

DEBATE SOBRE A INCLUSÃO DOS IMUNIZANTES CONTRA O SARS CoV-2 NO PNI

CAIO ROBERTO SALVINO

DECLARAÇÃO

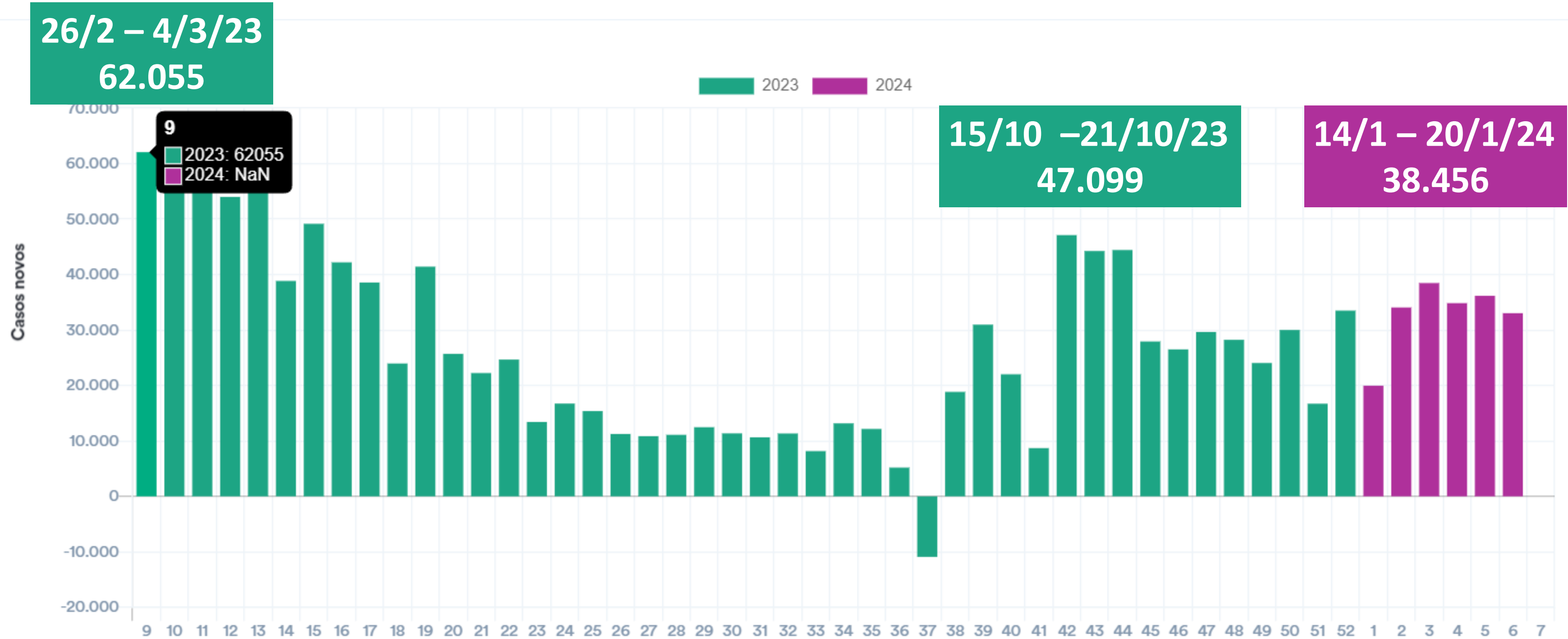
2

- Declaro não haver NENHUM conflito de interesses relativo a qualquer fabricante de imunizantes assim como declaro não ser proprietário ou sócio de clínicas de imunização;
- Declaro NÃO SER CONTRÁRIO à utilização de vacinas constantes no calendário nacional (PNI), devido ao longo período de estudos e testes a respeito de segurança e eficácia;
- Declaro não concordar com a utilização do termo “vacina” para o imunizante em questão, à base de tecnologia de mRNA;

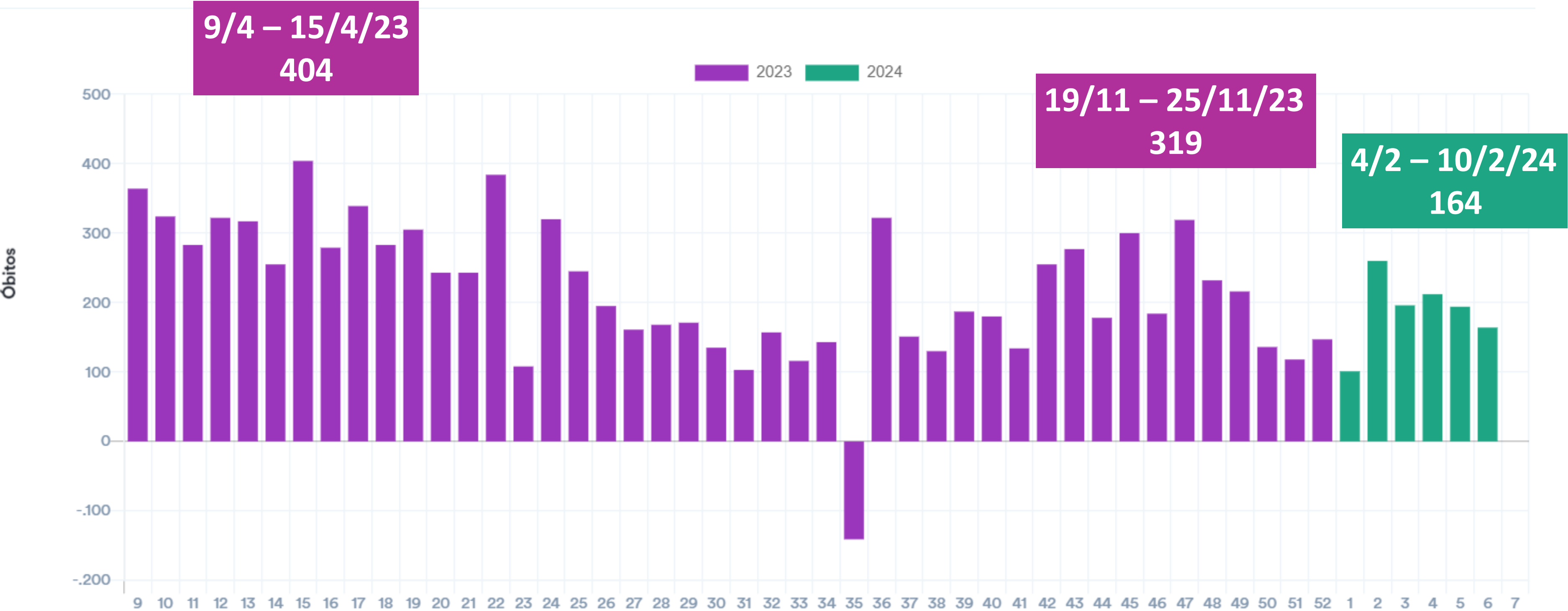
COVID-19 BRASIL E MUNDO

DADOS ATUALIZADOS CRIANÇAS < 9A

Casos novos de COVID-19 por Semana Epidemiológica de notificação

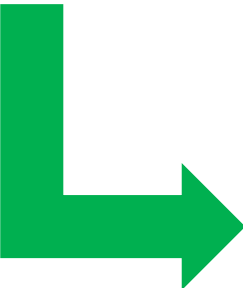
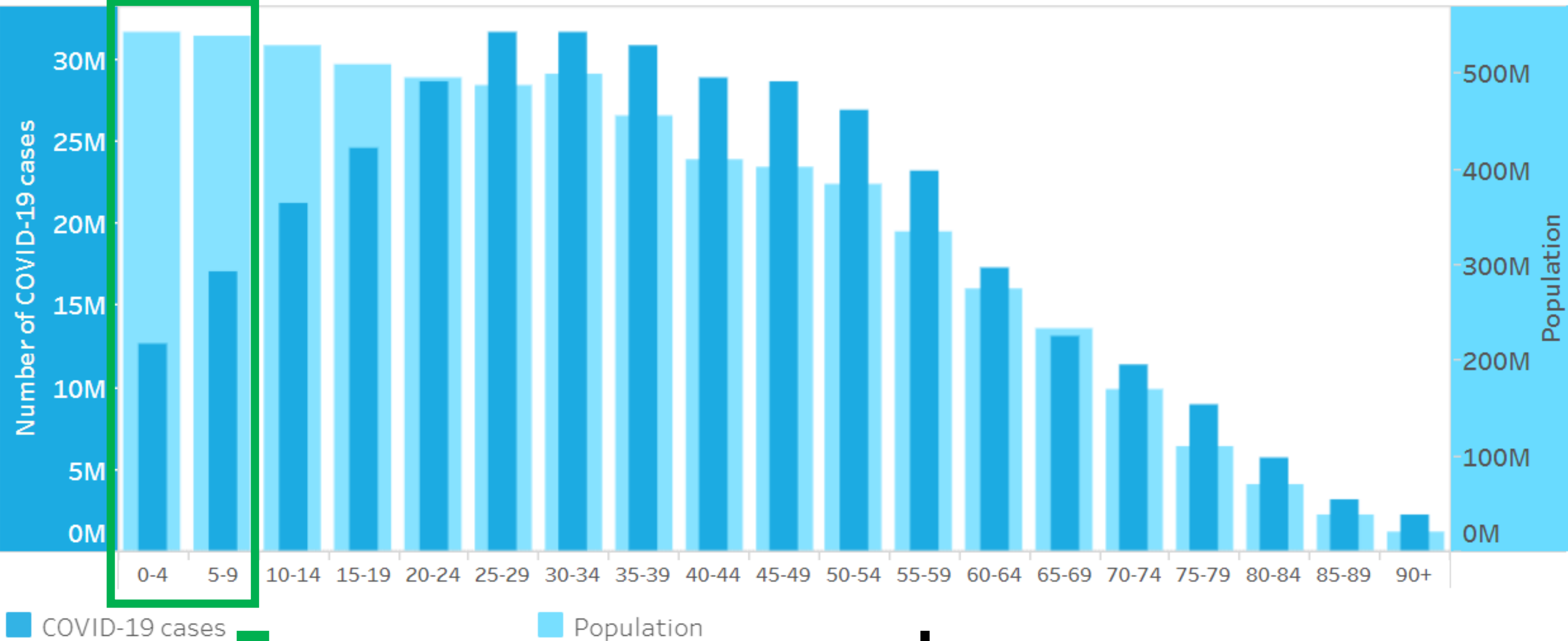


