

The logo for CATES (Centro Colaborador do SUS) features the word "CATES" in a bold, white, sans-serif font. The letter "C" is stylized with a teal-colored outline. The text is set against a dark blue rectangular background with rounded corners.

CATES

**CENTRO COLABORADOR DO SUS
AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS
& EXCELÊNCIA EM SAÚDE**

PARECER TÉCNICO CIENTÍFICO

Eficácia e Segurança das Vacinas em
desenvolvimento para a COVID-19

Belo Horizonte – MG
Novembro de 2020

Faculdade de Farmácia - UFMG
Dep. de Farmácia Social
www.cates.org.br

UNIVERSIDADE FEDERAL
DE MINAS GERAIS



Novembro de 2020. CCATES.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da área técnica. Este estudo é parte integrante do Projeto “Centro Colaborador do SUS/MG para Estudos Farmacoeconômicos e Epidemiológicos” e tem por objetivo subsidiar a tomada de decisão em saúde, mas não expressa decisão formal para fins de incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

Informações:

CENTRO COLABORADOR DO SUS: AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS E EXCELÊNCIA EM SAÚDE - CCATES

Faculdade de Farmácia UFMG

Av. Presidente Antônio Carlos 6627 Campus Pampulha

CEP: 31270-901, Belo Horizonte – MG

Tel.: (31) 3409-6394

Home Page: <http://www.ccates.org.br>

Elaboração:

Carolina Zampirolli Dias

Ludmila Peres Gargano

Nathália Dias Brandão

Pâmela Santos Azevedo

Tulio Rocha

Revisão Técnica:

Augusto Afonso Guerra-Junior

Francisco de Assis Acurcio

Juliana Alvares-Teodoro



CENTRO COLABORADOR DO SUS
AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS
& EXCELÊNCIA EM SAÚDE

PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO

DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum dos autores recebe qualquer patrocínio da indústria ou participa de qualquer entidade que possa representar conflitos de interesse.

SUMÁRIO

1.	CONTEXTO.....	7
2.	CONDIÇÃO CLÍNICA.....	8
2.1.	SARS-CoV-2	8
3.	ABORDAGEM TERAPÊUTICA	10
4.	PREVENÇÃO E IMUNIZAÇÃO.....	10
4.1.	Política Nacional de Vacinação	11
4.2.	Produção, distribuição e transferência tecnológica	11
5.	A TECNOLOGIA.....	12
5.1.	Vacinas de vírus.....	13
5.1.1.	Vacinas de vírus inativado ou morto	13
5.1.2.	Vacinas vivas atenuadas	13
5.2.	Vacinas acelulares.....	14
5.2.1.	Vacina de subunidade viral.....	14
5.2.2.	Partículas semelhantes a vírus (VLP)	15
5.3.	Vacinas de ácidos nucleicos (DNA ou RNA)	16
5.4.	Vacinas de vetores virais.....	17
6.	EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS	18
6.1.	Busca de evidências	18
6.2.	Estudos Incluídos	18
6.3.	Resultados dos estudos.....	19
6.3.1.	CoronaVac.....	20
6.3.2.	BNT162b1 e BNT162b2 (Pfizer e BioNtech).....	23
6.3.3.	mRNA-1273 (Moderna).....	26
6.3.4.	ChAdOx1 nCoV-19.....	29
6.3.5.	Sputnik V (Gam-COVID-Vac e Gam-COVID-Vac-Lyo)	32
6.3.6.	Ad26.COV2.S.....	34
7.	MHT.....	36
8.	AVALIAÇÃO POR OUTRAS AGÊNCIAS DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIA EM SAÚDE	41
9.	CONCLUSÃO	42
11.	REFERÊNCIAS.....	44
	Apêndice A - Estratégias de busca	49
	Apêndice B - Fluxograma de seleção dos estudos.....	52
	Apêndice C - Estudos recuperados pela busca, avaliando vacinas para COVID-19	53

RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Vacinas em desenvolvimento para a COVID-19

Pergunta: As vacinas em desenvolvimento são eficazes, efetivas e seguras para a imunização contra a COVID-19?

Evidências científicas: A busca de evidências foi realizada sistematicamente em 16/11/2020, nas bases de dados Medline via PubMed, Embase, Lilacs e The Cochrane Library. 16 estudos foram selecionados para a leitura completa, sendo 13 ensaios clínicos de fase 1 e/ou 2, além de três estudos recuperados por busca manual. Os estudos incluídos avaliaram 12 vacinas diferentes, todavia, com o propósito de subsidiar a tomada de decisão acerca das vacinas em desenvolvimento para a prevenção da COVID-19 no Brasil, neste primeiro parecer técnico científico foram abordadas as principais vacinas em vias/com potencial de serem registradas e/ou que estão em estudo no país: Coronavac, BNT162b2 (Pfizer e BioNTech), mRNA-1273 (Moderna), ChAdOx1 nCoV-19 (Oxford & AstraZeneca), Sputnik V e Ad26.COV2 (Janssen-Cilag). Os estudos recuperados ainda são de fase 1 ou 2 e avaliam as intervenções com escalonamento de doses. Dessa forma, os resultados de eficácia, principalmente avaliados nos estudos quanto à imunogenicidade, apresentam variações de acordo com as doses e esquemas empregados. Os principais desfechos de eficácia avaliados foram a taxa ou títulos médios geométricos (TMG) de anticorpos neutralizantes para SARS-CoV-2, de IgG específicos para RBD ou S, demonstrando um aumento em relação à linha de base ou aumento da taxa após administração. Os eventos adversos mais comumente relatados foram relacionados à administração, como dor no local da injeção. Eventos adversos graves foram poucos frequentes nos estudos.

Experiência Internacional: Em outubro, a EMA deu início a uma revisão contínua de dados sobre a vacina para COVID-19 conhecida como BNT162b2 e em novembro, sobre a mRNA-1273. No Canadá, o primeiro-ministro anunciou em 25 de setembro de 2020 um acordo com a AstraZeneca para adquirir até 20 milhões de doses de sua vacina candidata COVID-19. Este acordo se soma aos já alcançados com Sanofi e GlaxoSmithKline, Johnson & Johnson, Novavax, Pfizer e Moderna, que foram feitos seguindo as recomendações da força-tarefa para Vacinas COVID-19. Nos EUA, o FDA agendou uma reunião de seu Comitê Consultivo de Vacinas e Produtos Biológicos Relacionados (VRBPAC) no dia 10 de dezembro para discutir o pedido de autorização de uso de emergência da vacina da Pfizer/BioNTech.

Considerações Finais: Os resultados apresentados até o momento ainda não permitem concluir sobre a eficácia, efetividade e, principalmente, segurança destas vacinas a longo prazo, pois permanece a incerteza da duração e magnitude dos benefícios. Ademais, os critérios de elegibilidade dos estudos excluíram os principais grupos de risco para COVID-19 grave. Espera-se que os estudos de fase 3

forneçam resultados mais objetivos e robustos, com desfechos primários, subsidiando uma tomada de decisão baseada em melhores evidências, apesar da celeridade que o contexto pandêmico demanda.

1. CONTEXTO

Os coronavírus consistem de uma grande família de vírus conhecidos por causarem doenças do trato respiratório superior leves a moderadas, como o resfriado comum (ROTHAN; BYRAREDDY, 2020). Nas últimas décadas, novas espécies de coronavírus emergentes de animais - evento chamado de transbordamento - infectaram humanos, causando doenças graves e levando milhares de pessoas à morte (NIAID, 2020a). O SARS-CoV-2 é a sétima espécie conhecida dos coronavírus que causam infecções em humanos e foi identificado na China em dezembro de 2019 (ROTHAN; BYRAREDDY, 2020). Em 11 de março de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou o surto de SARS-CoV-2 uma pandemia (WHO, 2020).

A COVID-19, doença causada pelo SARS-CoV-2, tornou-se uma emergência de saúde pública internacional, com grandes consequências sociais e econômicas. A pandemia global demandou respostas ativas de governos e instituições de pesquisa em todo o mundo, culminando no rápido desenvolvimento de candidatas à vacinas para a prevenção COVID-19 (ASADI-POOYA; SIMANI, 2020; GUPTA et al., 2019; JEE, 2020).

O CCATES - Centro Colaborador do SUS em Avaliação de Tecnologias e Excelência em Saúde - é um núcleo de cooperação técnico-científica da Universidade Federal de Minas Gerais que integra a Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias de Saúde (REBRATS), e tem, dentre outras atribuições, a função de elaborar pareceres independentes a fim de subsidiar a tomada de decisão em saúde. Considerando a pandemia de COVID-19 e a urgência no desenvolvimento de vacinas, este parecer técnico-científico visa avaliar eficácia, efetividade e segurança dos principais tipos de vacinas para prevenção da COVID-19, e possui caráter informativo, portanto as recomendações e conclusões apresentadas não refletem, necessariamente, a opinião dos gestores do Sistema Único de Saúde.

2. CONDIÇÃO CLÍNICA

Os coronavírus são conhecidos por causar doenças em humanos e animais. Até o momento, existem três coronavírus - SARS-CoV, MERS-CoV e SARS-CoV-2 - que podem replicar no trato respiratório inferior e causar pneumonia. Esses vírus suprimem um tipo de resposta antiviral da interferon-gama (IFN- γ) na fase inicial da infecção, levando a uma replicação viral descontrolada. Este mecanismo, mais tarde, leva a um influxo de neutrófilos e monócitos/macrófagos, resultando em hiper produção de citocinas pró-inflamatórias que podem danificar o tecido pulmonar, podendo levar a pneumonia ou síndrome respiratória aguda grave (DE LUCENA et al., 2020; PROMPETCHARA; KETLOY; PALAGA, 2020).

Os sintomas de pacientes infectados por SARS-CoV-2 variam de sintomas brandos a insuficiência respiratória grave, com insuficiência múltipla de órgãos. De acordo com a literatura, os pacientes podem ser classificados em assintomáticos, brandos, moderados, graves e críticos (Quadro 1) (YUKI; FUJIOGI; KOUTSOGIANNAKI, 2020).

Quadro 1. Classificação de pacientes com COVID-19.

Assintomáticos	Teste de ácido nucleico COVID positivo. Sem sintomas e sinais clínicos, imagem do tórax é normal
Brandos	Sintomas de infecção aguda do trato respiratório superior (febre, fadiga, mialgia, tosse, dor de garganta, coriza, espirros) ou sintomas digestivos (náusea, vômito, dor abdominal, diarreia)
Moderados	Pneumonia (febre frequente, tosse) sem hipoxemia óbvia, TC de tórax com lesões.
Graves	Pneumonia com hipoxemia (SpO ₂ <92%)
Críticos	SRAG. Pode ter choque, encefalopatia, lesão miocárdica, insuficiência cardíaca, disfunção da coagulação e lesão renal aguda.

Fonte: tradução livre de (YUKI; FUJIOGI; KOUTSOGIANNAKI, 2020)

TC: Tomografia Computadorizada

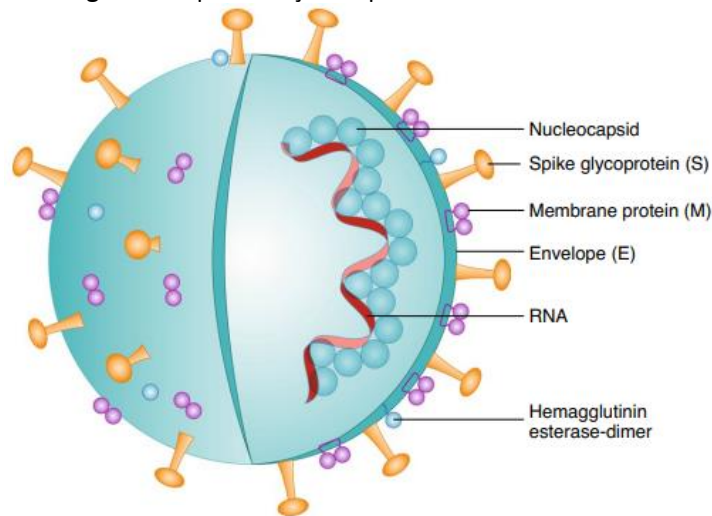
SRAG: Síndrome Respiratória Aguda Grave

2.1. SARS-CoV-2

Pesquisas realizadas demonstraram que o SARS-CoV-2 utiliza a proteína spike (S) para entrar nas células e iniciar a infecção. A proteína S é composta por dois subdomínios – S1 e S2 – que são responsáveis por se ligarem ao domínio de ligação do receptor (RBD, do inglês *receptor binding domain*) e por auxiliarem a fusão da membrana (HUANG et al., 2020). Posteriormente, os vírus

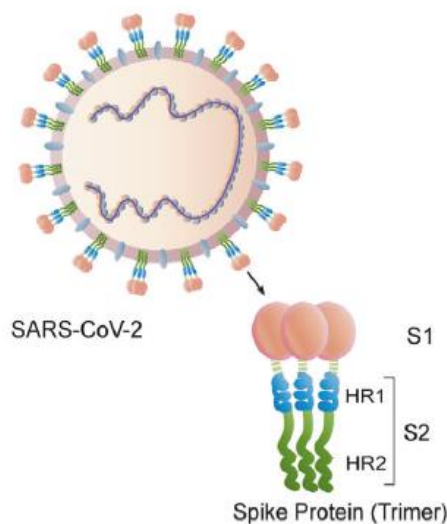
atrasam as respostas normais do sistema imunológico, permitindo que a infecção se estabeleça (NIAID, 2020b) (Figura 1).

Figura 1. Representação esquemática do coronavírus.



A proteína spike se liga à enzima conversora de angiotensina (ECA) 2 nas células hospedeiras e é então endocitada (SONG et al., 2019; ZHOU et al., 2020). Essa etapa é seguida pela fusão das membranas viral e endossomal e liberação do genoma viral no citoplasma (CUI; LI; SHI, 2019; MCKIBBIN; FERNANDO, 2020). Os anticorpos que se ligam à proteína spike, especialmente ao RBD, impedem sua ligação à célula hospedeira e neutralizam o vírus. Com base nesse conhecimento e nas informações obtidas em estudos pré-clínicos com SARS-CoV e MERS-CoV, a proteína spike foi identificada como um alvo antigênico para o desenvolvimento de vacinas contra SARS-CoV-2 em um estágio muito inicial (AMANAT; KRAMMER, 2020).

Figura 2. Estrutura química da proteína de superfície “Spike” presente na partícula de SARS-CoV-2.



Fonte: (HUANG et al., 2020)

3. ABORDAGEM TERAPÊUTICA

Tendo em vista a fisiopatologia da doença, duas abordagens têm sido exploradas na tentativa de limitar a gravidade da doença ou reduzir a mortalidade associada: a redução da proliferação/replicação viral, com a utilização de fármacos com atividade antiviral, e a redução da resposta inflamatória exacerbada por meio da utilização de fármacos imunomoduladores/imunossupressores. Entretanto, embora diferentes medicamentos tenham sido avaliados, ainda não há consenso sobre o melhor tratamento para controle da infecção. A maioria dos doentes que desenvolvem a forma grave da doença apresentam uma síndrome respiratória aguda grave, caracterizada pelo desenvolvimento de infiltrados bilaterais e hipoxemia associada a processos inflamatórios (THOMPSON; CHAMBERS; LIU, 2017). Praticamente todos os pacientes com COVID-19 que desenvolvem a síndrome respiratória aguda grave requerem ventilação mecânica, podendo ficar em suporte ventilatório de 10 a 14 dias, sendo que nesses casos a taxa de mortalidade é ainda mais elevada. Nestes pacientes, pode-se verificar uma liberação de citocinas pró-inflamatórias, lesão renal, disfunção múltipla de órgãos e até choque séptico (BHATRAJU et al., 2020; WU et al., 2020).

A imunização, outra abordagem para o enfrentamento do SARS-CoV-2, tem sido alvo de pesquisa intensa e diversos avanços científicos nessa área têm sido observados. Ao longo da próxima seção serão discutidos aspectos sobre prevenção e imunização contra doenças infecciosas, sobre a Política Nacional de Vacinação no Brasil e sobre as pesquisas de desenvolvimento de vacinas.

4. PREVENÇÃO E IMUNIZAÇÃO

O processo de imunização é definido como a indução artificial de imunidade por meio da administração de um produto imunobiológico, produzindo imunização ativa ou passiva. A imunização passiva envolve o fornecimento de imunidade imediata e transitória pela administração de anticorpos pré-formados - seja anticorpos maternos, soro heterólogo/homólogo, imunoglobulina de origem humana ou anticorpos monoclonais. Por outro lado, a imunização ativa consiste na aquisição de proteção através da estimulação da resposta imunológica, com a produção de anticorpos específicos, por meio de vacina ou toxina (BRASIL, 2014).

Vacinas são preparações biológicas compostas por substâncias imunogênicas, ou seja, que induzem uma resposta imune em hospedeiros imunocompetentes, além de adjuvantes, vetores ou sistemas de entrega (PINTO; MATTA; DA-CRUZ, 2011). Desde os processos históricos da variolização e dos trabalhos de Edward Jenner (1749-1823) e Louis Pasteur (1822-1895), que utilizavam a inoculação

de micro-organismos inativados ou atenuados em animais para experimentação, as tecnologias e as estratégias utilizadas para desenvolvimento de vacinas evoluíram enormemente, e foram responsáveis pela erradicação de diversas doenças (ARMÔA, 2009).

