



# ABORDAGENS FARMACOLÓGICAS NA TERAPÊUTICA CONTRA A COVID-19: PONTO DE SITUAÇÃO

## INTRODUÇÃO

O novo coronavírus, SARS-CoV-2, já infetou mais de 119 milhões de pessoas e causou mais de 2,6 milhões de mortes em todo o mundo, segundo dados reportados pela Universidade de Johns Hopkins, à data de 13 de março de 2021.<sup>1</sup> Desde o início da pandemia que o tratamento de doentes com COVID-19 envolveu a gestão dos sintomas e comorbilidades associadas à infeção, nomeadamente através de medidas de suporte respiratório e hemodinâmico já normalmente associadas a infeções respiratórias graves.<sup>2</sup> A evolução das publicações científicas, que permitiram acumular conhecimento sobre os variados aspetos da doença e também do próprio vírus, bem como a sua rápida sequenciação genómica, permitiram o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas.<sup>3</sup> Dada a evolução do impacto desta doença na saúde pública e na sociedade, o desenvolvimento de terapêuticas eficazes no tratamento e na prevenção da COVID-19 tem sido uma das estratégias mais importantes desde o início da pandemia.

## 1. ABORDAGENS FARMACOLÓGICAS NA PREVENÇÃO DA COVID-19

A investigação de novas vacinas teve início em janeiro de 2020, após a descodificação do genoma do novo coronavírus. À data de 13 de março de 2021, a OMS estima a existência de 81 vacinas em fase de desenvolvimento clínico e de 182 vacinas em fase de desenvolvimento pré-clínico tendo já 4 vacinas obtido autorização condicional de comercialização na UE, após parecer positivo da Agência Europeia de Medicamentos (EMA).<sup>4</sup>

Na fase pré-clínica a vacina é avaliada em células, tecidos e em animais de laboratório, com o objetivo de se determinar o seu mecanismo de ação, conhecer a resposta imunológica associada e os resultados preliminares de segurança relevantes para a utilização clínica. Os ensaios clínicos de fase 1 são realizados com um número reduzido de indivíduos e têm como objetivo testar a dose e segurança da vacina, assim como confirmar a sua imunogenicidade. Os ensaios clínicos de fase 2 realizam-se em grupos de centenas de indivíduos e, dentro

destes, em grupos diferentes de indivíduos (por exemplo, com diferentes idades), por forma a testar a segurança, eficácia e imunogenicidade nestes grupos. Por fim, os ensaios clínicos de fase 3 avaliam a vacina em milhares de indivíduos, com o objetivo de se conhecer a sua eficácia e segurança, através da administração da vacina a um grupo e de um placebo a outro (grupo controlo).

Por forma a acelerar o desenvolvimento destas vacinas têm sido combinadas diferentes fases dos ensaios clínicos, sendo que algumas das vacinas candidatas encontram-se em fase 1/2 e outras em fase 2/3.

As vacinas antivirais podem ser classificadas em 4 categorias:<sup>5</sup>

1. Vacinas virais (vírus inativados ou enfraquecidos), que utilizam uma forma do vírus que foi inativada ou enfraquecida para não causar a doença, mas mantendo a estrutura viral de forma a induzir uma resposta imunitária;
2. Vacinas com vetores virais (com ou sem capacidade replicativa), que utilizam um outro vírus que foi geneticamente modificado para que não possa causar doença (ex.: adenovírus), utilizando-o como vetor para a administração de ácidos nucleicos com a capacidade de expressão de proteínas do vírus SARS-CoV-2 (ex.: proteína *spike*), de forma a originar uma resposta imunitária;
3. Vacinas de ácidos nucleicos (ARN ou ADN), uma nova tecnologia que utiliza ARN ou ADN geneticamente modificado para expressar uma proteína que, por si só, induz uma resposta imunitária, veiculados através de nanopartículas ou lipossomas;
4. Vacinas à base de proteínas (subunidade proteica ou partículas virais), que utilizam fragmentos de proteínas ou péptidos que mimetizam o vírus SARS-CoV-2 para indução de uma resposta imunitária.<sup>6</sup>

Neste momento, segundo a OMS, encontram-se em investigação clínica todos os tipos de vacinas anteriormente enumerados.<sup>4</sup>

Desde o início da pandemia que a EMA estabeleceu contactos com as empresas e instituições diretamente envolvidas no desenvolvimento

de vacinas, no sentido de discutir as estratégias globais para o seu desenvolvimento e de aconselhar sobre os requisitos regulamentares com vista à progressão dos ensaios clínicos e dos ensaios de segurança e imunogenicidade, para ensaios de eficácia.<sup>7</sup>

Atualmente, prevê-se necessário pelo menos um ensaio de eficácia de fase 3 bem concebido, e em grande escala, para apoiar a autorização de comercialização de vacinas contra a COVID-19.<sup>8</sup> Para suportar a decisão regulamentar, a vacina terá de demonstrar uma eficácia de pelo menos 50%, acompanhada por um perfil de segurança aceitável.<sup>8</sup> Se os resultados reais mostrarem que a eficácia da vacina é superior ao grupo de controlo, ou seja, que a vacina é eficaz, é encorajada a discussão dos dados com a EMA. Ao avaliar-se uma vacina, além de se verificar se a mesma reduz a transmissão de COVID-19, é igualmente avaliado se esta reduz a gravidade de manifestação da doença, principalmente em doentes com comorbilidades e com um maior risco de complicações quando associadas à COVID-19.<sup>8</sup>

