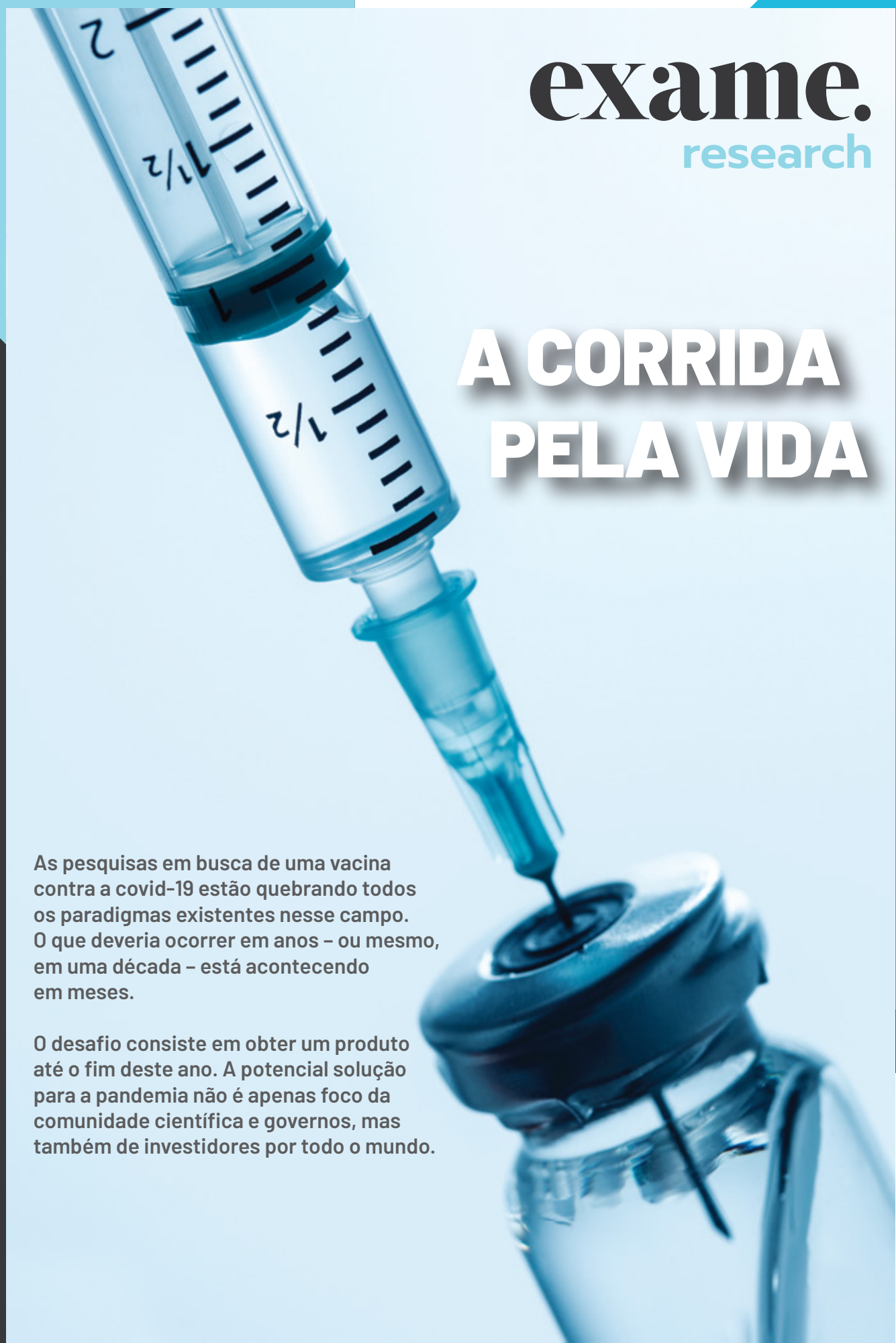




exame.
research

A CORRIDA PELA VIDA

As pesquisas em busca de uma vacina contra a covid-19 estão quebrando todos os paradigmas existentes nesse campo. O que deveria ocorrer em anos – ou mesmo, em uma década – está acontecendo em meses.

O desafio consiste em obter um produto até o fim deste ano. A potencial solução para a pandemia não é apenas foco da comunidade científica e governos, mas também de investidores por todo o mundo.



SUMÁRIO

- Existem no mundo 130 pesquisas em andamento para desenvolver uma vacina contra a covid-19.
- As mais promissoras concentram-se em três países: EUA, China e Grã-Bretanha.
- Dez empresas e instituições já iniciaram testes em humanos.
- Ensaaios clínicos com grandes contingentes de voluntários, com mais de 10 mil pessoas, estão em pleno andamento.
- Ao menos US\$ 20 bilhões estão sendo investidos nesses estudos.
- A imunização pode começar em 2020.
- Tecnologias inovadoras estão mudando a forma como o mundo enfrenta as doenças.
- Esta não será uma corrida convencional, pois a companhia que cruzar primeiro a linha de chegada pode não levar o troféu para casa.
- As ações de jovens empresas de biotecnologia disparam nas bolsas.
- A disputa pela vacina ocorre em meio a uma complexa trama geopolítica.
- Estudos avançam no Brasil

UM ESFORÇO INÉDITO

Há mais de uma centena de pesquisas em andamento sobre uma possível vacina contra a covid-19

Não há precedentes na concentração de esforços e recursos financeiros empregados no desenvolvimento da vacina contra a covid-19, a doença provocada pelo novo coronavírus, identificado pela sigla Sars-Cov-2. Mesmo porque, se eficaz, ela delimitará um marco no combate à pandemia – na prática, pode representar a bala de prata contra as crises sanitária e econômica que sacodem o planeta desde dezembro de 2019.

E há notícias promissoras nesse front. No mundo, estão em andamento 224 programas de desenvolvimento de vacinas. E esse número simplesmente dobrou em apenas um mês, com o acréscimo de 130 experimentos que têm como alvo a covid-19. Isso segundo dados coletados pela Coalizão de Inovações em Preparação para Epidemia (CEPI, na sigla em inglês), entidade sem fins lucrativos, criada pela Fundação Bill e Melinda Gates, em 2017.

Ao menos quatro experimentos ofereceram indícios de que podem proteger animais contra o Sars-Cov-2. Dez empresas ou institutos de pesquisa de três países – Estados Unidos, China e Grã-Bretanha – já estão fazendo testes em humanos. Eis o resultado líquido desse esforço: previsões, ainda que otimistas, apontam que uma vacina pode chegar ao mercado no fim deste ano ou no início de 2021. “O fato é que nunca tivemos tantos cientistas trabalhando simultaneamente em uma estratégia vacinal para um determinado vírus”, diz a bióloga Natalia Pasternak, do Instituto de Ciências Biológicas da USP e fundadora do Instituto Questão de Ciência (IQC). Daí, justamente, a chance de o mundo enfrentar em breve a pandemia com uma arma nova e mais eficaz.

Como age uma vacina

Desenvolvidas de formas diferentes, elas atuam de maneira similar ao serem introduzidas no corpo humano



A TURMA DA PRIMEIRA FILA DE LARGADA

Quem é quem entre as principais empresas e institutos que participam da competição

Entre as concorrentes mais promissoras para desenvolver uma vacina contra o novo coronavírus, apontam analistas, estão a empresa americana Moderna, a chinesa CanSino, a alemã BioNTech (em parceria com a Pfizer) e a dupla britânica formada pela Universidade de Oxford e AstraZeneca. As quatro prometem aprovar uma versão do produto ainda no último trimestre de 2020. A americana Johnson & Johnson e a francesa Sanofi (em parceria com a GSK) correm por fora e pretendem concluir suas pesquisas até o segundo semestre de 2021.

É muito cedo, contudo, para encerrar as apostas. Para Florian Krammer, virologista da Escola de Medicina do Hospital Monte Sinai, em Nova York, a chinesa CanSino, por exemplo, está entre as participantes que podem surpreender. “Ela saiu na primeira fila com o desenvolvimento da vacina”, diz o especialista. “E conta com a vantagem de o processo regulador ser mais ágil e menos restritivo na China.” A seguir, conheça detalhes dos principais concorrentes.