Devido a rápida disseminação e a gravidade dos efeitos da pandemia de SARS-COV-2, foi declarado estado de emergência pela OMS em 1º de janeiro de 2020, dando início a uma busca acelerada de possíveis tratamentos e meios de imunização. Em abril de 2020, mais de 90 vacinas para prevenção do COVID-19 já estavam sob investigação (CALLAWAY, 2020).

4.1. Política Nacional de Vacinação

No Brasil, a política nacional de vacinação está concentrada no Programa Nacional de Imunizações (PNI), elaborado em 1973 e organizado posteriormente pela Lei 6259 de 30/10/1975 e o Decreto 78231 de 30/12/1976, e visa o controle, a erradicação e a eliminação de doenças imunopreveníveis. Sua gestão é compartilhada entre os entes, e sua coordenação fica a cargo da Coordenação-Geral do Programa Nacional de Imunizações (CGPNI) do Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis (DEVIT) da Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS) do Ministério da Saúde (BRASIL, 2014). Desde a sua criação, diversas doenças foram erradicadas em território nacional, fato que pode ser atribuído ao sucesso do programa e a sua elevada taxa de cobertura vacinal (SILVA JUNIOR, 2013). Os calendários e as campanhas nacionais de vacinação são regulados pela Portaria Ministerial nº 1.498 de 2013.

Apesar do compartilhamento com entes estaduais e municipais na execução das campanhas de vacinação, a aquisição de vacinas é centralizada no governo federal, o que garante equidade na cobertura vacinal entre os diversos municípios e regiões do país. Além disso, o PNI fomentou o crescimento da capacidade produtiva de vacinas no Brasil. Atualmente, as instituições nacionais são responsáveis pela produção de 96% das vacinas ofertadas no programa (SILVA JUNIOR, 2013).

A combinação de compra centralizada e a grande capacidade produtiva possibilitam a rápida disponibilização de vacinas à população, o que garante o sucesso das campanhas: um exemplo é a campanha vacinal contra o *influenza vírus A (H1N1)*, que se tornou pandêmico em 11 de junho de 2009 e, em 2010, mais de 97 milhões de pessoas já haviam sido vacinadas contra essa cepa do vírus (FIOCRUZ, 2019; SILVA JUNIOR, 2013).

4.2. Produção, distribuição e transferência tecnológica

No Brasil, o processo de desenvolvimento, ensaios clínicos e produção de vacinas contra o SARS CoV-2 tem sido feito em parcerias do Ministério da Saúde, centros de pesquisa estatais e

indústrias farmacêuticas detentoras das patentes desses produtos. Das parcerias já confirmadas e divulgadas, destacam-se:

- FIOCRUZ/BIO-MANGUINHOS E ASTRAZENECA

Em 26 de outubro de 2020 tornou-se público o contrato de encomenda tecnológica entre a FIOCRUZ e a indústria AstraZeneca. O contrato prevê a inexistência de lucro para as partes envolvidas na negociação até 1º de julho de 2021 (FIOCRUZ, 2020a; GUIMARÃES, 2020). Após essa data, a FIOCRUZ já terá finalizado o período de absorção da tecnologia, estando então capacitada a produzir de maneira completamente autônoma a vacina em território nacional (FIOCRUZ, 2020b). A tecnologia em questão é a vacina de vetor viral não-replicante ChAdOx1-nCoV-19, desenvolvida na parceria entre a AstraZeneca e a Universidade de Oxford.

- Instituto Butantan e Sinovac Life Science

Outra parceria entre institutos de pesquisa nacionais e indústrias farmacêuticas internacionais foi estabelecida em 30 de setembro de 2020 entre o Instituto Butantan e a indústria Sinovac Life Science. O acordo estabelece o fornecimento de cerca de 60 milhões de vacinas, das quais 46 milhões deverão estar disponíveis até dezembro de 2020 (GUIMARÃES, 2020; INSTITUTO BUTANTAN, 2020).

- Instituto de Tecnologia do Paraná e Gamaleya Research Institute of Epidemiology and Microbiology

O Instituto de Tecnologia do Paraná (TECPAR) anunciou em setembro de 2020 uma parceria com o Gamaleya Research Institute of Epidemiology and Microbiology, visando a execução de testes de fase 3, transferência tecnológica e produção em território nacional da vacina Sputnik V, que seria iniciada assim que o protocolo de validação do estudo fosse aprovado pelo órgão regulatório no Brasil (TECPAR/INSTITUTO DE TECNOLOGIA DO PARANÁ, 2020).

5. A TECNOLOGIA

Desde o advento da vacinação, as principais e mais intuitivas formas de produção de vacina amplamente disseminadas foram a utilização de microrganismos com a virulência reduzida - também chamados de atenuados - e a utilização de fragmentos ou dos próprios microrganismos infecciosos, mortos ou inativados (PINTO et al. 2011). Ao longo dos anos, o desenvolvimento tecnológico permitiu que outras plataformas de vacinas fossem criadas, lançando mão dos avanços da engenharia genética, manipulação de DNA, sequenciamento de genomas e bioinformática (ARMÔA, 2009).

Para o desenvolvimento da vacina para prevenção da COVID-19, além das tecnologias tradicionais, estão sendo investigadas plataformas que incluem os ácidos nucleicos (DNA e RNA), partículas proteicas semelhantes ao vírus (VLP, do inglês *virus-like particle*) e o uso de vetores virais (DA FONSECA LIMA et al, 2020; ALVES et al, 2020).

5.1. Vacinas de vírus

As vacinas de vírus constituem o tipo mais comum e antigo de vacinação existente. São compostas pelos próprios agentes causadores da doença - os vírus - vivos atenuados ou mortos. Estes componentes virais são chamados de antígenos, e quando injetados no hospedeiro reduzem o risco de infecção ao estimularem a produção de anticorpos, levando à imunização (ABBAS, 2013; SCHATZMAYR, 2003).

5.1.1. Vacinas de vírus inativado ou morto

As vacinas virais inativadas são compostas pelos vírus causadores da doença, que são submetidos à procedimentos físicos e/ou químicos, manipulação genética ou à componentes imunogênicos que eliminam sua capacidade de multiplicação no hospedeiro, inativando-o. Na maioria dos casos, os vírus são obtidos do plasma de pessoas infectadas, e passam por processos de purificação e concentração, sendo posteriormente submetidos ao formol, para inativação. Esse tipo de vacinação é utilizado para prevenção da hepatite A, raiva, cólera, influenza, pólio (Salk), febre tifóide e coqueluche (SCHATZMAYR, 2003).

Nas vacinas inativadas, a incapacidade de multiplicação do vírus oferece maior segurança, quando comparadas às vacinas atenuadas, porém podem oferecer uma imunização menos eficiente. Por isso, podem exigir múltiplas doses e repetições ao longo do tempo - como é o caso da vacinação contra a gripe, o que aumenta os custos relacionados à utilização destes produtos (SCHATZMAYR, 2003).

5.1.2. Vacinas vivas atenuadas

Nas vacinas atenuadas, os vírus permanecem vivos, porém incapazes de produzir doença. Utilizando condições controladas, as cepas selvagens dos vírus são cultivadas repetidamente, tendo sua virulência reduzida a níveis considerados seguros para a aplicação em seres humanos (BIOMANGUINHOS, 2019; SCHATZMAYR, 2003). Algumas vacinas disponíveis atualmente que utilizam esta estratégia são as vacinas virais contra o sarampo, caxumba, rubéola, poliomielite, catapora e febre amarela (PINTO; MATTA; DA-CRUZ, 2011).

As vacinas atenuadas apresentam como principal vantagem a capacidade de multiplicação do vírus que permanece preservada após a vacinação. Dessa forma, todo o sistema imune é envolvido na manutenção da imunidade contra a doença em questão, desenvolvendo uma resposta completa e prolongada. Além disso, devido a simplicidade de sua produção, estas vacinas normalmente apresentam menor custo (PINTO; MATTA; DA-CRUZ, 2011; SCHATZMAYR, 2003). Por outro lado, a chance de reversão da atenuação confere algumas desvantagens, como a possibilidade de ocorrência de eventos adversos, contraindicação para pessoas imunodeficientes e a necessidade de maiores cuidados nas condições de transporte e armazenamento (PINTO; MATTA; DA-CRUZ, 2011; SCHATZMAYR, 2003).

5.2. Vacinas acelulares

A noção de que a imunização pode ser induzida pela produção de anticorpos voltados a um único alvo celular dos microrganismos deu origem ao desenvolvimento de novos tipos de vacinas, que utilizam fragmentos das partículas virais - como estruturas de superfície - ou toxinas responsáveis por determinados sintomas da doença. O reconhecimento destes antígenos pelo sistema imune permite que o hospedeiro neutralize e elimine o patógeno rapidamente, antes de sua propagação, impedindo-o de causar doença. Os exemplos mais comuns destas vacinas acelulares são as vacinas compostas por toxinas inativadas, subunidades virais proteicas ou polissacarídeos purificados, que são possíveis graças às técnicas de produção de proteínas e DNA recombinantes (DINIZ; FERREIRA, 2010).

5.2.1. Vacina de subunidade viral

As vacinas de subunidade podem ser produzidas a partir de peptídeos, proteínas ou polissacarídeos que contém epítopos antigênicos. Epítopos são pequenas regiões dos antígenos que são reconhecidos e se ligam aos receptores celulares e aos anticorpos, sendo capaz de gerar resposta imune. Por meio das técnicas de engenharia genética, é possível criar vacinas de subunidades recombinantes, utilizando plasmídeos e outros sistemas baseados em vírus para produzir a subunidade antigênica. A vacina contra o vírus da Hepatite B foi desenvolvida a partir da produção de um fragmento da proteína do envelope viral, que é produzida por uma levedura modificada geneticamente (DONNELLY et al., 1997).

Dentre as desvantagens das vacinas de subunidade, estão a sua possível baixa imunogenicidade e curta meia-vida in vivo – o que leva a necessidade de doses múltiplas para alcançar uma resposta imune satisfatória – e a indução de proteção limitada a cepas específica. Por outro lado, não oferecem risco de patogenicidade, e apresentam menor risco de reações adversas.

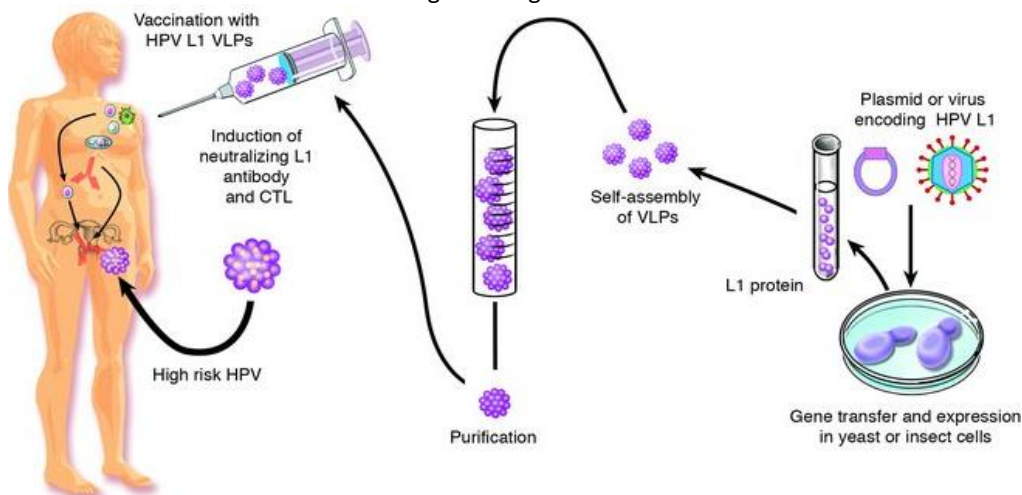
5.2.2. *Partículas semelhantes a vírus (VLP)*

As VLP são estruturas proteicas que simulam a conformação e organização do vírus selvagem, mas não possuem o genoma viral. Dessa forma, assim como as vacinas de subunidade, as VLP não oferecem risco de patogenicidade, já que o microrganismo não pode se replicar no organismo. As VLP contêm as proteínas da superfície viral que são importantes no reconhecimento celular, como o capsídeo, por exemplo, e desencadeiam a produção de anticorpos específicos contra o antígeno e linfócitos de memória (ROLDÃO et al., 2010).

Estas vacinas apresentam potencial de serem significativamente mais efetivas que as vacinas com vírus atenuado ou morto. Isso ocorre já que as proteínas específicas dos vírus selvagens, que conferem imunossupressão, podem ser excluídas da composição das VLP. Além disso, os epítomos não correm o risco de serem modificados por processos tradicionais de inativação. Quando comparadas às vacinas com subunidades proteicas, as VLP apresentam epítomos conformacionais mais semelhantes ao vírus nativo e, portanto, uma maior capacidade de produzir resposta do sistema imunológico (ROLDÃO et al., 2010).

A vacina contra o vírus HPV utiliza esta tecnologia, e é composta por uma proteína do capsídeo viral (L1) dos vírus HPV-6, 11, 16 e 18 (Gardasil) e HPV-16 e 18 (Cervarix), que induz a produção de anticorpos neutralizantes para os vírus, bloqueando sua entrada e infecção na célula. Neste cenário, a produção da VLP utiliza técnicas de DNA recombinante para codificação da proteína L1 in vitro (Figura 3).

Figura 3. Representação da produção da VLP para imunização contra o HPV utilizando técnicas de engenharia genética.

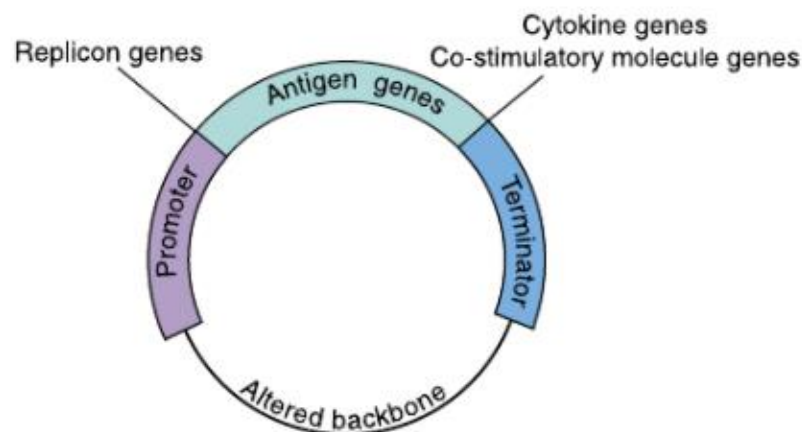


Fonte: (BERZOFKY et al., 2004)

5.3. Vacinas de ácidos nucleicos (DNA ou RNA)

As vacinas de ácido nucleico podem ser consideradas uma nova classe de vacina de subunidade, diferenciando-se destas pelo fato de serem constituídas pelo material genético que codifica o antígeno de interesse. Nas vacinas de DNA, ou gênicas, os genes que codificam antígenos são inseridos em vetores como plasmídeos, juntamente com genes promotores e terminadores da transcrição (Figura 4). Podem ser inseridos ainda genes adicionais que visam aumentar a imunogenicidade e eficácia da vacina, como citocinas, moléculas coestimuladoras, ou alterações no plasmídeo que aumentem a produção de proteínas e, conseqüentemente, a respostas imunes do hospedeiro (DINIZ; FERREIRA, 2010; LIU, 2003).

Figura 4. Representação esquemática do plasmídeo derivado de bactéria de uma vacina de DNA.



Fonte: (LIU, 2003)

Esta plataforma tem a vantagem de gerar respostas humorais e celulares prolongadas devido a capacidade de codificação de proteínas com estrutura e conformação similares ou idênticas às dos vírus, e possibilitar a combinação de diferentes imunógenos em uma única preparação. Além disso, a tecnologia do DNA recombinante possibilita a imunização simultânea contra doenças diversas, a produção em larga escala, e facilita o armazenamento e distribuição (DINIZ; FERREIRA, 2010; PINTO; MATTA; DA-CRUZ, 2011).

