

CAPA

À PROCURA DE ATALHOS



Equipes internacionais recorrem a oito técnicas e criam 150 candidatas a vacina contra a Covid-19 em seis meses

Marcos Pivetta

Em meio ano, a pandemia de Covid-19 produziu meio milhão de mortos e 20 vezes mais de pessoas infectadas no mundo, segundo números oficiais, quase sempre um retrato incompleto da realidade. Sem tratamento medicamentoso comprovadamente eficaz para os casos mais graves da doença, que exigem internamento nas Unidades de Terapia Intensiva (UTIs) e uso de ventiladores artificiais para permitir a respiração dos pacientes, as medidas de higiene pessoal e o isolamento social, apesar do enorme custo econômico da paralisação de atividades e do confinamento, continuam a ser a única forma disponível de parar ou frear o avanço do vírus Sars-CoV-2. Uma vacina segura e efetiva contra o novo coronavírus – um patógeno desconhecido da humanidade até o fim de dezembro do ano passado, quando foram registrados os primeiros casos da doença na China – poderia mudar esse quadro e permitiria a retomada das atividades com mais segurança.

A boa notícia é que, a partir de oito diferentes plataformas ou técnicas para criação de imunizantes, a pesquisa médica internacional, inclusive com a participação de brasileiros, desenvolveu em tempo recorde quase 150 candidatas a vacinas contra a Covid-19 (*ver quadro na página 22*). Até 29 de junho, de acordo com um levantamento da Organização Mundial da Saúde (OMS), 17 desses aspirantes a imunizante comercial tinham iniciado a última e mais difícil etapa a ser vencida antes de sua aprovação pelos órgãos reguladores: os chamados testes clínicos, divididos em três fases, de complexidade e exigência crescentes.

Nesse estágio final, as formulações são administradas em um número progressivamente maior de pessoas para averiguar se conferem imunidade contra a doença e quais eventuais efeitos colaterais podem causar, além de refinar a dose ideal do produto para uso em larga escala. A ambição dos pesquisadores é ter ao menos um imunizante testado e aprovado para utilização comercial até meados de 2021.

“Espero que alguma formulação em estágio mais avançado funcione”, diz a especialista em vacinologia Luciana Cezar de Cerqueira Leite, do Instituto Butantan, de São Paulo. “Vacina é um produto complicado e difícil. Às vezes, diferentes estratégias são testadas e nenhuma dá certo.”

A origem dos projetos de vacinas que estão na fase clínica dos testes reflete o peso crescente da China, primeiro epicentro da pandemia, no cenário da pesquisa internacional. Desse grupo de 17 imunizantes, oito saíram de trabalhos feitos no gigante asiático (um deles em parceria com outros países) e três nos Estados Unidos. Aparecem ainda duas iniciativas do Reino Unido, duas da Alemanha (uma com sócios internacionais), uma da Rússia e uma da Coreia do Sul. No estado de São Paulo, há seis iniciati-

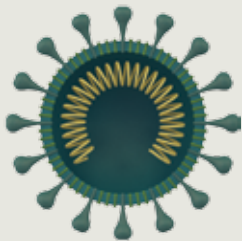
vas que buscam o desenvolvimento de candidatas a vacina contra a doença, sem contar projetos de outras unidades da federação (ver página 11).

Por ser o segundo país do mundo em casos confirmados (1,4 milhão) e mortes (60 mil) por Covid-19, atrás apenas dos Estados Unidos, o Brasil se tornou um bom campo de provas da viabilidade dos possíveis imunizantes contra a doença. Duas vacinas, uma de origem britânica, da Universidade de Oxford em conjunto com a empresa AstraZeneca, e outra chinesa, da companhia privada Sinovac Biotech, estão iniciando testes clínicos no Brasil. Se forem capazes de conferir um nível satisfatório de proteção contra a Covid-19, devem ser primeiramente importadas e, depois, produzidas no país por meio de acordos de transferência de tecnologia firmados com os dois prin-

cipais centros de produção de imunizantes no país. O Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos (Bio-Manguinhos), do Rio de Janeiro, associou-se ao projeto britânico, e o Instituto Butantan, de São Paulo, à iniciativa chinesa (ver reportagem na página 24).