Óbitos de COVID-19 por Semana Epidemiológica de notificação



COVID-19 cases and population by 5-year age groups (in numbers) in 105 countries

Select year Total



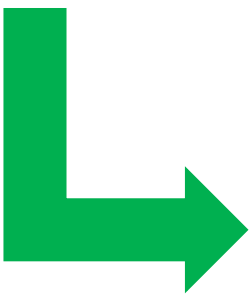
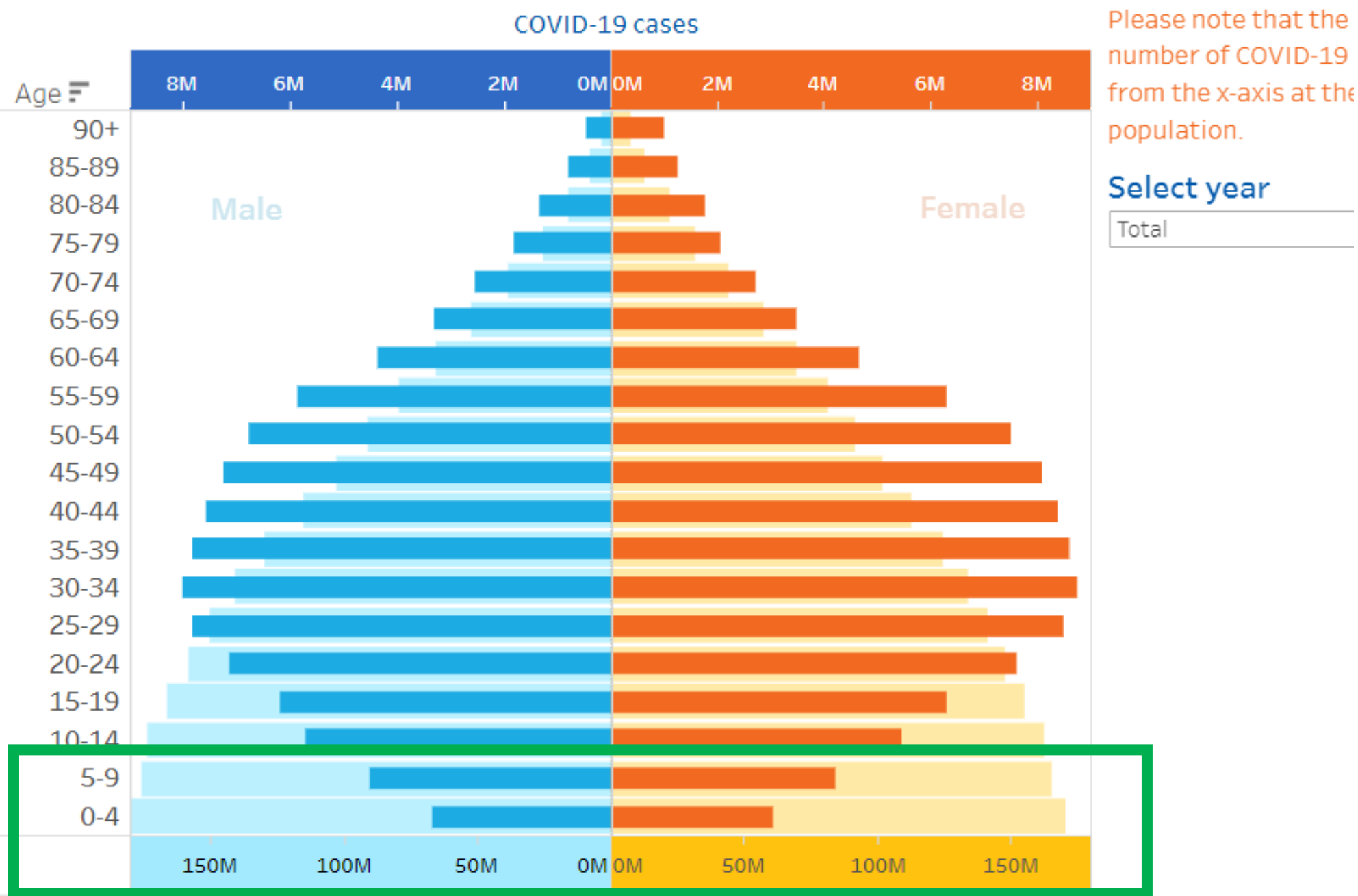
0 – 4 anos:
543.338.189
8,4%

0 – 4 anos:
12.584.255
3,4%

5 – 9 anos:
537.893.382
8,3%

5 – 9 anos:
17,032,844
4,64%

COVID-19 cases and population by 5-year age groups and sex (in numbers) in 70 countries



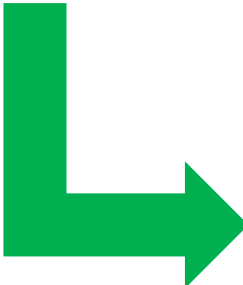
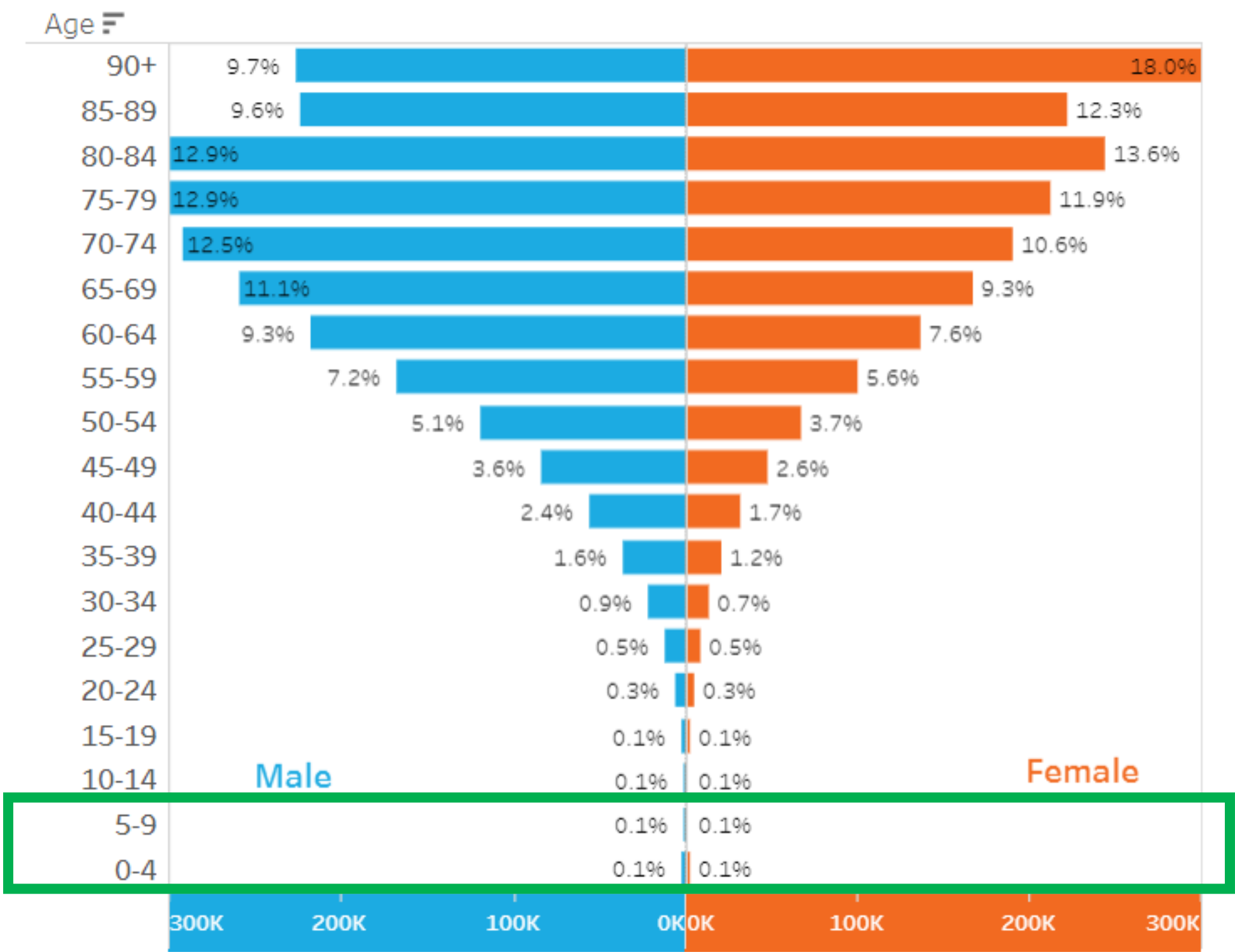
0 – 4 anos:
351.496.526
9,5%

