

IMUNOBOLÓGICOS PARA INFECÇÕES VIRAIS RESPIRATÓRIAS: VACINAS PARA COVID NO BRASIL

IMMUNOBIOLOGICAL FOR RESPIRATORY VIRAL INFECTIONS: VACCINES FOR COVID IN BRAZIL

¹FERREIRA, Gabriela Vieira Hakim; ²NAMBU, Maurício Massayuki

^{1e2}Departamento de Farmácia – Centro Universitário das Faculdades Integradas de Ourinhos-Unifio/FEMM

RESUMO

As vacinas fazem parte do arsenal terapêutico, atuam como uma intervenção para a saúde pública e possuem altas taxas de eficácia. No Brasil, foram aprovadas quatro vacinas para o combate a COVID-19, durante o período de estudo: CoronaVac, AstraZeneca, Janssen e a Comirnaty™, englobando diferentes tipos de mecanismos de ação. Sabe-se que, a COVID-19 é uma doença infecciosa, responsável por uma síndrome respiratória aguda e grave, advinda do vírus SARS-CoV-2, apresenta diferentes sintomas, além do surgimento de pacientes assintomáticos, porém igualmente, constituem fonte de transmissão. Sendo assim, o objetivo do presente trabalho foi verificar e discutir através de uma revisão narrativa, os diferentes mecanismos de ação das vacinas para COVID-19 disponíveis no mercado brasileiro. Mais de 30 projetos pelo mundo todo estão em curso na corrida por mais lançamentos e aprovações pelos órgãos reguladores, com pesquisas exploratórias e em diferentes etapas de pesquisa clínica. O que se pôde aferir é que as vacinas aprovadas no Brasil, até o final do período deste estudo, foram consideradas eficazes perante a legislação brasileira, tendo sua porcentagem de eficácia dentro dos padrões mínimos exigidos pelo órgão controlador no país, apesar de os mecanismos de ação, percentual de eficácia e condições de armazenamento e transporte, serem diversificados.

Palavras-chave: Covid-19; Covid; Vacina; Pandemia.

ABSTRACT

Vaccines are part of the therapeutic arsenal and act as an intervention for public health with high rates of effectiveness. In Brazil, four vaccines were approved against COVID-19 during the period of research. CoronaVac, AstraZeneca, Janssen and Comirnaty™, encompassing different types of action mechanisms. It is known now that COVID-19 is an infectious disease responsible for an acute and severe respiratory syndrome, arising from the SARS-CoV-2 virus. The disease has different symptoms but also asymptomatic patients, who however are also a source of transmission. Therefore, the objective of this study is to verify and discuss, through a narrative review, the different mechanisms of action from vaccines for COVID-19 currently available in the Brazilian market. More than 30 projects around the world are racing for launches and approvals by regulatory bodies, with exploratory research and at different stages of clinical research. What could be inferred is that the vaccines approved in Brazil, until the end of the period of this study, were considered effective by the Brazilian legislation, with their percentage of effectiveness within the minimum standards required by the national controlling body. Despite their mechanisms of action, their percentage of effectiveness, and their storage and transport conditions required were different between the four vaccines

Keywords: Covid-19; Covid; Vaccine; Pandemic.

INTRODUÇÃO

A Organização Mundial de Saúde (OMS), no dia 31 de janeiro de 2020, declarou a infecção pelo novo coronavírus como uma emergência global, denominando esta patologia como COVID-19. Este nome advém de *coronavirus disease*, ou seja, doença do coronavírus, sendo o número 19 referente ao ano em que surgiu na China, 2019 (STRABELLI; UIP, 2020).

A COVID-19, considerada uma doença infecciosa e causada por uma

síndrome respiratória aguda grave do Coronavírus (SARS-CoV-2), possui período de incubação entre 2 a 14 dias e sintomatologia entre o oitavo e décimo sexto dia após contaminação, entretanto, muitas pessoas são assintomáticas, podendo mesmo assim, contribuir para a transmissão. O período médio considerado atualmente para recuperação de casos mais leves é de 2 semanas, já em casos mais graves, 6 semanas, nesses casos podem ocorrer óbitos entre a segunda e oitava semana (WEISSLEDER *et al.*, 2020). Os sintomas mais comuns são: febre, tosse, astenia, remetendo a sintomas gripais, porém a grande vilã é a lesão pulmonar, que pode acabar acarretando uma pneumonia intersticial grave, síndrome do desconforto respiratório com elevada taxa de mortalidade, principalmente em pacientes com comorbidades (PASCARELLA *et al.*, 2020).

