

← [SBI] Nota Técnica da Sociedade Brasileira de Imunologia (SBI)...



Nota Técnica da Sociedade Brasileira de Imunologia (SBI) sobre o desenvolvimento e eficácia de vacinas para a COVID-19

Sumário

	SOBRE A NOTA TÉCNICA	01
1.	VACINAS E SAÚDE PÚBLICA	01
2.	SARS-COV-2 E COVID-19	02
3.	CONTROLE DA TRANSMISSÃO DO SARS-CoV-2	03
4.	RESPOSTA IMUNE E PREVENÇÃO DA COVID-19	04
5.	ETAPAS DE DESENVOLVIMENTO DE UMA VACINA	06
6.	VACINAS PARA COVID-19 EM ESTÁGIO AVANÇADO DE DESENVOLVIMENTO	07
7.	EXPECTATIVAS E INCERTEZAS SOBRE APROVAÇÃO DE UMA VACINA PARA COVID-19	10
8.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	12
9.	REFERÊNCIAS	14
10.	LEITURA RECOMENDADA	15

Sobre A Nota Técnica

Por seu caráter informativo, este é um documento que será atualizado permanentemente, de acordo com as atualizações sobre o tópico. Data de publicação: 14/08/2020, às 10h50. Data da última atualização: ainda não houve atualização.

1. VACINAS E SAÚDE PÚBLICA

O saneamento e os programas de vacinação são duas estratégias dentre as que mais impactaram na saúde pública nos últimos 100 anos, diminuindo drasticamente o número de óbitos por doenças infecciosas. A vacinação serve para evitar uma doença ou minimizar seus efeitos em um indivíduo e foi também fundamental no controle da transmissão e na erradicação de doenças por infecção.

A disciplina da microbiologia médica surge com o entendimento que os microrganismos, descobertos por Louis Pasteur, eram causadores de um grande número das doenças humanas. A imunologia, derivada da microbiologia médica, surge da observação de que após uma primeira exposição, indivíduos tornam-se

resistentes a uma segunda exposição ao mesmo microrganismo. A partir daí, inicia-se a busca intensa por vacinas e o entendimento dos mecanismos pelos quais ficamos resistentes a uma determinada doença, após exposição prévia a um agente infeccioso ou imunização. Estes estudos levaram à descoberta dos anticorpos e posteriormente aos linfócitos como componentes essenciais do sistema imune

← [SBI] Nota Técnica da Sociedade Brasileira de Imunologia (SBI)...

entendimento sobre o funcionamento do sistema imunológico, conhecimento estes que proporcionaram o desenvolvimento de novas formas de monitoramento, prevenção e tratamento de doenças.

Hoje temos vacinas contra a tuberculose, difteria, tétano, febre amarela, poliomielite, sarampo, caxumba, rubéola, hepatite B, papiloma vírus, entre outras. Anualmente, estas vacinas salvam milhões de vidas, tendo grande impacto social e na economia mundial. Portanto, não é surpresa que as vacinas tenham emergido como a grande esperança no controle da COVID-19.

2. SARS-COV-2 E COVID-19

Devido ao alto grau de transmissão, principalmente por contato direto entre pessoas, o SARS-CoV-2, vírus causador da COVID-19, se disseminou rapidamente em todo o mundo, sendo que a Organização Mundial de Saúde (OMS) determinou emergência mundial de saúde em 30 de janeiro de 2020. Hoje são confirmados 20 milhões de casos e 750 mil óbitos por COVID-19 no mundo (<https://coronavirus.jhu.edu/map.html>). No Brasil, o primeiro caso foi confirmado em 25 de fevereiro de 2020 e, desde então, o número vem crescendo, sendo urgência para as autoridades de saúde pública. No momento da publicação desta nota técnica, 14 de agosto de 2020, o Brasil é o segundo país do mundo com maior número de casos acumulados (mais de 3,0 milhões) e óbitos (100 mil) causados pela COVID-19, doença causada pelo vírus SARS-CoV-2.

Os sintomas mais comuns da COVID-19 são febre, tosse e dificuldade respiratória, podendo evoluir para quadros de pneumonia. A evolução da COVID-19 tem um amplo espectro de apresentação clínica desde a infecção assintomática a sinais de uma gripe comum. Uma fração dos pacientes evolui para quadros mais graves e a taxa de letalidade tem variado entre 0,7 a 14% dos casos relatados, dependendo das condições de atendimento hospitalar. A primeira fase da doença cursa com o início de intensa replicação viral, enquanto os pacientes com evolução para uma segunda fase, com maior gravidade, desenvolvem intensa resposta inflamatória, associada a quadros pulmonares e respiratórios graves, frequentemente associados a fenômenos trombóticos, que pode levar a um comprometimento vascular sistêmico, falência múltipla de órgãos e óbito (Wiersinga et al., 2020).

Múltiplas estratégias terapêuticas antivirais vêm sendo desenvolvidas, como a busca por fármacos que bloqueiam a entrada e replicação do vírus na célula-alvo ou o desenvolvimento de anticorpos monoclonais que neutralizam as partículas virais. Porém, hoje não existe nenhuma medicação com efeito antiviral comprovado contra o SARS-CoV-2. Sendo assim, as intervenções terapêuticas utilizadas até o momento, com algum sucesso, são a oxigenação e uso de alguns antiinflamatórios (como corticóides) e anticoagulantes, que visam controlar os principais processos patológicos desencadeados pela infecção com SARS-CoV-2 que levam a formas mais graves da doença e ao óbito.

