Residência Pediátrica
Publicação Oficial da Sociedade Brasileira de Pediatria
ISSN-Online: 2236-6814

Data de Submissão: 09/06/2020
Data de Aprovação: 11/06/2020

ARTIGO DE REVISÃO

Vacinas para COVID-19: perspectivas e desafios

Vaccines for COVID-19: perspectives and challenge

Eduardo Jorge da Fonseca Lima[1], Amalia Mapurunga Almeida[2], Renato de Ávila Kfouri[3]

O mundo assiste atônito, nestes primeiros meses de 2020, a mais grave crise em saúde nos últimos cem anos, causada por um novo vírus, o SARS-CoV-2. A falta de um tratamento específico, validado com estudos bem controlados, fez com que as vacinas fossem a esperança mais promissora e ansiosamente esperada[1]. Uma vacina eficaz será crucial para controlar a pandemia, que já acometeu cerca de seis milhões de indivíduos em todo o mundo e matou pelo menos 350 mil pessoas[2,3]. A garantia de imunidade nos permitirá menor preocupação com o distanciamento social e todas as suas implicações.

A sequência genética do vírus divulgada em 11 de janeiro desencadeou intensa atividade global de pesquisa para desenvolver uma vacina contra a doença. A escala do impacto humanitário e econômico da pandemia de COVID-19 impulsionou a utilização de novas plataformas de tecnologia de vacina para acelerar as pesquisas, e a primeira candidata a uma vacina entrou em testes clínicos em humanos em meados de março com uma rapidez sem precedentes[4].

Pela velocidade das pesquisas há possibilidade de que as vacinas possam estar disponíveis, de forma emergencial, até o início de 2021. Caso isto realmente aconteça, será o programa de desenvolvimento de vacinas mais rápido já visto na história. Representará uma mudança fundamental na trajetória tradicional de liberação de vacinas, que levam em média mais de 10 anos para sua implementação[5,6]. Além disso, novos paradigmas serão necessários, envolvendo adaptações nas fases de desenvolvimento, processos regulatórios e capacidade de fabricação em larga escala.

Reduzir todo o processo de produção vacinal a um período de 12 a 18 meses é realmente inédito. Mas será tudo isso possível sem que haja prejuízo da efetividade e segurança adequadas?

Cerca de 120 equipes de pesquisa em todo o mundo estão estudando o vírus por vários ângulos para a elaboração das vacinas. Programas de desenvolvimento de vacinas são continuadamente atualizados pela OMS, com projetos identificados a partir de fontes públicas e privadas[7].

Várias tecnologias estão sendo avaliadas, incluindo ácido nucleico (DNA e RNA), VLP (partícula semelhante ao vírus - tecnologia utilizada na vacina HPV), uso de vetores virais (replicante e não replicante) e as vacinas de tecnologia tradicional, como as de proteína recombinante, vírus inativados e vacinas de vírus vivo atenuado[8,9]. Algumas dessas plataformas nunca foram utilizadas nas vacinas atualmente licenciadas, mas possuem experiência em áreas como a oncologia e, assim, surgem novas oportunidades de produção de vacinas, com maior velocidade de fabricação[6]. Entretanto, este processo, como tudo o que é novo e não testado, requer cautela, para não oferecer falsas esperanças em um momento tão difícil para a humanidade.

[1] Membro do Comitê de Imunizações da SBP, Vice-Presidente da Sociedade de Pediatria de Pernambuco, Coordenador da Pós-graduação latu sensu do IMIP.
[2] Residente de Pediatria do terceiro ano do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira - IMIP.
[3] Presidente do Comitê de Imunizações da SBP; Pediatra Infectologista.

Endereço para correspondência:
Eduardo Jorge da Fonseca Lima.
Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira - IMIP. Rua dos Coelhos, nº 300, Boa Vista.
Recife-PE. Brasil. CEP: 21941-912. E-mail: eduardojorge@imip.org.br

A maioria de todas as vacinas estudadas para a COVID-19 visa induzir anticorpos neutralizantes contra a proteína mais conservada do vírus, a *Spike* (S), impedindo assim captação do vírus pelo receptor ACE2 (enzima conversora da angiotensina 2) humano[10]. Não está claro como as variantes da proteína S utilizadas em diferentes candidatas à vacina se relacionam entre si ou com a epidemiologia genômica da doença[6]. Devemos depositar nossas esperanças nesta única proteína?

