

Artigo de Revisão de Literatura

## Esperança no controlo da pandemia: as vacinas contra a COVID-19

Hope in controlling the pandemic: the vaccines against COVID-19

Filipa Caetano<sup>1,2</sup>, Anabela Roque<sup>1,3</sup>, Maria Luísa Costa de Moura<sup>1,4\*</sup>, Leila Sales<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Escola Superior de Saúde da Cruz Vermelha Portuguesa, Área de Ensino de Enfermagem, Lisboa; <sup>2</sup> Unidade de Saúde Familiar (USF) do Arco – Agrupamento de Centros de Saúde (ACeS) Lisboa Central; <sup>3</sup> USF Fonte de Água - ACeS Cascais; <sup>4</sup> CUF Miraflores - Cluster Tejo - CUF, Lisboa.

[filipa.c.caetano@arslvt.min-saude.pt](mailto:filipa.c.caetano@arslvt.min-saude.pt), [anabela.roque@arslvt.min-saude.pt](mailto:anabela.roque@arslvt.min-saude.pt), [luisa.moura@cuf.pt](mailto:luisa.moura@cuf.pt), [lsales@esscvp.eu](mailto:lsales@esscvp.eu).

Uma vacina segura e eficaz é a esperança da Humanidade para vencer o vírus SARS-CoV-2 e de se voltar a uma vida normal, debelando a pandemia COVID-19. O vírus SARS-CoV-2 foi detetado pela primeira vez em Dezembro de 2019 em Wuhan, na China. Provocou milhões de mortes a nível mundial e fez aumentar a pressão nos serviços de saúde, constituindo um dos maiores desafios de sempre para os sistemas de saúde e para os seus profissionais. A vacinação permite salvar vidas, pelo que a comunidade científica, as autoridades de saúde a nível mundial e os governos dos diferentes países, têm trabalhado persistentemente, para o desenvolvimento de vacinas contra a COVID-19 e para que estas estejam disponíveis para toda a população. Com este artigo apresentaremos a informação mais recente acerca das principais vacinas desenvolvidas e em desenvolvimento para o vírus SARS-CoV-2, as fases de desenvolvimento, as suas características, modos de atuação e as estratégias de vacinação adotadas em alguns países, incluindo Portugal.

*A safe and effective vaccine is the hope of Humanity to overcome the SARS-CoV-2 virus and to return to our normal life, controlling the pandemic COVID-19. The SARS-CoV-2 virus was first detected in December 2019 in Wuhan, China. It has caused millions of deaths worldwide and increased pressure on health services, becoming one of the greatest challenges ever for health systems and the professionals. Vaccination saves lives, therefore, the scientific community, health authorities and the governments of different countries, have been working persistently to develop vaccines against COVID-19 and make them available to the entire population. In this article we will present the most recent information about the main vaccines developed and under development for the SARS-CoV-2 virus, the stages of development, their characteristics, modes of action and also the vaccination strategies adopted in some countries, including Portugal.*

**PALAVRAS-CHAVE:** *Infeções por coronavírus; COVID-19; vacinação; segurança.*

**KEY WORDS:** *Coronavirus infections; COVID-19; vaccination; safety.*

Submetido em 02.02.2021; Aceite em 07.04.2021; Publicado em 01.07.2021.

\* **Correspondência:** Maria Luísa Costa de Moura.

**Email:** [luisa.moura@cuf.pt](mailto:luisa.moura@cuf.pt)

## INTRODUÇÃO

O vírus SARS-CoV-2, responsável pela pandemia COVID 19, foi detetado pela primeira vez em Dezembro de 2019 em Wuhan, na China. Para os serviços e para os profissionais de saúde de todo o mundo esta pandemia constituiu e constitui um dos maiores desafios de sempre: tiveram de se adaptar a esta nova ameaça de saúde pública, de adotar novas práticas e de recorrer a todas as formas de tecnologia mais avançada para comunicar, tratar e salvar vidas. Para a ciência, com base na tecnologia e a uma velocidade que nunca havia sido possível, iniciou-se o desenvolvimento em poucos meses, a nível mundial, de mais de uma centena de vacinas contra o vírus SARS-CoV-2, que se encontram neste momento, em várias fases clínicas diferentes. Em Novembro de 2020, haviam já vários tipos de vacinas no final da fase III dos ensaios clínicos e todos os países tinham já definidas estratégias e planos nacionais para as campanhas de vacinação.

O ano de 2020 vai ficar na história da Humanidade, marcado pela pandemia COVID-19 e associado a todos os efeitos nocivos que a doença trouxe em termos de mortalidade e morbilidade, para além de todas as consequências psicológicas, sociológicas e todo o isolamento sentido pela população. No final de Dezembro de 2020 registaram-se mais de 75 milhões de casos de COVID-19 e mais de um milhão e meio de mortes em todo o mundo<sup>1</sup>. Em Portugal atingiu-se, no final do ano, um número acumulado de mortes superior a 5500, encontrando-se em 14º lugar, a meio de uma tabela que engloba 30 países Europeus<sup>2</sup>. Estamos perante uma doença altamente contagiosa, que se transmite entre pessoas por contacto próximo, quando infetadas pelo SARS-CoV-2 – por transmissão

direta, ou através do contacto com superfícies e objetos contaminados - transmissão indireta<sup>3</sup>. Desta forma, os contactos sociais próximos tornaram-se um dos principais comportamentos de risco. O afastamento físico, a restrição de contactos em conjunto com a utilização de máscara, a frequente higienização das mãos e a etiqueta respiratória, são medidas essenciais apontadas pelas autoridades de saúde para o controlo desta pandemia.

Já no final de 2020 surgiu uma nova esperança: o tão aguardado início da vacinação contra a COVID-19 aconteceu. A Inglaterra foi o primeiro país europeu a iniciar a vacinação, com a vacina do laboratório BioNtech/Pfizer (vacina COMIRNATY®), e a 27 de dezembro de 2020, o primeiro profissional de saúde foi vacinado em Portugal com a mesma vacina. Com a vacinação espera-se imunizar a população, reduzir a transmissibilidade do vírus SARS-CoV-2 e principalmente alcançar o controlo da pandemia. Contudo, perspetiva-se que a imunização aconteça em todo o mundo, em várias etapas, durante o ano de 2021 e em diante, de forma gradual, atendendo ao grande número de pessoas a vacinar, à disponibilização de vacinas pela indústria farmacêutica e ao facto de, na maioria das vacinas já aprovadas e em desenvolvimento, serem necessárias duas doses por pessoa para completar o esquema vacinal.

As vacinas têm sido um dos aliados mais eficazes no combate a doenças com elevado índice de transmissibilidade, e responsáveis em alguns casos pelo seu total desaparecimento, como foi o caso da varíola, já erradicada desde 1980. Neste sentido, o objetivo deste artigo é apresentar o que se sabe acerca das principais vacinas desenvolvidas e em desenvolvimento para o vírus SARS-CoV-2, tentando

descrever, sumariamente, as fases de desenvolvimento das mesmas, as suas características, modos de atuação e também as estratégias de vacinação adotadas em alguns países, incluindo em Portugal.