3. CONTROLE DA TRANSMISSÃO DO SARS-CoV-2

Na falta de tratamento antiviral específico, a importância da prevenção deve ser ressaltada. Existem várias estratégias eficazes para prevenir a transmissão de um agente infeccioso. Estas estratégias são definidas pelas diferentes formas de transmissão. Isso pode se dar a partir do combate ao inseto, vetor transmissor da doença, como é caso da dengue e malária, ou pelo saneamento no caso de infecções transmitidas pela água. Existem também aquelas doenças que são transmitidas de pessoas para pessoas devido a condutas específicas, como a prática sexual, que são prevenidas com eficácia pelo uso de preservativos.

No entanto, as infecções por vírus, como da gripe e COVID-19 que são transmitidas de pessoa para pessoa através de aerossóis são de difícil controle. Como alternativa, restam as práticas de isolamento ou distanciamento individual. A prevenção por distanciamento envolve várias ações combinadas, como o uso de máscaras, hábitos de higiene mais rigorosos, distância mínima entre pessoas, turnos de trabalho, evita-se aglomeração e fechamento ou ampla restrição de locais públicos e privados, como escolas, praças, restaurantes e bares. Além disso, é importante o monitoramento rigoroso dos novos casos e isolamento rígido das pessoas infectadas e contactantes. Ainda que tais estratégias epidemiológicas tenham se mostrado efetivas para combater a COVID-19, em alguns países, a sua aplicação limita em

muito atividades profissionais, ensino, recreação e, conseqüentemente, muitas atividades econômicas, impactando a vida cotidiana e economia global.

← [SBI] Nota Técnica da Sociedade Brasileira de Imunologia (SBI)...

Dois conceitos importantes precisam ser esclarecidos sobre a resposta imune. Um deles é a diferença entre imunidade e proteção. O outro é em relação à imunidade de rebanho. Quando imunologistas falam em imunidade, normalmente refere-se à detecção de respostas imunes que indicam contato com o patógeno e geração de memória. Contudo, isso não é automaticamente um correlato de proteção. Das respostas detectadas em indivíduos infectados ou vacinados, é preciso ainda investigar quais delas conferem proteção. Mais ainda, diferentes níveis de proteção podem ser gerados em um indivíduo. Anticorpos neutralizantes, por exemplo, podem conferir imunidade esterilizante: eles bloqueiam a infecção e portanto impedem transmissão. Já linfócitos T de memória dificilmente impedem a infecção, mas são fundamentais para limitar a patologia e a gravidade da doença. No entanto, é possível que um indivíduo, mesmo com sintomas brandos da doença e com indícios de uma resposta imune, dissemine o vírus. Atualmente, esses estudos estão sendo realizados para a imunidade ao SARS-CoV-2. Já o conceito de imunidade de rebanho, ou imunidade comunitária, hoje muito discutido, faz uma projeção do número de pessoas imunes, em uma certa comunidade, para que haja uma queda na taxa de transmissão de um agente infeccioso. Isso depende da taxa de transmissibilidade deste patógeno.

Esse modelo (imunidade de rebanho ou imunidade comunitária) antecipa que, uma vez alcançado um certo número de pessoas imunes, inclusive as pessoas não imunes estarão protegidas, pois sua exposição ao patógeno é diminuída devido à queda na taxa de transmissão. A imunidade de rebanho pode ser adquirida a partir da infecção natural ou vacinação. Contudo, imunidade de rebanho permanente só pode ser atingida com vacinação massiva e continuada. A imunidade de rebanho alcançada por infecção natural é apenas um ponto teórico em uma linha de tempo, que é perturbada por nascimentos, viagens, envelhecimento, e aumento de pessoas que adoecem e entram em grupos de risco.

No caso da COVID-19, calcula-se que com 70% das pessoas imunes, poderíamos alcançar a imunidade de rebanho, levando a uma queda na taxa de transmissão. Hoje alguns estudos indicam que a porcentagem de números de pessoas imunes para se alcançar a imunidade de rebanho pode ser menor, uma vez que suspeita-se que uma parte significativa da população é naturalmente resistente ou menos exposta infecção devido a fatores genéticos, nutricionais ou hábitos sociais, respectivamente. Ainda assim, no caso da COVID-19, esperar alcançar este índice de imunidade, como estratégia epidemiológica, através da infecção natural é irresponsável e, basicamente, apenas um conceito teórico. Considerando a alta porcentagem de casos graves e óbitos, as consequências de uma estratégia deste tipo seria desastrosa. Calcula-se que, em um cenário mais pessimista, a aquisição da imunidade de rebanho pela infecção natural levaria a milhões de óbitos no Brasil, não só pela COVID-19, mas também indiretamente por outras doenças, devido à lotação das unidades de tratamento intensivo da rede hospitalar pública e privada do país. Portanto, a única forma segura de induzir imunidade para controlar a transmissão do SARS-CoV-2 e disseminação da COVID-19 é uma vacina eficaz, aplicada regularmente e dentro de um programa público de imunização.