As 10 candidatas a vacinas em fase de testes em humanos

A versão da dupla Oxford-AstraZeneca começou a ser testada este mês em um grupo de 10 mil voluntários

Estágio de teste clínico	Empresa/parceira	País
Fase 3	Universidade de Oxford/AstraZeneca	Reino Unido
Fase 2	Cansino	China
Fase 2	Moderna	EUA
Fase 1/2	Instituto Wuhan de Produtos Biológicos/Sinopharm	China
Fase 1/2	Instituto Pequim de Produtos Biológicos/Sinopharm	China
Fase 1/2	Sinovac	China
Fase 1/2	Novavax	EUA
Fase 1/2	BioNTech/Pfizer	Alemanha/EUA
Fase 1	Instituto de Biologia Médica/Academia Chinesa de Ciências Médicas	China
Fase 1	Inovio	EUA

Fonte: Organização Mundial de Saúde (OMS)

MODERNA

Nome da vacina: mRNA 1273

Para desenvolver a vacina para a covid-19, a startup americana de biotecnologia usa a mesma estratégia tecnológica que empregou para a síndrome respiratória do Oriente Médio (Mers). Trata-se de uma técnica focada no mRNA (RNA mensageiro), tida como uma das mais promissoras da nova geração. Tal adaptação permitiu uma expressiva redução do prazo das pesquisas.

Estágio: A primeira fase de testes com humanos, entre fevereiro e abril, envolveu 45 pessoas saudáveis, com idades entre 18 e 55 anos. Em 18 de maio, apresentou resultados com base em oito voluntários, mas as informações foram consideradas parciais. Os testes da Fase III, que envolvem grandes contingentes, devem começar em julho. Estima que iniciará a produção da vacina em 2020.

Estratégia: RNA mensageiro

Capacidade de produção: Fechou acordo com as empresas suíças Lonza e CordenPharma para ampliar sua capacidade de produção. Indica que poderá fabricar até 1 bilhão de doses ao ano a partir de meados de 2021.

Origem: EUA

OXFORD UNIVERSITY – ASTRAZENECA

Nome da vacina: ChAdOx1-S

A universidade britânica, em parceria com o laboratório AstraZeneca, conta com o apoio do governo americano, que investiu US\$ 1,2 bilhão no projeto. Com isso, os EUA “compraram” antecipadamente 300 milhões de doses dessa versão da vacina. Os pesquisadores de



Oxford usam a mesma tecnologia que haviam empregado contra o vírus do Ebola. A versão para a covid-19 mostrou-se promissora quando testada em seis macacos rhesus no início deste ano.

Estágio: Entrou na etapa final de testes. A chamada “Fase III” dos ensaios clínicos foi iniciada em junho. Ela envolve 10.620 adultos e crianças, incluindo 2 mil voluntários brasileiros. Estima que obterá a aprovação dos órgãos reguladores até setembro.

Estratégia: Vetores de adenovírus de chimpanzé (ChAd)

Capacidade de produção: Prevê produzir até 2 bilhões de doses

Origem: Reino Unido

CANSINO BIOLOGICS

Nome da vacina: Ad5-nCoV

A empresa atua em parceria com militares do Instituto de Biotecnologia de Pequim. Em 22 de maio, saiu na frente das demais concorrentes ao divulgar resultados revisados da primeira fase de testes clínicos, publicados na revista científica *Lancet*. A virologista que conduz a pesquisa, Chen Wei, é general do Exército chinês e considerada uma heroína no país. A CanSino anunciou um acordo com o governo canadense para reunir voluntários e fazer testes naquele país. Fechou outra parceria com a canadense Precision NanoSystems para criar um segundo tipo de vacina para a covid-19.

Estágio: A Fase II dos testes (no total, são três etapas) está em andamento e sendo randomizada, com duplo-cego (quando nem participantes nem investigadores e avaliadores sabem quem foi vacinado e quem recebeu o placebo). Ela contará com 500 indivíduos. Pela primeira vez, incluirá pessoas com mais de 60 anos, um grupo de alto risco.

Estratégia: Vetor de adenovírus.

Capacidade de produção: Cerca de 100 milhões de doses em 2021.

Origem: China

O SEGUNDO PELOTÃO – QUEM CORRE POR FORA, MAS VEM COM TUDO

JOHNSON & JOHNSON

Nome da vacina: Ad26 Sars-CoV-2

Em 30 de março, a empresa anunciou que entraria na corrida por meio de uma parceria com o Barda, órgão regulador de pesquisa biomédica dos EUA. O investimento divulgado foi de US\$ 1 bilhão.

Estágio: Deve iniciar a Fase I de testes humanos em setembro.

Estratégia: Vetor de adenovírus.



Capacidade de produção: Espera atingir capacidade de 600 a 900 milhões de doses até o primeiro trimestre de 2021 e superar a marca de 1 bilhão de doses anuais até o fim do próximo ano.

Origem: EUA

SANOFI/GSK

Nome da vacina: sem nome

A francesa Sanofi optou por firmar uma parceria com a britânica GlaxoSmithKline – a maior fabricante de vacinas do mundo. O experimento vai unir a tecnologia já empregada em vacinas contra a síndrome aguda respiratória (Sars) e a experiência da Glaxo na produção de adjuvantes (que aumentam a resposta imune de uma vacina). A empresa irritou o governo francês ao anunciar que os primeiros lotes, quando aprovados, serão repassados aos EUA, que financiam o projeto. Além da vacina com a Glaxo, a Sanofi mantém uma parceria com a Translate Bio para desenvolver outra versão com a técnica mRNA (RNA mensageiro), semelhante à da Moderna.

Estágio: Vai iniciar testes com humanos no segundo semestre.

Estratégia: As empresas aproveitarão a plataforma de vacinas recombinantes de baculovírus licenciada da Sanofi, usada para produzir o Flublok, e a plataforma adjuvante AS03, desenvolvida pela Glaxo.

Capacidade de produção: Com a estrutura existente poderia alcançar entre 100 e 600 milhões de doses por ano e expandir para além de 1 bilhão de doses anuais em 12 meses.

Origem: França/Reino Unido

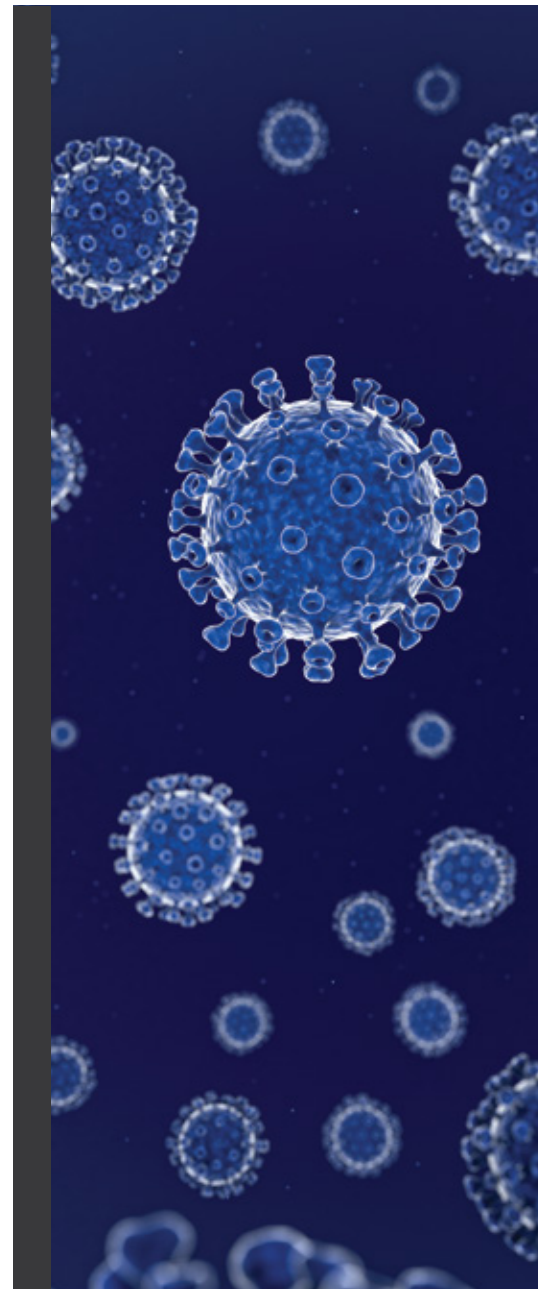
BIONTECH/PFIZER

Nome da vacina: BNT162

A alemã BioNTech desenvolve uma vacina baseada no mRNA (ou RNA mensageiro) do vírus, em parceria com a americana Pfizer, que usará sua expertise em tratamento preventivo. Na prática, ambas expandiram um acordo existente para a criação de vacinas contra a gripe para abranger a covid-19. Paralelamente, a BioNTech co-desenvolve uma vacina com a chinesa Shanghai Fosun.