Na última década, o uso de RNA mensageiro (mRNA) tornou-se um alvo promissor de uma nova plataforma de vacina, com grandes expectativas de superioridade com relação às tecnologias anteriores. O mRNA é a etapa intermediária na tradução do DNA para codificar o antígeno de interesse, e são carregados por diferentes tipos de vetores, que permitem que o mRNA seja entregue dentro da célula. Atualmente, são investigados o mRNA não replicante e o mRNA autoamplificador

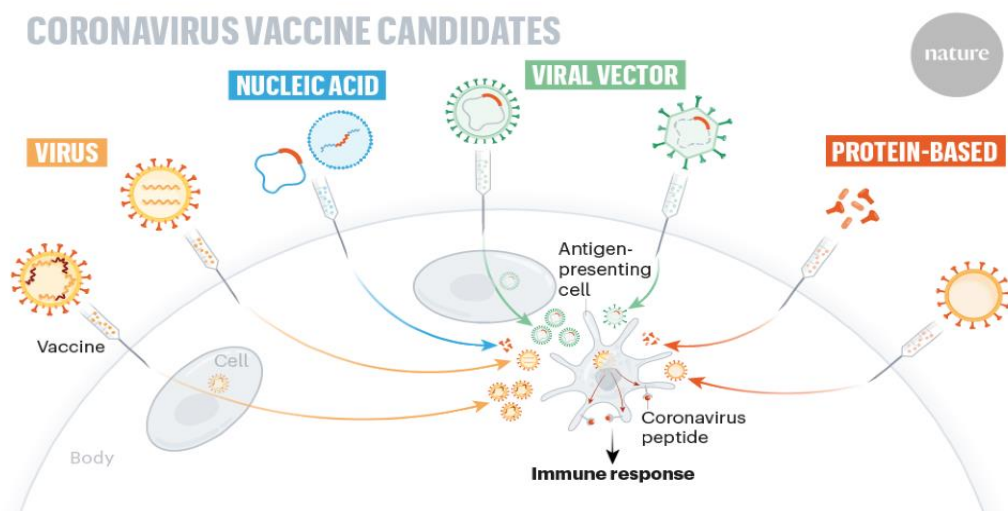
(PARDI et al., 2018). Apesar de promissores, até o momento, ainda não há vacinas licenciadas que utilizem as plataformas de DNA e RNA.

5.4. Vacinas de vetores virais

Nas vacinas de DNA ou RNA é possível utilizar diferentes carregadores, ou vetores, do material genético a ser entregue dentro das células do hospedeiro. Algumas plataformas recentes têm utilizado como vetores os vírus vivos e desativados, capazes de se replicar ou não, aproveitando sua capacidade de penetração nas células. Após a penetração, o DNA ou mRNA é inserido e ativado, e inicia-se a tradução do antígeno de interesse que irá desencadear a resposta imune. Alguns vetores investigados atualmente são os adenovírus, do sarampo, da influenza e da poliomielite. Em 2019, a vacina que previne a infecção do vírus ebola, foi aprovada para uso, e utiliza um vetor de adenovírus (BUTANTAN, 2020; GUIMARÃES, 2020). Os vetores virais são ferramentas promissoras tanto na produção de vacinas, quanto na terapia gênica e tratamento de câncer, por sua alta eficiência na transdução de genes, especificidade na entrega às células alvo e pela indução de respostas imunes robustas.

Com relação às candidatas à prevenção da COVID-19, diferentes plataformas estão sendo investigadas, e a maioria utiliza como antígeno a proteína spike expressa na superfície celular do SARS-CoV-2 (Figura 5).

Figura 5. Tecnologias e plataformas utilizadas na investigação de vacinas candidatas à prevenção do COVID-19.



Fonte: (CALLAWAY, 2020)

6. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

6.1. Busca de evidências

O objetivo deste PTC é analisar as evidências científicas disponíveis acerca da eficácia, efetividade e segurança das vacinas em desenvolvimento para a prevenção da COVID-19. Para sua elaboração, estabeleceu-se a pergunta de pesquisa “As vacinas em desenvolvimento são eficazes, efetivas e seguras para a imunização contra a COVID-19?”, cuja estruturação no formato PICO está apresentada na tabela 1.

Tabela 1. Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICO)

População	COVID-19
Intervenção (tecnologia)	Vacina
Comparação	-
Desfechos (Outcomes)	<p>Desfechos primários: Eficácia e efetividade: número de casos de COVID-19 virologicamente confirmados, número de casos graves, hospitalização e mortes por COVID-19. Segurança: eventos adversos graves</p> <p>Desfechos secundários: dados de imunidade humoral - concentração de anticorpos específicos anti-RBD/anti-S, IgG de RBD/S e títulos de anticorpos neutralizantes anti-SARS-CoV-2; e imunidade celular - resposta de células T</p>
Tipo de estudo	Revisões sistemáticas com ou sem meta-análises, ensaios clínicos fase II e III, estudos observacionais e estudos de mundo real (fase IV).

A busca de evidências foi realizada sistematicamente em 16/11/2020, nas bases de dados Medline via PubMed, Embase, Lilacs e *The Cochrane Library*. Além disso, a pesquisa foi suplementada por busca manual na base ClinicalTrials.gov e MedRxiv para identificação de possíveis estudos em andamento, previamente registrados, mas não publicados até a data de elaboração deste documento, ou em *pre-print*. Os termos e resultados dessa busca encontram-se no Apêndice A.

6.2. Estudos Incluídos

Após a realização da busca nas bases de dados, 2.163 publicações foram recuperadas, permanecendo 1.633 após a remoção das duplicatas. Após leitura dos títulos e resumos por dois revisores independentes, 18 estudos foram selecionados para a leitura completa. Destes, 13 ensaios clínicos de fase 1 e/ou 2 foram incluídos. Além disso, também foram acrescentados três estudos por busca manual: um ensaio clínico fase 1/2 (ZHANG et al, 2020) e um fase 2/3 (RAMASAMY et al, 2020),

publicados após a data da realização da busca, além de um *pre-print*, também de um ensaio clínico fase 1/2 (SADOFF et al, 2020) (Apêndice B). Os estudos recuperados, seus respectivos delineamentos, vacinas e país de estudo estão listados no Apêndice C.

Os estudos incluídos avaliaram 12 vacinas diferentes, sendo quatro vacinas de vírus inativado, duas de mRNA, cinco de vetor de adenovírus recombinante e uma de nanopartícula recombinante. Entretanto, com o propósito de subsidiar a tomada de decisão acerca das vacinas em desenvolvimento para a prevenção da COVID-19 no Brasil, neste primeiro parecer técnico científico serão abordadas as principais vacinas em vias/com potencial de serem registradas e/ou estão em estudo no país (Quadro 2).

Quadro 2. Vacinas avaliadas pelos estudos incluídos.

Vacina	Estudo(s)	Empresa/Laboratório	Plataforma	Armazenamento
CoronaVac*	Zhang et al (2020)	SinoVac	Vírus inativado	2 a 8°C ¹
BNT162b1 BNT162b2*	Sahin et al (2020) Walsh et al (2020)	Pfizer e BioNTech	RNA mensageiro de nanopartículas de lipídeos	-70°C ²
mRNA-1273	Anderson et al (2020) Jackson et al (2020)	Moderna	RNA mensageiro	-20°C ²
ChAdOx1 nCoV-19*	Folegatti et al (2020) Ramasamy et al (2020)	Oxford e AstraZeneca	Vetor de adenovírus de chimpanzé	2 a 8°C ou -80°C
Sputnik V (Gam-COVID-Vac e Gam-COVID-Vac-Lyo)	Lagunov et al (2020)	Gamaleya	Vetor adenovírus recombinante	-18°C (congelada) 2 a 8°C (liofilizada) ⁴
Ad26.COV2.S*	Sadoff et al (2020)	Janssen-Cilag	Vetor adenovírus recombinante não-replicante	2 a 8°C ⁵

* Vacinas em teste no Brasil;

¹De acordo com Ramasamy et al (2020), a vacina fabricada pela Advent é armazenada a -80°C (+/- 20°C) em freezer seguro, no centro clínico. A vacina fabricada pela Cobra Biologics Ltd é armazenada a 2-8°C em um refrigerador seguro, no centro clínico.

²Poland et al, 2020 ([https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)32137-1/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)32137-1/fulltext));

³<https://www.gov.br/inpi/pt-br/servicos/patentes/tecnologias-para-covid-19/Vacinas>;

⁴Lagunov et al, 2020 ([https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)31866-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)31866-3/fulltext)),

⁵Funk et al, 2020 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7317023/pdf/fphar-11-00937.pdf>)

6.3. Resultados dos estudos

Até a data de realização deste parecer técnico científico, não foram encontrados estudos que apresentassem os resultados dos desfechos primários de eficácia e efetividade, a saber: redução no número de casos confirmados, casos graves, hospitalizações e mortes por COVID-19. Os resultados preliminares dos estudos incluídos relatam apenas, até o momento, desfechos secundários de curto

prazo, que não são suficientes para responder objetivamente sobre a capacidade das vacinas em gerar imunização de longo prazo, ou de sua segurança nos grupos de risco (por exemplo, pacientes obesos).

6.3.1. CoronaVac

A vacina CoronaVac foi desenvolvida a partir do isolamento de cepas de SARS-CoV-2 de amostras de fluido de lavagem broncoalveolar de 11 pacientes hospitalizados na China e Europa e consiste de uma preparação de vírus completo quimicamente inativada (POLAND; OVSYANNIKOVA; KENNEDY, 2020; ZHANG et al., 2020). O Ensaio Clínico (EC) fase 1/2 randomizado, duplo-cego, controlado com placebo, conduzido por Zhang e colaboradores (2020), avaliou adultos saudáveis entre 18 e 59 anos de idade em uma província da China. Pacientes com histórico de exposição ou infecção pelo SARS-CoV-2, com febre ou reação alérgica à algum componente da vacina foram excluídos. Na fase 1, 144 e na fase 2, 600 participantes foram alocados em grupos para receber duas doses de uma dosagem baixa (3 µg) ou alta (6 µg) da vacina, ou placebo (grupo controle), em um intervalo de 14 ou 28 dias. A maior parte dos participantes era do sexo feminino (56% grupo recebendo a intervenção nos dias 0 e 14 e 51% nos dias 0 e 28). A idade média foi de 42,6 ± 9,4 anos no grupo recebendo as doses nos dias 0 e 14 e de 42,1 ± 9,7 nos dias 0 e 28.

Os desfechos de eficácia avaliando a **imunogenicidade** incluíram a soroconversão de anticorpos neutralizantes para SARS-CoV-2 vivo, títulos médios geométricos (TMG) de anticorpos neutralizantes para SARS-CoV-2 vivo, IgG específico de RBD, IgG específico de “S” e IgM.

O TMG de anticorpos neutralizantes foi avaliado nas fases 1 e 2 do estudo, em duas administrações (nos dias 0 e 14 ou 0 e 28) nas doses de 3 µg ou 6 µg ou placebo, 14 e/ou 28 dias após a segunda dose (Quadro 3). A soroconversão de anticorpos foi definida como uma mudança de soronegativo no início do estudo para soropositivo ou um aumento de quatro vezes no título se o participante era soropositivo no início do estudo.

Quadro 3. Taxas de soroconversão e títulos médios geométricos (TMG) de anticorpos neutralizantes para SARS-CoV-2 nas Fases 1 e 2.

		dose 3 µg	dose 6 µg	placebo
Fase 1	2 doses (nos dias 0 e 14)			
	Soroconversão 14º dia após a última dose	11/24 (46%) TMG 5,6 [IC95% 3,6–8,7]	12/24 (50%) TMG 7,7 [IC95% 5,2–11,5]	0/24 (0%) TMG 2,0 [IC95% 2,0–2,0]

	Soroconversão 28º dia após a última dose	6/24 (25%) TMG 5,4 [IC 95%3,6–8,1]	20/24 (83%) TMG 15,2 [IC95% 11,2–20,7]	0/24 (0%) TMG 2,0 [IC95% 2,0–2,0]
	2 doses (nos dias 0 e 28)			
	Soroconversão 14º dia após a última dose	19/24 (79%) TMG 16,0 [IC95% 10,4– 24,7]	20/24 (83%) TMG 25,9 [IC95% 14,6–46,1]	0/23 (0%) TMG 2,0 [IC95% 2,0–2,0]
	Soroconversão 28º dia após a última dose	20/24 (83%) TMG 19,0 [IC95% 13,2– 27,4]	19/24 (79%) TMG 29,6 [IC95% 17,9–48,9]	1/23 (4%) TMG 2,2 [IC 95% 1,8–2,8]
Fase 2	2 doses (nos dias 0 e 14)			
	Soroconversão 14º dia após a última dose	109/118 (92%) TMG 27,6 [IC de 95% 22,7– 33,5]	117/119 (98%) TMG 34,5 [IC95% 28,5–41,8]	2/60 (3%) TMG 2,3 [IC95% 2,0–2,5]
	Soroconversão 28º dia após a última dose	111/118 (94%) TMG 23,8 [IC95% 20,5– 27,7]	117/118 (99%) TMG 30,1 [IC95% 26,1–34,7]	0/60 (0%) TMG 2,0 [IC95% 2,0–2,0]
	2 doses (nos dias 0 e 28)			
	Soroconversão 28º dia após a última dose	114/117 (97%) TMG 44,1 [IC95% 37,2– 52,2]	118/118 (100%) TMG 65,4 [IC95% 56,4– 75,9]	0/59 (0%) TMG 2,0 [IC95% 2,0–2,1]

Da mesma forma, avaliou-se o TMG de IgG específico de RBD (Quadro 4).

Quadro 4. Taxas de soroconversão de IgG específico para RBD nas Fases 1 e 2.

		dose 3 µg	dose 6 µg	placebo
Fase 1	2 doses (nos dias 0 e 14)			
	Soroconversão 14º dia após a última dose	20/24 (83%) TMG 465,8 [IC 95% 277,6– 781,7]	24/24 (100%) TMG 987,0 [IC95% 647,8– 1504,0]	2/24(8%) TMG 84,8 [IC95% 78,0– 92,1]
	Soroconversão 28º dia após a última dose	21/24 (88%) TMG 465,8 [IC95% 288,1– 753,1]	24/24 (100%) TMG 1395,9 [IC95% 955,2– 2039,7]	2/24 (8%) TMG 89,8 [IC95% 76,1– 105,9]
	2 doses (nos dias 0 e 28)			
	Soroconversão 14º dia após a última dose	24/24 (100%) TMG 1365,1 [IC95% 881,4– 2086,4]	24/24 (100%) TMG 2152,7 [IC 95% 1446,1– 3204,6]	0/23 (0%) TMG 80,0 [IC95% 80,0– 80,0]

	Soroconversão 28º dia após a última dose	24/24(100%) TMG 1045,7 [IC95% 721,6– 1515,5]	24/24(100%) TMG 1917,9 [IC95% 1344,8– 2735,2]	0/23 (0%) TMG 80,0 [IC95% 80,0– 80,0]
Fase 2	2 doses (nos dias 0 e 14)			
	Soroconversão 14º dia após a última dose	111/115 (97%) TMG 1094,3 [IC95% 936,7– 1278,4]	118/118 (100%) TMG 1365,4 [IC95% 1160,4– 1606,7]	0/56 (0%) TMG 81,0 [IC95% 79,0– 83,0]
	Soroconversão 28º dia após a última dose	111/114 (97%) TMG 1053,7 [IC95% 911,7– 1217,7]	118/118 (100%) TMG 1318,2 [IC95% 1156,9– 1501,9]	0/57 (0%) TMG 80,0 [IC95% 80,0– 80,0]
	2 doses (nos dias 0 e 28)			
	Soroconversão 28º dia após a última dose	116/117 (99%) TMG 1783,6 [IC95% 1519,3– 2093,8]	117/117 (100%) TMG 2287,5 [IC95% 2038,2– 2567,3]	4/59 (7%) TMG 87,9 [IC95% 79,7– 96,9]

Na fase 1, as alterações dinâmicas de IgG específico de RBD, IgG específico de S, IgM específico de S e anticorpos neutralizantes para pseudovírus mostraram que os níveis de anticorpos não aumentaram significativamente até após a segunda dose de vacina. Aos 14 dias após a segunda dose da vacina, os SFCs positivos para IFN- γ médios por 100.000 células foram 7,4 (IC 95% 3,9 a 11,1) no grupo de 3 μ g, 3,9 (1,0 a 6,7) no grupo de 6 μ g e 1,5 (0,2 a 2,9) no grupo placebo para os dias 0 e 14 de vacinação; e 3,4 (0,9 a 5,7) no grupo de 3 μ g, 1,2 (0,5 a 1,8) no grupo de 6 μ g, e 1,2 (-0,1 a 2,5) no grupo placebo para os dias 0 e 28 coorte de vacinação. Na fase 2, em análises *post-hoc*, os títulos de anticorpos neutralizantes após a segunda dose da vacina foram menores em todos os participantes que receberam a vacina do que foi detectado em 117 pacientes convalescentes assintomáticos que tiveram COVID-19 anteriormente (TMG 163,7 [95% CI 128,5–208,6]).

Com base nos dados agrupados dos ensaios de fase 1 e 2, o coeficiente de correlação entre o anticorpo neutralizante para SARS-CoV-2 vivo e IgG específico para RBD foi de 0,85 (IC95% 0,82– 0,92) usando o título de anticorpos aos 28 dias após a segunda dose da vacina, e foi de 0,080 (IC95% 0,75–0,86) usando o título 14 dias após a segunda. O coeficiente de correlação entre o anticorpo neutralizante para SARS-CoV-2 vivo e o anticorpo neutralizante para pseudovírus foi de 0,82 (IC95% 0,76–0,88) usando o título de anticorpo 14 dias após a segunda dose (nenhum dado foi coletado no dia 28). O coeficiente de correlação entre o anticorpo neutralizante para pseudovírus e RBD-IgG específico foi de 0,33 (0,66-0,80) usando o título de anticorpo 14 dias após a segunda dose (sem dados no dia 28).