Uma pergunta frequente é sobre a duração da imunidade e a ocorrência de reinfecções com SARS-CoV-2. Associado a esta pergunta, um dos assuntos mais discutidos, é a observação de que há uma queda rápida dos níveis de anticorpos contra os antígenos de SARS-CoV-2 após a resolução da infecção (Ibarrondo et al., 2020). No entanto, passados sete meses desde o início da pandemia, supostos casos de reinfecção são extremamente raros e ainda estão sendo estudados. Isso sugere que a infecção induz uma resposta imune protetora eficaz. Um outro elemento importante que poderia afetar esta resposta é a taxa de mutação do SARS-CoV-2 que, com o tempo, poderia gerar vírus mutantes que escapam da resposta imune protetora, como é o caso do vírus da gripe. Entretanto, os dados até agora mostram que o SARS-CoV-2 é um vírus com capacidade de mutação muito menor que o vírus da gripe, por exemplo. Assim, ainda não podemos afirmar qual será a duração desta resposta imune protetora. Esta resposta virá com o decorrer do tempo. Além disso, existem evidências de que uma boa parcela dos indivíduos infectados é assintomática, novamente sugerindo o desenvolvimento de uma resposta imune que consegue combater de forma eficiente a infecção viral. Aqui surge outra pergunta importante sobre a carga viral e transmissibilidade do vírus naqueles indivíduos que nunca desenvolvem a doença (Gandhi et al., 2020). As respostas a estas perguntas são fundamentais não só para entendermos os mecanismos de defesa contra o SARS-CoV-2, mas também para que sejam definidas medidas de flexibilização do isolamento, como a volta ou não às escolas, uma vez que indivíduos mais jovens, frequentemente, desenvolvem a infecção assintomática.

Os estudos sobre os mecanismos de proteção contra SARS-CoV-2 estão ainda em sua fase inicial. Baseado no que sabemos sobre outras viroses podemos fazer algumas conjecturas. De uma maneira geral é bem aceito que a resposta imune efetora contra as infecções virais envolve os anticorpos neutralizantes que se ligam ao vírus no espaço extracelular e bloqueiam sua entrada nas células hospedeiras. Além dos anticorpos, existem os linfócitos T CD8 (citotóxicos), que destroem as células infectadas após detectarem os antígenos virais em suas superfícies. Já os linfócitos T CD4 (auxiliares)

← [SBI] Nota Técnica da Sociedade Brasileira de Imunologia (SBI)...

carga viral seja controlada ou completamente eliminada pela ação do sistema imune. A questão mais importante é definir qual é a especificidade dos anticorpos protetores (neutralizantes) e por quanto tempo eles se mantêm na nossa circulação, em níveis suficientemente elevados para controlar a infecção viral. Ademais, existem evidências de que após a queda de anticorpos específicos, e mesmo em indivíduos que nunca tiveram COVID-19, estão presentes linfócitos T específicos para proteínas do SARS-CoV-2, talvez pela similaridade com proteínas de outros coronavírus circulantes (Braun et al., 2020; Grifoni et al., 2020). A pergunta que fica é se estes linfócitos T pré-existentes contribuem para a resistência à reinfeção ou nova infecção com SARS-CoV-2, acelerando uma nova resposta de anticorpos ou atuando diretamente nas células infectadas.

Ainda temos um terceiro aspecto importante a entender, que é a eficiência da resposta local ou sistêmica na proteção contra a infecção por SARS-CoV-2. A grande maioria das vacinas existentes induz uma resposta imune sistêmica. Porém, não sabemos quão eficientes estas vacinas são para induzir uma imunidade local, no caso a mucosa nasal, porta de entrada do SARS-CoV-2. Na última década esta foi uma das áreas mais efervescentes na imunologia e aprendemos que a imunidade das mucosas é regida por mecanismos muito distintos daqueles que controlam as respostas sistêmicas. Portanto, precisamos aprender a desenvolver vacinas que favoreçam a indução de uma resposta imune robusta e que bloqueiem a entrada do SARS-CoV-2 nas células epiteliais de mucosa.

5. ETAPAS DE DESENVOLVIMENTO DE UMA VACINA

Identificação do antígeno. O desenvolvimento de uma vacina, inicia-se com a identificação de moléculas (antígenos) alvos da resposta imune protetora. No caso do SARS-CoV-2, a proteína *spike* (espícula) é o principal candidato. Esta proteína da superfície do vírus liga-se à enzima conversora de angiotensina-2 (ECA-2) mediando a entrada do vírus na célula hospedeira. Os anticorpos neutralizantes se ligam à proteína *spike* e bloqueiam a entrada do vírus nas células de nossa mucosa nasal. No entanto, pouco se sabe quais são os principais alvos antigênicos no SARS-CoV-2 para os linfócitos T citotóxicos, o que está sendo estudado por diferentes grupos de pesquisa.

Formulação vacinal. A segunda etapa é, então, elaborar uma formulação vacinal, contendo os antígenos selecionados na primeira etapa e que induzam uma resposta imune protetora mais eficiente. Uma vacina ideal deve induzir a resposta de linfócitos T auxiliares, anticorpos e os linfócitos T citotóxicos específicos para SARS-CoV-2. Por exemplo, as vacinas inativadas ou de fragmentos de patógenos, associadas a adjuvantes, são sabidamente boas indutoras de anticorpos. Por outro lado, o uso de vetores recombinantes não replicantes, assim como as vacinas de ácidos nucleicos, teoricamente favorecem o desenvolvimento de uma resposta de linfócitos T citotóxicos. Normalmente, as vacinas vivas atenuadas, induzem tanto uma produção de anticorpos, quanto uma resposta de linfócitos T robusta e, por persistirem no organismo por longo períodos, também induzem resposta protetora de longa duração, às vezes por toda a vida.

