

## VACINA COVID-19 – BRASIL

**Alessandra Lima** (CD, Msc, PhD), **Airton dos Santos Filho** (MD)

**Luciana Vieira** (Ft, Msc, PhD)

28 de janeiro de 2021

De acordo com informações da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), quatro vacinas contra a COVID-19 estão sendo testadas no Brasil, todas elas para faixa etária maior ou igual a 18 anos; exceto a vacina da Pfizer que contempla a faixa etária maior ou igual a 16 anos (figura 01A). Com relação ao uso de tais vacinas, a figura 01B mostra que, até o dia 18 de janeiro de 2021 (última atualização disponível), duas vacinas encontram-se aprovadas para uso emergencial no Brasil:

- 1) Vacina **Covisheld** produzida pela Astrazeneca/Oxford em parceria FIOCRUZ) e
- 2) Vacina **Coronavac** produzida pela Sinovac (parceria Instituto Butantan)

Todavia ainda não consta, nos quadros de acompanhamento da Agência, solicitação de registro de tais vacinas.

“A autorização de uso emergencial e temporária de uma vacina experimental contra a COVID-19 é restrita a um público alvo e pré-definido, ou seja, essa autorização não substitui o registro sanitário no Brasil” (BRASIL, 2021c).

“A autorização de uso emergencial não é uma permissão para a introdução no mercado para efeitos de comercialização, distribuição e uso, isto é concedido por meio do registro sanitário, conforme expresso na Lei nº 6360/1976. Esta autorização será válida até que seja expressamente retirada pela Anvisa ou mediante a emissão de uma autorização de uso, distribuição e comercialização completa, ou seja, o registro sanitário.

A Anvisa pode revisar e ajustar as condições para o uso emergencial temporário em resposta a quaisquer resultados que seja considerado relevantes, incluindo, os dados e informações provenientes de outras autoridades reguladoras” (BRASIL, 2021d).

Os fabricantes/desenvolvedores das outras duas vacinas COVID-19 já em testes no Brasil (Janssen e Pfizer) não protocolaram solicitação de uso emergencial, tampouco de registro, até o momento.

Quanto à importação das doses da vacina da Astrazeneca/Oxford da Índia, produzidas pelo Instituto Serum, de acordo com o Ministério da Saúde, 02 (dois) milhões de doses chegaram ao país no dia 22 de janeiro. Após checagem de qualidade e segurança, além de rotulagem, com etiquetagem das caixas com informações em português, no Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos (Bio-Manguinhos/FIOCRUZ) no Rio de Janeiro, foram distribuídas para estados e municípios (BRASIL, 2021g).

Figura 01 – Panorama brasileiro das vacinas COVID-19

CORONAVÍRUS • COVID - 19								
MAPA DAS VACINAS EM TESTE NO BRASIL								
GOV.BR/ANVISA								
Informações atualizadas em 18/1/21								
VACINA	LABORATÓRIO	ORIGEM	TECNOLOGIA EMPREGADA	Nº DE VOLUNTÁRIOS BRASIL <sup>a</sup> E NO MUNDO (TOTAL)	FAIXA ETÁRIA	LOCAIS DE TESTES NO BRASIL	TRANSFERÊNCIA DE TECNOLOGIA	FASE DOS TESTES
CHADOX1 NCOV-19	Astrazeneca e Universidade de Oxford	Reino Unido	Adenovirus Vektor	Brasil: 10.000 Mundo: Não aplicável	≥ 18 anos	SP, RJ, BA, RS e RN	Sim, para Biomanguinhos	Em andamento Submissão continua 1/10
CORONAVAC	Sinovac e Instituto Butantã	China	Virus Inativado	Brasil: 13.060 Mundo: Não aplicável	≥ 18 anos	SP, RS, MG, PR, RJ e DF	Sim, para o Instituto Butantã	Em andamento Submissão continua 2/10
VACINAS BNT162 COM RNA ANTI-VIRAL PARA IMUNIZAÇÃO ATIVA CONTRA COVID-19 (PF-07302048)	Pfizer-Wyeth	Estados Unidos e Europa	RNA	Brasil: 3.100 Mundo: ~44.000	≥ 16 anos	SP e BA	Não	Em andamento Submissão continua 25/11
AD26.COVS (VAC31518)	Janssen-Cilag	Europa	Adenovirus Vektor	Brasil: 7.560 Mundo: ~40.000	≥ 18 anos	SP, RJ, RS, PR, MG, BA, RN, DF, MT, MS e SC	Não	Em andamento Submissão continua 27/11