Estágio: Pesquisadores começaram a testar as inoculações em pacientes na Alemanha em abril e, este mês, vão usar quatro vacinas experimentais nos EUA. O objetivo é identificar a melhor candidata e prepará-la para uso emergencial em meados do segundo semestre.

Estratégia: RNA mensageiro (mRNA da uridina, mRNA modificado por nucleosídeo e mRNA de amplificação automática) e dois antígenos diferentes.



Capacidade de produção: Estima produzir centenas de milhões de doses em 2021.

Origem: Alemanha/EUA

INOVIO

Nome da vacina: Ino-4800

Quando a covid-19 surgiu, em dezembro, a companhia já trabalhava em uma versão de vacina para a síndrome respiratória do Oriente Médio (Mers), causada por outro coronavírus. A Inovio recebeu doação de US\$ 17,2 milhões da Coalizão de Inovações em Preparação para Epidemia (CEPI). Além disso, firmou acordo com a empresa alemã Richter-Helm para produção do novo produto e com a Beijing Advaccine Biotechnology, para a criação de outra vacina na China, também contra a covid-19.

Estágio: A companhia relatou dados promissores em estudos pré-clínicos (que não envolvem humanos), em testes realizados em camundongos e porquinhos da Índia. Houve geração de anticorpos neutralizadores considerados “robustos”. Realiza testes preliminares com 40 voluntários.

Estratégia: Vacina de DNA

Capacidade de produção: Em março, estimou que poderia atingir a capacidade de produção de 1 bilhão de doses ainda em 2020.

Origem: EUA

SINOVAC BIOTECH

Nome da vacina: Coronavac (ainda sem nome científico)

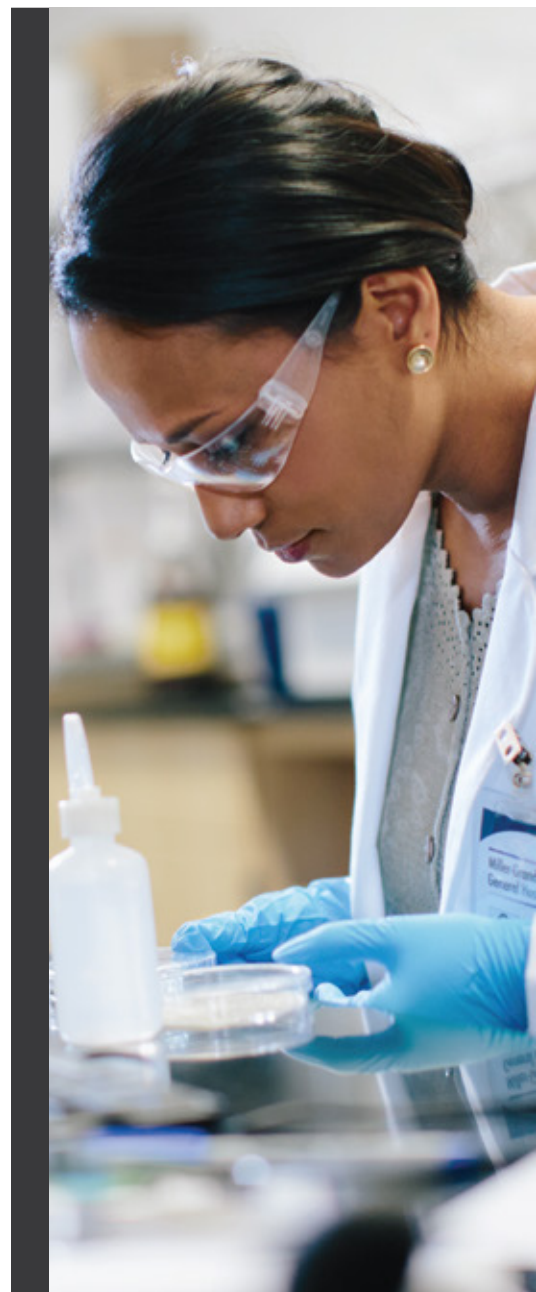
A empresa chinesa, que tem ações negociadas na NASDAQ, é uma das quatro do país autorizadas a realizar ensaios com humanos. Em maio, recebeu US\$ 15 milhões de um fundo privado para avançar nos testes. Foi a primeira no mundo a comercializar uma vacina contra o H1N1, a gripe suína, em 2009. Antes disso, desenvolveu uma versão contra a Sars. Embora a nova vacina – batizada de Coronavac – não tenha sido testada, a companhia produziu e empacotou milhares de doses.

Estágio: Em estudos com animais, a vacina foi considerada segura e forneceu proteção a macacos rhesus. Os resultados foram publicados na revista *Science*. Os testes em humanos começaram em 16 de abril com 144 voluntários, com idades entre 18 e 59 anos. Espera-se determinar a segurança do produto até o fim de junho.

Estratégia: Vírus inativado

Capacidade de produção: A empresa constrói uma fábrica em Pequim com capacidade para produzir 100 milhões de doses. A conclusão está prevista para o fim deste ano.

Origem: China



NOVAVAX

Nome da vacina: NVX CoV2373

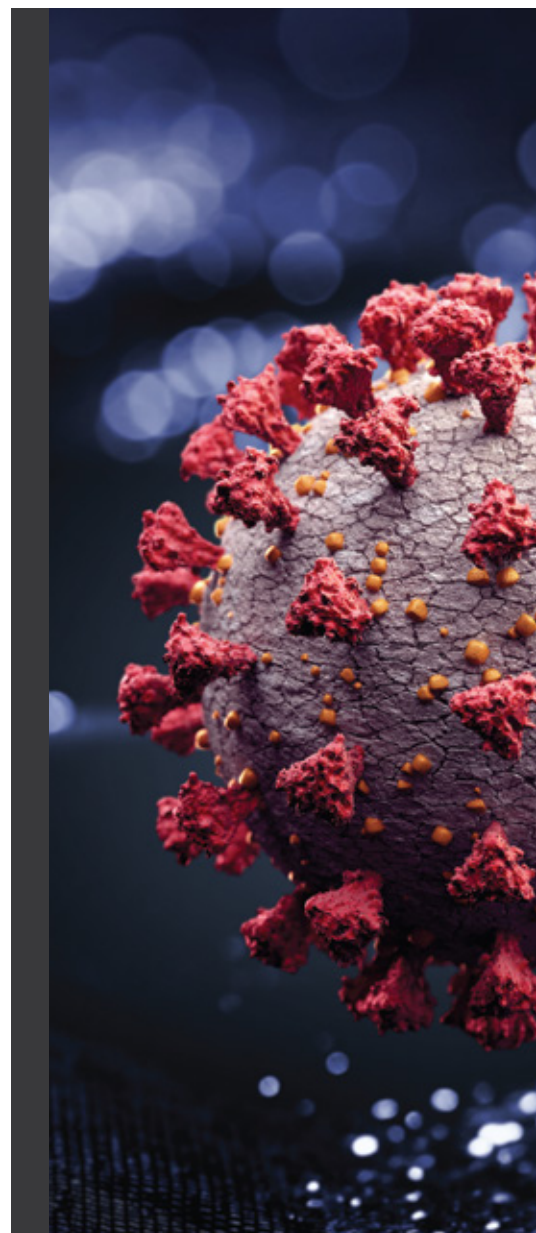
A empresa de biotecnologia americana recebeu US\$ 388 milhões do CEPI para desenvolver sua vacina. Ela usou parte do dinheiro, US\$ 167 milhões, para adquirir a Praha Vacinas, fábrica de produtos biológicos e ativos associados em Bohumil, na República Checa. É ali que pretende produzir e envasar 1 bilhão de doses da vacina a partir de 2021.