A avaliação da segurança destas vacinas seguirá os princípios padrão delineados nos documentos de orientação da EMA. Apesar da maioria das reações adversas às vacinas ocorrerem no prazo de 4-6 semanas após a vacinação, é recomendado que os participantes em ensaios clínicos sejam seguidos numa perspetiva da avaliação da segurança e eficácia das vacinas durante, pelo menos, um ano após a conclusão da vacinação.<sup>8</sup> Esta recomendação aplica-se mesmo que tenha sido atribuída uma aprovação condicional a uma vacina antes dos ensaios clínicos de fase 3 terem completado um ano.<sup>8</sup> Neste momento, já existem quatro vacinas com autorização condicional de comercialização, as vacinas das empresas BioNtech/Pfizer (*Covid-19 Vaccine Moderna*), Moderna (*COVID-19 Vaccine Moderna*), Oxford/AstraZeneca (*COVID-19 Vaccine AstraZeneca*) e Janssen-Cilag (*COVID-19 Vaccine Janssen*). As vacinas CVnCoV, NVX-CoV2373 e Sputnik V (das empresas CureVac, Novavax e do Centro Nacional de Investigação de Epidemiologia e Microbiologia Gamaleya, respetivamente) estão em processo de *rolling review* na EMA, um dos instrumentos regulamentares

utilizado pelo Comitê de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) para acelerar a avaliação de um medicamento ou vacina promissora no decorrer de uma emergência de saúde pública.<sup>9</sup> Nesta metodologia, o CHMP revê os dados à medida que estes vão ficando disponíveis e são entregues pelas empresas. O início da *rolling review* significa que o Comitê iniciou a avaliação dos primeiros dados sobre a vacina, e tal não implica que se possa ainda chegar a uma conclusão sobre a segurança e eficácia da vacina, uma vez que muitos resultados ainda serão apresentados. Uma *rolling review*, uma vez concluída poderá dar lugar a um pedido formal de Autorização de Introdução no Mercado (AIM). No contexto do desenvolvimento de uma vacina, tal como de qualquer outro medicamento, terão de ser garantidas a sua eficácia, segurança e qualidade. Embora um dos fatores cruciais no desenvolvimento da vacina contra a COVID-19 seja a eficácia, a garantia da segurança é de importância elementar para o estabelecimento de uma relação positiva de benefício-risco.<sup>10</sup>

## 2. ABORDAGENS FARMACOLÓGICAS NO TRATAMENTO DA COVID-19

Vários fármacos com atividade antiviral para o SARS-CoV-2 têm sido investigados no último ano, tanto a nível não-clínico como em ensaios clínicos. O principal alvo farmacológico dos fármacos avaliados até ao momento tem sido o processo de replicação do SARS-CoV-2. O desenvolvimento de fármacos, no passado, com resultados preliminares de eficácia para o tratamento do MERS-CoV e SARS-CoV, permitiu que estes voltassem a ser revisitados devido à homologia dos processos de replicação entre estes vírus da mesma família.<sup>11</sup> Essa estratégia baseia-se no conceito de *drug repurposing* (reposicionamento de fármacos), permitindo a identificação de fármacos em estado avançado de desenvolvimento, ou mesmo já aprovados para outras indicações terapêuticas, de forma a ser mais rápido o desenvolvimento de terapêuticas eficazes e seguras.<sup>11</sup> Desde o início da epidemia da infeção por SARS-CoV-2 que foram iniciados ensaios clínicos para avaliação da eficácia e segurança de fármacos (aprovados e experimentais) no tratamento da doença causada pelo novo coronavírus.

Entre os ensaios clínicos com um maior potencial para geração de evidência encontram-se os que foram organizados por organizações governamentais e/ou académicas, dos quais se destacam:

- Ensaios clínicos *Solidarity* e *Discovery*, que foram promovidos pela OMS e pelo *Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale* (INSERM - França). Ambos os ensaios foram iniciados com os seguintes braços de tratamento (além do braço do tratamento padrão de suporte – *standard of care*): remdesivir, combinação de lopinavir e ritonavir (retirado por falta de

eficácia), combinação de lopinavir e ritonavir adicionados de interferão-beta (retirado por falta de eficácia) e hidroxicloroquina/cloroquina (retirado por falta de eficácia);<sup>12,13</sup>

- Ensaio *Recovery* (*Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy*), um ensaio clínico do Reino Unido, que está a ser financiado e dirigido pela Universidade de Oxford e até ao dia 13 de março tinha recrutado 39 025 participantes em 180 hospitais do Serviço Nacional de Saúde do Reino Unido, NHS.<sup>14</sup> Os braços de tratamento deste ensaio são: dexametasona em dose baixa (retirado devido à evidência claramente estabelecida em doentes que requerem ventilação mecânica e oxigenação), azitromicina, tocilizumab, hidroxicloroquina/cloroquina (retirado devido a falta de eficácia), lopinavir/ritonavir (retirado devido a falta de eficácia) e plasma convalescente. Atualmente este estudo tem ativos os seguintes braços: casirivimab/imdevimab, ácido acetilsalicílico, baricitinib e fumarato de dimetilo.<sup>15</sup>
- Ensaio ACTT (*Adaptive COVID-19 Treatment Trial*). Este é um ensaio multicêntrico (100 centros com distribuição global) com um desenho adaptativo, promovido pelo *National Institute of Allergy and Infectious Diseases* (NIAID) dos Estados Unidos da América e que pretende avaliar a eficácia e segurança do remdesivir em adultos hospitalizados e diagnosticados com COVID-19.<sup>16</sup>

