns após a dose completa de vacinação, a vacina mRNA-1273 e em participantes com idade mais jovem, sexo feminino, COVID-19 prévio, raça asiática, gravidez no início do estudo e uso de maconha. Idade avançada, raça negra ou afro-americana, status social subjetivo mais alto, asma e anemia foram associados a menores chances de relatar efeitos adversos.

A descoberta de baixas taxas de efeitos adversos graves é consistente com dados de ensaios clínicos randomizados e vigilância da segurança da vacina patrocinada pelo governo.⁵⁻¹² A vigilância patrocinada pelo governo dos EUA relatou incidência de anafilaxia de 4,5 a 5,1 casos por milhão de doses administradas, embora isso pode ser subnotificada se os indivíduos não procuraram atendimento ou receberam atendimento em outra unidade.^{10,13} Outros relatos sugerem que anafilaxia ou alergia grave relatada pelo paciente pode ser mais comum, em 2%.²² Nosso estudo encontrou anafilaxia ou alergia

relatada pelo participante em 0,3% é superior aos relatórios de vigilância, mas inferior aos relatórios de efeitos adversos relatados pelo paciente. Da mesma forma, a variedade de efeitos adversos e a descoberta de mais efeitos adversos em participantes mais jovens em nosso estudo são consistentes com os efeitos adversos que foram observados em ensaios clínicos randomizados e vigilância patrocinada pelo governo e que estão listados em sites patrocinados pelo governo.^{5-12,23} Além disso, a variedade de efeitos adversos é semelhante àquelas identificadas por meio de revisões sistemáticas e meta-análises de estudos randomizados e relatórios patrocinados pelo governo dos EUA.^{24,25}

Como os ensaios clínicos randomizados de segurança e eficácia de vacinas foram realizados com marcas únicas de vacinas, é difícil fazer comparações em relação às taxas de efeitos adversos de diferentes marcas de vacinas e diferentes estudos. A vigilância patrocinada pelo governo dos EUA relatou taxas de efeitos adversos com as vacinas BNT162b2 e mRNA-1273.¹⁰ Embora pareça haver mais efeitos adversos com mRNA-1273 do que com BNT162b2, os relatórios não fizeram comparações formais entre as marcas de vacinas.¹⁰ Este estudo permite comparações entre marcas de vacinas porque incluiu participantes que receberam qualquer marca de vacina, vem de uma fonte não governamental e administrou a mesma pesquisa a todos os participantes.

Neste estudo, pessoas com COVID-19 anterior tiveram maiores chances de efeitos adversos e efeitos adversos mais graves após a vacinação com COVID-19. Os dados de ensaios clínicos randomizados não foram conclusivos em relação à associação entre COVID-19 anterior e efeitos adversos após a vacinação.⁵ Outros relatórios menores do mundo real também relataram aumento de efeitos adversos em pessoas com COVID-19 anterior.²² Neste estudo, que incluiu 895 participantes com COVID-19 anterior, houve uma forte associação entre COVID-19 anterior e efeitos adversos da vacina.

Até onde sabemos, este é o primeiro relato de menor risco de efeitos adversos da vacina ou efeitos adversos graves em indivíduos com asma. Uma meta-análise descobriu que as pessoas com asma podem parecer ter menor risco de COVID-19 do que a população em geral.²⁶ É possível que os efeitos da asma nas vias aéreas ou os efeitos imunológicos dos corticosteróides inalados possam afetar a resposta ao COVID-19 ou COVID -19 vacina. Efeitos adversos raros,

como trombocitopenia, foram relatados pelos participantes; raros relatos de trombocitopenia também surgiram na literatura.²⁷

Diferenças raciais no risco de efeitos adversos foram observadas em nosso estudo, com pessoas se identificando como asiáticas mais propensas a relatar efeitos adversos e pessoas se identificando como negras ou afro-americanas menos propensas a relatar efeitos adversos. No entanto, não podemos determinar se essas diferenças estão presentes devido a relatos diferenciais, diferentes experiências de recebimento da vacina, diferenças em outros determinantes sociais da saúde ou experiências de saúde, diferenças na reação do sistema imunológico às vacinas ou outros fatores de confusão medidos de forma incompleta.

Este estudo fornece dados importantes para o público sobre efeitos adversos e segurança de vacinas que confirmam dados de ensaios clínicos randomizados e vigilância patrocinada pelo governo. De fato, grandes estudos de coorte digital podem fornecer um mecanismo para vigilância pós-comercialização simples, barata e independente para efeitos adversos de novos medicamentos e dispositivos. Além disso, este estudo descobriu que grupos incluindo indivíduos mais velhos, homens, pessoas que se identificam como negros ou afro-americanos e pessoas com asma eram menos propensos a sofrer efeitos adversos ou efeitos adversos graves. As baixas taxas gerais de efeitos adversos graves e o maior conhecimento sobre padrões e fatores associados a efeitos adversos podem aumentar a confiança pública nas vacinas e promover uma maior adoção da vacinação para permitir a recuperação global da pandemia. No entanto, dada a representatividade limitada deste estudo, estudos futuros devem realizar esforços direcionados para recrutar populações representativas. Anteriormente, mostramos que o recrutamento por meio de organizações comunitárias pode promover a participação em estudos clínicos digitais.²⁸

Limitações

Este estudo tem limitações. Embora o estudo de coorte digital tenha incluído pessoas de diversos grupos, alguns grupos, como homens, idosos, pessoas pertencentes a grupos raciais e étnicos minoritários, residentes rurais, pessoas com status social subjetivo mais baixo e residentes fora dos EUA, estão sub-

representados. o que pode limitar a generalização a todos os grupos ou populações fora dos Estados Unidos. Dada a natureza online do estudo, nem todos os participantes responderam a todas as pesquisas. Isso pode contribuir tanto para o viés de medição por meio da submensuração do recebimento da vacina ou diagnóstico de COVID-19 quanto para o viés de seleção se participantes de diferentes grupos ou participantes com efeitos adversos responderem de forma diferenciada às pesquisas. Em estudos anteriores, descobrimos que os resultados de testes de COVID-19 auto-relatados pareciam refletir com precisão o diagnóstico de COVID-19.¹⁶ Além disso, a administração de pesquisas mensalmente pode levar a viés de medição por meio de relatórios imprecisos de efeitos adversos relacionados à vacina. Como este estudo incluiu dados até 19 de maio de 2021, isso reflete a experiência inicial com a vacinação e os resultados podem diferir em períodos posteriores ou com outras vacinas.

Conclusões

Nesta coorte do mundo real, os efeitos adversos graves da vacina COVID-19 foram raros e os efeitos adversos gerais foram semelhantes aos relatórios da indústria e do governo. Essa avaliação independente possibilitou a comparação de efeitos adversos entre fabricantes de vacinas, observando que os efeitos adversos foram mais comuns com mRNA-1273 em comparação com BNT162b2. Grandes estudos de coorte digital podem fornecer um mecanismo para vigilância pós-comercialização independente de medicamentos e dispositivos.

Tabela 1. Características de linha de base dos participantes do estudo de ciência cidadã COVID-19 que relatam a vacinação contra COVID-19

Característica

Participantes, N^o (%)

≥1 Vacinação

dose (N = 19 586)

Vacinado

Parcialmente

(n = 8682)^a

Totalmente

(n = 11 141)^b

Residente nos EUA 19 488 (99,5) 8621 (99,3) 11 103 (99,7)

Idade, mediana (IQR), y 54,0 (38,0-66,0) 49,0 (35,0-61,0) 57,0 (40,0-69,0)

Sexo feminino atribuído ao nascimento 13 420 (68,8) 6070 (70,2) 7520 (67,9)

Identidade de gênero

Masculino 6024 (30,9) 2558 (29,6) 3528 (31,9)

Feminino 13 281 (68,1) 5984 (69,2) 7464 (67,4)

Transgênero

Mulher 12 (0,1) 5 (0,1) 7 (0,1)

Homem 34 (0,2) 24 (0,3) 10 (0,1)

Genderqueer 110 (0,6) 57 (0,7) 57 (0,5)

Outros 60 (0,3) 38 (0,4) 24 (0,2)

Raça

Índio americano ou nativo do Alasca 286 (1,5) 155 (1,8) 135 (1,2)

Asiático 1506 (7,8) 678 (7,9) 844 (7,7)

Negro ou afro-americano 443 (2,3) 204 (2,4) 246 (2,2)

Nativo do Havaí ou das Ilhas do Pacífico 87 (0,4) 34 (0,4) 53 (0,5)

Branco 17 294 (89,4) 7665 (89,3) 9840 (89,5)

Outro ou não sabe 617 (3,2) 309 (3,6) 319 (2,9)

Etnia hispânica 1476 (7,6) 731 (8,5) 767 (6,9)

CEP rural 1427 (7,3) 625 (7,3) 814 (7,4)

Mora no CEP no quintil mais baixo da mediana

renda familiar

653 (3,4) 331 (3,9) 331 (3,0)

Status social subjetivo, média (DP)^c 7,0 (1,6) 6,9 (1,6) 7,1 (1,6)

Nível educacional mais alto

Sem ensino médio 40 (0,2) 29 (0,3) 11 (0,1)

Ensino médio completo (ou equivalente) 478 (2,5) 239 (2,8) 245 (2,2)

Diploma universitário (incluindo associados) 9478 (48,6) 4451 (51,5) 5130 (46,3)

Pós-graduação 9304 (47,7) 3857 (44,6) 5571 (50,3)

Outros 188 (1,0) 73 (0,8) 116 (1,0)

Emprego principal

Assistência médica 5272 (26,9) 1880 (21,7) 3459 (31,1)

Educação 2382 (12,2) 1078 (12,4) 1350 (12,1)

Varejo 257 (1,3) 144 (1,7) 114 (1,0)

Transporte 190 (1,0) 109 (1,3) 83 (0,7)

Artes, entretenimento e recreação 427 (2,2) 223 (2,6) 209 (1,9)

Serviços de hotelaria e alimentação 296 (1,5) 154 (1,8) 148 (1,3)

Finanças e seguros 781 (4,0) 434 (5,0) 350 (3,1)

Serviços científicos e técnicos 1372 (7,0) 761 (8,8) 629 (5,6)

Utilitários 102 (0,5) 63 (0,7) 44 (0,4)

Construção 213 (1,1) 125 (1,4) 91 (0,8)

Fabricação 328 (1,7) 190 (2,2) 141 (1,3)

Outros 7964 (40,7) 3517 (40,5) 4525 (40,6)

Trabalhando em casa

100% 1823 (47,0) 1072 (51,8) 773 (41,9)

50%-99% 683 (17,6) 368 (17,8) 324 (17,6)

<50% 514 (13,3) 252 (12,2) 265 (14,4)

Nenhum 858 (22,1) 379 (18,3) 483 (26,2)

Contato regular com pessoa com idade ≥65 e 9008 (46,0) 3545 (40,8) 5566 (50,0)

Vacina contra a gripe no ano passado 17 388 (88,8) 7495 (86,3) 10 113 (90,8)

IMC, média (DP) 27,6 (6,7) 27,9 (7,0) 27,4 (6,5)

(contínuo)

Tabela 1. Características de linha de base dos participantes do estudo de ciência cidadã COVID-19 que relatam a vacinação contra COVID-19

(contínuo)

Característica

Participantes, N° (%)

≥1 Vacinação

dose (N = 19 586)

Vacinado

Parcialmente

(n = 8682)^a

Totalmente

(n = 11 141)^b

Condição médica

Hipertensão 5495 (28,1) 2141 (24,7) 3408 (30,6)

Diabetes 1214 (6,2) 495 (5,7) 733 (6,6)

Doença arterial coronariana 841 (4,3) 283 (3,3) 562 (5,0)

Infarto do miocárdio 340 (1,7) 137 (1,6) 203 (1,8)

Insuficiência cardíaca congestiva 229 (1,2) 94 (1,1) 137 (1,2)

AVC ou TIA 427 (2,2) 157 (1,8) 274 (2,5)

Fibrilação atrial 946 (4,8) 333 (3,8) 626 (5,6)

Apneia do sono 2447 (12,5) 1006 (11,6) 1463 (13,1)

DPOC 472 (2,4) 178 (2,1) 296 (2,7)

Asma 1939 (9,9) 871 (10,0) 1092 (9,8)

Imunodeficiência 659 (3,4) 299 (3,4) 371 (3,3)

HIV 170 (0,9) 74 (0,9) 98 (0,9)

Anemia 2070 (10,6) 996 (11,5) 1101 (9,9)

Grávida (na linha de base) 236 (1,2) 150 (1,7) 91 (0,8)

Tabagismo atual 691 (3,5) 318 (3,7) 381 (3,4)

Uso atual de maconha 1677 (8,7) 815 (9,5) 893 (8,1)

COVID-19 (na linha de base ou incidente antes da data de vacina)

887 (4,5) 468 (5,4) 432 (3,9)

Abreviaturas: IMC, índice de massa corporal (calculado como peso em quilogramas dividido pela altura em metros ao quadrado); DPOC, doença pulmonar obstrutiva crônica; AIT, ataque isquêmico transitório.

a Parcialmente vacinado é definido como 1 dose de BNT162b2 ou mRNA-1273.

b Totalmente vacinado é definido como 1 dose de JNJ-78436735 ou 2 doses de BNT162b2 ou mRNA-1273.

c O status social subjetivo é classificado de 1 a 10, com 10 representando o status social percebido mais alto.

Figura 1. Efeitos adversos por características dos participantes

0 20 40 60 80 100

Participantes relatando efeitos adversos, %

Qualquer adverso

efeitos

Fadiga

Dor muscular

Dor de cabeça

Arrepios

Local de injeção

reação

Dor nas articulações

De outros

Febre

Outra dor

Dolorido ou

garganta arranhada

Irritação na pele

Reação alérgica

ou anafilaxia

Efeitos adversos após 1 dose de BNT162b2

ou vacina mRNA-1273 COVID-19

UMA

Todos (N=8680)

COVID-19 antes da vacinação (n=468)

Idade <65 anos (n=7105)

Idade ≥65 anos (n=1544)

Mulher (n=6068)

Masculino (n=2571)

>1 condição médica crônica (n=4307)

Efeito adverso

0 10 20 30 40 50

Participantes relatando efeitos adversos, %

Muito leve

Suave

Moderado

Forte

Muito severo

Gravidade do efeito adverso após 1 dose de BNT162b2

ou vacina mRNA-1273 COVID-19

CAefeito adverso

0 20 40 60 80 100

Participantes relatando efeitos adversos, %

Qualquer adverso

efeitos

Fadiga

Dor muscular

Dor de cabeça

Arrepios

Local de injeção

reação

Dor nas articulações

De outros

Febre

Outra dor

Dolorido ou

garganta arranhada

Irritação na pele

Reação alérgica

ou anafilaxia

Efeitos adversos após 2 doses de BNT162b2 ou mRNA-1273

ou 1 dose da vacina JNJ-78436735 COVID-19

B

Todos (N=11140)

COVID-19 antes da vacinação (n=432)

Idade <65 anos (n=6792)

Idade ≥65 anos (n=4321)

Mulher (n=7520)

Masculino (n=3545)

>1 condição médica crônica (n=5967)

Efeito adverso

0 10 20 30 40 50

Participantes relatando efeitos adversos, %

Muito leve

Suave

Moderado

Forte

Muito severo

Gravidade do efeito adverso após 2 doses de BNT162b2 ou mRNA-1273

ou 1 dose da vacina JNJ-78436735 COVID-19

DAEfeito adverso

1273 COVID-19

AEfeito adverso

0 20 40 60 80 100

Participantes relatando efeitos adversos, %

Qualquer adverso

efeitos

Fadiga

Dor muscular

Dor de cabeça

Arrepios

Local de injeção

reação

Dor nas articulações

Febre

De outros

Outra dor

Dolorido ou

garganta arranhada

Irritação na pele

Reação alérgica

ou anafilaxia

Efeitos adversos após 2 doses de BNT162b2 ou mRNA-1273 ou

1 dose da vacina JNJ-78436735 COVID-19

BA efeito adverso

0 10 20 30 40 50

Participantes relatando efeitos adversos, %

Muito leve

Suave

Moderado

Forte

Muito severo

Gravidade do efeito adverso após 1 dose de BNT162b2

ou vacina mRNA-1273 COVID-19

CAefeito adverso

0 10 20 30 40 50

Participantes relatando efeitos adversos, %

Muito leve

Suave

Moderado

Forte

Muito severo

Gravidade do efeito adverso após 2 doses de BNT162b2 ou mRNA-1273

ou 1 dose da vacina JNJ-78436735 COVID-19

DAEfeito adverso

BNT162b2 (n=4703)

mRNA-1273 (n=3979)

BNT162b2 (n=6014)

mRNA-1273 (n=4621)

JNJ-78436735 (n=506)

BNT162b2 (n=3746)

mRNA-1273 (n=3347)

BNT162b2 (n=5075)

mRNA-1273 (n=4178)

JNJ-78436735 (n=441)

Os participantes puderam relatar mais de 1 efeito adverso. Os denominadores incluem todos os participantes que forneceram uma resposta à pergunta.

