

COVID-19

SÃO PAULO
GOVERNO DO ESTADO

**JOGO MAIS
EQUILIBRADO**

Imunização começa no Brasil com a CoronaVac, primeira vacina disponível; especialistas explicam as controvérsias em torno de seus dados

Yuri Vasconcelos

Exatos 180 dias depois que a farmacêutica chinesa Sinovac e o Instituto Butantan, de São Paulo, iniciaram a fase 3 do ensaio clínico Profiscov, que tinha como meta avaliar a eficácia e a segurança da vacina de vírus inativado CoronaVac em cerca de 13 mil profissionais da saúde do país, o imunizante foi aplicado em um brasileiro comum. A primeira pessoa a recebê-lo, em 17 de janeiro, foi a enfermeira Mônica Calazans, 54, que trabalha na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) do Instituto de Infectologia Emílio Ribas, em São Paulo.

O ato, que marcou o início da vacinação no país e teve a presença do governador paulista, João Doria, ocorreu minutos após a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) autorizar de forma temporária o uso emergencial da CoronaVac e do imunizante Covishield, criado pelo laboratório sueco-britânico AstraZeneca e pela Universidade de Oxford, do Reino Unido, e produzido pelo Serum Institute, da Índia. O órgão de vigilância concordou com o uso na população dos 6 milhões de doses importadas da China pelo Butantan e dos 2 milhões de doses da vacina de Oxford compradas da Índia pelo governo brasileiro.

Em sua decisão, a Diretoria Colegiada da Anvisa condicionou a autorização de uso da CoronaVac à assinatura de um termo de compromisso pelo Instituto Butantan, que precisa apresentar até o fim de fevereiro mais dados sobre a imunogenicidade da vacina. Imunogenicidade é a capacidade que um agente causador de doença tem de induzir o hospedeiro a produzir anticorpos, principalmente os neutralizantes, além de estimular a proliferação de células do sistema imune. “O dado é imprescindível para que se possa concluir a duração da resposta imunológica nos indivíduos vacinados”, informou a Anvisa.

O aval dado à CoronaVac ocorreu ao fim de uma semana em que o imunizante esteve no centro de uma polêmica sobre sua eficácia. O governo paulista anunciou em 12 de janeiro que a vacina obtivera uma eficácia global de 50,38%, taxa ligeiramente superior ao limiar de 50% recomendado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e as principais agências reguladoras do mundo. Seis dias antes, autoridades estaduais haviam feito uma primeira divulgação dos valores de eficácia, apontando que a CoronaVac tinha reduzido em 78% o risco de

doença que necessitasse de assistência médica e conferido 100% de proteção contra casos moderados e graves, embora, nesses casos, seja preciso um número maior de observações.

A demora na divulgação dos números, feita em duas etapas, a falta de informações na comunicação dos primeiros índices, quando não ficou claro que as taxas de 78% e 100% se referiam a um recorte do estudo, e o fato de a eficácia global da CoronaVac, 50,38%, ser inferior à de outras vacinas contra Covid-19 geraram críticas de especialistas e levaram a questionamentos quanto à capacidade de o imunizante frear a pandemia no país.

Estudos científicos publicados anteriormente já haviam demonstrado que a vacina BNT162b2, da farmacêutica norte-americana Pfizer e da startup de biotecnologia alemã BioNTech, atingira uma eficácia de 95%, enquanto o imunizante do laboratório norte-americano Moderna, batizado de mRNA-1273, chegara a 94,1% – ambos os resultados foram divulgados em dezembro no *New England Journal of Medicine*. A formulação da AstraZeneca/Oxford, que tem como parceira no Brasil a Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), do Rio de Janeiro, obtivera uma eficácia média de 70,4%, segundo artigo publicado no periódico *The Lancet*, também em dezembro. Especialistas, advertem, contudo que a eficácia das vacinas não é diretamente comparável, pois os estudos clínicos empregaram metodologias diferentes, como explicaremos mais à frente.

CARTÃO DE VISITA

Pesquisa FAPESP ouviu imunologistas, virologistas, infectologistas e epidemiologistas para esclarecer as dúvidas em torno da eficácia da CoronaVac. Em primeiro lugar, os pesquisadores consultados foram unânimes em afirmar que se trata de uma vacina adequada, diante do cenário da doença no país, eficaz e segura. O Instituto Butantan informou que não houve nenhum registro adverso grave associado à formulação.