## O VÍRUS SARS-COV-2

O vírus SARS-CoV-2 foi identificado em Dezembro de 2019 tendo sido apontado como o causador de uma nova doença respiratória, denominada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como COVID-19, cujos sintomas mais frequentemente descritos incluem: febre, tosse seca, dificuldade respiratória, náuseas, vômitos, alterações no paladar (disgeusia) e olfato (anosmia), dor de garganta, cefaleias, diarreia e mialgias. A grande maioria dos infetados com COVID-19 apresenta doença ligeira, e podem mesmo apresentar-se assintomáticos ou sem necessidade de internamento hospitalar. Contudo, nas apresentações mais severas da doença, podem surgir insuficiência respiratória, choque séptico e falência multiorgânica. Habitualmente, o surgimento de sintomas acontece no 5º a 10º dia após o contágio e, neste período, pode também acontecer um agravamento da sintomatologia. Os doentes podem desenvolver uma pneumonia intersticial que evolui para uma síndrome de dificuldade respiratória aguda, com necessidade de internamento numa unidade de cuidados intensivos e de ventilação mecânica<sup>4</sup>. A gravidade da doença pode ir de doença ligeira até à morte em pessoas mais idosas ou que apresentem outras comorbilidades. As comorbilidades mais frequentemente identificadas em doentes internados com COVID-19 são: hipertensão arterial, diabetes, doença cardiovascular, doença pulmonar obstrutiva crónica, doença renal crónica, doença oncológica e doença hepática crónica<sup>5</sup>. A infeção por SARS-CoV-2 é pouco frequente na idade pediátrica e habitualmente mais ligeira abaixo dos 18 anos.

O SARS-CoV-2 pertence ao género Betacoronavírus, tem semelhanças genéticas com outros coronavírus anteriormente conhecidos e responsáveis por causar síndromes respiratórias agudas e severas, como o SARS-CoV 1 (2002) e o MERS-CoV (2012). O seu material genético foi descodificado a 11 de Janeiro de

2020 (6). Consiste num virião com um nucleocapsídeo e com um envelope externo composto por proteínas estruturais principais e acessórias. O seu material genético tem uma única cadeia de RNA com polaridade positiva, na qual proteínas importantes para sua transcrição e replicação são codificadas. O mecanismo de infeção começa com a ligação do virião a um recetor da enzima conversora da angiotensina 2 (ACE2) da célula hospedeira e pela sua entrada subsequente por endocitose. O genoma do RNA viral é libertado no citoplasma, onde as proteínas necessárias são transcritas e traduzidas para a produção de proteínas estruturais e para a replicação de seu material genético. Posteriormente, o RNA e os outros componentes proteicos replicados organizam-se em novas partículas virais, que são libertadas da célula infetada<sup>6</sup>. O SARS-CoV-2 é um vírus novo no homem, pelo que anticorpos (atcs) específicos para a sua glicoproteína SPIKE-S não são detetáveis na fase inicial da infeção, isto é, antes do estabelecimento de uma resposta imune adaptativa<sup>6</sup>. Grande parte dos estudos serológicos disponíveis até esta data referem-se às fases agudas da doença, apontando para o aparecimento de atcs IgM pelo dia 8 a 12, desaparecendo à 12ª semana, e dos atcs IgG pelo dia 14, persistindo mais tempo. O grau e o tempo de proteção fornecidos por essa resposta são ainda desconhecidos até esta data<sup>7</sup>.

A imunidade inata antivírica tem por base diversos componentes humorais, como os dos sistemas do complemento e da coagulação-fibrinólise, proteínas solúveis que reconhecem determinados glicanos na superfície das células (p.ex. a *Mannose Binding Lectin* que reconhece resíduos de manose), interferões (IFN) e citocinas com ação quimiotática (quimiocinas) e os chamados atcs naturais (IgM, mas também IgA e IgG). Inclui também diversos componentes celulares, entre os quais as células Natural Killer (NK9, linfócitos inatos (ILCs) e células T gama delta, que geralmente limitam a propagação da infeção vírica por ação citotóxica sobre as células alvo, produção de citocinas e promoção da resposta adaptativa (de linfócitos T e B)<sup>7</sup>.

Com base nesta multiplicidade de mecanismos imunitários anti-víricos e com toda a partilha de informação em bases de dados pelos cientistas de todo

o mundo, associados ao conhecimento adquirido sobre o SARS-CoV 2, emergiram, em tempo recorde, centenas de projetos de criação de novas vacinas contra o vírus. Embora o desenvolvimento de uma vacina viral leve em média cinco a dez anos, atualmente, vários atores de várias nações coordenaram-se para que uma vacina contra o SARS-CoV-2 estivesse pronta no menor tempo possível, mesmo antes de um ano<sup>7</sup>.

## **EPIDEMIOLOGIA E VACINAÇÃO**

Em abril de 2020, o impacto da COVID-19 sobre a população a nível global estava a mostrar-se evidente e a Europa Ocidental tornou-se o epicentro da pandemia. A partir desta altura foram implementadas medidas para reduzir a transmissão do SARS-CoV-2, aconselhando-se a toda a população regras de higiene e etiqueta respiratória, assim como, o confinamento e distanciamento social<sup>5</sup>, tal como sucedeu em Portugal. Embora a gravidade e a suscetibilidade de contrair COVID-19 tenham tido um impacto positivo na forma como as pessoas encararam as regras de etiqueta respiratória<sup>5</sup>, com o surgimento desta doença, os sistemas de saúde passaram a ficar sob pressão devido ao acréscimo de utentes infetados e à transmissão do vírus não ter sido totalmente interrompida com o distanciamento social e com o reforço das práticas de higiene. As terapêuticas utilizadas até ao momento também não foram totalmente eficazes nos tratamentos às pessoas infetadas, especialmente nas populações mais vulneráveis. Desde cedo a comunidade científica começou a reunir esforços para conseguir reduzir os efeitos do SARS-CoV-2 na população e assim tornou-se evidente que, para o controlo da mesma, seria necessário o desenvolvimento de uma vacina<sup>5</sup>.

Os estudos que permitem o desenvolvimento de uma nova vacina, garantindo a sua segurança e a sua eficácia são realizados em cinco fases: pré-clínica (nesta fase usam-se sistemas de cultura em células ou em tecidos ou ainda testes em animais, geralmente ratos ou macacos, para avaliar a segurança e a imunogenicidade da vacina), fase I, fase II, fase III e fase

IV<sup>8</sup>. A fase I visa testar a segurança e potência das vacinas, sendo testada em voluntários saudáveis. Na fase II, ocorre a expansão desses dados de segurança num número um pouco maior de pessoas. E na fase III acontece o estudo de eficácia com um número grande de participantes. Nas fases I a III a vacina é testada em grupos de humanos, iniciando-se por um menor grupo de pessoas até uma população muito extensa - centenas de milhares de pessoas. Pretende-se assim verificar a segurança, realizar estudos de doses necessárias e via de administração, e finalmente estudos randomizados e de utilização de placebos contra a vacina, até que se comprove a sua eficácia e se monitorizem os efeitos adversos<sup>7</sup>. A fase III antecede a aprovação da vacina pelas entidades reguladoras da aprovação de medicamentos para comercialização. Por fim, a fase IV permite verificar como a vacina se comporta quando aplicada no mundo real, permite avaliar de forma mais concreta a sua eficácia e fazer a monitorização dos efeitos adversos que surjam.

Com a partilha do conhecimento científico, em bases de dados de acesso mundial, associada à fantástica evolução tecnológica a que assistimos nos últimos tempos, foi possível que fosse conhecido o material genético do vírus e realizada a sua sequenciação genética no início do ano de 2020 e que até ao dia 2 de Dezembro desse ano houvesse 163 vacinas em fase pré-clínica e 51 vacinas em avaliação clínica, 13 das quais na fase III<sup>9</sup>.