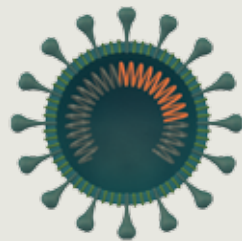
Fazer um imunizante contra um patógeno mal conhecido, como o Sars-CoV-2, em um ano e meio, meta perseguida pelas iniciativas em estágio mais avançado, seria um feito sem precedentes. “O vírus não parece sofrer muitas mutações, como o da influenza [gripe]”, afirma o veterinário Marcos da Silva Freire, assessor científico da diretoria de Bio-Manguinhos. “Mas não será fácil ter uma vacina testada e aprovada até a

OS DIFERENTES CAMINHOS QUE PODEM LEVAR À VACINA



VÍRUS VIVO ATENUADO

Usa uma forma enfraquecida do vírus capaz de estimular uma resposta imunológica específica contra o patógeno, mas que não causa a doença. O vírus é cultivado em células de animais (mamíferos) ou humanas e sofre mutações que o tornam mais débil. A abordagem é usada com sucesso desde os anos 1950. Confere normalmente uma ótima e prolongada proteção, mas pode causar algumas reações em certos grupos. É empregada em boa parte das vacinas atuais, como na de febre amarela, sarampo, caxumba e poliomielite (forma oral)



VÍRUS INATIVADO

Processos químicos ou físicos matam o vírus que entra na formulação. A resposta imunológica não costuma ser tão boa como nos imunizantes à base de vírus vivos atenuados, mas essas vacinas são bastante seguras. Às vezes é preciso mais de uma dose para obter boa proteção. A técnica é empregada, por exemplo, nas vacinas contra os vírus da influenza (gripe), da raiva e da hepatite A



SUBUNIDADE PROTEICA

Esse tipo de formulação não utiliza o patógeno inteiro, mas apenas seus antígenos (as partes de sua estrutura reconhecidas pelo organismo como de origem externa e suficientes para provocar uma resposta imunológica). No caso do Sars-CoV-2, o antígeno geralmente escolhido é uma proteína de superfície do novo coronavírus, a *spike*, que forma as espículas responsáveis por ajudar o vírus a penetrar nas células humanas. Esses imunizantes geram boa resposta imunológica, mas nem sempre duradoura. Vacinas como as de hepatite B e de meningite bacteriana usam essa tecnologia



VETOR VIRAL NÃO REPLICANTE

Essas formulações empregam um vírus modificado inócuo (vetor), ao qual foi adicionado o gene do Sars-CoV-2 que codifica seu antígeno, a proteína *spike*. O vírus recombinante não se reproduz, mas penetra nas células humanas onde ativa o gene do antígeno que produz a *spike*. O vetor mais usado é o adenovírus, que, se não for desativado, pode causar doenças respiratórias. A primeira vacina para uso humano com essa tecnologia confere proteção contra o vírus ebola originário do Zaire e foi aprovada no fim de 2019 nos Estados Unidos e na Europa

Pelo menos oito estratégias diferentes estão sendo usadas para desenvolver candidatas a vacinas contra a Covid-19. As mais tradicionais usam formulações baseadas em versões atenuadas ou inativadas do Sars-CoV-2. As mais modernas têm como objetivo usar o código genético do vírus para estimular uma resposta imunológica ao patógeno

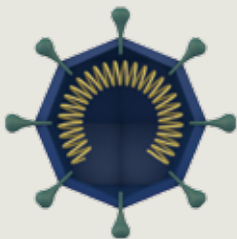
metade de 2021.” Até hoje, a vacina desenvolvida em menor tempo foi a da caxumba, criada a partir de vírus vivo, mas atenuado. Ela demorou apenas quatro anos para ficar pronta e foi lançada em 1967. O tempo de desenvolvimento de um imunizante raramente é menor do que uma década. A vacina contra a catapora consumiu cerca de 30 anos de esforços, mais ou menos o mesmo tempo dedicado a vacina contra diferentes variedades do vírus influenza. No caso do HIV, vírus causador da Aids, descoberto em 1983, não há até hoje uma vacina aprovada para uso comercial, embora as formas de tratamento da doença tenham evoluído muito nos últimos 40 anos.