Estágio: Iniciou Fase I com humanos na Austrália, reunindo 130 voluntários de 18 a 59 anos.**Estratégia:** Vacina recombinante de nanopartículas de glicoproteína.**Capacidade de produção:** Começou a produzir 100 milhões de doses da vacina mesmo sem saber os resultados dos testes clínicos. O objetivo é ter o produto envasado e pronto para distribuição este ano. Para 2021, vai usar a planta da Praha Vacinas para produzir 1 bilhão de doses.**Origem:** EUA

INSTITUTO WUHAN DE PRODUTOS BIOLÓGICOS – SINOPHARM

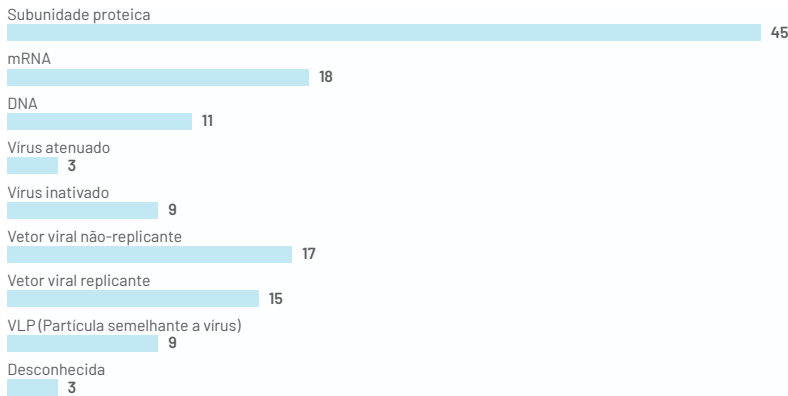
Nome da vacina: ChiCTR200003180

O instituto de Wuhan, cidade onde surgiu o novo coronavírus, desenvolve uma vacina sob supervisão da estatal Sinopharm – que também produz, paralelamente, uma vacina com o Instituto Pequim de Produtos Biológicos. Em 2018, o instituto de Wuhan foi acusado de aplicar vacinas sem eficácia para doenças como difteria e tétano em milhões de bebês. O governo chinês aplicou multa de US\$ 1,3 bilhão, puniu nove executivos e demitiu dezenas de funcionários da entidade. Ela ainda foi condenada por subornar chefes de centros locais de controle de doenças. Com a vacina, espera recuperar parte do prestígio perdido.

Estágio: Iniciou Fase II de testes clínicos com 2 mil voluntários**Estratégia:** Vírus inativado**Capacidade de produção:** A parceria quer disponibilizar 200 milhões de doses por ano.**Origem:** China

Candidatas a vacinas por plataforma*

No mundo existem 130 versões de vacina contra a covid-19 em desenvolvimento



*Compilado pela OMS até 30 de maio

Como funcionam os principais tipos de vacinas

As versões mais inovadoras usam tecnologias baseadas no RNA mensageiro, considerada a mais rápida e promissora, e no DNA. Ambas, contudo, são experimentais. Elas não têm produtos no mercado

PATÓGENO INTEIRO



Vivo atenuado
Ativa o sistema imune por meio de uma forma enfraquecida (ou atenuada)



Inativado
Usa a versão morta do vírus que provoca a covid-19

SUBUNIDADE PROTEICA



Toxoide
Usa uma toxina que cria imunidade a partes do vírus que causam uma doença

ÁCIDO NUCLEICO



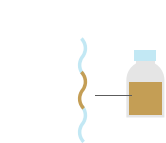
Recombinante
Usa o DNA do patógeno-alvo e o insere em um vírus diferente, que se tornou não-infeccioso



DNA
DNA sintético instrui as células a produzir proteínas que se assemelham a um patógeno. O corpo reage produzindo anticorpos

Vacina mRNA (RNA mensageiro)

Age introduzindo uma sequência de RNA mensageiro (a molécula que diz às células o que construir), que é codificada para um antígeno específico da doença. Uma vez produzido dentro do corpo, o antígeno é reconhecido pelo sistema imunológico



Vacina
O mRNA está envolvido em uma nanopartícula lipídica. Após a injeção, entra nas células do corpo



Administração
O mRNA instrui as células a começar a produzir uma proteína que pode ser encontrada no vírus

Anticorpo separado



Inativação do vírus
Essas proteínas se assemelham ao vírus. Eles induzem o sistema imunológico do corpo a produzir anticorpos contra o vírus

UM NOVO TIPO DE COMPETIÇÃO

A disputa para entregar uma vacina ao mundo pode ter mais de uma campeã

Em uma situação limite, soluções extremas são bem-vindas. Isso quer dizer que a busca por uma vacina contra o novo coronavírus, algo que poderia mudar de forma radical o rumo do combate à doença, não segue os moldes estabelecidos pelas pesquisas convencionais nesse campo. Ela quebra paradigmas. O maior deles é o abandono, ainda que estratégico e provisório, da busca por uma solução definitiva.

Foi isso o que disse ninguém menos do que Anthony Fauci, o assessor técnico do governo americano para questões da pandemia, em artigo assinado com outros três pesquisadores na revista *Science*. No texto, Fauci, que auxilia presidentes americanos desde Ronald Reagan, com o HIV, anotou sobre a covid-19: "Nenhuma vacina ou plataforma de vacina sozinha provavelmente atenderá à necessidade global e, portanto, uma abordagem estratégica para o esforço multifacetado é absolutamente crítica."

Um exemplo prático dessa tese está sendo dado pelo experimento em desenvolvimento em Oxford, na parceria com a AstraZeneca. Até aqui, a versão testada pela universidade britânica neutralizou os efeitos do vírus nos pulmões de um grupo de macacos rhesus. Esse é um feito notório, pois é essa contaminação que em geral leva à morte pessoas em todo o mundo. Ainda assim, e apesar desse impacto positivo, o novo coronavírus seguiu infectando o nariz dos animais.

A bióloga Natalia Pasternak, da USP, frisa que, em termos científicos, a vacina não poderia ser considerada esterilizante – se aprovada, quem a tomasse continuaria transmitindo a doença, embora seus efeitos deixassem de ser letais nas pessoas imunizadas. "Em outras épocas, essa versão seria descartada", diz Natalia. "Mas, se ela consegue transformar a covid-19 em um resfriadinho, passa a ser considerada válida."

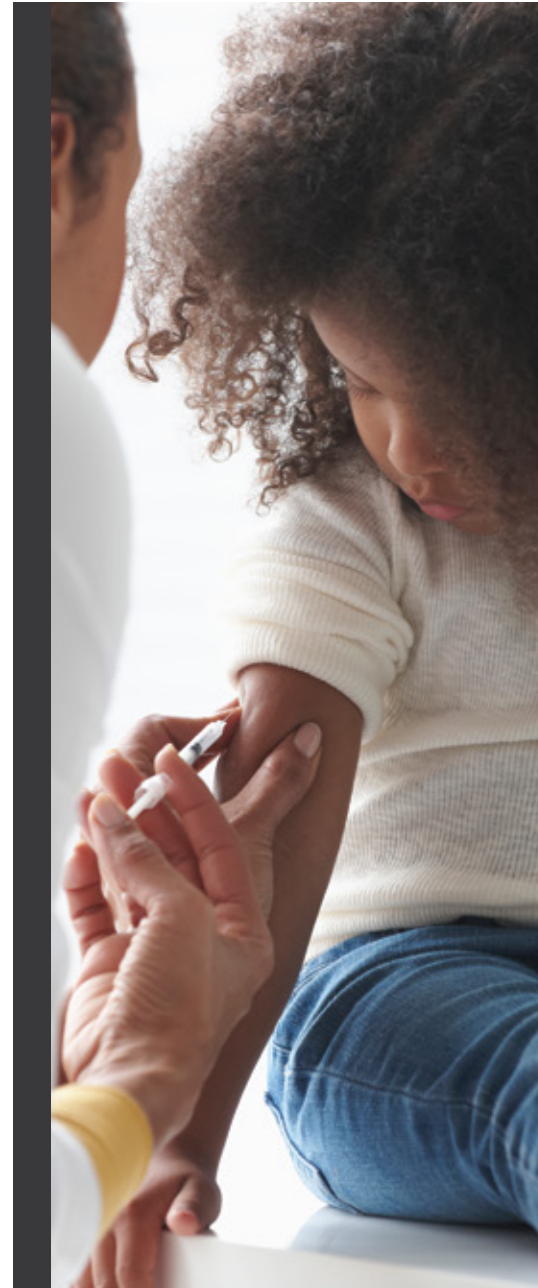
Na prática, em termos de disputa comercial, quem cruzar na frente a linha de chegada pode não vencer a corrida, ainda que recolha um prêmio significativo na jornada. Isso porque alguém com uma resposta imune mais eficaz pode aparecer depois e levar o troféu para casa. Por isso, os especialistas advertem que a busca por uma vacina contra a covid-19 pode ter mais de um representante no topo do pódio.