0 – 4 anos:
3,35%

5 – 9 anos:
341.247,319
9,2%

5 – 9 anos:
4,65%

COVID-19 deaths by 5-year age groups and sex (in numbers) in 72 countries



0 – 4 anos:
351.496.526
9,5%

0 – 4 anos:
0,2%

5 – 9 anos:
341.247,319
9,2%

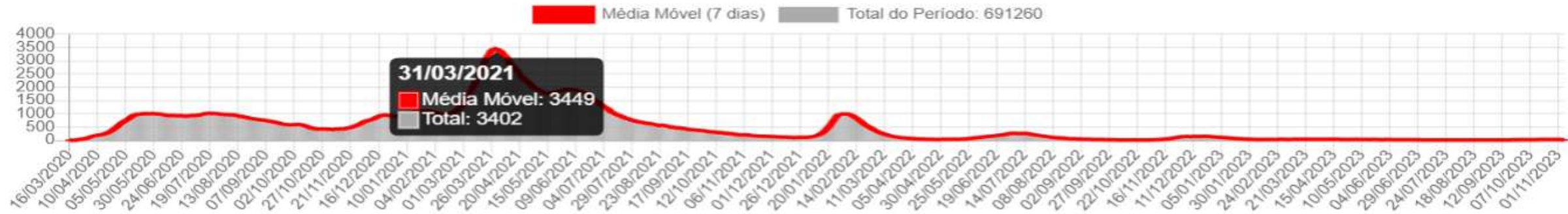
5 – 9 anos:
0,2%

Período ²

16/Março/2020

até

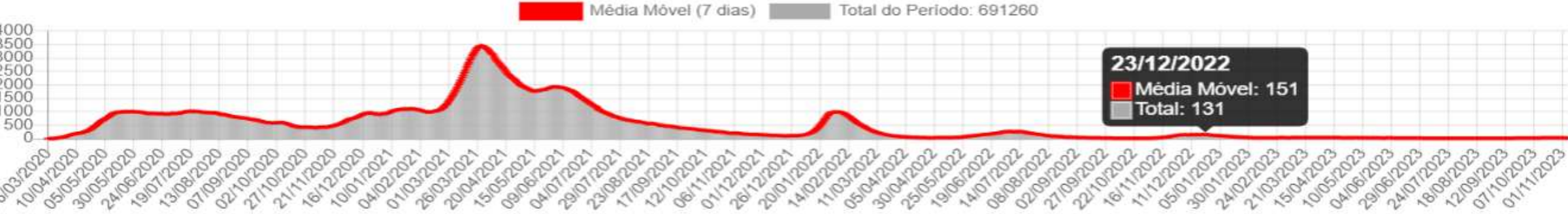
08/Novembro/2023



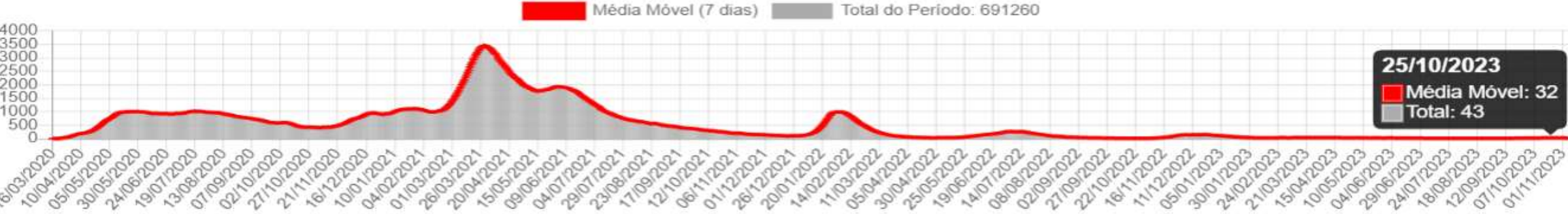
Fonte: Central de Informações do Registro Civil - CRC Nacional



Fonte: Central de Informações do Registro Civil - CRC Nacional



Fonte: Central de Informações do Registro Civil - CRC Nacional



Fonte: Central de Informações do Registro Civil - CRC Nacional

Óbitos com suspeita ou confirmação de COVID-19

Última atualização 20/02/2024 20:11

O gráfico apresenta o crescimento do número de registros de óbitos com suspeita ou confirmação de COVID-19, em todo o Brasil, desde o início de 2020.

Estado

Todos

Data de

☒ Óbito

☐ Registro

Período ²

01/Novembro/2023

até

20/Fevereiro/2024



Fonte: Central de Informações do Registro Civil - CRC Nacional

COVID-19 NO BRASIL

Dados até 10/02/2024



MINISTÉRIO DA SAÚDE



Região

UF

Município

Reg.Metropolitana/Interior

Ano

Semana

BRASIL

01/01/2024 a 10/02/2024

População
210.147.125

Painel de acompanhamento diário: 28/02/2020 a 03/03/2023

Nota Informativa

CASOS

Casos novos notificados na semana

33.020

Casos Acumulados

38.407.327

Incidência covid-19 (100 mil hab)

93,49

ÓBITOS

Óbitos novos notificados na semana

164

Óbitos Acumulados

709.765

Taxa mortalidade (100 mil hab)

0,54

Casos novos por semana epidemiológica de notificação



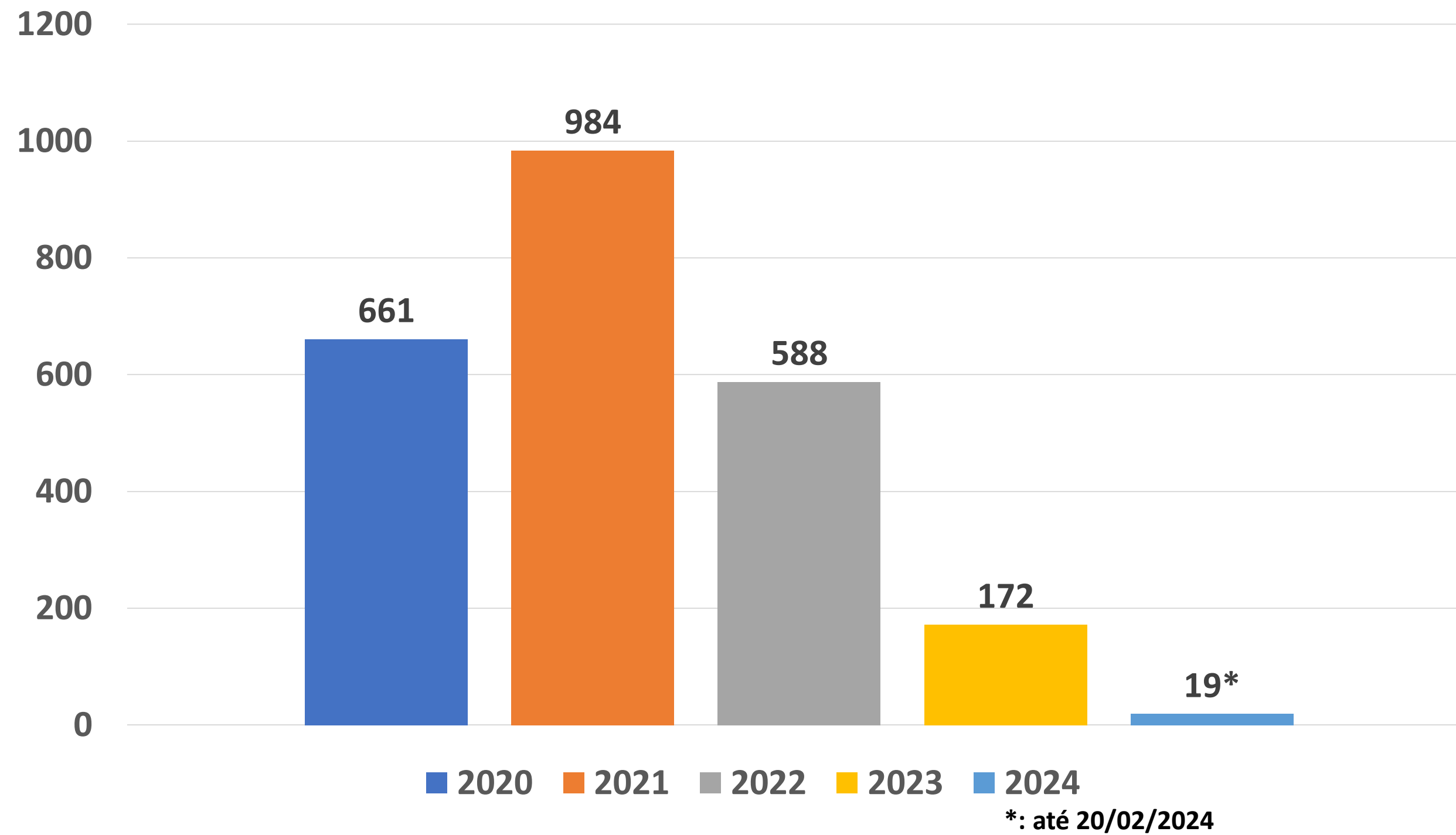
Óbitos novos por semana epidemiológica de notificação