Quanto à **segurança**, o estudo avaliou quaisquer reações adversas dentro de 28 dias após cada dose administrada. Na fase 1, a incidência geral de reações adversas foi de 29% no grupo recebendo a dose de 3 µg, 38% de 6 µg e 8% no placebo na coorte de vacinação nos dias 0 e 14; e 13% no grupo de 3 µg, 17% de 6 µg e 13% no placebo naqueles que receberam as intervenções nos dias 0 e 28 de vacinação, sem diferença significativa observada entre os três grupos para ambos os esquemas de vacinação. O sintoma mais comum foi a dor no local da injeção e a maioria das reações adversas foram leves (grau 1) e os participantes se recuperaram em 48 horas. Na fase 2, a incidência geral de reações adversas foi de 33% no grupo de 3 µg, 35% no grupo de 6 µg e 22% no grupo placebo grupo para os dias 0 e 14 de coorte de vacinação e 19%, 19% e 18%, respectivamente, naqueles que receberam as intervenções nos dias 0 e 28, sem diferença significativa entre os três grupos para ambos os esquemas. Assim como na fase 1, o sintoma mais comum foi a dor no local da injeção.

De eventos adversos graves, na fase 1, apenas um caso de hipersensibilidade aguda com manifestação de urticária 48 h após a primeira dose do medicamento do estudo foi relatado no grupo de 6 µg (um [4%] de 24) na coorte de vacinação dos dias 0 e 14, que foi classificada como grave e considerado possivelmente relacionado à vacinação. O participante recebeu clorfenamina e dexametasona e se recuperou em 3 dias, e nenhuma reação semelhante foi observada após a segunda dose da vacina. Na fase 2, nenhum evento adverso sério relacionado à vacina foi observado dentro de 28 dias após a segunda dose da vacina.

6.3.2. *BNT162b1 e BNT162b2 (Pfizer e BioNtech)*

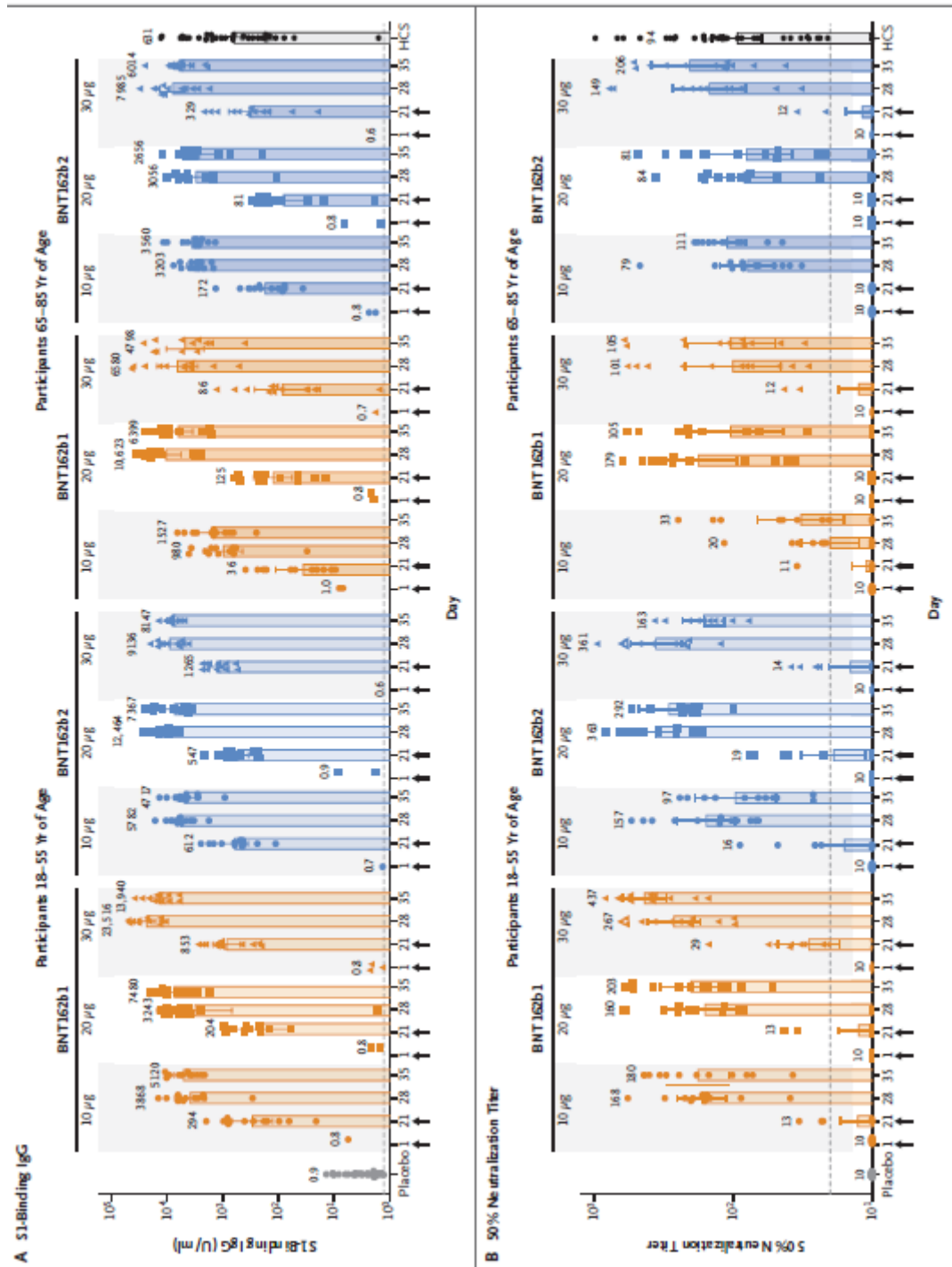
Uma série de vacinas de mRNA com nanopartículas de lipídeos foi desenvolvida pela Pfizer e BioNtech. Duas delas foram testadas em humanos: BNT162b1 e BNT162b2, em um ECR fase 1, controlado por placebo (WALSH et al., 2020). O estudo incluiu adultos saudáveis de 18 a 55 anos de idade ou mais velhos, entre 65 a 85 anos de idade. Os participantes foram alocados aleatoriamente em grupos definidos de acordo com a vacina, dose e faixa etária - aqueles entre 18 a 55 anos de idade e 65 a 85 anos receberam doses de 10 µg, 20 µg ou 30 µg de BNT162b1 ou BNT162b2 (ou placebo) em um esquema de duas doses (dias 1 e 21); um grupo de participantes de 18 a 55 anos também recebeu uma dose de 100 µg de BNT162b1 ou placebo.

A imunogenicidade foi avaliada no estudo por meio de ensaios de neutralização sérica SARS-CoV-2 e do domínio de ligação ao receptor (RBD). As respostas de IgG de ligação ao antígeno e de neutralização do vírus à vacinação com 10 µg a 30 µg de BNT162b1 ou BNT162b2 foram reforçadas pela segunda dose. As respostas produzidas pelas duas vacinas foram geralmente mais baixas de IgG

de ligação ao antígeno e de neutralização de vírus em participantes de 65 a 85 anos de idade do que naqueles de 18 a 55 anos. Doses mais altas pareceram provocar respostas de anticorpos um pouco mais altas. Os TMG de neutralização mais elevados foram medidos em amostras obtidas no 28º dia (sete dias após a segunda dose) ou no 35º dia (14 dias após a segunda dose).

A figura 6 apresenta as concentrações médias geométricas de IgG de ligação a S1 recombinante (limite inferior de quantificação, 1,267; linha tracejada), e os TMG neutralizantes de 50% de SARS-CoV-2 (limite inferior de quantificação, 20; tracejada linha). Cada ponto de dados representa uma amostra de soro e o topo de cada barra vertical representa a média geométrica com o IC 95%. Os pontos de dados associados ao placebo, às amostras de HCS ou à dose de 10 µg da vacina são mostrados como círculos, aqueles para a dose de 20 µg como quadrados e aqueles para a dose de 30 µg como triângulos. Os números acima das barras mostram a concentração média geométrica ou TMG no grupo.

Figura 6. Concentrações médias geométricas de IgG de ligação a S1 e TMG neutralizante de SARS-CoV-2.



Fonte: (WALSH et al., 2020)

De acordo com os autores, a resposta sorológica desencadeada pelas duas candidatas foi semelhante, e as respostas de IgG de ligação ao antígeno e de neutralização do vírus à vacinação com

10 µg a 30 µg de BNT162b1 ou BNT162b2 foram reforçadas pela segunda dose em ambos os adultos mais jovens.

Em relação à segurança, foram avaliados os eventos adversos esperados, sistêmicos, locais e graves. Os participantes de 18 a 55 anos de idade que receberam ambas as vacinas relataram reações locais leves a moderadas, principalmente dor no local da injeção, no prazo de 7 dias após a vacinação, sendo mais frequentes após a segunda dose. Entre os participantes mais velhos, a dor leve a moderada no local da injeção foi relatada em 92% após a primeira dose e em 75% após a segunda dose. Os eventos sistêmicos e locais foram dependentes da dose e transitórios, sendo a fadiga o principal relatado. 75% dos participantes mais jovens e 33% dos mais velhos relataram febre após a segunda dose de 30 µg. Até o 1º mês do recebimento da segunda dose, eventos adversos que foram considerados pelos investigadores como relacionados à vacina ou ao placebo foram relatados por 50% dos participantes de 18 a 55 anos que receberam 30 µg de BNT162b1, em comparação com 8% dos que receberam placebo. Os eventos sistêmicos em resposta ao BNT162b2 foram mais leves do que aqueles em resposta ao BNT162b1. Os eventos adversos considerados relacionados à vacina foram relatados por 17% dos participantes de 65 a 85 anos de idade que receberam 30 µg de BNT162b1 e por 25% dos participantes 18 a 55 anos de idade que recebeu 30 µg de BNT162b2. Nenhum participante de 65 a 85 anos de idade que recebeu 30 µg de BNT162b2 relatou um evento adverso relacionado. Os eventos sistêmicos graves (fadiga, dor de cabeça, calafrios, dor muscular e dor nas articulações) foram relatados em um pequeno número de pacientes mais jovens recebendo BNT162b2, mas nenhum evento sistêmico grave (grau 4) foi relatado por usuários mais velhos desta vacina e nem por aqueles que receberam qualquer uma das duas.

Os autores afirmaram que esses resultados orientaram a decisão dos desenvolvedores de avançar os estudos com BNT162b2 na dose de 30 µg para a fase 2-3, em um ensaio multicêntrico, internacional, para avaliar sua segurança e eficácia em participantes de 18 a 85 anos de idade (WALSH et al., 2020). Todavia, foram encontrados na literatura outros relatos preliminares avaliando a candidata BNT162b1 em fase 2 (MULLIGAN et al., 2020; SAHIN et al., 2020). Quanto aos resultados do estudo de fase 3 avaliando a BNT162b2, a empresa afirmou ser 95% eficaz 28 dias após a primeira dose (MAHASE, 2020). O estudo de fase 3 não havia sido publicado até o momento da elaboração deste PTC.

6.3.3. mRNA-1273 (Moderna)

A vacina norte-americana candidata mRNA-1273 é uma vacina baseada em RNA mensageiro que codifica a glicoproteína de pico (S) do SARS-CoV-2, estabilizada em sua conformação de pré-fusão,

e é carregada por nanopartículas lipídicas. O EC de fase 1 (NCT04283461), aberto, com escalonamento de dose, avaliou 45 homens e mulheres não grávidas, de 18 a 55 anos de idade (JACKSON et al., 2020), saudáveis. Posteriormente, o estudo foi expandido para incluir 40 participantes com 56 anos de idade ou mais e que foram estratificados em dois subgrupos: aqueles com idades entre 56 e 70 anos e aqueles que tinham 71 anos de idade ou mais (Anderson et al. 2020). Foram excluídos pacientes que tiveram contato próximo de qualquer pessoa com infecção por SARS-CoV-2 dentro de 30 dias antes da administração da vacina ou histórico de diagnóstico de COVID-19, mas não foram feitos testes para avaliar infecção por SARS-CoV-2 passada ou atual.

Os participantes de 18 a 55 anos foram alocados em grupos para receber doses de 25 µg, 100 µg, e 250 µg, enquanto os pacientes com 56 anos ou mais receberam apenas 25 µg ou 100 µg, devido aos altos índices de reatogenicidade sistêmica relatados pelos participantes mais jovens que receberam a dose de 250 µg. A vacina foi administrada como uma injeção intramuscular de 0,5 ml (25, 100 ou 250 µg) no deltóide nos dias 1 e 29 do estudo; a mesma dose da vacina foi administrada em ambos os dias. Dos 45 pacientes de 18 a 55 anos relatados no estudo de Anderson e colaboradores (2020), 51% era do sexo feminino, 89% era da cor branca e a idade média era de $33,0 \pm 8,5$ anos. Já dos 40 participantes com 56 anos de idade ou mais, relatados no estudo de Jackson e colaboradores (2020), 52% era do sexo feminino, 98% da cor branca, e a idade média era de 68,7 anos.

A imunogenicidade humoral foi avaliada por meio da resposta do anticorpo de ligação a S-2P e ao domínio de ligação ao receptor (RBD) nos dias 1, 15, 29, 36, 43 e 57 no teste de ELISA, e a neutralização induzida por vacina. Três métodos de neutralização de vírus foram utilizados: o ensaio de neutralização de alto rendimento da nanoluciferase SARS-CoV-2 (nLuc HTNA), o teste de neutralização por redução de foco mNeonGreen (FRNT-mNG) e um ensaio de teste de neutralização por redução de placa (PRNT) SARS-CoV-2. Já a imunogenicidade celular foi avaliada pela quantificação da resposta de células T específicas do antígeno contra a proteína de pico nos dias 1, 29 e 43, por ensaios de coloração de citocinas intracelulares.

No início do estudo, alguns participantes apresentaram respostas de anticorpos de ligação ao soro detectáveis ao domínio de ligação ao receptor e a S-2P IgG em ELISA. Os títulos médios geométricos (TMGs) do anticorpo IgG de ligação a S-2P e RBD aumentaram rapidamente após a primeira vacinação. Em ambos os estudos, a vacina apresentou respostas dose-dependentes para a primeira e segunda doses, e foram maiores do que as observadas entre os participantes que doaram soro de convalescença (Tabela 2).

Tabela 2. Título médio geométrico (TMG) de anticorpos IgG específicos para S-2P no dia 57 (28 dias após a segunda dose)

Subgrupo de idade	Dose 25 µg TMG (IC 95%)	Dose 100 µg TMG (IC 95%)	Dose 250 µg TMG (IC 95%)	Soro convalescente (controle)
18 - 55 anos (Jackson et al. 2020)	(n=13) 299.751 (206.071 - 436.020)	(n=14) 782.719 (619.310 - 989.244)	(n=13) 1.192.154 (924.878 - 1.536.669)	(n=38) 142.140 (81.543 - 247.768)
56 - 70 anos (Anderson et al. 2020)	(n=10) 323.945 (182.202 - 575.958)	(n=9) 1.183.066 (379.698 - 3.686.201)	-	(n=41) 138.901 (82.876 - 232.799)
>= 71 anos (Anderson et al. 2020)	(n=10) 1.128.391 (636.087 - 2.001.717)	(n=10) 3.638.522 (1.316.233 - 10.058.130)	-	

Em ambos os estudos, nenhum participante apresentou neutralização detectável de 80% do vírus vivo na concentração sérica mais alta testada (diluição 1: 8) no ensaio PRNT (PRNT80) no início do estudo. As respostas médias de PRNT80 neutralizantes foram geralmente iguais ou superiores aos valores das amostras de soro convalescentes testadas neste ensaio (Tabela 3).

Tabela 3. Título médio geométrico (TMG) do PRNT80 (80% de diluição inibitória) no dia 43 (14 dias após a segunda dose).

Subgrupo de idade	Dose 25 µg TMG (IC 95%)	Dose 100 µg TMG (IC 95%)	Dose 250 µg TMG (IC 95%)	Soro convalescente (controle)
18 - 55 anos (Jackson et al. 2020)	339,7 (184,0 - 627,1)	(n=15) 654,3 (460,1 - 930,5)		
56 - 70 anos (Anderson et al. 2020)	-	(n=9) 878 (516 - 1494)	-	(n=3) 158 (151 - 663)
>= 71 anos (Anderson et al. 2020)	-	(n=10) 317 (181 - 557)	-	

Em Anderson e colaboradores (2020), a vacina desencadeou uma forte resposta de citocinas CD4 envolvendo células T auxiliares do tipo 1 (Th1) entre os participantes acima de 56 anos que receberam a dose de 100 µg, e entre os participantes com idades entre 56 e 70 anos que receberam a dose de 25 µg. A resposta envolvendo células T auxiliares do tipo 2 (interleucina-4 e interleucina-13)

foi mínima, independentemente da idade ou da dose. As respostas das células T CD8 ao S-2P foram observadas apenas em níveis baixos após a segunda vacinação entre os participantes nos dois subgrupos de idade que receberam a dose de 100 µg. Já em Jackson e colaboradores (2020), entre os pacientes de 18 a 55 anos de idade que receberam as doses de 25 µg e 100 µg desencadearam respostas de células T CD4 fortemente influenciadas pela expressão de citocinas Th1 (fator de necrose tumoral α > interleucina 2 > interferon γ), com expressão mínima de células T auxiliar de tipo 2 (Th2) (interleucina 4 e interleucina 13). As respostas das células T CD8 a S-2P foram detectadas em níveis baixos após a segunda vacinação no grupo de dose de 100 µg.