Segundo Lima, Almeida e Kfoury (2021), a pandemia COVID-19 tem nas vacinas uma esperança na contenção da pandemia, sendo um fator crucial para o seu controle. Várias tecnologias de produção vêm sendo avaliadas, incluindo ácidos nucléicos (DNA e RNA), vetores virais (replicantes ou não), vacinas virais (atenuadas ou inativadas) e vacinas proteicas (recombinantes ou de VLP-*viral-like particles*). Para ser comercializada e utilizada na prática, uma vacina deve se mostrar segura, isenta ou com poucos eventos adversos, porém, nesta situação emergencial devido as características pandêmicas, algumas dessas vacinas já estão sendo comercializadas antes do estabelecimento de questões como segurança e eficácia estarem amplamente definidas (GUIMARÃES, 2020).

Sendo assim, se faz de grande importância conhecermos mais sobre a COVID-19, em particular quanto as vacinas utilizadas atualmente, como funcionam, seus mecanismos de ação, pois são elas que têm gerado esperança e expectativa na população mundial, relativo ao controle desta patologia.

O objetivo do presente trabalho foi verificar e discutir os diferentes mecanismos de ação das vacinas comercializadas para COVID-19 disponíveis no mercado brasileiro.

METODOLOGIA

Trata-se de revisão narrativa, com ênfase em trabalhos publicados nos idiomas português e inglês, junto à base de dados, Pubmed, Scielo (*Scientific Electronic Library Online*), informações de sites oficiais e revistas digitais. Foram utilizadas as seguintes palavras chaves: Covid, Covid-19, Vacina e Pandemia, com critério de inclusão de 2019 até julho de 2021.

DESENVOLVIMENTO

A grande corrida pela vacina contra a COVID-19 envolveu e ainda envolve mais de 30 projetos, pelo mundo todo, que já se encontram em fase de pesquisa clínica, ou seja, pesquisa em humanos. Dessas, quatro delas já foram aprovadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) no Brasil (STEVANIM, 2020).

Tudo se inicia com pesquisas exploratórias em laboratórios. Inicialmente, haverá pesquisa e análise de possíveis substâncias que possam ser utilizadas; após esta etapa, virá a fase pré-clínica, onde o possível potencial vacinal será testado, os importantes e fundamentais testes *in vitro* e *in vivo*. Após aprovadas as fases anteriores, se dará início a testagem em humanos, que acontecem em três etapas: teste de segurança do produto, da imunogenicidade e da eficácia da vacina (STEVANIM, 2020).

Segundo Silva Filho *et al.* (2021), as vacinas são um tipo de intervenção para a saúde pública que mais possui eficácia, tendo como princípio de incentivo de vacinação diferentes motivos, como afirmar que a patologia COVID-19 grave acarreta insuficiência respiratória aguda, insuficiência renal aguda e estado pró-trombótico. Além destas observações, várias vacinas para a prevenção da COVID-19 já foram consideradas seguras e eficazes em subgrupos de idosos e pacientes com cardiopatias.

Estimular a população alvo a se imunizar contra a COVID-19 é uma tarefa, por vezes dificultosa, tornou-se uma atividade comportamental, pois está relacionada com culturas em todos os âmbitos. Os pontos que afetam a hesitação vacinal vão desde a ausência de confiança na eficácia da vacina, como também por acreditarem que terão riscos de adquirirem doenças imunopreveníveis e até mesmo a falta de tempo, lugar e informação (SILVA FILHO *et al.*, 2021).

As vacinas

Existem atualmente quatro vacinas para COVID-19 sendo utilizadas no Brasil: CoronaVac ou Vacina adsorvida covid-19-Inativada (Instituto Butantan), Vacina covid-19, recombinante (AstraZeneca – Fiocruz), Vacina covid-19, recombinante-Janssen e a Vacina Comirnaty™ (Pfizer-BioNTech). No **Quadro 1**, estão explicitadas algumas das principais características das vacinas atualmente utilizadas no Brasil.