Tabela 2. Fatores associados a quaisquer efeitos adversos após a vacinação com COVID-19

Características OR (95% CI) Valor P

Dose de vacina 3.10 (2.89-3.34) <.001

Idade (por 10 anos) 0,74 (0,72-0,76) <0,001

Marca

BNT162b2 1 [Referência] NA

mRNA-1273 2,00 (1,86-2,15) <0,001

JNJ-78436735 0,64 (0,52-0,79) <0,001

Sexo feminino (vs todos os outros) 1,65 (1,53-1,78) <0,001

COVID-19 autorreferido antes da vacina 2.17 (1.77-2.66) <.001

Raça

Branco 1 [Referência] NA

Asiático 1,49 (1,28-1,73) <001

Negro ou afro-americano 0,75 (0,58-0,97) 0,03

Multirracial 1,18 (0,98-1,43) .08

Outros 1,07 (0,82-1,38) 0,63

Asma 0,77 (0,68-0,87) <0,001

Uso de maconha 1,07 (1,03-1,11) <0,001

Anemia 0,83 (0,76-0,93) 0,001

Grávida na linha de base 1,54 (1,15-2,06) 0,004

Status social subjetivo (por aumento de unidade) 0,97 (0,95-0,99) 0,009

Apneia do sono 0,94 (0,86-1,04) 0,23

Diabetes 0,92 (0,80-1,06) .24

Vacina contra a gripe no ano passado 0,95 (0,85-1,06) 0,33

HIV 0,86 (0,63-1,17) .33

Insuficiência cardíaca 1,13 (0,87-1,48) 0,36

Uso de tabaco 1,02 (0,98-1,06) .38

Etnia hispânica 0,94 (0,81-1,09) 0,40

Infarto do miocárdio 0,93 (0,79-1,10) 0,41

DPOC 1,09 (0,89-1,32) .41

Hipertensão 1,03 (0,95-1,12) 0,45

AVC ou TIA 1,08 (0,89-1,32) .48

Doença cardíaca coronária 0,93 (0,72-1,19) 0,55

Fibrilação atrial 0,99 (0,87-1,14) .94

Imunodeficiência 1,00 (0,85-1,17) 0,99

Abreviaturas: DPOC, doença pulmonar obstrutiva crônica; NA, não aplicável; OR, razão de chances; TIA, Ataque Isquêmico Transitório.

a Todos os fatores foram inseridos no modelo de regressão logística multivariável simultaneamente.

b Efeitos adversos após 2 doses de BNT162b2 ou mRNA1273 ou 1 dose de JNJ-78436735 em comparação com a referência de efeitos adversos após 1 dose de BNT162b2 ou mRNA-1273.

Tabela 3. Fatores associados a efeitos adversos graves ou muito graves após a vacinação com COVID-19

Características OR (95% CI) Valor P

Dose de vacina 2,59 (2,20-3,06) <0,001

Marca

BNT162b2 1 [Referência] NA

mRNA-1273 1,88 (1,63-2,17) <0,001

JNJ-78436735 1,03 (0,67-1,58) .89

COVID-19 autorreferido antes da vacina 2.10 (1.63-2.70) <.001

Sexo feminino (vs todos os outros) 1,68 (1,39-2,02) <0,001

Idade (por 10 anos) 0,89 (0,85-0,94) <0,001

Vacina contra a gripe no ano passado 0,71 (0,58-0,87) <0,001

Asma 0,77 (0,62-0,94) 0,01

Apneia do sono 0,78 (0,63-0,95) 0,01

Status social subjetivo (por aumento de unidade) 0,95 (0,91-0,99) 0,02

Raça

Branco 1 [Referência] NA

Asiático 1,23 (0,94-1,61) 0,14

Negro ou afro-americano 1,11 (0,65-1,91) 0,71

Multirracial 1,07 (0,76-1,49) .70
Outros 1,25 (0,79-1,98) 0,33
Imunodeficiência 0,75 (0,54-1,03) 0,08
Uso de tabaco 1,07 (0,99-1,16) 0,09
Insuficiência cardíaca 0,62 (0,34-1,11) .11
Etnia hispânica 1,22 (0,94-1,59) .14
Grávida na linha de base 1,40 (0,76-2,59) .28
Hipertensão 0,91 (0,76-1,09) 0,29
Fibrilação atrial 0,86 (0,62-1,20) .38
Diabetes 1,09 (0,80-1,49) .59
Anemia 0,96 (0,77-1,18) 0,67
AVC ou TIA 0,91 (0,58-1,43) 0,68
DPOC 0,93 (0,61-1,42) .73
Uso de maconha 0,99 (0,92-1,07) 0,83
Doença cardíaca coronária 0,95 (0,52-1,74) 0,87
HIV 0,97 (0,41-2,30) .95
Infarto do miocárdio 1,00 (0,67-1,48) .99

Abreviaturas: DPOC, doença pulmonar obstrutiva crônica; NA, não aplicável; OR, razão de chances; TIA, Ataque Isquêmico Transitório.

a Todos os fatores foram inseridos no modelo de regressão logística multivariável simultaneamente.

b Efeitos adversos após 2 doses de BNT162b2 ou mRNA1273 ou 1 dose de JNJ-78436735 em comparação com a referência de efeitos adversos após 1 dose de BNT162b2 ou mRNA-1273.

INFORMAÇÕES DO ARTIGO

Aceito para publicação: 29 de outubro de 2021.

Publicado: 22 de dezembro de 2021. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.40364
Acesso Aberto: Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da Licença CC-BY. © 2021 Beatty AL et al.JAMA Network Open.

Autor Correspondente: Alexis L. Beatty, MD, MAS, Division of Cardiology, Department of Epidemiology and Biostatistics, Department of Medicine, University of California, San Francisco, 550 16th St, PO Box 0560, San Francisco, CA 94143 (alexis.beatty @ucsf.edu).

Afiliações dos autores: Departamento de Epidemiologia e Bioestatística, Universidade da Califórnia, São Francisco (Beatty, Lin, Pletcher); Divisão de Cardiologia, Departamento de Medicina, Universidade da Califórnia, São Francisco (Beatty, Peyser, Butcher, Olgin, Marcus); Departamento de Farmácia Clínica, Escola de Farmácia da Universidade da Califórnia em São Francisco (Cocohoba).

Contribuições dos autores: Dr. Beatty teve acesso total a todos os dados do estudo e assume a responsabilidade pela integridade dos dados e pela precisão da análise dos dados.

Conceito e design: Beatty, Peyser, Butcher, Cocohoba, Olgin, Pletcher, Marcus.

Aquisição, análise ou interpretação de dados: Beatty, Peyser, Cocohoba, Lin, Olgin, Pletcher, Marcus.

Redação do manuscrito: Beatty.

Revisão crítica do manuscrito para conteúdo intelectual importante: Todos os autores.

Análise estatística: Beatty, Lin.

Financiamento obtido: Peyser, Olgin, Pletcher.

Suporte administrativo, técnico ou material: Peyser, Butcher, Cocohoba, Olgin, Marcus.

Supervisão: Peyser, Olgin, Pletcher, Marcus.

Divulgações de Conflitos de Interesses: Dr. Beatty relatou ter sido anteriormente empregado e ter ações da Apple, Inc, fora do trabalho enviado. O Dr. Olgin

relatou ter recebido honorários pessoais da Vivalnk e subsídios da Samsung fora do trabalho enviado. Dr. Pletcher relatou ter recebido doações do Instituto de Pesquisa de Resultados Centrados no Paciente, dos Institutos Nacionais de Saúde (NIH) e da Fundação Bill e Melinda Gates durante a realização do estudo. Nenhuma outra divulgação foi relatada.

Financiamento/Suporte: A Plataforma de Pesquisa Eureka é apoiada pela concessão 3U2CEB021881-05S1 do NIH/Instituto Nacional de Imagem Biomédica e Bioengenharia aos Drs Marcus, Olgin e Pletcher. O COVID-19 Citizen Science Study é apoiado pelo contrato do Patient-Centered Outcomes Research Institute COVID-2020C2-10761 aos Drs Pletcher, Marcus e Olgin; a Fundação Bill e Melinda Gates contrata INV-017206 para os Drs. Pletcher, Marcus e Olgin, e concede 75N91020C00039 do NIH/Instituto Nacional do Câncer aos Drs. Marcus, Hswen, Pletcher e Olgin.

Papel do Financiador/Patrocinador: Os financiadores não tiveram nenhum papel na concepção e condução do estudo; coleta, gerenciamento, análise e interpretação dos dados; preparação, revisão ou aprovação do manuscrito; e decisão de submeter o manuscrito para publicação.

Texto 2

Como redesenhar as vacinas COVID para que elas protejam contra variantes

As linhagens que podem evitar a imunidade estão estimulando os fabricantes de vacinas a explorar maneiras de redesenhar suas vacinas.

Ewen Callaway e Heidi Ledford

Pessoas aguardam vacinas contra o coronavírus em um hospital em Glasgow, Reino Unido. Crédito: Jeff J. Mitchell/Getty

À medida que crescem as evidências de que novas variantes do coronavírus SARS-CoV-2 podem evitar a imunidade produzida por vacinas ou infecções anteriores, os cientistas estão explorando a ideia de redesenhar as vacinas que estão sendo lançadas em todo o mundo.

Os pesquisadores ainda estão debatendo se as novas variantes podem prejudicar a eficácia dessas vacinas COVID-19 de primeira geração. Mas alguns desenvolvedores de vacinas estão avançando com planos de atualizar suas vacinas para que possam direcionar melhor as variantes emergentes, como as identificadas na África do Sul e no Brasil. Essas linhagens carregam mutações que parecem atenuar os efeitos de anticorpos cruciais para combater a infecção. Os pesquisadores também estão considerando a possibilidade de que as vacinas contra o coronavírus precisem ser atualizadas periodicamente, assim como para a gripe.

A melhor e mais imediata maneira de combater a ameaça de variantes emergentes ainda é provavelmente vacinar rapidamente o maior número possível de pessoas com vacinas atuais, diz Mani Foroohar, analista de biotecnologia do banco de investimentos SVB Leerink em Boston, Massachusetts: “Precisamos obter vacinas nos braços e sufocar esse vírus antes que ele exploda na nossa cara novamente.”

Mas Foroohar e outros esperam que, no futuro, surja um bando de novas vacinas para enfrentar as variantes do COVID-19 de frente. A Nature explora as questões em aberto sobre a atualização das vacinas contra o coronavírus do mundo.

Precisaremos de vacinas COVID-19 atualizadas?

“Acho que está começando a parecer assim”, diz Kanta Subbarao, virologista do Peter Doherty Institute for Infection and Immunity em Melbourne, Austrália.

Laboratórios em todo o mundo estão correndo para entender a ameaça que as variantes emergentes do coronavírus representam para as vacinas. Mas os primeiros insights desses estudos são mistos e incompletos. Uma variante identificada no final de 2020 na África do Sul, chamada 501Y.V2 (também conhecida como variante B.1.351), está entre as mais preocupantes. Ensaios de laboratório descobriram que ele carrega mutações que minam a potência de “anticorpos neutralizantes” inativadores de vírus que foram feitos por pessoas que receberam as vacinas Pfizer ou Moderna RNA.

Se essas mudanças são suficientes para diminuir a eficácia dessas vacinas não está claro, diz Subbarao. “Essa é a pergunta de um milhão de dólares, porque não sabemos de quanto anticorpo você precisa.” Outras respostas imunes que as vacinas induzem podem ajudar a proteger contra os efeitos das variantes.

Mas em 28 de janeiro, a empresa de biotecnologia Novavax divulgou dados de ensaios clínicos mostrando que sua vacina experimental, projetada para combater o vírus original, era cerca de 85% eficaz contra uma variante identificada no Reino Unido - mas menos de 50% eficaz contra 501Y.V2 . Essa queda é preocupante, dizem os pesquisadores, porque indica que 501Y.V2 e outras variantes como ela podem causar uma queda significativa na eficácia das vacinas.

“Acho inevitável que as vacinas mantenham a eficácia máxima, elas precisarão ser atualizadas. A única questão é com que frequência e quando”, diz Paul Bieniasz, virologista da Universidade Rockefeller, em Nova York, que co-liderou um dos estudos de anticorpos neutralizantes.

Como devemos decidir quando atualizar as vacinas?

Cientistas, autoridades de saúde e fabricantes de vacinas estão começando a discutir isso. Os pesquisadores estão apenas começando a aprender como diferentes mutações alteram as respostas às vacinas e como as forças evolutivas podem fazer com que as mutações se espalhem. “Eu certamente não os atualizaria agora”, diz Bieniasz.

Um modelo que as atualizações da vacina COVID-19 podem seguir é o das vacinas contra a gripe sazonal, diz Subbarao, que dirige o Centro Colaborador da Organização Mundial da Saúde para Referência e Pesquisa sobre Influenza em Melbourne. Centros, incluindo o dela, monitoram cepas de gripe emergentes em busca de alterações genéticas que possam influenciar a eficácia das vacinas. Os pesquisadores usam estudos com furões e anticorpos humanos para determinar se uma nova cepa de gripe provavelmente escapará da vacina de uma temporada anterior e, portanto, precisará de uma atualização. Essas revisões são realizadas anualmente para a temporada de gripe de cada hemisfério, e as mudanças são feitas apenas quando uma cepa evasiva da vacina é generalizada, diz Subbarao. “Se estiver localizado em uma região, um país, não mudaríamos a vacina para todo o hemisfério.”

Geralmente, o limite para atualizar as vacinas contra a gripe é semelhante em magnitude ao limite para mudanças nas respostas de anticorpos neutralizantes que os pesquisadores associaram à variante 501Y.V2. Mas ainda não está claro como essas mudanças – e a distribuição geográfica de diferentes variantes e mutações – informarão as atualizações da vacina COVID-19. “Essas discussões estão apenas começando”, diz Subbarao. “Não podemos perseguir todas as variantes que surgem.”

Como as vacinas serão atualizadas?

Essa é outra questão em aberto. Algumas vacinas COVID-19, incluindo as principais fabricadas pela Moderna, Pfizer e AstraZeneca, instruem as células a produzir a proteína spike do vírus – o principal alvo do sistema imunológico para os coronavírus. Variantes incluindo 501Y.V2 carregam mutações de pico que alteram as regiões alvo de anticorpos neutralizantes.

Uma possibilidade é trocar as versões antigas da proteína spike das vacinas – baseadas em grande parte no vírus que foi identificado pela primeira vez em Wuhan, China – por uma molécula atualizada que possui as alterações específicas de aminoácidos que dificultam as respostas dos anticorpos. Mas os pesquisadores primeiro precisarão determinar se tais mudanças têm efeitos indiretos que alteram a forma como o sistema imunológico reage à vacina. Outra

possibilidade é incluir formas novas e antigas da proteína spike em uma única injeção – os cientistas chamam isso de vacina multivalente.