Um estudo publicado em fevereiro de 2020 avaliou a atividade antiviral para o SARS-CoV-2 de 5 fármacos já desenvolvidos para outras indicações.<sup>16</sup> Entre estes está o remdesivir, um inibidor da ARN-polimerase viral desenvolvido inicialmente para tratamento de doentes com ébola, tendo demonstrado uma elevada atividade antiviral, sendo posteriormente investigado para o tratamento de doentes com SARS e MERS com resultados promissores em modelos *in vitro* e *in vivo*.<sup>17</sup> Neste estudo, este medicamento demonstrou inibir a infeção pelo SARS-CoV-2 em linhas celulares humanas.<sup>18</sup> O remdesivir foi também o primeiro fármaco a atingir a meta regulamentar de aprovação da indicação para tratamento da COVID-19, tanto pela EMA (AIM condicional) como pela *Food and Drug Administration* (FDA).<sup>6</sup>

Recentemente, a OMS divulgou os resultados preliminares do ensaio clínico *Solidarity*. Foram analisados medicamentos já existentes, como o remdesivir (desenvolvido para terapêutica do ébola), a hidroxicloroquina (terapêutica da malária), lopinavir/ritonavir (terapêutica do VIH) e interferões (imunomoduladores utilizados em várias doenças e que afetam a capacidade de replicação viral).<sup>19</sup> Um artigo publicado no *New England Journal of Medicine*, conclui que nenhum dos medicamentos em estudo reduziu definitivamente a mortalidade (em doentes não ventilados ou outros subgrupos), a necessidade de ventilação ou a duração do internamento em pessoas com COVID-19.<sup>19</sup>

A EMA está a reavaliar a relação benefício-risco do remdesivir, tendo solicitado à OMS e à empresa titular do medicamento todos os dados existentes.<sup>20</sup> Apesar dos resultados do ensaio clínico *Solidarity*, a OMS reconhece que existe a necessidade de mais investigação e de uma melhor avaliação deste fármaco, principalmente em determinados grupos específicos de pessoas.<sup>20</sup>

Mais recentemente, tem sido verificado o aumento da utilização do fármaco ivermectina, um antiparasitário utilizado em doenças como estrogiloidíase e a oncocercose, em diversos países, pelo facto de ter demonstrado efeitos antivirais sobre a replicação do vírus SARS-CoV-2 em ensaios *in vitro* e com animais.<sup>21,22</sup> Um ensaio clínico aleatorizado envolvendo 400 doentes, recentemente publicado no JAMA (submetido a processo de revisão por pares) descreve a não existência de melhorias significativas na sintomatologia de doentes com COVID-19 ligeira quando tratados com este fármaco na dose de 300 µg/kg/dia durante 5 dias. Apesar de algumas limitações neste estudo, continuam a não existir dados que permitam avaliar concretamente e de forma inequívoca o efeito da ivermectina na evolução para doença grave. Para que se possa promover o uso deste fármaco, teremos de estar na posse de ensaios clínicos com adequado poder estatístico, corretamente desenhados e conduzidos, dados estes que permanecem escassos e incompletos.<sup>23</sup>

Além dos fármacos já existentes no mercado e que se encontram novamente em avaliação, existem outros que estão a ser desenvolvidos especificamente para a COVID-19. Um estudo publicado recentemente na revista *Nature* apresenta resultados promissores para a utilização de anticorpos monoclonais contra o SARS-CoV-2.<sup>24</sup> Os anticorpos monoclonais já são muito utilizados no tratamento de outras doenças, com diferentes graus de sucesso, tais como cancro, septicemia, doenças autoimunes e doenças infecciosas.<sup>25</sup> Entre os anticorpos monoclonais neutralizantes do SARS-CoV-2 em estudo, destacam-se o bamlanivimab (isolado e em combinação com etesevimab), regdanvimab e a combinação casirivimab/imdevimab. Existem ainda outras opções farmacológicas em estudo, como sejam o utilimab (anticorpo monoclonal direcionado ao GM-CSF) e o baricitinib (inibidor das Janus cinases) em combinação com remdesivir. Os medicamentos casirivimab/imdevimab, bamlanivimab/etesevimab e o anticorpo regdanvimab encontram-se já em processo de *rolling review* pela EMA. A EMA emitiu comunicados de apoio à tomada de decisão nacional sobre a possível utilização dos medicamentos casirivimab/imdevimab e bamlanivimab/etesevimab em pessoas que não requerem oxigenoterapia suplementar e que apresentam elevado risco de doença grave por COVID-19, antes da autorização de introdução no mercado, tendo por base o parecer cientí-

fico (ao abrigo do artigo 5(3) do Regulamento (EC) N.º 726/2004) do CHMP.<sup>26,27</sup>

Estudos recentemente publicados sobre os anticorpos casirivimab/imdevimab e bamlanivimab/etesevimab demonstraram um impacto positivo na redução da carga viral, melhoria dos sintomas da doença, e na prevenção da hospitalização.<sup>28,29,30</sup> Além da sua utilização no tratamento da COVID-19, os anticorpos monoclonais podem ainda revelar-se promissores na prevenção da infeção por SARS-CoV-2.<sup>31</sup>

## CONCLUSÃO

Ao longo do último ano, é possível verificar o enorme esforço que tem sido realizado, por parte dos vários *stakeholders*, na descoberta de medicamentos eficazes contra a COVID-19. Desde o início da pandemia que a EMA estabeleceu estratégias para a rápida descoberta de terapêuticas farmacológicas (preventivas e curativas) contra esta doença, através da

adaptação dos requisitos regulamentares e do acompanhamento precoce de todo o processo de desenvolvimento. Vários fármacos já existentes no mercado, com possível atividade antiviral para o SARS-CoV-2, têm sido investigados no último ano, tanto a nível não-clínico como em ensaios clínicos. Paralelamente, outros medicamentos, tais como as vacinas ou os anticorpos monoclonais, estão a ser desenvolvidos especificamente para a COVID-19. Para que se possa promover o uso destes fármacos, importa ter acesso a ensaios clínicos com adequado poder estatístico, corretamente desenhados e conduzidos. Há uma clara necessidade de gerar evidência clínica consistente à medida que as vacinas e outros medicamentos contra o SARS-CoV-2 vão sendo desenvolvidos, o que poderá ser atingido com a publicação dos resultados interinos e finais dos ensaios clínicos multicêntricos de maior dimensão. Numa situação de emergên-

cia de saúde pública, é elementar a geração de evidência sólida e que suporte a tomada de decisão relativa à utilização das diferentes opções terapêuticas disponíveis.