< 9 anos: 2.424 óbitos
→ 0.3415 %

< 9 anos: 26,4 MI
→ 0,0091%

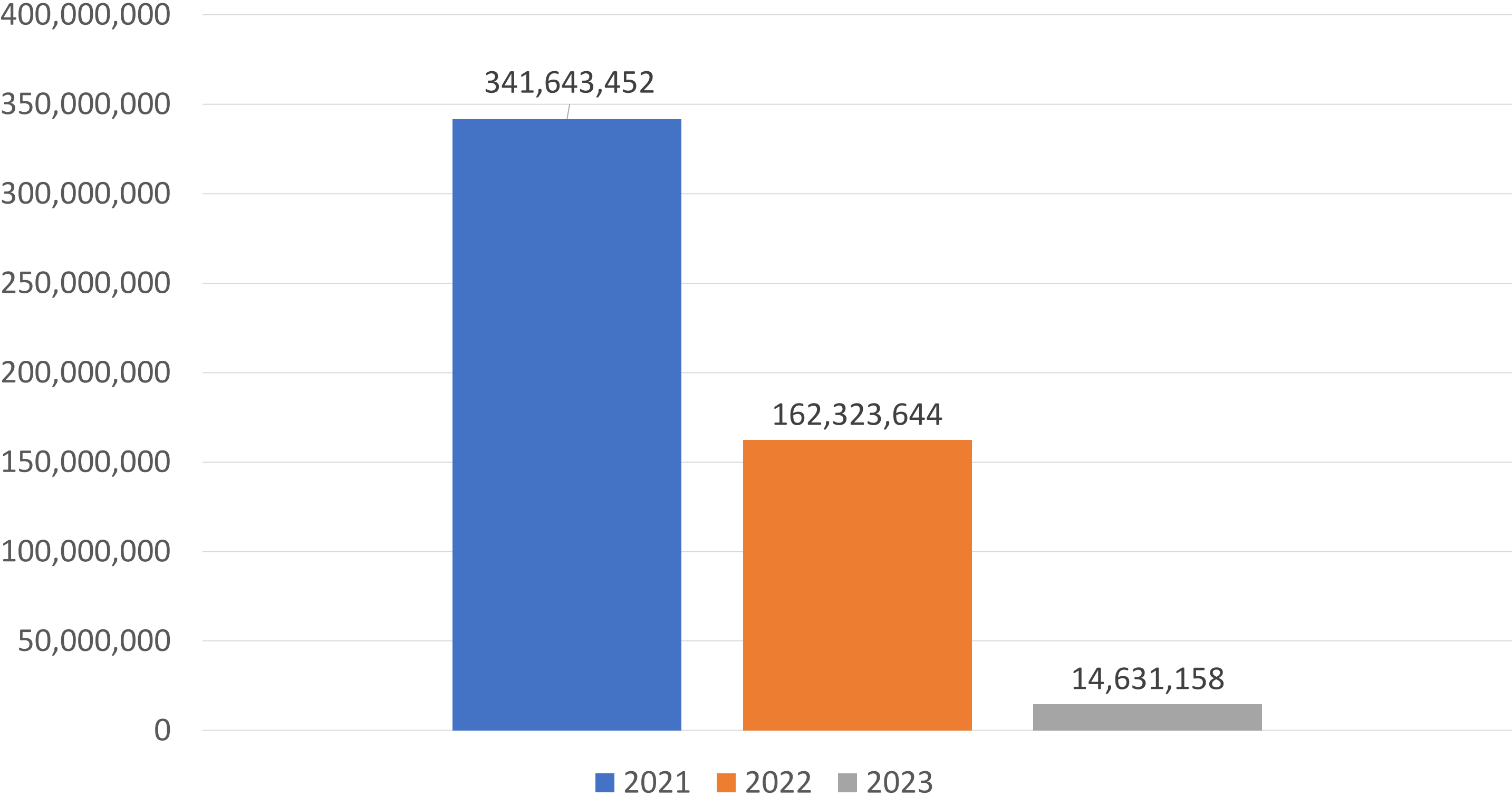
Óbitos < 9 anos por ano por C-19 ou suspeitos

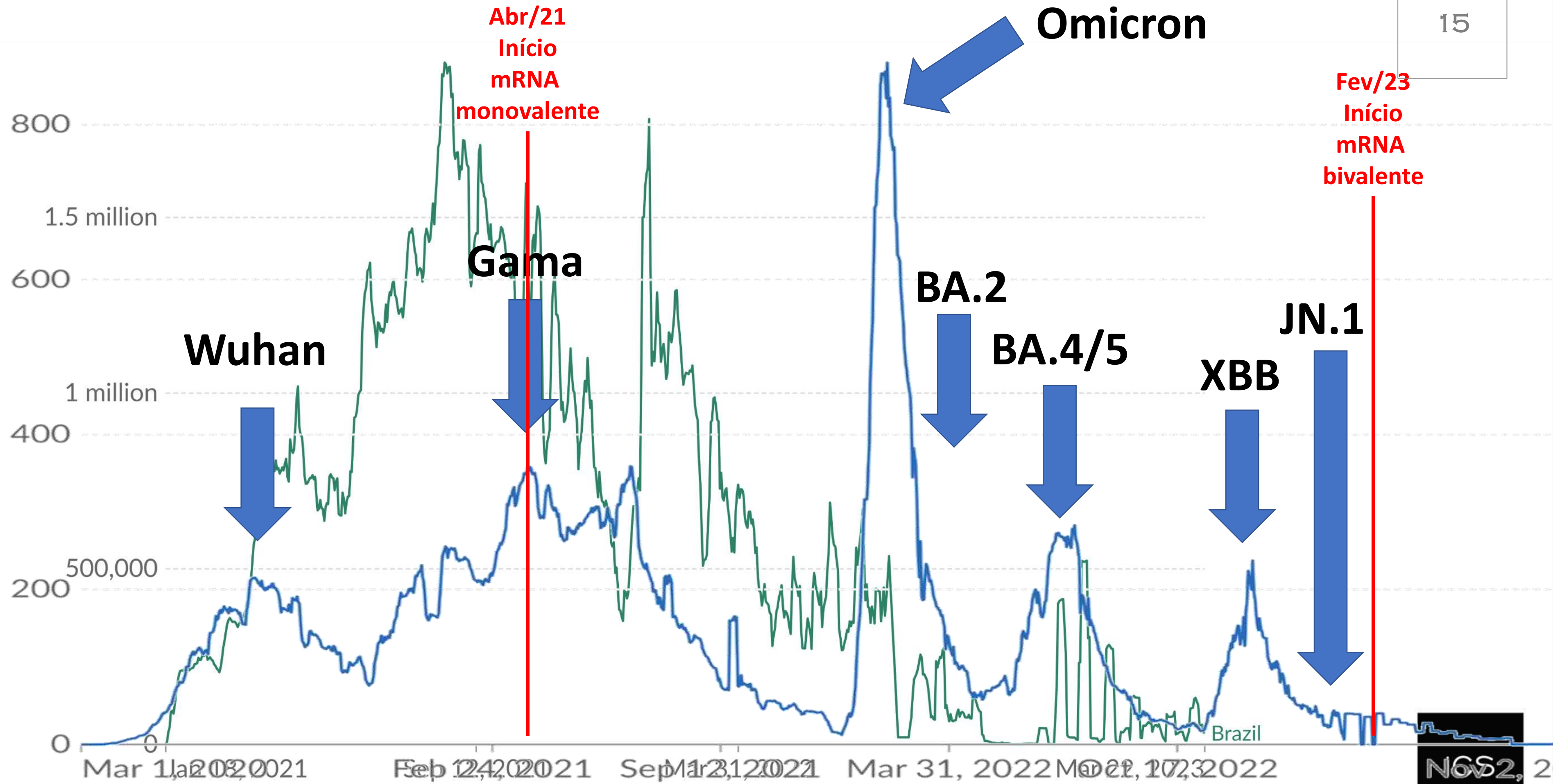


IMUNIZANTES

MRNA

Doses por ano Monovalente





COMPOSIÇÃO DO IMUNIZANTE - MONOVALENTE

16



Comirnaty®
vacina covid-19

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome comercial: Comirnaty®

Nome genérico: vacina covid-19

APRESENTAÇÕES

Comirnaty® (diluir antes de usar) para idades acima de 12 anos 30 mcg/dose: cada frasco contém 0,45 mL de suspensão injetável concentrada (6 doses/frasco) em embalagens com 195 frascos com tampa roxa.

Comirnaty® (diluir antes de usar) para crianças de 5 a 11 anos de idade (ou seja, 5 a menos de 12 anos de idade) 10 mcg/dose: cada frasco contém 1,3 mL de suspensão injetável concentrada (10 doses/frasco) em embalagens com 10 frascos com tampa laranja.

Comirnaty® (diluir antes de usar) para idades entre 6 meses e menos de 5 anos 3 mcg/dose: cada frasco contém 0,4 mL de suspensão injetável concentrada (10 doses/frasco) em embalagens com 10 frascos com tampa de cor vinho.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: USO INTRAMUSCULAR

USO ADULTO E PEDIÁTRICO (A PARTIR DE 6 MESES DE IDADE)

Comirnaty® (diluir antes de usar) para idades entre 6 meses e <5 anos, tampa de cor vinho:

Cada dose da vacina diluída (0,2 mL) contém:

vacina covid-19* 3 mcg

Excipientes** q.s.p.

*Comirnaty® é composto de RNA mensageiro (mRNA) de cadeia simples, embebido em nanopartículas lipídicas, com estrutura 5-cap altamente purificado, produzido usando transcrição in vitro sem células a partir dos modelos de DNA correspondentes, codificando a proteína S (spike) do coronavírus 2 vírus da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2) (Original).