A Moderna começou a trabalhar na atualização de sua vacina de mRNA para corresponder às mutações de pico em 501Y.V2. A empresa de biotecnologia, com sede em Cambridge, Massachusetts, diz que também pretende testar a eficácia de uma terceira dose de sua vacina original contra o coronavírus e está analisando a possibilidade de uma vacina multivalente, disse Tal Zaks, diretor científico da Moderna, em um comunicado. 25 de janeiro chamada com investidores. Mas antes de decidir por qualquer caminho, os pesquisadores precisarão estudar como os animais, e provavelmente os humanos, respondem a qualquer possível atualização de vacina, diz Subbarao. Entendi'."

O vírus SARS-CoV-2 adquiriu várias mutações que estão mudando seu comportamento. Crédito: NIAID-RML/NIH/Flickr

Como as vacinas serão testadas e aprovadas?

Os desenvolvedores de vacinas testaram as vacinas COVID-19 atualmente disponíveis em ensaios de fase III envolvendo dezenas de milhares de participantes antes que os reguladores autorizassem o uso dos medicamentos. Mas esse tipo de teste para uma vacina renovada seria lento e difícil agora que as vacinas de primeira geração estão sendo implantadas em todo o mundo, diz o imunologista Drew Weissman, da Universidade da Pensilvânia, na Filadélfia: "III teste para uma variante."

Não está claro quantos dados clínicos seriam necessários para aprovar uma atualização da vacina COVID-19. Novas vacinas contra a gripe sazonal normalmente não requerem novos testes. Mas os reguladores não têm a garantia de décadas de experiência e dados clínicos com vacinas COVID-19. "Eles podem dizer: 'É uma vacina totalmente nova, vamos fazer alguns ensaios clínicos'", diz Weissman.

O tamanho e a duração desses ensaios podem depender de os pesquisadores encontrarem "correlatos de proteção": características mensuráveis de uma resposta imune, como um nível específico de anticorpos neutralizantes, que podem fornecer um marcador de proteção contra o COVID-19. Com esses

marcadores, os pesquisadores não precisariam esperar que os participantes do estudo fossem infectados com coronavírus para saber se as vacinas estão funcionando – eles poderiam simplesmente medir as respostas imunes após cada dose.

Não há garantia de que um correlato robusto surgirá, diz Paul Offit, pesquisador de vacinas do Hospital Infantil da Filadélfia, na Pensilvânia. Mas mesmo sem uma correlação definitiva, os pesquisadores ainda podem demonstrar que sua nova vacina produz níveis de anticorpos semelhantes às vacinas de primeira geração. A Moderna disse que espera poder contar com ensaios clínicos envolvendo centenas, em vez de milhares, de participantes para avançar com sua vacina contra a variante 501Y.V2. Forohar espera que a empresa leve cerca de cinco meses para passar da produção da nova vacina ao envio dos dados de seus testes aos reguladores.

Como as pessoas responderão às vacinas atualizadas se já tiverem sido imunizadas?

Os pesquisadores ainda não sabem como uma pessoa que foi totalmente vacinada com uma vacina COVID-19 de primeira geração responderá a uma nova vacina contra uma nova variante. Os imunologistas há muito observam que as pessoas tendem a montar respostas imunes mais robustas à primeira variante de um patógeno que encontram do que as variantes subsequentes. Esse fenômeno pode significar que vacinas atualizadas podem desencadear respostas imunes mais silenciosas do que as de uma primeira vacina. “O medo é que impulsionar alguém com uma variante não dê uma nova resposta contra essa variante”, diz Weissman. “Isso apenas aumentará a resposta antiga.”

Mas Weissman argumenta que há alguma evidência de que as vacinas de RNA podem não ser vítimas dessa tendência. Por razões que não são claras, algumas vacinas de RNA desencadeiam respostas imunes surpreendentemente complexas, produzindo anticorpos que visam regiões de proteínas virais que muitas vezes não são detectadas em respostas a outros tipos de vacinas. Isso pode significar que as vacinas de RNA também serão mais capazes de direcionar as alterações presentes em uma variante, diz Weissman.

E Offit observa que uma resposta específica de variante pode não ser necessária: mesmo que uma vacina atualizada aumente principalmente a resposta a uma vacina anterior contra o coronavírus, isso ainda pode ser suficiente para afastar as variantes, diz ele.

O que os fabricantes de vacinas estão fazendo?

Como a Moderna, outros fabricantes de vacinas contra o coronavírus disseram que estão procurando atualizar suas vacinas. Eles incluem a Johnson & Johnson, de New Brunswick, Nova Jersey, que está desenvolvendo uma vacina contra o coronavírus de dose única.

Alguns aspirantes a fabricantes de vacinas estão de olho na ameaça que as variantes de escape podem representar desde o início. Uma equipe da Gritstone Oncology decidiu se concentrar nesse problema potencial, projetando uma vacina que visa vários locais em várias proteínas virais, em contraste com as injeções de primeira geração que visam apenas a proteína spike, diz Andrew Allen, presidente da empresa em Emeryville, Califórnia. A esperança é que a vacina, que deve começar em breve os testes clínicos, dificulte a fuga do vírus da imunidade, pois seriam necessárias muitas mudanças genéticas para que isso acontecesse. “Você pode jogar o whack-a-mole e perseguir as variantes, ou você pode tentar ficar à frente delas”, diz Allen.

Como a atualização da construção das vacinas existentes é relativamente simples, uma nova vacina de RNA pode ser projetada e fabricada para testes clínicos em seis semanas, estima Weissman.

Mas isso é apenas o começo. “A produção em massa de uma vacina é difícil. Começar tudo de novo será difícil”, diz Offit.

Alguns pesquisadores esperam que atualizações periódicas das vacinas contra o coronavírus, como a gripe, se tornem um modo de vida. “Isso não é incomum”, diz Stanley Plotkin, consultor que aconselha empresas sobre vacinas. Mas isso pode significar que as preocupações com cadeias de suprimentos e logística continuarão por algum tempo.

Texto 3

Vacinas COVID-19 e diminuição da transmissão de SARS-CoV-2

Resumo

Uma campanha massiva de vacinação contra o COVID-19 está em andamento em todo o mundo. Dados epidemiológicos de estudos indicam excelente eficácia e perfil de segurança para vacinas COVID-19. No entanto, existem poucos dados de estudos sobre o efeito da diminuição da probabilidade de infecção de indivíduos vacinados em comparação com indivíduos não vacinados. Nesta breve comunicação, descrevemos algumas evidências sobre este importante e atual tema, proporcionando reflexões pessoais úteis.

Palavras-chave: Vacinas, COVID-19, SARS-CoV-2, Pandemia

Vacinas e transmissão de vírus

A pandemia global de COVID-19 está em andamento (Khan et al. 2020). Os tratamentos farmacológicos para o tratamento da infecção por COVID-19 são direcionados principalmente para evitar complicações graves da doença (Vitiello e Ferrara 2021a, 2021b, 2021c; Ferrara e Vitiello 2021a). Até o momento, não existem antivirais direcionados contra SARS-CoV-2, foi demonstrada boa eficácia para alguns antivirais, autorizados para outras doenças infecciosas, como Remdesivir (Vitiello et al. 1971; Vitiello e Ferrara 2020; Ferrara et al. 2020; Ferrara e Vitiello 2021b). Desde dezembro de 2020, uma campanha massiva de vacinação começou em todo o mundo. As vacinas em uso, usando diferentes métodos, mRNA, vetor viral, até o momento as evidências clínicas nos dados epidemiológicos pós-autorização apresentam excelente perfil de eficácia e segurança (Vitiello et al. 2021a; Polack et al. 2020; Knoll e Wonodi 2021). No entanto, provavelmente o que foi pouco estudado nos estudos de pré-registro de fase 3 e nos ensaios clínicos pós-autorização é se o sujeito vacinado infecta com a mesma frequência e probabilidade de um sujeito não vacinado e, se o sujeito vacinado pode ser igualmente contagioso como um sujeito não vacinado e positivo para COVID-19. Os ensaios clínicos de fase 3 de pré-registro, como é tradicional para vacinas, avaliam a eficácia terapêutica investigando a proteção do sujeito vacinado contra a doença. Mesmo para vacinas COVID-19, estudos

pré-registrativos de fase 3 avaliaram a proteção dos indivíduos contra a doença, embora com resultados diferentes entre as vacinas (Lurie et al. 2020; Voysey et al. 2021). No entanto, é certo que a proteção contra doenças graves por vacinas é de enorme importância, mas provavelmente de igual importância é entender se a vacinação também diminui a transmissão do vírus e o número de pessoas infectadas (Wiersinga et al. 2020). Esses objetivos são ainda mais importantes devido à atual falta de medicamentos antivirais direcionados contra o SARS-CoV-2 (Vitiello et al. 2021b, 2021c).

Diferentes vacinas COVID-19 e variante delta

Atualmente, várias vacinas contra o COVID-19 estão licenciadas, usando diferentes modos de ação. Os dados epidemiológicos também mostram eficácia diferente, o que também pode influenciar indiretamente a capacidade de diminuir a transmissão do vírus. A vacina do método de mRNA BioNTech/Pfizer BNT162b2 conferiu 95% de proteção contra COVID-19 em pessoas com 16 anos de idade ou mais (Polack et al. 2020). A vacina de vetor viral AstraZeneca demonstrou 70,4% de eficácia na prevenção de COVID-19 grave (Knoll e Wonodi 2021). A vacina J&J/Janssen COVID-19 foi 66,3% eficaz na prevenção da infecção por COVID-19 em pessoas que receberam a vacina e não tinham evidências de terem sido infectadas anteriormente (Sadoff et al. 2021). Recentemente, uma nova variante do SARS-CoV-2, denominada variante Delta, foi identificada e é responsável por uma forte onda de epidemia com alta incidência de óbitos e infectados na Índia. A variante Delta parece ser cerca de 60% mais transmissível do que a já altamente infecciosa variante Alfa (também chamada B.1.1.7). Delta é moderadamente resistente às vacinas, principalmente em pessoas que receberam uma única dose. Um estudo mostra que uma dose única de vacina da AstraZeneca ou da Pfizer reduziu o risco de uma pessoa desenvolver sintomas de COVID-19 causados pela variante Delta em 33%, em comparação com 50% para a variante Alpha. Uma segunda dose da vacina AstraZeneca aumentou a proteção contra Delta para 60% (em comparação com 66% contra Alpha), enquanto duas doses da vacina Pfizer foram 88% eficazes (em comparação com 93% de eficácia contra Alpha).

Evidência clínica e diminuição da transmissão de SARS-CoV-2

Evidências recentes mostram uma diminuição da contagiosidade entre as pessoas vacinadas. Em estudo realizado em Israel, avaliou-se semanalmente a carga viral presente na mucosa nasal de uma amostra de profissionais de saúde. A conclusão do estudo mostrou que em pessoas vacinadas e positivas para COVID-19, a carga viral era 2 a 4 vezes menor do que em pessoas não vacinadas (Callaway 2021). Outro estudo, avaliando a quantidade de RNA viral presente em aproximadamente 16.000 swabs nasais, mostrou que a carga viral do SARS-CoV-2 em indivíduos COVID-19 positivos e vacinados é 1,6 a 20 vezes menor do que a carga viral presente em infectados e não vacinados sujeitos (Levine-Tiefenbrun et al. 2021). Outro estudo realizado nos Estados Unidos foi realizado em uma amostra de 3.950 profissionais de saúde examinados entre 14 de dezembro de 2020 e 13 de março de 2021. Os resultados mostraram que as vacinas tiveram eficácia na prevenção de infecção de 90% 14 dias após a segunda dose e 80% 14 dias após a primeira dose (Krause et al. 2021).

Discussões

A interpretação científica dos resultados desses estudos clínicos demonstra claramente a correlação entre a diminuição da carga viral do SARS-CoV-2 e a probabilidade de infecção e os indivíduos vacinados. A hipótese molecular subjacente a estes resultados, sugere que no sujeito vacinado e positivo para COVID-19 possa estar presente o vírus, estruturalmente intacto, mas imediatamente coberto por anticorpos do sujeito, que tornam o vírus incapaz de infectar outras pessoas. Provavelmente isso também pode estar relacionado ao fato de indivíduos assintomáticos positivos para COVID-19 serem menos contagiosos do que indivíduos com infecção grave, justamente porque em indivíduos assintomáticos o sistema imunológico tem uma excelente resposta, atacando imediatamente o vírus, retardando sua replicação e diminuindo sua potência e a probabilidade de infectar outras pessoas (Petter et al. 2021; Thompson et al. 2021; Wang et al. 2020; Yu e Yang 2020; Huff e Singh 2020). Essa hipótese é reforçada ainda mais pelas evidências que mostram que pessoas com menor carga viral em circulação transmitem são menos contagiosas, sugerindo ainda que infecções assintomáticas são menos propensas a infectar outros indivíduos. No entanto, seria essencial conseguir

vacinar o maior número da população mundial em pouco tempo, evitando grandes diferenças entre os países.

Conclusões

Evidências clínicas atuais mostram que a vacinação contra COVID-19 protege contra sintomas graves da doença, mas também é uma ferramenta importante para diminuir a propagação do vírus e a taxa de infecção. Neste momento, a pandemia global de COVID-19 é complexa, alguns países vacinaram grande parte de sua população, outros têm dificuldade de acesso à vacinação e há uma grande variedade de medidas e fechamentos entre os países. Essas discrepâncias podem trazer variantes do vírus e prolongar a fase de pandemia global. Indivíduos vacinados têm menor probabilidade de transmitir o vírus; no entanto, continua a ser fundamental continuar a manter comportamentos responsáveis.

Anexo 3

Tradução feita pela autora

Análise dos tipos e efeitos adversos após vacinação contra a COVID-19

Pontos-chave

Pergunta

Quais fatores estão associados aos efeitos adversos após a vacinação contra a COVID-19?

Descobertas

Em um estudo de coorte incluindo 19.586 adultos que receberam vacina para a COVID-19, os fatores mais fortemente associados a efeitos adversos foram o número de doses, marca da vacina, idade menor, sexo feminino, e infecção anterior a vacinação. Reação alérgica ou anafilaxia foram relatados por 0,3% dos participantes após vacinação parcial e 0,2% dos participantes completamente vacinados (2 doses).

Significado

Esses resultados sugerem que alguns indivíduos sofreram mais efeitos adversos após a vacinação contra a COVID-19, mas efeitos adversos graves são raros.

Resumo

Importância

Pouco se sabe sobre os fatores associados aos efeitos adversos após a vacinação contra a COVID-19 na população real.

Objetivo

Avaliar os potenciais fatores associados aos efeitos adversos da vacinação contra a COVID-19 relatados por participantes.

Modelo, cenário e participantes

O *COVID-19 Citizen Science Study*, um estudo de coorte, inclui adultos de 18 anos ou mais com smartphone ou acesso à internet. Os participantes respondem

questionários sobre saúde e eventos relacionados à COVID-19 com frequência diária, semanal e mensal. Essa análise inclui participantes que deram seu consentimento entre 26 de março de 2020 e 19 de maio de 2021 e que receberam pelo menos uma dose de vacina contra a COVID-19.

Orientação

Vacinação contra COVID-19 relatada por participantes

Principais desfechos e medidas

Efeitos adversos relatados por participantes e gravidade dos efeitos adversos. Os fatores de análise de regressão logística multivariada dos candidatos incluíram idade, sexo, raça, etnia, status social subjetivo, infecção anterior por COVID-19, condições médicas, uso de substâncias, dose de vacina e marca da vacina.