Várias abordagens estão a ser usadas para o desenvolvimento das vacinas candidatas a tratar a COVID-19:

- Vacinas de ácidos nucleicos (mRNA, DNA) que são as que utilizam um ou mais genes do coronavírus para provocar resposta imunológica<sup>9</sup>. As vacinas mRNA são uma promissora alternativa às vacinas convencionais devido à sua elevada potência, capacidade de rápido desenvolvimento e produção económica. No entanto, não era ainda conhecida a segurança e eficácia deste tipo de vacina em humanos. As vacinas de DNA têm grande potencial terapêutico devido à sua capacidade em aumentar a indução de células T e a produção de anticorpos, excelente biocompatibilidade de DNA plasmídico, fabricação

de baixo custo e uma longa vida útil, mas apresentam baixa imunogenicidade<sup>10</sup>. As vacinas baseadas em RNA e DNA são seguras e fáceis de desenvolver, por apenas ser necessário produzir material genético e não o vírus, mas o seu efeito ainda carece de mais estudos<sup>11</sup>. São exemplos as vacinas desenvolvidas pelos laboratórios BioNtech/Pfizer e Moderna/NIAID<sup>12</sup>.

- Vacinas vetoriais ou de vetores virais, são as vacinas construídas a partir de um vírus portador (habitualmente um adenovírus), sendo projetadas para transportar um gene relevante do vírus, geralmente, o gene S de SARS-CoV-2<sup>9</sup> e têm a capacidade de carregar e entregar material genético do vírus nas células alvo do hospedeiro, provocando uma resposta imunológica<sup>10,11</sup>. Há dois tipos de vetores virais: os que se podem replicar dentro da célula (vetor replicante) em que o vetor viral entra nas células e se replica permitindo a expressão do coronavírus, são seguras e provocam uma forte resposta imunológica. São exemplo as vacinas desenvolvidas por Beijing Wantai Biological Pharmacy/Xiamen University na fase II, por Israel Institute for Biological Research na fase I/II e por Merck Sharp & Dohme/IAVI na fase I<sup>12</sup>. E os que não se podem replicar (vetor não replicante) porque os genes chaves para a replicação foram desativados, contudo provavelmente serão necessárias injeções de reforço para induzir imunidade de longa duração<sup>8</sup>. É exemplo deste tipo de vacina a do laboratório Janssen Pharmaceutical Companies e a da University of Oxford/AstraZeneca<sup>12</sup>.
- Vacinas de vírus inteiro que utilizam uma versão atenuada ou inativada do coronavírus para provocar resposta imunológica<sup>9</sup>. Uma vantagem importante destas vacinas é a sua inerente imunogenicidade, no entanto, requerem extensos testes adicionais para confirmar a sua segurança<sup>2</sup>. Quando para o desenvolvimento deste tipo de vacinas são usados vírus atenuados (em que o vírus é convencionalmente enfraquecido ficando diminuído na sua capacidade de causar doença), ao serem inoculados, eles replicam-se no organismo mas não causam doença<sup>2</sup>. Por outro lado, quando se usam os vírus inativados (através de produtos químicos ou mecanismos físicos),

estes perdem a sua capacidade de se replicar, mantendo contudo a capacidade de gerar imunidade por manterem a sua estrutura externa intacta<sup>2</sup>. Três vacinas atenuadas que utilizam o SARS-CoV-2 enfraquecido como o antígeno estão em avaliação pré-clínica, exigindo mais investigação<sup>10</sup>. A Sinovac é uma vacina de SARS-CoV-2 inativado, que entrou em fase III de ensaios clínicos<sup>12</sup>. Os seus resultados do ensaio da fase II demonstram que duas doses de vacina foram bem toleradas e foram imunogénicas em adultos saudáveis<sup>10</sup>.

- Vacinas baseadas em proteínas, usam uma proteína do coronavírus ou um fragmento de proteína (subunidade de proteína) para provocar imunidade<sup>9</sup>. No entanto, como apenas alguns componentes virais estão incluídos, não mostram a total complexidade antigénica do vírus, a sua eficácia protetora pode ser limitada e, em alguns casos, podem causar uma desequilibrada resposta imunológica<sup>10</sup>. É exemplo a vacina do laboratório Novavax<sup>12</sup>. As vacinas que utilizam os VLPs (*virus-like particles*), constituem outro tipo de vacinas baseadas em proteínas semelhante aos compostos proteicos do capsídeo viral. Os VLPs estimulam altas respostas imunológicas devido à repetição das suas estruturas e são mais seguras do que outras porque não incorporam material genético do vírus. O desenvolvimento de VLPs semelhantes ao vírus autêntico, é um passo significativo para o desenvolvimento de uma vacina eficaz contra a infeção SARS-Cov-2<sup>10</sup>. É exemplo desta vacina a do laboratório Medicago Inc<sup>12</sup>.

A 2 de Dezembro de 2020 havia 13 vacinas candidatas COVID-19 na fase III<sup>12</sup> (Tabela 1). Na mesma data, havia ainda duas vacinas candidatas COVID-19 contratualizadas nos acordos prévios de aquisição pela Comunidade Europeia (CE), que ainda não se encontravam na fase III<sup>12</sup>. Em Fevereiro de 2021 foram conhecidas as 9 vacinas com autorização para introdução no mercado até março de 2021<sup>13</sup> (Tabela 3). Neste momento encontram-se em desenvolvimento clínico 85 vacinas e 184 na fase pré-clínica<sup>12</sup>.



## ESPECIFICIDADES DAS VACINAS PARA A COVID-19

Todas as entidades reguladoras de medicamentos são, habitualmente, muito mais cautelosas na aprovação de vacinas, do que de outros medicamentos e obrigam a que, na fase III dos ensaios clínicos, as mesmas sejam testadas numa população de vários milhares de pessoas, de forma a garantir a sua segurança<sup>14</sup>. Assim que existe essa garantia de segurança, esses ensaios clínicos continuam a realizar-se nos grupos mais vulneráveis, como as grávidas, as crianças, os idosos e os doentes oncológicos.

De acordo com o princípio do desenvolvimento sustentável das Nações Unidas, todos os países a nível mundial devem contribuir para que a vacina seja de acesso universal, simultâneo e equitativo. A OMS publicou inclusivamente um documento que salvaguarda como deve ser estabelecida prioridade, caso o fornecimento seja limitado<sup>15</sup>.

Na CE, as vacinas só podem ser utilizadas após aprovação pela Agência Europeia do Medicamento (EMA). Logo, durante a primeira vaga de infeção pelo SARS-CoV-2, a 17 de Junho de 2020, a Comissão Europeia publicou a estratégia da UE para as vacinas contra a COVID-19, revelando os seus Acordos Prévios de Aquisição com vários fabricantes de vacinas, envolvendo os vários países. Portugal criou a *task force* para preparação do seu plano de vacinação através do despacho nº11737/2020, de 26 de Novembro de 2020. Todos os Estados-Membros têm por isso acesso às vacinas em simultâneo, após serem aprovadas pela EMA que garante a sua qualidade, segurança e eficácia. Portugal articula nesse processo com a CE através do INFARMED- Autoridade Nacional do Medicamento e Serviços de Saúde; I. P.