A (Fonte: BRASIL, 2020a)

CORONAVÍRUS • COVID - 19									
ANDAMENTO DA ANÁLISE DAS VACINAS NA ANVISA									
GOV.BR/ANVISA									
Informações atualizadas em 27/1/21									
TIPO DE VACINA	FASE I	FASE II	FASE III	TECNOLOGIA FARMACÊUTICA (AVALIAÇÃO DE QUALIDADE)	CERTIFICAÇÃO DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO	PEDIDO DE USO EMERGENCIAL	PEDIDO DE REGISTRO	MONITORAMENTO PLANO DE GERENCIAMENTO DE RISCO (PGR)	PREPARATIVOS PARA LIBERAÇÃO DE LOTES DE VACINAS
ASTRAZENECA / FIOCRUZ	Sim (Pacote 2) Dados parciais resumidos (segurança) Data: 04/12/2020 Status: Concluído Sim (Pacote 3) Dados completos. Data: 22/12/2020 Status: concluído	Sim (Pacote 2) Dados parciais resumidos (segurança) Data: 04/12/2020 Status: Concluído Sim (Pacote 3) Dados completos. Data: 22/12/2020 Status: concluído	Sim (Pacote 2) Resultados-chave parciais. Data: 04/12/2020 Status: Concluído Sim (Pacote 3) Dados primários de eficácia e segurança. Data: 22/12/2020 concluído Sim (pacote 4) Documentos gerais complementares Data: 05/01/2021 Status: concluído	Sim (Pacote 1) Dados preliminares de tecnologia farmacêutica (produção, controle de qualidade, estabilidade) Data: 27/11/2020 Status: Concluído Sim (Pacote 2) Dados complementares de tecnologia farmacêutica Data: 05/01/2020 Status: concluído	Inspeção realizada 7 a 11/12/2020 Certificação publicada em 23/12/2020	Solicitado 08/01/2021 Status: concluído autorização em 17/1/21	Não solicitado	Plano parcial apresentado 22/12/2020 Status: análise concluída 2º pacote Data: 06/1/2021 Status: análise concluída	Reunião de planejamento realizada e documentação preparatória parcial entregue. INCCS aguarda complementação das informações.
JANSSEN	Sim (Pacote 1) Dados parciais de segurança e imunogenicidade Data: 30/11/2020 Status: concluído	Sim (Pacote 1) Dados parciais de segurança e imunogenicidade Data: 30/11/2020 Status: concluído	Documentos não apresentados	Sim (Pacote 1) Dados preliminares de tecnologia farmacêutica (produção, controle de qualidade, estabilidade) Data: 27/11/2020 Status: Concluído Sim (pacote 2) Dados complementares de tecnologia farmacêutica (produção, controle de qualidade, estabilidade) Data: 26/11/2020 Status: Aguardando análise	Solicitada Certificação publicada em 19/1/21	Não solicitado	Não solicitado	Plano parcial apresentado 30/11/2020 Status: análise concluída	Realizada reunião para planejamento da submissão de documentos técnicos ao INCCS.
PFIZER	Sim (Pacote 1) Dados interinos do estudo de Fase 1/2 Data: 26/11/2020 Status: concluído	Sim (Pacote 1) Dados interinos do estudo de Fase 1/2 Data: 26/11/2020 Status: concluído	Sim (Pacote 2) Dados primários de eficácia e segurança fase 3 Data: 15/12/2020 Status: concluído	Sim (Pacote 1) Dados preliminares de tecnologia farmacêutica (produção, controle de qualidade, estabilidade) Data: 03/12/2020 Status: concluído	CBPF de 2 fábricas publicada em 28/12/2020 Uma fábrica já tinha CBPF CBPF da 4ª fábrica publicada em 19/1/21	Não solicitado	Não solicitado	Plano parcial apresentado 23/12/2020 Status: análise concluída	Realizada reunião para planejamento da submissão de documentos técnicos ao INCCS.
SINOVAC / BUTANTAN	Sim (Pacote 2) Resumo dos estudos de Fase 1/2. Data: 30/11/2020 Status: concluído	Sim (Pacote 2) Resumo dos estudos de Fase 1/2. Data: 30/11/2020 Status: concluído	Sim Status: concluído	Sim (Pacote 1) Dados preliminares de tecnologia farmacêutica (produção, controle de qualidade, estabilidade) Data: 10/12/2020 Status: concluído	Inspeção realizada 30/11 a 4/12/2020 Certificação publicada em 21/12/2020	Solicitado 08/01/2021 Status: concluído autorização em 17/1/21	Não solicitado	Plano parcial apresentado 04/12/2020 Status: análise concluída	Documentação preparatória completa enviada ao INCCS.