Resultados

Os 19.586 participantes tiveram idade mediana (IQR) de 54 (38-66) anos, e 13.420 (68,8%) eram mulheres. Reação alérgica ou anafilaxia foram relatadas em 26 de 8.680 participantes (0,3%) após 1 dose da vacina BNT162b2 (Pfizer/BioNTech) ou mRNA-1273 (Moderna), 27 de 11.141 (0,2%) após 2 doses das vacinas BNT162b2 ou mRNA-1273 ou uma dose da vacina JNJ-78436735 (Johnson & Johnson). Os fatores mais fortes associados a efeitos adversos foram o número de doses (2 doses de BNT162b2 ou mRNA-1273 e 1 dose de JNJ-78436735 contra 1 dose de BNT162b2 ou mRNA-1273; razão de chances (RC), 3.10; 95% IC, 2.89-3.34; $P < .001$), marca da vacina (mRNA-1273 contra BNT162b2, RC, 2.00; 95% IC, 1.86-2.15; $P < .001$; JNJ-78436735 contra BNT162b2: RC, 0.64; 95% IC, 0.52-0.79; $P < .001$), idade (a cada 10 anos: RC, 0.74; 95% IC, 0.72-0.76; $P < .001$), sexo feminino (RC, 1.65; 95% IC, 1.53-1.78; $P < .001$), infecção de COVID-19 anterior a vacinação (RC, 2.17; 95% IC, 1.77-2.66; $P < .001$).

Conclusões e relevância

Neste estudo de coorte com população real, efeitos adversos graves da vacinação contra a COVID-19 foram raros e a comparação entre marcas pode ser feita, revelando que o número total de doses, marca da vacina, idade menor,

sexo feminino, e a infecção por COVID-19 anterior a vacinação foram associados à maiores riscos de efeitos adversos. Grandes estudos de coorte digitais podem fornecer um mecanismo independente para acompanhamento de medicamentos e dispositivos após lançamento no mercado.

Introdução

Em dezembro de 2020, as primeiras vacinas contra a COVID-19 receberam autorização de uso emergencial nos Estados Unidos. 1,2 bilhão de doses foram administradas no mundo todo.³ Contudo, algumas pessoas têm receio de receber a vacinação devido à confiabilidade da vacina e efeitos adversos.⁴ Em ensaios clínicos randomizados das vacinas da COVID-19, os efeitos adversos reportados incluíram eventos no local da aplicação da injeção (como dor, vermelhidão, inchaço) e efeitos sistêmicos (como fadiga, dor de cabeça, dor muscular e articular), com raros efeitos adversos graves.⁵⁻⁸ A maioria dos efeitos adversos foram moderados, mas estudos relataram que aproximadamente 50% a 90% dos participantes experienciaram algum efeito adverso.^{5,6,8} Apesar de que informações sobre os efeitos adversos estejam começando a aparecer por meio de sistemas governamentais⁹⁻¹³, há poucas informações sobre relatos feitos pela população real sobre efeitos adversos após a vacinação contra a COVID-19 e em quem os efeitos adversos podem ser mais comuns. Os objetivos deste estudo são descrever os efeitos adversos e identificar fatores associados aos efeitos após a vacinação nos participantes do estudo online de coorte. Além disso, o estudo buscou identificar fatores associados a efeitos adversos mais graves. Esses resultados podem ajudar o público a chegar a um melhor entendimento da experiência na população real de efeitos adversos após a vacinação contra a COVID-19.

Métodos

Modelo, Cenário e Participantes

O *COVID-19 Citizen Science Study* (CCS) é um estudo de coorte online que começou a cadastrar participantes em 26 de maio de 2020.¹⁴ O CCS se encontra na *Eureka Research Platform* (Universidade da Califórnia, São Francisco), uma plataforma digital para estudos clínicos que inclui um aplicativo para celular (app) e um software para internet. Os participantes são recrutados por meio de

convites por e-mail para participantes de outros estudos da *Eureka Research Platform*, comunicados de imprensa e por organizações parceiras. Os participantes devem ter 18 anos ou mais, ter uma conta na *Eureka Research Platform*, ter um smartphone iOS ou Android com um número de celular (ou se inscrever no estudo na internet lançado em 21 de janeiro de 2021), concordar em participar em inglês, e ser capaz de consentir com a participação no estudo. Depois de fornecer o consentimento eletrônico, os participantes preenchem um formulário de dados iniciais e respondem questionário diária, semanal e mensalmente. Os métodos do CCS foram previamente descritos.¹⁴⁻¹⁷ Para essa análise, informações foram coletadas entre 26 de março de 2020 e 19 de maio de 2021. O estudo foi revisado e aprovado pelo conselho de revisão institucional da Universidade da Califórnia, São Francisco. Os resultados foram reportados em concordância com as diretrizes do *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology* (STROBE).¹⁸

Vacinação contra COVID-19

Em 14 de janeiro de 2021, os participantes começaram a receber os questionários mensais e de dados iniciais com a pergunta “Você recebeu alguma vacina contra a COVID-19 (SARS-CoV-2)?” e perguntas complementares imediatamente após a resposta positiva para essa pergunta questionaram sobre quantas doses foram recebidas, as datas de aplicação das doses, marca da vacina recebida e onde a vacinação foi efetuada. Os participantes receberam questionários de acompanhamento mensalmente sobre o recebimento de doses adicionais da vacina. Os questionários mensais foram escolhidos para limitar o fardo dos questionários para os participantes e porque a administração das vacinas com mais de uma dose é dividida de 3 a 4 semanas. A vacinação parcial foi definida como o recebimento de uma dose de qualquer vacina com exceção à JNJ-78436735 (Johnson & Johnson). A vacinação completa foi definida como o recebimento de 1 dose da JNJ-78436735 ou 2 doses de qualquer outra vacina. No período em que essas informações foram coletadas, a terceira dose e doses de reforço ainda não eram recomendadas, assim, informações sobre doses adicionais não foram coletadas. A análise final incluiu apenas os participantes que relataram receber as vacinas BNT162b2 (Pfizer/BioNTech), mRNA-1273

(Moderna) ou JNJ-78436735 pela baixa taxa de recebimento de outras vacinas nesse estudo.

Desfechos

Após a constatação da vacinação, pediu-se dos participantes que relatassem efeitos adversos da vacina, com opções de resposta contendo: febre, calafrios, fadiga, dor de garganta/garganta arranhada, dor muscular, dor articular, dor de cabeça, outro tipo de dor, vermelhidão/inchaço no local de aplicação da vacina, erupção cutânea fora do local de aplicação da vacina, reação alérgica/anafilaxia, outro e nenhum das anteriores. Essas opções foram escolhidas porque esses efeitos adversos foram reportados nos ensaios clínicos das vacinas. Os participantes puderam descrever o efeito adverso na opção “outro”. Seguindo a lógica da ramificação, os participantes que relataram efeitos adversos deviam relatar também a duração dos efeitos adversos e avaliar de forma subjetiva a gravidade dos efeitos adversos (muito leve, leve, moderado, grave e gravíssimo). Não foi pedido dos participantes que relatassem efeitos adversos para cada dose caso respondessem que receberam 2 doses em um só questionário.

Outras variáveis

No formulário de dados iniciais, os participantes informaram características incluindo: idade, sexo, gênero, raça (Índio americano ou nativo do Alasca, asiática, negra ou afro-americana, nativo do Havaí ou ilhéu do pacífico, branca, outra ou “não sei”), etnia, código postal, escala de Macarthur de status social subjetivo, escolaridade (escala entre 0-10, sendo 10 a mais alta)¹⁹, profissão, trabalho remoto, contato regular com pessoas de 65 anos ou mais, recebimento de vacinação contra a influenza no ano anterior, condições de saúde e uso atual de tabaco e maconha. Os status rural e urbano foram determinados usando o código postal de 2010 e os códigos de área de regiões urbano-rurais do Departamento de Agricultura dos EUA.²⁰ A renda média do código postal foi determinada usando a estimativa de 5 anos *do American Community Survey* de 2019.²¹ Os participantes informaram sua utilização atual de medicamentos em formato de lista, que está incluída no RxNorm. Os participantes informaram os resultados de testes de COVID-19 e as datas nos formulários de dados iniciais e nos questionários semanais. Nesse estudo, a COVID-19 é definida como

resultado positivo para infecção ativa (PCR ou teste de antígeno) reportado pelos participantes.

Análise Estatística

Estatísticas descritivas incluindo média, desvio padrão (DP), mediana e amplitude interquartil (IQR) são usadas para descrever os dados iniciais e as respostas dos questionários. Para os dados iniciais e as respostas dos questionários, as diferenças entre características foram examinadas com um teste t ou um teste de Kruskal-Wallis para variáveis contínuas e um teste de χ^2 para variáveis categóricas. Um modelo de regressão logística multivariada foi construído para identificar fatores associados a qualquer efeito adverso (versus ausência de efeitos adversos). Visto que as informações sobre vacinação e efeitos adversos eram coletadas mensalmente, os participantes puderam reportar 2 doses da vacina em 1 questionário. Quando os participantes reportavam 2 doses em um questionário mensal, os efeitos adversos relatados eram relacionados à segunda dose da vacina. Os fatores candidatos nos modelos multivariados (com todos os fatores incluídos no modelo simultaneamente) incluíram: idade (como variável contínua, a cada 10 anos), sexo atribuído no nascimento (feminino ou todos os outros), raça (asiática, negra ou afro-americana, multirracial, branca ou outra), etnia hispânica, status social subjetivo, condições de saúde (hipertensão, diabetes, infarto do miocárdio, doença das coronárias, insuficiência cardíaca, AVC ou ataque isquêmico transitório, fibrilação atrial, apneia obstrutiva do sono, doença pulmonar obstrutiva crônica, asma, imunodeficiência, HIV, anemia e gravidez), vacinação contra influenza no ano anterior, uso atual de tabaco, uso atual de maconha, infecção por COVID-19 anterior à vacinação, número de doses e marca da vacina (BTN162b2, mRNA-1273 ou JNJ-78436735). Um modelo de regressão logística multivariada foi construído separadamente para identificar os fatores associados a efeitos adversos graves e gravíssimos (versus ausência de efeitos adversos, muito leves, leves ou moderados) utilizando os mesmos fatores candidatos. Conduziu-se uma análise exploratória dos efeitos adversos nos participantes com asma fazendo ou não o uso de corticosteroides inalatórios. A significância estatística foi considerada como $P < .05$, e todos os testes foram

bicaudais. Todas as análises foram conduzidas com SAS versão 9.4 (SAS Institute).

Resultados

Até o dia 19 de maio de 2021, 19.586 participantes relataram ter recebido pelo menos 1 dose de vacina, com uma idade mediana (IQR) de 54 (38-66) anos e 13.492 (68.8%) participantes do sexo feminino (Tabela 1). No estudo geral, 65.921 participantes se inscreveram, e 46.204 (70%) continuaram ativos no estudo (completaram pelo menos um questionário em 2021). Entre os 12.215 participantes que disseram onde foram vacinados (62.3%), os locais mais comuns foram: consultório médico, clínica ou hospital (5.307 [43.4%]), local de trabalho (1.834 [15.0%]), departamento de saúde público (1.685 [13.8%]), farmácia (1.217 [10,0%]) e feira de saúde ou outro evento público (1.025 [8.4%]).

Após uma dose de BNT162b2 ou mRNA-1273, 8.680 ou 8.862 participantes responderam questionários sobre efeitos adversos e 5.629 de 8.682 (64.9%) relataram efeitos adversos. Após 2 doses de BNT162b2 ou de mRNA-1273, ou 1 dose de JNJ-78436735, 11.140 de 11.141 participantes responderam ao questionário sobre efeitos adversos e 8.947 (80.3%) reportaram efeitos adversos. Os efeitos mais comuns das vacinas foram: fadiga, dor muscular, dor de cabeça, calafrios, vermelhidão/inchaço no local de aplicação da vacina, dor articular e febre (Figura 1 e Figura 2). Reações alérgicas ou anafilaxia foram relatadas por 26 de 8.680 participantes (0,3%) após 1 dose de BNT162b2 ou mRNA-1273 e 27 de 11.140 participantes (0,2%) após 2 doses de BNT162b2 ou de mRNA-1273 ou 1 dose de JNJ-78436735. Outros efeitos adversos escritos pelos participantes incluíram: náusea, vômito, diarreia, tontura, confusão mental, linfonodos inchados e dor/sensibilidade no local de aplicação da vacina. Dois participantes relataram trombocitopenia.

Em um modelo de regressão logística multivariada examinando a associação de múltiplos fatores colocados no modelo simultaneamente (idade, sexo, raça, etnia hispânica, status social subjetivo, condições de saúde, vacinação contra influenza no ano anterior, uso atual de tabaco, uso atual de maconha, infecção por COVID-19 anterior à vacinação, número de doses e marca da vacina), o fator mais comumente associado ao surgimento de qualquer efeito adverso

(comparado com a ausência de efeitos adversos) foi o número de doses (2 doses de BNT162b2 ou de mRNA1273 ou 1 dose de JNJ-78436735 contra 1 dose de BNT162b2 ou mRNA-1273: razão de chances (RC), 3.10; 95% IC, 2.89 a 3.34; $P < .001$) (Tabela 2). Idade maior (a cada 10 anos: RC, 0.74; 95% IC, 0.72-0.76; $P < .001$), em quem recebeu a vacina JNJ-78436735 (contra BNT162b2), raça negra ou afro-americana, maior status social subjetivo, asma e anemia foram associados à menores chances de relatar efeitos adversos. Em quem recebeu a vacina mRNA-1273 (contra BNT162b2), sexo feminino (RC, 1.65; 95% IC, 1.53-1.78; $P < .001$), infecção por COVID-19 anterior à vacinação (RC, 2.17; 95% IC, 1.77-2.66; $P < .001$), raça asiática, gravidez e uso de maconha foram associados à maiores chances de relatar efeitos adversos. O uso de corticosteroides inalatórios não apareceu associado a menos efeitos adversos em participantes com asma.

Em um modelo de regressão logística multivariada para o desfecho de efeitos adversos graves ou gravíssimos (comparado com a ausência de efeitos adversos, efeitos muito leves, leves e moderados), o fator mais significativo associado a efeitos graves e gravíssimos foi o número de doses (Tabela 3). Idade maior, ter recebido a vacina contra influenza no ano anterior, asma, apneia obstrutiva do sono e maior status social subjetivo foram associados à menores chances de relatar efeitos adversos graves ou gravíssimos. Em quem recebeu a vacina mRNA-1273 (contra BNT162b2), sexo feminino e infecção por COVID-19 anterior à vacinação foram associados à maiores chances de relatar efeitos adversos graves ou gravíssimos.

Os efeitos adversos e a gravidade dos efeitos adversos variaram entre as marcas das vacinas. Comparado com os participantes que receberam a vacina BNT162b2, os participantes que receberam a vacina mRNA-1273 tiveram o dobro de chance de relatar efeitos adversos (razão de chances, 2.00; 95% IC, 1.86 a 2.15; $P < .001$). Os participantes que receberam a vacina JNJ-78436735 tiveram chances menores de efeitos adversos comparados aos que receberam a vacina BNT162b2 (RC, 0.64; 95% IC, 0.51-0.79; $P < .001$). Comparado com os participantes que receberam a vacina BNT162b2, os participantes que receberam a vacina mRNA-1273 tiveram 1,88 vezes (95% IC, 1.63-2.17) as chances de relatar efeitos graves ou gravíssimos ($P < .001$). Não houve diferença

estatística significativa nas chances de efeitos adversos graves ou gravíssimos relatados por participantes que receberam a vacina JNJ-78436735 comparado com os que receberam a vacina BNT162b2 (RC, 1.03; 95% IC, 0.67-1.58; P = .89).

Discussão

Nesse estudo de coorte da população real de 19.586 pessoas que relataram ter recebido vacinação contra a COVID-19, efeitos adversos graves, como anafilaxia e alergia, foram raros. Efeitos adversos foram mais comuns após vacinação total (2 doses), a vacina mRNA-1273, participantes mais jovens, do sexo feminino, que tiveram COVID-19 anterior à vacinação, de raça asiática, gravidez e usuários de maconha. Participantes mais velhos, negros ou afro-americanos, de maior status social subjetivo, com asma e anemia foram associados à uma chance menor de relatar efeitos adversos.