Data de elaboração do artigo: 13 de março de 2021.

DIANA COSTA  
PharmD, MSc  
Nova SBE Health Economics & Management  
Knowledge Center

BRUNO SEPODES  
PharmD, MSc, PhD, MPH  
Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa,  
iMed.Ulisboa

JOÃO ROCHA  
PharmD, MSc, PhD  
Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa,  
iMed.Ulisboa

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Johns Hopkins University & Medicine. Johns Hopkins Coronavirus Resource Center [Internet]. [acedido a 2021 Mar 13]. Disponível em: <https://coronavirus.jhu.edu/vaccines/vaccines-faq>
- Abd El-Aziz TM, Stockand JD. Recent progress and challenges in drug development against COVID-19 coronavirus [SARS-CoV-2] - an update on the status. *Infect Genet Evol.* 2020. Sep;83:104327. doi: 10.1016/j.meegid.2020.104327.
- Sah R, Rodriguez-Morales AJ, Jha R, Chu DKW, Gu H, Peiris M, et al. Complete Genome Sequence of a 2019 Novel Coronavirus [SARS-CoV-2] Strain Isolated in Nepal. *Microbiol Resour Announc.* 2020 Mar 12; 9(11): e00169-20. doi: 10.1128/MRA.00169-20.
- World Health Organization. Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines. [acedido em Jan 2021] Disponível em: [from:https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines](https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines).
- Callaway E. The race for coronavirus vaccines: a graphical guide. *Nature.* 2020 Apr; 580(7805): 576-577. doi: 10.1038/d41586-020-01221-y.
- Rocha J. Abordagens Farmacológicas na Terapêutica da COVID-19: Ponto de Situação. *Revista Portuguesa de Farmacoterapia.* 2020. 12(1-2): 27-38. DOI: <https://doi.org/10.25756/rpf.v12i1-2.238>
- European Commission. Communication from the Commission to the European Parliament, the European Council, the Council and the European Investment Bank: EU Strategy for COVID-19 vaccines. Brussels, 17.6.2020 COM(2020) 245 final; 2020.
- European Medicines Agency. EMA considerations on COVID-19 vaccine approval. 2020; 31(November): 1-5.
- European Medicines Agency. COVID-19: latest updates [Internet]. [acedido a 2021 Jan 20]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/covid-19-latest-updates>
- Graham BS. Rapid COVID-19 vaccine development. *Science.* 2020 May 29; 368(6494): 945-946. doi: 10.1126/science.abb8923.
- Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA.* 2020 May 12; 323(18): 1824-1836. doi: 10.1001/jama.2020.6019.
- World Health Organization. "Solidarity" clinical trial for COVID-19 treatments [Internet]. [acedido a 2021 Mar 13]. Disponível em: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments>
- Trial of Treatments for COVID-19 in Hospitalized Adults [Internet]. 2020. p. 1-10. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04315948>
- Nuffield Department of Population Health. Welcome - RECOVERY Trial [Internet]. Nuffield Department of Population Health. 2020 [acedido a 2021 Mar 13]. Disponível em: <https://www.recoverytrial.net/>
- Recovery Trial. No clinical benefit from use of lopinavir-ritonavir in hospitalised COVID-19 patients studied in Recovery [Internet]. 2020 [acedido a 2021 Mar 13]. p. 1-5. Disponível em: <https://www.recoverytrial.net/news/no-clinical-benefit-from-use-of-lopinavir-ritonavir-in-hospitalised-covid-19-patients-studied-in-recovery>
- Adaptive COVID-19 Treatment Trial (ACTT) - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [acedido a 2021 Jan 20]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04280705>
- Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, Schäfer A, Won J, Brown AJ, et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nat Commun.* 2020 Jan 10; 11(1): 222. doi: 10.1038/s41467-019-13940-6.
- Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res.* 2020 Mar; 30(3): 269-271. doi: 10.1038/s41422-020-0282-0.
- WHO Solidarity Trial Consortium. Pan H, Peto R, Henao-Restrepo AM, Preziosi MP, Sathiyamoorthy V, Abdoal Karim Q, et al. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 - Interim WHO Solidarity Trial Results. *N Engl J Med.* 2021 Feb 11; 384(6): 497-511. doi: 10.1056/NEJMoa2023184.
- European Medicines Agency. Update on remdesivir - EMA will evaluate new data from Solidarity trial [Internet]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/news/update-remdesivir-ema-will-evaluate-new-data-solidarity-trial>
- Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 *in vitro*. *Antiviral Res.* 2020 Jun; 178: 104787. doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104787.
- Arévalo AP, Pagotto R, Pórfido J, Daghero H, Segovia M, Yamasaki K, et al. Ivermectin reduces coronavirus infection *in vivo*: a mouse experimental model. *bioRxiv* 2020.11.02.363242; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.11.02.363242>.
- López-Medina E, López P, Hurtado IC, Dávalos DM, Ramirez O, Martínez E, et al. Effect of Ivermectin on Time to Resolution of Symptoms Among Adults With Mild COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2021 Apr 13; 325(14): 1426-1435. doi: 10.1001/jama.2021.3071.
- Wang S, Peng Y, Wang R, Jiao S, Wang M, Huang W, et al. Characterization of neutralizing antibody with prophylactic and therapeutic efficacy against SARS-CoV-2 in rhesus monkeys. *Nat Commun.* 2020 Nov 13; 11(1): 5752. doi:10.1038/s41467-020-19568-1.
- Sopwith M. Therapeutic Applications of Monoclonal Antibodies: A Clinical Overview. *Biotechnology.* 2008; 5(January): 311-26.
- European Medicines Agency. EMA issues advice on use of antibody combination [bamlanivimab/etesevimab]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-issues-advice-use-antibody-combination-bamlanivimab-etesevimab>
- European Medicines Agency. EMA issues advice on use of REGN-COV2 antibody combination (casirivimab/imdevimab). Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-issues-advice-use-regn-cov2-antibody-combination-casirivimab-imdevimab>
- Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, Ali S, Gao H, Bhoore R, et al. REGN-COV2, a Neutralizing Antibody Cocktail, in Outpatients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021 Jan 21; 384(3): 238-251. doi: 10.1056/NEJMoa2035002.
- Chen P, Nirula A, Heller B, Gottlieb RL, Boscia J, Morris J, et al. SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody LY-CoV555 in Outpatients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021 Jan 21; 384(3): 229-237. doi: 10.1056/NEJMoa2029849.
- Gottlieb RL, Nirula A, Chen P, Boscia J, Heller B, Morris J, et al. Effect of Bamlanivimab as Monotherapy or in Combination With Etesevimab on Viral Load in Patients With Mild to Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2021 Feb 16; 325(7): 632-644. doi: 10.1001/jama.2021.0202.
- Marovich M, Mascola JR, Cohen MS. Monoclonal Antibodies for Prevention and Treatment of COVID-19. *JAMA.* 2020 Jul 14; 324(2): 131-132. doi: 10.1001/jama.2020.10245. PMID: 32539093.