\*As informações em vermelho no quadro representam as atualizações mais recentes.

B (Fonte: BRASIL, 2020b)

## SEGURANÇA E EFICÁCIA

Com base na apresentação realizada pela ANVISA, na reunião de deliberação quanto ao uso emergencial das vacinas Coronavac (Sinovac) e Covisheld (Astrazeneca/Oxford) (BRASIL, 2021e e BRASIL, 2021f).

### CORONAVAC (BRASIL, 2021e)

Trata-se de uma vacina de vírus inativado SARS-CoV-2; desenvolvida pela empresa Sinovac (China); que não tem registro sanitário em nenhum país, mas já está aprovada para uso emergencial na China, Turquia e Indonésia. O pedido protocolado junto à ANVISA, refere-se ao uso emergencial de 6 milhões de doses fabricadas pela desenvolvedora.

O estudo clínico, submetido para análise da Agência, foi realizado em 16 centros de pesquisa brasileiros (de 21/07/2020 a 16/12/2020), com o objetivo de:

“Avaliar a eficácia de duas doses da Vacina adsorvida COVID-19 (inativada) em indivíduos sintomáticos com 18 anos de idade ou mais, com confirmação virológica de COVID-19, duas semanas após a segunda vacinação que trabalham como profissionais de saúde realizando atendimento em contato direto com pessoas com quadros possíveis ou confirmados de COVID-19”.

Tratou-se de um estudo fase III, randomizado, multicêntrico, duplo-cego, controlado com placebo. Os voluntários receberam uma dose intra-muscular (IM) do produto ou placebo, e foram randomizados na proporção de 1:1, estratificado por faixa etária (18 a 59 anos / 60 anos ou mais). A eficácia total, considerando o desfecho primário, foi de 50,39% (IC 95: 35,26 – 61,68 / p=0,0049). Para os desfechos secundários, considerou-se classificação de gravidade proposta pela Organização Mundial de Saúde (OMS) e os resultados encontram-se apresentados na tabela 01. A tabela 02 apresenta os resultados encontrados por faixa etária.

Não foram apresentados os resultados da avaliação de imunogenicidade, ao longo do tempo, referente a avaliações de anticorpos neutralizantes, de anticorpos de ligação, de soroconversão e da imunidade celular.