As baixas taxas de efeitos adversos encontradas são consistentes com os dados de ensaios clínicos randomizados e com a vigilância governamental de segurança da vacina.⁵⁻¹² A vigilância dos EUA reportou a incidência de anafilaxia em 4,5 a 5,1 casos em cada milhão de doses administradas apesar de que esse número pode ser menor que o número real caso os indivíduos não tenham buscado assistência ou tenham recebido assistência em outro local.¹⁰⁻¹³ Outros relatórios sugerem que os relatos de anafilaxia possam ser mais comuns, chegando a 2%.²² O índice de reação alérgica grave e anafilaxia relatado pelos participantes desse estudo (0,3%) é maior do que nos relatórios de vigilância e menor que nos relatórios de pacientes. A variedade de efeitos adversos e a descoberta de mais efeitos adversos em participantes mais jovens desse estudo é consistente com os efeitos adversos que foram observados em ensaios clínicos randomizados e na vigilância governamental e que estão listados em websites governamentais.^{5-12,23} Além disso, a variedade de efeitos adversos é similar àquelas identificadas por meio de revisões sistemáticas e a meta-análise de ensaios clínicos randomizados e de relatórios do governo dos EUA.^{24,25}

Uma vez que os ensaios clínicos randomizados de segurança e eficácia das vacinas foram separadamente conduzidos com cada marca, é difícil fazer comparações no que diz respeito aos índices de efeitos adversos de marcas

diferentes e ensaios diferentes. A vigilância do governo dos EUA relatou os índices de efeitos adversos com as vacinas BNT162b2 e mRNA-1273.¹⁰ Apesar de aparentemente existirem mais efeitos adversos com a vacina mRNA-1273 do que com a BNT162b2, os relatórios não fizeram uma comparação formal entre as marcas.¹⁰ Esse estudo fornece comparações entre as marcas porque incluiu participantes que receberam qualquer marca de vacina, vem de uma fonte não-governamental e utilizou o mesmo questionário com todos os participantes.

Nesse estudo, pessoas que tiveram COVID-19 anteriormente tiveram maiores chances de ter efeitos adversos e efeitos mais graves após a vacinação. Os dados coletados dos ensaios clínicos randomizados não foram conclusivos no que diz respeito à associação entre a infecção por COVID-19 anterior à vacinação e os efeitos adversos após a vacinação.⁵ Outros relatórios sobre a população real também relataram maiores efeitos adversos em pessoas que tiveram COVID-19 antes da vacinação.²² Nesse estudo que incluiu 895 participantes que tiveram COVID-19 antes da vacinação, uma forte relação foi feita entre os efeitos adversos e a infecção.

Esse é o primeiro relatório que mostra um risco menor de efeitos adversos graves em indivíduos com asma. A meta-análise demonstrou que pessoas com asma aparentam ter menos riscos de contrair COVID-19 do que a população geral.²⁶ É possível que os efeitos da asma nas vias aéreas ou os efeitos de corticosteroides inalatórios possam afetar a resposta à COVID-19 ou à vacina contra a COVID-19. Efeitos adversos raros, como trombocitopenia, foram relatados por participantes; relatos raros de trombocitopenia também surgiram na literatura.²⁷

Diferenças raciais no risco de efeitos adversos foram observadas nesse estudo, com pessoas que se identificaram como asiáticas tendo maiores chances de relatar algum efeito adverso e pessoas que se identificaram como negras ou afro-americanas tendo menos chances de relatar efeitos adversos. Contudo, não foi possível determinar se essas diferenças ocorrem por causa de diferentes formas de relatar os efeitos, diferentes experiências ao receber a vacina, diferenças em outros determinantes sociais de saúde ou experiências de saúde, diferenças nas reações do sistema imunológico à vacina ou outros fatores.

Esse estudo fornece informações importantes para o público sobre os efeitos adversos e a segurança das vacinas que confirmam os dados dos ensaios clínicos randomizados e vigilância governamental. Grandes estudos digitais de coorte podem oferecer um mecanismo simples, barato e independente para o acompanhamento de efeitos adversos de novos medicamentos e aparelhos após sua entrada no mercado. Esse estudo mostrou que grupos contendo indivíduos mais velhos, homens, pessoas que se identificaram como negras ou afro-americanas, e pessoas com asma, têm menos chances de experienciar efeitos adversos ou efeitos adversos graves. As taxas baixas de efeitos adversos graves e um maior conhecimento sobre os padrões e fatores associados a efeitos adversos podem aumentar a confiança da população nas vacinas e promover uma maior taxa de adesão, possibilitando a recuperação global da pandemia. Contudo, dada a baixa representatividade desse estudo, novos estudos devem ser conduzidos focando em uma população representativa. Anteriormente, foi mostrado que o recrutamento por meio de organizações comunitárias pode promover a participação em ensaios clínicos digitais.²⁸

Limitações

Esse estudo tem limitações. Apesar de o estudo digital de coorte incluir pessoas de diversos grupos, alguns grupos como homens, adultos mais velhos, pessoas de minoria racial e grupos étnicos, residentes de áreas rurais, pessoas de menor status social subjetivo e pessoas que residem fora dos EUA foram menos representadas, o que pode limitar a generalização dos grupos ou populações fora dos EUA. Dada a natureza virtual do estudo, nem todos os participantes responderam todos os questionários. Isso pode contribuir com um viés de medição por meio da falha da medição do recebimento de vacina ou diagnóstico de COVID-19 e viés de seleção se participantes de diferentes grupos ou participantes com efeitos adversos responderam aos questionários diferentemente. Em estudos anteriores, descobriu-se que os resultados dos testes de COVID-19 autorrelatados parecem refletir os diagnósticos de COVID-19.¹⁶ Além disso, a aplicação de questionários mensalmente pode levar a um viés de medição por meio de relatos imprecisos de efeitos adversos da vacina. Uma vez que esse estudo incluiu informações até o dia 19 de maio de 2021, ele

reflete a experiência inicial da vacinação e os resultados podem mudar posteriormente ou com outras vacinas.

Conclusão

Nesse estudo de coorte da população real, efeitos adversos graves da vacina contra a COVID-19 foram raros, e em geral, os efeitos adversos foram similares aos relatados pela indústria e pelo governo. Essa avaliação independente possibilitou a comparação de efeitos adversos entre as diferentes marcas das vacinas, apontando que efeitos adversos foram mais comuns com a mRNA-1273 comparada a BNT162b2. Grandes estudos digitais de coorte podem fornecer um mecanismo independente de acompanhamento de novos medicamentos e aparelhos após sua entrada no mercado.

Tabela 1. Características de base dos participantes do *COVID-19 Citizen Science Study* que relataram vacinação contra a COVID-19

Característica	Número de participantes (%)	Parcialmente Vacinados (n = 8.682)^a	Totalmente vacinados (n = 11.141)^b
Residente dos EUA	19.488 (99,5)	8.621 (99,3)	11.103 (99,7)
Idade, mediana (IQR), y	54.0 (38 – 66)	49.0 (35 – 61)	57.0 (40 – 69)
Sexo feminino (nascimento)	13.420 (68,8)	6.070 (70,2)	7.520 (67,9)
Identidade de gênero			
Homem	6.024 (30,9)	2.558 (29,6)	3.528 (31,9)
Mulher	13.281 (68,1)	5.984 (69,2)	7.464 (67,4)
Transgênero			
Mulher	12 (0,1)	5 (0,1)	7 (0,1)
Homem	34 (0,2)	24 (0,3)	10 (0,1)
Queer	110 (0,6)	57 (0,7)	57 (0,5)
Outro	60 (0,3)	38 (0,4)	24 (0,2)
Raça			
Índio americano ou nativo do Alasca	286 (1,5)	155 (1,8)	135 (1,2)
Asiática	1.596 (7,8)	678 (7,9)	844 (7,7)
Negra ou afro-americana	443 (2,3)	204 (2,4)	246 (2,2)
Havaiano nativo ou ilhéu do pacífico	87 (0,4)	34 (0,4)	53 (0,5)
Branca	17.294 (89,4)	7.665 (89,3)	9.840 (89,5)

Outra ou Não sei	617 (3,2)	309 (3,6)	319 (2,9)
Etnia hispânica	1.476 (7,6)	731 (8,5)	767 (6,9)
Código postal rural	1.427 (7,3)	625 (7,3)	814 (7,4)
Código postal de quintil mais baixo da mediana de renda familiar	653 (3,4)	331 (3,9)	331 (3,0)
Status social subjetivos, média (desvio padrão) ^c	7.0 (1,6)	6.9 (1,6)	7.1 (1,6)
Escolaridade			
Sem Ensino Médio	40 (0,2)	29 (0,3)	11 (0,1)
Ensino Médio (ou equivalente)	478 (2,5)	239 (2,8)	245 (2,2)
Ensino Superior	9.478 (48,6)	4.4451 (51,5)	5.130 (46,3)
Pós-graduação	9.304 (47,7)	3.857 (44,6)	5.571 (50,3)
Outro	188 (1,0)	73 (0,8)	116 (1,0)
Emprego			
Saúde	5.272 (26,9)	1.880 (21,7)	3.459 (31,1)
Educação	2.382 (12,2)	1.078 (12,4)	1.350 (12,1)
Varejo	257 (1,3)	144 (1,7)	114 (1,0)
Transporte	190 (1,0)	109 (1,3)	83 (0,7)
Arte, entretenimento e recreação	427 (2,2)	223 (2,6)	209 (1,9)

Hospitalidade e comida	296 (1,5)	154 (1,8)	148 (1,3)
Finanças e seguro	781 (4,0)	434 (5,0)	350 (3,1)
Serviços técnicos e científicos	1.372 (7,0)	761 (8,8)	629 (5,6)
Utilidade pública	102 (0,5)	63 (0,7)	44 (0,4)
Construção	213 (1,1)	125 (1,4)	91 (0,8)
Fabricação	328 (1,7)	190 (2,2)	141 (1,3)
Outro	7.964 (40,7)	3.517 (40,5)	4.525 (40,6)
Trabalho de casa			
100%	1.823 (47,0)	1.072 (51,8)	773 (41,9)
50%-90%	683 (17,6)	368 (17,8)	324 (17,6)
<50%	514 (13,3)	252 (12,2)	265 (14,4)
Não	858 (22,1)	379 (18,3)	483 (26,2)
Contato regular com pessoa de 65 anos ou mais			
	9.008 (46,0)	3.545 (40,8)	5.566 (50,0)
Vacina contra influenza no ano anterior			
	17.388 (88,8)	7.495 (86,3)	10.113 (90,8)
IMC, média (desvio padrão)			
	27,6 (6,7)	27,9 (7,0)	27,4 (6,5)
Condições de saúde			
Hipertensão	5.495 (28,1)	2.141 (24,7)	3.408 (30,6)
Diabetes	1.214 (6,2)	495 (5,7)	733 (6,6)
Doença das coronárias	841 (4,3)	283 (3,3)	562 (5,0)

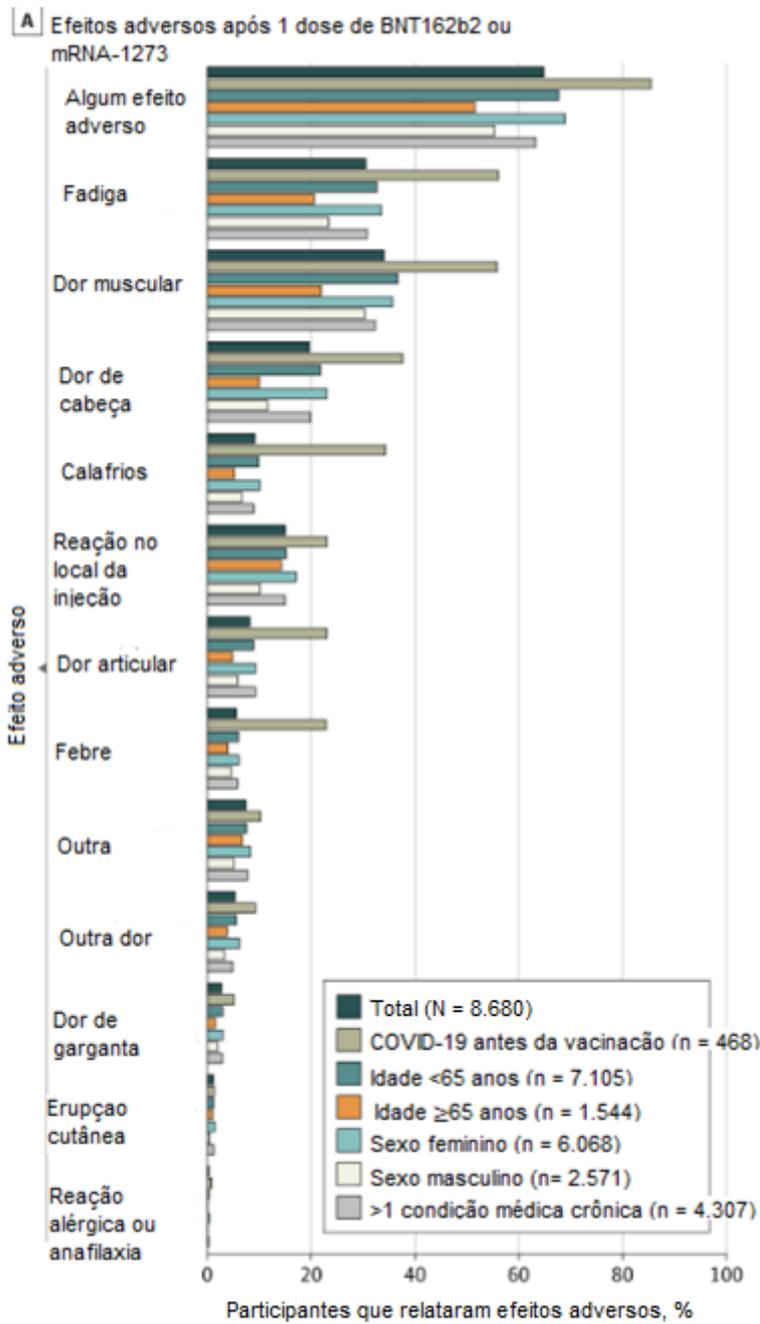
Infarto do miocárdio	340 (1,7)	137 (1,6)	203 (1,8)
Insuficiência cardíaca	229 (1,2)	94 (1,1)	137 (1,2)
Derrame ou Ataque isquêmico transitório	427 (2,2)	157 (1,8)	274 (2,5)
Fibrilação atrial	946 (4,8)	333 (3,8)	626 (5,6)
Apneia do sono	2.447 (12,5)	1.006 (11,6)	1.463 (13,1)
Doença pulmonar obstrutiva crônica	472 (2,40)	178 (2,1)	296 (2,7)
Asma	1.939 (9,9)	871 (10,0)	1.092 (9,8)
Imunodeficiência	659 (3,4)	299 (3,4)	371 (3,3)
HIV	170 (0,9)	74 (0,9)	98 (0,9)
Anemia	2.070 (10,6)	996 (11,5)	1.101 (9,9)
Gravidez (em características de base)	236 (1,2)	150 (1,7)	91 (0,8)
Uso de tabaco (atual)	691 (3,5)	318 (3,7)	381 (3,4)
Uso de maconha (atual)	1.677 (8,7)	815 (9,5)	893 (8,1)
COVID-19 (em características de base ou antes da vacinação)	887 (4,5)	468 (5,4)	432 (3,9)

^a Parcialmente vacinado é definido como 1 dose de BNT162b2 ou mRNA-1273.

