

VACINAS COVID-19

**Airton dos Santos Filho (MD), Péricles Dourado (BM, Msc),
Flúvia Amorim (Enf, Msc), Alessandra Lima (CD, Msc, PhD)**

11 de dezembro de 2020

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), até o dia 08 de dezembro de 2020, foram notificados 67.210.778 casos de COVID-19 e 1.540.777 mortes pela doença (WHO Coronavirus Disease / COVID-19 / Dashboard). Países do mundo inteiro anseiam pelo desenvolvimento de vacinas com comprovada eficácia e segurança, a fim de conter o avanço da pandemia. Algumas empresas farmacêuticas e universidades estão mais avançadas nessa corrida no campo da pesquisa clínica. Atualmente 51 vacinas estão sendo pesquisadas em ensaios clínicos com humanos, sendo que 13 delas estão na Fase 3 de estudos, ou seja, prestes a serem comercializadas (OMS, 2020). Os estudos de Fase 3 envolvem a realização de ensaios clínicos randomizados, placebo controlados, multicêntricos com milhares de voluntários que tem como objetivo principal determinar a relação risco/benefício a curto e longo prazo, reações adversas e o valor terapêutico do produto (SBPPC, 2020).

As vacinas candidatas contra a COVID-19 possuem diferentes composições e mecanismos de ação, que vão desde as tradicionais vacinas de vírus inativado, até as vacinas de nova geração produzidas a partir de proteínas recombinantes (RNA), subunidades do vírus e as associadas a vetores virais ou bacterianos (WANG, 2020).

As vacinas de vírus inativado são bastante comuns, amplamente utilizadas para o controle de outras doenças e com processos de desenvolvimento bem estabelecidos, o que favorece a produção em larga escala. As empresas chinesas **Sinopharm** (estatal) e **Sinovac Biotech** (privada) desenvolveram esta modalidade de vacina. A vacina produzida pelo laboratório Sinovac (CoronaVac) está sendo testada no Brasil em parceria com o Instituto Butantan de São Paulo e, de acordo com os primeiros estudos, é segura e capaz de induzir resposta imune (ZHANG et al, 2020). As vacinas de vetor viral utilizam uma proteína ativa do vírus SARS-CoV-2, causador da COVID-19, inserida em outro vírus modificado em laboratório, incapaz de se replicar (por exemplo, Adenovírus) que funciona como vetor para o desencadeamento de resposta imunológica no corpo humano (KAUR et al, 2020). Este é o mecanismo de ação da vacina desenvolvida pela **AstraZeneca**, em parceria com a Universidade de Oxford na Inglaterra, cujos resultados iniciais apontam que é segura e eficaz (VOYSEY et al, 2020); e também pela estatal russa, a chamada vacina Sputnik V.

As vacinas genéticas, de nova geração, utilizam material genético do vírus, por exemplo partículas de RNA, para ativação de resposta imune (JEYANATHAN et al, 2020). Esta é a categoria de vacinas desenvolvidas pela Pfizer em parceria com a alemã BioNTech, recentemente aprovada em caráter emergencial no Reino Unido, e também pela americana Moderna em parceria com o National Institutes of Health (NIH) nos Estados Unidos (OMS, 2020). Widge e colaboradores (2020) descreveram uma imunidade de 119 dias após a primeira dose (90 dias após a segunda dose) deste tipo de vacina. E discutem que, apesar de haver declínio nos títulos de anticorpos, mRNA-1273 tem o potencial para fornecer imunidade humoral durável.

Vacinas COVID-19 / Estudos de Fase 3					
*Fonte: OMS, 2020					
Fabricante	País	Tipo	Doses	Intervalo de doses	Via adm.
1. Moderna / NIH	EUA	RNA	2	28 dias	IM
2. Pfizer / BioNTech	EUA / Alemanha	RNA	2	28 dias	IM
3. CanSinoBIO	China	Vetor viral (Adenovírus)	1	-	IM
4. Gamaleya	Rússia	Vetor viral (Adenovírus)	2	21 dias	IM
5. Janssen-Cilag (Johnson&Johnson)	Bélgica / EUA	Vetor viral (Adenovírus)	1 ou 2	Em teste	IM
6. AstraZeneca / Oxford	Reino Unido / Suécia	Vetor viral (Adenovírus)	2	28 dias	IM
7. NOVAVAX	EUA	Subunidade protéica	2	21 dias	IM
8. Medicago / GSK	Canadá	CoVLP	2	21 dias	IM
9. Anhui Zhifei Longcom / Chinese Acad Med Sciences	China	Subunidade protéica	3	0, 28, 56 dias	IM
10. Sinopharm	China	Vírus inativado	2	21 dias	IM
11. Sinovac Biotech	China	Vírus inativado	2	14 dias	IM
12. Bharat Biotech	Índia	Vírus inativado	2	28 dias	IM
13. Murdoch Children's Research Institute	Austrália	BCG	1	-	ID
*** As vacinas destacadas em amarelo estão sendo testadas no Brasil por grupos de pesquisadores e voluntários de diferentes estados do país.					

