

VACINAS COVID-19 EFICÁCIA E SEGURANÇA

Hugo Silva (Ac Farmácia – estagiário)

Alessandra Lima (CD, Msc, PhD)

12 de janeiro de 2021

Os estudos utilizados como base para o registro e liberação de vacinas para a imunização da população são divididos em três fases. Na fase I os ensaios clínicos têm como objetivo principal avaliar a segurança e a melhor forma de administração do produto testado, já na fase II os principais objetivos são avaliar qual será a melhor dose e o intervalo de tempo ideal entre as doses para garantir a eficácia da imunização, a fase III tem como objetivo avaliar se a vacina apresenta resposta imunológica protetora aos humanos que estão em contato com a doença em estudo. No estudo de fase III a vacina testada é comparada com um produto já existente com esse efeito protetor ou é comparada com um produto inerte denominado placebo, os resultados desses estudos que permite concluir que essas vacinas serão eficazes na proteção da população (INSTITUTO BUTANTAN,2020).

VACINA BNT162B2 (PFIZER/BIONTECH)

Tabela 1: Eficácia da vacina contra Covid-19 pelo menos 7 dias após a segunda dose (FONTE: POLACK, et al. 2020).

Ponto Final de Eficácia	BNT162b2		Placebo		Eficácia da vacina,% (intervalo de credibilidade de 95%) ‡	Probabilidade posterior (eficácia da vacina > 30%) §
	No. de Casos	Tempo de vigilância (n) †	No. de Casos	Tempo de vigilância (n) †		
Ocorrência de Covid-19 pelo menos 7 dias após a segunda dose em participantes sem evidência de infecção	(N = 18.198)		(N = 18.325)		95,0 (90,3-97,6)	> 0,9999
	8	2,214 (17.411)	162	2.222 (17.511)		
Ocorrência de Covid-19 pelo menos 7 dias após a segunda dose em participantes com e sem evidência de infecção	(N = 19.965)		(N = 20.172)		94,6 (89,9-97,3)	> 0,9999
	9	2.332 (18.559)	169	2.345 (18.708)		

* A população total sem infecção de linha de base foi 36.523; a população total incluindo aqueles com e aqueles sem evidência prévia de infecção foi de 40.137.† O tempo de vigilância é o tempo total em 1000 pessoas-ano para o determinado ponto final em todos os participantes de cada grupo em risco para o ponto final. O período de acúmulo de casos Covid-19 é de 7 dias após a segunda dose até o final do período de vigilância.