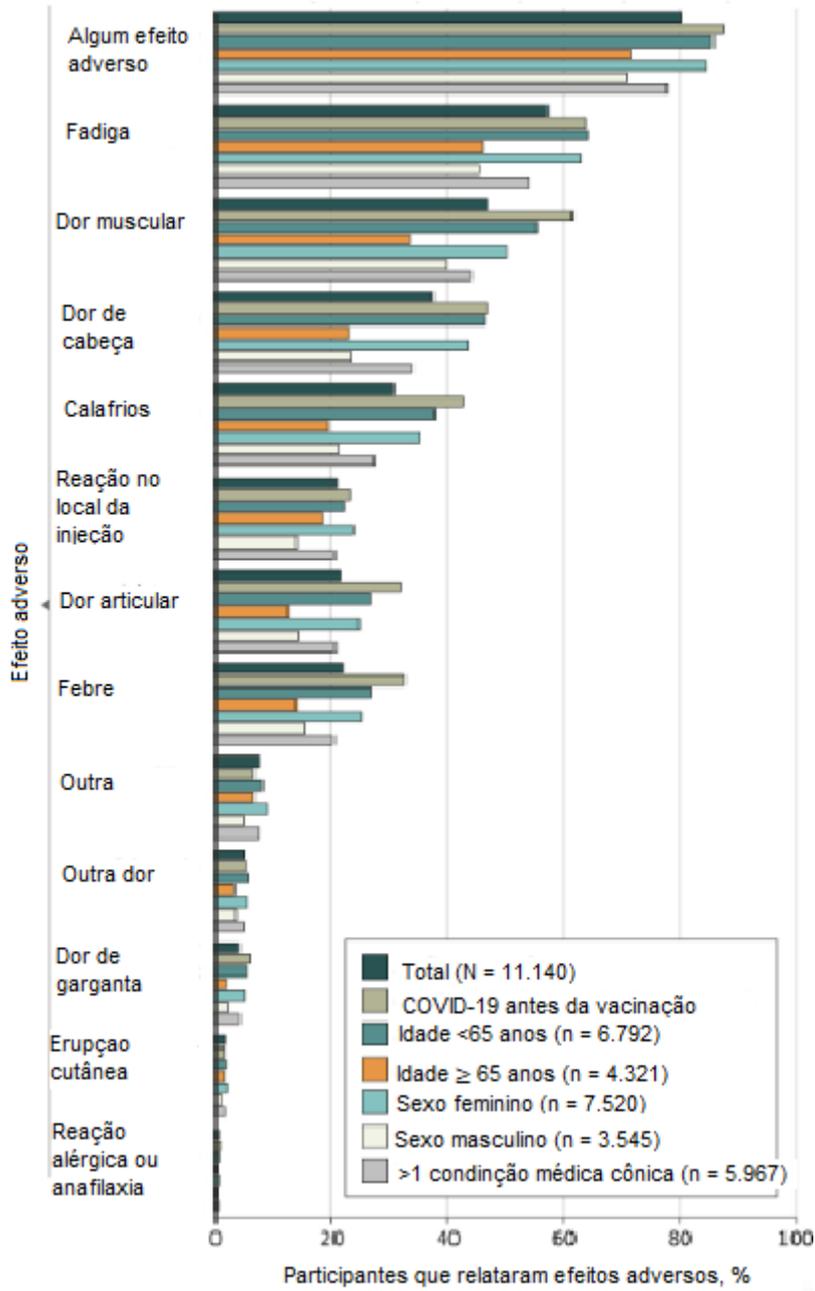
^b Completamente vacinado é definido como 1 dose de JNJ-78436735 ou 2 doses de BNT162b2 ou mRNA-1273.

° Status social subjetivo é medido de 1 a 10, sendo 10 o maior status social percebido.

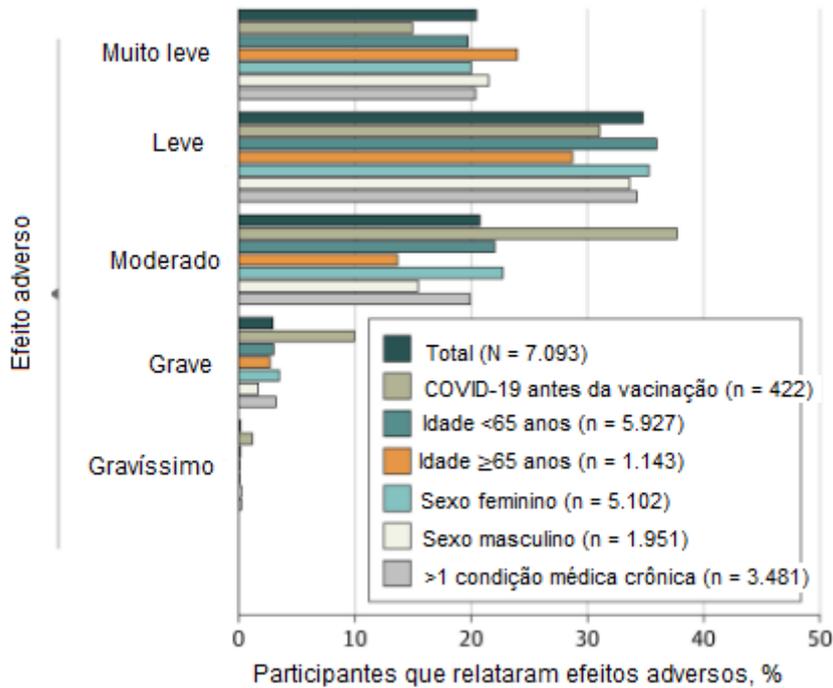
Figura 1.



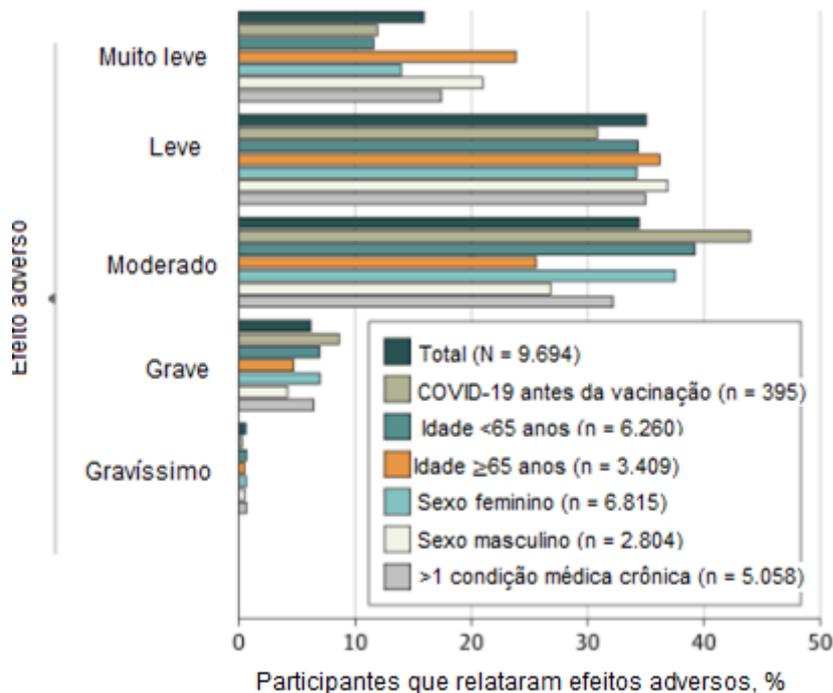
B Efeitos adversos após 2 doses de BNT162b2 ou mRNA-1273 ou 1 dose de JNJ-78436735



C Gravidade dos efeitos adversos após 1 dose de BNT162b2 ou mRNA-1273



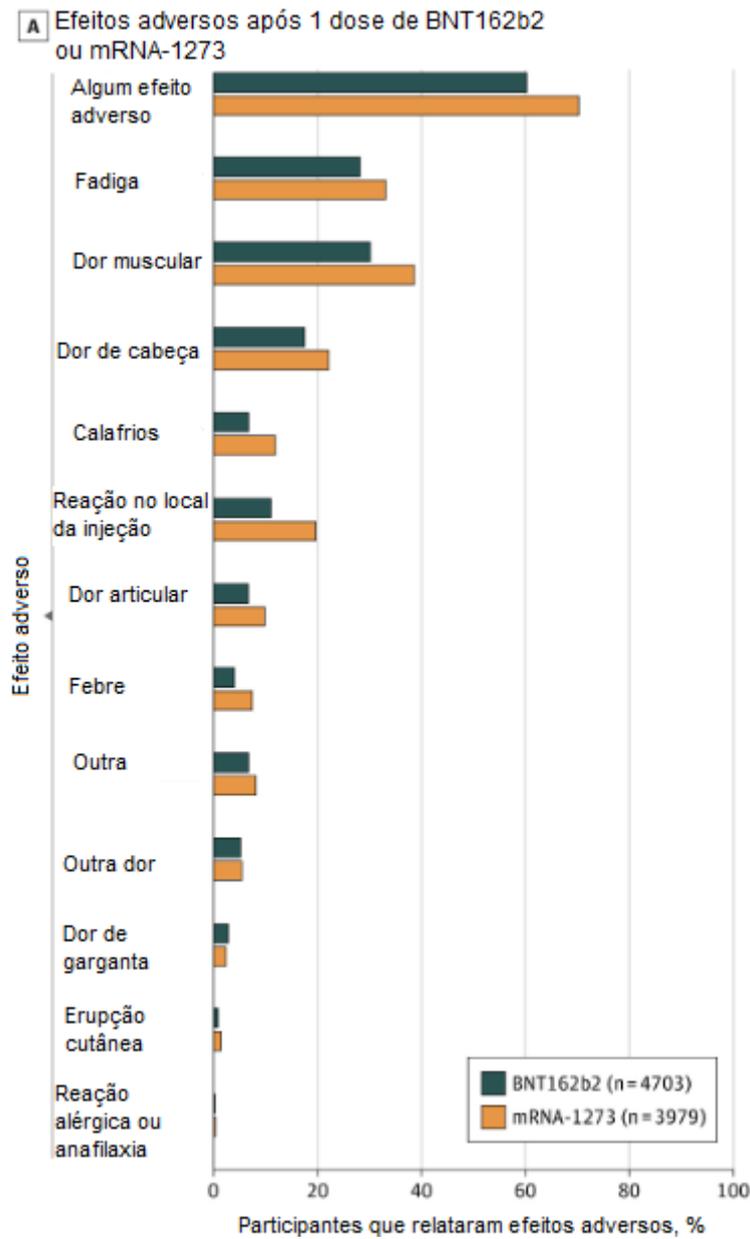
D Gravidade dos efeitos adversos após 1 dose de BNT162b2 ou mRNA-1273



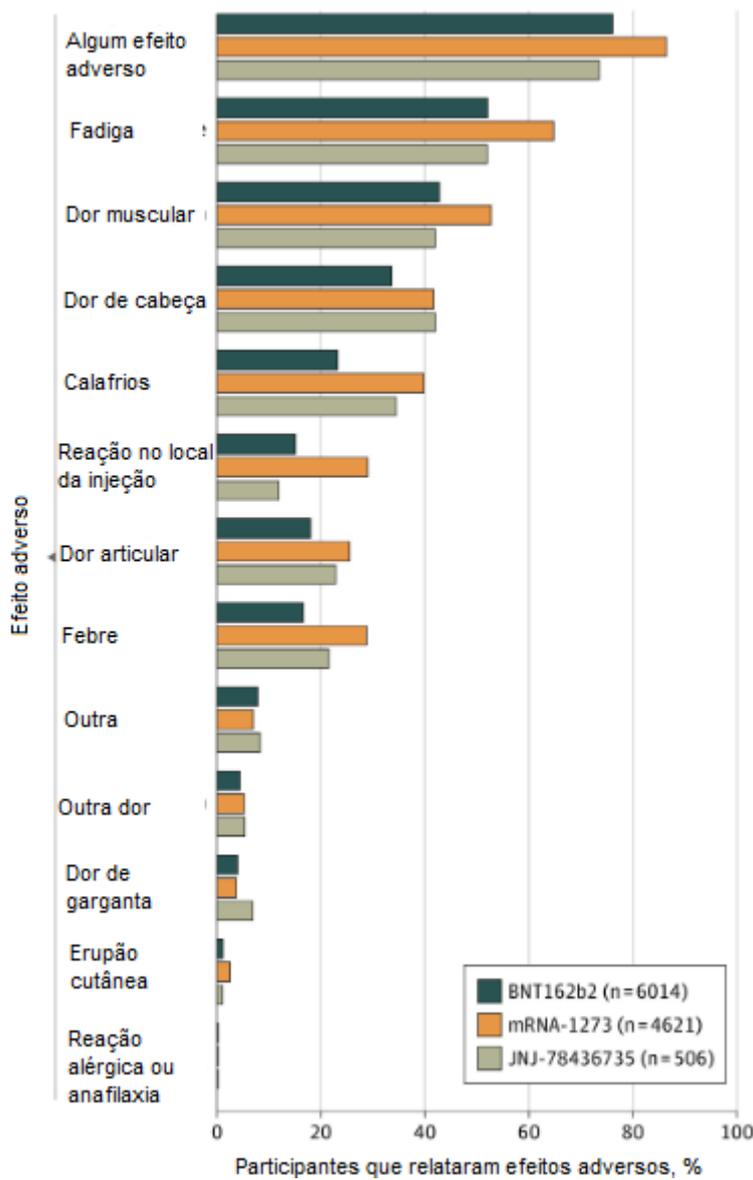
Efeitos adversos de acordo com as características dos participantes

Os participantes puderam relatar mais do que 1 efeito adverso. Os denominadores incluem todos os participantes de que responderam à pergunta.

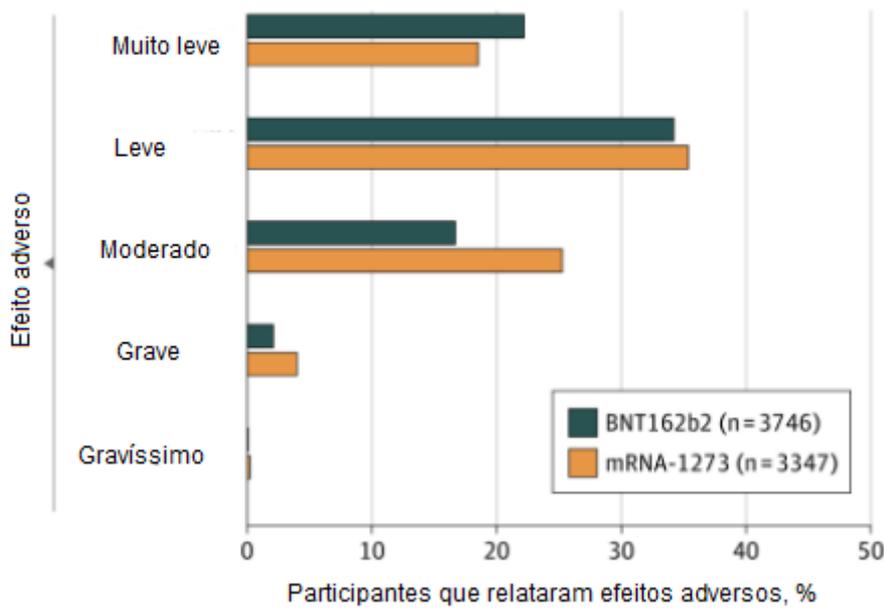
Figura 2. Efeitos adversos de acordo com a marca da vacina



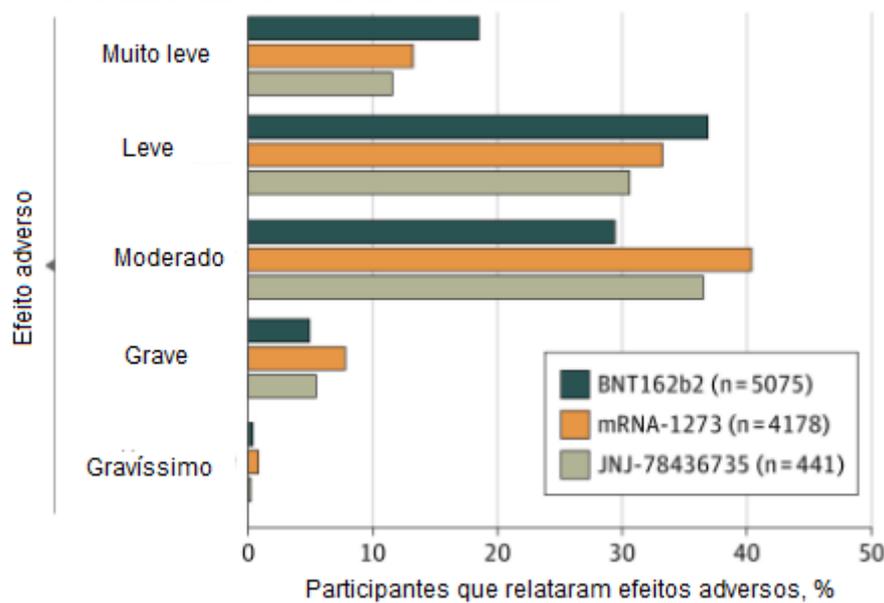
B Efeitos adversos após 2 doses de BNT162b2 ou mRNA-1273 ou 1 dose de JNJ-78436735



C Gravidade dos efeitos adversos após 1 dose de BNT162b2 ou mRNA-1273



D Gravidade dos efeitos adversos após 2 doses de BNT162b2 ou mRNA-1273 ou 1 dose de JNJ-78436735



Os participantes puderam relatar mais do que 1 efeito adverso. Os denominadores incluem todos os participantes de que responderam à pergunta.