Os vírus podem desafiar os fabricantes de vacinas, mudando rapidamente para que os anticorpos que atuam em uma cepa viral falhem em outra. Felizmente, o novo coronavírus parece não sofrer grandes alterações, portanto uma vacina que se mostre eficaz deverá provavelmente funcionar em qualquer país[11]. Isso não significa, porém, que este risco está descartado, devendo-se manter também a necessária cautela em relação a este aspecto.

Os cientistas estão cada vez mais otimistas de que uma vacina pode ser produzida em tempo recorde. Mas fabricá-la e distribuí-la são outros enormes desafios. Outro aspecto, que não deve ser negligenciado, são as possíveis barreiras em se alcançar adequadas coberturas vacinais, como o decréscimo no número de casos quando do licenciamento de uma vacina, a hesitação em receber um produto novo, além da falta de confiança em autoridades políticas e sanitárias de muitos países.

As duas vacinas em fases mais adiantadas estão nos Estados Unidos e na Europa. O laboratório Americano Moderna iniciou o teste clínico de sua vacina baseada em RNA mensageiro (mRNA-1273) apenas dois meses após a identificação da sequência do vírus e já publicou resultados encorajadores da fase 1 de pesquisa em voluntários humanos[12]. Vacinas baseadas em vetores virais estão em desenvolvimento na Universidade de Oxford, na Inglaterra, em parceria com o laboratório AstraZeneca, prometendo a indução de fortes respostas imunes. Inicialmente os pesquisadores de Oxford declararam que poderiam ter uma vacina pronta para uso emergencial a partir de setembro de 2020[13]. Ambos os centros de pesquisa iniciaram os estudos de fase 2 e 3, e afirmam acelerar estes resultados. O Brasil participará do ensaio clínico da vacina incluindo 2.000 voluntários adultos num estudo controlado. É importante ressaltar que a desejada rapidez nestes resultados não ocorra em detrimento da pesquisa científica de qualidade.

Pelo menos outras dez empresas fabricantes estão também em estágios avançados de pesquisa. O laboratório CanSinoBiologics (China) divulgou recentemente seus estudos de fase 1, demonstrando resultados promissores após 28 dias de testes com 108 voluntários saudáveis[2]. Na Alemanha e nos EUA, o laboratório Pfizer em associação com a empresa alemã BioNTech está conduzindo estudos de fase 1 e 2 na mesma plataforma de RNA mensageiro e acredita que ainda este ano terão vacinas produzidas[14]. O laboratório Americano Johnson & Johnson promete vacinas para o próximo ano[15] e, por fim, em uma colaboração inédita, dois dos maiores produtores de vacinas do mundo, os laboratórios Sanofi Pasteur (França) e o GlaxoSmithKline (GSK-Reino Unido), unem forças para a produção de uma vacina de unidade proteica, adjuvante, com início em breve de seus estudos de fase 2 e 3[16]. As demais empresas não mencionadas são quatro chinesas (pesquisando vacinas inativadas) e duas americanas (unidade de proteína e DNA)[7].

A Organização Mundial da Saúde (OMS) fez uma proposta à União Europeia recomendando um pool voluntário de patentes, o que pressionaria as empresas a desistirem de seus monopólios das vacinas que desenvolveram[17].

A Oxfam, uma instituição de caridade internacional, publicou uma carta aberta a 140 líderes mundiais e especialistas pedindo uma "vacina do povo", que seja "disponibilizada gratuitamente para todas as pessoas, em todos os países". Helen Clark, ex-primeira-ministra da Nova Zelândia, que também assinou a carta, comentou que "as vacinas contra a COVID-19 precisam ser um bem público e não estamos seguros até que todos estejam seguros"[18].

Pesquisadores experientes em vacinas preocupam-se com o fato de que, em meio ao desejo de pôr um fim à pandemia de COVID-19, os produtores de vacinas tenham se entusiasmado demais com as chances de seus produtos funcionarem.

Várias outras empresas de vacinas emitiram declarações com um olhar mais realístico, estabelecendo possíveis cronogramas para a conclusão dos estudos em 2021. Recentemente, a Universidade de Oxford recuou um pouco de seu "otimismo" inicial, já que não há evidências sólidas de que a vacina estará realmente disponível antes do fim do ano.

