

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica

PAMELLA TAMIRES BATISTA EDREIRA

**Estudo comparativo das fases I, II e III das vacinas contra a COVID-19 -
BNT162b2/COMIRNATY da Pfizer-Biontech, AZD1222 da AstraZeneca-Oxford e SARS-
CoV-2 Vaccine (Vero Cell) da Sinovac aplicadas no Brasil**

São Paulo

2021

PAMELLA TAMIREZ BATISTA EDREIRA

**Estudo comparativo das fases I, II e III das vacinas contra a COVID-19 -
BNT162b2/COMIRNATY da Pfizer-Biontech, AZD1222 da AstraZeneca-Oxford e SARS-
CoV-2 Vaccine (Vero Cell) da Sinovac aplicadas no Brasil**

Trabalho de Conclusão do Curso de Farmácia-
Bioquímica da Faculdade de Ciências
Farmacêuticas da Universidade de São Paulo.

Orientador: Marco Antonio Stephano

São Paulo

2021

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS	4
RESUMO	5
1. INTRODUÇÃO	6
2. JUSTIFICATIVA	10
3. OBJETIVO	11
4. MATERIAIS E MÉTODOS	11
4.1. Critérios de inclusão	11
4.2. Critérios de exclusão	12
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	12
6. CONCLUSÃO	29
7. REFERÊNCIAS	31

LISTA DE ABREVIATURAS

ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ELISA: Ensaio Imunoabsorvente Enzimático
ELISpot: Ponto Imunoabsorvente Ligado à Enzima
EU: Unidades ELISA
EUL/PQ: Lista de Uso de Emergência / Pré-qualificação
FDA: Administração de Alimentos e Medicamentos
GMC: Concentrações Médias Geométricas
GMT: Títulos Médios Geométricos
IC: Intervalo de Confiança
IgG: Imunoglobulina G
IgM: Imunoglobulina M
MERS: Síndrome Respiratória do Oriente Médio
MIA: Imunoensaio Magnético
mRNA: RNA Mensageiro
OMS: Organização Mundial da Saúde
PCR: Proteína C-reativa
RBD: Domínio de Ligação ao Receptor
RNA: Ácido Ribonucleico
SARS: Síndrome da Insuficiência Respiratória Aguda Grave

RESUMO

EDREIRA, P. T. B. **Estudo comparativo das fases I, II e III das vacinas contra a COVID-19 - BNT162b2/COMIRNATY da Pfizer-Biontech, AZD1222 da AstraZeneca-Oxford e SARS-CoV-2 Vaccine (Vero Cell) da Sinovac aplicadas no Brasil.** 2021. N° 1120-21. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia-Bioquímica – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2021.

Segundo a Organização Mundial da Saúde até o dia 13 de agosto de 2021, tivemos 205.338.159 casos confirmados de COVID-19 no mundo, incluindo 4.333.094 mortes notificadas. Estamos em pandemia de emergência global desde março de 2020 e sabemos que vacinas contra a COVID-19 são uma ferramenta crítica para o combate e manejo da situação, pois além de serem efetivas e preventivas, diminuem substancialmente a demanda de hospitalizações, medicamentos e assistências médicas, impedindo o colapso nos sistemas de saúde. Dentro deste contexto, esse trabalho busca comparar a eficácia das vacinas aplicadas hoje no Brasil (BNT162b2 da Pfizer-Biontech, AZD1222 da AstraZeneca-Oxford e Vero Cell da Sinovac) a partir dos estudos de fase I, II e III, destacando as evidências confiáveis de segurança e imunogenicidade também. A metodologia empregada foi uma revisão bibliográfica baseada na análise de documentos de referências, publicações e diretrizes sobre vacinas disponibilizados entre 2020 a agosto de 2021. Conclui-se que não existiu um modelo comum reproduzido no desenho dos estudos que nos permitissem fazer uma comparação concreta e objetiva. Contudo, todas foram classificadas como seguras, eficazes e capazes de provocar resposta imune celular e humoral. Para grupos específicos, são necessários estudos mais profundos e direcionados. Devemos continuamente balancear os efeitos colaterais e riscos em relação aos benefícios esperados, estar atentos a monitoração da farmacovigilância e respeitar as indicações previstas em bula. É crucial que a pesquisa científica se concentre na compreensão dos fatores genéticos da infecção e principalmente da imunidade celular e humoral induzida pelas vacinas, definindo alvos detalhados das respostas imunes.

Palavras-chave: vacina, COVID-19, Coronavírus, SARS-CoV-2, eficácia, segurança, imunogenicidade, efeitos adversos.

1. INTRODUÇÃO

Coronavírus são RNA vírus causadores de infecções respiratórias em uma variedade de animais, incluindo aves e mamíferos. Existem somente sete reconhecidos como patógenos em humanos. Os coronavírus sazonais estão em geral associados a leves síndromes gripais. Porém, nos últimos anos, dois deles foram responsáveis por epidemias mais virulentas da síndrome da insuficiência respiratória aguda grave (SARS). A primeira epidemia de SARS emergiu em Hong Kong (China), em 2003, e apresentou letalidade de aproximadamente 10%, enquanto a segunda, a síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS) que emergiu na Arábia Saudita em 2012 possuía letalidade de cerca de 30% (LANA, et al., 2020).

O novo coronavírus, denominado SARS-CoV-2, causador da doença COVID-19, foi detectado em 31 de dezembro de 2019 em Wuhan, na China (LANA, et al., 2020). O sequenciamento genômico e a análise filogenética indicaram que se trata de um betacoronavírus com 96,2% de identidade genética com o betaCoV/bat/Yunnan, vírus isolado de morcegos. A estrutura do gene do receptor de ligação do vírus às células é muito semelhante ao coronavírus da SARS e o vírus parece usar o mesmo receptor enzima 2 de conversão a angiotensiva (ACE2) para entrar na célula (STRABELLI, 2020).

Entre as pessoas infectadas que desenvolvem sintomas, a maioria (cerca de 80%) se recupera da doença sem precisar de tratamento hospitalar, ainda assim, o quadro clínico pode apresentar febre, tosse geralmente seca, cansaço e, em casos mais raros (5%), dispneia, sangramento pulmonar, linfopenia grave e insuficiência renal (STRABELLI, 2020). Destes, 15% ficam gravemente doentes e precisam de oxigênio e 5% necessitam de cuidados intensivos (WHO, 2020c).

A letalidade do vírus, até o momento, tem sido majoritariamente associada a pacientes idosos ou à presença de comorbidades que afetam o sistema imunológico (WHO, 2020f). Um grande estudo publicado pelo Centro Chinês de Controle e Prevenção de Doenças, com dados de 44.672 casos confirmados da COVID-19, relatou mortalidade de 2,3%. As comorbidades mais frequentes nos pacientes que evoluíram a óbito foram hipertensão arterial, diabetes mellitus, doença cardiovascular e idade acima de 70 anos (STRABELLI, 2020).

Apesar da maioria dos enfermos não sofrer com graves sintomas, a rápida disseminação geográfica que a COVID-19 apresentou e a potencial capacidade de sobrecarga aos sistemas hospitalares nacionais, levou a OMS a declarar em março de 2020

estado de pandemia mundial (WHO, 2020a), enfatizando a gravidade da situação e incentivando todos os países a agirem na detecção da infecção e prevenção da propagação. Contudo, não foi possível evitar os 205.338.159 casos confirmados no mundo, incluindo 4.333.094 mortes, notificadas até 13 de agosto 2021, conforme a Tabela 1 abaixo (WHO, 2020b). Atualmente, não existe nenhum medicamento que tenha sido aprovado pelo FDA, através de estudos controlados, que demonstre efeito positivo sobre este vírus. Dessa forma, o foco global está em medidas de prevenção, como higiene das mãos, distanciamento social, uso de máscara de proteção individual e quarentena. O aumento da capacidade de teste e a detecção de pacientes positivos na comunidade também permitiram reduções nos índices de novos casos (GÜNER et al., 2020).

Tabela 1- Painel do Coronavírus da OMS (COVID-19)

Regiões	Casos confirmados (acumulado total)	Mortes (acumulado total)
Global	205.337.395	4.333.094
Américas	79.622.691	2.043.623
Europa	62.121.237	1.238.433
Sudeste da Ásia	39.706.780	605.221
Mediterrâneo oriental	13.449.494	247.045
África	5.246.375	125.145
Pacífico Ocidental	5.190.818	73.614

Fonte: Adaptado de WHO, 2020b.

No Brasil, um levantamento feito pela Fiocruz junto às secretarias de saúde estaduais revelou que 18 Estados e o Distrito Federal ultrapassaram a taxa de 80% de ocupação dos leitos de enfermaria e UTI para COVID-19, em 1º de março de 2021 (CASTRO, 2021). Já em junho deste mesmo ano, o Brasil foi o país a registrar os maiores números de novos casos e óbitos no continente americano (WHO, 2021b).

Existem inúmeras narrativas que colaboram para esta posição do país, porém torna-se evidente que medidas do atual governo para combater a pandemia foram ineficazes, incluindo-se a promoção da cloroquina e ivermectina como tratamento precoce da COVID-19 apesar da falta de evidências científicas, conforme descreveu na Revista Science, a

equipe liderada pela pesquisadora Marcia Castro, da Escola de Saúde Pública da Universidade de Harvard (GORTÁZAR, 2021; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020).

A agência regulatória norte-americana (FDA) elencou uma lista de medicamentos que não têm eficácia comprovada contra o coronavírus e entre eles estavam o fosfato de cloroquina, sulfato de hidroxicloroquina e ivermectina, medicamentos cujo governo federal gastou quase R\$ 90 milhões em outubro de 2020 (SHALDERS, 2021).

Além disso, o atual líder do executivo no país favoreceu o fortalecimento movimento negacionista (MERGULHÃO, 2021), prejudicou as relações diplomáticas internacionais (ALEGRETTI, 2021), não preconizou as medidas de prevenção e segurança recomendadas pela OMS [como uso de máscara e distanciamento] (BBC, 2021), priorizou outras atividades do governo não relacionadas a pandemia, atrasando a compra de vacinas (BENITES, 2021; JUNQUEIRA, 2021; VIEIRA, 2021) e provocou a instabilidade do cargo de Ministro da Saúde (G1, 2021) em função das suas próprias prerrogativas. O Brasil é o país que menos se esforçou no combate à pandemia da COVID-19 no mundo, segundo um estudo divulgado pelo Instituto Lowy, em Sydney, na Austrália. O Instituto verificou o desempenho de 98 nações, com base em seis diferentes critérios, como casos confirmados, mortes e capacidade de detecção da doença, e o Brasil ficou na última colocação (REDE BRASIL ATUAL, 2021).