Testes pré-clínicos de imunogenicidade, eficácia e segurança. Uma vez definida a formulação da vacina, inicia-se a imunização em animais de laboratório. Esses estudos visam definir tanto a dose, assim como o número e intervalo entre doses para que se tenham uma ótima resposta de anticorpos e também de linfócitos específicos. A seguir, avalia-se se o processo de imunização induz proteção contra o patógeno em questão mediante o desafio em animais de laboratório. Por fim, antes de passar para os testes em humanos, faz-se os testes de farmacocinética, toxicológicos e segurança com diferentes doses das vacinas em pelo menos duas ordens de animais de laboratório, em geral camundongos ou ratos e coelhos.

Testes clínicos. Os testes clínicos em humanos são divididos em três etapas. A fase I, com poucos indivíduos, avalia a segurança e imunogenicidade de diferentes doses da vacina. A fase II avalia em um número maior de voluntários, a imunogenicidade e segurança da dose da vacina selecionada na fase I. E, finalmente, segue-se com a fase III, onde testa-se milhares (ou até dezenas de milhares) de pacientes que são naturalmente expostos ao patógeno, com intuito de certificar a segurança e determinar a eficácia da vacina. *Assim, estudos clínicos fase III bem elaborados e rigorosos, que indiquem o grau de proteção de uma vacina para COVID19, são fundamentais para sua aprovação e distribuição em rede nacional.*

6. VACINAS PARA COVID-19 EM ESTÁGIO AVANÇADO DE DESENVOLVIMENTO

Hoje estão registradas na OMS mais de 150 pesquisas que visam o desenvolvimento de vacinas contra COVID-19. Estas vacinas variam desde o seu estágio de concepção inicial até seis delas que recentemente entraram na última fase III para avaliação da eficácia. Ou seja, estas seis vacinas, já tiveram sua formulação definida, imunogenicidade e segurança comprovadas em ensaios clínicos fase I

← [SBI] Nota Técnica da Sociedade Brasileira de Imunologia (SBI)...

há outras iniciativas brasileiras que adotam estratégias diferentes e estão em fase inicial de desenvolvimento.

Baseado na tecnologia de desenvolvimento as vacinas podem ser divididas em três gerações:

Vacinas de primeira geração. Estas vacinas, o tipo mais convencional, utilizam os microrganismos íntegros, quer sejam inativados “mortos” ou atenuados “enfraquecidos”. A primeira delas é mais segura, contudo induzem uma resposta de curta duração. Como exemplo de vacinas inativadas temos as vacinas da raiva, influenza e poliomielite (Salk). As vacinas com microrganismos atenuados normalmente são as vacinas que induzem imunidade de longa duração, e uma dose única é, às vezes, suficiente por toda a vida. Como exemplo de vacinas atenuadas temos a da tuberculose (BCG), febre amarela, caxumba, sarampo e poliomielite (Sabin). O grande desafio no desenvolvimento das vacinas atenuadas é a sua segurança, pois existe a possibilidade de reversão e da vacina se tornar patogênica, além disto coloca em risco indivíduos imunodeficientes.

Das seis vacinas mais avançadas para COVID19, duas utilizam o SARS-CoV-2 inativado, incapaz de gerar um processo infeccioso, associado a um adjuvante imunológico. Estas formulações normalmente induzem elevados níveis de anticorpo, porém requerem múltiplas doses. Além disso a duração da imunidade requer doses anuais. A Sinovac disponibilizou os resultados de um estudo pré-clínico de sua vacina inativada (Gao et al., 2020); entretanto, ainda não foram disponibilizados os resultados dos estudos fase I destas vacinas. As vacinas inativadas das empresas chinesas Sinovac e Sinopharm estão sendo testadas pelo Instituto Butantan e em negociação com TecPar em Curitiba, respectivamente.

Inclui-se também, entre as vacinas para COVID-19, o reposicionamento da vacina BCG, que é usada no combate à tuberculose. Em estudos feitos no século passado, observou-se que a vacinação de crianças com BCG levava a uma imunidade inespecífica contra outras infecções bacterianas. Atualmente, vários estudos realizados no mundo, inclusive no Brasil, avaliam se esta imunidade inespecífica induzida pelo BCG se estenderia à COVID-19. No entanto, neste caso a BCG funcionaria como um imunostimulante e não uma vacina propriamente dita (não conferindo, portanto, imunidade específica ao SARS-CoV-2).

Vacinas de segunda geração. Estas vacinas são compostas por um fragmento de um patógeno, obtido por processos bioquímicos ou por tecnologia recombinante. Alguns exemplos destas vacinas são as vacinas de meningite (conjugadas), tétano (toxinas inativas), malária (VLP), papiloma (VLP) e hepatite (proteína recombinante). Além destas vacinas compostas por fragmentos de patógenos, inclui-se também neste grupo de vacinas, os vetores virais não replicantes expressando um antígeno alvo do agente etiológico da doença em questão. No caso, os adenovírus não replicantes se encontram como as vacinas mais avançadas para COVID-19.