“O grande cartão de visita da CoronaVac é a redução em 78% do número de casos de Covid-19 que precisam de atendimento médico e internacional”, comenta a infectologista Raquel Stucchi, da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (FCM-Unicamp). “Com sua eficácia global de 50%, se temos hoje, em média, 60

A enfermeira Mônica Calazans foi a primeira pessoa a receber a CoronaVac fora de um ensaio clínico, dando início à vacinação contra Covid-19 no país

mil casos por dia no país, com a vacina esse número deve cair pela metade à medida que for aplicada. Para o momento atual da pandemia, é fantástico.”

Avaliação similar tem o imunologista Ricardo Gazzinelli, presidente da Sociedade Brasileira de Imunologia (SBI). “Ainda que o número de eventos [indivíduos do estudo que manifestaram sintomas da Covid-19 e testaram positivo para o vírus] precise ser ampliado, houve uma tendência entre os vacinados de redução dos casos moderados e graves que demandaram internação. Além disso, a quantidade de pessoas que precisaram de assistência médica sem ser hospitalizadas foi reduzida de forma significativa em quem tomou a vacina. São resultados relevantes”, destaca Gazzinelli, pesquisador da Unidade de Medicina Translacional da Fiocruz instalada na Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP-USP).

De acordo com o biólogo Flávio da Fonseca, presidente da Sociedade Brasileira de Virologia (SBV) e professor do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais (ICB-UFMG), a CoronaVac poderá mitigar a mortalidade pelo Sars-CoV-2 no país e o problema de saúde pública gerado pela pandemia. “Essa é a pior crise sanitária dos últimos 50 anos e, até bem pouco tempo, não havia uma solução para o contexto brasileiro. Ter uma vacina que reduz em 50% a chance de alguém adoecer é melhor do que não ter nenhuma”, diz.

Os pesquisadores destacam que certas vacinas do Programa Nacional de Imunizações (PNI) têm

eficácia similar à da CoronaVac. “É o caso da vacina da gripe [influenza], que o brasileiro toma todos os anos. Sua eficácia gira em torno de 40% a 60%”, conta Fonseca. Outros exemplos são as vacinas contra rotavírus, que ataca o trato digestivo causando desidratação grave, com eficácia próxima de 50%, e BCG, para prevenção da tuberculose, cuja taxa varia de 60% a 80%.

“A BCG impede o surgimento da doença, assim como a CoronaVac. Você pode ser infectado, mas não desenvolve a enfermidade – ou tem apenas sintomas leves”, ressalta Fonseca. “São poucas as vacinas que bloqueiam totalmente a instalação e a replicação do vírus no organismo. A maioria previne a doença. Pode até haver a infecção, mas sem importância clínica nem surgimento da enfermidade.”

Os estudos das principais vacinas desenvolvidas para o novo coronavírus não tinham como objetivo avaliar a capacidade dos imunizantes de barrar a infecção. “A busca de vacinas para Covid-19 foca, no momento, em controle de sintomas. Com o tempo, poderemos nos dedicar à busca de imunidade que proteja da infecção. Nenhum dos estudos atuais está medindo isso, mas certamente essa preocupação virá logo depois de controlar a doença e reduzir as hospitalizações”, destacou a SBI em nota sobre a eficácia das vacinas para Covid-19.

“É estranho que nenhum estudo tenha medido a capacidade das vacinas de evitar a infecção”, ressalva a imunologista Cristina Bonorino, membro do comitê científico da SBI e professora da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA), no Rio Grande do Sul. “No início da pandemia, quando as farmacêuticas lançaram seus

COMO FOI FEITO O CÁLCULO DE EFICÁCIA DA VACINA

Método usou uma variável, a densidade de incidência, que computa o tempo de exposição de cada voluntário ao risco de contrair Covid-19

1 Cálculo da densidade de incidência da doença no grupo-controle

$$\frac{167 \text{ pessoas infectadas}}{706,42 \text{ pessoas-ano}} \times 100 = 23,64 \text{ casos por grupo de 100 pessoas-ano}$$

Os valores pessoas-ano são encontrados somando-se o tempo em dias que cada participante permaneceu no estudo e dividindo o resultado por 365

2 Cálculo da densidade de incidência da doença no grupo dos vacinados

$$\frac{85 \text{ pessoas infectadas}}{724,62 \text{ pessoas-ano}} \times 100 = 11,73 \text{ casos por grupo de 100 pessoas-ano}$$





3 Cálculo de eficácia global da vacina (VE)

$$\frac{\text{Densidade de incidência no grupo-controle} - \text{Densidade de incidência nos vacinados}}{\text{Densidade de incidência no grupo-controle}} = \frac{23,64 - 11,73}{23,64} = \frac{11,91}{23,64} = 0,5038 = 50,38\%$$