Com relação aos desfechos de segurança, foram avaliados eventos adversos locais e sistêmicos, graves ou não. Nenhum evento adverso grave foi observado nos estudos, e nenhuma regra pré-especificada de interrupção do estudo ocorreu. Um participante do grupo de 25 µg e 18-55 anos saiu do estudo devido a uma urticária transitória, considerada relacionada à primeira vacinação.

6.3.4. *ChAdOx1 nCoV-19*

A vacina ChAdOx1 nCoV-19 (AZD 1222) desenvolvida pela Universidade britânica de Oxford e pela farmacêutica AstraZeneca, consiste numa vacina de subunidade contendo a glicoproteína de superfície estrutural (proteína spike) de SARS-CoV-2, carregada por um vetor de adenovírus de chimpanzé, não replicante. O ECR de fase 1/2, simples-cego, e controlado de Folegatti e colaboradores (2020) avaliou a eficácia e segurança da vacina em pacientes adultos saudáveis com idade entre 18 e 55 anos. Foram excluídos do estudo pessoas com história de infecção por SARS-CoV-2 confirmada laboratorialmente, com maior risco de pré-inscrição de exposição ao SARS-CoV-2 (ou seja, profissionais de saúde da linha de frente que trabalham em departamentos de emergência, unidades de terapia intensiva e enfermarias COVID-19 e contatos próximos de casos COVID-19 confirmados) e aqueles que tiveram febre, tosse, falta de ar e anosmia ou ageusia desde 1 de fevereiro de 2020.

Foram incluídos 1077 participantes, que foram randomizados (1:1) para receber ChAdOx1-nCoV-19 na dose de 5×10^{10} partículas virais (n=543) ou no grupo controle, para receber injeção de MenACWY de 0,5mL intramuscular (n=534). Os pacientes foram alocados inicialmente nos grupos 1 e 3, e depois nos grupos 2 e 4. A idade média dos participantes foi de 35 anos (IQR 28-44 anos), 536 (49,8%) participantes eram mulheres, e a maioria (979 [90,9%]) da cor da pele branca. 56 participantes no grupo intervenção e 57 no grupo controle receberam paracetamol profilático. Naqueles que não receberam paracetamol profilático, 328 (67%) dos 487 participantes do grupo ChAdOx1-nCoV-19 e 180 (38%) dos 477 participantes do grupo MenACWY relataram dor após a vacinação, que foi principalmente de intensidade leve a moderada. Antes da vacinação, quatro de 98 participantes (4%)

tinham títulos de anticorpos neutralizantes maiores do que 8 contra a proteína spike SARS-CoV-2 e 11 (4%) dos 270 participantes tinham altos títulos de ELISA no início do estudo, representando possíveis infecções assintomática prévias. Apenas um (1%) dos 98 participantes testados apresentava títulos neutralizantes elevados (> 200) contra ChAdOx1. Os anticorpos foram detectáveis em um nível mais baixo em mais 18 (18%) participantes, e em 79 (81%) participantes não havia anticorpos anti-ChAdOx1 detectáveis.

O desfecho primário de eficácia foi definido como casos sintomáticos de COVID-19 confirmado, e segurança da vacina pela ocorrência de eventos adversos graves. Os desfechos secundários incluem segurança, reatogenicidade e perfis de imunogenicidade de ChAdOx1-nCoV-19 e eficácia contra hospitalização, morte e soroconversão contra proteínas não-spike. Apenas os resultados preliminares para desfechos secundários foram relatados, e os anticorpos neutralizantes e eventos adversos laboratoriais foram testados em participantes dos grupos 1 e 3 apenas. Os eventos adversos não solicitados são relatados apenas para o grupo 1.

No grupo ChAdOx1-nCoV-19, os anticorpos contra a proteína de pico do SARS-CoV-2 atingiram o pico no dia 28 (mediana de 157 unidades ELISA [EU], IQR 96-317; n=127) e permaneceram elevados até o dia 56 em participantes que receberam apenas uma dose, e aumentou para uma mediana de 639 EU (360–792) no dia 56 nos dez participantes que receberam uma dose de reforço (tabela x). A imunogenicidade entre aqueles que foram orientados a tomar paracetamol profilaticamente foi semelhante à observada entre aqueles que não foram orientados a usá-lo profilaticamente.

No ensaio PHE PRNT50, 35 (100%) de 35 participantes alcançaram títulos de neutralização, e no ensaio PHE MNA80, títulos induzindo 80% de neutralização do vírus foi alcançada em 32 (91%) de 35 participantes após uma dose e em nove (100%) de nove participantes após a dose de reforço. No ensaio de Marburg VN, 23 (62%) de 37 receptores tinham anticorpos neutralizantes que induziam a inibição completa do efeito citopático causado por SARS-CoV-2 no dia 56 após uma dose, assim como dez (100%) de dez participantes após uma dose de reforço.

As medianas e os intervalos interquartílicos (IQR) dos principais ensaios que avaliaram resposta imune humoral estão demonstrados na Tabela 4.

Tabela 4. Resultados dos principais ensaios que avaliaram resposta imune humoral em Follegati et al (2020).

Ensaio	MenACWY Mediana (IQR)	ChAdOx1 Prime Mediana (IQR)	ChAdOx1 Prime-Boost Mediana (IQR)
--------	--------------------------	--------------------------------	--------------------------------------

Anti-spike IgG using Standardised ELISA (EU) no dia 56	n=44 1 (1 - 2,6)	n=43 119 (70,3 - 203,4)	n=10 639,2 (360 - 792,2)
Multiplex MSD – RBD IgG (AU/mL) no dia 28	n=485 15,8 (10,2 - 32,4)	n=482 3182,5 (1426,3 - 6800,4)	n=9 16825,4 (13118,9 - 20937,9) (dia 42)
PHE MNA50 no dia 28	n=2 10 (10 - 10)	n=35 201 (141,5 - 399,5)	n=10 256 (119,3 - 631,5)
PHE MNA80 no dia 28	n=2 10 (10 - 10)	n=35 51 (32 - 103)	n=10 70 (32,8 - 168)

Com relação aos eventos de segurança, Folegatti et al (2020) relatou que não houve eventos adversos graves relacionados à vacina ChAdOx1-nCoV-19, e a maioria dos eventos adversos relatados foram de gravidade leve ou moderada, autolimitados e com perfil semelhante à outras vacinas de adenovírus, sendo fadiga e dor de cabeça as reações sistêmicas mais comumente reportadas.

Outro estudo que avaliou a ChAdOx1-nCoV-19 foi o ECR de fase 2/3, simples-cego, com controle que incluiu pacientes com 18 anos ou mais, que não tivessem comorbidades médicas graves ou não controladas ou um escore de fragilidade alto (se com idade ≥ 65 anos). Ramasamy et al (2020) relatou os resultados de segurança e imunogenicidade humoral e celular de um esquema de dose única e duas doses em 560 adultos (grupo de 18–55 anos: 100 alocados para receber ChAdOx1-nCoV-19 e 60 alocados para receber MenACWY; grupo de 56–69 anos: 120 alocados para receber ChAdOx1-nCoV-19 e 40 alocados para receber MenACWY; grupo de 70 anos ou mais: 200 alocados para receber ChAdOx1-nCoV-19 e 40 alocados para receber MenACWY). O comparador, os critérios de seleção e os desfechos avaliados foram semelhantes ao do estudo de Folegatti et al (2020).

Os resultados do estudo de Ramasamy et al (2020) dos TMG de IgG anti proteína S, e a resposta de neutralização do SARS-CoV-2 vivo no teste PHE MNA80, podem ser vistos nas tabelas 5 e 6, respectivamente.

Tabela 5. Resposta de específico da proteína S pelo ensaio de ELISA, no dia 56.

Vacina	18-55 anos TMG (IC 95%)	56-69 anos TMG (IC 95%)	+70 anos TMG (IC 95%)
Duas doses de ChAdOx1 baixa dose	n=50 317,38 (228,44-440,94)	n=29 304,62 (194,09-478,11)	n=45 419,70 (302,14-583,00)
Duas doses de ChAdOx1 dose padrão	n=43 627,88 (475,82-828,53)	n=29 522,69 (368,79-740,81)	n=48 471,51 (344,75-644,87)
Duas doses de MenACWY dose padrão	n=7 2,08 (0,95-4,56)	n=10 3,26 (1,23-8,68)	n=10 1,66 (0,84-3,29)

Tabela 6. Resposta de neutralização do vírus SARS-CoV-2 no teste PHE MNA80, no dia 56 (valores de IC80 normalizados).

Vacina	18-55 anos Mediana (IQR)	56-69 anos Mediana (IQR)	+70 anos Mediana (IQR)
Duas doses de ChAdOx1 baixa dose	n=39 110 [74 ,184]	n=27 127 [74 ,183]	n=36 111 [61 ,251]
Duas doses de ChAdOx1 dose padrão	n=37 185 [129, 359]	n=22 178 [124 ,416]	n=43 146 [56 ,239]

Com relação à segurança, Ramasamy et al (2020) relataram que fadiga, dor de cabeça, febre e mialgia foram as reações adversas sistêmicas mais comumente solicitadas. Pelo menos um EA sistêmico foi relatado após a vacinação primária com a dose padrão de ChAdOx1 nCoV-19 por 42 (86%) dos 49 participantes no grupo de 18-55 anos, 23 (77%) de 30 nos 56-69 anos grupo, e 32 (65%) de 49 no grupo de 70 anos ou mais. A gravidade dos sintomas relatados nos grupos de dose padrão foi reduzida após a vacinação de reforço, com apenas um (1%) dos 127 participantes relatando uma reação grave em comparação com sete (5%) dos 128 participantes após a primeira dose. Pelo menos uma reação adversa sistêmica após a vacinação de reforço da dose padrão de ChAdOx1-nCoV-19 foi relatada por 32 (65%) dos 49 participantes no grupo de 18-55 anos, 21 (72%) de 29 nos 56-69 anos grupo, e 21 (43%) de 49 no grupo de 70 anos ou mais. Os autores relataram que, em 26 de outubro de 2020, nenhum dos 13 eventos adversos graves que ocorreram foi considerado relacionado a qualquer vacina do estudo.

6.3.5. *Sputnik V (Gam-COVID-Vac e Gam-COVID-Vac-Lyo)*

A vacina conhecida como Sputnik V, desenvolvida pela N F *Gamaleya National Research Centre for Epidemiology and Microbiology*, na Rússia, consiste em dois componentes, um vetor de adenovírus recombinante tipo 26 (rAd26) e um vetor de adenovírus recombinante tipo 5 (rAd5), ambos carregando o gene para a glicoproteína de pico do SARS-CoV-2 (rAd26-S e rAd5-S), em duas formulações: congelada (Gam-COVID-Vac) e liofilizada (Gam-COVID-Vac-Lyo). A eficácia e efetividade foram avaliadas em dois EC de fase 1/2 abertos, não randomizados, relatados por Lagunov et al (2020). Nos estudos, foram incluídos pacientes adultos de ambos os sexos com IMC de 18,5–30,0 kg/m², que apresentavam PCR negativo e IgG e IgM negativo para SARS-CoV-2, e que não tinham histórico ou contato com pacientes com COVID-19. Os pacientes foram divididos em dois grupos principais: grupo Gam-COVID-Vac e grupo Gam-COVID-Vac-Lyo. Os pacientes desses grupos foram

subdivididos em outros três grupos: grupo grupos rAd26-S, grupo rAd5-S e grupo rAd26-S + rAd5-S. Durante a fase 1, de ambos os estudos, os pacientes receberam uma dose intramuscular de rAd26-S ou rAd5-S. Na fase 2, os participantes receberam vacinação primária de reforço, com uma dose de rAd26-S administrada por via intramuscular no dia 0 e uma dose de rAd5-S administrada por via intramuscular no dia 21.

No grupo Gam-COVID-Vac foram incluídos 38 pacientes, sendo a maior parte do sexo masculino (84,2%) e com idade média de 27, 8 anos (DP 5,1), 25,3 anos (DP 6,1) e 26,4 anos (DP 4,4) para os grupos rAd26-S, rAd5-S e rAd26-S + rAd5-S, respectivamente. No grupo Gam-COVID-Vac-Lyo também foram incluídos 38 pacientes, sendo a maior parte do sexo masculino (55,2%) e com idade média de 31,4 anos (DP 8,2), 27 anos (DP 7,7) e 26,7 anos (DP 5,8) para os grupos rAd26-S, rAd5-S e rAd26-S + rAd5-S, respectivamente. Os desfechos de eficácia foram definidos como: mudança da linha de base nos níveis de anticorpos específicos de antígeno aos 42 dias (do dia 0 ao dia 42) medida por ELISA, TMG de anticorpos neutralizantes (nos dias 0, 14 e 28 após a vacinação na fase 1 e nos dias 0, 14, 28 e 42 após a vacinação na fase 2) e determinação da imunidade celular específica nos dias 0, 14 e 28 após a vacinação.

Durante a fase 1 de ambos os estudos (administração de rAd26-S ou rAd5-S sozinho), RBD-IgGs específicos foram detectados no 14º dia em 88,9% dos participantes após a administração de rAd26-S e em 84,2% dos participantes após a administração de rAd5-S (dados combinados dos pacientes dos grupos Gam-COVID-Vac e Gam-COVID-Vac-Lyo). De acordo com os autores, no 21º dia, os IgGs específicos para RBD da SARS-CoV-2 foram detectados em 100% dos participantes vacinados. Durante a fase 2, os IgGs específicos de RBD da SARS-CoV-2 foram detectados em 85,0% dos participantes no 14º dia (após a início com rAd26-S) e em 100% dos participantes a partir do 21º dia, sendo o TMG de 1629 para o grupo Gam-COVID-Vac e 951 para o grupo Gam-COVID-Vac-Lyo. A taxa de soroconversão e as respostas de anticorpos neutralizantes foram de 100% para ambos os grupos nos dias 28 (apenas para taxa de soroconversão) e 42 do estudo. As respostas imunes celulares mostraram a formação de células específicas do antígeno de células T CD4+ e CD8+, e um aumento na concentração de secreção de interferon- γ em células mononucleares do sangue periférico, em 100% dos voluntários.

Os desfechos de segurança foram definidos como o número de participantes com eventos adversos do dia 0 ao dia 28 após a vacinação na fase 1 e do dia 0 ao dia 42 após a vacinação em fase 2. De acordo com os autores, a maioria das reações sistêmicas e locais foram leves e a maior parte dos eventos adversos ocorreram após a segunda vacinação. Não foram relatados EAs graves.

6.3.6. Ad26.COV2.S

A vacina de vetor viral Ad26.COV2.S, da Janssen-Cilag, é composta de um vetor recombinante, não replicante, de adenovírus tipo 26 (Ad26), e uma proteína SARS-CoV-2 Spike (S) estabilizada. Sadoff e colaboradores (2020) realizaram um EC de fase 1/2, randomizado, duplo cego, controlado com placebo e multicêntrico avaliando a segurança, a reatogenicidade e a imunogenicidade de Ad26.COV2.S nas dosagens de 5×10^{10} ou 1×10^{11} vp, administrada por via intramuscular como dose única ou dois esquemas de dosagem, com oito semanas de intervalo, em adultos saudáveis. Foram incluídos no estudo pacientes de 18-55 anos de idade e pacientes com 65 anos ou mais, considerados sadios conforme história médica, exame físico, avaliações clínicas laboratoriais e sinais vitais realizados na triagem do estudo. Ademais, os pacientes não deveriam ter comorbidades relacionadas a um risco aumentado de COVID-19 grave e Índice de Massa Corporal (IMC) menor ou igual a 30 kg/m^2 . Foram excluídos pacientes que tinham a doença aguda clinicamente significativa, ou febre ($\geq 38,0^\circ\text{C}$) nas 24 horas anteriores à administração da primeira dose da vacina, pacientes com histórico de tumores malignos nos últimos cinco anos, com histórico de doenças neurológicas ou convulsões, que tiveram diagnóstico positivo para COVID-19 confirmado por PCR e que trabalhavam em uma ocupação com alto risco de exposição ao SARS-CoV-2. Os pacientes foram divididos em três coortes diferentes (coorte 1a, 1b e 3) (Tabela 5).

Tabela 7. Grupos avaliados no estudo.

