

Diretrizes para desenvolvimento de novas vacinas contra Covid-19

Grupo de Estudos da Academia Brasileira de Ciências (ABC),
Academia Nacional de Medicina (ANM) e Rede Vírus (MCTI).

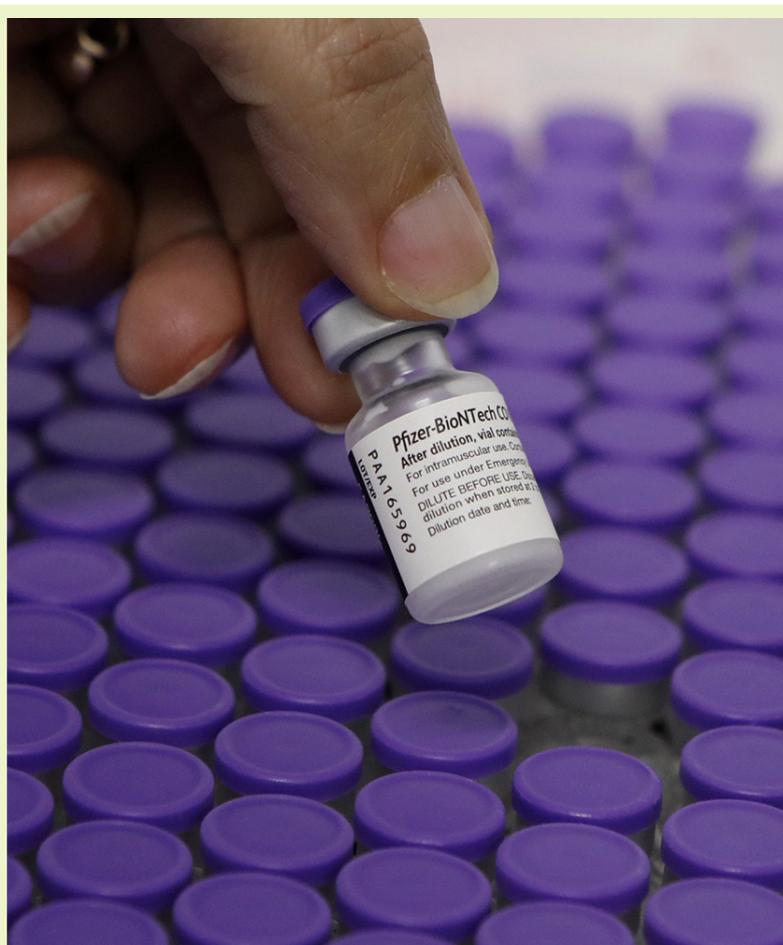


DIRETRIZES PARA DESENVOLVIMENTO DE NOVAS VACINAS CONTRA COVID-19

Grupo de Estudos da Academia Brasileira de Ciências (ABC), Academia Nacional de Medicina (ANM) e Rede Vírus (MCTI):

- Esper Georges Kallás, *USP*
- Jorge Elias Kalil Filho, *USP*
- Manoel Barral Netto, *Fiocruz-BA*
- Marcello André Barcinski, *UFRJ*
- Mauro Martins Teixeira (Coordenador), *UFMG*
- Patricia Rieken Macêdo Rocco, *UFRJ*

Este documento visa contribuir para o combate à pandemia de Covid-19 no Brasil, principalmente na geração e aplicação de conhecimento para o desenvolvimento e testes de novas vacinas. O texto a seguir foi elaborado a partir do seminário “Covid-19 – Elaboração de diretrizes para desenvolvimento de vacinas e acompanhamento da população”, realizado com o apoio da Academia Brasileira de Ciências (ABC), Academia Nacional de Medicina (ANM) e Rede Vírus (MCTI - Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovações) em 15 de julho de 2021.



Considerações iniciais

O impacto da pandemia de Covid-19 no Brasil tem sido inegavelmente expressivo. Desde os primeiros registros de casos da doença até meados de agosto de 2021, o país acumulou mais de 20 milhões de pessoas infectadas pelo novo coronavírus e mais de 560 mil mortos. Nas primeiras semanas de agosto, no entanto, observou-se uma queda significativa dos registros de casos de Covid-19 — um avanço impulsionado pela vacinação. No dia 6 de agosto, mais de 50% dos brasileiros já haviam recebido pelo menos uma dose de algum dos imunizantes disponíveis no país e mais de 20% receberam as duas doses previstas.