FONTE: MARCELO CARVALHO DE RAMOS, INFECTOLOGISTA DA UNICAMP

CORONAVAC E OUTROS IMUNIZANTES PARA COVID-19

Uma comparação entre a vacina do Butantan e os principais imunizantes aprovados no mundo

	CORONAVAC	PFIZER/BIONTECH	MODERNA	ASTRAZENECA/OXFORD
 Tecnologia	Vírus inativado	mRNA	mRNA	Vetor viral
 Preço estimado*	US\$ 10,30	US\$ 20	US\$ 25 a US\$ 37	US\$ 5,25
 Eficácia	50,38%	95%	94,1%	70,4%
 Desfecho primário	Pelo menos um dos seguintes sintomas: cefaleia, congestão nasal ou coriza, diarreia, dor de garganta, dor muscular ou no corpo, fadiga, falta de ar ou dificuldade para respirar, febre ou calafrios, náusea ou vômito, perda de olfato ou paladar, tosse	Pelo menos um dos seguintes sintomas: calafrios, diarreia, dor de garganta, dor muscular, falta de ar, febre, perda de olfato ou paladar, tosse, vômito	Pelo menos dois dos seguintes sintomas: calafrios, cefaleia, dor de garganta, dor no corpo, febre acima de 37 °C, perda de olfato ou paladar; ou pelo menos um dos seguintes sintomas respiratórios: evidência clínica ou radiológica de pneumonia, falta de ar ou dificuldade para respirar, tosse	Pelo menos um dos seguintes sintomas: falta de ar, febre a partir de 37,8 °C, perda de olfato ou paladar, tosse

Para que a eficácia das vacinas seja diretamente comparável, o desfecho primário de cada uma, ou seja, o que foi considerado como **caso de Covid-19** deve ser exatamente o mesmo

*OS VALORES PODEM VARIAR ENTRE OS PAÍSES
FONTES EMPRESAS; FDA BRIEFING DOCUMENT MODERNA COVID-19 VACCINE; PROFISCOV STUDY PROTOCOL; SAFETY AND EFFICACY OF THE BNT162B2 MRNA COVID-19 VACCINE; 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

estudos, a comunidade científica cobrou que medissem também a infecção – e não apenas a doença. A resposta foi que era inviável, pois seria preciso testar semanalmente todos os voluntários com o PCR [exame molecular padrão ouro para detecção do vírus], atrasando a conclusão dos estudos.” O procedimento também encareceria os ensaios.

Idealmente, as vacinas deveriam impedir a infecção, além da doença. No entanto, é possível atingir a imunidade coletiva se muitas pessoas forem vacinadas contra a Covid-19, o que na prática dificulta a circulação do vírus. A maioria das vacinas em uso hoje efetivamente só protege contra o desenvolvimento da doença, como a do sarampo e a BCG, contra a tuberculose.

O CÁLCULO DO ÍNDICE

Outro ponto que gerou dúvidas e agitou as redes sociais foi o cálculo empregado pelo Instituto Butantan para chegar aos 50,38% de eficácia da vacina. Em artigo intitulado “Qual a verdadeira eficácia da CoronaVac?”, publicado no jornal *O Estado de S. Paulo*, o biólogo Fernando Reinach contestou a taxa divulgada pelo instituto. “Resolvi olhar os dados apresentados com todo o cuidado e, com a ajuda de amigos epidemiologistas e engenheiros, refiz as contas. [...] E o resultado é que a eficácia, como definida em qualquer livro de epidemiologia, é de 49,69%”, escreveu Reinach.

Para o epidemiologista e infectologista Marcelo de Carvalho Ramos, da FCM-Unicamp, o índice divulgado pelo Butantan – e posteriormente confirmado pela Anvisa – é o correto. Segundo ele, o cálculo que resultou em 49,69% cometeu o equívoco de considerar apenas o número absoluto

de participantes e de doenças em cada um dos dois grupos do estudo, o dos que tomaram placebo (substância inócua) e o dos que receberam a vacina. Segundo Ramos, o correto é contabilizar também outra variável, o tempo que cada voluntário esteve exposto ao risco de adquirir Covid-19.

Para entender a divergência, na casa dos decimais, é preciso saber que a análise da eficácia da vacina incluiu 9.252 participantes, selecionados entre os 12.508 voluntários que tinham recebido a segunda dose da vacina ou do placebo havia pelo menos duas semanas. Daquele total, 4.653 receberam as duas doses da vacina e 4.599 o placebo. Foram detectados 252 casos de Covid-19 no ensaio, sendo 85 infecções no grupo vacinado e 167 no grupo-controle.