Mas uma vacina é composta de quê? *Grosso modo*, é uma formulação que pode conter três ou mais componentes principais. A constituinte mais importante,

que lhe confere especificidade contra um patógeno, é seu antígeno. Essa é a parte do agente infeccioso reconhecida pelo organismo infectado que o faz disparar a resposta imunológica e serve de guia para a produção de anticorpos e células de defesa específicas contra uma doença. A maioria das candidatas a vacina contra a Covid-19 usa como antígeno a proteína *spike* do Sars-CoV-2, responsável por ajudar o vírus a penetrar nas células humanas, ou parte dela, ou, ainda, seu gene. Outro componente fundamental das vacinas são os adjuvantes, substâncias que aumentam a intensidade ou duração da resposta imunológica ao antígeno. Em formulações com vírus vivos enfraquecidos, que naturalmente provocam uma boa reação do sistema de defesa do organismo, eles normalmente não são necessários. Nos demais tipos, costumam ser

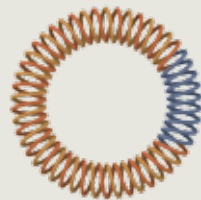
necessários. Podem ainda ser adicionadas pequenas doses de estabilizantes ou conservantes para evitar contaminação e estender a vida útil das vacinas.

Mais de dois séculos de conhecimento acumulado sobre vacinas estão sendo empregados nas abordagens adotadas pelos possíveis imunizantes contra o novo coronavírus. Vacinas são formulações que “ensinam” o sistema imunológico a se defender de futuros agentes agressores (principalmente vírus e bactérias) sem, no entanto, causar a doença a ser prevenida. Há formulações baseadas no vírus Sars-CoV-2 inativado (morto) ou apenas atenuado (vivo), estratégias antigas e trabalhosas, mas que renderam a maioria das vacinas humanas em uso comercial. Outras usam diferentes abordagens (vetores virais, partículas semelhantes a vírus e subunidades proteicas)



VETOR VIRAL REPLICANTE

A principal diferença em relação à estratégia anterior é que o vetor viral encarregado de levar a proteína *spike* se reproduz nas células humanas. Existem diversos vetores empregados nessa abordagem, como os vírus atenuados do sarampo, da influenza, da poliomielite ou da estomatite vesicular (VSV). Esse tipo de vacina pode não produzir a imunidade desejada se a pessoa tiver anticorpos contra o vetor viral



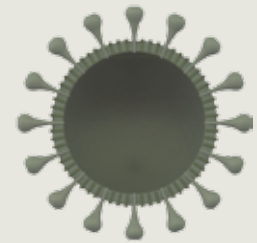
DNA

Em vez de usar um vírus inteiro ou pedaços dele, essa técnica cria formulações com as instruções genéticas, uma sequência de DNA, necessárias para a produção do antígeno do patógeno. São usados os chamados plasmídeos, moléculas circulares de DNA, para carregar a sequência genômica desejada. As células do organismo leem a sequência, copiam-na na forma de uma molécula mais simples, o RNA mensageiro, e produzem o antígeno. O método, em tese, seria rápido e eficiente. Mas ainda não há vacinas para humanos baseadas nessa abordagem



RNA

A técnica é um passo além da anterior, pois visa introduzir no receptor do imunizante a própria molécula do RNA mensageiro, a “receita química” usada no processo celular para produzir o anticorpo do patógeno. O RNA é sintetizado em laboratório e, uma vez no organismo, é transportado por partículas de lipídeos (gordura) que atravessam facilmente as células humanas. Como a de DNA, a vacina de RNA seria mais rápida e fácil de ser produzida, mas não há imunizantes humanos aprovados com essa tecnologia



PARTÍCULAS SIMILARES A VÍRUS (VLP)