Dentro deste cenário de crise na saúde pública global e não somente nacional, entendeu-se que as vacinas seriam uma ferramenta crítica para o combate e controle da situação, pois além de serem efetivas e preventivas, diminuiriam consideravelmente a demanda de hospitalizações, medicamentos e assistências médicas, evitando o colapso nos sistemas de saúde (NANDI et al., 2020). Hoje, há mais de 290 candidatas a vacina contra a COVID-19, das quais 110 estão em desenvolvimento clínico e 184, em pré-clínico (WHO, 2020d). Todavia, apenas 6 delas, BNT162b2/COMIRNATY (INN tozinameran) da Pfizer-Biontech, mRNA-1273 da Moderna, Vero Cell da Sinopharm, CoronaVac da Sinovac, Ad26.COV2.S da Janssen, AZD1222 da AstraZeneca-Oxford receberam a autorização EUL/PQ (*Emergency Use Listing*) da OMS (WHO, 2020c; WHO, 2020e; WHO, 2021c).

A EUL envolve uma avaliação rigorosa dos dados de ensaios clínicos de fase II e fase III, bem como dados adicionais substanciais sobre segurança, eficácia, qualidade e um plano de gerenciamento de risco. Esses dados são revisados por especialistas independentes e equipes da OMS que levam em consideração o escopo atual de evidências sobre a vacina, os planos para monitorar seu uso e os projetos para estudos adicionais (WHO, 2020g).

Neste trabalho iremos avaliar através da revisão bibliográfica sistemática três das vacinas distribuídas no Brasil contra a COVID-19, esperando demonstrar como as diferenças entre elas impactam sua eficácia e segurança. Com base nisso, as selecionadas foram BNT162b2/COMIRNATY da Pfizer-Biontech, AZD1222 da AstraZeneca-Oxford e SARS-CoV-2 Vaccine (Vero Cell) da Sinovac distribuídas no Brasil.

A BNT162b2/COMIRNATY (INN tozinameran) da Pfizer-Biontech é produzida a partir de mRNA sintético modificado com nucleosídeo formulado com nanopartículas de lipídeos que codificam o domínio de ligação ao receptor trimerizado (RBD) da glicoproteína de pico de SARS CoV-2 (WHO, 2020f). O nome comercial adotado é COMIRNATY®, possui autorização emergencial da OMS desde o dia 31 de dezembro de 2020, meia vida de 6 meses e temperatura de armazenamento -90 a -60°C (WHO, 2021f). A primeira dose foi associada a um efeito da vacina de 85% (intervalo de confiança de 95% [IC] 76 a 91) para hospitalização relacionada a COVID-19 28-34 dias após a vacinação. (VASILEIOU et al., 2021).

A AZD1222 da AstraZeneca-Oxford foi desenvolvida a partir do vetor viral não replicante do coronavírus, ChAdOx1 nCoV-19 na Suécia.¹² Ela obteve autorização emergencial da OMS no dia 09 de julho de 2021, possui meia vida de 6 meses e temperatura de armazenamento 2 a 8°C (WHO, 2021e).

A SARS-CoV-2 Vaccine (Vero Cell) da Sinovac Life Sciences Co. Ltd., originada na China, é preparada inoculando células Vero Reno (célula Vero) com cepa SARS CoV 2 HB02, cultivando, colhendo, inativando, clarificando, concentrando, purificando e adicionando adjuvante de hidróxido de alumínio (ZHANG et al., 2021). A Sinovac conduziu dois estudos de fase 1/2 em adultos e um estudo de ponte de resposta de anticorpos de lotes piloto e à escala comercial. Além disso, foram realizados três ensaios clínicos randomizados de fase 3 controlados por placebo no Brasil, Indonésia e Turquia. As estimativas de eficácia da vacina nesses ensaios variaram substancialmente de um estudo para outro, sendo as estimativas pontuais de 50,65%, 65,30% e 83,50%, para Brasil, Indonésia e Turquia, respectivamente. Participantes vacinados mostraram desenvolver anticorpos neutralizantes e de ligação 14 dias após a segunda dose. A vacina mostrou ser segura em todos os estudos clínicos (WHO, 2020h; WHO, 2021d;) e obteve autorização emergencial da OMS no dia 01 de junho de 2021, possuindo meia vida de 12 meses e temperatura de armazenamento 2 a 8°C.

Nós entendemos que vacinas seguras e eficazes, juntamente com intervenções não farmacêuticas (por exemplo: medidas profiláticas de higiene), são uma ferramenta revolucionária na resposta a COVID-19.

2. JUSTIFICATIVA

A emergência da pandemia fez com que existam compromissos encorajadores em todo o mundo para a fabricação de vacinas contra a doença COVID-19 em antecipação aos resultados dos estudos clínicos. Embora em total contraste com o processo normal de desenvolvimento de vacinas, essa abordagem sem precedentes parece adequada. Cada mês adicional sem uma vacina COVID-19 tem um custo substancial para a saúde pública global e para a economia, tornando quase impossível gastar mais na pesquisa, desenvolvimento e produção de uma vacina (ROOPE et al., 2020).

Contudo, existe o perigo que essas mesmas pressões políticas e econômicas para a introdução rápida de uma vacina COVID-19 possa levar à implantação generalizada de uma vacina que, na realidade, é apenas fracamente eficaz (por exemplo, reduzindo a incidência de COVID-19 em apenas 10-20%), talvez por causa de um resultado enganosamente promissor de um julgamento *underpowered*. A implantação de uma vacina pouco eficaz pode realmente piorar a pandemia se as autoridades assumirem erroneamente que causa uma redução substancial no risco, ou se os indivíduos vacinados acreditarem erroneamente que são imunes, reduzindo assim a implementação ou conformidade das demais medidas de controle a COVID-19 como o uso de máscara e distanciamento social (KRAUSE, et al., 2020), além do risco de surgimento de variantes do vírus.

Tendo essa perspectiva em vista, esse trabalho busca comparar a eficácia das vacinas aplicadas hoje no Brasil a partir dos estudos de fase I, II e III, destacando as evidências confiáveis. Além disso, espera-se entender quais os possíveis efeitos adversos que estão sendo considerados para o perfil de segurança.

Em tempo, acreditamos que esse estudo possa contribuir para o aumento da base de dados de avaliação das vacinas confiáveis contra a COVID-19 colaborando para o manejo do cenário atual.

3. OBJETIVO

O objetivo desse trabalho consiste em revisar as principais diferenças em relação a eficácia e segurança das três vacinas contra a COVID-19 que estão sendo aplicadas no Brasil atualmente, BNT162b2 da Pfizer-Biontech, AZD1222 da AstraZeneca-Oxford e Vero Cell (CoronaVac) da Sinovac através da análise bibliográfica sistemática dos estudos de fase I, II e III. Os objetivos específicos são:

- Analisar os valores de eficácia contra a manifestação da doença grave;
- Analisar, comparar e problematizar o desenho dos estudos;
- Avaliar quais os efeitos adversos graves presentes no perfil de segurança estabelecido, explorando seu embasamento científico;
- Identificar através dos resultados dos estudos quais os possíveis impactos para a saúde pública nacional.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

A metodologia empregada foi uma revisão bibliográfica baseada na análise de documentos de referências, publicações e diretrizes sobre vacinas BNT162b2 da Pfizer-Biontech, AZD1222 da AstraZeneca-Oxford e Vero Cell/ CoronaVac da Sinovac da Organização Mundial da Saúde. Além disso, foi utilizado como banco de dados eletrônicos as plataformas: *Web of Science*, PubMed, Scielo e Periódicos da Capes. As palavras-chave utilizadas serão: “vacina”, “COVID-19”, “Coronavírus; “SARS-CoV-2”, “eficácia”, “segurança”, “imunogenicidade” e “efeitos adversos” para bases de dados em português; “Vaccine”, “COVID-19”, “Coronavirus; “SARS-CoV-2”, “efficacy”, “safety”, “Immunogenicity” e “adverse effects” para as bases de dados internacionais.

4.1. Critérios de inclusão

Foram incluídos nesse trabalho somente artigos publicados a respeito das vacinas contra a COVID-19 BNT162b2/COMIRNATY (INN tozinameran) da Pfizer-Biontech, AZD1222 da AstraZeneca-Oxford e SARS-CoV-2 Vaccine (Vero Cell) da Sinovac

disponibilizados entre 2020 a agosto de 2021 nos idiomas inglês e português, priorizando as evidências científicas correlacionadas aos estudos de fase I, II e III das mesmas.

Outras publicações que sejam relevantes a análise comparativa das vacinas em relação a eficácia e segurança foram utilizadas no mesmo período.

4.2. Critérios de exclusão

Foram excluídos do estudo artigos publicados não indexados e não relacionados à finalidade deste trabalho, adicionalmente que não estavam em língua inglesa ou portuguesa. Também foram desconsiderados estudos fora da faixa temporal de 2020 a agosto de 2021.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Estudo clínico de fase I – Sinovac (CoronaVac)

Trata-se de uma vacina criada a partir de células do rim de macaco verde africano (células Vero) que foram inoculadas com SARSCoV-2 (cepa CN02). No final do período de incubação, o vírus foi colhido, inativado com β propiolactona, concentrado, purificado e finalmente absorvido em hidróxido de alumínio. O complexo de hidróxido de alumínio foi então diluído em cloreto de sódio, solução salina tamponada com fosfato e solução aquosa antes de ser esterilizado e filtrado, pronto para injeção (ZHANG et al., 2021).

Já o estudo clínico de fase I foi desenhado duplo-cego, randomizado, controlado por placebo com 144 participantes adultos saudáveis com idade entre 18 a 59 anos recrutados do condado de Suining, na província de Jiangsu, na China. Adultos com histórico de exposição ou infecção ao SARSCoV-2 com temperatura axilar acima de 37°C ou com reação alérgica a quaisquer componentes da vacina foram excluídos (ZHANG et al., 2021).

O ensaio foi feito em escala de dose. Na triagem, os participantes foram inicialmente separados (1:1), sem randomização específica, em duas coortes de esquema de vacinação, a coorte de vacinação dos dias 0 e 14 e a coorte de vacinação dos dias 0 e 28, e dentro de cada coorte os primeiros 36 participantes foram designados para o bloco 1 (dose baixa de CoronaVac - 3 μ g por 0,5 mL de diluente de hidróxido de alumínio por dose), em seguida, outros 36 foram atribuídos ao bloco 2 (Coronavac de alta dosagem - 6 μ g por 0,5 mL de

diluyente de hidróxido de alumínio por dose). Dentro de cada bloco, os participantes foram designados aleatoriamente (2:1), usando a randomização de bloco com um tamanho de bloco de seis, para duas doses de CoronaVac ou duas doses de placebo (ZHANG et al., 2021). O *endpoint* primário de segurança foram reações adversas dentro de 28 dias após a injeção em todos os participantes que receberam pelo menos uma dose do medicamento do estudo (população de segurança). O resultado imunogênico primário foram as taxas de soroconversão de anticorpos neutralizantes para o SARS-CoV-2 vivo no dia 14 após a última dose nos dias 0 e 14 da coorte, e no dia 28 após a última dose nos dias 0 e 28 da coorte em participantes que completaram o esquema de vacinação de duas doses alocado [população por protocolo] (ZHANG et al., 2021).