# VACINAS E PROGRAMA NACIONAL DE VACINAÇÃO

## RECENTE ACTUALIZAÇÃO A 1 DE OUTUBRO DE 2020

### AS VACINAS

Desde o início “oficial” da vacinação contra a varíola no mundo ocidental, com Eduard Jenner, no final do século XVIII, até à atualidade, as vacinas constituem os maiores avanços da medicina moderna, a par com os antibióticos, reduzindo a mortalidade e prevenindo mais casos de doença do que qualquer outro medicamento ou procedimento clínico.<sup>1</sup> De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), a vacinação evita atualmente 2 a 3 milhões de mortes por ano e mais 1,5 milhões poderiam ser evitadas se a cobertura global de vacinação melhorasse.<sup>2</sup> As vacinas são medicamentos imunobiológicos que se destinam a conferir resistência específica (imunidade) contra certas doenças, através da estimulação da produção de anticorpos e doutros componentes do sistema imunológico. Constituídas por microrganismos vivos atenuados (vacinas vivas), microrganismos inativados ou partes destes (vacinas inativadas, incluindo as vacinas recombinantes) ou produtos derivados, como as suas toxinas (toxoides), as vacinas, depois de inoculadas no indivíduo saudável, produzem uma resposta similar à da infeção natural, induzindo imunidade sem risco para o vacinado.<sup>1,3</sup>

Os diferentes tipos de vacinas conferem imunidades de duração variável, podendo ser necessárias várias doses para estimular uma resposta imunitária adequada.

Com a administração das vacinas nos primeiros tempos de vida, a primovacinação, a resistência específica atinge, geralmente, níveis protetores passadas uma ou duas semanas, mas, em geral, a sua ação é duradoura. Contudo, para algumas das vacinas, é necessário administrar doses de reforço, em intervalos mais ou menos longos, para que a resistência adquirida se mantenha.<sup>3,4</sup> Além da proteção individual, a maioria das vacinas poderá conferir a chamada “imunidade de grupo”, mesmo que a totalidade das pessoas não esteja vacinada. Tal deve-se ao facto de, a partir de determinadas taxas de cobertura vacinal, assistir-se à interrupção da circulação dos microrganismos entre as pessoas, emergindo da vacinação em massa um enorme benefício para a sociedade.<sup>1,3</sup>

Neste artigo iremos focar-nos na utilização de vacinas em Portugal, a partir da análise do programa nacional de vacinação (PNV).

### BREVE ANOTAÇÃO HISTÓRICA SOBRE O PROGRAMA NACIONAL DE VACINAÇÃO

Em 1965 o panorama epidemiológico das doenças evitáveis por vacinação em Portugal

era claramente desfavorável em relação a outros países da Europa. Com o objetivo de prevenir a ocorrência de determinadas doenças infecciosas, foi criado nesse ano o PNV para vacinar a população, especialmente as crianças, de forma organizada, universal, gratuita e com continuidade.<sup>5</sup>

Desde a sua criação, o PNV caracterizou-se pelos seguintes princípios:

1. Universal
2. Gratuito/Financiado pelo orçamento de Estado
3. Calendário recomendado
4. Prescrição universal
5. Aplicado nos Centros de Saúde e Hospitais
6. Administração por Enfermeiros
7. Avaliação contínua/Direção-Geral da Saúde (DGS)