LLD_Bra_CDSv24_21Nov2023_SMPC_08Aug2023_v1_COMSUI_62_VPS
18/Dez/2023

“(...) proteína S (spike) do (...) ORIGINAL”

https://www.pfizer.com.br/files/Comirnaty_Profissional_de_Saude_62.pdf

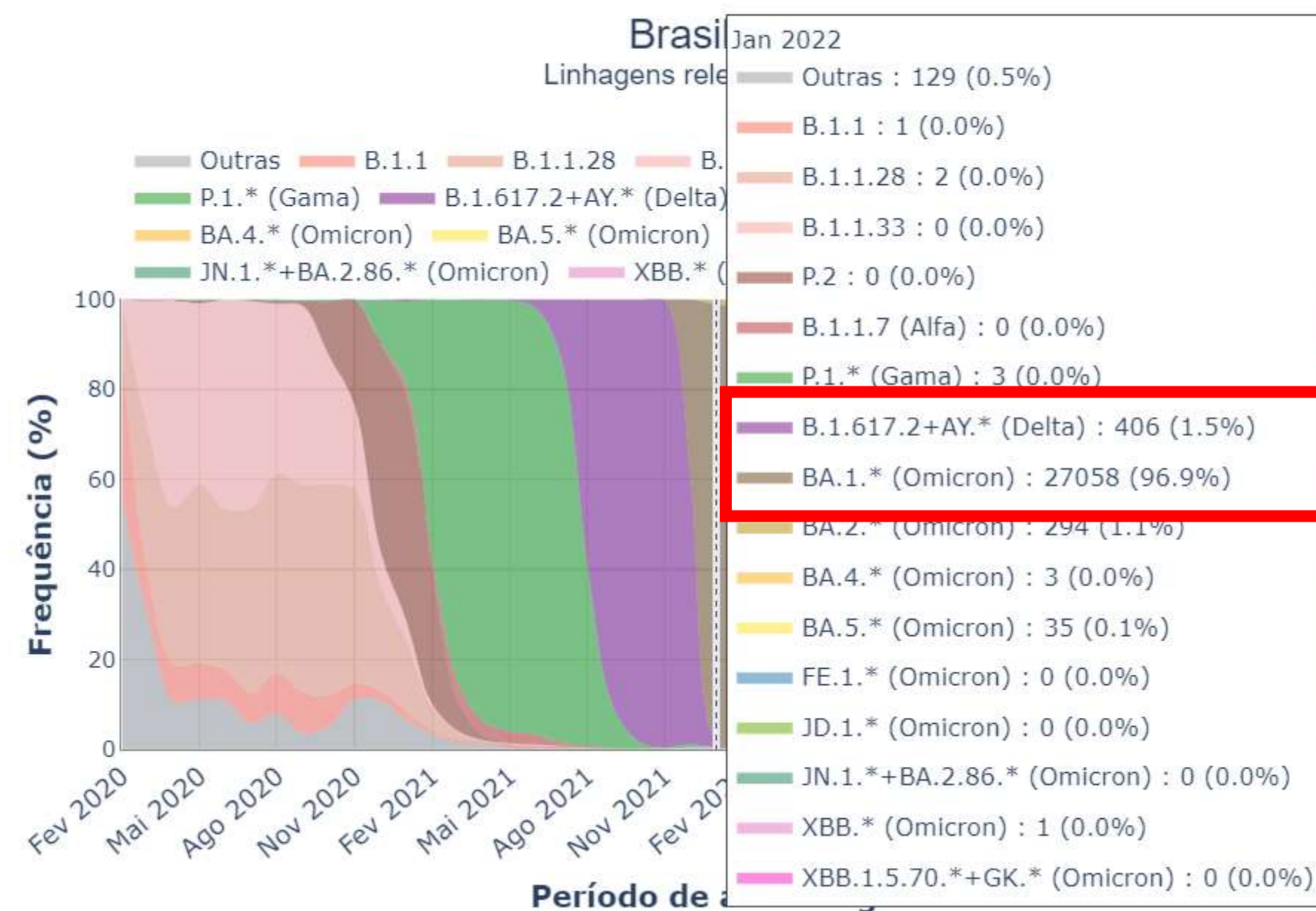
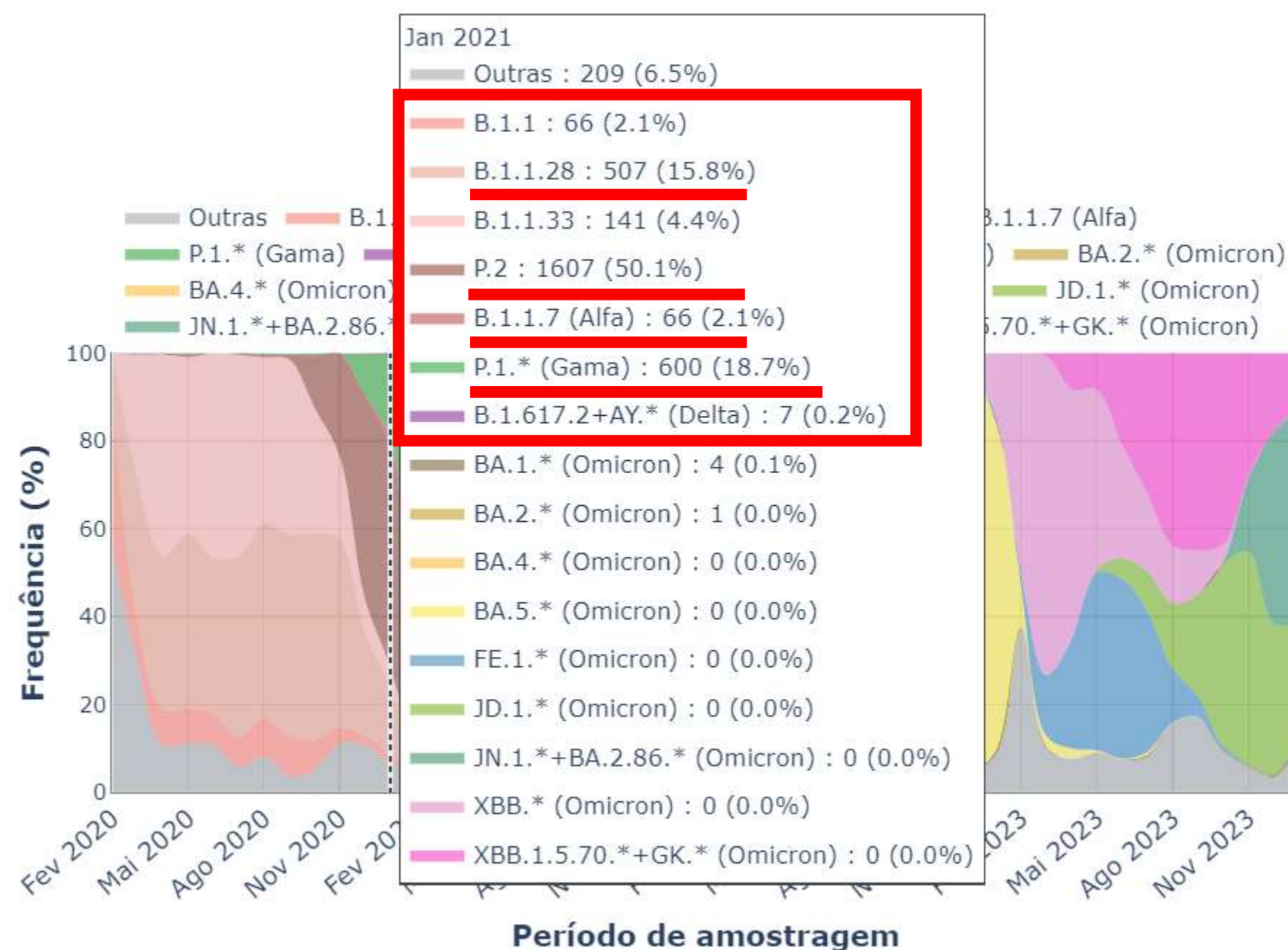
iCS

INSTITUTO CAIO SALVINO

*Segundo constante na bula do fabricante

2. GENOMAHCoV FIOCRUZ – DASHBOARD*

17



COMPOSIÇÃO DO IMUNIZANTE - XBB

18



Comirnaty®
vacina covid-19

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome comercial: Comirnaty®

Nome genérico: vacina covid-19

APRESENTAÇÕES

Comirnaty® (diluir antes de usar) para idades acima de 12 anos 30 mcg/dose: cada frasco contém 0,45 mL de suspensão injetável concentrada (6 doses/frasco) em embalagens com 195 frascos com tampa roxa.

Comirnaty® (diluir antes de usar) para crianças de 5 a 11 anos de idade (ou seja, 5 a menos de 12 anos de idade) 10 mcg/dose: cada frasco contém 1,3 mL de suspensão injetável concentrada (10 doses/frasco) em embalagens com 10 frascos com tampa laranja.

Comirnaty® (diluir antes de usar) para idades entre 6 meses e menos de 5 anos 3 mcg/dose: cada frasco contém 0,4 mL de suspensão injetável concentrada (10 doses/frasco) em embalagens com 10 frascos com tampa de cor vinho.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: USO INTRAMUSCULAR

USO ADULTO E PEDIÁTRICO (A PARTIR DE 6 MESES DE IDADE)

Comirnaty® (diluir antes de usar) para idades entre 6 meses e <5 anos, tampa de cor vinho:

Cada dose da vacina (3 mcg) contém:

vacina covid-19 cepa Ômicron XBB.1.5* 3 mcg

Excipientes** q.s.p.

*Comirnaty® Ômicron XBB.1.5 é composto de RNA mensageiro (mRNA) de cadeia simples, embebido em nanopartículas lipídicas, com estrutura 5-cap altamente purificado, produzido usando transcrição *in vitro* sem células a partir dos modelos de DNA correspondentes, codificando a proteína S (spike) do coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2) (Omicron XBB.1.5).

**Excipientes: di-hexildecanoato de di-nexilamminobutanol, dodecilmtoxipolietilenoglicolacetamida, levoalfafosfatidilcolina, distearoila, colesterol, trometamina, cloridrato de trometamina, sacarose, água para injetáveis.