Pelo método que considera apenas o número absoluto de participantes e doenças, a fórmula é simples. Primeiro é preciso calcular o chamado coeficiente de incidência da doença em cada um dos dois grupos. Isso é feito dividindo o número de pessoas que adoeceu pelo total de voluntários de cada grupo. No caso da CoronaVac, o coeficiente de incidência no grupo-controle (CIC) foi de 3,6312%, enquanto entre os vacinados (CIV) foi de 1,8267%. O passo seguinte é subtrair do coeficiente de incidência de doença nos indivíduos não vacinados (CIC) o coeficiente de incidência nos vacinados (CIV). O resultado obtido (1,8045%) deve ser dividido pelo coeficiente de incidência nos não vacinados (3,6312%). Feitas as contas, chega-se aos 49,69% de eficácia.

No entanto, para contemplar o fato de que os voluntários não permaneceram o mesmo tempo expostos ao risco de contrair a doença, pois entraram no estudo em momentos diferentes, explica Ramos, deve-se utilizar, em vez do número absoluto de par-

ticipantes expostos ao risco de se infectar, o recurso do cálculo de pessoas-ano. “Isso é feito somando-se o tempo em dias que os participantes de cada grupo permaneceram no estudo e dividindo o resultado por 365. Caso dois pacientes permaneçam no estudo por seis meses, eles constituem um paciente-ano. O coeficiente de incidência resultante é também chamado de densidade de incidência”, explica o infectologista da Unicamp.

O Butantan informou que no grupo dos vacinados houve 724,62 pessoas-ano e no grupo-controle foram 706,42 pessoas-ano. Ao refazer o cálculo com a fórmula detalhada anteriormente, substituindo-se o número de participantes de cada grupo pelo respectivo número de pessoas-ano, chega-se aos 50,38% de eficácia apontados pelo estudo (ver infográfico na página 18).

Ao submeter o protocolo de ensaio clínico aos órgãos regulatórios, as farmacêuticas devem informar o método que será usado para calcular a eficácia do produto em desenvolvimento. A escolha metodológica deve ser definida e comunicada antes do início dos testes para permitir uma avaliação imparcial dos dados resultantes. No estudo da CoronaVac, por ser de curta duração, em que o tempo de exposição dos voluntários ao vírus pode variar muito, o Butantan achou mais adequado o cálculo baseado na densidade de incidência.

OUTRAS NA BERLINDA

O Butantan não foi o único a ter que dar explicações sobre a eficácia de sua vacina. Ao divulgar os resultados preliminares dos estudos de seu imunizante, a AstraZeneca e a Universidade de Oxford foram duramente criticadas. Uma falha no ensaio levou parte dos voluntários a receber meia dose da vacina seguida de uma dose inteira, quando o esperado era a aplicação de duas doses.

Como resultado do erro, foram apresentadas três taxas de eficácia: 62%, para quem recebeu duas doses completas; 90%, para o grupo vacinado inicialmente com meia dose; e 70%, uma média dos dois índices anteriores. O cálculo foi contestado por parte da comunidade científica. Além disso, causou estranheza o fato de a efi-

cácia resultar da análise combinada de estudos com protocolos distintos feitos em vários países (Reino Unido, Brasil e África do Sul). “Não é correto o cálculo de 70% como uma média de dois regimes diferentes, sendo que um deles não estava no desenho do estudo clínico”, afirma Bonorino.

Mais recentemente, o pesquisador Peter Doshi, da Faculdade de Farmácia da Universidade de Maryland, nos Estados Unidos, e editor-associado do *BMJ*, revista científica da Associação Médica Britânica, questionou a transparência dos dados relativos às vacinas da Moderna e da Pfizer. Em artigo de opinião publicado no *BMJ*, ele apontou o que considerou ser inconsistências nos estudos, principalmente no do imunizante BNT162b2.

Segundo Doshi, a Pfizer desconsiderou do cálculo de eficácia milhares de casos do ensaio clínico classificados como “suspeitos de Covid-19” – pessoas com sintomas da doença, mas que não haviam sido testadas para identificar a presença do vírus. Documento da Food and Drug Administration (FDA), órgão regulador de medicamentos e alimentos nos Estados Unidos, apontou “3.410 casos suspeitos, mas não confirmados de Covid-19 na população total do estudo, 1.594 ocorrendo no grupo vacinado e 1.816 no grupo placebo”. “Com base apenas nos sintomas, me parece plausível que a eficácia da vacina da Pfizer fique abaixo do limite de 50%”, declarou Doshi a *Pesquisa FAPESP*.