O aumento da cobertura vacinal e a queda do número de casos no Brasil, no entanto, acabaram por gerar um comportamento de risco por parte da população que, com uma percepção de menor possibilidade de contágio pelo Sars-CoV-2, passou a reduzir o uso de máscaras e a aderir a situações de aglomeração com maior frequência.

Este comportamento ocorre em uma fase da pandemia em que variantes virais têm sido detectadas, chamando a atenção de cientistas para um possível novo aumento do ritmo de infecções. Neste contexto, a variante Delta, registrada em diversos países (incluindo o Brasil), tem se mostrado mais preocupante do que outras mutações já identificadas. Dados do Reino Unido indicam que pessoas não vacinadas, quando infectadas pela variante Delta, têm duas vezes mais chance de serem hospitalizadas quando comparadas àquelas infectadas pela variante Alfa.

As taxas de transmissão também evoluíram entre as variantes. Enquanto a Alfa tinha taxa 50% maior do que a da cepa original do Sars-CoV-2, a Delta teve aumento de cerca de 60% em comparação à Alfa. Estudos recentes sugerem que algumas das vacinas disponíveis no Brasil seguem sendo eficazes na proteção contra a variante Delta e a maioria das outras variantes — a efetividade, no entanto, depende da faixa etária da pessoa vacinada.

Explicitados de forma sucinta, esses dados sugerem que **somente a vacinação em massa, associada a medidas não farmacológicas, é capaz de controlar a transmissão das variantes conhecidas do Sars-CoV-2 e dificultar o surgimento de novas variantes**. Além disso, é fundamental que a ciência brasileira esteja atenta à detecção de mutações que possam impactar a eficácia das vacinas hoje existentes.



Produção de vacinas: uma questão de segurança nacional

Existem quatro vacinas em aplicação no Brasil: Coronavac (vírus inativo), Vaxzevria (desenvolvida pela AstraZeneca, com tecnologia de vetor viral não replicativo - adenovírus), Janssen (vetor viral não replicativo - adenovírus) e Pfizer (RNA). A comunidade científica global também produziu uma outra vacina, a EpiVacCorona, com tecnologia baseada em subunidades proteicas virais, desenvolvida na Rússia. Vários outros imunizantes estão em fase de desenvolvimento (www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines).

Considerando-se os resultados relevantes das vacinas na diminuição de hospitalizações e mortes por Covid-19 no Brasil, é natural que se questione a necessidade de que o país desenvolva seus próprios imunizantes contra a doença. Ainda que o desempenho das atuais vacinas seja satisfatório, a capacidade de descobrir, desenvolver e produzir insumos de saúde é uma questão de segurança nacional: é um risco permitir que a produção de insumos para medicamentos, vacinas, materiais diagnósticos e equipamentos médicos se concentre em poucos locais do mundo.

Neste contexto, o parque científico e tecnológico brasileiro necessita de investimentos a curto, médio e longo prazos. No que tange especificamente à Covid-19, é preciso que o Brasil esteja preparado para desenvolver e produzir vacinas ainda mais eficazes de maneira autônoma, com capacidade para lidar com o surgimento de novas cepas, aplicar imunizantes em todas as faixas etárias da população e oferecer doses de reforço.



A ética no desenvolvimento de imunizantes

O processo de criação de vacinas envolve uma série de aspectos éticos. Exemplos são os testes clínicos em grupos minoritários ou de risco elevado que ocorrem nas fases iniciais do desenvolvimento de imunizantes, ou as questões relativas ao acesso igualitário a todos os brasileiros aos produtos vacinais.