Tabela 2. Fatores Associados à Qualquer Efeito Adverso Após Vacinação Contra a COVID-19

Característica^a	RC (95% IC)	Valor P
Dose da vacina	3.10 (2.89-3.34)	<.001
Idade (a cada 10 anos)	0.74 (0.72-0.76)	<.001
Marca		
BNT162b2	1 [Referência]	NA
mRNA-1273	2.00 (1.86-2.15)	<.001
JNJ-78436735	0.64 (0.52-0.79)	<.001
Sexo feminino (contra todos os outros)	1.65 (1.53-1.78)	<.001
Relato de COVID-19 antes da vacinação	2.17 (1.77-2.66)	<.001
Raça		
Branca	1 [Referência]	NA
Asiática	1.49 (1.28-1.73)	<.001
Negra ou afro-americana	0.75 (0.58-0.97)	.03
Multirracial	1.18 (0.98-1.43)	.08
Outra	1.07	.63
Asma	0.77 (0.68-0.87)	<.001
Uso de maconha	1.07 (1.03-1.11)	<.001
Anemia	0.83 (0.76-0.93)	.001

Gravidez	1.54 (1.15-2.06)	.004
Status social subjetivo	0.97 (0.95-0.99)	.009
Apneia do sono	0.94 (0.86-1.04)	.23
Diabetes	0.92 (0.80-1.06)	.24
Vacina contra influenza no ano anterior	0.95 (0.85-1.06)	.33
HIV	0.86 (0.63-1.17)	.33
Insuficiência cardíaca	1.13 (0.87-1.48)	.36
Uso de tabaco	1.02 (0.98-1.06)	.38
Etnia hispânica	0.94 (0.81-1.09)	.40
Infarto do miocárdio	0.93 (0.79-1.10)	.41
Doença pulmonar obstrutiva crônica	1.09 (0.89-1.32)	.41
Hipertensão	1.03 (0.95-1.12)	.45
Derrame ou ataque isquêmico transitório	1.08 (0.89-1.32)	.48
Doença das coronárias	0.93 (0.72-1.19)	.55
Fibrilação atrial	0.99 (0.87-1.14)	.94
Imunodeficiência	1.00 (0.85-1.17)	.99

^a Todos os fatores foram colocados em um modelo de regressão logística multivariada simultaneamente.

^b Efeitos adversos após 2 doses de BNT162b2 ou mRNA-1273 ou 1 dose de JNJ-78436735 comparados com a referência dos efeitos adversos após 1 dose de BNT162b2 ou mRNA-1273.

Tabela 3.

Fatores Associados a Efeitos Graves e Gravíssimos Após Vacinação Contra COVID-19

Característica^a	RC (95% IC)	Valor P
Dose da vacina^b	2.59 (2.20-3.06)	<.001
Marca		
BNT162b2	1 [Referência]	NA
mRNA-1273	1.88 (1.63-2.17)	<.001
JNJ-78436735	1.03 (0.67-1.58)	.89
Relato de COVID antes da vacina	2.10 (1.63-2.70)	<.001
Sexo feminino (contra todos os outros)	1.68 (1.39-2.02)	<.001
Idade (a cada 10 anos)	0.89 (0.85-0.94)	<.001
Vacina contra influenza no ano anterior	0.71 (0.58-0.87)	<.001
Asma	0.77 (0.62-0.94)	.01
Apneia do sono	0.78 (0.63-0.95)	.01
Status social subjetivo	0.95 (0.91-0.99)	.02
Raça		
Branca	1 [Referência]	NA
Asiática	1.23 (0.94-1.61)	.14
Negra ou afro-americana	1.11 (0.65-1.91)	.71
Multirracial	1.07 (0.76-1.49)	.70
Outra	1.25 (0.79-1.98)	.33
Imunodeficiência	0.75 (0.54-1.03)	.08
Uso de tabaco	1.07 (0.99-1.16)	.09
Insuficiência cardíaca	0.62 (0.34-1.11)	.11
Etnia hispânica	1.22 (0.94-1.59)	.14
Gravidez	1.40 (0.76-2.59)	.28
Hipertensão	0.91 (0.76-1.09)	.29
Fibrilação atrial	0.86 (0.62-1.20)	.38
Diabetes	1.09 (0.80-1.49)	.59
Anemia	0.96 (0.77-1.18)	.67
Derrame ou ataque isquêmico transitório	0.91 (0.58-1.43)	.68

Doença pulmonar obstrutiva crônica	0.93 (0.61-1.42)	.73
Uso de maconha	0.99 (0.92-1.07)	.83
Doença das coronárias	0.95 (0.52-1.74)	.87
HIV	0.97 (0.41-2.30)	.95
Infarto do miocárdio	1.00 (0.67-1.48)	.99

^a Todos os fatores foram colocados em um modelo de regressão logística multivariada simultaneamente.

^b Efeitos adversos após 2 doses de BNT162b2 ou mRNA-1273 ou 1 dose de JNJ-78436735 comparados com a referência dos efeitos adversos após 1 dose de BNT162b2 ou mRNA-1273.

Informações sobre o artigo

Aceito para publicação em: 29 de outubro de 2021.

Publicado: 22 de dezembro de 2021. Doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.40364.

Livre acesso: Esse é um artigo de acesso livre sob os termos da the CC-BY License. © 2021 Beatty AL et al.JAMA Network Open.

Autor correspondente: Dr. Alexix L. Beatty, Divisão de Cardiologia, Departamento de Epidemiologia e Bioestatística, Departamento de Medicina, Universidade da Califórnia, São Francisco, 550 116th St, Caixa Postal 0560, São Francisco, CA 941443 (alexix.beatty@ucsf.edu).

Filiações dos autores: Departamento de Epidemiologia e Bioestatística, Universidade da Califórnia, São Francisco (Beatty, Lin, Pletcher); Divisão de Cardiologia, Departamento de Medicina, Universidade da Califórnia, São Francisco (Beatty, Peyser, Butcher, Olgin, Marcus); Departamento de Farmácia Clínica, Universidade da Califórnia Escola de Farmácia de São Francisco (Cocohoba).

Contribuições dos autores: Dr. Beatty teve acesso total a todas as informações deste estudo e assume a responsabilidade pela integridade das informações e pela precisão da análise dos dados.

Conceito e projeto: Beatty, Peyser, Butcher, Cocohoba, Olgin, Pletcher, Marcus.

Aquisição, análise e interpretação dos dados: Beatty, Peyser, Cocohoba, Lin, Olgin, Pletcher e Marcus.

Manuscrito: Beatty.

Revisão crítica do manuscrito para averiguação de conteúdo intelectual importante: todos os autores.

Análise estatística: Beatty, Lin.

Obtenção de capital: Peyser, Olgin, Pletcher.

Suporte administrativo, técnico ou material: Peyser, Butcher, Cocohoba, Olgin, Marcus.

Supervisão: Peyser, Olgin, Pletcher, Marcus.

Conflito de interesses: Dr. Beatty relator ter sido anteriormente empregado e ser acionista da Apple, Inc, por fora do trabalho submetido. Dr. Olgin relatou receber honorários pessoais da Vivalnk e subsídio da Samsung por fora do trabalho submetido. Dr. Pletcher relatou ter recebido subsídios do *Patient-Centered Outcomes Research Institute*, do *National Institutes of Health* (NIH), e do *Bill and Melinda Gates Foundation* durante a elaboração do estudo. Nenhum outro conflito foi relatado.

Capital/Suporte: A *Eureka Research Platform* é apoiada pelo subsídio 3U2CEB021881-05S1 da NIH/*National Institute of Biomedical Imaging and Bioengineering* para os Doutores Marcus, Olgin e Pletcher. O COVID-19 Citizen Science Study é apoiado pelo contrato COVID-2020C2-10761 do Patient-Centered Outcomes Research Institute para os Doutores Pletcher, Marcus e Olgin; o contrato INV-017206 do Bill and Melinda Foundation para os Doutores Pletcher, Marcus e Olgin, e o subsídio 75N91020C00039 do NIH/*National Cancer Institute* para os Doutores Marcus, Hswen, Pletcher e Olgin.

Papel dos financiadores/patrocinadores: Os financiadores não tiveram atuação no projeto e elaboração do estudo; coleção, gerenciamento, análise e interpretação das informações; preparação, revisão ou aprovação do manuscrito; e na decisão de submeter o manuscrito para publicação.

Texto 2

Como aproveitar as vacinas contra COVID-19 existentes para que elas protejam contra variantes

Linhagens que podem fugir da imunidade estão forçando os fabricantes de vacinas a explorar formas de aproveitar suas vacinas.

Ewen callaway & Heidi Ledford



Pessoas aguardam vacinação contra o coronavírus em um hospital em Glasgow, UK. Crédito: Jeff J. Mitchell/Getty

Enquanto as evidências de que novas variantes do coronavírus SARS-Cov-2 podem fugir da imunidade produzida pelas vacinas ou infecções anteriores, cientistas vêm explorando a ideia de aproveitar as vacinas que estão em uso no mundo atualmente.

Os pesquisadores ainda debatem se as novas variantes poderiam limitar a efetividade dessas vacinas contra COVID-19 de primeira geração. Porém, alguns desenvolvedores estão avançando com os planos de atualizar suas vacinas para que elas possam mirar nas variantes que estão emergindo, como aquelas identificadas na África do Sul e no Brasil. Essas linhagens carregam

mutações que parecem enfraquecer a ação dos anticorpos cruciais para combater uma infecção. Os pesquisadores também estão considerando a possibilidade de que as vacinas contra o coronavírus devam ser atualizadas periodicamente, assim como as vacinas contra a influenza.

A melhor e mais imediata forma de combater a ameaça das novas variantes provavelmente ainda é vacinar o máximo de pessoas possível, o mais rápido possível, diz Mani Foroohar, analista de biotecnologia do banco de investimento SVB Leerink em Boston, Massachusetts: “Nós precisamos colocar as vacinas nos braços para abafar o vírus antes que ele exploda na nossa cara de novo”.

Contudo, Foroohar e outros esperam que, no futuro, novas vacinas surgirão para combater as variantes da COVID-19. A revista *Nature* explora as perguntas sobre a atualização das vacinas contra o coronavírus.

Precisaremos atualizar as vacinas contra a COVID-19?

“Acredito que estamos começando a ver essa possibilidade”, diz Kanta Subbarao, virologista no *Peter Doherty Institute for Infection and Immunity* em Melbourne, Austrália.

Laboratórios no mundo todo estão correndo para entender a ameaça que as variantes podem ser para as vacinas, porém os resultados preliminares desses estudos são mistos e incompletos. Uma variante identificada no fim de 2020 na África do Sul identificada como 501Y.V2 (também chamada de variante B.1.351) é uma das mais preocupantes. As análises dos laboratórios descobriram que ela contém mutações que diminuem a potência dos “anticorpos neutralizantes” inibidores de vírus que foram produzidos pelas pessoas que receberam as vacinas da Pfizer ou as de RNA da Moderna.

Não está claro se essas mudanças são o suficiente para diminuir a efetividade dessas vacinas, diz Subbarao. “Essa é a pergunta de um milhão de dólares, porque não sabemos quanto anticorpo é necessário”. Outras respostas imunológicas que as vacinas causam podem ajudar a proteger contra os efeitos das variantes.

Em 28 de janeiro, a empresa de biotecnologia Novavax publicou as informações dos ensaios clínicos mostrando que sua vacina experimental, projetada para

combater o vírus original, era aproximadamente 85% efetiva contra a variante identificada no Reino Unido — mas menos que 50% efetiva contra 501Y.V2. Essa queda é preocupante, dizem os pesquisadores, porque indica que a 501Y.V2 e outras variantes como ela podem diminuir a efetividade das vacinas.

“Eu acho que é inevitável que as vacinas precisem ser atualizadas para que mantenham eficácia máxima. A única questão é quando e com que frequência”, diz Paul Bieniasz, virologista na Rockefeller University em Nova Iorque que liderou um dos estudos de anticorpos neutralizantes.

Como decidir quando devemos atualizar as vacinas?

Cientistas, oficiais de saúde e fabricantes de vacinas estão começando a discutir isso. Pesquisadores estão começando a entender como as mutações alteram as respostas à vacina e como forças evolutivas podem fazer com que mutações se espalhem, “Eu certamente não as atualizaria agora”, diz Bieniasz.

Um modelo de atualização que as vacinas contra a COVID-19 podem seguir é o das vacinas contra a gripe, diz Subbarao, que dirige o *World Health Organization Collaborating Centre for Reference and Research on Influenza* em Melbourne. Esses centros monitoram as cepas do vírus da gripe para identificar mudanças genéticas que podem influenciar a efetividade das vacinas. Pesquisadores fazem estudos com anticorpos de furões e humanos para determinar se a nova cepa é capaz de “fugir” da vacina anterior e se, conseqüentemente, uma atualização é necessária. Essas revisões são conduzidas anualmente para a época gripal de cada hemisfério e as mudanças são feitas apenas quando uma cepa fujona é amplamente propagada, diz Subbarao. “Se a cepa fica concentrada em uma região, um país, nós não poderíamos mudar a vacina para todo o hemisfério”.

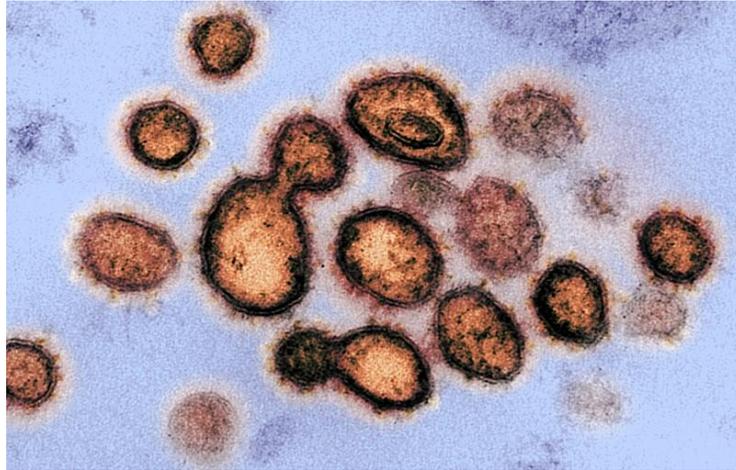
De maneira geral, o limiar para atualizar as vacinas contra a gripe é similar em magnitude ao limiar para mudanças nas respostas dos anticorpos neutralizantes que pesquisadores ligaram à variante 501Y.V2. Porém, ainda não é claro como essas mudanças — e a distribuição geográfica de diferentes variantes e mutações — vão afetar as atualizações das vacinas contra COVID-19. “Essas discussões estão apenas começando”, diz Subbarao. “Não podemos perseguir toda variante que surge”.

Como as vacinas serão atualizadas?

Essa é outra pergunta. Algumas vacinas contra a COVID-19, incluindo as principais feitas pela Moderna, Pfizer e AstraZeneca, instruem células a produzir a glicoproteína de pico do vírus — o alvo principal do vírus no sistema imunológico. As variantes como a 501Y.V2 carregam mutações de pico que alteram as regiões de foco dos anticorpos neutralizantes.

Uma possibilidade é trocar a versão antiga da glicoproteína de pico das vacinas — baseada principalmente no vírus que foi identificado primeiramente em Wuhan, na China — por uma molécula atualizada que tenha as mudanças específicas de aminoácidos que impeçam a resposta dos anticorpos. Os pesquisadores precisam primeiramente determinar se alguma dessas mudanças tem efeitos específicos que alterem como o sistema imunológico reage à vacina. Outra possibilidade é incluir a versão antiga e nova da glicoproteína de pico em uma dose — cientistas chamam isso de vacina combinada.