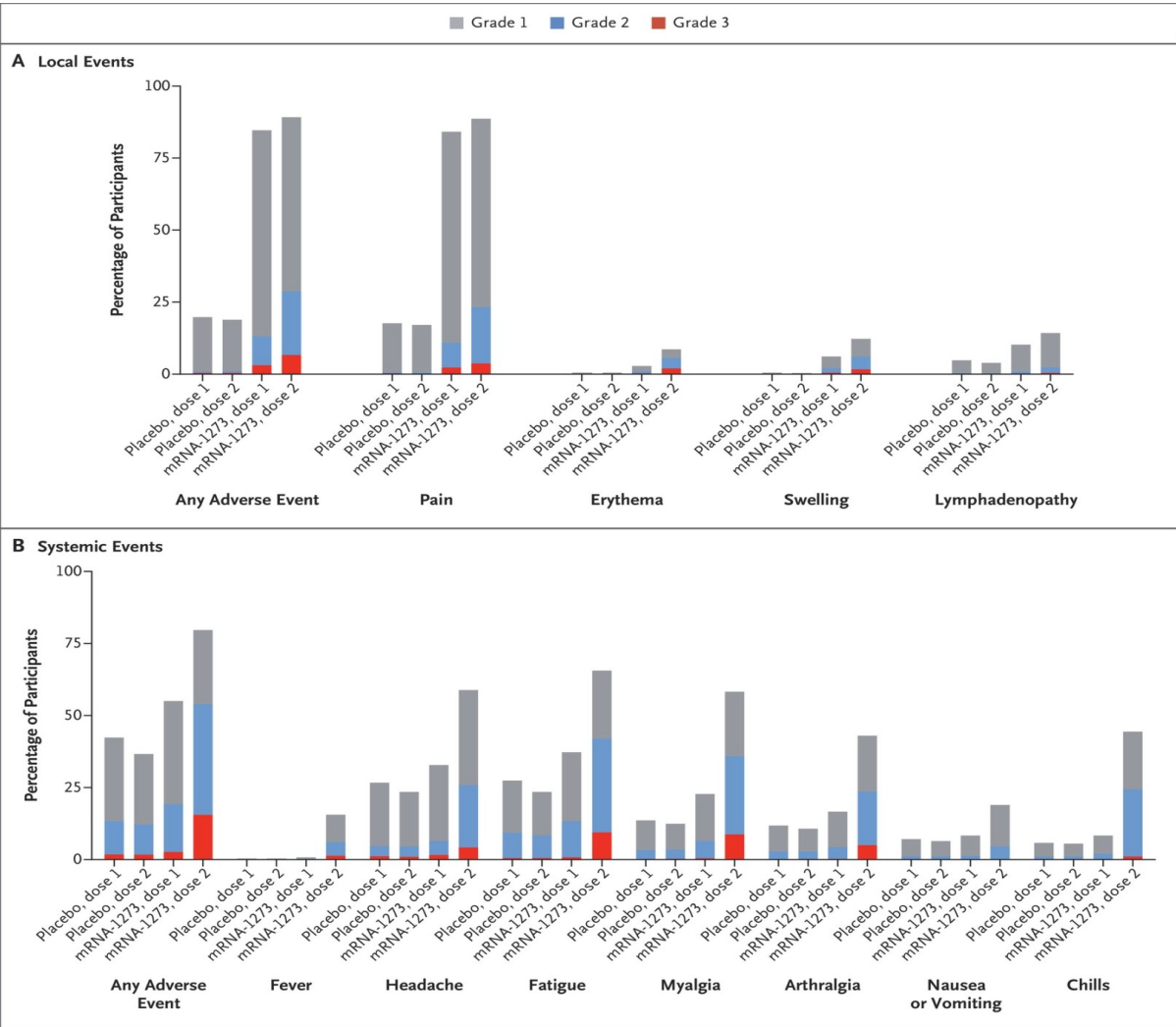
‡ O intervalo de credibilidade para a eficácia da vacina foi calculado com o uso de um modelo beta-binomial com beta anterior (0,700102, 1) ajustado para o tempo de vigilância.

§ A probabilidade posterior foi calculada com o uso de um modelo beta-binomial com beta anterior (0,700102, 1) ajustado para o tempo de vigilância.

Estudo de fase III da vacina BNT162b2, desenvolvida pela Pfizer para prevenção da COVID-19, aponta que a vacina apresenta 94,6% de eficácia (IC de 95%, 89,9 a 97,3) pelo menos 7 dias após a administração da segunda dose como mostra a Tabela 1. Quanto à segurança foram avaliados reatogenicidade local, reatogenicidade sistêmica e efeitos adversos, os resultados obtidos mostram que os pacientes que receberam a vacina relataram mais reações do que o grupo placebo. A reação local mais comumente relatada, no período de 7 dias após a administração da segunda dose, foi dor leve ou moderada e apenas 1% do grupo geral relatou dor intensa. Quanto aos eventos sistêmicos os mais relatados após a segunda dose da vacina foram fadiga, dor de cabeça e febre com temperatura de $\geq 38^\circ$ (entre os pacientes mais jovens; 59%, 52% e 16%; respectivamente e entre os pacientes mais velhos; 51%, 39% e 11%) (POLACK, et al. 2020).

VACINA MRNA-1273 (MODERNA)

Figura 1: Eventos adversos locais e sistêmicos solicitados (FONTE: BADEN, et al. 2020).