No caso dos testes clínicos, é necessário que os experimentos levem em conta as vacinas já disponíveis no mercado, considerando que, diferentemente da época em que não existiam imunizantes desenvolvidos para a Covid-19, **o uso de placebo não é uma alternativa apropriada**. A lógica, agora, é realizar testes de não inferioridade ou de equivalência de eficácia frente a produtos utilizados no Programa Nacional de Imunização (PNI). Neste contexto, há um dilema sobre que vacinas serviriam como base de comparação nesses testes: podem-se utilizar os melhores produtos disponíveis mundialmente ou restringir os experimentos às opções majoritariamente utilizadas no Brasil. Essa dúvida, no entanto, tende a ser eliminada à medida que novas vacinas são incorporadas ao PNI, o que deve ocorrer em médio prazo.

Considerando-se a tendência de redução da transmissão do novo coronavírus, os ensaios iniciais de eficácia vacinal devem ser desafiadores na exigência de um número elevado de voluntários. No Brasil, não é permitida a utilização de infecção artificial de voluntários mesmo quando as infecções têm maior facilidade de manejo — o que não é o caso da Covid-19, que tem baixa disponibilidade de produtos terapêuticos para seu tratamento.

Os testes de novos imunizantes como alternativa a doses de reforço para a manutenção da resposta imune efetiva também apresentam questões éticas, ainda que de menor relevância. Nesta linha, destacariam-se imunizantes com maior expectativa de estimular mecanismos de proteção diferentes daqueles já empregados em vacinas existentes.

Similaridade imunológica: um caminho para o futuro

Em um contexto de queda de casos de Covid-19, de parte considerável da população de risco já vacinada, da eficácia significativa dos imunizantes existentes e da impossibilidade ética de estudos que comparem novas vacinas ao placebo, a comunidade científica e regulatória global tem buscado formas alternativas para desenvolver imunizantes.

Neste sentido, estudos baseados na comparação do efeito imunogênico (internacionalmente conhecidos como estudos de *Immunobridging*, traduzidos, neste documento, como estudos de **similaridade imunológica**) e da segurança de uma vacina em desenvolvimento com imunizantes já existentes parecem ser o melhor caminho para evoluir na área.

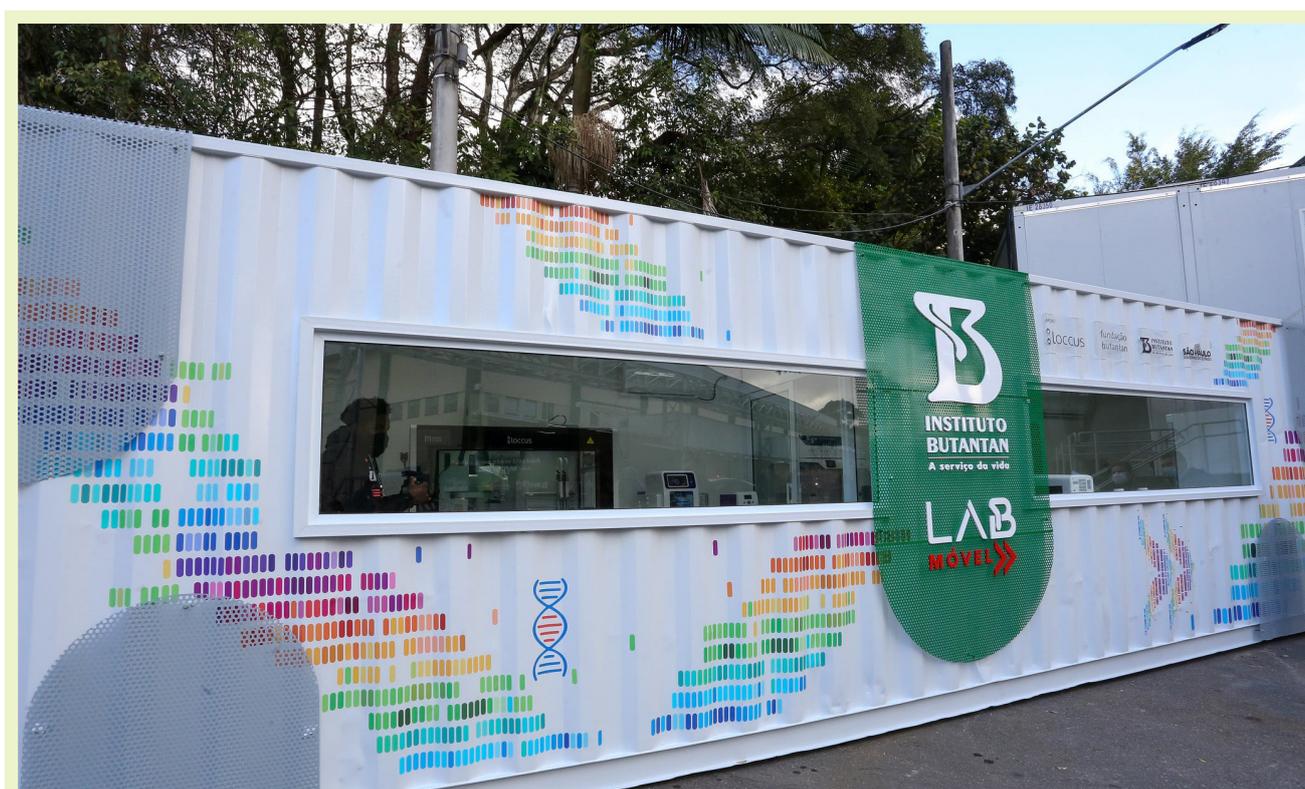
De forma geral, há dois tipos de estudos de similaridade imunológica. O primeiro compara vacinas dentro de uma mesma plataforma vacinal, permitindo, por exemplo, o papel da dose de reforço. Esse tipo é mais simples, visto que a comparação segue padrões mais bem estabelecidos. Uma segunda forma de realizar estes estudos é a comparação de imunizantes já existentes com novas plataformas vacinais de mecanismos de ação inéditos. Nesses casos, a pesquisa é mais complexa, exigindo uma discussão próxima com as agências regulatórias — no caso brasileiro, a ANVISA.