No ensaio de fase 1, a incidência de reações adversas nos dias 0 e 14 da coorte foi de sete (29%) dos 24 participantes no grupo de 3 µg, nove (38%) de 24 no grupo de 6 µg, e dois (8%) de 24 no grupo de placebo, e para os dias 0 e 28 a coorte foram três (13%) de 24 no grupo de 3 µg, quatro (17%) de 24 no grupo de 6 µg e três (13%) de 23 no grupo de placebo (ZHANG et al., 2021).

A soroconversão de anticorpos neutralizantes no dia 14 após o esquema de vacinação dos dias 0 e 14 foi observada em 11 (46%) de 24 participantes no grupo de 3 µg, 12 (50%) de 24 no grupo de 6 µg e nenhum (0%) de 24 no grupo de placebo; enquanto no dia 28 após o esquema de vacinação dos dias 0 e 28, a soroconversão foi observada em 20 (83%) de 24 no grupo de 3 µg, 19 (79%) de 24 no grupo de 6 µg e um (4%) de 24 no grupo de placebo (ZHANG et al., 2021).

Soroconversão de anticorpos foi definido como uma mudança de soronegativo na linha de base para soropositivo ou um aumento de título de quatro vezes se o participante era soropositivo no início do estudo (ZHANG et al., 2021).

Estudo clínico de fase II – Sinovac (CoronaVac)

Em relação a vacina CoronaVac, o ensaio de fase 2 duplo-cego permitiu uma triagem dos 600 participantes inicialmente 1:1 (18–59 anos), sem randomização específica nos dias 0 e 14 coorte de vacinação e nos dias 0 e 28 coorte de vacinação; então, eles foram aleatoriamente atribuídos (2:2:1), usando a randomização em bloco com um tamanho de cinco, para receber duas doses de qualquer CoronaVac (3 µg ou 6µg), CoronaVac em alta dose ou placebo. O *endpoint* primário de segurança foram reações adversas dentro de 28 dias após a injeção em todos participantes que receberam pelo menos uma dose do

medicamento do estudo (população de segurança). O resultado imunogênico primário foram as taxas de soroconversão de anticorpos neutralizantes para SARS-CoV-2 vivo no dia 14 após a última dose nos dias 0 e 14 coorte, e no dia 28 após a última dose nos dias 0 e 28 da coorte em participantes que completaram seu esquema de vacinação de duas doses alocado [população por protocolo] (ZHANG et al., 2021).

A incidência de reações adversas nos dias 0 e 14 da coorte foi de 40 (33%) dos 120 participantes no grupo de 3 µg, 42 (35%) de 120 participantes no grupo de 6 µg e 13 (22%) de 60 participantes no grupo de placebo, e para os dias 0 e 28 a coorte foi 23 (19%) de 120 no grupo de 3 µg, 23 (19%) de 120 no grupo de 6 µg e 11 (18%) de 60 para o grupo de placebo. A maioria das reações adversas foram leves (grau 1) em gravidade e os participantes se recuperaram em 48 horas (ZHANG et al., 2021).

A soroconversão de anticorpos neutralizantes foi observada em 109 (92%) de 118 participantes no grupo de 3 µg, 117 (98%) de 119 no grupo de 6 µg e dois (3%) de 60 no grupo de placebo no dia 14 após o esquema dos dias 0 e 14; enquanto que no dia 28 após o cronograma dos dias 0 e 28, a soroconversão foi observada em 114 (97%) de 117 no grupo de 3 µg, 118 (100%) de 118 no grupo de 6 µg e nenhum (0%) de 59 no grupo de placebo (ZHANG et al., 2021).

Com base nos dados agrupados dos ensaios de fase 1 e 2 (duas coortes de vacinação agrupadas), o coeficiente de correlação entre o anticorpo neutralizante para SARSCoV-2 vivo e IgG específico para ELISA (RBD) foi de 0,85 (IC de 95% 0,82-0,92) usando o título de anticorpos aos 28 dias após a segunda dose da vacina, e foi de 0,80 (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 (0,76–0,88) usando o título de anticorpo 14 dias após a segunda dose (sem dados coletados no dia 28). O coeficiente de correlação entre o anticorpo neutralizante para pseudovírus e IgG específico para ELISA (RBD) foi de 0,33 (0,66-0,80) usando o título de anticorpo 14 dias após a segunda dose (nenhum dado foi coletado no dia 28) (ZHANG et al., 2021). Há uma tabela comparativa na próxima página (Tabela 2).

A resposta imune induzida por 3 µg e 6 µg de vacina em 0,5 mL de diluente por dose foi semelhante neste estudo. No ensaio de fase 2, o nível de anticorpos neutralizantes estimulados pela vacina no dia 28 após a última dose variou de um GMT de 23,8 a 65,4, dependendo do calendário de vacinação, que era inferior aos de pacientes convalescentes que já tiveram COVID-19 com um nível médio de GMT de 163,7, testado pelo mesmo método no mesmo laboratório. Apesar deste baixo resultado, sabemos a partir de experiências com

outras vacinas, como as vacinas de enterovírus e varicela, que maioria dos desfechos de anticorpos neutralizantes podem variar de 8 a 24 (ZHANG et al., 2021).

	Grupo 3 µg	Grupo 6 µg	Grupo Placebo	Valor p*
Fase 1				
Dias 0 e 14 coorte de vacinação				
Anticorpos neutralizantes para SARS-CoV-2 vivo				
Dia 14	11/24 (45-8%; 25-6-67-2)	12/24 (50-0%; 29-1-70-9)	0/24 (0-0%; 0-0-14-3)	0-77
Dia 28	6/24 (25-0%; 9-8-46-7)	20/24 (83-3%; 62-6-95-3)	0/24 (0-0%; 0-0-14-3)	<0-0001
RBD-IgG				
Dia 14	20/24 (83-3%; 62-6-95-3)	24/24 (100%; 85-8-100)	2/24 (8-3%; 1-0-27-0)	0-11
Dia 28	21/24 (87-5%; 67-6-97-3)	24/24 (100%; 85-8-100)	2/24 (8-3%; 1-0-27-0)	0-23
Dias 0 e 28 coorte de vacinação				
Anticorpos neutralizantes para SARS-CoV-2 vivo				
Dia 14	19/24 (79-2%; 57-9-92-9)	20/24 (83-3%; 62-6-95-3)	0/23 (0-0%; 0-0-14-8)	1-00
Dia 28	20/24 (83-3%; 62-6-95-3)	19/24 (79-2%; 57-9-92-9)	1/23 (4-4%; 0-1-22-0)	1-00
RBD-IgG				
Dia 14	24/24 (100%; 85-8-100)	24/24 (100%; 85-8-100)	0/23 (0-0%; 0-0-14-8)	1-00
Dia 28	24/24 (100%; 85-8-100)	24/24 (100%; 85-8-100)	0/23 (0-0%; 0-0-14-8)	1-00
Fase 2				
Dias 0 e 14 coorte de vacinação				
Anticorpos neutralizantes para SARS-CoV-2 vivo				
Dia 14	109/118 (92-4%; 86-0-96-5)	117/119 (98-3%; 94-1-99-8)	2/60 (3-3%; 0-4-11-5)	0-030
Dia 28	111/118 (94-1%; 88-2-97-6)	117/118 (99-2%; 95-4-100)	0/60 (0-0%; 0-0-6-0)	0-066
RBD-IgG				
Dia 14	111/115 (96-5%; 91-3-99-0)	118/118 (100%; 96-9-100)	0/56 (0-0%; 0-0-6-4)	0-058
Dia 28	111/114 (97-4%; 92-5-99-5)	118/118 (100%; 96-9-100)	0/57 (0-0%; 0-0-6-3)	0-12
Dias 0 e 28 coorte de vacinação				
Anticorpos neutralizantes para SARS-CoV-2 vivo				
Dia 28	114/117 (97-4%; 92-7-99-5)	118/118 (100%; 96-9-100)	0/59 (0-0%; 0-0-6-1)	0-12
RBD-IgG				
Dia 28	116/117 (99-2%; 95-3-100)	117/117 (100%; 96-9-100)	4/59 (6-8%; 1-9-16-5)	1-00
Os dados são n / N (%; IC 95%). Os pontos de tempo referem-se ao número de dias desde a segunda dose da vacina no esquema. RBD = domínio de ligação ao receptor. SARS-CoV-2 = síndrome respiratória aguda grave coronavírus 2. * Os valores de p são para comparações entre os grupos de 3 µg e 6 µg.				
Tabela 2: Taxas de seroconversão de anticorpos neutralizantes para SARS-CoV-2 vivo e IgG específico para RBD - Fonte: ZHANG et al., 2021				

Os estudos clínicos continham algumas limitações. Primeiro, não se avaliou as respostas das células T no ensaio de fase 2; no entanto, a resposta das células T helper tipo 1 e células T helper tipo 2 induzidas pela CoronaVac serão estudadas no estudo de fase 3 no Brasil (NCT04456595 - atualmente não publicado). Em segundo lugar, relatou-se apenas dados de resposta imunológica para adultos saudáveis e não se incluiu indivíduos de grupos mais suscetíveis (por exemplo, indivíduos mais velhos com idade ≥ 60 anos ou com comorbidades); e os dados sobre a persistência imunológica ainda não estão disponíveis, os quais precisam ser melhor estudados. Por fim, os valores de p calculados nos estudos não podem apoiar nenhuma conclusão estatística poderosa e são apenas para referência e, portanto, devem ser interpretados com cautela. Além disso, as respostas das células T medidas por ELISpot foram baixas nos participantes que receberam a vacina, o que não forneceu evidências claras de que a vacina induziu as respostas das células T (ZHANG et al., 2021).

Estudo clínico de fase I e II - AstraZeneca-Oxford (ChAdOx1-S)

A tecnologia da vacina AZD1222 ou ChAdOx1-S consiste no vetor de adenovírus de Chimpanzé deficiente para replicação ChAdOx1, contendo a glicoproteína de superfície estrutural de comprimento total (proteína *spike*) de SARS-CoV-2, com uma sequência líder do ativador do plasminogênio tecidual (FOLEGATTI et al., 2020).