Os preparativos de cada Estado-Membro para a primeira fase de vacinação demonstram-se cruciais e de extrema importância. Neste contexto, a OMS elaborou orientações pertinentes destinadas à Região Europeia da OMS, com o fim de apoiar os Ministérios da Saúde, os respetivos organismos, os grupos ou comités técnicos consultivos em matéria de imunização e as autoridades competentes do setor

público e privado, tendo em vista a preparação para a disponibilização das vacinas contra a COVID-19 e para a vacinação. Neste sentido, são propostas várias ações para a preparação, implementação, operacionalização, logística e monitorização de efeitos adversos, de luta contra a desinformação assim como, de definição dos grupos prioritários a considerar pelos Estados-Membros<sup>16</sup>.

Foram seis as vacinas em ensaios clínicos que foram contratualizadas nos acordos prévios de Aquisição pela CE, das seguintes empresas farmacêuticas: BioNTech/Pfizer, Moderna, AstraZeneca, CureVac, Janssen Pharmaceutica Companies e a Sanofi-GSK. A aprovação da vacina BioNTech/Pfizer, a COMIRNATY®, aconteceu a 21 de Dezembro de 2020 pela EMA<sup>17</sup>. O Plano de vacinação COVID-19 para Portugal foi apresentado publicamente a 3 de Dezembro de 2020 e já contemplava as linhas de atuação para o primeiro trimestre de vacinação em 2021. A Norma da DGS para operacionalização do mesmo foi divulgada a 23 de Dezembro de 2020<sup>18</sup>. A chegada das primeiras vacinas a Portugal, num primeiro lote de 9750 vacinas do laboratório BioNTech/Pfizer, aconteceu no dia 26 de Dezembro de 2020 e a vacinação arrancou em Portugal no dia 27 de Dezembro de 2020, tendo sido o Diretor do Serviço de Doenças Infeciosas do Hospital de São João o primeiro a ser vacinado. A 12 de janeiro de 2021, Portugal recebeu 8400 doses de vacinas produzidas pela empresa de biotecnologia norte-americana Moderna e no segundo trimestre, Portugal vai também receber 1,25 milhões de doses da vacina da Janssen Pharmaceutical Companies (Johnson & Johnson), que fazem parte de um lote de 4,5 milhões que chegarão ao país ao longo deste mesmo ano.

Os cientistas de todo o mundo estão a desenvolver várias vacinas potenciais para a COVID-19. Todas essas vacinas têm por finalidade induzir o sistema imunológico do corpo humano a reconhecer e bloquear com segurança o vírus que causa a doença e vários tipos diferentes de vacinas potenciais estão em desenvolvimento como já referimos anteriormente. Ainda é muito cedo para saber se as vacinas COVID-19 fornecerão proteção a longo prazo. São necessárias pesquisas adicionais e tempo para responder a esta importante questão. No entanto, é encorajador que os

dados disponíveis sugeriram que a maioria das pessoas que recuperam de COVID-19, e desenvolvem uma resposta imunológica que fornece pelo menos algum período de proteção contra a reinfeção - embora ainda estejamos a aprender o quão forte é essa proteção e quanto tempo ela perdura. A maioria das vacinas COVID-19 que estão a ser testadas ou já a ser administradas, como o caso da COMIRNATY®, necessitam de 2 doses para fornecer imunidade<sup>19</sup>.

## **ESTRATÉGIAS NACIONAIS DE IMUNIZAÇÃO**

O Plano de Vacinação contra a COVID-19 português é dinâmico e inclui a estratégia de vacinação, assegura a logística do armazenamento e de distribuição das vacinas, garante o registo eletrónico da administração, a vigilância de eventuais reações adversas e tenta promover uma comunicação transparente com a população sobre a importância da vacinação. Tem como princípios orientadores da vacinação contra a COVID-19: a vacinação universal, gratuita para o utilizador, acessível a qualquer pessoa para quem a vacina seja clinicamente indicada, equitativa, planeada de acordo com a alocação das vacinas contratadas para Portugal (administrada faseadamente a grupos prioritários) e administrada no Serviço Nacional de Saúde (SNS).

Esta estratégia de vacinação tem como principais objetivos: proceder à aquisição de diferentes tipos de vacinas para maximizar o número de vacinas disponíveis e obter vacinas eficazes e seguras, em linha com as recomendações da UE; definir grupos prioritários para a vacinação, baseados em critérios científicos e princípios éticos, tendo em conta o parecer da Comissão Técnica de Vacinação contra a COVID-19; identificar os parâmetros essenciais para a administração atempada e segura das vacinas; proceder ao seu registo (plataforma “Vacinas”) e ao adequado seguimento clínico; e definir instrumentos necessários para o acompanhamento e avaliação de vacinação, cobertura de segurança (monitorização de reações adversas) e efetividade das vacinas, assim como, do seu impacto na evolução epidemiológica da

COVID-19.

Pelo menos numa primeira etapa, o acesso às vacinas é limitado e faseado sendo necessário definir grupos prioritários. Esta definição está condicionada ao conhecimento disponível à data sobre a eficácia das vacinas para cada grupo etário, pelo que os grupos serão revistos de acordo com as indicações clínicas que vierem a ser aprovadas para as vacinas pela EMA. Para a definição destes grupos, foram tidos também em conta, as diferentes fases de disponibilização das vacinas, a evolução da pandemia e a epidemiologia da doença no momento da vacinação, os fatores relacionados com as características da população, a probabilidade de exposição à COVID-19 e a preservação dos serviços essenciais de saúde e outros relevantes para a sociedade.

Em Portugal foram definidos os seguintes grupos prioritários para as diferentes fases:

- 1ª fase: todas as pessoas com 80 ou mais anos de idade; profissionais, residentes e utentes em Estruturas Residenciais para Pessoas Idosas (ERPI), instituições similares (nos termos da Orientação 009/2020 da DGS), e Rede Nacional de Cuidados Continuados Integrados (RNCCI); pessoas entre os 50 e os 79 anos com pelo menos uma das seguintes patologias: insuficiência cardíaca, doença coronária, insuficiência renal (TFG<60ml/min), doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) ou doença respiratória crónica sob suporte ventilatório e/ou oxigenoterapia de longa duração, pessoas com Trissomia 21 (com 16 ou mais anos de idade), profissionais de saúde diretamente envolvidos na prestação de cuidados a doentes. Os seguintes grupos profissionais visam preservar a resiliência do país e estão incluídos na 1ª fase de vacinação, podendo a mesma estender-se para a 2ª fase: profissionais envolvidos no transporte de doentes e socorro, titulares de órgãos de soberania e altas entidades públicas, profissionais das forças armadas de segurança e serviços críticos, assim como profissionais dos estabelecimentos de educação e de ensino e respostas sociais de apoio à infância.
- 2ª fase: pessoas com 65 ou mais anos com ou sem patologias (que não tenham sido vacinadas

previamente), pessoas entre os 50 e os 64 anos com pelo menos uma das seguintes patologias: diabetes, neoplasia maligna ativa, doença renal crónica (TFG>60mL/min), insuficiência hepática, obesidade (IMC>35Kg/m<sup>2</sup>), hipertensão arterial, outras patologias que poderão vir a ser definidas.

- 3ª fase: toda a restante população, caso sejam cumpridos os calendários de chegada de vacinas. Poderão ser definidos um terceiro e quarto grupos prioritários, caso os calendários previstos sejam adiados, consoante o ritmo de entrega das vacinas efetuado pelos diferentes laboratórios farmacêuticos.