Diferentes tipos de adenovírus estão sendo utilizados: adenovírus 5 (CanSino) (Zhu et al., 2020a; Zhu et al., 2020b); adenovírus 26 (Johnson & Johnson) (Mercado et al., 2020), adenovírus de chimpanzé (AstraZeneca) (Folegatti et al., 2020) e uma combinação do adenovírus 5 e 26 (Instituto de Pesquisa Gamaleya na Rússia). Todas estas formulações usam a mesma estratégia, que é tornar este vetor viral não-replicante, através da inativação dos seus genes E1 e E3 necessários para a replicação viral. Ademais, por manipulação genética é incluído no genoma destes vírus o gene que codifica a proteína *spike* do SARS-CoV-2. Estes vírus têm a capacidade de invadir as células hospedeiras, expressar suas proteínas incluindo a *spike*, mas não replica, e portanto não infectam novas células e não se dissemina em nosso organismo. Até o momento não existem vacinas humanas que utilizem o adenovírus como vetor vacinal, ainda que esta plataforma tenha sido estudada exaustivamente em modelos animais e testadas em ensaios clínicos fase I e fase II em humanos. Estes vetores são sabidamente ótimos indutores dos linfócitos citotóxicos, mas não são muito eficientes na indução de uma resposta de anticorpos. Porém, não sabemos qual é a duração de uma resposta imune induzida por estes vetores virais. Uma outra limitação desta formulação é uso de uma segunda dose, uma vez que o vetor vacinal induz resposta imune contra o próprio vetor, e não só contra a proteína *spike*, e desta forma a potência da segunda dose é limitada pelos anticorpos neutralizantes contra o próprio adenovírus. Isso levanta uma grande questão sobre o uso do mesmo adenovírus em uma segunda dose de reforço da resposta imune, e também na dose anual, se for necessário.

O estudo clínico fase I realizado com adenovírus 5 codificando a *spike* demonstrou que após dose única esta vacina induziu tanto resposta de anticorpo quanto resposta celular contra o antígeno do SARS-CoV-2. A resposta de anticorpos induzida por esta vacina em pacientes com exposição prévia ao adenovírus 5 foi afetada de forma moderada (Zhu et al., 2020b). O estudo foi ampliado e a tolerabilidade e

← [SBI] Nota Técnica da Sociedade Brasileira de Imunologia (SBI)...

Já estudo clínico realizado com adenovírus de chimpanzé demonstrou que após a primeira dose a indução de uma resposta de anticorpos foi moderada, ficando abaixo daquela detectada em indivíduos convalescentes. Após a segunda dose, em um número pequeno de indivíduos, a resposta de anticorpos aumentou para níveis equiparáveis aos dos indivíduos infectados convalescentes (Folegatti et al., 2020).

Nos últimos dias, uma possível vacina desenvolvida pelo Instituto de Pesquisa Gamaleya na Rússia, que utiliza o adenovírus 26 na primeira dose e o adenovírus 5 na segunda dose, foi aprovada pelo governo russo para vacinação em massa, embora não existam dados publicados sobre ensaios clínicos em metodologia científica. Esta estratégia contorna o problema na segunda dose, discutido acima, quando se usa os vetores virais, pois a composição antigênica do adenovírus 26 é distinta daquela do adenovírus 5. No caso de uma única dose anual, poderá haver uma alternância de cada adenovírus, dando tempo o suficiente para que a resposta contra o vetor vacinal caia no período de dois anos. Porém, há uma preocupação da comunidade científica internacional, pois os resultados dos estudos fase I e II não foram publicados em revistas científicas de circulação internacional e, aparentemente, queimou-se a etapa da fase III, que é fundamental para determinar a eficácia e comprovar a segurança. A falta de transparência com os dados experimentais não é compatível com a credibilidade ou com os avanços científicos.

Das vacinas com proteínas recombinantes, a empresa Novavax, publicou seus dados de fase I/II recentemente (<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.08.05.20168435v1>). A formulação, que utiliza nanotecnologia para administrar a proteína S do vírus, demonstrou segurança e poucos efeitos adversos, e analisou duas quantidades de proteínas, administradas duas vezes com um intervalo de 14 dias. Seus resultados com anticorpos neutralizantes foram os mais encorajadores relatados até agora, com títulos muito mais altos que os gerados pelas demais vacinas, mesmo com a dose mais baixa.

As duas vacinas brasileiras mais adiantadas, a do influenza não-replicante e VLPs (mencionadas acima) incluem-se na categoria de vacinas de segunda geração. Estas vacinas que incluem segmentos da proteína *spike* se encontram nas etapas finais dos estudos de imunogenicidade. Os testes pré-clínicos de segurança devem ser feitos nos próximos meses, tendo-se a expectativas de se iniciar os testes clínicos em humanos no começo de 2021.

Vacinas de terceira geração. Na última década, as grandes expectativas de uma vacina de DNA foram frustradas. Contudo, estas expectativas sobre uma vacina de ácido nucleico se renovaram, com os testes das vacinas de RNA mensageiro para COVID-19 pelas empresas Moderna e Pfizer. As vacinas de RNA mensageiro são inovadoras e podem revolucionar a área de produção. São sintetizadas rapidamente a baixo custo, e utilizadas sem muitas dificuldades para vários tipos de doenças. Porém, por estas plataformas serem muito recentes, pouco se sabe sobre sua eficiência em induzir uma resposta imune eficaz e proteção duradouras, quer seja em animais de laboratórios ou humanos. Um outro ponto sobre as vacinas de mRNA é a sua estabilidade e questões sobre a sua distribuição.