O editor do *BMJ* apontou outros problemas, a partir da análise do documento da FDA, como a exclusão de 317 indivíduos do estudo da Pfizer por “desvios de protocolo”, sem que a farmacêutica apresentasse maiores detalhes. Doshi pediu respostas ao laboratório, mas não obteve retorno. “Eles não soltaram os dados. Na melhor das hipóteses, pretendem divulgar em um ano e meio, quando os estudos terminarem.”

Etapa final de produção da CoronaVac no Instituto Butantan (abaixo); embarque de lotes da vacina para estados brasileiros (ao lado); vacinação de indígena em aldeia em Maricá (RJ)



LINHA DO TEMPO

Dez fatos que marcaram o desenvolvimento da CoronaVac

2020

JANEIRO

Sinovac começa a desenvolver uma vacina contra Covid-19 usando a tecnologia de vírus inativado

ABRIL

CoronaVac mostra-se eficaz em ensaios pré-clínicos e avança na China para testes de fase 1 em humanos

11 DE JUNHO

Instituto Butantan fecha parceria com a Sinovac para testar e produzir a vacina no país

21 DE JULHO

Início no Brasil do estudo clínico Profiscov, de fase 3, com cerca de 13 mil voluntários

17 DE NOVEMBRO

Artigo publicado no periódico *The Lancet* mostra que ensaio de fase 2 da vacina teve boa imunogenicidade



Outra controvérsia em torno da CoronaVac resultou da comparação entre sua eficácia e a de outras vacinas contra Covid-19. Afinal, por que tomar um imunizante com 50% de eficácia quando há outros com taxas acima de 90%? Pesquisadores compreendem que a população tenha esse tipo de dúvida, mas afirmam que não é possível comparar diretamente a eficácia das vacinas, uma vez que a metodologia empregada pelas farmacêuticas nos ensaios clínicos não é a mesma.

Os estudos do Butantan, da Pfizer, Moderna e AstraZeneca/Oxford coincidem em um ponto: têm como meta avaliar a proteção oferecida por seus imunizantes contra a doença Covid-19. “O desfecho primário dos ensaios foi o aparecimento da forma clínica da doença nos voluntários”, explica Gazzinelli, da SBI. Ocorre que o detalhamento do desfecho primário, ou seja, a definição dos sintomas que devem ser levados em conta para a posterior realização do teste molecular de PCR que confirme ou não a infecção pelo Sars-CoV-2, difere entre os ensaios.

No caso da CoronaVac, foi estabelecido como caso da doença a presença nos voluntários de um entre 11 sintomas, entre eles cefaleia, coriza, diarreia, dor de cabeça, falta de ar e tosse, seguido da realização de um diagnóstico por PCR para confirmar a infecção. Nos demais estudos, também havia a necessidade de um PCR para confirmar a infecção, mas menos sintomas foram levados em conta para definir a doença (ver infográfico na página 19).

“A Sinovac e o Instituto Butantan usaram um critério muito sensível para diagnóstico da doença. Se o voluntário tivesse um único sintoma, mesmo que inexpressivo, como fadiga ou coriza, já fazia o PCR. As outras vacinas foram menos rígidas”, analisa Stucchi. “Além disso, os voluntários eram profissionais da saúde, um grupo com maior risco de contrair o Sars-CoV-2.” Para a infectologista da Unicamp, quando a CoronaVac for aplicada em massa, sua efetividade possivelmente seja até maior do que a eficácia revelada pelo estudo, porque a população em geral está menos exposta ao vírus. “Talvez consigamos, finalmente, transformar a Covid-19 numa gripezinha.” ■

Os artigos mencionados nesta reportagem estão listados na versão on-line.

19 DE NOVEMBRO

Chega a São Paulo o primeiro lote da CoronaVac enviado da China, contendo 120 mil doses

24 DE DEZEMBRO

CoronaVac tem eficácia de 91,25% em estudo na Turquia, feito com 1,3 mil voluntários

2021

11 DE JANEIRO

Resultados preliminares da vacina chinesa na Indonésia apontam eficácia de 65,3%

12 DE JANEIRO

Butantan divulga que o imunizante atingiu uma eficácia global de 50,38% no estudo brasileiro

17 DE JANEIRO

Aprovada pela Anvisa, CoronaVac começa a ser aplicada em São Paulo no mesmo dia