É válido ressaltar que, para a realização de estudos de similaridade imunológica, é necessário que se tenha um entendimento amplo dos mecanismos por meio dos quais as vacinas protegem os indivíduos de infecções e doenças — em termos técnicos, é de extrema importância que exista entendimento dos **correlatos de proteção** das vacinas que podem ser analisadas em ensaios do gênero.

Até o momento, não há um consenso internacional sobre os melhores correlatos de proteção. No entanto, os níveis de anticorpos neutralizantes e totais contra a proteína S do Sars-CoV-2 parecem ser boas opções. Esta ausência de consenso reflete em uma necessidade premente da comunidade científica global: a de se preparar para desenvolver ensaios padronizados que permitam a mensuração dos correlatos de proteção. Tais ensaios devem ser disponibilizados de modo amplo e rápido, com padrões bem definidos e reprodutíveis. É preciso, ainda, identificar o melhor momento de realização de análises após a aplicação de vacinas — definição essencial para a demonstração do resultado dessas análises no contexto das novas variantes do Sars-CoV-2.

Recomendações:

1. É fundamental manter vigilância genômica ativa das variantes circulantes em todo país, uma vez que precisamos entender o risco do surgimento e circulação de novas cepas que possam causar escape vacinal;
2. É fundamental realizar estudos de eficiência vacinal nas diferentes faixas etárias das populações expostas a diferentes vacinas, o que deverá auxiliar o Programa Nacional de Imunização a selecionar as vacinas mais eficientes para a população brasileira;
3. É fundamental realizar estudos comparativos de resposta imune humoral e celular em populações com idades diferentes expostas a diferentes vacinas e após dose de reforço. Nestes estudos, é importante correlacionar a resposta imune com a eficiência vacinal, bem como acompanhar os escapes vacinais nestas populações. Estes estudos são importantes para o entendimento de possíveis correlatos de proteção na população brasileira;
4. É fundamental estabelecer laboratórios capazes de realizar exames de avaliação de correlatos de proteção utilizando boas práticas laboratoriais, padrões internacionais e técnicas estabelecidas globalmente. Tais laboratórios diminuiriam a dependência externa do Brasil na condução de estudos clínicos de similaridade imunológica. É importante que a ANVISA seja envolvida na discussão sobre quais técnicas devem ser adotadas por estes laboratórios;
5. É fundamental que novos candidatos vacinais com eficácia comprovada contra as variantes de preocupação continuem a ser desenvolvidos;
6. É fundamental que estudos clínicos focados em similaridade imunológica com novos candidatos vacinais sejam conduzidos utilizando-se preceitos éticos que considerem a impossibilidade da comparação com o placebo e a comparação com os melhores produtos existentes mundialmente ou frente aos melhores produtos majoritariamente usados no país.