Os estudos clínicos de fase I e II foram realizados em cinco centros de pesquisa no Reino Unido, no formato cego para o participante, multicêntrico e randomizado. Os voluntários eram adultos saudáveis com idade entre 18 a 55 anos recrutados por meio de anúncios locais, todos eles foram submetidos a uma visita de triagem médica, onde um histórico de saúde completo e exames foram coletados, inclui-se 1.077. Também foram excluídos do estudo participantes com histórico de infecção por SARS-CoV-2 confirmado laboratorialmente, aqueles com maior risco de exposição ao vírus e aqueles com sintomas como febre e tosse (FOLEGATTI et al., 2020).

Uma emenda posterior ao protocolo do estudo permitiu o recrutamento de profissionais de saúde com sorologia negativa para SARS-CoV-2. Porém, como não foi possível rastrear sorologia negativa para SARS-CoV-2 em todos os participantes, alguns participantes inscritos tinham anticorpos anti-pico de alto nível no início do estudo e seus dados foram incluídos em todas as análises. (FOLEGATTI et al., 2020).

Os participantes foram designados aleatoriamente (1:1) para receber a vacina ChAdOx1 nCoV-19 ou a vacina MenACWY (Meningococo A, C, Y e W135 conjugada). A MenACWY foi usada como uma vacina comparadora para manter o cegamento dos participantes que experimentaram reações locais ou sistêmicas, uma vez que essas reações são uma associação conhecida com vacinações de vetores virais. O uso de soro fisiológico como placebo arriscaria revelar os participantes, pois aqueles que tiveram reações notáveis saberiam que estavam no grupo da vacina ChAdOx1 nCoV-19. O ChAdOx1 nCoV-19 foi administrado na dose de 5×10^{10} partículas virais. A vacina MenACWY foi fornecida pelo Departamento de Saúde e Assistência Social do Reino Unido e administrada de acordo com a bula na dose padrão de 0,5 mL. As vacinas foram administradas como uma única injeção intramuscular no deltóide (FOLEGATTI et al., 2020).

Os participantes foram recrutados primeiro para os grupos 1 e 3, depois para o grupo 2 e, em seguida, para o grupo 4. Grupo 1 (componente de fase 1 do estudo) consistiu em participantes que tiveram visitas de acompanhamento precoce intensivo para fins de segurança e imunogenicidade nos dias 3, 7, 14, 28 e 56 após a vacinação. O grupo 2 consistiu em participantes que tiveram maiores volumes de sangue coletados para avaliação de imunogenicidade humoral e celular do que o grupo 4, que consistiu em participantes que tiveram uma amostra de soro coletada apenas para avaliações de imunologia humoral. Grupo 3 consistiu em dez participantes que foram inscritos em um grupo não randomizado de iniciação-reforço e recebeu um reforço ChAdOx1 nCoV-19 administrado 28 dias após a primeira dose. Esses participantes não eram cegos e tiveram amplo acompanhamento para fins de segurança e imunogenicidade, conforme o grupo 1, após cada dose (FOLEGATTI et al., 2020).

Em dois dos cinco locais de ensaio (Oxford e Southampton), uma alteração do protocolo foi implementada para permitir que o paracetamol profilático fosse administrado antes da vacinação e os participantes foram aconselhados a continuar com 1g de paracetamol a cada 6 horas durante 24h para reduzir as reações associadas à vacina (FOLEGATTI et al., 2020).

As respostas celulares foram avaliadas usando um ensaio imunoenzimático ex-vivo do interferon- γ (ELISpot) para enumerar as células T específicas do antígeno. As respostas humorais no início e após a vacinação foram avaliadas usando um IgG ELISA total padronizado contra a proteína de pico de SARS CoV-2 trimérica, um imunoensaio multiplexado (MIA contra pico e domínio de ligação ao receptor), três ensaios de neutralização de SARS-CoV-2 vivos e um ensaio de neutralização de pseudovírus

(PseudoNA IC50). PHE PRNT é um ensaio de neutralização ao vivo e foi feito na PHE (Porton Down, Reino Unido). PHE MNA é um ensaio de microneutralização rápido, que foi conduzido no mesmo laboratório (FOLEGATTI et al., 2020).

No estudo, 56 participantes no grupo ChAdOx1 nCoV-19 e 57 no grupo MenACWY 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. Com o paracetamol profilático, a dor foi relatada por menos participantes: 28 (50%) no grupo ChAdOx1 nCoV-19 e 18 (32%) no grupo MenACWY (FOLEGATTI et al., 2020).

Fadiga e dor de cabeça foram as reações sistêmicas mais comumente relatadas. A fadiga foi relatada no grupo ChAdOx1 nCoV-19 por 340 (70%) participantes sem paracetamol e 40 (71%) com paracetamol e no grupo MenACWY por 227 (48%) participantes sem paracetamol e 26 (46%) com paracetamol, enquanto dores de cabeça foram relatadas no grupo ChAdOx1 nCoV-19 por 331 (68%) participantes sem paracetamol e 34 (61%) com paracetamol e no grupo MenACWY por 195 (41%) participantes sem paracetamol e 21 (37%) participantes com paracetamol (FOLEGATTI et al., 2020).

Outras reações adversas sistêmicas foram comuns no grupo ChAdOx1 nCoV-19: dor muscular (294 [60%] participantes sem paracetamol e 27 [48%] com paracetamol), mal-estar (296 [61%] e 27 [48%]), arrepios (272 [56%] e 15 [27%]); e sensação de febre (250 [51%] e 20 [36%]). No grupo de ChAdOx1 nCoV-19, 87 (18%) participantes sem paracetamol e nove (16%) participantes com paracetamol relataram uma temperatura de pelo menos 38 °C, e oito (2%) pacientes sem paracetamol tiveram uma temperatura de mínimo 39°C. Em comparação, dois (<1%) dos que receberam MenACWY relataram febre de pelo menos 38°C, nenhum dos quais estava recebendo paracetamol profilático.

A gravidade e a intensidade das reações locais e sistêmicas foram maiores no dia 1 após a vacinação. A análise ajustada do efeito do paracetamol profilático nas reações adversas de qualquer gravidade nos primeiros 2 dias após a vacinação com ChAdOx1 nCoV-19 mostrou reduções significativas na dor, sensação de febre, calafrios, dor muscular, dor de cabeça e mal-estar. Todos os dez participantes do grupo *prime-boost* receberam sua vacina de reforço no dia 28; as reações locais e sistêmicas solicitadas foram medidas nesses participantes por 7 dias após as doses primárias e de reforço. O perfil de reatogenicidade após a segunda dose pareceu menos severo neste subconjunto, embora o pequeno número de participantes neste grupo levou a amplos ICs. Alterações hematológicas transitórias

desde o início (neutropenia) foram observadas em 25 (46%) dos 54 participantes no grupo ChAdOx1 nCoV-19 em comparação com três (7%) dos 44 participantes no grupo MenACWY (FOLEGATTI et al., 2020).

No grupo ChAdOx1 nCoV-19, os anticorpos contra a proteína de pico 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 (119 EU, 70-203; n = 43) 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 (FOLEGATTI et al., 2020).

Aumentos semelhantes nos níveis de anticorpos séricos para a proteína de pico e o domínio de ligação ao receptor no dia 28 e após uma dose de reforço foram observados quando medidos por MIA. A imunogenicidade entre aqueles que foram aconselhados a tomar paracetamol profilaticamente foi semelhante à observada entre aqueles que não foram aconselhados a usá-lo profilaticamente (dados não mostrados). No ensaio PHE PRNT50 (inibição de PFU), que determinou até que ponto o soro pode ser diluído e ainda reduzir a formação da placa SARS-CoV-2 em 50%, 35 (100%) dos 35 participantes obtiveram títulos de neutralização com um título médio de 218 (IQR 122-395) no dia 28 e resultados semelhantes foram obtidos com o ensaio PHE MNA80, com títulos induzindo 80% de neutralização do vírus alcançada em 32 (91%) de 35 participantes após uma dose (título médio 51, 32-103) e em nove (100%) de nove participantes após a dose de reforço (título médio 136, 115–241). No ensaio Marburg VN, 23 (62%) dos 37 receptores tinham anticorpos neutralizantes que induziam a inibição completa do efeito citopático causado pelo SARS-CoV-2 no dia 56 após uma dose, assim como dez (100%) dos dez participantes após uma dose de reforço, com um título médio de 29 (24-32). Os títulos do ensaio PseudoNA e do ensaio Marburg VN correlacionaram-se positivamente com outros títulos do ensaio de neutralização de vírus vivo e com ELISA (PseudoNA $R^2=0,53$ e Marburg VN $R^2=0,67$; ambos $p < 0,01$). As respostas ELISpot de interferon- γ contra os peptídeos de pico SARS-CoV-2 atingiram 856 células formadoras de manchas por milhão de células mononucleares do sangue periférico (IQR 493-1802; n = 43) no dia 14, diminuindo para 424 (221-799; n = 43) no dia 56 após a vacinação.

Em conclusão, ChAdOx1 nCoV-19 foi segura, tolerada e imunogênica, enquanto a reatogenicidade foi reduzida com paracetamol. Uma única dose desencadeou respostas humorais e celulares contra SARS-CoV-2, com uma imunização de reforço aumentando os títulos de anticorpos neutralizantes. (FOLEGATTI et al., 2020).

Estudos clínicos de fase I e II – Pfizer-BioNTech (BNT162b2)

A BNT162b1 é uma vacina de mRNA modificada com nucleosídeo formulada com nanopartículas de lipídeos que codifica o domínio de ligação ao receptor trimerizado (RBD) da glicoproteína de pico de SARS-CoV-2. As vacinas de RNA fornecem flexibilidade no projeto e na expressão de antígenos vacinais que podem imitar a estrutura e a expressão do antígeno durante a infecção natural. O RNA é necessário para a síntese proteica, não se integra ao genoma, é expresso transitoriamente, é metabolizado e eliminado pelos mecanismos naturais do corpo e, portanto, considerado seguro. Vacinas profiláticas para doenças infecciosas baseadas em RNA e agentes terapêuticos de RNA têm demonstrado serem seguras e bem toleradas em ensaios clínicos. Em geral, a vacinação com RNA induz uma resposta imune inata robusta. O RNA direciona a expressão do antígeno vacinal nas células hospedeiras e possui efeitos adjuvantes intrínsecos (MULLIGAN et al., 2020).

Foram selecionados 76 participantes e 45 participantes foram randomizados e vacinados. Por nível de dose (10 µg e 30 µg), 12 participantes foram vacinados com BNT162b1 nos dias 1 e 21; 12 participantes receberam uma dose de 100 µg no dia 1 e, 9 participantes receberam placebo. Os participantes receberam duas doses de 0,5 ml de BNT162b1 ou placebo, administrado por injeção intramuscular no deltóide (MULLIGAN et al., 2020).