QUANTIAS MACIÇAS

Pelo menos US\$ 20 bilhões estão sendo investidos somente nas principais pesquisas sobre a vacina contra a covid-19

Pelo menos US\$ 20 bilhões estão sendo investidos no desenvolvimento das principais vacinas contra a covid-19. Uma das iniciativas mais ambiciosas de financiamento foi lançada pelo governo americano, em 15 de maio. A operação foi batizada de "Warp Speed", termo criado na série de ficção científica *Guerra nas Estrelas*, para definir uma forma de propulsão mais rápida do que a da luz.

O orçamento do programa, aprovado pelo Congresso americano, soma US\$ 10 bilhões. Desse total, US\$ 2,2 bilhões vão bancar os 14 estudos mais promissores, capazes de levar à produção de uma vacina este ano. Metade do valor foi destinado à farmacêutica britânica AstraZeneca, que desenvolve um projeto em parceria com a Universidade de Oxford. A soma inclui a aquisição prévia de 300 milhões de doses do produto. A americana Moderna também foi beneficiada. Recebeu US\$ 483 milhões. A gigante Johnson & Johnson, com sede nos EUA, ficou com US\$ 500 milhões e a francesa Sanofi, com US\$ 30 milhões.



Outros US\$ 8 bilhões foram arrecadados em uma teleconferência no início de maio, reunindo representantes de vários países, organizada pela Comissão Europeia e pela Fundação Bill e Melinda Gates – os Estados Unidos e a China ficaram de fora do evento. A CEPI, a entidade sem fins lucrativos sediada na Noruega, anunciou a liberação de mais US\$ 1,4 bilhão para várias empresas – entre elas a Inovio, a Moderna e a Novavax – e institutos, como as Universidades de Queensland, na Austrália, Oxford e Hong Kong, além de um consórcio liderado pelo Instituto Pasteur, a Themis Bioscience e a Universidade de Pittsburgh (EUA). A União Europeia destinou US\$ 1,53 bilhão para projetos com essa finalidade, além de aportes realizados por cada país do bloco.

É muito dinheiro, mas representa uma pequena fração do fosso aberto pela covid-19 na atividade econômica global. Para se ter uma ideia do tamanho do rombo provocado pela pandemia, basta indicar que o Standard & Poor's 500, o índice composto pelos 500 maiores ativos cotados nas Bolsas de Nova York e NASDAQ, registrou uma perda de US\$ 4,9 trilhões em valor de ações entre 1º de janeiro e o final de maio.

DEZ ANOS EM MESES

Nas próximas semanas, uma nova fase de testes das principais candidatas a vacinas deve mobilizar 100 mil voluntários nos EUA

Os testes maciços com milhares de voluntários representam o próximo desafio do desenvolvimento de uma vacina contra a covid-19. Na prática, eles vão impor uma prova de fogo às pesquisas existentes no planeta. Somente nos Estados Unidos, espera-se que esse esforço envolva cerca de 100 mil pessoas. Tudo na tentativa de interromper a pandemia que, até o início de junho, havia infectado mais de 6,4 milhões de pessoas, matando 385 mil em 200 países em todos os continentes.

Entre americanos, o maior programa de testes dos sistemas de imunização faz parte de uma parceria público-privada batizada de “Acelerando as Intervenções Terapêuticas e Vacinas Covid-19” (ACTIV, na sigla em inglês). Ela foi lançada em abril pelos Institutos Nacionais de Saúde (NIH, em inglês), um órgão do governo dos EUA. O projeto quer, explicitamente, reduzir o tempo de desenvolvimento de uma vacina de uma década e testá-la em questão de meses.

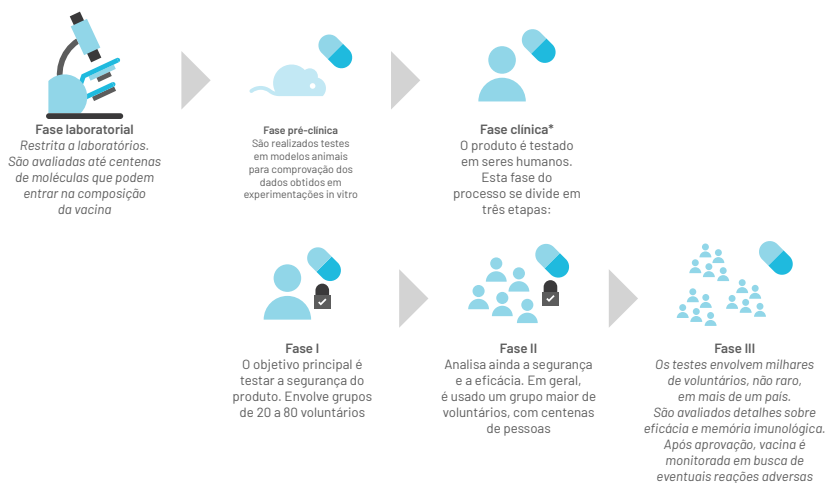
O ACTIV prevê que as principais empresas do setor compartilhem dados e emprestem suas redes de ensaios clínicos a concorrentes. Isso caso seu projeto fracasse. Cada candidata a vacina será avaliada em grupos de 20 mil a 30 mil pessoas. A ideia é que os primeiros testes sejam feitos em profissionais de saúde, mais expostos à contaminação. Isso também pode ajudar a acelerar etapas do processo.



Em julho, a vacina da Moderna, desenvolvida em parceria com o NIH, vai entrar na lista de testes massivos. Isso já acontece com a versão criada pela Universidade de Oxford, que avalia o impacto da imunização em 10.620 adultos e crianças. Entre eles, 2 mil voluntários no Brasil. A instituição estima que o produto será aprovado pelos órgãos reguladores até setembro. Nos EUA, de acordo com Francis Collins, diretor do NIH, e responsável pelo Projeto Genoma Humano, no fim dos anos 1990, os trabalhos da Moderna e de Oxford poderão ser analisados lado a lado, simultaneamente. Depois disso, seriam avaliadas as experiências da Johnson & Johnson, Sanofi e Merck.

Em condições normais, uma vacina é desenvolvida em três grandes sequências. Elas começam no laboratório, passam para um período pré-clínico, em que são utilizados modelos animais, como ratos e macacos, e, por fim, alcançam os ensaios clínicos com humanos. Estes são realizados em três fases. Na chamada FI, é utilizada uma amostra pequena de voluntários (entre 20 e 100 pessoas). Na FII, esse número sobe para cerca de 500. Na FIII, alcança milhares. “Nesse instante o objetivo é saber, por exemplo, o quão eficiente é a vacina e quais efeitos adversos ela pode provocar”, diz Renato Astray, pesquisador do Instituto Butantan, em São Paulo. “Muitas vezes o teste acontece em mais de um lugar, até para descobrir se variações étnicas podem interferir nos resultados. É a hora da verdade do projeto.” Pois, em um prazo recorde, é nessa etapa que o mundo já entrou neste mês.

As etapas para o desenvolvimento de uma vacina



* Nesta etapa, estão dez candidatas a vacinas contra a covid-19

ATALHOS PARA CHEGAR À VACINA

Como a quebra de protocolos e a tecnologia criada pelas empresas estão ajudando a turbinar as pesquisas

O rígido protocolo seguido até a aprovação de uma vacina, em fases que podem se prolongar por anos, foi adaptado à urgência do momento. Com anuência de órgãos reguladores, como o do FDA americano, a empresa de biotecnologia Moderna, por exemplo, pulou a etapa de testes em animais diretamente para a primeira fase de ensaios com humanos. Tal salto não seria tolerado por nenhum comitê de ética do mundo em tempos normais. Os tempos atuais, contudo, nada têm de normais. Para se ter uma ideia da façanha que se pretende empreender, basta observar que a vacina mais rápida a ser aprovada no mundo, contra a caxumba, consumiu quatro anos.



Outros grupos de pesquisas ganharam tempo de forma diferente. A farmacêutica francesa Sanofi reaproveitou na covid-19 uma pesquisa sobre a síndrome respiratória aguda grave (Sars), que matou cerca de 800 pessoas entre 2002 e 2003. Ela é provocada por um outro tipo de coronavírus. A Universidade de Oxford fez o mesmo, com base em um estudo prévio sobre a síndrome respiratória do Oriente Médio (Mers), que provocou a morte de 900 pessoas desde 2014 e também tem origem em um tipo de coronavírus. "Como essas companhias já tinham essa experiência sabiam o que testar e até que em que doses", afirma Renato Astray, do Instituto Butantan.