“(...) proteína S (spike) XBB”

https://www.pfizer.com.br/files/Comirnaty_Profissional_de_Saude_62.pdf

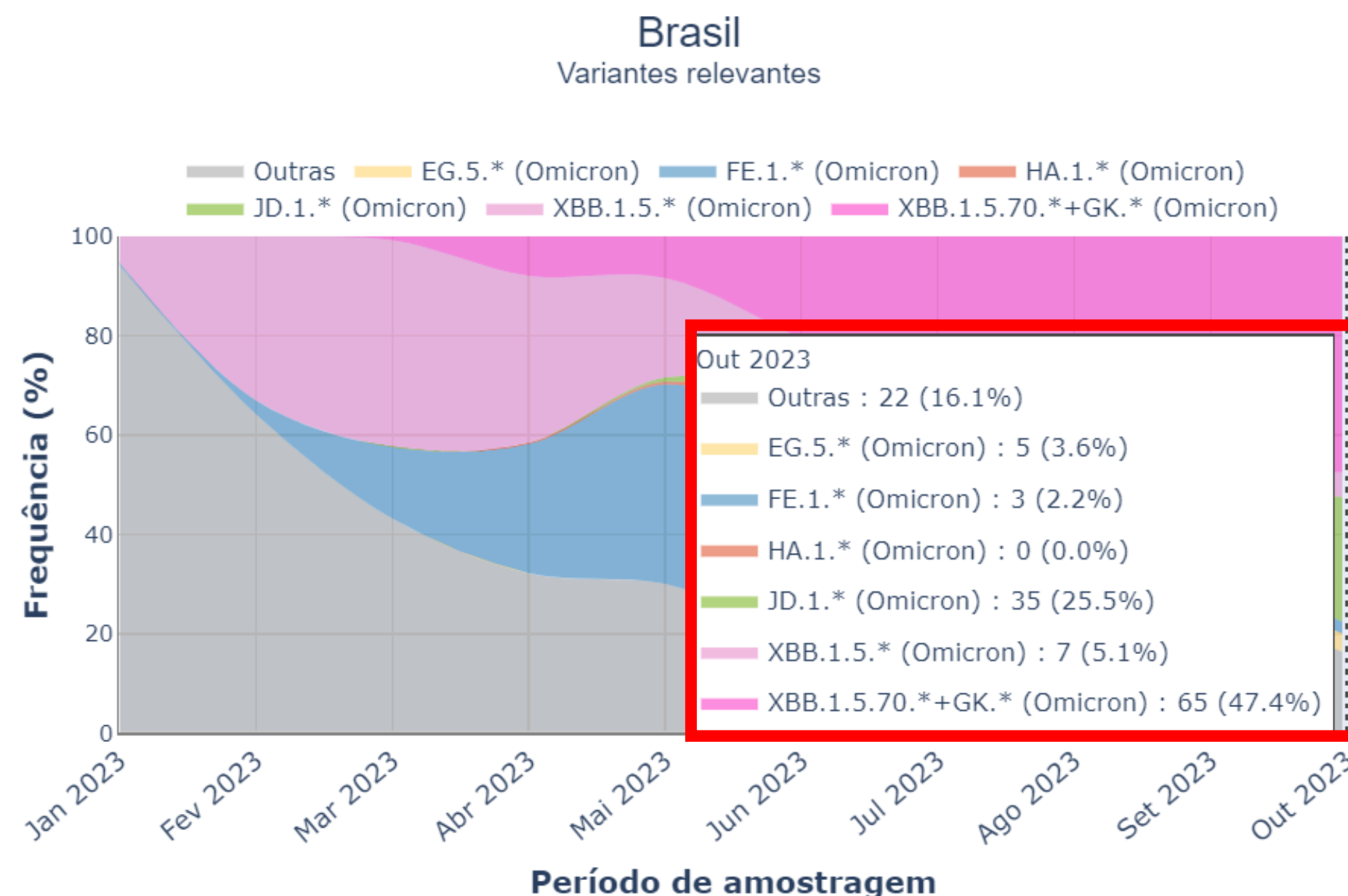
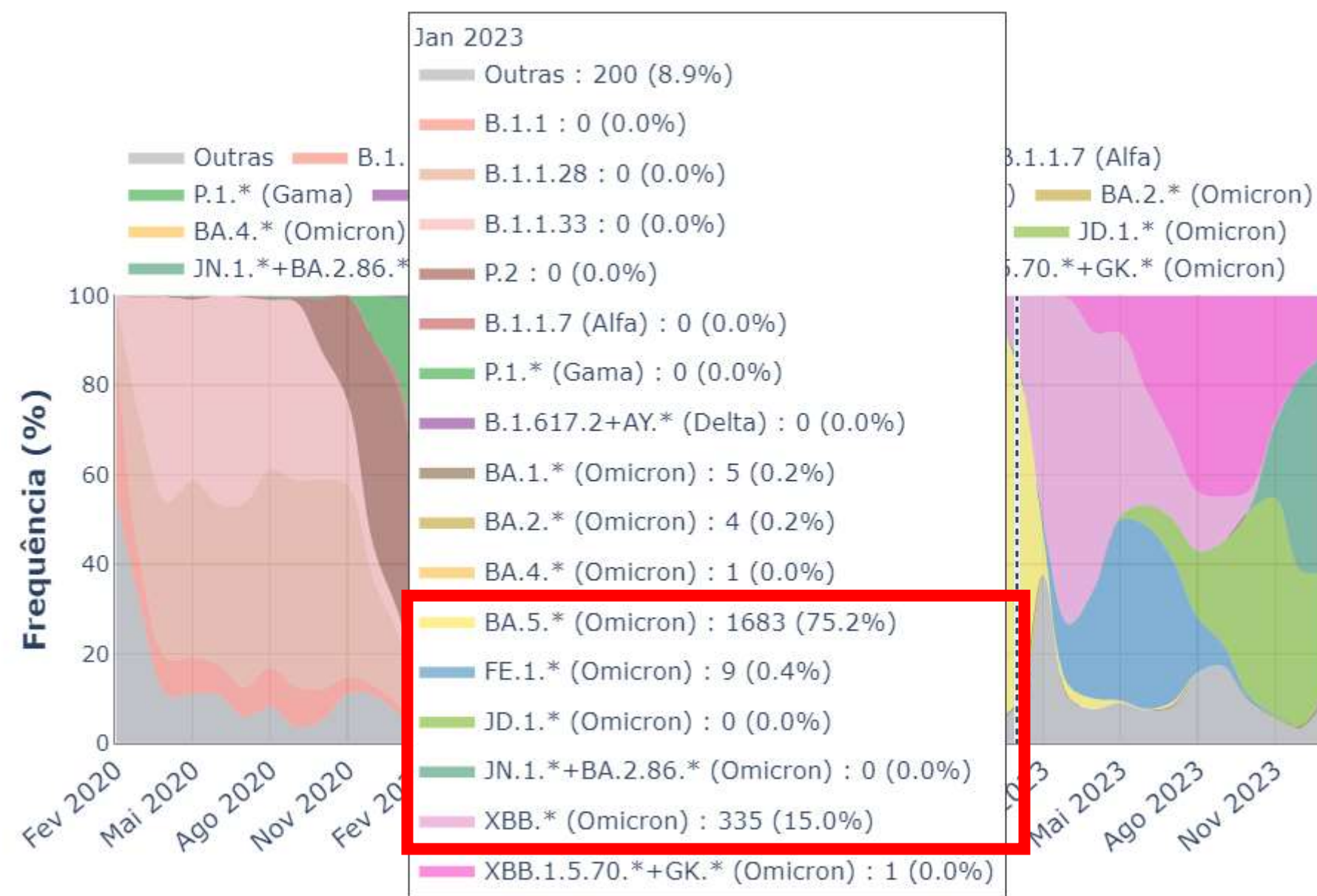
ICS