A população do estudo consistia em participantes saudáveis do sexo masculino e feminino com idade média de 35,4 anos (variação, 19-54 anos); 51,1% eram do sexo masculino e 48,9% do feminino. A maioria dos participantes se autodenominou brancos (82,2%) e não hispânicos/ não latinos (93,3). Nos 7 dias após as doses de vacinação 1 e 2, a dor no local da injeção foi a reação local mais frequente, relatada após a primeira dose por 58,3% (7 de 12) no grupo de 10 µg BNT162b1, 100,0% (12 de 12 cada) nos grupos de 30 µg e 100 µg de BNT162b1 e 22,2% (2 de 9) no grupo de placebo. Após a segunda dose, a dor foi relatada por 83,3% (10 em 12) e 100,0% dos indivíduos que receberam 10 µg e 30 µg de BNT162b1, respectivamente, e por 16,7% dos indivíduos que receberam o placebo. Todas as reações locais foram de gravidade leve ou moderada, exceto por um relato de dor intensa após a primeira dose de 100 µg de BNT162b1 (MULLIGAN et al., 2020).

Os eventos sistêmicos mais comuns relatados nos 7 dias após cada vacinação em ambos os grupos BNT162b1 e placebo foram fadiga leve a moderada e dor de cabeça. Relatos de fadiga e dor de cabeça foram mais comuns nos grupos BNT162b1 do que no grupo placebo. Além disso, calafrios, dores musculares e nas articulações foram relatados

por indivíduos que receberam BNT162b1, mas não por indivíduos que receberam placebo. Os eventos sistêmicos aumentaram com o nível da dose e foram relatados em um maior número de participantes após a segunda dose (grupos de 10 µg e 30 µg). Após a primeira dose, febre (definida como $\geq 38,0$ °C) foi relatada por 8,3% (1 em 12) dos participantes que receberam 10 µg e 30 µg de BNT162b1 e por 50,0% (6 em 12) dos indivíduos que receberam 100 µg BNT162b1. Após a segunda dose, 8,3% (1 em 12) dos participantes que receberam 10 µg de BNT162b1 e 75,0% (9 em 12) dos participantes que receberam 30 µg de BNT162b1 relataram febre $\geq 38,0$ °C. Com base na reatogenicidade relatado após a primeira dose de 100 µg e a segunda dose de 30 µg, os participantes que receberam uma dose inicial de 100 µg não receberam uma segunda dose de 100 µg ou qualquer outra. As febres geralmente desaparecem em 1 dia após o início (MULLIGAN et al., 2020).

Não foram relatados eventos sistêmicos de grau 4 ou febre. A maioria das reações locais e eventos sistêmicos atingiram o pico no dia 2 após a vacinação e resolvidos no dia 7. Os eventos adversos foram relatados por 50,0% (6 de 12) dos participantes que receberam 10 ou 30 µg de BNT162b1, 58,3% (7 de 12) dos participantes que receberam 100 µg de BNT162b1 e 11,1% (1 em 9) dos receptores de placebo. Dois participantes relataram um evento adverso grave: febre grau três 2 dias após a vacinação no grupo de 30 µg e distúrbios do sono 1 dia após a vacinação no grupo de 100 µg. Nenhuma mudança de grau 1 ou superior nos valores laboratoriais clínicos de rotina ou anormalidades laboratoriais foram observadas para a maioria dos participantes após qualquer uma das vacinações BNT162b1. Daqueles com alterações laboratoriais, as maiores alterações foram diminuições na contagem de linfócitos após a primeira dose em 8,3% (1 em 12), 45,5% (5 em 11) e 50,0% (6 em 12) dos participantes que receberam 10 µg, 30 µg e 100 µg de BNT162b1, respectivamente. Um participante de cada nos grupos de 10 µg (8,3% (1 em 12)) e 30 µg (9,1% (1 em 11)) e 4 participantes no grupo de 100 µg (33,3% (4 em 12)) tiveram reduções de grau 3 na contagem de linfócitos. Essas diminuições na contagem de linfócitos após a primeira dose foram transitórias e voltaram ao normal 6–8 dias após a vacinação. Além disso, neutropenia de grau 2 foi observada 6–8 dias após a segunda dose em 1 participante cada nos grupos de BNT162b1 de 10 µg e 30 µg. Esses dois participantes continuam a ser acompanhados no estudo, e nenhum evento adverso ou manifestação clínica de neutropenia foi relatado até o momento. Nenhuma das anormalidades pós-vacinação observadas foi associada a achados clínicos. (MULLIGAN et al., 2020).

Mais detalhes na Tabela 3 abaixo:

Tabela 3 - Eventos adversos

	10 µg (N=9)	30 µg (N=12)	100 µg (N=12)	Placebo (N=12)
Evento adverso	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
Qualquer evento	6 (50,0)	6 (50,0)	7 (58,3)	1 (11,1)
▪ Relacionado	3 (25,0)	6 (50,0)	6 (50,0)	1 (11,1)
▪ Severo	0	1 (8,3)	1 (8,3)	0
Condição de risco de vida	0	0	0	0
Qualquer evento adverso grave	0	0	0	0
▪ Relacionado	0	0	0	0
▪ Severo	0	0	0	0
Condição de risco de vida	0	0	0	0
Qualquer evento adverso que leve à retirada	0	0	0	0
▪ Relacionado	0	0	0	0
▪ Severo	0	0	0	0
Condição de risco de vida	0	0	0	0
Morte	0	0	0	0

Fonte: Adaptado de MULLIGAN et al., 2020. N= número de participantes no grupo especificado ou a amostra total. Este valor é o denominador para os cálculos de porcentagem. n= o número de participantes que relataram pelo menos uma ocorrência da categoria de evento adverso especificada. Para 'qualquer evento', n indica o número de participantes que relataram pelo menos uma ocorrência de qualquer evento adverso. Relacionado, avaliado pelo investigador como relacionado ao produto sob investigação.

As reações locais e eventos sistêmicos foram dependentes da dose, geralmente leves a moderados e transitórios.

Concentrações de IgG de ligação a RBD e títulos de neutralização de SARS-CoV-2 foram avaliados no início do estudo, 7 e 21 dias após a primeira dose, 7 dias (dia 28) e 14 dias (dia 35) após a segunda dose de BNT162b1. Por 21 dias após a primeira dose (para todos os três níveis de dose), as concentrações médias geométricas (GMCs) de RBD-binding IgG variaram de 534 a 1.778 U ml⁻¹. Em comparação, um painel de 38 soros de infecção por SARS-CoV-2 e/ ou COVID-19 convalescentes colhidos pelo menos 14 dias após um diagnóstico confirmado por PCR de pacientes com COVID-19 (18-83 anos de idade) teve uma ligação RBD IgG GMC de 602 U ml⁻¹. Já 7 dias após a segunda dose (para

os níveis de dose de 10 µg e 30 µg), os GMCs de IgG de ligação a RBD aumentaram para 4.813 e 27.872 U ml⁻¹, respectivamente. As concentrações de anticorpos de ligação a RBD entre os participantes que receberam uma dose de 100 µg de BNT162b1 não aumentaram ainda mais 21 dias após a primeira vacinação. Nos participantes que receberam as doses de 10 µg e 30 µg de BNT162b1, as concentrações de ligação de RBD altamente elevadas persistiram até o último ponto de tempo avaliado (dia 35, 14 dias após a segunda dose). Essas concentrações de anticorpos de ligação a RBD foram de 5.880–16.166 U ml⁻¹ em comparação com 602 U ml⁻¹ no painel de soros convalescentes humanos (MULLIGAN et al., 2020).

Para todas as doses, pequenos aumentos na neutralização geométrica de SARS-CoV-2 os títulos médios (GMTs) foram observados 21 dias após a primeira dose. GMTs neutralizantes séricos substancialmente maiores foram alcançados 7 dias após a segunda dose de 10 µg e 30 µg, atingindo 168-267. Os GMTs neutralizantes aumentaram 14 dias após a segunda dose para 180 (nível de dose de 10 µg) e 437 (nível de dose de 30 µg), em comparação com 94 para o painel de soros convalescentes humanos. A cinética e a durabilidade dos títulos neutralizantes estão sendo monitoradas.

As concentrações de IgG de ligação a RBD e os títulos de neutralização de SARS-CoV-2 no soro aumentaram com o nível da dose e após uma segunda dose. Os títulos neutralizantes médios geométricos atingiram 1,9-4,6 vezes os de um painel de soros humanos convalescentes COVID-19, que foram obtidos pelo menos 14 dias após um PCR positivo para SARS-CoV-2. Estes resultados suportam uma avaliação mais aprofundada desta vacina candidata de mRNA (MULLIGAN et al., 2020).

Discussão dos estudos clínicos de fase I e II

Comparando-se as três vacinas em relação aos estudos de fase I e II notamos a primeira grande diferença em relação ao número de participantes, pois no estudo da Sinovac haviam 734 voluntários (ZHANG et al., 2021), da AstraZenica 1.077 (FOLEGATTI et al., 2020) e da Pfizer-Biontech, foram 76 (MULLIGAN et al., 2020).

Interessante notar que idades inferiores a 18 anos ou maiores que 59 não foram testadas. Para o público mais idoso este é um ponto preocupante, visto que faixas etárias mais elevadas evoluem clinicamente para as formas mais graves da doença, necessitando

de maior auxílio médico; isto demonstra certo receio em relação à segurança para a aplicação da vacina nesta população na fase de teste I e II (ALMEIDA et al., 2021).

Os estudos da CoronaVac foram duplo-cego, enquanto os estudos da BNT162b2 e da AZD1222 foram cegos apenas aos voluntários (simples-cego). Todos foram randomizados, com escala de dose e com participantes adultos saudáveis sem comorbidades, lactantes ou grávidas. (FOLEGATTI et al., 2020; ZHANG et al., 2021) O estudo da AstraZenica foi o único não controlado por placebo, onde o comparador foi a vacina MenACWY (Meningococo A, C, Y e W135 conjugada). (FOLEGATTI et al., 2020)

É importante notar que todas seguiram um padrão comum em seus testes, com duas doses e um tempo para permitir ao organismo a produção de resposta imune, mas com intervalos menores que 30 dias entre doses (ALMEIDA et al., 2021).

Em relação a imunogenicidade para a Sinovac, o intervalo de anticorpos neutralizantes no dia 28 após a última dose variou de um GMT de 23,8 a 65,4 (ZHANG et al., 2021). Notavelmente diferente da Pfizer-Biontech, onde encontramos concentrações de 168-267 substancialmente maiores 7 dias após a segunda dose de 10 µg e 30 µg. Os GMTs neutralizantes aumentaram 14 dias após a segunda dose para 180 (nível de dose de 10 µg) e 437 (nível de dose de 30 µg), em comparação com 94 para o painel de soros convalescentes humanos (MULLIGAN et al., 2020).