O PNV é um programa de Saúde com avaliação contínua. É avaliado anualmente, com monitorizações semestrais, em relação às coberturas vacinais, de forma a monitorizar o cumprimento dos seus objetivos. Esta avaliação é realizada a partir da determinação das coberturas vacinais em coortes de nascimento, relativas a idades-chave, para cada uma das vacinas integrantes do PNV. O PNV é também avaliado através de inquéritos serológicos realizados na população, os quais têm demonstrado que a maioria da população está imunizada contra as doenças alvo do PNV.<sup>6</sup>

Aos dados atuais, pode inferir-se que o PNV mudou o panorama das doenças infecciosas evitáveis por vacinação a nível nacional, tendo concorrido, determinadamente, para a redução da morbidade e da mortalidade, principalmente a infantil, e para o desenvolvimento do País. Por este motivo, o PNV é considerado uma das medidas de saúde pública com melhor relação custo-efetividade e o programa de saúde pública mais universal de Portugal. Além destes importantes ganhos em saúde, o PNV contribuiu para momentos marcantes na história da humanidade, como a erradicação mundial da varíola, em 1980, e a eliminação da poliomielite na região europeia da OMS, em 2002.<sup>5</sup>

O **modelo de governação** do PNV estabelece a parceria entre diversas instituições do Ministério da Saúde. É coordenado pela DGS, que o revê e atualiza, em parceria com outras entidades do Serviço Nacional de Saúde (SNS), com diferentes competências, que no seu conjunto

contribuem para a implementação das estratégias vacinais. De entre estas, encontram-se as estruturas do SNS responsáveis pela sua aplicação no terreno: as Administrações Regionais de Saúde, que asseguram a coordenação regional, e os Agrupamentos de Centros de Saúde (ACES) e Unidades Locais de Saúde (ULS), que asseguram a coordenação local. Os Serviços Partilhados do Ministério da Saúde (SPMS) são responsáveis pela aquisição centralizada das vacinas e pela gestão do sistema de informação em que é feito o registo das suas inoculações. A Administração Central do Sistema de Saúde (ACSS) assegura o financiamento e o Infarmed - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos da Saúde garante a concretização da política do medicamento. Finalmente, ao Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge compete garantir a vertente laboratorial da vigilância epidemiológica e do controlo das doenças alvo do PNV.<sup>6</sup>

### PNV 2020

A DGS coordena, desde o seu início, de forma contínua, a revisão e a atualização do PNV, a qual tem sido uma constante. Acompanhando a evolução epidemiológica e o desenvolvimento de novas e melhores vacinas, o PNV, desde a sua criação, foi sendo atualizado em duas vertentes principais:

1. Introdução progressiva de novas vacinas
2. Atualização dos esquemas vacinais para melhor adaptação à realidade epidemiológica e adesão ao PNV.

As recomendações da DGS para alteração do PNV são feitas sob proposta da Comissão Técnica de Vacinação (CTV). Criada por portaria, este órgão consultivo da DGS é constituído por especialistas de diversas áreas do conhecimento, incluindo farmacêuticos, atendendo a que a vacinação é uma matéria em constante atualização e que exige multidisciplinariedade.<sup>4</sup>

A seleção das vacinas a incluir no PNV tem em conta os critérios de epidemiologia das doenças evitáveis, a evidência do seu impacto, a relação custo-efetividade de cada vacina a introduzir e as suas disponibilidades no mercado nacional e internacional, garantindo a sustentabilidade do programa.

Esta atualização rege-se pelos conceitos de simplificação, com a mesma imunogenicidade, imunização antes do nascimento, proteção individual de pessoas de grupos de risco e vacinação durante toda a vida, perante decisões informadas.

A 30 de dezembro de 2019 foi publicado o Despacho n.º 12434/2019 que aprova o novo esquema vacinal do PNV para 2020.<sup>7</sup>

Em 27 de setembro de 2020 é publicada a Norma 018/2020 “Programa Nacional de Vacinação 2020”, que elenca os aspetos essenciais à operacionalização do PNV atualizado pelo referido despacho e por contributos posteriores dos técnicos que o aplicam e de especialistas da CTV.<sup>4</sup> Os novos esquemas vacinais, previstos nesta norma, entraram em vigor no dia 1 de outubro de 2020.

No atual PNV o esquema geral recomendado é o descrito na figura 1.

As doenças alvo do PNV são, atualmente, as seguintes:

- Hepatite B
- Infecções por *Haemophilus influenzae b*
- Difteria, Tétano, Tosse convulsa
- Poliomielite
- Infecções por *Streptococcus pneumoniae*
- Infecções por *Neisseria meningitidis C*
- Infecções por *Neisseria meningitidis B*
- Sarampo, Parotidite epidémica, Rubéola
- Infecções por Vírus do Papiloma humano

Teremos de realçar ainda que, em situações de doentes de grupos de risco acrescido para algumas doenças, o PNV recomenda, e garante também plena gratuitidade, para:

1. Vacinação contra infecções por *Streptococcus pneumoniae* em doentes de grupo de risco acrescido para a doença invasiva pneumocócica (DIP), sendo recomendadas e gratuitas as vacinas

Pn 13 e Pn 23 (idade pediátrica) e gratuita a Pn 13 para doentes de idade adulta (Normas DGS n.º 011/2015 e 012/2015).