Nos estudos clínicos realizados pela Moderna (Jackson et al., 2020) e Pfizer (doi: <https://doi.org/10.1101/2020.06.30.20142570>), os resultados com as vacinas de mRNA demonstraram a capacidade de indução de anticorpos anti-*spike* e níveis detectáveis de anticorpos neutralizantes após a segunda dose. Os efeitos colaterais locais e sistêmicos foram maiores após a segunda dose, porém, considerados aceitáveis nas doses mais baixas utilizadas.

7. EXPECTATIVAS E INCERTEZAS SOBRE APROVAÇÃO DE UMA VACINA PARA COVID-19

Os ensaios clínicos descritos acima evoluíram de maneira satisfatória e a expectativa para uma nova vacina é grande. Entretanto, surgem várias perguntas e tentaremos respondê-las da forma mais objetiva possível. *Quanto tempo demora o teste de eficácia de uma vacina? Qual será a eficácia destas vacinas? A proteção induzida pela vacina é duradoura? Qual é a melhor vacina? Quantas doses teremos que ser imunizados? Qual será o público prioritário para ser vacinado? O Brasil terá capacidade de produzir estas vacinas? Quando estará disponível a vacina? Uma vez vacinados poderemos voltar a rotina de vida que tínhamos antes da pandemia?*

Acreditamos que grande parte destas respostas sairá dos estudos clínicos fase III, desde que este inclua um número adequado de pacientes e seja avaliado por um período suficiente de tempo. Os ensaios clínicos fase III de novas vacinas, normalmente incluem algumas dezenas de milhares de pessoas, e também os principais grupos de risco. Pelo que tem sido divulgado, alguns testes destas vacinas inclui um número bem menor de pacientes, e não inclui indivíduos acima de 55 anos. Também nos traz grande preocupação o encurtamento do tempo dos testes clínicos fase III realizados no Brasil.

← [SBI] Nota Técnica da Sociedade Brasileira de Imunologia (SBI)...

anualmente. Fala-se em termos de uma resposta do teste clínico em andamento em três meses. Este é um planejamento equivocado, pois é sabido que devido à sua atividade adjuvante, uma vacina funciona como imunoestimulante (como a vacina BCG, ver acima) e pode, nos meses iniciais, proteger indivíduos por mecanismos não relacionados com a imunidade específica mediada pelos anticorpos e linfócitos T. Além disso, existe a janela imunológica. Normalmente a resposta imune demora entre 30-60 dias para se consolidar, em especial, se uma segunda dose for necessária. Portanto, acreditamos que 12 meses seria um tempo mínimo aceitável para avaliar uma vacina contra COVID-19.

Qual será a eficácia desta vacina e qual será o tempo de duração da proteção induzida por estas vacinas? A eficácia de uma vacina pode variar entre 50 a 100%. O ideal é uma vacina que apresente eficácia acima de 90%. Uma campanha nacional com uma vacina que tenha eficácia acima de 80%, pode alcançar o efeito rebanho e levar a uma queda na taxa de transmissão. Para que seu uso seja justificado, o grau de proteção alcançado por uma vacina deveria ser de pelo menos 60-70% em um ano. Este é o caso da vacina da gripe. Uma vacina com eficácia de menos de 70%, pode minimizar as formas graves da doença, mas provavelmente não impactará na transmissão do vírus.

Qual é a melhor vacina e quantas doses deveremos tomar? Ainda que as tecnologias para se fazer uma vacina estejam avançando de uma forma espetacular, os testes de eficácia são muito empíricos. A única forma de saber qual o número de doses e qual vacina vai funcionar melhor é aguardar os resultados dos ensaios clínicos fase III conduzidos de forma rigorosa.

Quem da nossa população terá prioridade para ser vacinado? Tendo uma vacina de alta eficácia, acreditamos que a vacina deve ser utilizada amplamente em campanha nacional. Chegando-se a uma vacina de baixa eficácia, ou tendo o limite no número de doses, acreditamos que os trabalhadores na área de saúde que estão expostos diariamente ao vírus devem ter preferência. A seguir os grupos de riscos, e posteriormente, pessoas que sejam soro negativas para o SARS-CoV-2 devem ter prioridade em receber a vacina. Com a limitação de doses vacinais, pode ser uma estratégia importante que a vacinação seja direcionada para áreas/cidades ou segmentos da população onde esteja, momentaneamente, concentrada a transmissão dos casos de COVID-19. Entretanto, os testes clínicos em andamento, devem testar a vacina em grupos de riscos, como por exemplo pessoas com idade superior a 60 anos ou com morbidades como obesidade, diabetes, ou condições patológicas que afetam a atividade respiratória. Parece que este não é o caso de alguns testes clínicos em andamento. Fica ainda, o problema destas vacinas serem distribuídas comercialmente, caso não haja o subsídio governamental, uma vez que uma fração grande de nossa população, com baixo poder aquisitivo, poderá não ter acesso a tal produto.