No estudo da AstraZenica-Oxford, os anticorpos contra a proteína de pico 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 (119 EU, 70-203; n=43) 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 (FOLEGATTI et al., 2020).

Para Sinovac, a maioria das reações adversas globais foram leves e os participantes se recuperaram em 48 horas, as porcentagens de incidência foram menores que 30% (INSTITUTO BUTANTAN, 2021). Já para AstraZenica-Oxford, a porcentagem de efeitos sistêmicos e locais foram de aproximadamente 71% nos estudos (reações comuns no grupo da vacina ChAdOx1 nCoV-19: dor muscular (294 [60%] participantes sem paracetamol e 27 [48%] com paracetamol), mal-estar (296 [61%] e 27 [48%]), arrepios (272 [56%] e 15 [27%]); e sensação de febre (250 [51%] e 20 [36%]); porém, não ocorreram reações adversas graves e o perfil de eventos relatados é semelhante ao de outras vacinas com vetor ChAdOx1 e outros adenovírus símios intimamente relacionados, como ChAdOx2, ChAd3 e ChAd63 (FOLEGATTI et al., 2020). Para Pfizer-Biontech, os eventos adversos foram relatados por 50,0% (6 de 12) dos participantes que receberam 10 ou 30 µg de BNT162b1, 58,3% (7 de

12) dos participantes que receberam 100 µg de BNT162b1 e 11,1% (1 em 9) dos receptores de placebo, todos leves e com alta incidência devido o N pequeno do estudo (MULLIGAN et al., 2020).

É importante ressaltar que há dados acumulados que sugerem que as respostas das células T desempenham um papel importante na mitigação de COVID-19; indivíduos que foram expostos, mas assintomáticos desenvolveram uma resposta robusta de células T de memória sem doença sintomática na ausência de uma resposta humoral mensurável.20-22 As vacinas de vetor de adenovírus induzem forte imunidade celular e a vacinação ChAdOx1 nCoV-19 resultou em aumentos marcantes em respostas de células T efectoras específicas do pico de SARS-CoV-2 já no dia 7, com pico no dia 14 e mantido até o dia 56, conforme esperado com vetores adenovirais. No entanto, um aumento nas respostas celulares não foi observado após a segunda dose de ChAdOx1 nCoV-19 (FOLEGATTI et al., 2020).

Um ponto forte da plataforma de fabricação de vacina de RNA, independentemente do antígeno do patógeno codificado, é a capacidade de produzir rapidamente grandes quantidades de doses de vacina contra um novo patógeno (MULLIGAN et al., 2020).

Estudos clínicos de fase III e Discussão

A vacina fabricada pela Sinovac Life Sciences (Pequim, China) foi avaliada no estudo clínico de fase III em 12.396 voluntários (a partir de 18 anos) no Brasil em regime de vacinação de duas doses intramusculares no deltoide, cada uma contendo 3 µg/ 0,5 mL (equivalente a 600 SU por dose) de vírus SARS-CoV-2 inativado e hidróxido de alumínio como adjuvante. O estudo foi randomizado, multicêntrico, conduzido por *endpoint*, duplo-cego e controlado por placebo para avaliar a eficácia e segurança da vacina adsorvida (PALACIOS et al., 2020). Já a vacina da AstraZenica-Oxford realizou seu estudo clínico de fase III em 23.848 voluntários no Reino Unido, Brasil e África do Sul em 4 ensaios. O regime de doses variou nos estudos, porém incluiu-se o tratamento de duas doses intramusculares, cada uma contendo 0,5mL (equivalente a 5×10^{10} partículas virais) num ensaio cego, randomizado e controlado por vacina meningocócica do grupo A, C, W e Y conjugada (VOYSEY, et al., 2021). O estudo clínico de fase III da vacina da Pfizer-Biontech foi multicêntrico, controlado por placebo, randomizado, cego para observador e com regime de vacinação de duas doses de 30 µg de BNT162b2 (0,3mL) com intervalo de 21 dias. Foram avaliados 43.548 voluntários de 16 anos de idade ou mais, cujos desfechos primários foram a eficácia da vacina contra COVID-19 confirmada em laboratório e a segurança (POLACK,

et al., 2020). Nessa introdução primária sobre o desenho do estudo clínico de fase III das três vacinas, notamos uma grande diferença no tamanho, método de comparação (controlado por placebo ou não) e ocultação, sendo duplo-cego ou cego apenas ao participante. Certamente, isso prejudica possíveis comparações futuras de segurança e eficácia.

Para CoronaVac, houve 253 casos confirmados de COVID-19 na coorte: 85 casos entre 4.953 participantes no grupo de vacina e 168 casos entre 4.870 participantes no grupo de placebo. A eficácia primária contra COVID-19 sintomático foi de 50,7% (IC 95% 36,0 a 62,0). A eficácia secundária contra casos que requerem assistência e casos moderados e graves foram 83,7% (IC 95% 58,0 a 93,7) e 100% (IC 95% 56,4 a 100,0) respectivamente. Os 6 casos de COVID-19 grave que ocorreram foram no grupo de placebo. Na análise de subgrupo de participantes com doenças subjacentes, um total de 130 casos foram relatados nesta população, resultando em 48,9% de eficácia (IC 95% 26,6 a 64,5). Para participantes com doença cardiovascular, diabetes e obesidade, a eficácia foi 39,5% (IC 95% - 66,4 a 78,0), 48,6% (IC 95% - 115,3 a 87,7) e 74,9% (IC 95% - 53,7 a 86,4), respectivamente (PALACIOS, 2021). O número de casos de COVID-19 em indivíduos ≥ 60 anos de idade foi muito pequeno para qualquer conclusão sobre a eficácia nesta população (INSTITUTO BUTANTAN, 2021).

Para a vacina ChAdOx1 nCoV-19, 11.636 participantes com 18-55 anos (7.548 no Reino Unido, 4.088 no Brasil) foram incluídos na análise de eficácia primária provisória. Em participantes que receberam duas doses padrão, a eficácia da vacina foi de 62,1% (IC 95% - 41,0 a 75,7; 27 [0,6%] de 4.440 no grupo ChAdOx1 nCoV-19 vs 71 [1,6%] de 4.455 no grupo de controle) e em participantes que receberam uma dose baixa seguida por uma dose padrão, eficácia foi de 90,0% (67,4 a 97,0). Eficácia geral da vacina em ambos grupos foi de 70,4% (IC 95,8% 54,8 a 80,6). De 21 dias após a primeira dose, houve dez casos hospitalizados por COVID-19, todos no braço de controle; dois foram classificados como COVID-19 grave, incluindo um óbito (VOYSEY, et al., 2021).

O número de casos de COVID-19 em indivíduos ≥ 65 anos de idade foi muito pequeno para qualquer conclusão sobre a eficácia. Na análise interina houve 2 casos de COVID-19 em 660 participantes, eficácia da vacina foi de 51,9% (IC 95% 60,0 a 85,5) (FIOCRUZ et al., 2021).

Em relação a eficácia, a BNT162b2 da Pfizer-Biontech foi 95% eficaz na prevenção de COVID-19 (intervalo de credibilidade de 95%, 90,3 a 97,6). Houve 8 casos de infecção com início pelo menos 7 dias após a segunda dose entre os participantes designados para

receber BNT162b2 (21.720) e 162 casos entre aqueles designados para receber placebo (21.728). A vacina também conferiu proteção semelhante (geralmente 90 a 100%) em subgrupos definidos por idade, sexo, raça, etnia, índice de massa corporal basal e presença de doenças coexistentes (ex., asma, índice de massa corporal (IMC) ≥ 30 kg/m², doença pulmonar crônica, diabetes mellitus, hipertensão arterial) (POLACK, et al., 2020). Analisando a eficácia das três vacinas, encontramos grandes diferenças percentuais da eficácia primária, sendo a vacina da Pfizer-Biontech a mais protetora pelos dados até então coletados. Todavia, conforme proposto pela Organização Mundial da Saúde e o FDA, o limite para considerar uma vacina eficaz seria atingir um nível de proteção de pelo menos 50% e isso, foi alcançado por todas (PALACIOS et al., 2020).

A incidência de reações adversas na CoronaVac, principalmente dor no local de administração, foi maior no grupo da vacina (77,1%) do que no grupo do placebo (66,4%) do total de 12.396 voluntários. Houve 67 eventos adversos graves relatados por 64 participantes e todos foram determinados como não relacionados à vacinação, incluindo dois casos fatais (PALACIOS, 2021). Já no estudo da vacina da AstraZenica/ Oxford ocorreram 175 eventos adversos graves em 168 participantes, 84 eventos em 79 voluntários do grupo ChAdOx1 nCoV-19 e 91 eventos em 89 voluntários do grupo controle, os quais receberam MenACWY ou controle de solução salina. Três eventos foram classificados como possivelmente relacionados a uma vacina: 1 no grupo ChAdOx1 nCoV-19 (mielite transversa), 1 no grupo de controle (anemia hemolítica) e 1 permanece mascarado para a alocação do grupo (febre superior a 40°C). Houve quatro mortes não relacionadas ao COVID-19 relatadas entre os estudos que foram todas consideradas não relacionadas à vacina (VOYSEY, et al., 2021). As reações adversas mais frequentemente reportadas foram sensibilidade no local da injeção (> 60%); dor no local da injeção, cefaleia, fadiga (> 50%); mialgia, mal-estar (> 40%); pirexia, calafrios (> 30%); e artralgia, náusea (> 20%) (FIOCRUZ et al., 2021).

Em relação a vacina produzida pela Pfizer-Biontech, as análises de eventos adversos são fornecidas para todos os 43.252 participantes inscritos, onde relacionada à vacina ou ao placebo representam 21% e 5%, respectivamente. Poucos voluntários em qualquer grupo tiveram eventos adversos graves e apenas quatro foram relacionados a vacina BNT162b2 (lesão no ombro relacionada, linfadenopatia axilar direita, arritmia ventricular paroxística e parestesia da perna direita). Nenhuma morte foi considerada pelos pesquisadores como correlacionada à vacina, ao placebo ou a Covid-19 (POLACK, et al., 2020). Os eventos adversos graves relatados nas três vacinas estudadas não apresentaram altos índices,

contudo eventos adversos leves, como dor local e mal estar, com exceção da vacina da Pfizer-Biontech, estavam com percentuais maiores que 60%.