Portugal, de acordo com as orientações da UE, tem um plano de comunicação que tem como objetivos gerais: gerar confiança na população, garantindo a aceitação da vacina; o aumento da literacia em saúde no âmbito da vacinação, através de informação regular, transparente e fidedigna; combater a desinformação e as *fake news*; a resposta a grupos anti-vacinação; estimular a comunicação interna e interinstitucional no âmbito da vacinação; garantir um fluxo de comunicação atempado com os profissionais de saúde e avaliar e monitorizar, em permanência, a perceção pública da vacina e as barreiras à vacinação<sup>17</sup>.

Os restantes Estados-Membros planearam as suas estratégias de vacinação contra a COVID-19, tendo por base as recomendações da UE. Apresentamos como exemplo o plano de vacinação Espanhol e Francês.

Em Espanha, a estratégia de vacinação contra a COVID-19, atualizada a 23 de Novembro de 2020, tem como objetivo geral, reduzir a morbilidade e a mortalidade por esta doença através da vacinação, num contexto de disponibilidade progressiva de doses e protegendo os grupos mais vulneráveis. Esta estratégia baseia-se nas recomendações do Grupo Técnico de Trabalho de Vacinação contra a COVID-19 e no relatório de vacinas, e será coordenada pelo Conselho Interterritorial do Sistema Nacional de Saúde (CISNS). As vacinas são administradas gratuitamente pelo Sistema Nacional de Saúde Espanhol. Os cidadãos devem saber que as vacinas usadas para imunizar contra COVID-19 terão os mesmos níveis de segurança que qualquer outra. Devido à disponibilidade gradual das doses de vacinas, é necessário estabelecer a ordem de prioridade dos

grupos populacionais a serem vacinados, com base num quadro ético estabelecido e critérios de risco. Espanha definiu três etapas de vacinação dependendo da disponibilidade de vacinas e definiu como grupos prioritários para a primeira etapa: profissionais e utentes de residências para idosos e pessoas com deficiência, os profissionais de saúde de primeira linha, outros profissionais de saúde e do setor social, pessoas com incapacidade que necessitam de grande apoio nas atividades de vida diária (grandes dependentes não institucionalizados).

O processo logístico de distribuição e administração das vacinas para a COVID-19, estão a ser tecnicamente preparados antes da chegada das vacinas. A sua distribuição far-se-á em total colaboração e coordenação entre entidades públicas e empresas farmacêuticas, para que a logística de cadeia de abastecimento seja feita de forma eficiente e ordenada, em processo sempre avaliado pelo Ministério da Saúde. A Estratégia prevê diversas ferramentas e estudos que permitirão realizar o seguimento e evolução da cobertura, a segurança e a efetividade das vacinas. O sistema espanhol de farmacovigilância desenvolveu um plano específico de vigilância de segurança das vacinas COVID-19, que analisará de forma contínua as notificações de suspeita de reação adversa realizadas tanto pelos profissionais de saúde como pelos cidadãos, compartilhando informação com o resto das agências europeias e com a OMS (como recomendado pela OMS e pela UE). Refere também uma estratégia de comunicação que obedece a princípios éticos, e é desenvolvida em total respeito pela transparência, com o objetivo de gerar um elevado nível de confiança, que se traduz na maior cobertura vacinal, função na qual os profissionais de saúde desempenham um papel fundamental<sup>20</sup>.

Em França, a 3 de Dezembro de 2020, foi dada a conhecer a estratégia de vacinação COVID-19 que determina os grupos prioritários para a vacinação a que momento e o porquê. Tem como objetivos principais: baixar a mortalidade e as formas graves da doença, proteger os cuidadores e os sistemas de saúde e garantir a segurança das vacinas e da vacinação. A vacinação é gratuita, não obrigatória e de alta segurança. São identificadas cinco fases de vacinação, de acordo com o tipo de público: fases 1, 2 e 3.



Permitirá a vacinação a todas as pessoas com grande risco, com o objetivo de reduzir as hospitalizações e as mortes, assim como as pessoas com grande exposição ao vírus. Na Fase 1, iniciada em Janeiro e Fevereiro de 2021, serão vacinados os idosos institucionalizados e os profissionais desses locais que tenham risco elevado (mais de 65 anos ou patologia). A Fase 2, será vacinada a população com mais de 75 anos, depois os maiores de 65 anos com patologias, os profissionais de saúde e do setor médico-social com mais de 50 anos e com patologia. A Fase 3 será extensível às outras tranches da população suscetível de ser infetada e não referenciada anteriormente. As Fases 4 e 5 permitirão alargar a vacinação aos maiores de 18 anos sem comorbilidades<sup>21</sup>.

## MEDIDAS DE SEGURANÇA E REAÇÕES ADVERSAS

A *Medicines of Healthcare Products Regulatory Agency* (MHRA) no Reino Unido foi das primeiras agências reguladoras a aprovar a vacina BioNtech-Pfizer COVID-19, a COMIRNATY®. A *Food and Drug Administration* (FDA) autorizou o uso emergencial desta mesma vacina em indivíduos com mais de 16 anos<sup>22</sup>, a que sucedeu a autorização a 21 de Dezembro de 2020 da EMA, tendo-se iniciado a vacinação com esta vacina em alguns países como o Reino Unido, Espanha, Portugal e outros ainda em Dezembro de 2020. Os Ensaio clínicos da vacina COMIRNATY® incluíram pessoas com comorbilidades como obesidade com IMC >30Kg/m<sup>2</sup>, asma, DPOC, diabetes, hipertensão, e a eficácia foi semelhante nos participantes com e sem uma ou mais destas comorbilidades<sup>18</sup>.

Por segurança, todas as pessoas a vacinar devem utilizar máscara durante o ato vacinal, assim como os profissionais. Deverão ser questionadas utilizando o questionário da Norma nº 021/2020, de 23/12/2020 da DGS com o objetivo de detetar eventuais contraindicações ou precauções adicionais a ter com a vacinação. O Infarmed recomenda aos profissionais de saúde a farmacovigilância e o reporte das reações adversas a esta vacina no Portal de Notificação de Reações Adversas (RAM), como sucede com todos os novos medicamentos.

As reações adversas à vacina COMIRNATY® conhecidas até agora são:

- Muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), são ligeiras ou moderadas em intensidade e resolvidas alguns dias após vacinação: dor no local da injeção (80%), fadiga (>60%), cefaleias (>50%), mialgias (>30%), calafrios (>30%), artralguas (>20%), febre (>10% mais frequente após a 2ª dose), tumefação no local da injeção. Estes efeitos podem ser menos intensos com a idade.
  - Frequentes ( $\geq 1/100$  e  $< 1/10$ ): náusea, rubor no local da injeção.
  - Pouco frequentes ( $\geq 1/1000$  e  $< 1/100$ ): linfadenopatia, insónia, mal-estar, prurido no local da injeção e dor nas extremidades.
  - Raras ( $\geq 1/10\ 000$  e  $< 1/1000$ ): paralisia facial aguda.
- Muito raramente podem ocorrer reações alérgicas graves, nomeadamente reações anafiláticas que podem estar relacionadas com um dos seus componentes<sup>18,22</sup>.

Em janeiro de 2021, a vacinação contra a COVID-19 em Portugal, começou também a incluir a vacina do laboratório Moderna/NIAID (COVID-19 Vaccine MODERNA®) e em fevereiro de 2021 a vacina da Uni. de Oxford/AstraZeneca (Vaxzevria anteriormente chamada COVID-19 Vaccine AstraZeneca®). Sendo que a 18 de fevereiro de 2021, a EMA garantiu que a vacina Oxford/AstraZeneca podia ser administrada a maiores de 65 anos. Contudo, a vacinação com Vaxzevria foi suspensa de 15 de março de 2021 em Portugal depois de a Dinamarca, Bulgária, Noruega, Países Baixos, Islândia, Irlanda, Alemanha, França, Espanha, Itália e Eslovénia o terem feito. A suspensão da vacinação aconteceu sob suspeita de estar relacionada com fenómenos de tromboembolismo, associados a alguns casos de morte. A vacinação com esta vacina foi, no entanto, retomada em Portugal após o comité de farmacovigilância da EMA se reunir a 17 de março de 2021 e reafirmar a sua segurança e eficácia.