Outro aspecto fundamental é o perfil dos desenvolvedores de vacinas. Enquanto 72% dos candidatos confirmados à vacina estão sendo desenvolvidos por empresas privadas, apenas 28% dos projetos são liderados por universidades, setor público e outras organizações sem fins lucrativos. Além disso, embora vários desenvolvedores sejam multinacionais com grande experiência em vacinas, muitos dos principais grupos da vacina COVID-19 são pequenos e/ou inexperientes na fabricação de imunobiológicos em larga escala[6]. Portanto, teremos realmente garantia de produção que permita o acesso a toda a população?

As principais pesquisas ativas de vacinas para a COVID-19 estão distribuídas em 19 países, que representam coletivamente mais de três quartos da população global. A América do Norte é responsável por 46% das pesquisas, sendo seguida pela China, Ásia (excluindo a China), Austrália e Europa, com 18% de participação cada[6]. No entanto, atualmente, há pouco envolvimento e recursos alocados nas pesquisas de vacinas na África e na América Latina.

Não restam dúvidas que será necessária uma forte coordenação e cooperação internacional entre pesquisadores, reguladores, formuladores de políticas, financiadores, órgãos de saúde pública e governos para garantir que as vacinas promissoras possam ser fabricadas em quantidades suficientes e fornecidas equitativamente a todas as áreas afetadas, particularmente em países pobres.

Garantir que as vacinas sejam seguras e eficazes exige muitos testes, planejamento e execução cuidadosos. Todos nós somos vulneráveis ao novo coronavírus, com exceção, provavelmente, dos que já contraíram a doença. Cada pessoa pode precisar de mais de uma dose de uma vacina para receber imunidade protetora, assim poderão ser necessárias mais de 15 bilhões de doses para que o mundo esteja protegido da COVID-19[19].

Algumas lacunas do conhecimento, especialmente em relação à resposta imune ao vírus, podem representar obstáculos ao desenvolvimento de uma vacina segura e eficaz. Não conhecemos os correlatos de proteção contra a doença, o exato papel que a imunidade celular desempenha na resposta imune, a duração dos anticorpos neutralizantes induzidos por uma vacina, a resposta imune nos diferentes grupos etários e ainda a possibilidade do desenvolvimento do fenômeno de exacerbação dependente de anticorpos (do inglês – ADE – *Antibody Dependent Enhancement*) secundária à aplicação da vacina[19,20].

Aspectos éticos relacionados à pesquisa clínica também devem ser considerados num cenário de pandemia. Seria possível encurtar o tempo de observação e seguimento em um estudo? Flexibilizar critérios de licenciamento é aceitável? Exposição voluntária ao vírus após a administração de uma vacina candidata é eticamente aceitável?[21]

A confiança nas vacinas precisa ser mantida a qualquer custo, sob pena de colocarmos em risco todas as conquistas obtidas no controle e eliminação e doenças em todo o mundo. Portanto, são muitos os desafios, ainda a ser superados para a chegada efetiva da vacina.