Assim que forem finalizados os estudos de Fase 3 e comprovada devida eficácia e segurança das vacinas, as mesmas poderão ser utilizadas, conforme autorizações e protocolos das agências reguladoras dos diferentes países interessados. No Brasil, a ANVISA publicou em 02/12/2020 um guia sobre os requisitos mínimos para submissão de solicitação de autorização temporária de uso emergencial, em caráter experimental, de vacinas COVID-19. Nesse guia foi definido que este tipo de autorização é restrito a um público específico e que somente após o registro sanitário da ANVISA que estas vacinas poderão ser disponibilizadas e comercializadas para toda população (BRASIL, 2020b). A vacinação em massa da população representa um grande desafio para as autoridades sanitárias, sobretudo dos países em desenvolvimento, em função de diversos fatores que podem limitar a disponibilização em larga escala de vacinas como custo, logística de distribuição, transporte e armazenamento. Algumas vacinas, como a do laboratório Pfizer, precisam ser armazenadas em temperaturas muito baixas, aproximadamente -70°C , o que implica em custos operacionais elevados.

Diante de um cenário de provável restrição de fornecimento de vacinas, somente parte da população deverá ser selecionada para as primeiras etapas de vacinação. O *Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)*, do *Centers for Disease Control and Prevention (CDC)* norte-americano, recomenda 04 (quatro) grupos prioritários:

- Profissionais de saúde;
- Trabalhadores em atividades industriais/econômicas críticas ou essenciais;
- Pessoas com alto risco para desenvolvimento de formas graves de COVID-19 em função de comorbidades clínicas;
- Idosos (> 65 anos).

De acordo com o *National Health Service (NHS)*, a vacina desenvolvida pela Pfizer/BioNTech foi recentemente aprovada para uso no Reino Unido e estará disponível a partir da segunda semana de dezembro de 2020. A princípio, espera-se que os seguintes grupos sejam priorizados antes que o imunobiológico seja disponibilizado para o restante da população (NHS, 2020):

- Pessoas que vivem em instituições de longa permanência para idosos e os trabalhadores destes locais;
- Pessoas de 80 anos ou mais;
- Trabalhadores de saúde e assistência social na Inglaterra.

Em 01/12/2020, o Ministério da Saúde divulgou o plano preliminar de vacinação contra a COVID-19. Sem data de início prevista, a estratégia divide-se em quatro fases que somam 109,5 milhão de doses, de acordo com os esquemas vacinais de duas doses previstos pelos imunizantes já garantidos pelo Ministério – Fiocruz/AstraZeneca e por meio da aliança Covax Facility (BRASIL, 2020a):

- 1ª fase –trabalhadores da saúde, população idosa a partir dos 75 anos de idade, pessoas com 60 anos ou mais que vivem em instituições de longa permanência e população indígena;
- 2ª fase – pessoas de 60 a 74 anos;
- 3ª fase – pessoas com comorbidades que apresentam maior chance para agravamento da doença;
- 4ª fase – professores, forças de segurança e salvamento, funcionários do sistema prisional e população privada de liberdade.

Relatório Técnico do *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC) de 02/12/2020, fornece alguns insights sobre os aspectos dos planos nacionais de implantação de estratégias de vacinação atualmente em desenvolvimento na União Europeia, Área Econômica Europeia e Reino Unido. No momento da pesquisa do ECDC, todos os países estavam em processo de definição dos grupos prioritários, sendo que os trabalhadores da saúde, população idosa (de variadas faixas etárias entre os países) e pessoas com comorbidades que apresentam maior risco de complicações, foram os mais priorizados. Contudo, é provável que a escassez de insumos durante a fase inicial de implantação da vacina, faça com que a maioria dos países redefina seus grupos prioritários. Além disso, essa redefinição será influenciada à medida em que se amplia o conhecimento a respeito das novas vacinas, a logística de transporte, o armazenamento e rede de frio (ECDC, 2020).