As reações adversas à vacina COVID-19 Vaccine MODERNA® conhecidas até agora são:

- Muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), são ligeiras ou moderadas em intensidade e resolvidas alguns dias após vacinação: dor no local da injeção, fadiga, cefaleias, mialgia, artralgia, calafrios, náuseas/vómitos,

tumefação/sensibilidade axilar (linfadenopatia), pirexia, edema e eritema no local da injeção.

- Frequentes ( $\geq 1/100$  e  $<1/10$ ): erupção cutânea, eritema urticária e erupção cutânea no local da injeção.
- Pouco frequentes ( $\geq 1/1000$  e  $<1/100$ ): prurido no local da injeção.
- Raras ( $\geq 1/10000$  e  $<1/1000$ ): paralisia facial periférica aguda, edema facial (início 1 a 2 dias após vacinação).
- Reações adversas de frequência ainda desconhecida (não pode ser estimada com os dados disponíveis): anafilaxia e hipersensibilidade.

A reatogenicidade diminui ligeiramente com a idade. As reações locais e sistêmicas foram mais reportadas após a segunda dose<sup>23</sup>.

E as reações adversas à vacina Vaxzevria conhecidas até agora são:

- Muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), são ligeiras ou moderadas em intensidade e resolvidas alguns dias após vacinação: sensibilidade, dor, calor, prurido ou equimose no local da injeção, fadiga, mal-estar geral, mialgia, artralgia; febrícula ( $<38^{\circ}\text{C}$ ), arrepios, cefaleias, náuseas.
- Frequentes ( $\geq 1/100$  e  $<1/10$ ): tumefação ou eritema no local da injeção, febre ( $>38^{\circ}\text{C}$ ), vômitos e diarreia.
- Pouco frequentes ( $\geq 1/1000$  e  $<1/100$ ): tonturas, sonolência, linfadenopatia, rash cutâneo, prurido no local da injeção, hematoma, sudção, diminuição do apetite.

A reatogenicidade foi geralmente mais ligeira e notificada com menos frequência em adultos  $\geq 65$  anos de idade. As reações adversas após a segunda dose foram mais ligeiras e notificadas com menor frequência<sup>24</sup>.

É de ressaltar que a vacina da Uni. de Oxford/AstraZeneca tem suscitado algumas dúvidas e receios sobre possíveis efeitos secundários graves, mas raros, após a observação de coágulos sanguíneos em pessoas inoculadas com esta vacina, como já foi referido. E aquando da submissão deste artigo, a EMA estuda ainda a associação destes casos de tromboembilismo com a referida vacina. Já foram identificados dezenas de casos, alguns dos quais resultaram em mortes. No Reino Unido, houve 30 casos e 7 mortes de um total de 18,1 milhões de doses administradas até 24 de março de 2021.

## A VACINAÇÃO

No final de Dezembro de 2020, mais de 40 países começaram a aplicar vacinas contra a COVID-19. O Reino Unido foi o primeiro país a iniciar as imunizações, a 8 de dezembro de 2020, com a vacina produzida pelo laboratório americano BioNtech/Pfizer. E entre 27 e 29 de dezembro de 2020, iniciou-se a vacinação entre os países da UE também com a mesma vacina. A maioria dos países a nível mundial tinham também nessa data já iniciado a vacinação, 39 dos mesmos recorreram igualmente à vacina BioNtech/Pfizer. Os Emirados Árabes Unidos e Bahrein iniciaram a imunização com a vacina da Sinopharm, desenvolvida na China. A Rússia recorreu à vacina Sputnik V, desenvolvida no próprio país. A China recorreu às vacinas produzidas no próprio país: Coronovac e Sinopharm. E os EUA, que também inicialmente recorreram à vacinação com a vacina BioNtech/Pfizer desde 14 de dezembro de 2020, começaram também a inocular a 24 de dezembro de 2020 a vacina do laboratório Moderna.

A vacinação contra a COVID-19 constitui a esperança para o controlo da pandemia COVID-19 e para a diminuição da pressão imposta aos diversos sistemas de saúde a nível mundial, através da perspetiva do não surgimento de doença grave e suas consequências. A vacinação em massa vai carecer da inclusão, em todo o mundo, de estratégias de vacinação, assegurando a logística do armazenamento, a distribuição das vacinas, e a vigilância de eventuais reações adversas após a inoculação. As estratégias de vacinação são também importantes para promover uma comunicação transparente com a população sobre a importância da vacinação.

A Comissão Europeia chegou a acordo com as seguintes empresas farmacêuticas: BioNtech//Pfizer, Moderna/NIAID, Uni. de Oxford/AstraZeneca, Curevac, Janssen Pharmaceutical Companies e Sanofi Pasteur/GSK para a aquisição vacinas contra a COVID-19, uma vez comprovada a sua segurança e a eficácia.

A informação disponível atualmente, permite-nos afirmar que ao nível da tipologia, três das vacinas em aquisição pela CE são de tipologia mRNA: BioNtech/Pfizer, Moderna/NIAID e Curevac (a única

das três ainda na fase de testes III). Estas três vacinas têm previstas duas doses recomendadas com intervalos de 28 dias (a COMIRNATY® tem indicação para intervalo mínimo entre doses de 21 dias), contudo, encerram em si condições de armazenamento exigentes que implicam grande esforço logístico para a conservação e distribuição das mesmas: a vacina dos laboratórios BioNtech/Pfizer necessita de conservação a -70°C e 25 dias em *shipper*; a vacina do laboratório Moderna/NIAID necessita de -20°C e 30 dias entre 2°C a 8°C e a vacina do laboratório Curevac necessita de armazenamento a -80°C e 4 meses entre 2°C a 8°C. As vacinas dos laboratórios Uni. de Oxford/AstraZeneca e Janssen Pharmaceutical Companies que são de tipologia vetor viral não-replicante, necessitam de armazenamento apenas entre 2°C a 8°C. Para a Uni. de Oxford/AstraZeneca serão necessárias duas doses e no entanto o laboratório Janssen Pharmaceutical Companies necessita de apenas uma dose para garantir a imunidade nos indivíduos inoculados. A vacina do laboratório Sanofi Pasteur/GSK, que será uma vacina de subunidade proteica, tem necessidade de inoculação de duas doses, embora com um intervalo de tempo mais reduzido de apenas 21 dias e conservação entre 2°C a 8°C<sup>17</sup>. As farmacêuticas Sanofi e GSK anunciaram a 11 de dezembro de 2020, que a vacina contra a COVID-19 que estão a desenvolver, não foi capaz de criar uma resposta imunitária suficiente durante os ensaios clínicos (encontrava-se em fase de testes I e II). A Sanofi Pasteur/GSK anunciaram que terão que realizar novos testes para uma potencial vacina para a COVID-19. Os ensaios clínicos às vacinas que estavam a desenvolver revelaram uma resposta imunológica insuficiente em pessoas mais idosas. Esta situação vai atrasar o lançamento de uma vacina por estas farmacêuticas pelo menos até ao final do próximo ano de 2021. É uma notícia que chegou com forte desilusão não só para as farmacêuticas em causa, mas também para os vários países que tinham reservado milhões de doses. É o caso da UE, dos Estados Unidos, do Canadá e da Grã-Bretanha. Atrasos e testes adicionais no desenvolvimento de vacinas são habituais. Estes dois casos demonstram quão difícil é criar uma vacina em tão pouco tempo.