A vacina mRNA-1273 (Moderna) passou pelo estudo de fase III, um estudo randomizado, cego e controlado por placebo em 99 centros nos Estados Unidos da América. De acordo com os resultados a vacina apresentou eficácia de 94,1% (IC de 95%, 89,3 a 96,8%; $P < 0,001$) para a prevenção de infecção sintomática por SARS-CoV-2 em comparação com placebo (BADEN, et al. 2020).

No que se refere à segurança, de acordo com os resultados obtidos, o evento adverso local mais comumente relatado foi dor após a injeção (86%) no grupo da vacina em comparação ao grupo placebo, tanto na primeira dose quanto na segunda dose da aplicação. As reações tardias mais observadas foram eritema, endurecimento e sensibilidade presentes em 244 pacientes (0,8%) do grupo da vacina após a primeira dose e em 68 pacientes (0,2%) após a segunda dose. Os eventos adversos sistêmicos mais comumente relatados foram fadiga e dor de cabeça e mais observados no grupo da vacina em comparação ao grupo do placebo (79,4% vs. 36,5%) após a administração da segunda dose da vacina. A figura 1 que apresenta a porcentagens de participantes que relataram um evento adverso local ou sistêmico dentro de 7 dias após a primeira e segunda administração da vacina mRNA-1273 e do placebo (BADEN, et al. 2020).

VACINA AZD-1222 (ASTRAZENECA / OXFORD)

A candidata a vacina AZD-1222 (ChAdOx1 nCoV-19; AstraZeneca) os estudos de fase III apresentam dados preliminares de segurança e eficácia da administração dessa vacina em humanos, os resultados foram avaliados em quatro ensaios em três continentes, apresentando uma eficácia de 70,4% após a administração das duas doses da vacina e proteção de 64,1% após pelo menos a aplicação de uma dose-padrão da vacina. Outro resultado de eficácia obtido nesse estudo foi que, com um desenho de administração de uma primeira dose baixa em participantes do Reino Unido, seguida de uma administração de uma segunda dose-padrão apresentou uma eficácia de 90%, no entanto os autores não descartam a possibilidade de o acaso ter desempenhado um papel nesses resultados divergentes (VOYSEY, M., et al. 2021).

Esse ensaio de fase III acabou gerando algumas preocupações sobre a implementação do ensaio clínico e a análise de dados porque o regime de meia dose não estava no desenho de estudo anteriormente aprovado. Essas preocupações devem ser tratadas por agências regulatórias a fim de garantir a segurança dos resultados, as agências aguardam a publicação dos resultados definitivo do ensaio (VOYSEY, M., et al. 2021).

VACINA CORONAVAC (SINOVAC)

Ensaio clínico de fase I e II, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, adultos saudáveis com idade entre 18 a 59 anos. No estudo de fase 1, com 24 pacientes em cada grupo, a incidência de reações adversas nos dias 0 e 14 da coorte foi de 29%, 38%, 8 % dos grupos de 3 µg, 6 µg e no grupo de placebo



respetivamente. A soroconversão de anticorpos neutralizantes no dia 14 após o esquema de vacinação dos dias 0 e 14 foi observada em 46%, 50% e 0 %. Ao passo que no dia 28 após o esquema de vacinação 83%, 79% e 4%. No ensaio de fase 2, com 120 pacientes em cada grupo teste e 60 pacientes no grupo placebo, a incidência de reações adversas para os dias 0 e 14 da coorte foi de 33%, 35% e 22 % os grupos de 3 ug, 6 µg e no grupo de placebo respetivamente. Enquanto o efeito de soroconversão de anticorpos neutralizantes foi observada em 92%, 98% e 3% no dia 14 após a programação dos dias 0 e 14; enquanto no dia 28 após o cronograma dos dias 0 e 28, a soroconversão foi observada em 97%, 100% e 0% (ZHANG et al., 2020).

Levando em consideração a segurança, a imunogenicidade e a capacidade de produção, a dose de 3 µg de CoronaVac foi a dose sugerida para avaliação de eficácia em estudos de fase III (ZHANG et al., 2020).