A empresa Moderna começou a trabalhar na atualização da sua vacina de mRNA para acompanhar a mutação da glicoproteína de pico na 501Y.V2. A empresa de biotecnologia, com sede em Cambridge, Massachusetts, diz que tem a intenção de testar a efetividade de uma terceira dose de sua vacina original e que está analisando a possibilidade de uma vacina combinada, disse Tal Zaks, diretor científico da Moderna, em uma reunião com investidores em 25 de janeiro. Mas antes de decidir por um ou outro caminho, pesquisadores precisarão estudar como animais, e provavelmente humanos, respondem a qualquer atualização potencial da vacina, diz Subbarao. “Não será tão simples quanto [alterar] um local de aminoácido e dizer ‘ok, é isso’”.



O vírus SAR-CoV-2 adquiriu diversas mutações que estão mudando seu comportamento. Crédito: NIAID-RML/NIH/Flickr

Como as vacinas serão testadas e aprovadas?

Os desenvolvedores das vacinas testaram as vacinas contra a COVID-19 atualmente disponíveis em ensaios clínicos fase III envolvendo milhares de participantes antes dos reguladores autorizarem o uso dos medicamentos. Contudo, esse tipo de teste para uma vacina renovada seria lento e difícil agora que a primeira geração das vacinas está sendo aplicada em todo o mundo, diz o imunologista Drew Weissman da University of Pennsylvania, na Filadélfia: “Eu não consigo imaginar como eles fariam um Ensaio Clínico Fase III para uma variante”.

Não está claro quanta informação clínica seria necessária para aprovar uma atualização para as vacinas. Vacinas contra a gripe geralmente não exigem novos ensaios clínicos, mas os reguladores não têm a segurança de décadas de experiência e informação clínica com as vacinas contra a COVID-19. “Eles podem dizer ‘É uma vacina totalmente nova, vamos fazer alguns ensaios clínicos’”, diz Weissman.

A proporção e a duração desses ensaios podem variar se os pesquisadores conseguirem ou não achar “correlatos de imunidade”: características mensuráveis de uma resposta imune, como um nível específico de anticorpos neutralizantes, que pode apontar para um marcador de proteção contra a COVID-19. Com esses marcadores, pesquisadores não precisariam esperar que os participantes dos ensaios fossem infectados pelo coronavírus para saber se

as vacinas estão funcionando — eles poderiam simplesmente medir a resposta imune após cada dose.

Não há garantia de que um correlato robusto surgirá, diz Paul Offit, pesquisador de vacina no Children's Hospital of Philadelphia na Pensilvânia. Porém, mesmo sem um correlato definitivo, pesquisadores ainda podem conseguir demonstrar que sua nova vacina produz níveis de anticorpos similares à primeira geração de vacinas. A Moderna disse que espera poder contar com ensaios clínicos envolvendo centenas, se não milhares, de participantes para avançar com a produção da sua vacina contra a variante 501Y.V2. Forohar espera que vai levar cinco meses para a empresa passar da produção da nova vacina para a publicação dos resultados dos ensaios para os reguladores.

Como as pessoas responderão às vacinas atualizadas se elas já foram imunizadas?

Os pesquisadores ainda não sabem como uma pessoa que foi completamente vacinada com uma vacina de primeira geração responderá a uma nova vacina contra a nova variante. Imunologistas têm observado que as pessoas tendem a ter respostas imunes mais robustas contra a primeira variante de um patógeno que elas encontram do que contra variantes subsequentes. Esse fenômeno pode significar que vacinas atualizadas podem desencadear respostas imunes mais brandas do que a primeira vacina. “O medo é que impulsionar alguém com uma variante não terá uma nova resposta contra essa variante”, diz Weissman. “Só impulsionará a resposta antiga”.

Contudo, Weissman argumenta que existem evidências de que as vacinas de RNA talvez não sigam essa tendência. Por razões que não são claras, algumas vacinas de RNA acionam uma resposta imune surpreendentemente complexa, produzindo anticorpos que miram em áreas de proteínas virais que frequentemente não são detectadas nas respostas a outros tipos de vacina. Isso pode significar que vacinas de RNA podem ser melhores em se voltar para as mudanças presentes em uma variante, diz Weissman.

Offit aponta que respostas específicas às variantes talvez não sejam necessárias: mesmo que uma vacina atualizada impulsione a resposta a uma

vacina contra coronavírus mais antiga, isso pode ser suficiente para combater as variantes, ele diz.

O que os fabricantes das vacinas estão fazendo?

Assim como a Moderna, outros fabricantes de vacina contra o coronavírus disseram analisar a possibilidade de atualizar suas vacinas. Isso inclui a Johnson & Johnson de New Brunswick, Nova Jersey, que está desenvolvendo uma vacina de dose única.

Alguns fabricantes aspirantes estiveram de olho na ameaça que variantes fujonas desde o início. Um time em Gritstone Oncology decidiu focar nesse problema em potencial, projetando uma vacina que tem como alvo diversos locais em várias proteínas virais, em contraste com as vacinas de primeira geração que tinham como alvo a glicoproteína de pico, diz Andrew Allen, presidente da empresa em Emeryville, na Califórnia. A expectativa é que a vacina, que deve ter o ensaio clínico iniciado em breve, torne difícil que o vírus fuja da imunidade porque muitas mudanças genéticas seriam necessárias. “Você pode ficar brincando de adivinhar e seguir as variantes ou você pode tentar ficar à frente delas”, diz Allen.

Uma vez que atualizar a construção de vacinas existentes é relativamente fácil, uma nova vacina de RNA pode ser projetada e produzida para testes clínicos dentro de seis semanas, Weissman estima.

Mas esse é apenas o começo. “A produção em massa de uma vacina é difícil. Começar tudo de novo será difícil”, diz Offit.

Alguns pesquisadores avaliam que atualizações periódicas das vacinas contra o coronavírus, assim como as da gripe, serão a forma de agir. “Não é incomum”, diz Stanley Plotkin, consultor sobre vacinas para empresas. Contudo, isso pode significar que as preocupações com a logística e a cadeia de suprimentos continuarão por um tempo.

Vacinas contra COVID-19 e a diminuição da transmissão de SARS-CoV-2.

Resumo

Uma campanha de vacinação em massa contra a COVID-19 está ocorrendo em todo o mundo. Dados epidemiológicos de estudos indicam um perfil de excelente eficácia e segurança das vacinas contra a COVID-19. Contudo, existem poucas informações desses estudos sobre o efeito de diminuição da probabilidade de infecção de pessoas vacinadas comparadas com as não vacinadas. Neste artigo serão descritas algumas evidências sobre esse tópico importante e atual.

Palavras-chave: Vacinas, COVID-19, SARS-CoV-2, Pandemia

Vacinas e transmissão viral

A pandemia da COVID-19 está ocorrendo atualmente (Khan et al., 2020). Tratamentos farmacológicos para o tratamento das infecções de COVID-19 são principalmente direcionados para evitar complicações graves da doença (Vitiello e Ferrara, 2021; Ferrara e Vitiello, 2021). Até o presente momento não existem antivirais dirigidos ao SARS-CoV-2, mas uma boa eficácia de alguns antivirais, autorizados para outras doenças infecciosas, tem sido demonstrada – como no Remdesivir (Vitiello et al., 1971; Vitiello e Ferrara, 2020; Ferrara et al., 2020; Ferrara e Vitiello, 2021). Desde dezembro de 2020, uma campanha de vacinação em massa contra a COVID-19 começou mundialmente. As evidências clínicas dos dados epidemiológicos após a autorização das vacinas utilizadas indicam um perfil de excelente eficácia e segurança (Vitiello et al., 2021; Polack et al., 2020; Knoll e Wodonj, 2021). Contudo, o que provavelmente foi pouco estudado na fase III dos estudos pré-registro e nos ensaios clínicos pós-autorização, é se um sujeito vacinado infecta com a mesma frequência e probabilidade de um sujeito não vacinado, e se um sujeito vacinado é igualmente contagioso quanto um sujeito não vacinado e com COVID-19. Ensaios Clínicos Fase 3 pré-registro, um passo padrão para vacinas, avaliam a eficácia terapêutica por meio da investigação da proteção de um sujeito vacinado contra a doença. Até para as vacinas contra a COVID-19, estudos fase III pré-registro avaliaram a proteção dos pacientes contra a doença embora tenham chegado a diferentes resultados entre as vacinas (Lurie et al., 2020; Voysey et al., 2021). No entanto, é certo que a proteção contra doenças graves por meio de vacinas é de enorme importância,

mas provavelmente de mesma importância é entender se a vacinação também diminui a transmissão do vírus e o número de pessoas infectadas (Wiersinga et al., 2020). Esses objetivos se tornam ainda mais importantes dada a falta de medicamentos antivirais direcionados ao SARS-CoV-2 (Vitiello et al., 2021)

Diferentes vacinas contra a COVID-19 e a variante delta

Diversas vacinas contra a COVID-19 são atualmente licenciadas, usando diferentes modos de ação. Os dados epidemiológicos também demonstram eficácia diferente, o que pode influenciar indiretamente a capacidade de diminuir a transmissão do vírus. A vacina de mRNA BNT162b2 da BioNTech/Pfizer conferiu proteção de 95% contra a COVID-19 em sujeitos de 16 anos de idade ou mais (Polack et al., 2020). A vacina de vetor viral da AstraZeneca demonstrou 70.4% de eficácia em prevenir COVID-19 grave (Knoll e Wodoni, 2021). A vacina da J&J/Janssen foi 66.3% efetiva em prevenir infecção por COVID-19 em sujeitos que receberam a vacina e que não tinham sido infectadas anteriormente (Sadoff et al., 2021). Recentemente, uma nova variante do vírus SARS-CoV-2, chamada de variante Delta, foi identificada e é responsável pela forte onda epidêmica com grande número de mortes e infecções na Índia. A variante Delta parece ser cerca de 60% mais transmissível do que a variante Alpha (B.1.1.7), que já é altamente infecciosa. A Delta é moderadamente resistente às vacinas, em particular em pessoas que receberam apenas uma dose. Um estudo mostra que uma dose de AstraZeneca ou Pfizer reduziu em 33% o risco de desenvolvimento de sintomas de COVID-19 causados pela Delta em comparação com a redução de 50% para Alpha. A segunda dose da vacina da AstraZeneca aumentou a proteção contra a Delta para 60% (comparado com 66% contra Alpha), enquanto duas doses da vacina da Pfizer foram 88% efetivas (comparado com 93% contra Alpha).

Evidência clínica e diminuição da transmissão de SARS-CoV-2

Evidências recentes mostram uma diminuição na contagiosidade entre pessoas vacinadas. Em um estudo feito em Israel, a carga viral presente na amostra de mucosa nasal de profissionais da saúde foi avaliada semanalmente. A conclusão do estudo demonstrou que em sujeitos vacinados e com COVID-19 confirmado, a carga viral era 2 a 4 vezes menor que em pessoas não vacinadas (Callaway,

2021). Outro estudo, que avaliou a quantidade de RNA viral presente em aproximadamente 16.000 amostras nasais, mostrou que a carga viral de SARS-CoV-2 em pessoas com COVID-19 confirmado e vacinadas é 1,6 a 20 vezes menor do que a carga presente em pessoas infectadas e não vacinadas (Levine-Tiefenbrun et al., 2021). Um outro estudo, conduzido nos Estados Unidos, foi feito com uma amostra de 3.950 profissionais da saúde examinados entre 14 de dezembro de 2020 e 13 de março de 2021. Os resultados mostraram que as vacinas tiveram uma eficácia na prevenção de 90% 14 dias após a segunda dose e de 80% 14 dias após a primeira dose (Krause et al., 2021)

Discussão

A interpretação científica dos resultados desses ensaios clínicos mostra claramente a correlação entre a diminuição da carga viral do SARS-CoV-2 e a probabilidade de infecção e pessoas vacinadas. A hipótese molecular por trás desses resultados sugere que um sujeito vacinado com COVID-19 pode apresentar o vírus estruturalmente intacto, mas imediatamente coberto por seus anticorpos, o que torna o vírus incapaz de infectar outras pessoas. Provavelmente isso também pode ser relacionado ao fato de que indivíduos com COVID-19 assintomáticos são menos contagiantes que pessoas com infecção grave, precisamente porque em um indivíduo assintomático, o sistema imunológico tem uma resposta excelente, imediatamente atacando o vírus, desacelerando sua replicação e diminuindo sua potência e probabilidade de infectar alguém (Petter et al., 2021; Thompson et al., 2021; Wang et al., 2020; Yu e Yang, 2020; Huff e Singh, 2020). Essa hipótese é reforçada pelas evidências que demonstram que pessoas com menor carga viral são menos contagiosas, sugerindo que infecções assintomáticas têm menos chances de infectar outros indivíduos. Contudo, seria essencial vacinar o maior número de pessoas no menor tempo possível, evitando grandes diferenças nos números entre os países.

Conclusão

Evidências clínicas atuais mostram que a vacinação contra a COVID-19 protege contra sintomas graves da doença e também é uma ferramenta importante para diminuir a propagação e a taxa de infecção do vírus. Neste momento, a

pandemia da COVID-19 é complexa, alguns países vacinaram uma grande parte de sua população, outros estão com dificuldade para ter acesso às vacinas, e existe uma grande variedade de medidas tomadas e países fechados uns para os outros. Essas discrepâncias podem fazer surgir novas variantes do vírus e prolongar a pandemia. Indivíduos vacinados podem ter menos probabilidade de transmitir o vírus, mas continua importante manter um comportamento responsável.

Anexo 4

Textos em português do corpus utilizado para a análise das traduções

- Avaliação da segurança das vacinas contra COVID-19. Disponível para acesso em: <https://repositorio.uniube.br/handle/123456789/1695>
- Eventos adversos pós-vacinação contra o SARS-CoV-2 (covid-19) no estado de Minas Gerais. Disponível para acesso em: <https://www.scielo.br/j/rsp/a/tMJ5qzggJtqMbNBbNZCFvZD/?format=pdf&lang=pt>
- Farmacovigilância das Vacinas Contra a COVID-19 Durante a Gravidez e a Amamentação. Disponível para acesso em: https://www.researchgate.net/publication/355895757_Farmacovigilancia_das_Vacinas_contra_a_COVID-19_Durante_a_Gravidez_e_a_Amamentacao
- Percepção dos universitários quanto a eficiência e possibilidade de efeitos adversos provocados pela vacina do COVID-19. Disponível para acesso em: <https://rdu.unicesumar.edu.br/handle/123456789/9460>
- Responsabilidade civil do estado por possíveis efeitos adversos graves causados pela administração de vacina contra a COVID-19. Disponível para acesso em: <https://www.portaldeperiodicos.idp.edu.br/rda/article/view/6237>
- Descrição de caso de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) após aplicação da vacina Oxford/AstraZeneca. Disponível para acesso em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S141386702100492X>
- vacina covid-19 (recombinante). Disponível para acesso em: <http://antigo.anvisa.gov.br/documents/33868/6287695/6+-+Bula+vacina+covid-19+%28recombinante%29+--+Janssen/7f025f1e-464c-4606-8976-4598694d30b3>
- Vacinas contra Covid-19: o que podemos dizer nesse momento? Disponível para acesso em: http://www.fazito.com.br/smp/boletim_cient_smp_14covid.pdf
- Vacinas para COVID-19 - o estado da arte. Disponível para acesso em: <https://www.scielo.br/j/rbsmi/a/hF6M6SFrhX7XqLPmBTwFfVs/?lang=pt>

- COVID-19: Vigilância Epidemiológica e Sanitária de Eventos Adversos Pós Vacinação. Disponível para acesso em:
[https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/46168/2/nota_tecnica -
_observatorio_covid-19_fiocruz - 2021-02-19.pdf](https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/46168/2/nota_tecnica_-_observatorio_covid-19_fiocruz_-_2021-02-19.pdf)