INSTITUTO CAIO SALVINO

*Segundo constante na bula do fabricante

2. GENOMAHCoV FIOCRUZ – DASHBOARD*

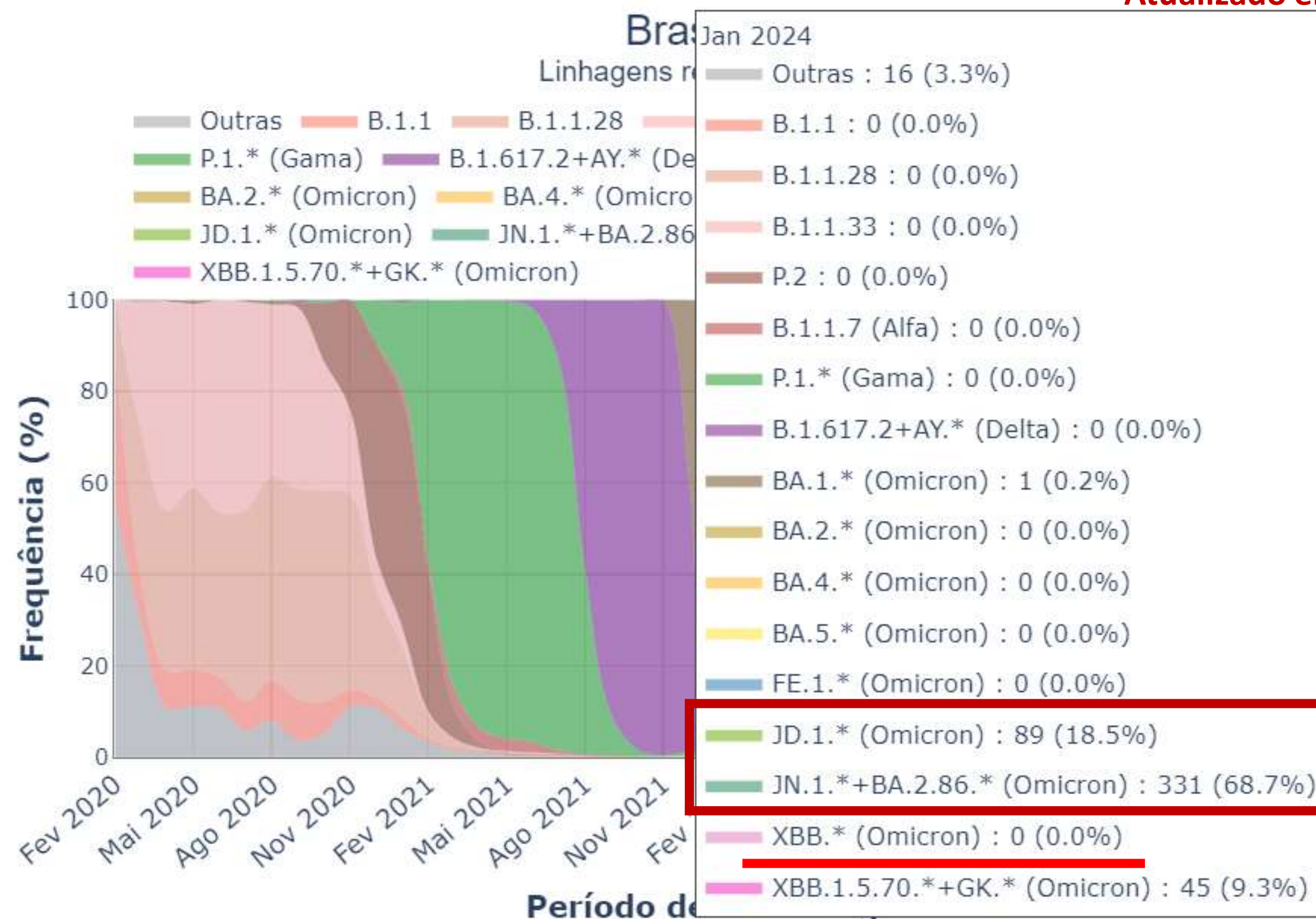
19



2. GENOMAHCoV FIOCRUZ – DASHBOARD*

20

*Atualizado em 20/02/2024



Open Forum Infectious Diseases

MAJOR ARTICLE



Effectiveness of the Coronavirus Disease 2019 Bivalent Vaccine

Nabin K. Shrestha,^{1,2} Patrick C. Burke,² Amy S. Nowacki,^{3,4} James F. Simon,⁴ Amanda Hagen,⁵ and Steven M. Gordon¹

¹Department of Infectious Diseases, Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio, USA, ²Infection Prevention, Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio, USA, ³Quantitative Health Sciences, Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio, USA, ⁴Enterprise Business Intelligence, Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio, USA, and ⁵Occupational Health, Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio, USA

Background. The purpose of this study was to evaluate whether a bivalent coronavirus disease 2019 (COVID-19) vaccine protects against COVID-19.

Methods. The study included employees of Cleveland Clinic in employment when the bivalent COVID-19 vaccine first became available. Cumulative incidence of COVID-19 over the following 26 weeks was examined. Protection provided by vaccination (analyzed as a time-dependent covariate) was evaluated using Cox proportional hazards regression, with change in dominant circulating lineages over time accounted for by time-dependent coefficients. The analysis was adjusted for the pandemic phase when the last prior COVID-19 episode occurred and the number of prior vaccine doses.

Results. Among 51 017 employees, COVID-19 occurred in 4424 (8.7%) during the study. In multivariable analysis, the bivalent-vaccinated state was associated with lower risk of COVID-19 during the BA.4/5-dominant (hazard ratio, 0.71 [95% confidence interval, .63–.79]) and the BQ-dominant (0.80 [.69–.94]) phases, but decreased risk was not found during the XBB-dominant phase (0.96 [.82–1.12]). The estimated vaccine effectiveness was 29% (95% confidence interval, 21%–37%), 20% (6%–31%), and 4% (–12% to 18%), during the BA.4/5-, BQ-, and XBB-dominant phases, respectively. The risk of COVID-19 also increased with time since the most recent prior COVID-19 episode and with the number of vaccine doses previously received.

Conclusions. The bivalent COVID-19 vaccine given to working-aged adults afforded modest protection overall against COVID-19 while the BA.4/5 lineages were the dominant circulating strains, afforded less protection when the BQ lineages were dominant, and effectiveness was not demonstrated when the XBB lineages were dominant.

Keywords. COVID-19; SARS-CoV-2; bivalent vaccine; effectiveness; vaccines.

- “A eficácia estimada da vacina foi de 29%, 20% e 4%, durante as fases dominantes BA.4/5, BQ e XBB, respectivamente..”

*Revisado por pares

<https://academic.oup.com/ofid/article/10/6/ofad209/7131292>

Open Forum Infectious Diseases

MAJOR ARTICLE



Effectiveness of the Coronavirus Disease 2019 Bivalent Vaccine

Nabin K. Shrestha,^{1,2} Patrick C. Burke,² Amy S. Nowacki,^{3,4} James F. Simon,⁴ Amanda Hagen,⁵ and Steven M. Gordon¹

¹Department of Infectious Diseases, Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio, USA, ²Infection Prevention, Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio, USA, ³Quantitative Health Sciences, Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio, USA, ⁴Enterprise Business Intelligence, Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio, USA, and ⁵Occupational Health, Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio, USA

Background. The purpose of this study was to evaluate whether a bivalent coronavirus disease 2019 (COVID-19) vaccine protects against COVID-19.

Methods. The study included employees of Cleveland Clinic in employment when the bivalent COVID-19 vaccine first became available. Cumulative incidence of COVID-19 over the following 26 weeks was examined. Protection provided by vaccination (analyzed as a time-dependent covariate) was evaluated using Cox proportional hazards regression, with change in dominant circulating lineages over time accounted for by time-dependent coefficients. The analysis was adjusted for the pandemic phase when the last prior COVID-19 episode occurred and the number of prior vaccine doses.

Results. Among 51 017 employees, COVID-19 occurred in 4424 (8.7%) during the study. In multivariable analysis, the bivalent-vaccinated state was associated with lower risk of COVID-19 during the BA.4/5-dominant (hazard ratio, 0.71 [95% confidence interval, .63–.79]) and the BQ-dominant (0.80 [.69–.94]) phases, but decreased risk was not found during the XBB-dominant phase (0.96 [.82–1.12]). The estimated vaccine effectiveness was 29% (95% confidence interval, 21%–37%), 20% (6%–31%), and 4% (–12% to 18%), during the BA.4/5-, BQ-, and XBB-dominant phases, respectively. The risk of COVID-19 also increased with time since the most recent prior COVID-19 episode and with the number of vaccine doses previously received.

Conclusions. The bivalent COVID-19 vaccine given to working-aged adults afforded modest protection overall against COVID-19 while the BA.4/5 lineages were the dominant circulating strains, afforded less protection when the BQ lineages were dominant, and effectiveness was not demonstrated when the XBB lineages were dominant.

Keywords. COVID-19; SARS-CoV-2; bivalent vaccine; effectiveness; vaccines.

- “Em conclusão, este estudo encontrou um efeito protetor geral modesto da vacina bivalente contra a COVID-19 enquanto as estirpes circulantes estavam representadas na vacina e uma proteção inferior quando as estirpes circulantes já não estavam representadas. Um efeito protetor significativo não foi encontrado quando as linhagens XBB eram dominantes. A descoberta inesperada de aumento do risco com o aumento do número de doses anteriores da vacina contra a COVID-19 necessita de mais estudos.”

*Revisado por pares

<https://academic.oup.com/ofid/article/10/6/ofad209/7131292>

Article

SARS-CoV-2 Omicron variant replication in human bronchus and lung ex vivo

<https://doi.org/10.1038/s41586-022-04479-6>

Received: 13 January 2022

Accepted: 27 January 2022

Published online: 1 February 2022

 Check for updates

Kenrie P. Y. Hui^{1,2}, John C. W. Ho¹, Man-chun Cheung¹, Ka-chun Ng¹, Rachel H. H. Ching¹, Ka-ling Lal¹, Tonla Tong Kam¹, Haogao Gu¹, Ko-Yung Sit³, Michael K. Y. Hsin³, Timmy W. K. Au³, Leo L. M. Poon^{1,2}, Malik Peiris^{1,2}, John M. Nicholls⁴ & Michael C. W. Chan^{1,2}✉

The emergence of SARS-CoV-2 variants of concern with progressively increased transmissibility between humans is a threat to global public health. The Omicron variant of SARS-CoV-2 also evades immunity from natural infection or vaccines¹, but it is unclear whether its exceptional transmissibility is due to immune evasion or intrinsic virological properties. Here we compared the replication competence and cellular tropism of the wild-type virus and the D614G, Alpha (B.1.1.7), Beta (B.1.351), Delta (B.1.617.2) and Omicron (B.1.1.529) variants in ex vivo explant cultures of human bronchi and lungs. We also evaluated the dependence on TMPRSS2 and cathepsins for infection. We show that Omicron replicates faster than all other SARS-CoV-2 variants studied in the bronchi but less efficiently in the lung parenchyma. All variants of concern have similar cellular tropism compared to the wild type. Omicron is more dependent on cathepsins than the other variants of concern tested, suggesting that the Omicron variant enters cells through a different route compared with the other variants. The lower replication competence of Omicron in the human lungs may explain the reduced severity of Omicron that is now being reported in epidemiological studies, although determinants of severity are multifactorial. These findings provide important biological correlates to previous epidemiological observations.