O Instituto Butantan, é responsável por estudo clínico de fase III, cadastrado junto ao *Clinical Trials.gov* (2020a), para avaliar a eficácia e segurança da vacina COVID-19 fabricada pela Sinovac em profissionais de saúde. O estudo proposto é duplo-cego, randomizado, controlado com placebo; todavia não constam dados de resultados publicados.

VACINA SPUTNIK V (GAMALEYA RESEARCH INSTITUTE)

A vacina Ad26.COVS.2.S (conhecida como Sputnik V) está em estudo de fase III mas ainda não alcançaram os resultados suficientes. Os estudos de fase I e II apontam que 90% dos voluntários que tomaram apenas uma dose foram positivos para anticorpos neutralizantes contra o SAR-CoV-2 (SADOFF, J., et al. 2020). A vacina está em estudo de fase III randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar a eficácia da vacina na prevenção de COVID-19 moderado a grave/crítico confirmado molecularmente, em comparação com placebo, em participantes adultos com 18 anos ou mais. O estudo poderá envolver até 60.000 participantes (VACCINES, J. & BV, P. A, 2020).

VACINA NVX-CO2373 (NOVAVAX)

A candidata a vacina para tratar COVID-19 NVX-Co2373 também obteve resultados significativos na indução de títulos neutralizantes. De acordo com os resultados das análises primárias de segurança e imunogenicidade a vacina administrada em adultos saudáveis, entre 18 e 59 anos de idade, no regime de duas doses apresentaram uma segurança significativa e altas taxas de indução da resposta imunológica. Com o sucesso nos resultados dos ensaios do estudo de fase I e II a vacina segue para fase III e aguarda a conclusão dos estudos para publicação de resultados de eficácia e segurança na prevenção da COVID-19 em humanos (KEECH, C., et al. 2020).

ESQUEMAS VACINAIS DISTINTOS E COMBINAÇÕES

Quanto ao uso de combinações de diferentes vacinas, consta registro de estudo clínico proposto pela AstraZeneca, em colaboração com Gamaleya National Center of Epidemiology & Microbiology com objetivo de avaliar a segurança e eficácia da administração de doses combinadas de seus imunizantes, para a prevenção de COVID 19 em adultos (acima de 18 anos de idade) (CLINICALTRIALS, 2020b). Não havendo na literatura, informações sobre outras combinações de diferentes imunizantes para o SARS-CoV-2. Da mesma forma, ainda não existem estudos quanto a esquemas vacinais distintos daqueles propostos pelos fabricantes e já analisados em estudos de fase III.

REFERÊNCIAS

- BADEN, L. R., et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. **The New England Journal of Medicine**. 30 de dezembro de 2020.
- CLINICALTRIALS. Clinical Trial of Efficacy and Safety of Sinovac's Adsorbed COVID-19 (Inactivated) Vaccine in Healthcare Professionals (PROFISCOV). 2020a. Acesso em 12 de janeiro de 2021.
- CLINICALTRIALS. AZD1222 Vaccine in Combination With rAd26-S (Component of Gam-COVID-Vac Vaccine) for the Prevention of COVID-19. 2020b. Acesso em 12 de janeiro de 2021.
- INSTITUTO BUTANTAN. **Vacina contra a COVID-19**. Disponível em: <http://vacinacovid.butantan.gov.br/vacinas>. Acesso em: 12 jan. 2021.
- KEECH, C., et al. Trial of a SARS-CoV-2 Recombinant Spike Protein Nanoparticle Vaccine. **N Engl J Med**. 10 de dezembro de 2020.
- POLACK, F. P., et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. **The New England Journal of Medicine**, Inglaterra, v. 383, n. 27, p. 2603-2615, 31 dez./2020.
- SADOFF, J., et al. Safety and immunogenicity of the Ad26.CoV2.S COVID-19 vaccine candidate: interim results of a phase 1/2a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. **MedRxiv**. 2020.
- VACCINES, J. & BV, P. A Study of Ad26.COVID.S for the Prevention of SARS-CoV-2-Mediated COVID-19 in Adult Participants (ENSEMBLE). **ClinicalTrials.gov**. 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**. 2021. Acesso em 12 de janeiro de 2021.
- 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 12 de janeiro de 2021.