Quadro 1 - Resumo das principais características das vacinas atualmente utilizadas no Brasil

CARACTERÍSTICAS	VACINAS			
	CoronaVac ¹	AstraZeneca ²	Janssen ³	Comirnaty™ ⁴
FABRICANTE/ FORNECEDOR	Instituto Butantan	Fiocruz	Janssen	Pfizer-BioNTech
TECNOLOGIA	Inativada	Recombinante	Recombinante	RNA e DNA
MECANISMO DE AÇÃO	O vírus é cultivado e multiplicado em uma cultura de células, sendo então inativado por meio do calor ou produto químico auxiliando o organismo a induzir imunidade contra o vírus	Utiliza um único vetor, o adenovírus recombinante de chimpanzé, que será deficiente para a replicação (ChAdOx1) e expressar a glicoproteína S (Spike) do SARS-CoV-2, sendo assim estimulará os anticorpos e a resposta imune.	É monovalente, composta por um vetor, o adenovírus humano do tipo 26 recombinante, a glicoproteína S de SARS-CoV-2 vai se expressar, fazendo com que se estimule anticorpos e	O RNA mensageiro está com seu nucleosídeo modificado e formulado em nanopartículas lipídicas, que permitirá que o RNA não replicante entre nas células e permita a expressão do antígeno S (Spike), dessa

	SARS-CoV-2.		dessa forma tendo uma resposta imune celular dirigida contra o antígeno S (Spike).	forma o mRNA vai codificar a glicoproteína S, com duas mutações, bloqueando a mesma, ocorrendo a indução da imunidade celular e produção de anticorpos.
VIA DE ADMINISTRAÇÃO	Intramuscular	Intramuscular	Intramuscular	Intramuscular
VOLUME DE DOSE (ML)	2	2	1	2
INTERVALO ENTRE DOSES EM SEMANAS	2 a 4	4 a 12	-	4 a 12
ARMAZENAMENTO E CONSERVAÇÃO	Deve ser armazenada e transportada entre 2 a 8°C.	Deve ser mantida sob refrigeração de 2 a 8°C.	Inicialmente é produzida e armazenada congelada. Quando enviada ao destino a temperatura pode variar entre 2 a 8°C, portanto descongelada e mantida nesta temperatura.	Deve ser armazenada no congelador a uma temperatura entre -90 a -60°C. O descongelamento deve ocorrer pela transferência dos frascos a 2 a 8°C ou a 30°C em apenas 30 minutos, não podendo exceder este prazo, e nesse último caso deve ser utilizada de

				<p>forma imediata, após ser descongelada devendo ser diluída no frasco original com 1,8 mL de solução injetável de cloreto de sódio 0,9%, e então inverter suavemente a dispersão diluída por 10 vezes, não podendo agitar de forma brusca. Seu prazo de validade é de 6 meses, sendo que o frasco deve estar congelado e fechado, quando transportado. Podem atingir a temperatura de -25 a -15°C, por até 2 semanas e retomar a temperatura ideal de -90 a -60°C. Quando descongelado a validade é de 5 dias em</p>
--	--	--	--	---

				temperatura de 2 a 8°C, e em temperatura de 30°C, estando o frasco fechado pode ser armazenada por até 2 horas. Quando já diluídos sua validade é de 6 horas e deve ser conservado a temperatura entre 2 a 30°C.
CONTRA INDICAÇÕES	Alergia a algum componente pertencente a vacina, ou se estiver com alguma doença aguda, febre, início agudo de doenças crônicas não controladas.	Hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer dos excipientes da vacina.	Hipersensibilidade à substância ou a qualquer um dos excipientes que fazem parte da formulação.	Hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer dos excipientes da vacina.
REAÇÕES ADVERSAS	Muito comum: Cefaleia, cansaço e dor no local da aplicação. Comum: Enjoo, diarreia, dor muscular, cansaço, perda de	Muito comum: Cefaleia, náusea, mialgia, artralgia, sensibilidade no local da injeção, dor no local, fadiga, mal-estar, calafrios. Comum: Vômito, endurecimento no local da injeção,	Muito comum: Cefaleia, náusea, dores musculares, dor no local da injeção e sensação de muito cansaço. Comum:	Muito comum: Cefaleia, diarreia, artralgia e mialgia, dor e inchaço no local na injeção, fadiga, arrepios, pirexia. Comum:

	apetite, tosse, coceira, coriza. Vermelhidão, inchaço, enduração e coceira no local. Incomum: Vômito, febre, vermelhidão, reação alérgica, dor de garganta, espirros, fraqueza muscular, tontura, dor abdominal. No local hematoma.	doença semelhante a influenza. Incomum: Linfadenopatia; redução de apetite, dor abdominal, hiperidrose, prurido, erupção cutânea.	Vermelhidão no local da injeção, inchaço no local, arrepio, dor nas articulações, tosse e febre. Incomum: Irritação na pele, fraqueza muscular, dor no braço ou perna, sensação de fraqueza, sensação de indisposição geral, espirros, dor de garganta, dor nas costas, tremor e suor excessivos. Raro: Reação alérgica e urticária.	Náusea, vômito e rubor no local na injeção. Incomum: Linfadenopatia, reação de hipersensibilidade, diminuição no apetite, insônia, letargia, hiperidrose, suor noturno, dor nas extremidades, astenia, mal estar geral e prurido no local na injeção. Raro: Paralisia facial periférica aguda. Desconhecido: Anafilaxia, inchaço extenso no membro vacinado e edema facial.
--	---	---	--	---

Fonte: Elaborada pela autora com base nos referenciais Anvisa (2021a)¹; Anvisa (2021b)²; Anvisa (2021c)³; Comirnaty™ (2021)⁴; Ninomiya (2021a)²; Ninomiya (2021b)³; Ninomiya (2021c)⁴.

CoronaVac (Vacina adsorvida covid-19)

Esta vacina foi desenvolvida pela empresa biofarmacêutica chinesa *SINOVAC LIFE SCIENCES CO. LTD* e produzida no Brasil pelo Instituto Butantan, situado em São Paulo-SP (NINOMIYA, 2021a). Em janeiro de 2021, a ANVISA concluiu que a vacina CoronaVac estava apta a ser utilizada pela população brasileira. Essa autorização se deu a partir julho de 2020, quando do início dos testes e estudos clínicos, que resultaram em pontos muito positivos, pois na fase 3 foi demonstrado que em casos graves e moderados a eficácia da CoronaVac seria de 100%, já em casos leves de 78%, e em casos muito leves de 50,38%. Sendo assim, sua eficácia está dentro do recomendado e estabelecido pela Organização Mundial de Saúde (OMS) e pela ANVISA (INSTITUTO BUTANTAN, 2021).

Vacina covid-19, recombinante - AstraZeneca – Fiocruz

Esta vacina foi desenvolvida pelo grupo britânico AstraZeneca, em parceria com a Universidade de Oxford. O Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos BIO-MANGUINHOS/FIOCRUZ - Fundação Oswaldo Cruz, situado no Rio de Janeiro, capital, conseguiu autorização e a transferência da tecnologia para fabricação (ANVISA, 2021b).

Vacina covid-19, recombinante - Janssen

Desenvolvida pelo grupo norte-americano Johnson & Johnson, a vacina Janssen inicia sua ação após 14 dias de sua única dose, apresentando 66,9% de eficácia contra a COVID-19 (NINOMIYA, 2021b).

Vacina Comirnaty™ (Pfizer-BioNTech) - Trade Mark™ (marca comercial)

Produzida pelo grupo norte-americano Pfizer, com parceria com o laboratório de biotecnologia alemão BioNTech, possui uma eficácia de 95% após as duas doses que são exigidas pelo fabricante (NINOMIYA, 2021c).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Dentre as quatro vacinas aprovadas até o final do período de estudo, três delas possuem um mecanismo de ação diferente e além dessa dessemelhança, tem-se também a diferenciação do percentil de eficácia de cada uma delas. O que se pôde aferir é que todas foram consideradas eficazes perante a legislação brasileira, tendo sua porcentagem de eficácia dentro dos padrões mínimos exigidos pelo órgão controlador no país, apesar dos mecanismos de ação, percentual de eficácia e condições de armazenamento e transporte serem diversificados.