Quanto à segurança foram avaliadas a ocorrência de reações adversas solicitadas e não solicitadas (locais e sistêmicas) até 07 dias após a segunda dose (tabela 03). A reação mais comum foi dor no local da administração e não ocorreu nenhuma reação adversa grave (tabela 04)

**Tabela 01** – Avaliação e agrupamento de incidência de casos de acordo com a definição de gravidade da OMS (Fonte: BRASIL, 2021e)

Gravidade	Grupo Vacinado	Grupo Placebo	Total
Leve (escores 2 e 3)	85	159	244
Moderada (escores 4 e 5)	0	6	6
Grave (escores 6 a 9)	0	1	0
Óbito (escore 10)	0	0	0

**Tabela 02** – Eficácia da vacina em profissionais de saúde por faixa etária (Fonte: BRASIL, 2021e)

	Vacina 18-59 anos	Placebo 18-59 anos	Vacina 60 anos ou mais	Placebo 60 anos ou mais
N	4460	4401	186	176
Casos	83	164	2	3
Pessoas- tempo (100s de anos)	7,06	6,88	0,17	0,16
Incidência total (IC95)	11.76 (9,37 – 14,58)	23.82 (20,31 – 27,76)	11.94 (1,45 – 43,13)	18.61 (3,84 – 54,38)
Incidência (IC95) Score 3 ou superior	0.99 (0,40 – 2,04)	4.36 (2,94 – 6,22)	0	15,54 (0,89 – 86,60)
Incidência (IC95) Score 4 ou superior	0	0.87 (0,32 – 1,90)	0	6,20 (0,16 – 34,56)

**Tabela 03** – Resultados de segurança (Fonte: conforme dados disponíveis em BRASIL, 2021e)

	Grupo de Adultos	Grupo de Idosos
Reações Adversas Solicitadas	50,8%	36,4%
Reações Adversas Não Solicitadas	9,2%	8,1%

**Tabela 04** – Incidência de reações adversas (Fonte: BRASIL, 2021e)

<b>Adverse events</b>
<b>Total</b>
Grade 1
Grade 2
Grade 3
<b>Local AE</b>
Pain
Induration
Erythema/Redness
Swelling
Pruritus
<b>Systemic AE</b>
Fever
Acute allergic reaction
Abnormal skin mucosa
Muscle pain
Diarrhea
Fatigue
Nausea
Headache
Loss of appetite
Cough
Vomiting
<b>Other AE</b>

Por fim, as incertezas envolvem o fato de os dados serem provenientes de estudos ainda em andamento, logo as análises são preliminares. E ainda a ausência de dados quanto à imunogenicidade e o fato de a vacina não induzir resposta imune celular. Adicionalmente, a quantidade de idosos no estudo foi considerada pequena para determinar um perfil de eficácia e segurança da vacina, com baixo número de casos positivos para COVID-19 em ambos os braços.

#### CORVISHELD (BRASIL, 2021f)

Trata-se de uma vacina monovalente composta de um único vetor de adenovírus que codifica a glicoproteína S de SARSCoV-2. Desenvolvida pela Astrazeneca/Oxford, 2 milhões de doses importadas do fabricante *Serum Institute of India*; para uso exclusivo do Programa Nacional de Imunização, grupos prioritários descritos no Plano Nacional de Operacionalização da Vacina contra COVID-19.

A vacina que não tem registro sanitário em nenhum país, mas já está aprovada para uso emergencial no Reino Unido, Argentina e Índia. O processo submetido para análise da Agência englobou 4 estudos, randomizados, controlados, cegos, realizados em três países distintos (Reino Unido, Brasil e África do Sul); cujos desenhos permitiram o agrupamento das análises. Tais estudos tiveram o objetivo de “avaliar a eficácia da vacina ChAdOx1 nCoV-19 contra a doença COVID-19 confirmada com PCR” e “o perfil de segurança, tolerabilidade e reatogenicidade da vacina”.

A eficácia total, considerando o desfecho primário, foi de 70,42% (54,84% – 80,63 /  $p < 0,001$ ). A análise de subgrupo, do resultado primário, demonstra eficácia da vacina AZD1222 contra COVID-19 para as categorias de subgrupo de comorbidade, idade e país, exceto para idosos (figura 02). Os resultados para os desfechos secundários estão apresentados na tabela 05. Quanto à segurança foram avaliadas a ocorrência de reações adversas solicitadas e não solicitadas (locais e sistêmicas) até 28 dias após qualquer dose (tabela 06). As reações adversas solicitadas apresentaram, em maioria, gravidade leve a moderada.