Essa técnica emprega moléculas, naturais ou produzidas em laboratório, que se agregam em partículas semelhantes a um vírus, porém sem nenhum material genético, incapazes de causar doença. É possível inserir partes ou proteínas do patógeno contra o qual se deseja estimular a resposta imunológica nesse envelope vazio que lembra um vírus. No caso do Sars-CoV-2, a proteína *spike* é adicionada ao VLP com o intuito de estimular a produção de células de defesa contra o novo coronavírus. As vacinas contra a hepatite B e contra o papilomavírus (HPV) foram desenvolvidas por esse método

OS PROJETOS DE VACINA

EM TESTES CLÍNICOS

Até o dia 29 de junho, 17 candidatas a imunizante contra a Covid-19 tinham iniciado testes clínicos, em pessoas. Outras 132 formulações estavam na fase de testes pré-clínicos, *in vitro* e em animais

Tipo de vacina	Desenvolvedor	País	Fase(s) de teste
Vetor viral não replicante	Universidade de Oxford e AstraZeneca ¹	Reino Unido	○ ○ ○ ○ ○ 3, 2b/3 e 1/2
Vetor viral não replicante	CanSino e Instituto de Biotecnologia de Beijing	China	○ ○ ○ ○ ○ 2 e 1
RNA	Moderna e Niaid	EUA	○ ○ ○ ○ ○ 2 e 1
Vírus inativado	Instituto de Produtos Biológicos de Wuhan e Sinopharm	China	○ ○ ○ ○ ○ 1/2
Vírus inativado	Instituto de Produtos Biológicos de Beijing e Sinopharm	China	○ ○ ○ ○ ○ 1/2
Vírus inativado	Sinovac ²	China	○ ○ ○ ○ ○ 1/2
Subunidade proteica	Novavax	EUA	○ ○ ○ ○ ○ 1/2
RNA	BioNTech, Fosun Pharma e Pfizer	Alemanha, China e EUA	○ ○ ○ ○ ○ 1/2
Vírus inativado	Instituto de Biologia Médica da Academia de Ciências Médicas da China	China	○ ○ ○ ○ ○ 1/2
DNA	Inovio Pharmaceuticals	EUA	○ ○ ○ ○ ○ 1
DNA	Genexine Consortium	Coreia do Sul	○ ○ ○ ○ ○ 1
Vetor viral não replicante	Instituto de Pesquisa Gamaleya	Rússia	○ ○ ○ ○ ○ 1
Subunidade proteica	Clover Biopharmaceuticals, GSK e Dynavax	China, Reino Unido e EUA	○ ○ ○ ○ ○ 1
Subunidade proteica	Anhui Zhifei Longcom Biopharmaceutical e Instituto de Microbiologia da Academia de Ciências da China	China	○ ○ ○ ○ ○ 1
RNA	Imperial College London ²	Reino Unido	○ ○ ○ ○ ○ 1
RNA	CureVac	Alemanha	○ ○ ○ ○ ○ 1
RNA	Academia de Ciências Militares do Exército de Libertação Popular e Walvax Biotech	China	○ ○ ○ ○ ○ 1

para introduzir o antígeno do novo coronavírus ou seu gene, que controla a elaboração dessa proteína. Essas técnicas produziram alguns imunizantes já no mercado, como a vacina contra o papilomavírus (HPV), a hepatite B, a meningite bacteriana e a pneumonia bacteriana.

Por fim, as plataformas mais avançadas são as chamadas vacinas gênicas, que seriam mais fáceis de produzir em larga escala, mas ainda não se materializaram em produtos. Elas não apresentam nenhum material de origem viral, apenas a receita química para a produção do antígeno desejado, no caso a proteína *spike* do Sars-CoV-2. As instruções para a fabricação dessa proteína são introduzidas no receptor da vacina por meio de uma formulação que contém sua sequência genômica, seja na forma de DNA ou de RNA. “Seria fantástico se conseguíssemos produzir uma vacina gênica contra a Covid-19”, explica Silva Freire. “Esse tipo de imunizante não requer instalações de nível 3 de segurança, como as vacinas mais tradicionais que lidam com o vírus.”