REFERÊNCIAS

ANVISA. **Coronavac Butantan** - Profissionais de Saúde (aprovada em 17/01/21). Brasília: Agência nacional de Vigilância Sanitária; 2021a. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/bulas-e-rotulos/bulas-uso-emergencial/vacinas/coronavac-butantan-profissionais-de-saude.pdf>/ view. Acesso em: 21 mai. 2021.

ANVISA. **Vacina Covid-19** – Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos BIO-MANGUINHOS / FIOCRUZ (aprovada em 24/08/21). Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2021b. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/bula-da-vacina-de-oxford-astrazeneca-fiocruz-e-atualizada>. Acesso em: 28 ago. 2021.

ANVISA. **Vacina Covid-19** - Janssen (aprovada em 31/03/21). Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2021c. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/bulas-e-rotulos/bulas-uso-emergencial/vacinas/vacina-covid-19-janssen.pdf/view>. Acesso em: 21 mai. 2021.

COMIRNATY™. Vacina covid-19. Responsável técnico Liliana R. S. Bersan. São Paulo: **Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda.**, 2021. 1 bula de vacina, 31p.

GUIMARÃES, Reinaldo. Vacinas Anticovid: um olhar da saúde coletiva. **Ciênc. saúde coletiva**, Rio de Janeiro, v. 25, n. 9, pp. 3579-3585, set. 2020.

INSTITUTO BUTANTAN (SÃO PAULO). **CoronaVac**: tudo que você sempre quis saber e não tinha para quem perguntar. SÃO PAULO, 26 fev. 2021. Disponível em: <https://butantan.gov.br/noticias/coronavac-tudo-que-voce-sempr-quis-saber-e-nao-tinha-para-quem-perguntar>.

LIMA, Eduardo Jorge da Fonseca; ALMEIDA, Amalia Mapurunga; KFOURI, Renato de Ávila. Vacinas para Covid-19: o estado da arte. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, Recife, v. 21, p. 521-527, fev. 2021.

NINOMIYA, Vitor Yukio. Vacinação covid-19: Coronavac e Astrazeneca/Oxford. **Blog coronavírus**, Minas Gerais, 2021a.

NINOMIYA, Vitor Yukio. Vacinação covid-19: Janssen (Johnson & Johnson). **Blog coronavírus**, Minas Gerais, 2021b. Disponível em:

<https://coronavirus.saude.mg.gov.br/blog/331-vacinacao-covid-19-janssen>. Acesso em: 23 ago. 2021.

NINOMIYA, Vitor Yukio. Vacinação covid-19: “Cominarty” (Pfizer-BioNtech). **Blog coronavírus**, Minas Gerais, 2021c. Disponível em: <https://coronavirus.saude.mg.gov.br/blog/331-vacinacao-covid-19-janssen>. Acesso em 04 set. 2021.

PASCARELLA, Giuseppe *et al.* COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review. **Journal of Internal Medicine**, [s. l.], v. 288, p. 192-206, 2020.

SILVA FILHO, Paulo Sergio da Paz Silva *et al.* Vacinas contra Coronavírus (COVID-19; SARS-COV-2) no Brasil: um panorama geral. **Research, Society and Development**, [s. l.], v. 10, ed. 8, p. 1-11, 12 jul. 2021.

STEVANIM, Luiz Felipe. Uma vacina para a humanidade: Da expectativa à realidade, os esforços para chegar a uma vacina contra a covid-19 acessível à população. **RADIS Comunicação e saúde**, Rio de Janeiro, p. 12-21, 21 set. 2020.

STRABELLI, Tânia Mara Varejão; UIP, David Everson. COVID-19 e o coração. **Sociedade Brasileira de Cardiologia**, São Paulo, v. 114, ed. 4, p. 598-600, 2020.

WEISSLEDER, Ralph *et al.* COVID-19 diagnostics in context. **Science Translational Medicine**, Nova York, v. 12, p. 1-5, 3 jun. 2020.