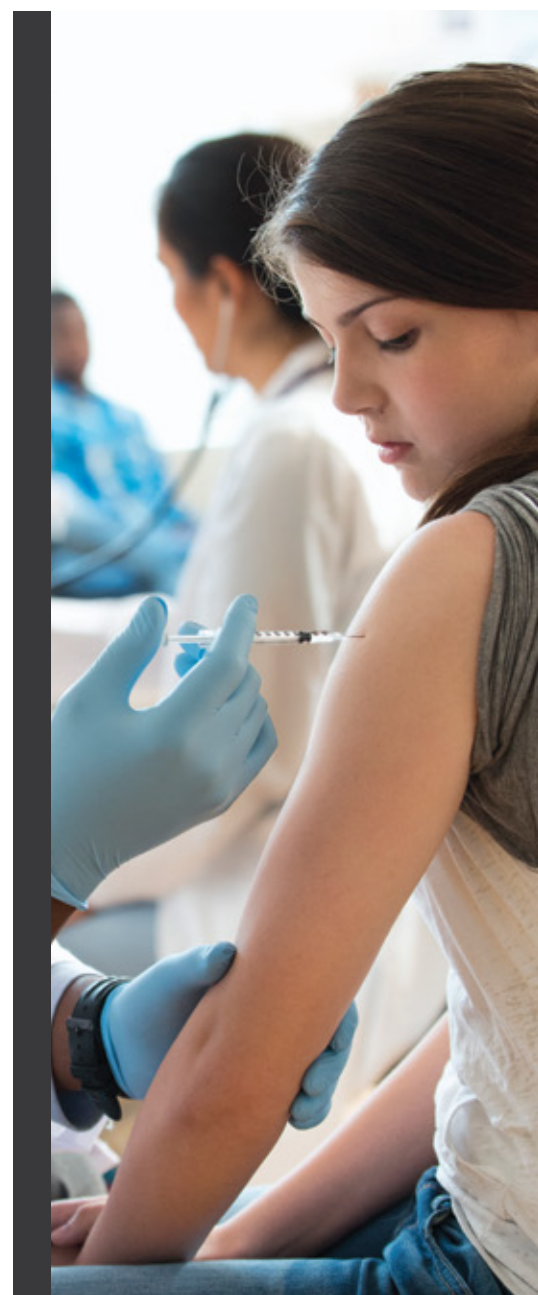
Além disso, os pesquisadores estão sobrepondo testes em animais e humanos. Nesse caso, além da pressa, a falta de um modelo animal adequado para a pesquisa explica a quebra de protocolo – camundongos transgênicos e macacos rhesus, usados como cobaias, até conseguem se infectar com vírus e desenvolver a doença, mas não morrem, o que complica a descoberta de uma vacina imunizante para a Covid-19.

Diante do avanço avassalador da pandemia, muitos cientistas acreditam que os benefícios de alterar protocolos justificam os riscos, ainda que esse tipo de problema possa aumentar à medida que os testes sejam aplicados a grandes contingentes de voluntários. "Épocas como essas, que obrigam a um afrouxamento de regras, alavancam a ciência", diz Natalia Pasternak, da USP. Como exemplo, ela cita o desenvolvimento da penicilina, durante a Segunda Guerra. "Ela foi testada em pouquíssimos camundongos e já começaram a usá-la em soldados no front", nota a pesquisadora. "Isso foi importante para evitar muitas mortes por infecções."

A tecnologia também ajuda na aceleração. A Moderna e a chinesa CanSino servem de exemplo. A primeira iniciou testes em humanos em 16 de março e a segunda, no dia seguinte, 17. Ou seja, apenas dois meses e meio depois que o primeiro caso foi reportado à OMS, em 31 de dezembro. No caso da Sars, esse prazo foi de 20 meses.

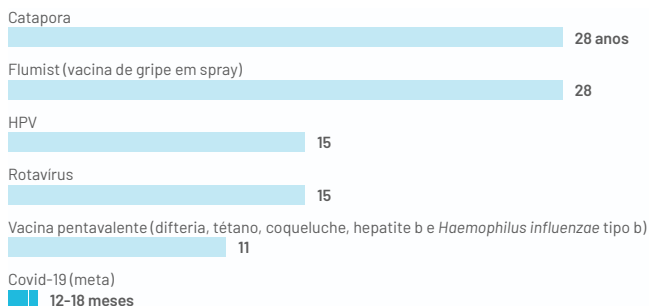
A Moderna nem sequer precisou do vírus real para criar seu protótipo. Fez isso com base em uma sequência genética de parte do coronavírus, enquanto ele ainda se propagava em Wuhan, na China. A partir daí, em 42 dias, enviou as primeiras amostras de testes para os Institutos Nacionais de Saúde (NIH, na sigla em inglês). Como a companhia havia feito pelo menos nove vacinas experimentais dessa natureza, apenas adaptou o processo de fabricação à nova ameaça.

Em março, J. Joseph Kim, executivo-chefe da Inovio, disse que a companhia com sede em San Diego, na Califórnia, projetou sua vacina de DNA, batizada de INO-4800, em somente três horas. Fez isso depois da publicação da sequência genética do novo vírus que causa a covid-19. Esses são prazos impensáveis poucos anos atrás.



Vários anos em um

A vacina mais rápida a ser criada, para caxumba, levou 4 anos até ser aprovada. Hoje, o desafio é encurtar ainda mais esse prazo



Fonte: Plotkin's Vaccines

O QUE PODE DAR ERRADO

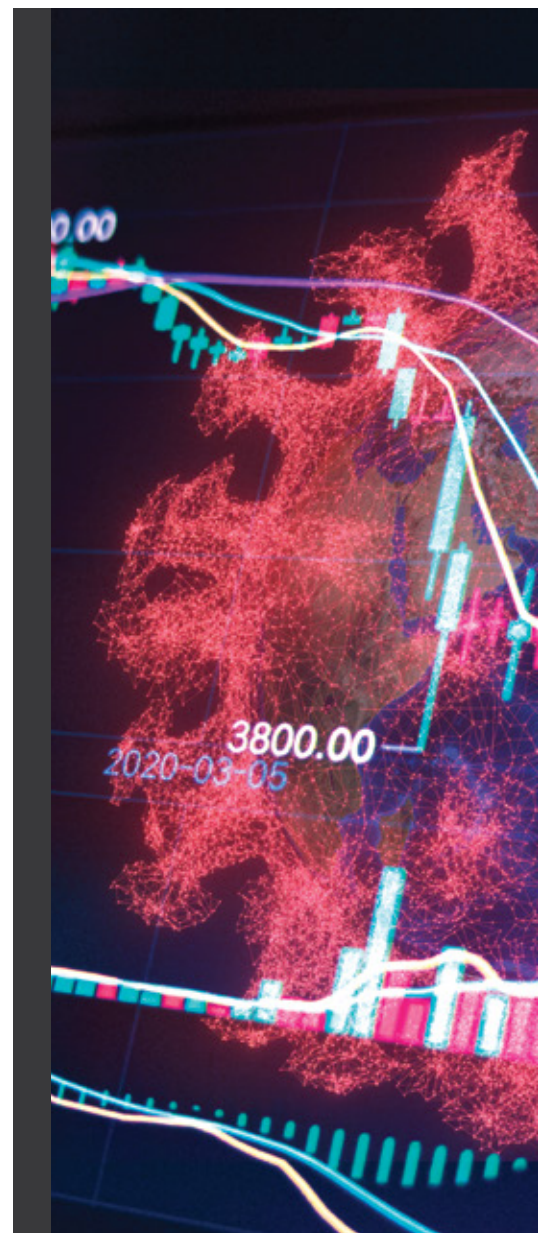
A expectativa é grande, mas não são insignificantes os desafios embutidos na criação de uma vacina ainda em 2020

A ansiedade para vencer a covid-19 tem ofuscado boa parte dos desafios que o mundo enfrentará para criar uma estratégia de imunização eficaz ainda em 2020. "O desenvolvimento de uma vacina pode demorar dez anos", disse, em maio, o médico Rick Bright a parlamentares americanos. Bright participou dos esforços do governo dos EUA contra a pandemia até ser demitido pelo presidente Donald Trump, no mês passado. Para ele, assim como para um grupo de críticos, o prazo de 12 a 18 meses é muito otimista. "Pode acontecer, se tudo correr perfeitamente", disse, advertindo a seguir: "Mas nunca vimos tudo correr perfeitamente."