A imensa maioria dos projetos de vacina contra a Covid-19 adota apenas uma abordagem. Mas há exceções. A equipe de Cerqueira Leite no Instituto Butantan trabalha na elaboração de uma formulação que ainda precisa ser testada em laboratório (fase pré-clínica),

que junta duas abordagens distintas: as subunidades proteicas são acopladas a nanopartículas com alto poder adjuvante. “É uma estratégia semelhante à que estamos desenvolvendo há anos para nossa vacina contra a esquistossomose”, comenta a pesquisadora.

Em tese, uma vacina ideal deveria conferir 100% de proteção contra uma doença – todas as pessoas imunizadas não desenvolveriam a patologia ao travar contato com o agente que a causa. Na prática, nenhuma formulação comercial atinge esse desempenho. “Vacinas que conferem imunidade segura para 85% ou 90% dos indivíduos imunizados são consideradas ótimas”, explica o médico infectologista Júlio Croda, da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS) e integrante do Comitê de Contingência do Coronavírus no Estado de São Paulo.

Mas, se algumas das primeiras vacinas contra a Covid-19 derem resultados mais modestos, como um nível de proteção de pelo menos 65%, elas serão muito bem-vindas. “Essa primeira leva de vacinas é para uso emergencial. Estamos em uma situação que comparo à de trocar os pneus de um carro de Fórmula 1 em movimento”, afirma Silva Freire. “Nesse momento, o importante é que as vacinas sejam seguras. Sua eficácia pode ser aperfeiçoada com o tempo.” A gravidade da

pandemia levou os pesquisadores a testar até vacinas contra outras doenças, como poliomielite e tuberculose (BCG), para ver se elas poderiam causar alguma proteção à infecção por Sars-CoV-2. Croda participa de um experimento internacional que está testando a BCG em 2 mil trabalhadores da área da saúde. “Se conferisse proteção contra a Covid-19 em metade das pessoas testadas, a BCG já poderia ser útil contra essa pandemia”, afirma o pesquisador.

Há hoje vacinas contra cerca de 30 patógenos que causam doenças em seres humanos. A OMS estima que entre 2 milhões e 3 milhões de pessoas em todo o mundo deixam de morrer todo ano por terem sido imunizadas contra patologias que podem ser prevenidas. Segundo a mais recente edição do documento *Global vaccine market report*, da OMS, foram administrados 3,5 bilhões de doses de vacinas em 2018 (a cifra não leva em conta a vacina sazonal da gripe, o imunizante por via oral contra a poliomielite e os destinados ao mercado militar e de viagens).

A rapidez com que os projetos de vacinas avançaram se deve à situação de emergência global provocada pela pandemia de Covid-19. Normalmente, as três fases de testes clínicos ocorrem de forma subsequente. Apenas entram na fase 2 os

EM TESTES PRÉ-CLÍNICOS

Tipo de vacina	Quantidade de projetos
Subunidade de proteína	49
Vetor viral não replicante	18
Vetor viral replicante ³	17
RNA	15
DNA	11
Partícula similar a vírus (VLP) ⁴	11
Vírus inativado	6
Vírus vivo atenuado	2
Desconhecida	3

(1) PARTE DOS TESTES DE FASE 3 SERÁ REALIZADA EM 2 MIL INDIVÍDUOS NO BRASIL POR PESQUISADORES DA UNIFESP
 (2) INSTITUTO BUTANTAN VAI FAZER OS TESTES DE FASE 3 COM 9 MIL PESSOAS NO BRASIL E FIRMOU UM ACORDO DE TRANSFERÊNCIA DE TECNOLOGIA COM A EMPRESA CHINESA CASO A VACINA FUNCIONE (3) UM DOS PROJETOS É TOCADO PELA FIOCRUZ E INSTITUTO BUTANTAN
 (4) A UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO DESENVOLVE UMA CANDIDATA A VACINA COM ESSA TECNOLOGIA

FONTE OMS

imunizantes que foram aprovados na etapa anterior. O mesmo raciocínio vale para atingir a fase 3. Mas a gravidade da doença fez com que as primeiras fases dos testes clínicos ocorressem, em alguns projetos, de forma paralela, quase simultânea. “Mas na fase 3 não há mais como acelerar o processo”, pondera Croda. “É preciso testar por seis meses ou um ano para ver se os resultados são consistentes.”