REFERÊNCIAS

1. Gao AQ, Bao L, Mao H, Wang L, Xu K, Yang M, et al. Rapid development of an inactivated vaccine for SARS-CoV-2. bioRxiv. 2020 Apr 19; [Epub ahead of print]. DOI: https://doi.org/10.1101/2020.04.17.046375
2. Zhu FC, Li YH, Guan XH, Hou LH, Wang WJ, Li JX, et al. 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. 2020 May 22; [Epub ahead of print]. DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31208-3
3. Worldometer. Countries where COVID-19 has spread [Internet]. US: Worldometer; 2020 Jun 10; [acesso em 2020 Jun 06]. Disponível em: https://www.worldometers.info/coronavirus/countries-where-coronavirus-has-spread/
4. Lurie N, Saville M, Hatchett R, Halton J. Developing Covid-19 vaccines at pandemic speed. N Engl J Med. 2020 May;382(21):1969-73. DOI: https://doi.org/10.1056/NEJMp2005630
5. Sharpe HR, Gilbride C, Allen E, Belij-Rammerstorfer S, Bissett C, Ewer K, et al. The early landscape of COVID-19 vaccine development in the UK and rest of the world. Immunology. 2020 May 27; [Epub ahead of print]. DOI: https://doi.org/10.1111/imm.13222
6. Thanh Le T, Andreadakis Z, Kumar A, Gómez Román R, Tollefsen S, Saville M, et al. The COVID-19 vaccine development landscape. Nat Rev Drug Discov. 2020 Apr;19(5):305-6. DOI: https://doi.org/10.1038/d41573-020-00073-5
7. World Health Organization (WHO). DRAFT landscape of COVID-19 candidate vaccines [Internet]. Geneva: WHO; 2020; [acesso em 2020 Jun 06]. Disponível em: https://www.who.int/blueprint/priority-diseases/key-action/novel-coronavirus-landscape-ncov.pdf?ua=
8. Prompetchara E, Ketloy C, Palaga T. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: lessons learned from SARS and MERS epidemic. Asian Pac J Allergy Immunol. 2020 Mar;38(1):1-9. DOI: https://doi.org/10.12932/AP-200220-0772
9. Mukherjee R. Global efforts on vaccines for COVID-19: Since, sooner or later, we all will catch the coronavirus. J Biosci. 2020 May;45(1):68. DOI: https://doi.org/10.1007/s12038-020-00040-7
10. Caddy S. Developing a vaccine for covid-19. BMJ. 2020 May;369:m1790. DOI: https://doi.org/10.1136/bmj.m1790
11. Dearlove BL, Lewitus E, Bai H, Li Y, Reeves DB, Joyce MG, et al. A SARS-CoV-2 vaccine candidate would likely match all currently circulating strains. bioRxiv. 2020 Apr 27; [Epub ahead of print]. DOI: https://doi.org/2020.04.27.064774
12. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). Safety and immunogenicity study of 2019-nCoV vaccine (mRNA-1273) for prophylaxis of SARS-CoV-2 infection (COVID-19). ClinicalTrials [Internet]. 2020 Feb; [acesso em 2020 Jun 06]. Disponível em: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04283461?term=NCT04283461&draw=2&rank=1
13. Thomas T. How long will it take to get the Oxford vaccine to deployment? [Internet]. Oxford: Oxford Vaccine Group; 2020; [acesso em 2020 Jun 06]. Disponível em: https://covid19vaccinetrial.co.uk/blog-how-long-will-it-take-get-oxford-vaccine-deployment
14. Pfizer. Pfizer and BioNTech to co-develop potential COVID-19 vaccine [Internet]. New York: Pfizer, Inc.; 2020 Mar; [acesso em 2020 Jun 06]. Disponível em: https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer_and_biontech_dose_first_participants_in_the_u_s_as_part_of_global_covid_19_mrna_vaccine_development_program
15. Johnson & Johnson. Johnson & Johnson announces a lead vaccine candidate for COVID-19 [Internet]. New York: Johnson & Johnson Services, Inc.; 2020; [acesso em 2020 Jun 06]. Disponível em: https://www.jnj.com/johnson-johnson-announces-a-lead-vaccine-candidate-for-covid-19-landmark-new-partnership-with-u-s-department-of-health-human-services-and-commitment-to-supply-one-billion-vaccines-worldwide-for-emergency-pandemic-use
16. Sanofi. Sanofi and GSK to join forces in unprecedented vaccine collaboration to fight COVID-19 [Internet]. Paris: Sanofi; 2020; [acesso em 2020 Jun 06]. Disponível em: https://www.sanofi.com/en/media-room/press-releases/2020/2020-04-14-13-00-00
17. The Conversation. Whoever invents a coronavirus vaccine will control the patent – and, importantly, who gets to use it [Internet]. US: The Conversation, Inc.; 2020 May; [acesso em 2020 Jun 06]. Disponível em: https://theconversation.com/whoever-invents-a-coronavirus-vaccine-will-control-the-patent-and-importantly-who-gets-to-use-it-138121
18. United Nations Program on HIV/AIDS (UNAIDS). Uniting behind a people's vaccine against COVID-19 [Internet]. Genebra: UNAIDS; 2020; [acesso em 2020 Jun 06]. Disponível em: https://www.unaids.org/en/resources/presscentre/featurestories/2020/may/20200514_covid19-vaccine-open-letter
19. Amanat F, Krammer F. SARS-CoV-2 vaccines: status report. Immunity. 2020 Apr;52(4):583-9. DOI: https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.03.007
20. Alwis R, Chen S, Esther SG, Ooi EE. Impact of immune enhancement on Covid-19 polyclonal hyperimmune globulin therapy and vaccine development. EBioMed. 2020;102768. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102768
21. Jamrazik E, Selgelid MJ. COVID-19 human challenge studies: ethical issues. Lancet Infect Dis. 2020 May 29; [Epub ahead of print]. DOI: https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30438-2