No estudo da CoronaVac, cento e nove participantes tiveram amostras processadas para ensaio de neutralização antes da vacinação e duas semanas (14 dias) após a segunda dose. Seis deles tiveram amostras pré-vacinação positivas (quatro para a vacina e dois para os grupos de placebo) e não foram incluídos na avaliação de soroconversão. Dois dos quatro participantes vacinados com títulos de anticorpos anteriores tiveram um aumento de 4 vezes ou mais para todas as variantes testadas. Três participantes (5,2%) de 58 no braço do placebo soroconverteram para a variante B.1.1.28, mas não para as outras variantes. Trinta e dois (71,1%; GMT 64,4) do braço da vacina de 45 participantes soroconverteram para B.1.1.28 (cepa inglesa), 31 (68,9%; GMT 46,8) para P.1 e 36 (80,0% GMT 45,8) para P.2. Não houve diferenças significativas no GMT contra a variante B.1.128 em comparação com P.1 GMT ($p = 0,34$) e P.2 GMT ($p = 0,72$) (PALACIOS, 2021). Dentre as três variantes, podemos induzir uma média simples de soroconversão de 73,3% para a vacina CoronaVac, porém temos que considerar a importância da pequena amostra (N) do estudo.

A Vacina ChAdOx1 (recombinante), em indivíduos soronegativos no basal, demonstrou uma soroconversão (aumento ≥ 4 vezes do basal em anticorpos ligantes à proteína S) $\geq 98\%$ dos indivíduos em 28 dias após a primeira dose e $>99\%$ em 28 dias após a segunda (GMT 30.599,8 - IC 95% 29.137,1; 32.135,9 N=1.511). Anticorpos ligantes à proteína S mais elevados foram observados com intervalo crescente de dose. Tendências similares foram observadas entre as análises dos anticorpos neutralizantes e anticorpos de ligantes à proteína S. As respostas de célula T específicas para a proteína Spike, medido por ensaio imunospot com ligação enzimática IFN- γ (ELISpot) foram induzidas após uma primeira dose da vacina COVID-19 (recombinante) e não aumentaram adicionalmente após uma segunda dose (FIOCRUZ et al., 2021).

Os resultados de imunogenicidade da vacina da Pfizer-Biontech em 360 participantes no estudo clínico de fase 2 demonstraram que a vacina na dose de 30 μ g induziu resposta robusta de anticorpos neutralizantes e IgG ligantes a S1 para SARS-CoV-2 ao fim de 1 mês após a dose 2 semelhantes às previamente observadas na fase I do estudo descritas acima. Notavelmente, os títulos neutralizantes para SARS-CoV-2 (GMTs/GMCs) eram mais elevados nos participantes mais jovens (18 a 55 anos de idade) do que nos participantes mais velhos (56 a 85 anos de idade) (Wyeth, 2021). Não foram publicados os resultados de imunogenicidade do estudo clínico de fase III até a data de pesquisa deste trabalho, agosto de 2021.

A imunogenicidade das vacinas abordadas nesse estudo não apresentam até o momento uma correlação imunológica de proteção clara, bem estabelecida e profunda, portanto os níveis de respostas imunes (humoral e celular) que proporcionam proteção contra COVID-19 são pouco elucidadas. Os 3 estudos não foram padronizados para analisar a resposta imunológica e a OMS também não definiu um protocolo de avaliação de marcadores imunológicos, dificultando qualquer comparação direta entre as vacinas existentes.

7. CONCLUSÃO

Após a revisão dos três estudos clínicos das vacinas (fase I, II e III), notamos que não existiu um modelo comum reproduzido no desenho dos estudos que nos permitissem no futuro fazer uma comparação concreta e objetiva. Por exemplo, uma analogia direta das estimativas pontuais de eficácia não pode ser feita porque as diferenças podem ser devido a variações nas plataformas de fabricação e mecanismos implícitos de como as diferentes vacinas funcionam no corpo humano, das características do estudo, populações, prevalência de infecção e variantes do vírus predominante nos locais de estudo.

O que sabemos é que a CoronaVac apresentou uma eficácia geral de 50,39% (IC 95: 35,26 - 61,98) e a vacina produzida pela AstraZeneca-Oxford, gerou uma eficácia global de 62,1% (IC 95: 41 - 75,7) para os que receberam duas doses regulares e de 90% (IC 95: 67,4 - 97) para os que receberam uma dose reduzida, seguida de uma dose regular. E, a Pfizer-Biontech evidenciou uma 95% de eficácia (IC 95: 90.3 - 97.6). Essa diferença em números percentuais de eficácia divulgados pela ANVISA através das mídias de comunicação somadas a notícias falsas provocaram um desconforto e insegurança na população brasileira, fazendo com que haja preferências, rejeições, hesitações e até adiamento da vacinação por parte de alguns grupos de pessoas.

Outra dificuldade atual é que não há muitos ensaios multivacinas e a grande parte dos novos estudos ainda são controlados por placebo, apesar de hoje já termos 6 vacinas aprovadas para uso emergencial pela OMS. Adicionalmente, a legislação brasileira que regula os produtos biológicos, RDC 55 de 2010, não prevê estudos de não inferioridade para novos medicamentos e não solicita estudos de comparabilidade, sendo necessário estudos completos para novas aprovações. Assim, não há um marcador imunológico padronizado

para compararmos as vacinas e mesmo que a OMS venha a estabelecer este marcador, haveria a necessidade de alteração da legislação brasileira.

Em relação a imunogenicidade, ademais de comparações numéricas, todas as três vacinas induziram anticorpos neutralizantes e respostas imunes celulares. Porém, em resumo, ainda há muito a ser aprendido sobre a imunidade ao coronavírus em geral e a imunidade SARS-CoV-2 em particular, incluindo a própria imunidade protetora induzida pelas vacinas em profundidade, sua duração e necessidade de manutenção.

Aliás, vários tipos de vacinas além das apresentadas neste trabalho provavelmente serão necessárias em diferentes populações (por exemplo, bebês imunodeprimidos, crianças, mulheres grávidas e indivíduos imunocomprometidos). Nesse aspecto, é importante ressaltar que em 2 estudos Fase III da Sinovac (Turquia e Chile), a faixa etária avaliada não ultrapassou os 59 anos, desencadeando um ponto preocupante já que população idosa vacinada com a CoronaVac no Brasil talvez não esteja totalmente protegida.

Sobre a segurança das vacinas apresentadas, como acontece com qualquer outra vacina, elas causarão efeitos colaterais em algumas pessoas. O número total e a natureza dos relatados até agora não são incomuns para novas vacinas, ainda mais por termos profissionais de saúde de todo o mundo encorajados a relatar qualquer suspeita de reação adversa. A grande maioria dos eventos adversos está relacionada a reações no local da injeção (braço dolorido, por exemplo) e sintomas generalizados, como uma doença 'semelhante à gripe', dor de cabeça, calafrios, fadiga, náusea, febre, tontura, fraqueza, dores nos músculos e taquicardia. Geralmente, ocorrem logo após a vacinação e não estão associados a doenças mais graves ou duradouras. Esses tipos de reação refletem a resposta imunológica aguda desencadeada pelo corpo às vacinas, são normalmente observados com a maioria dos tipos de vacina e tendem a se resolver em um ou dois dias.

Houve um caso de trombose com plaquetopenia no Brasil com a vacina da Astrazeneca-Oxford levando a óbito uma gestante, esse evento adverso é extremamente raro e está potencialmente relacionado a vacinas que usam adenovírus como plataforma. A Anvisa recomendou fortemente ao Ministério da Saúde a suspensão da vacinação de grávidas com esta vacina, como medida de precaução e com base na insuficiência de dados relacionados à segurança de uso por gestantes disponíveis até o momento.

No momento deste estudo (outubro de 2021), mais de 601.213 pessoas no Brasil morreram após um teste positivo para coronavírus. A vacinação ainda é a forma mais eficaz de reduzir mortes e doenças graves por COVID-19. Devemos continuamente balancear os

efeitos colaterais e riscos em relação aos benefícios esperados, estar atentos a monitoração da farmacovigilância e respeitar as indicações previstas em bula.

Em suma, é crucial que a pesquisa científica se concentre na compreensão dos fatores genéticos da infecção e principalmente da imunidade celular e humoral induzida pelas vacinas, definindo alvos detalhados das respostas imunes. Precisamos de tecnologias modernas e eficazes, as vacinas estudadas neste trabalho possuem tecnologia de primeira geração e podem ser melhoradas. O mundo precisa de avaliações rápidas, confiáveis e eficientes. Pois, além de lutar contra o tempo, existe o perigo das pressões políticas e econômicas para a introdução rápida de vacinas contra a COVID-19.

8. REFERÊNCIAS

AL KAABI, Nawal et al. Effect of 2 Inactivated SARS-CoV-2 Vaccines on Symptomatic COVID-19 Infection in Adults: A Randomized Clinical Trial. **Jama**, 2021.

ALEGRETTI, L. 'Brasil passado para trás': as questões práticas e políticas que travam envio de vacinas e insumos de China e Índia. **BBC News Brasil**, 20 de janeiro de 2021. Disponível em: <<https://www.bbc.com/portuguese/brasil-55734428>> Acesso em março de 2021.

ALMEIDA, Sersie Lessa Antunes Costa et al. Uma análise crítica das vacinas disponíveis para Sars-cov-2. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, n. 2, p. 4537-4555, 2021.

BBC News Brasil. Com aglomeração e sem máscaras, evento de Bolsonaro com motociclistas em SP tem clima de campanha. **BBC News Brasil**, 12 de junho de 2021. Disponível em: <<https://www.bbc.com/portuguese/brasil-57457068>> Acesso em junho de 2021.

BENITES, A. Diretor da Pfizer escancara atraso letal do Governo Bolsonaro na compra de vacinas. **El País**, 13 de maio de 2021. Disponível em: <<https://brasil.elpais.com/brasil/2021-05-13/diretor-da-pfizer-escancara-atraso-letal-do-governo-bolsonaro-na-compra-de-vacinas.html>> Acesso em maio de 2021.

BIO, S. K. Status of COVID-19 Vaccines within WHO EUL/PQ evaluation process. 2021.

CASTRO, Regina. Covid-19: nota técnica aponta agravamento da pandemia; **Agência Fiocruz de Notícias**, 2021. Disponível em: <<https://agencia.fiocruz.br/covid-19-nota-tecnica-aponta-agravamento-da-pandemia>> Acesso em março de 2021.

CORONAVIRUS RESOURCE CENTER. COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU). **Johns Hopkins University & Medicine**, 2020. Disponível em: <<https://coronavirus.jhu.edu/map.html>> Acesso em março de 2021.