De fato, um sucesso tão veloz depende de uma conjunção favorabilíssima de fatores. E, vista pelo retrovisor, a perspectiva não é animadora. Historicamente, apenas 16% das vacinas que iniciaram testes com humanos foram aprovadas. Algumas delas tiveram consequências desastrosas. "As primeiras usadas contra o rotavírus em crianças e bebês aumentavam o quadro de infecção intestinal", observa a infectologista Raquel Stucchi, professora da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp. "Elas foram tiradas do mercado em 1999."

Dúvidas pairam sobre o grau de imunogenicidade de uma eventual versão contra a covid-19. "Pode ser que ela precise de duas, talvez até três doses para ser eficiente", diz Luciana Cezar de Cerqueira Leite, pesquisadora do Instituto Butantan, em São Paulo. "E nenhuma vacina até hoje foi produzida na escala necessária para conter a covid. Estamos cogitando em bilhões de doses." Nesse aspecto, acrescentam os técnicos, há limites em relação a suprimentos que possam garantir a fabricação do produto, além de gargalos de armazenamento e distribuição.

Paul Offit, epidemiologista do Hospital Infantil da Filadélfia, aponta ainda para o que considera uma contradição inusitada envolvendo as vacinas ultramodernas, com técnica baseada em DNA ou mRNA. "O problema é que nenhuma das abordagens de mRNA e DNA já foi usada antes para fazer uma vacina", diz o especialista. "Portanto, provavelmente haverá uma curva de aprendizado." Ou seja, isso requer tempo.



Há ainda dificuldades intrínsecas ao avanço dos experimentos. Em meados de maio, causou polêmica, por exemplo, a divulgação de dados da Moderna, uma das principais concorrentes da atual disputa, com sua inovadora vacina baseada em mRNA (RNA mensageiro). Na ocasião, a empresa anunciou resultados de testes de um grupo de oito voluntários. “Na verdade, o que vimos foi um relato não científico”, diz o médico Jorge Kalil, diretor do Laboratório de Imunologia do Incor e coordenador de um dos principais projetos brasileiros de vacina contra a covid-19. “A proposta da companhia é animadora, mas precisamos de muito mais do que vimos para avaliar os resultados concretos do projeto.”

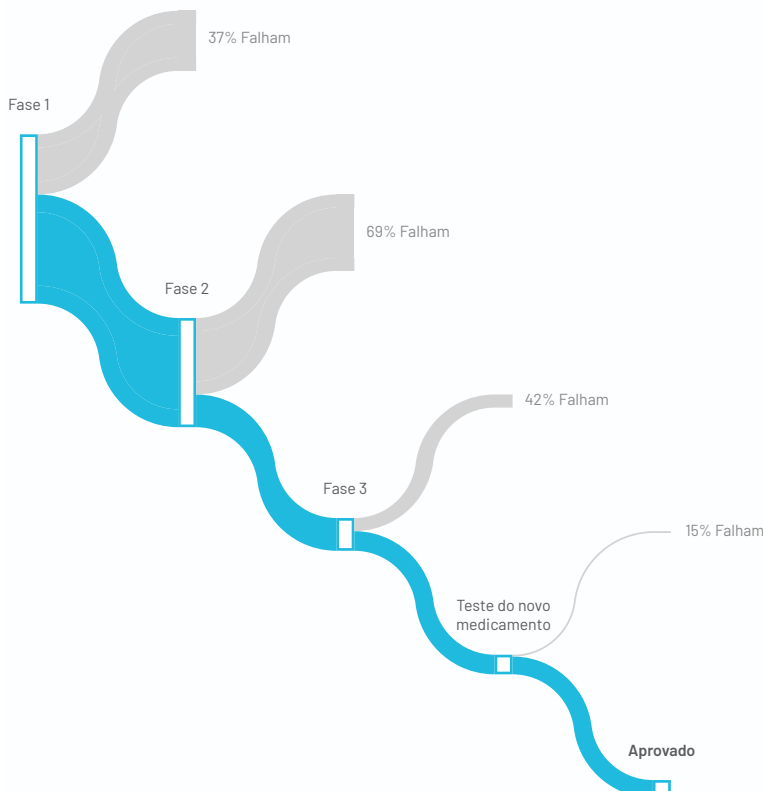
As dificuldades alcançam até a locação dos próximos testes, que envolvem milhares de voluntários. Eles precisam ser realizados em áreas onde o vírus esteja ativo, o que já não é o caso de alguns países europeus e asiáticos, como a China. Isso porque nas próximas fases dos ensaios alguns grupos de pessoas receberão doses de vacinas e outros, de placebos. Para demonstrar a eficácia do experimento, os primeiros não podem contrair a doença, mas uma parte da segunda turma tem de ser contaminada. “Por isso, os testes vão migrar para regiões onde a infecção está mais presente, como o Brasil”, diz Natalia Pasternak, da USP.

Há, porém, um sem-número de outras questões a serem resolvidas. Uma delas é descobrir eventuais efeitos colaterais que ela provoca. Por fim, existe ainda a questão do custo. “Uma vacina que pudesse ser dada por spray nasal seria melhor e mais barata do que uma injetável, que exige seringa”, diz a bióloga da USP. “O transporte que não precisasse de refrigeração facilitaria levá-la a lugares remotos. Isso quer dizer que não se trata apenas de saber se a vacina funciona ou não.”

A longa e difícil jornada

Hoje, no mundo, menos de 10% dos medicamentos são aprovados

Possibilidade de sucesso de um medicamento
 Por fase de desenvolvimento



Fonte: Organização de Inovação em Biotecnologia



O DUPLO TERREMOTO NO MERCADO DE AÇÕES

Enquanto as bolsas derreteram em quedas históricas num primeiro momento, as ações das farmacêuticas decolaram

A pandemia do novo coronavírus provocou um terremoto no mercado financeiro global. Da mesma forma que, num primeiro momento, as bolsas desabaram com os efeitos da crise, as ações das indústrias farmacêuticas e de empresas de biotecnologia envolvidas na produção de vacinas para a covid-19 atingiram valorização recorde. E notícias sobre eventuais vacinas têm sido e devem continuar sendo grandes catalisadores para mercados globais.

A consultoria americana BMO calcula que uma vacinação anual até 2025 deverá render, apenas nos EUA, entre US\$ 3 bilhões e US\$ 13 bilhões por ano à detentora da patente. Além disso, uma vacina que solucione a pandemia removeria riscos de novas ondas e impactos na atividade, o que faria com que expectativas de recuperação econômica fossem revisadas para cima, assim como lucros de boa parte das empresas.

Como as empresas à frente do desenvolvimento de uma vacina – como a Moderna, a Johnson & Johnson, a Sanofi e a AstraZeneca – estão recebendo investimentos pesados de governos e entidades de toda a sorte, o preço de suas ações dispara a cada novidade anunciada. Foi o que ocorreu com a Moderna. Em 18 de maio, com o anúncio do primeiro teste clínico bem-sucedido, ainda que com somente oito voluntários, os papéis da empresa tiveram alta de 30%, levando o valor de mercado da empresa a US\$ 28 bilhões – antes da pandemia, era de US\$ 6,5 bilhões. A Moderna existe há cinco anos e jamais teve uma vacina aprovada.

Logo depois da valorização, executivos da biotech venderam ações da empresa, trazendo questionamentos de investidores. A Inovio, outra biotech americana que desenvolve uma vacina experimental de DNA, teve valorização de 315% este ano, embora ainda esteja longe da vacina. Investidores, no entanto, ainda mantêm cautela em relação à companhia. Ela existe há 40 anos e até hoje não lançou um único produto comercial.

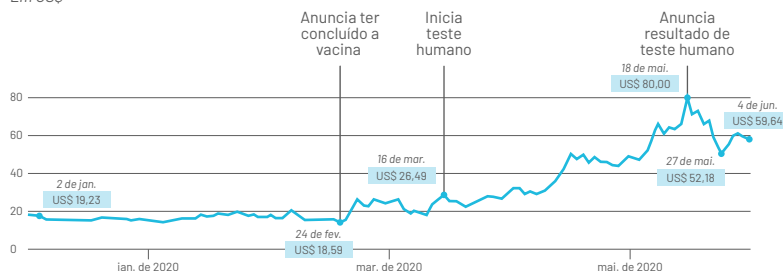
Companhias que desenvolvem drogas antivirais usadas no tratamento da covid-19 também estão surfando na onda pandêmica. A Gilead, que produz o remdesivir – medicamento administrado por via intravenosa, que reduz o tempo de recuperação de pacientes hospitalizados – teve suas ações valorizadas em 19% desde janeiro. “O tratamento com drogas antivirais provavelmente não substituirá a vacina, mas enquanto ela não chega, o remdesivir tem sido indicado para tratar os doentes hospitalizados”, diz Bruce Y. Lee, professor de Saúde Pública da Universidade da Cidade de Nova York (CUNY). É isso o que o torna tão promissor – e lucrativo.