Coorte 1a (Adultos ≥ 18 a ≤ 55 anos)

Grupo	N	Dia 1 (Vacinação 1)	Dia 57 (Vacinação 2)
1	75	Ad26.COV2.S 5×10^{10} vp	Ad26.COV2.S 5×10^{10} vp
2	75	Ad26.COV2.S 5×10^{10} vp	Placebo
3	75	Ad26.COV2.S 1×10^{11} vp	Ad26.COV2.S 1×10^{11} vp
4	75	Ad26.COV2.S 1×10^{11} vp	Placebo
5	75	Placebo	Placebo

Coorte 1a (Adultos ≥ 18 a ≤ 55 anos)

Grupo	N	Dia 1 (Vacinação 1)	Dia 57 (Vacinação 2)
1	5	Ad26.COV2.S 5×10^{10} vp	Ad26.COV2.S 5×10^{10} vp
2	5	Ad26.COV2.S 5×10^{10} vp	Placebo
3	5	Ad26.COV2.S 1×10^{11} vp	Ad26.COV2.S 1×10^{11} vp
4	5	Ad26.COV2.S 1×10^{11} vp	Placebo

5	5	Placebo	Placebo
Coorte 3 (Adultos ≥ 65 anos)			
Grupo	N	Dia 1 (Vacinação 1)	Dia 57 (Vacinação 2)
1	75	Ad26.COVS.S 5×10 ¹⁰ vp	Ad26.COVS.S 5×10 ¹⁰ vp
2	75	Ad26.COVS.S 5×10 ¹⁰ vp	Placebo
3	75	Ad26.COVS.S 1×10 ¹¹ vp	Ad26.COVS.S 1×10 ¹¹ vp
4	75	Ad26.COVS.S 1×10 ¹¹ vp	Placebo
5	75	Placebo	Placebo

No estudo, foram avaliados como desfecho de eficácia a resposta imune humoral à proteína S de SARS-CoV-2, por meio do ensaio de imunoabsorção enzimática específico de Spike (ELISA), pela neutralização dos títulos contra o SARS-CoV-2 de tipo selvagem em um wtVNA (do inglês, *wild-type virus neutralization assay*) e resposta imune celular medida por coloração intracelular de citocina após estimulação com conjuntos de peptídeos S. Ademais, a soroconversão foi definida como tendo um título de anticorpo acima do limite inferior de quantificação (LLOQ) pós-vacinação se o título da linha de base estava abaixo do LLOQ, ou um aumento de quatro vezes sobre a linha de base pós-vacinação se o título da linha de base estava acima do LLOQ. Concomitantemente foram avaliados eventos adversos por 28 dias após cada vacinação, reatogenicidade local e sistêmica por sete dias após cada vacinação e eventos adversos graves ao longo do estudo.

A coorte 1a era composta por 377 pacientes, com idade mediana de 34 anos, sendo sete pacientes soropositivos para SARS-CoV-2 na linha de base. No 14º dia após a imunização, as respostas de células T CD4+ específicas S produtoras de citocina Th1 foram medidas em 80% de um subconjunto de participantes com nenhuma ou muito baixas respostas Th2, indicativas de um Th1- fenótipo distorcido. De acordo com os autores as respostas das células T CD8+ também foram robustas para ambos os níveis de dose. No 29º dia após a vacinação, os TMGs dos pacientes que receberam a dose 5x10¹⁰ aumentaram para 528 (IC 95%: 442; 630) e 695 (IC 95%: 596; 810) para os pacientes que receberam 1x10¹¹, com **soroconversão de 99% em cada grupo de dose**. Dos pacientes que eram soropositivos no início do estudo 7 de 8 demonstraram um aumento de quatro vezes no título de anticorpos de ligação para serem considerados respondedores da vacina, no grupo de dose 5x10¹⁰.

A coorte 1b era composta por 25 pacientes com idade mediana de 44 anos. Nessa corte foram avaliados apenas os desfechos de segurança. Os EAs graves foram similares para coorte 1a e 1b. Febre

grau 3 foi relatada em 22 (5%) participantes, sendo que 91% destes utilizaram antipiréticos no início dos sintomas. De acordo com os autores, EAs graves sistêmicos foram relatados por 46 (11%) dos pacientes.

A coorte 3 tinha 394 pacientes cuja idade mediana era de 69 anos e três pacientes eram soropositivos para SARS-CoV-2 na linha de base. Semelhante aos pacientes da coorte 1a no 14º dia após a imunização as respostas de células T CD4+ específicas S produtoras de citocina Th1 foram medidas em 83% de um subconjunto de pacientes com nenhuma ou muito baixas respostas Th2. As respostas das células T CD8+ também foram robustas como na coorte 1a. Quinze pacientes eram soronegativos no início do estudo e tiveram soroconversão no 29º dia pós-vacinação com TMGs de 507 (IC de 95%: 181; 1418) para os pacientes que receberam a dose 5×10^{10} e 248 (IC de 95%: 122; 506) para os pacientes que receberam 1×10^{11} . Dos participantes que eram soropositivos no início do estudo 2 de 3 demonstraram o critério predefinido de um aumento de 4 vezes no título de anticorpos de ligação para serem considerados respondedores da vacina, no grupo de dose 5×10^{11} . De acordo com os autores, em relação ao EAs graves, um paciente relatou edema e eritema de grau 3, três pacientes relataram EAs graves sistêmicos e quatro (1%) pacientes relataram EAs graves não solicitados.

7. MHT

Foi realizada uma busca no site do *ClinicalTrials.gov* no dia 26 de novembro de 2020 com o intuito de identificar os estudos que estão em andamento para avaliar a vacina para a COVID-19. No momento, estão em andamento 20 estudos em fase 3 (Quadro 5).

Quadro 5. Estudos em andamento avaliando as vacinas para COVID-19.

Nº do estudo	Local	Responsáveis	Intervenção	Estudo
NCT04546841	Alemanha	Hospital Universitário Tuebingen	IMP CoVac-1	Fase 1
NCT04497298	Bélgica e França	Instituto Pasteur, Themis Bioscience GmbH e Coalition for Epidemic Preparedness Innovations (CEPI)	TMV-083 dose baixa vs. TMV-083 dose alta vs. TMV-083 dose alta + placebo vs. placebo	Fase 1
NCT04568811	China	Jiangsu Province Centers for Disease Control and Prevention	Vacina COVID-19 com vetor adenovírus tipo 5	Fase 1

NCT04299724	China	Shenzhen Geno-Immune Medical Institute	Vacina COVID-19/aAPC vs. placebo	Fase 1
NCT04530656	China	Jiangsu Province Centers for Disease Control and Prevention	Vacina SARS-CoV-2 (célula Sf9) dose intermediária vs. Vacina SARS-CoV-2 (célula Sf9) dose alta vs. placebo	Fase 1
NCT04636333	China	Jiangsu Province Centers for Disease Control and Prevention	Vacina recombinante SARS-CoV-2 (célula CHO) dose intermediária vs. Vacina recombinante SARS-CoV-2 (célula CHO) dose alta vs. placebo	Fase 1
NCT04552366	China	Institute of Biotechnology, Academy of Military Medical Sciences, PLA of China	Vacina Ad5-nCoV	Fase 1
NCT04591717	Estados Unidos	ImmunityBio, Inc.	Vacina hAd5-S-Fusion+N-ETSD	Fase 1
NCT04299724	China	Shenzhen Geno-Immune Medical Institute	Vacina Covid-19/aAPC	Fase 1
NCT04563702	Estados Unidos	Vaxart	Vacina VXA-CoV2-1	Fase 1
NCT04569383	Alemanha	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf	Vacina MVA-SARS-2-S	Fase 1
NCT04619628	Reino Unido	Codagenix, Inc	COVI-VAC vs. placebo	Fase 1
NCT04380532	Canadá e Mongólia	Immunitor LLC	Vacina V-SARS	Fase 1
NCT04453852	Austrália	Vaxine Pty Ltd	Vacina SARS-COV-2 vs. placebo	Fase 1
NCT04522089	Taiwan	Adimmune Corporation	Vacina AdimrSC-2f	Fase 1
NCT04545749	Taiwan	United Biomedical Inc., Asia	Vacina UB-612	Fase 1
NCT04313127	China	CanSino Biologics Inc.	Vacina COVID-19 com vetor adenovírus tipo 5	Fase 1
NCT04528641	Itália	ReiThera Srl	Vacina GRAd-COV2	Fase 1
NCT04639466	Estados Unidos	City of Hope Medical Center	Vacina COH04S1 vs. placebo	Fase 1

NCT04591184	Não informado	Entos Pharmaceuticals Inc.	Vacina Covigenix VAX-001 vs. placebo	Fase 1
NCT04523571	China	BioNTech RNA Pharmaceuticals GmbH	Vacina BNT162b1 vs. placebo	Fase 1
NCT04627675	Estados Unidos	Providence Health & Services	Vacina CORVax + plasmídeo IL-12	Fase 1
NCT04334980	Austrália	Symvivo Corporation	Vacina bacTRL-Spike	Fase 1
NCT04566276	Tailândia	Chulalongkorn University	Vacina ChulaCov19 mRNA	Fase 1
NCT04487210	Taiwan	Medigen Vaccine Biologics Corp.	Vacina MVC-COV1901	Fase 1
NCT04449276	Bélgica e Alemanha	CureVac AG	Vacina CVnCoV vs. placebo	Fase 1
NCT04569786	Estados Unidos	Merck Sharp & Dohme Corp.	Vacina V590 vs. placebo	Fase 1
NCT04336410	Estados Unidos	Inovio Pharmaceuticals	Vacina INO-4800 vs. placebo	Fase 1
NCT04276896	China	Shenzhen Geno-Immune Medical Institute	Vacina LV-SMENP-DC e CTLs antígeno específicos	Fases 1 e 2
NCT04527575	Rússia	Federal Budgetary Research Institution State Research Center of Virology and Biotechnology "Vector"	EpiVacCorona vs. placebo	Fase 1 e 2
NCT04383574	China	Sinovac	Vacina inativada de SARS-CoV-2 dose baixa vs. Vacina inativada de SARS-CoV-2 dose intermediária vs. Vacina inativada de SARS-CoV-2 dose alta vs. placebo	Fases 1 e 2
NCT04470609	China	Academia Chinesa de Ciências Médicas	Vacina inativada de SARS-CoV-2 dose baixa vs. Vacina inativada de SARS-CoV-2 dose intermediária vs. Vacina inativada de SARS-CoV-2 dose alta vs. placebo	Fases 1 e 2
NCT04537949	Alemanha	BioNTech RNA Pharmaceuticals GmbH	Vacina BNT162b3	Fases 1 e 2
NCT04412538	China	Chinese Academy of Medical Sciences	Vacina inativada de SARS-CoV-2 dose baixa vs. Vacina inativada de	Fases 1 e 2

			SARS-CoV-2 dose intermediária vs. Vacina inativada de SARS-CoV-2 dose alta vs. placebo	
NCT04568031	Japão	AstraZeneca	Vacina AZD1222	Fases 1 e 2
NCT04386252	Estados Unidos	Aivita Biomedical, Inc.	Vacina AV-COVID-19	Fases 1 e 2
NCT04588480	Japão	BioNTech SE e Pfizer	Vacina BNT162b2 vs. placebo	Fases 1 e 2
NCT04471519	Índia	Bharat Biotech International Limited	Fase 1: BBV152A vs. BBV152B vs. BBV152C vs. placebo Fase 2: BBV152A vs. BBV152B	Fases 1 e 2
NCT04368988	Estados Unidos e Austrália	Novavax	Vacina SARS-CoV-2 rS/Matrix-M1 Adjuvant vs. placebo	Fases 1 e 2
NCT04527081	Japão	AnGes, Inc.	Vacina AG0302-COVID19	Fases 1 e 2
NCT04463472	Japão	AnGes, Inc.	Vacina AG0301-COVID19	Fases 1 e 2
NCT04398147	Canadá	CanSino Biologics Inc.	Vacina COVID-19 com vetor adenovírus tipo 5 vs. placebo	Fases 1 e 2
NCT04498247	Estados Unidos, Áustria e Bélgica	Merck Sharp & Dohme Corp.	Vacina V591 vs. placebo	Fases 1 e 2
NCT04447781	República da Coreia	International Vaccine Institute	Vacina INO-4800	Fases 1 e 2
NCT04480957	Cingapura	Arcturus Therapeutics, Inc.	Vacina ARCT-021 vs. placebo	Fases 1 e 2
NCT04550351	China	Anhui Zhifei Longcom Biologic Pharmacy Co., Ltd	Vacina recombinante SARS-CoV-2 (célula Vero) vs. placebo	Fases 1 e 2
NCT04341389	China	Institute of Biotechnology, Academy of Military Medical Sciences, PLA of China	Vacina COVID-19 com vetor adenovírus tipo 5 vs. placebo	Fase 2
NCT04566770	China	CanSino Biologics Inc.	Vacina COVID-19 com vetor adenovírus tipo 5 vs. placebo	Fase 2
NCT04533399	África do Sul	Novavax	Vacina SARS-CoV-2 rS/Matrix-M1 Adjuvant vs. placebo	Fase 2
NCT04405076	Estados Unidos	ModernaTX, Inc	Vacina mRNA-1273 (50 mcg) vs. mRNA-1273 (100 mcg) vs. placebo	Fase 2

NCT04587219	Rússia	Gamaleya Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Health Ministry of the Russian Federation	Vacina Gam-COVID-Vac	Fase 2
NCT04636697	Não informado	Medicago	Vacina CoVLP com adjuvante AS03 vs. placebo	Fases 2 e 3
NCT04642638	Estados Unidos	Inovio Pharmaceuticals	Vacina INO-4800 vs. placebo	Fases 2 e 3
NCT04582344	Turquia	Instituto de Saúde da Turquia	CoronaVac vs. placebo	Fase 3
NCT04456595	Brasil	Sinovac e Butantan	Vacina COVID-19 adsorvida (inativada) vs. placebo	Fase 3
NCT04560881	Argentina	Laboratório Elea Phoenix S.A.	Vacina inativada SARS-CoV-2 (célula Vero) vs. placebo	Fase 3
NCT04510207	Bahrein, Egito, Jordânia e Emirados Árabes Unidos	China National Biotec Group Company Limited	Vacina inativada SARS-CoV-2 (célula Vero) vs. placebo	Fase 3
NCT04617483	China	Sinovac	Vacina inativada SARS-CoV-2	Fase 3
NCT04508075	Indonésia	PT Bio Farma	Vacina inativada SARS-CoV-2 vs. placebo	Fase 3
NCT04453488	Espanha	Fundació Institut Germans Trias i Pujol	Vacina RUTI® vs. placebo	Fase 3
NCT04540419	Rússia	NPO Petrovax	Vacina COVID-19 com vetor adenovírus tipo 5 vs. placebo	Fase 3
NCT04505722	Multicêntrico	Janssen	Vacina Ad26.COVS.2 vs. placebo	Fase 3
NCT04612972	Peru	Universidade Peruana Cayetano Heredia	Vacina inativada SARS-CoV-2 (célula Vero)	Fase 3
NCT04611802	Multicêntrico	Novavax	Vacina SARS-CoV-2 rS/Matrix-M1 Adjuvant vs. placebo	Fase 3
NCT04470427	Estados Unidos	ModernaTX, Inc.	Vacina mRNA-1273 vs. placebo	Fase 3
NCT04526990	Multicêntrico	CanSino Biologics Inc.	Vacina COVID-19 com vetor adenovírus tipo 5 vs. placebo	Fase 3
NCT04614948	Multicêntrico	Janssen Vaccines & Prevention B.V.	Vacina Ad26.COVS.2 vs. placebo	Fase 3

NCT04516746	Estados Unidos, Colômbia e Peru	AstraZeneca	Vacina AZD1222 vs. placebo	Fase 3
NCT04333732	Multicêntrico	Washington University School of Medicine	Vacina MR or M-M-R II® vs. placebo	Fase 3
NCT04536051	Brasil	Universidade de Oxford	Vacina ChAdOx1 nCoV-19 vs. Vacina MenACWY	Fase 3
NCT04439045	Canadá	University Health Network	Vacina VPM1002 vs. placebo	Fase 3

8. AVALIAÇÃO POR OUTRAS AGÊNCIAS DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIA EM SAÚDE

Em 6 de outubro de 2020, o Comitê de Medicamentos Humanos (CHMP) da European Medicines Agency (EMA) deu início a uma revisão contínua de dados sobre a vacina para COVID-19 conhecida como BNT162b2 desenvolvida pela BioNTech em colaboração com a Pfizer, e em 16 de novembro de 2020, da mRNA-1273, desenvolvida pela Moderna Biotech Spain, S.L. (uma subsidiária da Moderna, Inc.) (EMA, 2020a, 2020b).

O comitê iniciou a avaliação do primeiro lote de dados sobre a vacina, proveniente de estudos laboratoriais (dados não clínicos) (EMA, 2020a). Já a decisão de iniciar a revisão da mRNA-1273 foi baseada em resultados preliminares de estudos não clínicos e clínicos em adultos (EMA, 2020b).