- “Nossos resultados sugerem que a variante Omicron tem uma competência de replicação substancial (aumento de mais de 70 vezes) e significativamente maior nos brônquios humanos em comparação com os vírus WT e Delta”
- “A variante Omicron possui 37 substituições de aminoácidos na proteína spike, 15 das quais estão no domínio de ligação ao receptor. A infecção pelo Omicron depende da ECA2 e a ligação do pico do Omicron à ECA2 é melhorada em comparação com a do vírus WT”

Article

SARS-CoV-2 Omicron variant replication in human bronchus and lung ex vivo

<https://doi.org/10.1038/s41586-022-04479-6>

Received: 13 January 2022

Accepted: 27 January 2022

Published online: 1 February 2022

 Check for updates

Kenrie P. Y. Hui^{1,2}, John C. W. Ho¹, Man-chun Cheung¹, Ka-chun Ng¹, Rachel H. H. Ching¹, Ka-ling Lai¹, Tonla Tong Kam¹, Haogao Gu¹, Ko-Yung Sit³, Michael K. Y. Hsin³, Timmy W. K. Au³, Leo L. M. Poon^{1,2}, Malik Peiris^{1,2}, John M. Nicholls⁴ & Michael C. W. Chan^{1,2}✉

The emergence of SARS-CoV-2 variants of concern with progressively increased transmissibility between humans is a threat to global public health. The Omicron variant of SARS-CoV-2 also evades immunity from natural infection or vaccines¹, but it is unclear whether its exceptional transmissibility is due to immune evasion or intrinsic virological properties. Here we compared the replication competence and cellular tropism of the wild-type virus and the D614G, Alpha (B.1.1.7), Beta (B.1.351), Delta (B.1.617.2) and Omicron (B.1.1.529) variants in ex vivo explant cultures of human bronchi and lungs. We also evaluated the dependence on TMPRSS2 and cathepsins for infection. We show that Omicron replicates faster than all other SARS-CoV-2 variants studied in the bronchi but less efficiently in the lung parenchyma. All variants of concern have similar cellular tropism compared to the wild type. Omicron is more dependent on cathepsins than the other variants of concern tested, suggesting that the Omicron variant enters cells through a different route compared with the other variants. The lower replication competence of Omicron in the human lungs may explain the reduced severity of Omicron that is now being reported in epidemiological studies, although determinants of severity are multifactorial. These findings provide important biological correlates to previous epidemiological observations.

- “Nossos dados mostrando que a variante Omicron tem menor competência de replicação viral nos pulmões em comparação com os brônquios são de particular interesse. Esta diferença também é confirmada pelos estudos imuno-histoquímicos que mostram menos células infectadas por vírus em culturas de explantes de pulmão humano ex vivo.
- Estas observações podem sugerir que Omicron pode ter reduzido a gravidade clínica, mas tais interpretações precisam de ser qualificadas porque a gravidade da doença da COVID-19 é determinada não apenas pela replicação do vírus, mas também por respostas imunitárias inatas desreguladas.”

IMPRESSÃO IMUNOLÓGICA PERSISTENTE APÓS VACINAÇÃO XBB.1.5 COVID EM HUMANOS

25

bioRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2023.11.28.569129>; this version posted November 30, 2023. The copyright holder for this preprint (which was not certified by peer review) is the author/funder, who has granted bioRxiv a license to display the preprint in perpetuity. It is made available under aCC-BY 4.0 International license.

Persistent immune imprinting after XBB.1.5 COVID vaccination in humans

M. Alejandra Tortorici¹, Amin Addetia¹, Albert J. Seo¹, Jack Brown¹, Kaitlin R. Sprouse¹, Jenni Logue², Erica Clark², Nicholas Franko², Helen Chu², David Veasley^{1,3,*}

¹Department of Biochemistry, University of Washington, Seattle, WA, USA

²Division of Allergy and Infectious Diseases, University of Washington, Seattle, WA, USA

³Howard Hughes Medical Institute, University of Washington, Seattle, WA, USA

- A falta de anticorpos plasmáticos detectáveis específicos para XBB.1.5 S e a escassez de células B de memória que se ligam ao RBD XBB.1.5, mas não ao RBD Wuhan-Hu-1, **indicam que as respostas imunes humorais provocadas pela vacinação XBB.1.5 S são dominados pela recordação de células B de memória pré-existentes previamente induzidas pela vacinação Wuhan-Hu-1 S. em vez de induzir respostas de novo contra esta nova variante;**
- Estas descobertas concordam com as observações feitas após infecções revolucionárias de Omicron BA.1, BA.2 e BA.5 e com as feitas após a implementação dos bivalentes Wuhan-Hu-1/BA.5 e Wuhan-Hu-1 /BA.1S reforços de vacina;
- À medida que as células B de memória específicas S do SARS-CoV-2 continuam a evoluir e a aumentar em frequência vários meses após a infecção ou vacinação, análises futuras em momentos posteriores lançarão luz sobre o impacto imunológico a longo prazo do imprinting.

MRNA: VACINA OU TERAPIA GÊNICA? AS QUESTÕES REGULATÓRIAS DE SEGURANÇA

26



International Journal of
Molecular Sciences



Review

mRNA: Vaccine or Gene Therapy? The Safety Regulatory Issues

Helene Banoun 

Independent Researcher, 13001 Marseille, France; helene.banoun@laposte.net; Tel.: +33-6-32-46-78-33

Abstract: COVID-19 vaccines were developed and approved rapidly in response to the urgency created by the pandemic. No specific regulations existed at the time they were marketed. The regulatory agencies therefore adapted them as a matter of urgency. Now that the pandemic emergency has passed, it is time to consider the safety issues associated with this rapid approval. The mode of action of COVID-19 mRNA vaccines should classify them as gene therapy products (GTPs), but they have been excluded by regulatory agencies. Some of the tests they have undergone as vaccines have produced non-compliant results in terms of purity, quality and batch homogeneity. The wide and persistent biodistribution of mRNAs and their protein products, incompletely studied due to their classification as vaccines, raises safety issues. Post-marketing studies have shown that mRNA passes into breast milk and could have adverse effects on breast-fed babies. Long-term expression, integration into the genome, transmission to the germline, passage into sperm, embryo/fetal and perinatal toxicity, genotoxicity and tumorigenicity should be studied in light of the adverse events reported in pharmacovigilance databases. The potential horizontal transmission (i.e., shedding) should also have been assessed. In-depth vaccinovigilance should be carried out. We would expect these controls to be required for future mRNA vaccines developed outside the context of a pandemic.

Keywords: mRNA vaccines; COVID-19; drug regulation; gene therapy; vaccinovigilance; pharmacokinetics

<https://www.mdpi.com/1422-0067/24/13/10514>

MRNA: VACINA OU TERAPIA GÊNICA? AS QUESTÕES REGULATÓRIAS DE

27

SEGURANÇA

- Embora o princípio de ação das vacinas de mRNA contra a COVID-19 corresponda à definição de produtos de terapia genética (GTPs), elas foram excluídas da regulamentação de GTPs pelas agências reguladoras (US-FDA e EMA) e sujeitas à regulamentação de vacinas contra doenças infecciosas. Não é apresentada qualquer justificação científica ou ética para esta exclusão e subsistem inconsistências nos regulamentos.
- Por exemplo, ao abrigo dos regulamentos europeus e franceses, uma vacina deve conter um antígeno, o que não é o caso das vacinas de mRNA. **Esses produtos poderiam ser considerados “pró-vacina”.**
 - **Na verdade, as vacinas de mRNA não contêm antígeno, mas fazem com que o vacinado o produza. Podem, portanto, ser classificados como pró-drogas ou “pró-vacina”.** Devem ser elaboradas regulamentações especiais para este tipo de produto, insistindo no controle da potência, ou seja, da qualidade, quantidade, duração e locais de expressão do antígeno de interesse, bem como da toxicidade deste antígeno.
 - Conforme proposto no início de 2020, a proteína spike SARS-CoV-2 interage com o sistema renina-angiotensina e tem uma toxicidade reconhecida que era conhecida desde antes do COVID-19 e foi confirmada desde.
 - De acordo com a regulamentação europeia, as vacinas são medicamentos humanos e devem, portanto, ser submetidas aos mesmos controlos, mas nem todos estes controlos são geralmente aplicados às vacinas contra doenças infecciosas.
 - **No que diz respeito aos controlos aplicados aos mRNAs, vale ressaltar que o grau de pureza do produto é inferior ao exigido para qualquer medicamento: isso é questionável para uma nova formulação e princípio de ação.** Também é possível que a heterogeneidade do lote não tenha sido detectada pelo procedimento de liberação do lote. As impurezas ligadas a esta nova formulação podem representar problemas de segurança; a presença e a quantidade de DNA contaminante do molde utilizado para fabricar o RNA e o ds-RNA precisariam ser reavaliadas. A presença de genes de resistência a antibióticos na contaminação do DNA modelo também levanta questões de segurança.

MRNA: VACINA OU TERAPIA GÊNICA? AS QUESTÕES REGULATÓRIAS DE

28

SEGURANÇA

- Geralmente, não são necessários estudos farmacocinéticos para vacinas, exceto no caso de novas formulações, como é o caso aqui. No entanto, estudos extensos nesta área teriam sido necessários, uma vez que não detectaram a ampla distribuição e persistência do mRNA, e do seu produto, a proteína spike, no corpo dos vacinados, a passagem do mRNA no leite materno, nem a possível passagem pela placenta de mães vacinadas. As regulamentações do GTP exigem esses estudos aprofundados sobre a formulação completa (a nanopartícula lipídica carregada com o mRNA correspondente ao medicamento).
- Devido a esta ampla e persistente biodistribuição, os testes essenciais exigidos para GTPs deveriam ter sido realizados em relação a: risco de genotoxicidade, integração do genoma e transmissão da linha germinativa, mutagênese insercional, tumorigenicidade, toxicidade embrio/fetal e perinatal, expressão a longo prazo, repetição toxicidade e excreção no meio ambiente (liberação no fluido seminal, por exemplo)

MRNA: VACINA OU TERAPIA GÊNICA? AS QUESTÕES REGULATÓRIAS DE

29

SEGURANÇA

- No documento da EMA destinado a regulamentar a avaliação clínica de novas vacinas a partir de 2023, não há menção às vacinas de mRNA, sendo ainda especificado que as vacinas contêm antígenos; este documento não se aplicaria, portanto, a vacinas de mRNA que não contenham antígenos.

ENTÃO...

30

“Que a ciência e a verdade sejam sempre parceiras e andem de mãos dadas. A busca da verdade, sendo a base da ciência, e a descoberta científica, a consagração da verdade. Uma sem a outra, absolutamente inexiste.”

(Caio Salvino – 2023)

Obrigado!