O Brasil terá capacidade de produzir e quando estas vacinas estarão disponíveis? Nos acordos feitos pela Fundação Oswaldo Cruz e Instituto Butantan, o país deve receber, respectivamente, 100 e 60 milhões de doses da vacina em 2021. Ao receberem o princípio ativo destas vacinas, as fábricas de Biomanguinho e do Butantan irão envasar e repassar para a distribuição pelo Ministério da Saúde. Desta forma, caso os testes clínicos fase III destas vacinas forem aprovados, devemos ter vacinas sendo distribuídas já em 2021. No entanto, para que tenhamos autonomia na produção de vacinas, sem depender do exterior é preciso que o Brasil produza a vacina em si, ou seja a massa viral (princípio ativo). Isso requer adaptação e muitas vezes construção de uma planta de produção e é um objetivo para ser alcançado, possivelmente, no fim 2021, ou mesmo em 2022.

Uma vez vacinados poderemos voltar a rotina de vida que tínhamos antes da pandemia? Esta parece ser a expectativa de todos. Infelizmente, de imediato a resposta é não. Em especial, se os resultados de testes clínicos utilizados para a aprovação da vacina forem muito curtos, ou seja, por menos de um ano. Além disso, a expectativa de que entre as primeiras vacinas aprovadas, se alcance eficácia superior a 50-70% é pequena. Uma vacina com eficácia abaixo de 70% e com limite de doses a serem distribuídas, provavelmente, não alcançará a metade da população brasileira em 2021. Caso seja necessário mais de uma dose, uma fração ainda menor da população será vacinada. Uma vacina de baixa eficácia que minimize a gravidade da doença já seria um grande avanço mas, provavelmente, não terá impacto na taxa de transmissão. Assim, teremos que continuar com as medidas de monitoramento rigoroso de novas infecções e medidas de distanciamento para evitar a contaminação.

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

"A ciência avança com desafios."

A partir do início da pandemia de COVID-19, passamos a assistir uma revolução na história das vacinas. Normalmente, o processo de desenvolvimento de uma vacina é um processo longo. Até antes do COVID-

← [SBI] Nota Técnica da Sociedade Brasileira de Imunologia (SBI)...

Em parte, isso se deu devido à rápida aprovação para o início das diferentes etapas de desenvolvimento de uma vacina, em particular os testes em humanos. Além disso, acompanhamos um avanço espetacular não só no desenvolvimento de novas tecnologias, mas também na testagem de novas plataformas de vacinas. Após algumas décadas de pesquisa, não temos até hoje vacinas aprovadas que utilizem vetor recombinante não replicante ou ácido nucleicos. Com a COVID-19 temos a chance concreta destas vacinas serem aprovadas para uso nos próximos meses, com o setor industrial alinhando sua linha de produção para estas novas tecnologias de vacinas.

Porém, tudo é muito novo. O vírus é novo, tecnologias testadas são novas e o lançamento de vacinas em período tão curto gera, ao mesmo tempo, preocupação. Como mencionado acima, a COVID-19 é essencialmente uma doença inflamatória. Pouco se sabe sobre esta resposta imune deletéria, e mesmo sobre a resposta imune que controla a infecção com SARS-CoV-2. Existe também uma experiência limitada sobre os processos complexos de produção destas novas plataformas de vacinas. Aliado a isso, a demanda mundial é de bilhões de dose de vacinas e, provavelmente, haverá limitações na produção não só do princípio ativo destas vacinas, como também de outros insumos para a produção.

Para além da urgência, a Sociedade Brasileira de Imunologia, uma das sociedades científicas líder no Brasil, à frente das pesquisas sobre COVID-19, reforça a necessidade de procedimentos e testes serem públicos e no rigor da metodologia científica, com bases multidisciplinares sólidas. É uma vitória da ciência os avanços conquistados, contudo, é necessário que instituições e empresas deixem claros seus processos e, sob nenhuma hipótese, coloquem essas conquistas científicas em dúvida e/ou descrédito. Também estejam preocupados com anúncios sobre conquistas ainda não consolidadas.

Com todas as incertezas sobre a disponibilidade, eficácia e o tempo de duração da resposta imune induzidas pelas vacinas em teste no Brasil, mais o número de pessoas no mundo que precisam ser imunizadas, vacinas - no plural - serão mais do que bem vindas. Portanto, não se trata de uma corrida a um pódio invisível, mas de trazer soluções viáveis para atender populações inteiras. Anúncios sobre produtos que ainda não estão integralmente testados e validados não agregam, só servem para aumentar a ansiedade de todos, especialmente daqueles que não estão familiarizados com as etapas rígidas e necessárias para a produção de uma vacina.

Portanto, é a visão desta Sociedade que os testes clínicos fase III sejam acompanhados com todo o rigor, utilizando um número adequado de indivíduos, e por um período mínimo que permita avaliar sua segurança e eficácia. Consideramos que será um desfavor à credibilidade das vacinas, a distribuição de produtos de baixa eficácia imune e/ou que induzam imunidade por um período muito curto, dando a falsa impressão de "retorno à normalidade".

Ademais, consideramos ser extremamente importante o investimento em projetos de vacinas alternativas que estão sendo desenvolvidas por grupos de pesquisa no Brasil. O investimento no desenvolvimento de tecnologia nacional faz o país caminhar em direções relevantes e mais independentes, em diversas áreas da ciência. Considerando, inclusive, que devemos estar preparados para novas epidemias e pandemias, como são os casos recentes das infecções com os vírus Zika e SARS-CoV-2.