2. Vacina meningocócica tetravalente ACW135Y – recomendada e gratuita para doentes com asplenia anatómica e funcional e doentes com défice do complemento.
3. Vacinas Men B e Pn 23 – recomendadas e gratuitas para doentes, com idade pediátrica, com asplenia anatómica e funcional e doentes com défice do complemento.
4. Vacina contra a Hepatite A - recomendada e gratuita para doentes candidatos a transplante hepático e crianças sob terapêutica com fatores de coagulação derivados do plasma.<sup>4</sup>

Nesta última atualização do PNV foram revistas ou alteradas disposições referentes às seguintes vacinas:<sup>4</sup>

1. Men B – alargamento a todos os nascidos a partir de 2019; vacinação aos 2, 4 e 12 meses de idade, com respetivo esquema de recurso (anteriormente apenas para doentes de grupos de risco, definidos em norma/DGS específica)
2. HPV – alargamento a todos os rapazes nascidos a partir de 2009; vacinação aos 10 anos de idade, com os respetivos esquemas de recurso (anteriormente apenas para raparigas)
3. Td – mulheres em idade fértil necessitam de um mínimo de três doses (em vez de cinco doses como anteriormente definido)
4. Hib – o esquema de recurso iniciado a partir dos 12 meses de idade é de dose única (em vez de duas doses)
5. Pn 13 – as crianças que iniciaram o esque-

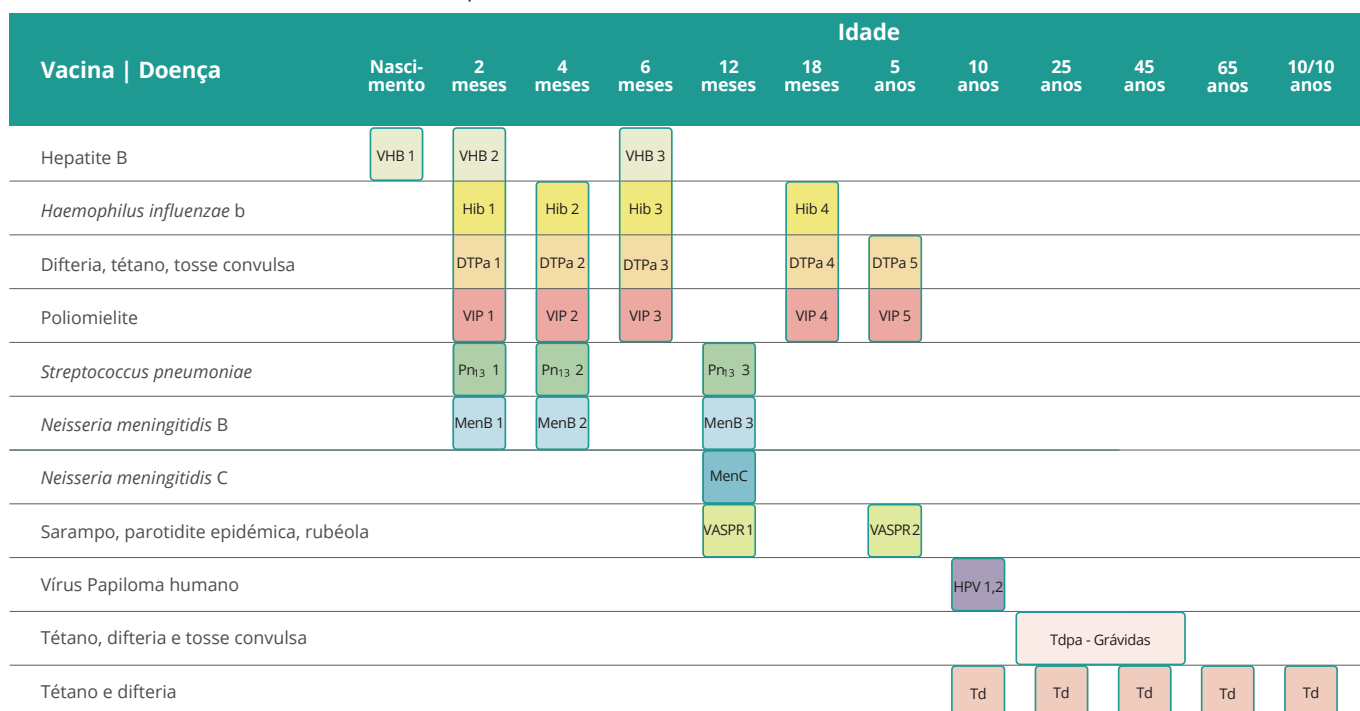
ma antes dos seis meses de idade podem fazer reforço a partir dos 11 meses (em vez de 12 meses)

6. VASPR – o intervalo recomendado entre as duas doses é de seis meses (em vez de três anos); aos viajantes nascidos depois de 1970 recomendam-se duas doses de vacina contra o sarampo (era uma); aos profissionais de saúde recomendam-se duas doses de VASPR, para garantir duas doses de VAS mais duas doses de VAR (em vez de apenas uma dose para a rubéola)
7. VHB – passa a ser gratuita para todos os profissionais de serviços de saúde do sistema nacional de saúde (públicos e privados), desde que não tenham funções estritamente administrativas
8. Pn 13 e Pn 23, Men B, Men ACWY e Hib – gratuitas em qualquer idade para doentes, devidamente referenciados pelo médico, nas seguintes situações:
  - candidatos a transplantes e transplantados com células estaminais medulares e periféricas
  - candidatos a transplante de órgãos sólidos
  - pessoas com asplenia anatómica ou funcional e défice do complemento
9. Rotavírus – apesar de estar prevista a sua inclusão no PNV para grupos de risco, a partir do mês de dezembro de 2020, ainda se aguarda a atualização da norma que viabilizará esta inclusão.