No entanto, a esperança no combate e no debelar da COVID-19 deve manter-se. Atualmente, o número de

pessoas vacinadas contra a Covid-19 em todo o mundo já ultrapassa a totalidade de doentes infetados contabilizados desde o início da pandemia. Os dados oficiais mostram que já foram registados mais de 104 milhões de casos no mundo e 104,9 milhões de vacinas foram administradas até ao início de fevereiro de 2021. A 5 de abril de 2021, 13,1% da população portuguesa já teria sido vacinada (com duas doses) e os três países com maior taxa de cobertura vacinal contra a COVID-19, nesta mesma data, eram: Israel com 61% da população vacinada, Reino Unido com 35,5% e Malta com 32,1%. Os Estados Unidos da América são a quarta nação com a maior cobertura vacinal contra a COVID-19 apresentando 31,4% da população vacinada<sup>25</sup>.

## CONCLUSÃO

Desde o início da pandemia que a comunidade científica internacional reuniu sinergias para o desenvolvimento célere, seguro e eficaz de vacinas contra a COVID-19. O desenvolvimento e a rápida disponibilização a nível mundial de vacinas seguras e eficazes são cruciais para debelar o vírus e o aparecimento de novas variantes como a variante do Reino Unido B.1.1.7, a variante da África do Sul B.1.351 e a variante do Brasil P.1.

Os países devem levar a cabo metas de vacinação COVID-19, considerando a situação epidemiológica, populações de maior risco e acesso à vacina. A falta de oportunidade na disponibilidade das vacinas torna necessário priorizar e vacinação em fases considerando os seguintes objetivos:

- Vacinar os profissionais de saúde em todos os níveis de cuidados e outros serviços essenciais estabelecidos no país.
- Reduzir a morbilidade e mortalidade associadas à COVID-19 protegendo as populações de maior risco, vacinando os indivíduos pertencentes aos grupos vulneráveis de acordo com a situação epidemiológica.
- Reduzir a transmissão da infeção na comunidade e gerar imunidade de grupo. A expansão da vacinação para outros grupos será feita com base no aumento da disponibilidade de vacinas em cada país<sup>14,26</sup>.

Assim, a nível global enfrentamos agora a grande

oportunidade de, com as vacinas já desenvolvidas, candidatas e em aprovação, reunir esforços para uma grande campanha de vacinação em massa, com início em Dezembro de 2020, que se prolongará durante o ano de 2021 em diante. Esta grande campanha de vacinação envolverá não só a comunidade científica, laboratórios farmacêuticos (sendo de ressaltar a importância do cumprimento das entregas contratadas com os diferentes países e a equidade na distribuição das mesmas), bem como os profissionais de saúde, em especial os enfermeiros, e a população em geral.

Em conclusão, é crucial que a comunidade científica e todos os profissionais de saúde continuem o seu esforço de informação, farmacovigilância e divulgação da segurança das vacinas para a COVID-19, para se conseguir uma grande adesão da população à vacinação.

## REFERÊNCIAS

1. Organização Mundial da Saúde [OMS]. Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. Disponível em: <https://covid19.who.int/>
2. Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Económico [OECD] Disponível em: <https://www.oecd.org/coronavirus/pt>
3. Direção Geral da Saúde [DGS]. Saúde e atividades diárias - Medidas Gerais de Prevenção e Controlo da COVID-19- vol. I. DGS. 2020. Disponível em: <https://dgai.justica.gov.pt/Portals/26/COVID-19/ManualVOLUME1-1.pdf?ver=2020-05-14-142256-763>
4. Boechat J, Chora I. Imunologia da doença por coronavírus-19 (COVID-19): Uma perspetiva para o clínico, nos primeiros 4 meses da emergência do SARS-CoV-2. Medicina Interna. 2020; 27:1-10.
5. Cavazos-Arroyo J. Celis-Herrero C. Severidad, susceptibilidad y normas sociales percibidas como antecedentes de la intención de vacunarse contra COVID-19. Rev Salud Pública. 2020; 22:1-7.
6. Pastrian-Soto G. Genetic and molecular basis of COVID-19 (SARS-CoV-2) mechanisms of pathogenesis and immune. Int J Odontostomatol. 2020; 14:331-337.
7. Marin J. El sendero hacia la vacuna contra SARS-CoV-2. Alerta, Revista Científica Del Instituto Nacional De Salud, 2020; 3:101-107.
8. Organización Panamericana de la salud [OPS] e Organização Mundial da Saúde [OMS]. Covid-19 Fases de desarrollo de una vacuna. 2020. Disponível em: <https://www.paho.org/es/documentos/covid-19-fases-desarrollo-vacuna>.
9. Organización Panamericana de la salud [OPS] e Organização Mundial da Saúde [OMS]. Covid-19 Frequently Asked Questions (FAQs) about COVID-19 Candidate Vaccines and Access Mechanisms. 2020. Disponível em: <https://www.paho.org/en/documents/frequently-asked-questions-faq-about-covid-19-candidate-vaccines-and-access-mechanisms>
10. Dong Y, Dai T, Wei Y, Zhang L, Zheng M, Zhou F. A systematic review of SARS-CoV-2 vaccine candidates. Sig Transduct Target Ther. 2020; 5:237.
11. Prync A. Vaccines for SARS-CoV-2: different strategies of ongoing developments. Rev Hosp Ital B Aires. 2020; 40:63:75.
12. Organização Mundial da Saúde [OMS]. The COVID-19 candidate vaccine landscape and tracker. 2020. Disponível em: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>
13. Creech CB, Walker SC, Samuels RJ. SARS-CoV-2 vaccines. JAMA. 2021; 6:1318-1320.
14. Lurie N, Sharfstein J, Goodman J. The development of COVID-19 vaccines: Safeguards needed. JAMA. 2020; 324:439:440.
15. Organização Mundial da Saúde [OMS]. WHO SAGE roadmap for prioritizing uses of COVID-19 vaccines in the context of limited supply. 2020. Disponível em: [https://www.who.int/docs/default-source/immunization/sage/covid/sage-prioritization-roadmap-covid19-vaccines.pdf?Status=Temp&sfvrsn=bf227443\\_2](https://www.who.int/docs/default-source/immunization/sage/covid/sage-prioritization-roadmap-covid19-vaccines.pdf?Status=Temp&sfvrsn=bf227443_2)
16. Comissão Europeia. Preparação para as estratégias de vacinação contra a COVID-19 e a disponibilização das vacinas - Comunicação da Comissão. 2020. Disponível em: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/HTML/?uri=COM:2020:680:FIN&from=EN>
17. Governo de Portugal, Direção Geral da Saúde, Infarmed, Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, Serviços Partilhados do Ministério da Saúde, Serviço de Utilização Comum dos Hospitais. Plano de Vacinação Covid 19. 2020. Disponível em: [https://www.sns.gov.pt/wp-content/uploads/2019/06/PlanoVacinaoCovid\\_19.pdf](https://www.sns.gov.pt/wp-content/uploads/2019/06/PlanoVacinaoCovid_19.pdf)
18. Direção Geral da Saúde [DGS]. Norma 021/2020: Campanha de vacinação contra a Covid 19- vacina COMIRNATY®. 2020. Disponível em: <https://www.dgs.pt/normas-orientacoes-e-informacoes/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0212020-de-23122020-pdf.aspx>
19. Organização Mundial da Saúde [OMS]. Coronavirus disease (COVID-19): Vaccines. 2020. Disponível em: [https://www.who.int/news-room/q-a-detail/coronavirus-disease-\(covid-19\)-vaccines?adgroupsurvey={adgroupsurvey}&gclid=Cj0KCQiAoab\\_BRCxARisANMx4S59hKv56cuRjQlyt8cExXurMoGMHBZgujHr\\_MjWDFfbNqXMCn\\_zoAaAv7HEALw\\_wcB](https://www.who.int/news-room/q-a-detail/coronavirus-disease-(covid-19)-vaccines?adgroupsurvey={adgroupsurvey}&gclid=Cj0KCQiAoab_BRCxARisANMx4S59hKv56cuRjQlyt8cExXurMoGMHBZgujHr_MjWDFfbNqXMCn_zoAaAv7HEALw_wcB)
20. Gobierno de España, Ministerio de Sanidad. Estrategia de vacunación COVID-19 em España: líneas maestras. 2020. Disponível em: [https://www.mscbs.gob.es/gabinetePrensa/notaPrensa/pdf/2\\_4.11241120144431769.pdf](https://www.mscbs.gob.es/gabinetePrensa/notaPrensa/pdf/2_4.11241120144431769.pdf)
21. Ministère des Solidarités et de la Santé. La vaccination contre la COVID-19- Présentation de la stratégie vaccinale. 2020. Disponível em: <https://solidarites-sante.gouv.fr/grands-dossiers/vaccin-covid-19/article/la-strategie-vaccinale-et-la-liste-des-publics-prioritaires>

22. Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine. Disponível em: <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/coronavirus-disease-2019-covid-19/pfizer-biontech-covid-19-vaccine>
23. Direção Geral da Saúde [DGS]. Norma 021/2020: Campanha de vacinação contra a Covid 19- vacina COVID-19 Vaccine MODERNA®. 2021. Disponível em: [https://covid19.min-saude.pt/wp-content/uploads/2021/03/Norma\\_001\\_2021\\_act\\_23\\_03\\_2021.pdf](https://covid19.min-saude.pt/wp-content/uploads/2021/03/Norma_001_2021_act_23_03_2021.pdf)
24. Direção Geral da Saúde [DGS]. Norma 021/2020: Campanha de vacinação contra a Covid 19- vacina COVID-19 Vaccine AstraZeneca®. 2021. Disponível em: <https://covid19.min-saude.pt/wp-content/uploads/2021/03/i027257.pdf>
25. Our World in Data. Share of people who received at least one dose of COVID-19 vaccine, Apr 6, 2021. Disponível em: <https://ourworldindata.org/grapher/share-people-vaccinated-covid?time=latest&country=ARG~BHR~DNK~European+Union~FRA~DEU~ISL~IDN~IRL~ISR~ITA~MLT~MEX~POL~PRT~ROU~ESP~ARE~GBR~USA>
26. Trogen B, Oshinsky D, Caplan A. Adverse consequences of rushing a SARS-CoV-2 vaccine: implications for public trust. JAMA. 2020; 323:2460:2461.

**Tabela 1** – A 2 de Dezembro de 2020, vacinas candidatas COVID- 19 na fase III.

Vacina Covid-19	Abordagem vacinal	Nº de Doses	Tempo entre doses	Via de administração	Condições armazenamento
Sinovac	Inativada	2	14 dias	IM	
Wuhan Institute of Biological Products/Sinopharm	Inativada	2	21 dias	IM	
Beijing Institute of Biological Products/Sinopharm	Inativada	2	21 dias	IM	
Bharat Biotech	Inativada	2	28 dias	IM	
Uni. de Oxford/AstraZeneca*	Vetor viral não replicante	2	28 dias a 12 semanas	IM	2 a 8°C
CanSino Biological Inc./Beijing Institute of Biotechnology	Vetor viral não replicante	1		IM	
Gamaleya Research Institute (Sputnik V)	Vetor viral não replicante	2	21 dias	IM	
Janssen Pharmaceutical Companies*	Vetor viral não replicante	1	0 dias	IM	2 a 8°C
Novavax	Subunidade de Proteína	2	21 dias	IM	
Anhui Zhifei Longcom Biopharmaceutical/Institute of Microbiology, Chinese Academy of Sciences	Subunidade de Proteína	3	28 dias 2ª dose 56 dias 3ª dose	IM	
Moderna/NIAID*	mRNA	2	28 dias	IM	-20°C e 30 dias de 2 a 8°C
BioNtech/Pfizer *	mRNA	2	21 dias	IM	-70°C e 25 dias em <i>shipper</i>
Medicago Inc.	VLP	2	21 dias	IM	

\*Vacinas com acordos prévios de aquisição pela Comunidade Europeia. VLP – *virus-like particles*; IM – Intramuscular.



**Tabela 2** – A 2 de Dezembro 2020, vacinas candidatas COVID-19 com acordos de aquisição pela CE, em fases I e II.

Vacina Covid-19	Abordagem vacinal	Nº de doses	Tempo entre doses	Via de administração	Fase	Condições de armazenamento
Curevac*	mRNA	2	28 dias	IM	II	-80º C e 4 meses de 2 a 8ºC
Sanofi Pasteur/ GlaxoSmithKline (GSK)*	Subunidade de proteína	2	21 dias	IM	I/II	2 a 8ºC

\*Vacinas com acordos prévios de aquisição pela Comunidade Europeia. IM – Intramuscular.

**Tabela 3** – Em Fevereiro de 2021, as 9 vacinas com autorização para introdução no mercado até março de 2021.

Vacina Covid-19	Abordagem vacinal	Nº de doses	Tempo entre doses	Eficácia nos casos graves	Eficácia global
Moderna/NIAID*	mRNA	2	28 dias	100% 14 dias após a 2ª dose	92% 14 dias após a 1ª dose; 94% 14 dias após a 2ª dose
BioNtech/Pfizer	mRNA	2	21 dias	89% depois da 1ª dose	52% 14 dias após a 1ª dose; 97% 7 dias após a 2ª dose
Uni. de Oxford/AstraZeneca	Vetor viral não replicante	2	28 dias	100% 21 dias após a 1ª dose	64% após a 1ª dose; 70% 14 dias após a 2ª dose
Novavax	Subunidade proteica	2	21 dias	desconhecida	89% após as 2 doses (UK); 60% na África do Sul
Janssen Pharmaceutical Companies*	Vetor viral não replicante	1		85% após 28 dias e 100% após 49 dias	72% nos EUA, 66% na América Latina; 57% na África do Sul (aos 28 dias)
Gamaleya Research Institute (Sputnik V)	Vetor viral não replicante	2	21 dias	100% 21 dias após a 1ª dose	88% 14 dias após a 1ª dose; 91% 7 dias após a 2ª dose
Curevac	mRNA	2	28 dias	desconhecida	Ensaio fase III a decorrer
Sinovac	Inativada	2	14 dias	desconhecida	Dados RCT fase III não disponíveis
Sinopharm 1/2	Inativada	2	21 dias	desconhecida	Dados RCT fase III não disponíveis

\*Vacinas com acordos prévios de aquisição pela Comunidade Europeia. RCT – *Randomized controlled trial*.