Por fim, a SBI se solidariza com os familiares que perdem entes queridos todos os dias. A exemplo de diversos países que seguiram as orientações coordenadas para o enfrentamento da pandemia, muitas dessas mortes poderiam ser evitadas e, enquanto a vacina não vem - pois ela é um processo que exige tempo - muitas outras mortes podem ser evitadas até lá. A Sociedade reitera a importância de ações coordenadas para que barreiras físicas possam evitar a dispersão do vírus.

Diretoria

Ricardo Gazzinelli (Presidente)
Karina Bortoluci (Vice-presidente)
Cristina Cardoso
Dario Zamboni
Jose Alves Filho

Comitê Científico

João Viola (Presidente)
Adriana Cohen (Vice-presidente Executiva)
Alexandra Ivo de Medeiros
Ana Caetano de Faria
Claudia Brodskyn
Cristina Bonorino
Daniel Mansur
Daniel Mucida
Fernando Cunha
Gustavo Menezes
Helder Nakaya
Jean Pierre Peron
João Marques

← [SBI] Nota Técnica da Sociedade Brasileira de Imunologia (SBI)...

Renata Pereira

9. REFERÊNCIAS:

Braun, J., Loyal, L., Frentsch, M., Wendisch, D., Georg, P., Kurth, F., Hippenstiel, S., Dingeldey, M., Kruse, B., Fauchere, F., *et al.* (2020). SARS-CoV-2-reactive T cells in healthy donors and patients with COVID-19. *Nature*.

Folegatti, P.M., Ewer, K.J., Aley, P.K., Angus, B., Becker, S., Belij-Rammerstorfer, S., Bellamy, D., Bibi, S., Bittaye, M., Clutterbuck, E.A., *et al.* (2020). Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. *Lancet*.

Gandhi, M., Yokoe, D.S., and Havlir, D.V. (2020). Asymptomatic Transmission, the Achilles' Heel of Current Strategies to Control Covid-19. *N Engl J Med* 382, 2158-2160.

Gao, Q., Bao, L., Mao, H., Wang, L., Xu, K., Yang, M., Li, Y., Zhu, L., Wang, N., Lv, Z., *et al.* (2020). Development of an inactivated vaccine candidate for SARS-CoV-2. *Science* 369, 77-81.

Grifoni, A., Weiskopf, D., Ramirez, S.I., Mateus, J., Dan, J.M., Moderbacher, C.R., Rawlings, S.A., Sutherland, A., Premkumar, L., Jadi, R.S., *et al.* (2020). Targets of T Cell Responses to SARS-CoV-2 Coronavirus in Humans with COVID-19 Disease and Unexposed Individuals. *Cell* 181, 1489-1501 e1415.

Ibarrondo, F.J., Fulcher, J.A., Goodman-Meza, D., Elliott, J., Hofmann, C., Hausner, M.A., Ferbas, K.G., Tobin, N.H., Aldrovandi, G.M., and Yang, O.O. (2020). Rapid Decay of Anti-SARS-CoV-2 Antibodies in Persons with Mild Covid-19. *N Engl J Med*.

Jackson, L.A., Anderson, E.J., Roupheal, N.G., Roberts, P.C., Makhene, M., Coler, R.N., McCullough, M.P., Chappell, J.D., Denison, M.R., Stevens, L.J., *et al.* (2020). An mRNA Vaccine against SARS-CoV-2 - Preliminary Report. *N Engl J Med*.

Mercado, N.B., Zahn, R., Wegmann, F., Loos, C., Chandrashekar, A., Yu, J., Liu, J., Peter, L., McMahan, K., Tostanoski, L.H., *et al.* (2020). Single-shot Ad26 vaccine protects against SARS-CoV-2 in rhesus macaques. *Nature*.

Wiersinga, W.J., Rhodes, A., Cheng, A.C., Peacock, S.J., and Prescott, H.C. (2020). Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*.

Zhu, F.C., Guan, X.H., Li, Y.H., Huang, J.Y., Jiang, T., Hou, L.H., Li, J.X., Yang, B.F., Wang, L., Wang, W.J., *et al.* (2020a). Immunogenicity and safety of a recombinant adenovirus type-5-vectored COVID-19 vaccine in healthy adults aged 18 years or older: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet*.

Zhu, F.C., Li, Y.H., Guan, X.H., Hou, L.H., Wang, W.J., Li, J.X., Wu, S.P., Wang, B.S., Wang, Z., Wang, L., *et al.* (2020b). Safety, tolerability, and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5 vectored COVID-19 vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomised, first-in-human trial. *Lancet* 395, 1845-1854.

10. LEITURA RECOMENDADA:

<https://www.nytimes.com/interactive/2020/science/coronavirus-vaccine-tracker.html>

<https://www.theatlantic.com/health/archive/2020/07/covid-19-vaccine-reality-check/614566/>

<https://www.frontliner.com.br/prometer-vacina-em-2020-e-grave-desservico-ao-publico-avalia-presidente-da-merck/>

<https://www.abrasco.org.br/site/noticias/nota-sobre-as-vacinas-contrasars-cov-2-artigo-de-reinaldo-quimaraes/49847/>

<https://agencia.fapesp.br/herd-immunity-to-novel-coronavirus-can-be-reached-when-up-20-are-infected-study-suggests/33832/>