ACADEMIA BRASILEIRA DE CIÊNCIAS

Presidente

- Luiz Davidovich

Vice-Presidente

- Helena Bonciani Nader

Diretores

- Elibio Leopoldo Rech Filho
- Francisco Rafael Martins Laurindo
- Marcia Cristina Bernardes Barbosa
- Ruben George Oliven
- Virgilio Augusto Fernandes Almeida

Vice-Presidentes Regionais

- Adalberto Luis Val - *Norte*
- Jailson Bittencourt de Andrade - *NE & ES*
- Mauro Martins Teixeira - *MG & CO*
- Lucia Mendonça Previato - *Rio de Janeiro*
- Oswaldo Luiz Alves - *São Paulo*
- João Batista Calixto - *Sul*

ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA

Presidente

- Rubens Belfort Jr.

1º Vice-Presidente

- José Galvão Alves

2º Vice-Presidente

- Omar da Rosa Santos

Secretário Geral

- Carlos Eduardo Brandão Mello

1º Secretário

- Maurício Augusto Silva Magalhães Costa

2º Secretário

- José Horácio Costa Aboudib Jr.

Tesoureiro

- Oswaldo Moura Brasil do Amaral Filho

1º Tesoureiro

- Milton Ary Meier

Orador

- Manassés Claudino Fonteles

Diretor de Biblioteca

- Carlos Alberto Basílio de Oliveira

Diretor de Arquivo

- Cláudio Tadeu Daniel-Ribeiro

Diretor de Museu

- Giovanni Guido Cerri

Presidente da Secção de Medicina

- José Osmar Medina de Abreu Pestana

Presidente da Secção de Cirurgia

- José de Jesus Peixoto Camargo

Presidente da Secção de Ciências Aplicadas à Medicina

- Marcello André Barcinski

MEMBROS DA REDE VÍRUS DESIGNADOS PELAS PORTARIAS MCTI Nº 1.205/2020 E Nº 1.916/2020

- Marcelo Marcos Morales (Coordenador)
- Afranio Lineu Kritski
- Aldo Ângelo Moreira Lima
- Ana Paula Salles Moura Fernandes
- Clarice Weis Arns
- Edison Luiz Durigon
- Esper Georges Kallás
- Eurico de Arruda Neto
- Fernanda Carvalho Mello
- Fernando Rosado Spilki
- Israel Molina Romero
- Jorge Elias Kalil Filho
- Luiz Ricardo Goulart Filho
- Luiz Vicente Rizzo
- Marco Aurélio Krieger
- Marilda Agudo Mendonça Teixeira de Siqueira
- Mauro Martins Teixeira
- Patricia Rieken Macedo Rocco
- Rafael Elias Marques Pereira Silva
- Raquel de Andrade Lima Coelho
- Ricardo Tostes Gazzinelli
- Rodrigo Rocha Secioso de Sá
- Valdiléa Gonçalves Veloso dos Santos
- Viviane Fongaro Botosso

Projeto gráfico e diagramação

- Pedro Armando Santoro Dantas

Revisão editorial

- Murilo Bomfim

**DOCUMENTO SOBRE AS DIRETRIZES PARA DESENVOLVIMENTO
DE NOVAS VACINAS CONTRA COVID-19**

GRUPO DE ESTUDOS DA ACADEMIA BRASILEIRA DE CIÊNCIAS (ABC),
ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA (ANM) E REDE VÍRUS (MCTI).



WWW.ABC.ORG.BR



WWW.ANM.ORG.BR



REDEVIRUS.MCTI.GOV.BR