CRUZ, V. CPI da Covid vai propor indiciamento de Bolsonaro por charlatanismo e curandeirismo. **Globo**, 11 de agosto de 2021. Disponível em: <<https://g1.globo.com/politica/blog/valdo-cruz/post/2021/08/11/cpi-da-covid-vai-propor-indiciamento-de-bolsonaro-por-charlatanismo-e-curandeirismo.ghtml>> Acesso em agosto de 2021.

FIOCRUZ, F; BIO-MANGUINHOS. Vacina covid-19 (recombinante) Profissional de saúde Versão 004. **ANVISA**, 23 de abril de 2021.

FOLEGATTI, Pedro M. et al. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. **The Lancet**, v. 396, n. 10249, p. 467-478, 2020.

G1. Brasil é pior país do mundo na gestão da epidemia de Covid-19, aponta estudo australiano. **Globo**, 28 de janeiro de 2021. Disponível em: <<https://g1.globo.com/mundo/noticia/2021/01/28/brasil-e-pior-pais-do-mundo-na-gestao-da-epidemia-de-covid-19-aponta-estudo-australiano.ghtml>> Acesso em março de 2021.

GOMES, Eduardo Braz Pereira et al. Desenvolvimento de biossimilares no Brasil. **Fronteiras: Journal of Social, Technological and Environmental Science**, v. 5, n. 1, p. 31-42, 2016.

GORTÁZAR, N. G. Inação e desinformação do Governo Bolsonaro agravam a pandemia no Brasil. **El País**, 15 de abril de 2021. Disponível em: <https://brasil.elpais.com/brasil/2021-04-16/inacao-e-desinformacao-do-governo-bolsonaro-agravam-a-pandemia-no-brasil.html> Acesso em abril de 2021.

GÜNER, HATİCE RAHMET; HASANOĞLU, İmran; AKTAŞ, Firdevs. COVID-19: Prevention and control measures in community. **Turkish Journal of medical sciences**, v. 50, n. SI-1, p. 571-577, 2020.

INSTITUTO BUTANTAN. Dizeres de Texto de Bula – Profissional Da Saúde: Vacina adsorvida covid-19 (inativada). **ANVISA**, 18 de janeiro de 2021.

JUNQUEIRA, C. Butantan vai apresentar à CPI documentos sobre atraso na compra de vacinas. **CNN Brasil**, 26 de maio de 2021. Disponível em: <https://www.cnnbrasil.com.br/politica/2021/05/26/butantan-vai-apresentar-a-cpi-documentos-sobre-atraso-na-compra-de-vacinas> Acesso em maio de 2021.

KIM, Jerome H.; MARKS, Florian; CLEMENS, John D. Looking beyond COVID-19 vaccine phase 3 trials. **Nature medicine**, v. 27, n. 2, p. 205-211, 2021.

KRAUSE, Philip et al. COVID-19 vaccine trials should seek worthwhile efficacy. **The Lancet**, v. 396, n. 10253, p. 741-743, 2020.

LANA, Raquel Martins et al. Emergência do novo coronavírus (SARS-CoV-2) e o papel de uma vigilância nacional em saúde oportuna e efetiva. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 36, p. e00019620, 2020.

MERGULHÃO, A. No ano da pandemia de Covid-19, Brasil enfrentou surto de sarampo em 21 estados. **O Globo**, 16 de janeiro de 2021. Disponível em: <https://oglobo.globo.com/epoca/brasil/no-ano-da-pandemia-de-covid-19-brasil-enfrentou-surto-de-sarampo-em-21-estados-24840899> Acesso em março de 2021.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Website REDCap®. **Ministério da Saúde**, 2020.

Disponível em: <<https://redcap.saude.gov.br/surveys/?s=7M3XF79KFL>> Acesso em março de 2021.

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

NANDI, Arindam; SHET, Anita. Why vaccines matter: understanding the broader health, economic, and child development benefits of routine vaccination. **Human vaccines & immunotherapeutics**, v. 16, n. 8, p. 1900-1904, 2020.

PALACIOS, Ricardo et al. Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Phase III Clinical Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of treating Healthcare Professionals with the Adsorbed COVID-19 (Inactivated) Vaccine Manufactured by Sinovac–PROFISCOV: A structured summary of a study protocol for a randomised controlled trial. **Trials**, v. 21, n. 1, p. 1-3, 2020.

PALACIOS, Ricardo et al. Efficacy and safety of a COVID-19 inactivated vaccine in healthcare professionals in Brazil: the PROFISCOV study. 2021.

POLACK, Fernando P. et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. **New England Journal of Medicine**, 2020.

POLAND, Gregory A.; OVSYANNIKOVA, Inna G.; KENNEDY, Richard B. SARS-CoV-2 immunity: review and applications to phase 3 vaccine candidates. **The Lancet**, 2020.

REDE BRASIL ATUAL. Brasil é o pior país do mundo no combate à pandemia, aponta estudo. **Brasil de Fato**, 28 de janeiro de 2021. Disponível em: <<https://www.brasildefato.com.br/2021/01/28/brasil-e-o-pior-pais-do-mundo-no-combate-a-pandemia-aponta-estudo>> Acesso em março de 2021.

ROOPE, Laurence SJ et al. How should a safe and effective COVID-19 vaccine be allocated? Health economists need to be ready to take the baton. **PharmacoEconomics-open**, v. 4, n. 4, p. 557-561, 2020.

SAMPAIO, C. Negligência de Bolsonaro durante pandemia amplia adesão a pedido de impeachment. **Brasil de Fato**, 20 de janeiro de 2021. Disponível em: <<https://www.brasildefato.com.br/2021/01/20/negligencia-de-bolsonaro-durante-pandemia-amplia-adesao-a-pedido-de-impeachment>> Acesso em março de 2021.

SHALDERS, A. 'Tratamento precoce': governo Bolsonaro gasta quase R\$ 90 milhões em remédios ineficazes, mas ainda não pagou Butantan por vacinas. BBC News Brasil, 21 de janeiro de 2021. Disponível em: < <https://www.bbc.com/portuguese/brasil-55747043>> Acesso em junho de 2021.

STRABELLI, Tânia Mara Varejão; UIP, David Everson. COVID-19 e o Coração. 2020.

VASILEIOU, Eleftheria et al. Effectiveness of first dose of COVID-19 vaccines against hospital admissions in Scotland: national prospective cohort study of 5.4 million people. 2021.

VIEIRA, A. Desfile de blindados evidencia fraqueza de um presidente acuado, diz nota da CPI. Agência Senado, 10 de agosto de 2021. Disponível em: <<https://www12.senado.leg.br/noticias/materias/2021/08/10/desfile-de-blindados-evidencia-fraqueza-de-um-presidente-acuado-diz-nota-da-cpi>> Acesso em agosto de 2021.

VOYSEY, Merryn et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. **The Lancet**, v. 397, n. 10269, p. 99-111, 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Coronavirus disease (COVID-19); **World Health Organization**, 2020c. Disponível em: <<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/question-and-answers-hub/q-a-detail/coronavirus-disease-covid-19>> Acesso em março de 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. COVID-19 vaccines; **World Health Organization**, 2021. Disponível em: <<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/covid-19-vaccines>> Acesso em março de 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. COVID-19 Weekly Epidemiological Update. **World Health Organization**; Edition 42, 2021a. Disponível em: <[file:///C:/Users/GKJGT/Downloads/20210601 Weekly Epi Update 42.pdf](file:///C:/Users/GKJGT/Downloads/20210601%20Weekly%20Epi%20Update%2042.pdf)> Acesso em junho de 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Draft landscape and tracker of COVID-19 candidate vaccines. **World Health Organization**, 2020d; Disponível em: <<https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>> Acesso em março de 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Q&A on coronaviruses. **World Health Organization**, 2020f. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/q-a-detail/q-a-coronaviruses>> Acesso em março de 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Recommendation For An Emergency Use Listing Of Covid-19 Vaccine (Vero Cell), Inactivated Submitted By Sinovac. **World Health Organization**, 2021d. Disponível em: <https://extranet.who.int/pqweb/sites/default/files/documents/SINOVAC_TAG_PEG_REPO_RT_EUL-Final28june2021.pdf> Acesso em março de 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Status of COVID-19 Vaccines within WHO EUL/PQ evaluation process. **World Health Organization**; Guidance Document 02 July, 2021c. Disponível em: <https://extranet.who.int/pqweb/sites/default/files/documents/Status_COVID_VAX_02July2021.pdf> Acesso em julho de 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Use of Emergency Use Listing procedure for vaccines against Covid-19 Q&A **World Health Organization**, 2020g. Disponível em: <https://extranet.who.int/pqweb/sites/default/files/documents/QA_EUL_Covid-19_July2020.pdf> Acesso em março de 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard; **World Health Organization**, 2020b. Disponível em: <<https://covid19.who.int/>> Acesso em março de 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO Director-General's Opening Remarks at the Media Briefing on COVID-19 - 11 March 2020; **World Health Organization**, 2020a. Disponível em: <<https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>> Acesso em março de 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO issues its first emergency use validation for a COVID-19 vaccine and emphasizes need for equitable global access; **World Health Organization**, 2020e. Disponível em: <<https://www.who.int/news/item/31-12-2020-who-issues-its-first-emergency-use-validation-for-a-covid-19-vaccine-and-emphasizes-need-for-equitable-global-access>> Acesso em março de 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO recommendation AstraZeneca/TGA approved sites COVID-19 vaccine (ChAdOx1-S) [recombinant]). **World Health Organization**, 2021e. Disponível em: <<https://extranet.who.int/pqweb/vaccines/who-recommendation-astrazenecatga-approved-sites-covid-19-vaccine-chadox1-s-recombinant>> Acesso em março de 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO recommendation BioNtech Tozinameran – COVID-19 mRNA vaccine (nucleoside modified) – COMIRNATY®. **World Health Organization**, 2021f. Disponível em: <<https://extranet.who.int/pqweb/vaccines/who-recommendation-covid-19-mrna-vaccine-nucleoside-modified-comirnaty>> Acesso em março de 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO recommendation of Sinovac COVID-19 vaccine (Vero Cell [Inactivated]) – CoronaVac. **World Health Organization**, 2020h. Disponível em: <<https://extranet.who.int/pqweb/vaccines/who-recommendation-sinovac-covid-19-vaccine-vero-cell-inactivated-coronavac>> Acesso em março de 2021.

WYETH. Comirnaty™ - vacina covid-19 - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO.
ANVISA, 19 de março de 2021.

ZHANG, Yanjun et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in healthy adults aged 18–59 years: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial. **The Lancet infectious diseases**, v. 21, n. 2, p. 181-192, 2021.

São Paulo, 19 de outubro de 2021.

Pamella Edreira

Data e assinatura do aluno(a)

Mário Antônio Stehane

Data e assinatura do orientador(a)