A vacinação contra COVID-19 será um grande desafio para a saúde pública mundial. O Brasil tem como vantagem a grande experiência em campanhas de vacinação, por possuir um programa Nacional de Imunizações que distribui mais de 300 milhões de doses por ano, por outro lado a desinformação pode ser o maior obstáculo pois gera insegurança nas pessoas a serem vacinadas e o controle da doença só pode ser alcançado se vacinarmos o maior número possível de pessoas (MEDSCAPE, 2020).

Quanto aos valores aproximados por dose de cada vacina, tais informações só foram possíveis de ser obtidas em sites de notícias como o *do Consumers News and Business Channel* (CNBC) que, em reportagem atualizada em 18/11/2020, divulgou os seguintes preços (em dólares) informados à época (CNBC, 2020):

- Moderna – de \$32 a \$37 por dose;
- Pfizer / BioNTech – \$20 por dose;
- AstraZeneca / Oxford – de \$3 a \$4;
- Johnson & Johnson – \$10 por dose.

Já a CNN Brasil, em 24/11/2020, divulgou os seguintes valores dos imunizantes (CNN BRASIL, 2020):

- Instituto Gamaleya – menos de US\$10 a dose;



- Moderna – entre US\$25 e US\$37 por dose;
- Pfizer / BioNTech – aproximadamente US\$19,50;
- AstraZeneca / Oxford – US\$3,16 a dose;
- Sinovac Biotech – US\$10,30 cada dose

REFERÊNCIAS

BRASIL. Ministério da Saúde. Plano preliminar de vacinação contra a COVID-19 prevê quatro fases. 2020a. Acesso em 04/12/2020.

BRASIL. ANVISA. Guia sobre requisitos mínimos para a submissão de solicitação de autorização temporária de uso emergencial, em caráter experimental, de vacinas Covid-19. 2020b. Acesso em 08/12/2020.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. How CDC is making COVID-19 Vaccine Recommendations. CDC, 2020. Acesso em 04/12/2020.

CNBC – CONSUMERS NEWS AND BUSINESS CHANNEL. Covid vaccine front-runners: How much they cost, who's bought them and how they're stored. 2020. Acesso em 04/12/2020.

CNN BRASIL. Vacina russa custará 50% da americana e quase o mesmo que a chinesa; veja os preços. 2020. Acesso em 04/12/2020.

ECDC – EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL. Technical Report – Overview of COVID-19 vaccination strategies and vaccine deployment plans in the EU/EEA and the UK. 2 December 2020. Acesso em 04/12/2020.

JEYANATHAN, M. et al. Immunological considerations for COVID-19 vaccine strategies. Nature Reviews Immunology, 2020. Acesso em 04/12/2020.

KAUR, S.P et al. COVID-19 Vaccine: A comprehensive status report. Virus Research, 2020. Acesso em 04/12/2020.

MEDSCAPE. Vacinas contra covid-19: Uma corrida de obstáculos. 2020. Acesso em 07/12/2020.

NATIONAL HEALTH SERVICE – NHS. Coronavirus vaccine. 2020. Acesso em 04/12/2020.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines. OMS, 2020. Acesso em 04/12/2020.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PROFISSIONAIS EM PESQUISA CLÍNICA. Quais as fases de uma pesquisa clínica. Acesso em 04/12/2020.

VOYSEY, M. et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. The Lancet. 2020. Acesso em 08/12/2020.

WANG, J. et al. The COVID-19 Vaccine Race: Challenges and Opportunities in Vaccine Formulation. AAPS PharmSciTech, 2020. Acesso em 04/12/2020.

WIDGE, T.A. et al. Durability of Responses after SARS-CoV-2 mRNA-1273 Vaccination. N ENGL J MED. December 3, 2020. Acesso em 11/12/20.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. WHO, 2020. Acesso em 08/12/2020.

ZHANG, Y. et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in healthy adults aged 18-59 years: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial. The Lancet. 2020. Acesso em 08/12/2020.