A atualização do PNV contempla ainda a inclusão das seguintes regras a observar:<sup>4</sup>

- Tolerância de quatro dias em relação às idades mínimas e intervalos mínimos

FIGURA 1. PNV: ESQUEMA GERAL RECOMENDADO, RETIRADO DO PNV 2020<sup>4</sup>



- A vacinação de recém-nascidos prematuros de  $\leq 28$  semanas de idade gestacional, até aos dois meses de idade, far-se-á sempre no hospital, com monitorização cardiorrespiratória durante 6-8 horas.

Apesar da grande aceitação que o PNV tem na nossa população, vários desafios se colocam, para os quais temos que estar preparados.<sup>4</sup> Desde logo a globalização, com a consequente importação de doenças, como é o caso da COVID-19, e de surtos de doenças infecciosas praticamente eliminadas no nosso País, mas sem cobertura vacinal que garanta a imunidade de grupo em países terceiros, de onde importámos recentemente alguns casos de sarampo.

Uma das estratégias principais passará pelo aumento da acessibilidade, garantindo que se aproveitam todas as oportunidades de vacinar e não se criam barreiras burocráticas à vacinação dos cidadãos, independentemente do local de

residência. Para tal, a atualização dos sistemas de informação, como a plataforma VACINAS de registo das inoculações, são fundamentais, permitem avaliar a vacinação em termos populacionais, mas também identificar, individualmente, o estado vacinal de cada cidadão. Outra ameaça reside nos movimentos anti-vacinas e na consequente hesitação em vacinar, que apesar de pouco expressivos no nosso País, estão a contribuir para taxas de vacinação sub-ótimas em alguns países do ocidente, constituindo uma das dez principais ameaças à saúde global identificadas pela OMS em 2019.<sup>2</sup> Melhorar a informação dos cidadãos e profissionais de saúde, apoiando a tomada de decisões informadas e esclarecidas sobre os benefícios da vacinação é uma estratégia prioritária para a continuação do sucesso do PNV.<sup>2,4,5</sup>

## CONCLUSÃO

O sucesso do PNV é notório e a ele não é indiferente o modelo de governação implementado

em Portugal. Assente no comprometimento dos profissionais de saúde e na adesão dos cidadãos, o PNV traduz-se em coberturas vacinais consistentemente elevadas.<sup>3,6</sup>

Apesar da análise ter sido focada no PNV, deve referir-se que em Portugal estão já perfeitamente alicerçadas outras estratégias vacinais, extra-PNV, como é o caso da Campanha de Vacinação Anual contra a Gripe, a vacinação no contexto da Medicina do Viajante e ainda a prescrição de vacinas baseada em critérios de proteção individual em grupos de risco acrescido. No atual contexto de pandemia por SARS-CoV-2, terá ainda de ser referida a campanha de vacinação COVID-19.

ANA PAULA ABREU

Unidade orgânica de Farmácia, ARSLVT, IP.

NADINE RIBEIRO

Unidade orgânica de Farmácia, ARSLVT, IP.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tahamtan A, Charostad J, Hoseini Shokouh S J, Barati M. An Overview of History, Evolution, and Manufacturing of Various Generations of Vaccines, *J Arch Mil Med*. 2017; 5(3): e12315. doi: 10.5812/jamm.12315.
2. World Health Organization. Ten threats to global health in 2019 [acedido a 22-03-2021]. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/spotlight/ten-threats-to-global-health-in-2019>
3. Portugal. Ministério da Saúde. Infarmed - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. (Infarmed). Formulário Hospitalar Nacional do Medicamento (FHNM). 9ª Edição. 2006 [acedido a 22-03-2021]. Disponível em: [https://www.infarmed.pt/web/infarmed/institucional/documentacao\\_e\\_informacao/publicacoes/tematicos/formulario-hospitalar-nacional-de-medicamentos](https://www.infarmed.pt/web/infarmed/institucional/documentacao_e_informacao/publicacoes/tematicos/formulario-hospitalar-nacional-de-medicamentos)
4. Portugal. Ministério da Saúde. Direção-Geral da Saúde (DGS). Norma n.º 018/2020 de 27-09-2020. Programa Nacional de Vacinação 2020. Lisboa: DGS; 2020 [acedido a 22-03-2021]. Disponível em: <https://www.dgs.pt/normas-orientacoes-e-informacoes/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0182020-de-27092020-pdf.aspx>
5. Portugal. Ministério da Saúde. Direção-Geral da Saúde (DGS). Atualização do programa nacional de vacinação: PNV 2017. Séries - Informação e análise. Ano I, N.º 1, fevereiro 2017 [acedido a 22-03-2021]. Disponível em: <https://comum.rcaap.pt/bitstream/10400.26/18075/1/S%C3%A9ries%20DGS%20-%20Informa%C3%A7%C3%A3o%20e%20An%C3%A1lise%20Ano%20I%20n%C2%BA%201.pdf>
6. Portaria n.º 248/2017 - Diário da República n.º 150/2017, Série I de 2017-08-04.
7. Despacho n.º 12434/2019 - Diário da República n.º 250/2019, Série II de 2019-12-30.

## FICHA TÉCNICA

Publicação trimestral de distribuição gratuita da Ordem dos Farmacêuticos. Diretora: Ana Paula Martins. Conselho Editorial: Aurora Simón (editora); Ana Cabral; Francisco Batel Marques; Joana Amaral; J.A. Aranda da Silva; Manuel Morgado; M.ª Eugénia Araújo Pereira e Teresa Soares. Os artigos assinados são da responsabilidade dos respetivos autores.

Morada: Rua da Sociedade Farmacêutica n.º 18 - 1169-075 Lisboa - WWW.OrdemFarmaceuticos.pt. ISSN: 2184-9072