Investidores, contudo, já questionam se o valor dessas empresas não teria atingido o teto. Especialistas da indústria farmacêutica, em contrapartida, alegam que as vacinas e tratamentos, se forem bem-sucedidos, poderão ser usados para outras doenças, aumentando o valor de mercado dessas empresas.



Variação do preço da ação da Moderna

Em US\$



A NOVA SAIA-JUSTA DAS FARMACÊUTICAS

Ainda que a pandemia possa atrair investimentos, empresas do setor terão de lidar com custos baixos e a eventual quebra de patentes

A pandemia do novo coronavírus abriu uma janela de oportunidades há muito esperada pela indústria farmacêutica. Nas últimas duas décadas, o setor – que tem uma receita anual de US\$ 1,2 trilhão – teve a imagem arranhada, por conta de sua política de preços de medicamentos, além da disputa com governos acerca de patentes.

Na linha de frente para produzir a vacina para pôr fim à pandemia, a indústria transformou-se em uma espécie de salva-vidas da economia global. Analistas advertem, entretanto, que é um erro imaginar que o setor vê a pandemia como um bilhete premiado de lucros futuros. As doenças infecciosas, observam esses analistas, costumam atrair investimentos privados limitados, pois causam a maior parte de seus danos em países pobres. Hoje, as vacinas respondem por apenas 10% da receita da indústria farmacêutica.

Além do mais, existe forte pressão pública e potencialmente regulatória em relação a preços. Ela é exercida pela Organização Mundial de Saúde (OMS), líderes políticos e ex-dirigentes de vários países. Tais grupos divulgaram uma carta aberta em maio exigindo que qualquer vacina bem-sucedida fosse disponibilizada ao mundo sem patentes. As grandes farmacêuticas, cientes da situação, já disseram que oferecerão o produto a preços mais econômicos.

Há outro impasse no horizonte, porém. Os EUA pagam muito mais do que outros países pelos mesmos medicamentos, representando 70% dos lucros biofarmacêuticos nas economias desenvolvidas. Os americanos respondem ainda por 44% da pesquisa e desenvolvimento (P&D) na área médica e 60% das patentes de ciências da vida de alto valor. Mesmo antes da pandemia, as 30 maiores empresas americanas do setor já vinham aumentando em 6% seu orçamento de P&D. Assim que sair uma vacina, as outras nações sabem que a primeira onda de imunização tem um destino certo: a população americana. Algo que, à semelhança do que ocorreu com os respiradores fabricados na China, promete gerar mais polêmica.



A QUESTÃO GEOPOLÍTICA

Para Washington e Pequim, o anúncio da descoberta de uma vacina tem o impacto do pouso na Lua, meio século atrás

A luta contra o novo coronavírus embute uma complexa disputa geopolítica. Estados Unidos e China estão claramente interessados em ser o primeiro país a anunciar o desenvolvimento de uma vacina contra a covid-19 – algo que renderia ganhos políticos e estratégicos expressivos em termos globais. O presidente americano Donald Trump, que disputa a reeleição em novembro, busca esse troféu para compensar o desgaste causado pelas crises econômica e sanitária. O governo chinês, por outro lado, quer usar a vacina como uma forma de se consolidar como potência global e amenizar as críticas por ter demorado a reconhecer o potencial de contaminação do vírus, surgido em Wuhan.

Os dois países, que vêm trocando acusações desde o início da explosão da doença, temem ver o rival levar vantagem na disputa. “Estamos culpando a China pela pandemia, mas tivemos de depender das máscaras de proteção que eles enviaram para nossas equipes médicas quando o novo coronavírus chegou ao país”, disse Madeleine Albright, ex-secretária de Estado dos EUA. “Se os chineses inventarem primeira uma vacina, vamos dizer não?”

Além de colher louros pelo feito histórico, comparável ao do pouso na Lua, há 50 anos, o anúncio da vacina daria ao vencedor o direito de imunizar primeiro sua população e selecionar os países aliados que serão beneficiados a seguir. Por isso, Trump deixou claro que os US\$ 2,2 bilhões distribuídos a laboratórios dentro e fora dos EUA para bancar as pesquisas tinham como contrapartida o direito de os americanos receberem as primeiras doses. Trump já teria definido as cinco candidatas de maior potencial para desenvolver e distribuir a produção. São elas a Moderna, AstraZeneca-Oxford, Johnson & Johnson, Pfizer e Merck.

A exigência aumentou atritos com a Organização Mundial de Saúde (OMS), que buscava um acordo para que os países se unissem para produzir uma vacina e depois distribuí-la globalmente. A OMS e ONGs reivindicam ainda que a primeira empresa a patentear uma vacina aceite cobrar apenas o preço de custo pela primeira onda de imunização. Trump não só rejeitou as propostas como decidiu romper relações com a OMS.

“Encontrar uma vacina para a covid-19 já é um desafio tecnicamente difícil, e mesmo que um país – sejam os EUA ou a China – consiga chegar a ela, parece improvável que tenha condições de arcar sozinho com a tarefa de desenvolver, produzir e distribuir bilhões de doses em escala global”, afirma o americano Zuoyue Wang, professor de História da Universidade Politécnica da Califórnia. “Uma pandemia como essa exige uma cooperação global para combatê-la.” Pois é o que todos esperam.



AS PESQUISAS AVANÇAM NO BRASIL

Uma versão nacional da vacina deve iniciar testes com humanos em 2021

Uma versão da vacina contra a covid-19 está sendo desenvolvida no Brasil por pesquisadores do Laboratório de Imunologia do Instituto do Coração (Incor), da Faculdade de Medicina da USP. A equipe brasileira emprega uma estratégia peculiar para obter a imunização. Utiliza uma plataforma baseada em partículas semelhantes a vírus (VLP, na sigla em inglês para virus like particles).

Esse modelo, acreditam os pesquisadores brasileiros, pode desencadear uma resposta mais robusta e duradoura no combate à doença. “Embora existam várias candidatas a vacinas no mundo, apenas duas ou três devem funcionar bem”, diz o médico Jorge Kalil, coordenador do projeto. “E não sabemos se o vírus pode voltar a circular depois de alguns anos. Nosso objetivo é criar algo que possa ser eficiente no longo prazo.”

Kalil acredita que esse tipo de pesquisa é crucial para o país. “Ter uma vacina nacional nos libera de comprá-la do exterior. Ela permite ainda dar prioridade à população brasileira no processo de imunização”, afirma o médico. “Isso é uma questão de Estado.” A equipe do Incor, contudo, trabalha com verbas limitadas, ainda que conte com o apoio de entidades como a Fapesp. Hoje, o grupo analisa amostras de sangue de 200 doadores que contraíram a doença. A seguir, iniciará análises do experimento em ratos transgênicos. A expectativa é que os ensaios clínicos, envolvendo humanos, comecem em 2021.

Diversos centros de pesquisa nacionais desenvolvem outras variações do produto. Em São Paulo, o Instituto Butantan, por exemplo, usa na covid-19 a mesma tecnologia que empregou na produção da vacina contra a esquistossomose. “A nossa ideia é ter um plano B ou C à mão, caso as outras opções em desenvolvimento não se mostrem eficazes”, diz Luciana Cerqueira Leite, pesquisadora da entidade.

Na USP, foram abertas outras quatro frentes de trabalho. Elas exploram plataformas variadas como o DNA, o RNA mensageiro e uma “nanovacina”. “Na contramão de cortes feitos há um ano, as oportunidades de pesquisa no país estão aumentando com a covid-19”, diz Mayra Moura, diretora da Sociedade Brasileira de Imunizações (SbIm) e mestre em Tecnologia de Imunobiológicos pela Fiocruz. Para ela, esse impulso é fundamental ainda que nem todos os projetos prosperem. “Não existe uma vacina 100% eficaz, porque ela depende do organismo de cada indivíduo”, frisa a especialista. “Se chegar a 50% de efetividade é algo válido. A vacina da influenza, por exemplo, tem eficácia de 70% a 80%.” É por isso que todas as experiências são relevantes.

VEJA MAIS

Por Carlos Rydlewski e José Eduardo Barella