As incertezas deste processo vinculam-se ao fato de o banco de semente de vírus mestre do Instituto Serum ser diferente do banco da AstraZeneca, o que significa que os produtos dos dois fabricantes têm origem distinta, podendo constituir um produto final diferente, mesmo que possuam características similares.

Os dados também são provenientes de estudos em andamento, resultando em análises preliminares. Além disso, a Agência considera que o número de adultos mais velhos (maior ou igual a 65 anos) foi muito pequeno para determinar eficácia da vacina nesta população.

AZD122 (N=5807)		
Subgroup	Number of Participants	Observed Events
<b>Comorbidity at Baseline</b>		
Yes	2070	11 (0.53)
No	3733	19 (0.51)
<b>Country</b>		
United Kingdom	3744	18 (0.48)
Brazil	2063	12 (0.58)
<b>Age group at screening</b>		
18-64 years	5466	29 (0.53)
65 years and above	341	1 (0.29)

**Figura 02** – Análise de subgrupo do resultado primário (Fonte: BRASIL, 2021f)

**Tabela 05** – Resultados para os desfechos secundários (Fonte: BRASIL, 2021f)

COVID-19 case definition	Participants with events, n (%)		VE (%)	95% <sup>a</sup> or 97.5% <sup>b</sup> CI	Nominal p-value
	AZD1222 (N=6307)	Control (N=6297)			
COVID-19 (primary case definition)	51 (0.81)	141 (2.24)	64.07 <sup>a</sup>	(50.53, 73.90) <sup>a</sup>	<0.001 <sup>a</sup>
COVID-19 hospitalisation	0	9 (0.14)	100 <sup>b</sup>	(49.55, NE) <sup>b</sup>	0.004 <sup>b</sup>
COVID-19 severe disease	0	1 (0.02)	100 <sup>b</sup>	(-3808.49, NE) <sup>b</sup>	>0.999 <sup>b</sup>
COVID-19 requiring ICU	0	1 (0.02)	100 <sup>b</sup>	(-3808.49, NE) <sup>b</sup>	>0.999 <sup>b</sup>
COVID-19 death	0	1 (0.02)	100 <sup>b</sup>	(-3808.49, NE) <sup>b</sup>	>0.999 <sup>b</sup>

**Tabela 06** – Resultados de segurança (Fonte: conforme dados disponíveis em BRASIL, 2021f)

	Grupo Vacina	Grupo Controle
Reações Adversas Não Solicitadas	37,8%	27,9%
Eventos Adversos Graves	0,7%	0,8%

## REFERÊNCIAS

- BRASIL. ANVISA. COVID-19: Fique por dentro do mapa das vacinas em teste no Brasil. 2020a. Acesso em 19/01/2021.
- BRASIL. ANVISA. Andamento da análise das vacinas na Anvisa. 2020b. Acesso em 19/01/2021.
- BRASIL. ANVISA. Guia sobre os requisitos mínimos para submissão de solicitação de autorização temporária de uso emergencial, em caráter experimental, de vacinas Covid-19 Guia no 42/2020 versão 1. 2021c. Acesso em 19/01/2021.
- BRASIL. ANVISA. Relatório – Bases técnicas para decisão do uso emergencial, em caráter experimental de vacinas contra a COVID-19. 2021d. Acesso em 19/01/2021.
- BRASIL. ANVISA. Autorização de uso emergencial de vacinas contra a COVID-19 – Coronavac. 2021e. Acesso em 22/01/2021.
- BRASIL. ANVISA. Autorização de uso emergencial de vacinas contra a COVID-19 – Covisheld. 2021f. Acesso em 22/01/2021.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Ministério da Saúde distribui mais 699 mil doses de vacinas contra a COVID-19. 2021g. Acesso em 28/01/2021.