No Canadá, o primeiro-ministro, Justin Trudeau, anunciou em 25 de setembro de 2020 um acordo com a AstraZeneca para adquirir até 20 milhões de doses de sua vacina candidata COVID-19. Este acordo se soma aos já alcançados com Sanofi e GlaxoSmithKline, Johnson & Johnson, Novavax, Pfizer e Moderna, que foram feitos seguindo as recomendações da força-tarefa para Vacinas COVID-19. Com esses acordos em vigor, o governo garantiu o acesso dos canadenses a seis líderes candidatas a vacinas. O Primeiro Ministro também anunciou a participação do Canadá no COVID-19 Vaccine Global Access (COVAX) Facility, um mecanismo de aquisição global que ajudará a fornecer acesso justo, equitativo e oportuno à tecnologia (JUSTIN TRUDEAU//PRIME MINISTER OF CANADA, 2020)

Em 9 de novembro de 2020, um comunicado realizado à imprensa foi disponibilizado sobre os primeiros resultados de análise provisória da BNT162b2. Dos 43.538 participantes inscritos no ensaio clínico de fase III, randomizado, controlado por placebo e cego para observadores (NCT04368728), 38.955 participantes receberam uma segunda dose da vacina. A primeira análise de eficácia provisória mostrou uma taxa de eficácia da vacina acima de 90%, sete dias após a segunda dose. Segundo o Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), deve-se ter cuidado ao interpretar

quaisquer resultados provisórios do estudo. O julgamento continuará até uma análise final com um total acumulado de 164 casos confirmados de COVID-19. Em agosto de 2020, o governo do Canadá assinou um acordo com a Pfizer para fornecer um mínimo de 20 milhões de doses da vacina, no entanto, o CADTH precisará avaliar sua segurança e eficácia antes de se tornar disponível para os canadenses (CADTH, 2020)

Em 11 de novembro de 2020, os resultados da análise provisória de um ECCR III, duplo-cego e controlado por placebo (NCT04530396) mostraram que a candidata Sputnik V (também chamado de Gam-COVID-Vac), foi 92% eficaz com base em 20 casos confirmados de COVID-19. Esta análise provisória foi realizada 21 dias após a primeira injeção. Mais de 20.000 participantes foram vacinados com a primeira dose e 16.000 participantes receberam uma segunda. Os resultados dos testes iniciais de fase I / II publicados no The Lancet em 26 de setembro de 2020 levaram o governo russo a emitir uma Autorização de Uso de Emergência em 11 de agosto de 2020 (CADTH, 2020).

Já nos EUA, o FDA agendou uma reunião de seu Comitê Consultivo de Vacinas e Produtos Biológicos Relacionados (VRBPAC) no dia 10 de dezembro para discutir o pedido de autorização de uso de emergência da candidata da Pfizer, Inc. em parceria com a BioNTech Manufacturing GmbH (FDA, 2020).

9. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Centenas de vacinas para prevenção do SARS-CoV-2 estão em desenvolvimento laboratorial ou clínico. Após uma busca sistematizada nas principais bases de dados de estudos científicos e de registro de ensaios, 16 ensaios clínicos de fase 1 e/ou 2 (apenas 1 fase 2/3) foram recuperados, avaliando 12 vacinas diferentes, sendo quatro vacinas de vírus inativado, duas de RNA mensageiro, cinco de vetor de adenovírus recombinante e uma de nanopartícula recombinante.

As principais vacinas em vias/com potencial de serem registradas e/ou que estão em estudo no país e que foram detalhadas neste relatório são: uma vacina de vírus inativado (CoronaVac, Sinovac Biotech), duas de RNA mensageiro (mRNA-1273, Moderna e BNT162b1/BNT162b2, Pfizer), e três de vetores de adenovírus (ChAdOx1-nCoV-19, Astrazeneca; Sputnik V, Rússia e Ad26.COVS.2.S, Janssen-Cilag). Os desfechos cujos resultados foram apresentados incluem resposta imune humoral, avaliada por meio da concentração de anticorpos anti proteína S ou anti RBD, anticorpos neutralizantes de SARS-CoV-2, além de resposta imune celular, avaliada principalmente pela resposta de células T CD4, CD8 e produção de citocinas. Os resultados acerca da resposta imune foram positivos, tendo a maioria

dos estudos demonstrado altas taxas expressão de anticorpos específicos e/ou neutralizantes, quando comparados ao controle.

É importante ressaltar, entretanto, que ainda não estão claros os benefícios esperados das vacinas em desenvolvimento, já que a imunização pode ter diferentes objetivos. Desfechos que poderiam auxiliar no esclarecimento incluem: redução da mortalidade devido a covid-19 – a curto ou médio prazo, ou a redução no número de pacientes que necessitam de cuidados intensivos e no número de pacientes hospitalizados por COVID-19, redução da contaminação e das infecções, sejam elas graves ou não, ou ainda, a redução da prevalência do vírus por meio da identificação de infecções assintomáticas. Considerando a clara noção de benefício para a sociedade, até o momento, nenhum dos ensaios clínicos publicados relatou resultados destes desfechos primários de eficácia e efetividade da imunização a longo prazo das vacinas (PRESCRIRE, 2020)

Os estudos demonstraram que a incidência de eventos adversos graves foi baixa ou inexistente. Entretanto, algumas incertezas ainda permanecem, principalmente considerando as novas plataformas, e a escolha de adjuvantes. Neste sentido, o acompanhamento adequado a longo prazo dos participantes do estudo será decisivo na avaliação concreta da segurança das vacinas (PRESCRIRE, 2020).

Os estudos de fase 3 da maioria das vacinas em discussão já estão em fase de finalização ou finalizadas, mas sem publicação dos resultados até o momento de finalização deste PTC.

Nesse sentido, os resultados apresentados até o momento ainda não permitem concluir sobre a eficácia, efetividade e, principalmente, segurança destas vacinas a longo prazo, pois permanece a incerteza da duração e magnitude dos benefícios. Ademais, os critérios de elegibilidade dos estudos excluíram os principais grupos de risco para COVID-19 grave, como pacientes obesos, pacientes com quadros de hipercoagulação, ou pacientes com doença renal. Espera-se que os estudos de fase 3 forneçam resultados mais objetivos e robustos, subsidiando uma tomada de decisão baseada em melhores evidências, apesar da celeridade que o contexto pandêmico demanda.

11. REFERÊNCIAS

AMANAT, F.; KRAMMER, F. SARS-CoV-2 Vaccines: Status Report. **Immunity**, v. 52, n. 4, p. 583–589, abr. 2020.

ARMÔA, G. R. G. Desenvolvimento de Vacinas na Era Pós-Genômica e Biossegurança. In: **BIOSSEGURANÇA DE OGM (uma visão integrada)**. [s.l.: s.n.]. p. 128–157.

ASADI-POOYA, A. A.; SIMANI, L. Central nervous system manifestations of COVID-19: A systematic review. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 413, p. 116832, jun. 2020.

BERZOFKY, J. A. et al. Progress on new vaccine strategies against chronic viral infections. **Journal of Clinical Investigation**, v. 114, n. 4, p. 450–462, 16 ago. 2004.

BHATRAJU, P. K. et al. Covid-19 in Critically Ill Patients in the Seattle Region — Case Series. **New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 21, p. 2012–2022, 21 maio 2020.

BIO-MANGUINHOS, I. DE T. EM I. **Vacinas virais**. Disponível em: <<https://www.bio.fiocruz.br/index.php/br/perguntas-frequentes/perguntas-frequentes-vacinas-menu-topo/131-plataformas/1574-vacinas-virais#:~:text=As vacinas virais podem ser,mortos ou apenas partículas deles>>. Acesso em: 19 nov. 2020.

BRASIL, M. DA S. **Manual de Normas e Procedimentos para Vacinação**. [s.l.: s.n.].

BUTANTAN, I. **VACINA DE OXFORD USA VÍRUS ENGENHEIRADO PARA PROTEGER CONTRA COVID-19**. Disponível em: <<https://coronavirus.butantan.gov.br/ultimas-noticias/vacina-de-oxford-usa-virus-engenheirado-para-proteger-contracovid-19>>. Acesso em: 19 nov. 2020.

CADTH, C. A. FOR D. AND T. IN H. **COVID News**.

CALLAWAY, E. The race for coronavirus vaccines: a graphical guide. **Nature**, v. 580, n. 7805, p. 576–577, 28 abr. 2020.

CUI, J.; LI, F.; SHI, Z.-L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. **Nature Reviews Microbiology**, v. 17, n. 3, p. 181–192, 10 mar. 2019.

DE LUCENA, T. M. C. et al. Mechanism of inflammatory response in associated comorbidities in COVID-19. **Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews**, v. 14, n. 4, p. 597–600, jul. 2020.

DINIZ, M. DE O.; FERREIRA, L. C. DE S. Biotecnologia aplicada ao desenvolvimento de vacinas. **Estudos Avançados**, v. 24, n. 70, p. 19–30, 2010.

DONNELLY, J. J. et al. DNA VACCINES. **Annual Review of Immunology**, v. 15, n. 1, p. 617–648, abr. 1997.

EMA, E. M. A. **EMA starts second rolling review of a COVID-19 vaccine.**

EMA, E. M. A. **EMA starts rolling review of mRNA COVID-19 vaccine by Moderna Biotech Spain, S.L.**

FDA, F. AND D. A. **Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Announces Advisory Committee Meeting to Discuss COVID-19 Vaccine Candidate.**

FIOCRUZ, F. O. C. **Pandemia de gripe: dez anos depois. Como agir frente ao inevitável?** Disponível em: <<https://portal.fiocruz.br/noticia/pandemia-de-gripe-dez-anos-depois-como-agir-frente-ao-inevitavel>>. Acesso em: 25 nov. 2020.

FIOCRUZ, F. O. C. **TERMO DE CONTRATO DE ENCOMENDA TECNOLÓGICA Nº 01/2020.** Disponível em: <https://portal.fiocruz.br/sites/portal.fiocruz.br/files/documentos/contrato_vacina_astrazaneca_fiocruz.pdf>. Acesso em: 25 nov. 2020a.

FIOCRUZ, F. O. C. **Fiocruz divulga contrato de encomenda tecnológica com a AstraZeneca.** Disponível em: <<https://portal.fiocruz.br/noticia/fiocruz-divulga-contrato-de-encomenda-tecnologica-com-astrazeneca>>. Acesso em: 25 nov. 2020b.

GUIMARÃES, R. Vacinas Anticovid: um Olhar da Saúde Coletiva. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 25, n. 9, p. 3579–3585, set. 2020.

GUPTA, P. et al. Novel 2019-coronavirus on new year's Eve. **Indian Journal of Medical Microbiology**, v. 37, n. 4, p. 459, 2019.

HUANG, Y. et al. Structural and functional properties of SARS-CoV-2 spike protein: potential antiviral drug development for COVID-19. **Acta Pharmacologica Sinica**, v. 41, n. 9, p. 1141–1149, 3 set. 2020.

INSTITUTO BUTANTAN. **Governo de SP assina contrato com Sinovac para o fornecimento de 46 milhões de doses da Coronavac.** Disponível em: <<https://butantan.gov.br/noticias/governo-de-sp-assina-contrato-com-sinovac-para-o-fornecimento-de-46-milhoes-de-doses-da-coronavac>>. Acesso em: 25 nov. 2020.

JACKSON, L. A. et al. An mRNA Vaccine against SARS-CoV-2 — Preliminary Report. **New England Journal of Medicine**, 2020.

JEE, Y. WHO International Health Regulations Emergency Committee for the COVID-19 outbreak. **Epidemiology and Health**, v. 42, p. e2020013, 19 mar. 2020.

JUSTIN TRUDEAU//PRIME MINISTER OF CANADA. **New agreements to secure additional vaccine candidates for COVID-19.**

LIU, M. A. DNA vaccines: a review. **Journal of Internal Medicine**, v. 253, n. 4, p. 402–410, abr. 2003.

MAHASE, E. Covid-19: Pfizer and BioNTech submit vaccine for US authorisation. **BMJ**, p. m4552, 20 nov. 2020.

MCKIBBIN, W. J.; FERNANDO, R. The Global Macroeconomic Impacts of COVID-19: Seven Scenarios. **SSRN Electronic Journal**, 2020.

MULLIGAN, M. J. et al. Phase I/II study of COVID-19 RNA vaccine BNT162b1 in adults. **Nature**, v. 586, n. 7830, p. 589–593, 2020.

NIAID, N. I. OF A. AND I. D. **COVID-19 is an emerging, rapidly evolving situation.** Disponível em: <<https://www.niaid.nih.gov/diseases-conditions/coronaviruses>>.

NIAID, N. I. OF A. AND I. D. **Characterizing MERS and COVID-19 Disease.** Disponível em: <<https://www.niaid.nih.gov/diseases-conditions/characterizing-mers-cov-disease>>. Acesso em: 25 nov. 2020b.

PARDI, N. et al. mRNA vaccines — a new era in vaccinology. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 17, n. 4, p. 261–279, 12 abr. 2018.

PINTO, E. F.; MATTA, N. E.; DA-CRUZ, A. M. Vacinas: Progressos e novos desafios para o controle de doenças imunopreveníveis. **Acta Biologica Colombiana**, v. 16, n. 3, p. 197–211, 2011.

POLAND, G. A.; OVSYANNIKOVA, I. G.; KENNEDY, R. B. SARS-CoV-2 immunity: review and applications to phase 3 vaccine candidates. **The Lancet**, v. 396, n. 10262, p. 1595–1606, nov. 2020.

PRESCRIRE. **Evaluation of covid-19 vaccines: the questions to ask.** Disponível em: <<https://english.prescrire.org/en/81/168/60501/0/NewsDetails.aspx>>. Acesso em: 2 dez. 2020.

PROMPETCHARA, E.; KETLOY, C.; PALAGA, T. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic. **Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology**, 2020.

ROLDÃO, A. et al. Virus-like particles in vaccine development. **Expert Review of Vaccines**, v. 9,

n. 10, p. 1149–1176, 9 out. 2010.

ROTHAN, H. A.; BYRAREDDY, S. N. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. **Journal of Autoimmunity**, v. 109, p. 102433, maio 2020.

SADOFF, J. et al. Safety and immunogenicity of the Ad26.COV2.S COVID-19 vaccine candidate: interim results 1 of a phase 1/2a, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. **BMJ** *Yale*, p. 1–28, 2020.

SAHIN, U. et al. COVID-19 vaccine BNT162b1 elicits human antibody and TH1 T cell responses. **Nature**, v. 586, n. 7830, p. 594–599, 2020.

SCHATZMAYR, H. G. Novas perspectivas em vacinas virais. **História, Ciências, Saúde-Manguinhos**, v. 10, n. suppl 2, p. 655–669, 2003.

SILVA JUNIOR, J. B. DA. 40 anos do Programa Nacional de Imunizações: uma conquista da Saúde Pública brasileira. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 22, n. 1, p. 7–8, mar. 2013.

SONG, Z. et al. From SARS to MERS, Thrusting Coronaviruses into the Spotlight. **Viruses**, v. 11, n. 1, p. 59, 14 jan. 2019.

TECPAR/INSTITUTO DE TECNOLOGIA DO PARANÁ. **Vacina russa será submetida à Anvisa até o fim de setembro**. Disponível em: <<http://www.tecpar.br/Noticia/Vacina-russa-sera-submetida-Anvisa-ate-o-fim-de-setembro>>. Acesso em: 25 nov. 2020.

THOMPSON, B. T.; CHAMBERS, R. C.; LIU, K. D. Acute Respiratory Distress Syndrome. **New England Journal of Medicine**, v. 377, n. 6, p. 562–572, 10 ago. 2017.

WALSH, E. E. et al. Safety and Immunogenicity of Two RNA-Based Covid-19 Vaccine Candidates. **New England Journal of Medicine**, p. NEJMoa2027906, 14 out. 2020.

WHO, W. H. O. **Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard**. Disponível em: <<https://covid19.who.int/>>. Acesso em: 25 nov. 2020.

WU, C. et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. **JAMA Internal Medicine**, v. 180, n. 7, p. 934, 1 jul. 2020.

YUKI, K.; FUJIOGI, M.; KOUTSOGIANNAKI, S. COVID-19 pathophysiology: A review. **Clinical Immunology**, v. 215, p. 108427, jun. 2020.

ZHANG, Y. et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine



CENTRO COLABORADOR DO SUS
AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS
& EXCELÊNCIA EM SAÚDE

PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO

in healthy adults aged 18–59 years: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial. **The Lancet Infectious Diseases**, nov. 2020.

ZHOU, P. et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. **Nature**, v. 579, n. 7798, p. 270–273, 12 mar. 2020.