Na parte produtiva, também será um desafio fabricar vacinas contra a Covid-19 para, em tese, mais de 7 bilhões de pessoas, sua clientela em potencial. Há o temor de que falem imunizantes para todos e as regiões mais pobres entrem no fim da fila das remessas do produto. “Isso ocorreu durante a última pandemia de influenza causada pelo vírus H1N1, em 2009, quando países menos desenvolvidos receberam a vacina seis meses após as nações desenvolvidas”, comenta a infectologista Cristiana Toscano, da Universidade Federal de Goiás (UFG), única brasileira no Grupo de Trabalho de Vacinas para a Covid-19 do Grupo Estratégico Internacional de Experts em Vacina e Vacinação (Sage) da OMS (ver entrevista na página 30). Mesmo sem saber se seus produtos em desenvolvi-

mento vão de fato virar vacinas, algumas empresas, como a chinesa Sinovac, já estão construindo fábricas para produzir possíveis imunizantes em larga escala.

Há muitas incertezas sobre as candidatas a vacinas contra a Covid-19. Algumas questões sobre sua efetividade real só poderão ser respondidas com o tempo. Uma dose do imunizante protege por quanto tempo? Será preciso tomar um reforço? A formulação é contraindicada para certos indivíduos?

Segundo o presidente da Sociedade Britânica de Imunologia, Arne Akbar, talvez apenas a vacina não seja capaz de prevenir a instalação da Covid-19 em idosos, público que mais morre em decorrência da doença. Mesmo quando saudáveis, as pessoas de maior idade teriam um sistema imunológico menos eficiente para combater patógenos e seu organismo apresentaria mais processos inflamatórios. A infecção causada pela Covid-19 exacerbaria esse quadro associado a inflamações. “Então, para pessoas mais velhas, poderíamos administrar uma droga anti-inflamatória, talvez a dexametasona, junto com a vacina para obter uma máxima proteção”, disse Akbar, em entrevista recente, ao diário britânico *The Guardian*. Nos próximos meses, as vacinas devem começar a fornecer respostas para algumas dessas questões. ■

“QUANDO VI OS RESULTADOS, PENSEI: ESSE VÍRUS VAI PEGAR EM TODO MUNDO”



Os primeiros relatos sobre a doença na China acenderam a minha curiosidade. Os chineses mostraram que a porta de entrada do vírus nas células é o receptor da enzima conversora de angiotensina [ACE2]. Sua expressão depende do gene ACE2, que tem funções importantes no metabolismo cardiovascular, regulando a pressão arterial.

As marcas que a evolução imprime no genoma são um dos meus interesses no Laboratório de Evolução Humana e Molecular da Universidade Federal do Rio Grande do Sul [UFRGS] e resolvi investigar esse gene com minha equipe. Queríamos analisar de que forma a ACE2 e o gene responsável por ela variavam em 70 espécies de mamíferos. Pegamos 30 sítios de ligação da proteína com o vírus do tipo Sars e nos debruçamos sobre eles. Esses sítios costumam ter uma variação grande entre as espécies – e de fato isso foi encontrado no trabalho. Mas, quando fomos olhar as diversas populações humanas, não encontramos nenhuma variação nos 30 sítios. Isso significa que todos, potencialmente, seriam suscetíveis ao Sars-CoV-2. Pensei comigo: vai pegar em todo mundo e a pandemia está decretada. O vírus encontrou um hospedeiro perfeito – o ser humano, com mobilidade e tamanho populacional absurdos – para se propagar.

A motivação de minha equipe foi ajudar no esforço de pesquisa para compreender a pandemia, aproveitando nossa expertise em evolução biológica. Vejo isso como uma obrigação. Isolamento social não é férias. A gente tem que fazer o máximo que puder. O país está pagando nossos salários e bolsas e temos que trabalhar.

MARIA CÁTIRA BORTOLINI é professora do Instituto de Biociências da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

DEPOIMENTO CONCEDIDO A FABRÍCIO MARQUES