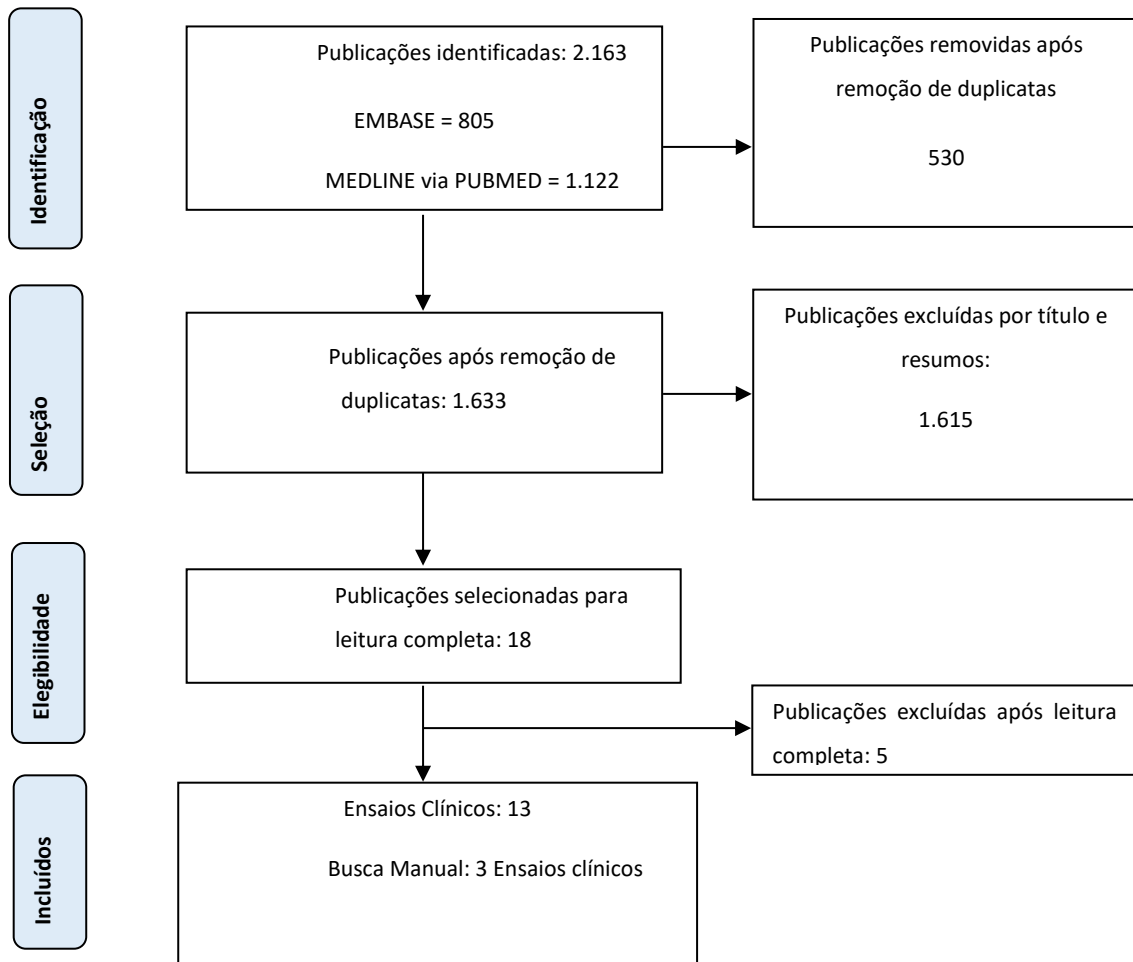
Apêndice A - Estratégias de busca

Base	Estrategia	n
Pubmed	<p>((((((((((("COVID-19" [Supplementary Concept]) OR (2019 novel coronavirus disease)) OR (COVID19)) OR (COVID-19 pandemic)) OR (SARS-CoV-2 infection)) OR (COVID-19 virus disease)) OR (2019 novel coronavirus infection)) OR (2019-nCoV infection)) OR (coronavirus disease 2019)) OR (coronavirus disease-19)) OR (2019-nCoV disease)) OR (COVID-19 virus infection)) OR (((((((("severe acute respiratory syndrome coronavirus 2" [Supplementary Concept]) OR (2019-nCoV)) OR (Wuhan coronavirus)) OR (SARS-CoV-2)) OR (2019 novel coronavirus)) OR (COVID-19 virus)) OR (coronavirus disease 2019 virus)) OR (COVID19 virus)) OR (Wuhan seafood market pneumonia virus))) AND (((((((((((((((((((((((("COVID-19 vaccine" [Supplementary Concept]) OR (2019 novel coronavirus vaccine)) OR (2019-nCoV vaccine)) OR (COVID-19 virus vaccine)) OR (COVID19 virus vaccine)) OR (coronavirus disease-19 vaccine)) OR (SARS2 vaccine)) OR (coronavirus disease 2019 virus vaccine)) OR (Wuhan coronavirus vaccine)) OR (novel coronavirus vaccine)) OR (coronavirus disease 2019 vaccine)) OR (COVID19 vaccine)) OR (SARS-CoV-2 vaccine)) OR (BNT162 vaccine)) OR (mRNA-1273 vaccine)) OR (mRNA 1273 vaccine)) OR (mRNA-1273 2019-nCoV vaccine)) OR (COVID-19 vaccine mRNA-1273)) OR (mRNA-1273 COVID-19 vaccine)) OR (2019-nCoV vaccine mRNA-1273)) OR (PittCoVacc)) OR (microneedle arrays SARS-CoV-2 S1 subunit vaccines)) OR (MNA SARS-CoV-2 S1 subunit vaccines)) OR (INO-4800 vaccine)) OR (Covid-19 aAPC vaccine)) OR (COVID-19 artificial antigen presenting cells vaccine)) OR (lentiviral minigene vaccine of COVID-19 coronavirus)) OR (LV-SMENP-DC COVID-19 vaccine)) OR (ChAdOx1 COVID-19 vaccine)) OR (ChAdOx1 SARS2)) OR (2019-nCoV vaccine ChAdOx1)) OR (ChAdOx1 2019-nCoV vaccine)) OR (Ad5-nCoV vaccine)) OR (COVID-19 vaccine Ad5-nCoV)) OR (hAdOx1 nCoV-19)) OR (Ad5-nCoV COVID-19 vaccine)) OR (recombinant novel coronavirus vaccine adenoviral vector5)) OR (2019-nCoV vaccine Ad5-nCoV)) OR (Ad5-nCoV 2019-nCoV vaccine)) OR ("Vaccines"[Mesh]))</p>	1122
Cochrane	<p>#1 MeSH descriptor: [Coronavirus] explode all trees #2 COVID-19 #3 2019 novel coronavirus disease #4 COVID19 #5 COVID-19 pandemic #6 SARS-CoV-2 infection #7 COVID-19 virus disease #8 2019 novel coronavirus infection #9 coronavirus disease 2019 #10 coronavirus disease-19 #11 COVID-19 virus infection #12 severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 #13 Wuhan coronavirus #14 SARS-CoV-2 #15 2019 novel coronavirus #16 COVID-19 virus #17 coronavirus disease 2019 virus #18 COVID19 virus #19 Wuhan seafood market pneumonia virus #20 {OR #1-#19} #21 MeSH descriptor: [Vaccines] explode all trees</p>	186

	<p>#22 COVID-19 vaccine #23 2019 novel coronavirus vaccine #24 COVID-19 virus vaccine #25 COVID19 virus vaccine #26 coronavirus disease-19 vaccine #27 SARS2 vaccine #28 coronavirus disease 2019 virus vaccine #29 Wuhan coronavirus vaccine #30 novel coronavirus vaccine #31 coronavirus disease 2019 vaccine #32 COVID19 vaccine #33 SARS-CoV-2 vaccine #34 BNT162 vaccine #35 mRNA-1273 vaccine #36 mRNA 1273 vaccine #37 COVID-19 vaccine mRNA-1273 #38 mRNA-1273 COVID-19 vaccine #39 PittCoVacc #40 microneedle arrays SARS-CoV-2 S1 subunit vaccines #41 MNA SARS-CoV-2 S1 subunit vaccines #42 INO-4800 vaccine #43 Covid-19 aAPC vaccine #44 COVID-19 artificial antigen presenting cells vaccine #45 lentiviral minigene vaccine of COVID-19 coronavirus #46 LV-SMENP-DC COVID-19 vaccine #47 ChAdOx1 COVID-19 vaccine #48 ChAdOx1 SARS2 #49 hAdOx1 nCoV-19 #50 recombinant novel coronavirus vaccine adenoviral vector5 #51 {OR #21-#50} #52 #20 AND #51</p>	
<p>EMBASE</p>	<p>('coronavirus disease 2019'/exp OR 'covid 2019' OR 'covid19' OR 'wuhan coronavirus disease' OR 'wuhan coronavirus infection' OR 'coronavirus disease 2019' OR 'ncov 2019 disease' OR 'ncov 2019 infection' OR 'novel coronavirus 2019 disease' OR 'novel coronavirus 2019 infection' OR 'novel coronavirus disease 2019' OR 'novel coronavirus infection 2019' OR 'severe acute respiratory syndrome coronavirus 2'/exp OR '2019 new coronavirus' OR '2019-ncov' OR 'hcov-19' OR 'human coronavirus 2019' OR 'sars coronavirus 2' OR 'sars-cov-2' OR 'sars2 (virus)' OR 'severe acute respiratory syndrome coronavirus 2' OR 'ncov-2019' OR 'novel 2019 coronavirus' OR 'novel coronavirus 2019' OR 'covid 19' OR '2019 novel coronavirus disease' OR covid19 OR 'covid-19 pandemic' OR 'sars-cov-2 infection' OR 'covid-19 virus disease' OR '2019 novel coronavirus infection' OR '2019-ncov infection' OR 'coronavirus disease-19' OR '2019-ncov disease' OR 'covid-19 virus infection' OR '2019 ncov' OR 'wuhan coronavirus' OR 'sars cov 2' OR '2019 novel coronavirus' OR 'covid-19 virus' OR 'coronavirus disease 2019 virus' OR 'covid19 virus' OR 'wuhan seafood market pneumonia virus') AND ('coronavirus vaccine'/exp OR 'covid 19 vaccine'/exp OR 'sars-cov-2 vaccine'/exp OR '2019-ncov virus vaccine' OR 'hcov-19 vaccine' OR 'hcov-19 virus vaccine' OR 'human coronavirus 2019 vaccine' OR 'sars coronavirus 2 vaccine' OR 'sars-cov-2 vaccine' OR 'sars-cov-2 virus vaccine' OR 'sars2 virus vaccine' OR 'ncov-2019 vaccine' OR 'ncov-2019 virus vaccine' OR 'novel 2019 coronavirus vaccine' OR 'novel coronavirus 2019 vaccine' OR 'severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 vaccine' OR '2019 novel coronavirus vaccine' OR 'covid-19 vaccine' OR '2019-ncov vaccine' OR 'covid-19 virus vaccine' OR 'covid19</p>	<p>805</p>

	<p>virus vaccine' OR 'coronavirus disease-19 vaccine' OR 'sars2 vaccine' OR 'coronavirus disease 2019 virus vaccine' OR 'wuhan coronavirus vaccine' OR 'novel coronavirus vaccine' OR 'coronavirus disease 2019 vaccine'/exp OR 'covid19 vaccine' OR 'bnt162 vaccine' OR 'mrna-1273 vaccine' OR 'mrna 1273 vaccine' OR 'mrna-1273 2019-ncov vaccine' OR 'covid-19 vaccine mrna-1273' OR 'mrna-1273 covid-19 vaccine' OR '2019-ncov vaccine mrna-1273' OR pittcovacc OR 'microneedle arrays sars-cov-2 s1 subunit vaccines' OR 'mna sars-cov-2 s1 subunit vaccines' OR 'ino-4800 vaccine' OR 'covid-19 aapc vaccine' OR 'covid-19 artificial antigen presenting cells vaccine' OR 'lentiviral minigene vaccine of covid-19 coronavirus' OR 'lv-smenp-dc covid-19 vaccine' OR 'chadox1 covid-19 vaccine' OR 'chadox1 sars2' OR '2019-ncov vaccine chadox1' OR 'chadox1 2019-ncov vaccine' OR 'ad5-ncov vaccine' OR 'covid-19 vaccine ad5-ncov' OR 'hadox1 ncov-19' OR 'ad5-ncov covid-19 vaccine' OR 'recombinant novel coronavirus vaccine adenoviral vector5' OR '2019-ncov vaccine ad5-ncov' OR 'ad5-ncov 2019-ncov vaccine')</p>	
Lilacs	<p>((mh:(Infecções por Coronavírus)) OR (COVID-19 OR Doença pelo Novo Coronavírus (2019-nCoV) OR Doença por Coronavírus 2019-nCoV OR Doença por Novo Coronavírus (2019-nCoV) OR Epidemia de Pneumonia por Coronavírus de Wuhan OR Epidemia de Pneumonia por Coronavírus de Wuhan OR Epidemia de Pneumonia por Coronavírus em Wuhan OR Epidemia de Pneumonia por Coronavírus em Wuhan de 2019-2020 OR Epidemia de Pneumonia por Coronavírus em Wuhan de 2019-2020 OR Epidemia de Pneumonia por Novo Coronavírus de 2019-2020 OR Epidemia pelo Coronavírus de Wuhan OR Epidemia pelo Coronavírus em Wuhan OR Epidemia pelo Novo Coronavírus (2019-nCoV) OR Epidemia pelo Novo Coronavírus 2019 OR Epidemia por 2019-nCoV OR Epidemia por Coronavírus de Wuhan OR Epidemia por Coronavírus em Wuhan OR Epidemia por Novo Coronavírus (2019-nCoV) OR Epidemia por Novo Coronavírus 2019 OR Febre de Pneumonia por Coronavírus de Wuhan OR Infecção pelo Coronavírus 2019-nCoV OR Infecção pelo Coronavírus de Wuhan OR Infecção por Coronavírus 2019-nCoV OR Infecção por Coronavírus 2019-nCoV OR Infecção por Coronavírus de Wuhan OR Infecções por Coronavírus OR Pneumonia do Mercado de Frutos do Mar de Wuhan OR Pneumonia no Mercado de Frutos do Mar de Wuhan OR Pneumonia por Coronavírus de Wuhan OR Pneumonia por Novo Coronavírus de 2019-2020 OR Surto de Coronavírus de Wuhan OR Surto de Pneumonia da China 2019-2020 OR Surto de Pneumonia na China 2019-2020 OR Surto pelo Coronavírus 2019-nCoV OR Surto pelo Coronavírus de Wuhan OR Surto pelo Coronavírus de Wuhan de 2019-2020 OR Surto pelo Novo Coronavírus (2019-nCoV) OR Surto pelo Novo Coronavírus 2019 OR Surto por 2019-nCoV OR Surto por Coronavírus OR 2019-nCoV OR Surto por Coronavírus de Wuhan OR Surto por Coronavírus de Wuhan de 2019-2020 OR Surto por Novo Coronavírus (2019-nCoV) OR Surto por Novo Coronavírus 2019)) AND ((mh:(Vacinas)) OR (Vacina))</p>	50

Apêndice B - Fluxograma de seleção dos estudos



Apêndice C - Estudos recuperados pela busca, avaliando vacinas para COVID-19

	Estudo	Delineamento	Vacina avaliada	País do estudo	Registro Ensaio Clínico
1	Zhu et al (2020a)	EC fase 1, aberto	Ad5-nCoV	China	NCT04341389
2	Zhu et al (2020b)	ECR fase 2, controlado com placebo, duplo-cego	Ad5-nCoV	China	NCT04313127
3	Xia et al (2020a)	ECR fase 1/2, controlado com placebo, duplo cego	BBIBP-CorV	China	ChiCTR2000032459
4	Xia et al (2020b)	ECR fase 1/2, controlado com placebo, duplo cego	Vacina inativada (New Crown COVID-19)	China	ChiCTR2000031809
5	Walsh et al (2020)	ECR fase 1, controlado por placebo, simples-cego	BNT162b1 e BNT162b2	Estados Unidos	NCT04368728
6	Sahin et al (2020)	EC fase 1/2, aberto	BNT162b1	Alemanha	NCT04380701
7	Mulligan et al (2020)	ECR fase 1/2, controlado por placebo, simples-cego	BNT162b1	China	NCT04368728
8	Folegatti et al (2020)	ECR fase 1/2, simples-cego	ChAdOx1 nCoV-19	Reino Unido	NCT04324606
9	Ramasamy et al (2020)	ECR fase 2/3, simples-cego	ChAdOx1 nCoV-19	Reino Unido	NCT04400838
10	Zhang et al (2020)	ECR fase 1/2, controlado por placebo, duplo-cego	CoronaVac	China	NCT04352608
11	Logunov et al (2020)	ECR fase 1/2, abertos	Gam-COVID-Vac e Gam-COVID-Vac-Lyo	Russia	NCT04436471 NCT04437875
12	Anderson et al (2020)	EC fase 1, aberto	mRNA-1273	Estados Unidos	NCT04283461
13	Jackson et al (2020)	EC fase 1, aberto	mRNA-1273	Estados Unidos	NCT04283461
14	Che et al (2020)	ECR fase 2, controlado com placebo, duplo-cego	Vacina inativada para SARS-CoV-2	China	NCT04412538
15	Keech et al (2020)	ECR fase 1/2, controlado com placebo, simples-cego	NVX-CoV2373	Austrália	NCT04368988
16	Sadoff et al (2020)	ECR fase 1/2, controlado com placebo, duplo cego	Ad26.COV2.S	Belgica e Estados Unidos	NCT04436276

EC: ensaio clínico; ECR: ensaio clínico randomizado