

Uma análise crítica das vacinas disponíveis para Sars-cov-2

A critical analysis of the vaccines available for Sars-cov-2

DOI:10.34119/bjhrv4n2-044

Recebimento dos originais: 04/02/2021

Aceitação para publicação: 03/03/2021

Sersie Lessa Antunes Costa Almeida

Médica formada pela Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais

Instituição: PUC MG

Endereço: Rua do Rosário, 1081, Bairro Angola - Betim, Minas Gerais, CEP: 32604-115

E-mail: sersielessa18@gmail.com

Dara Campos de Oliveira

Acadêmica de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora

Instituição: Universidade Federal de Juiz de Fora

Rua José Lourenço Kelmer, s/n- Bairro São Pedro- Juiz de Fora, Minas Gerais, CEP: 36036-900

E-mail: daracamposdeoliveira@gmail.com

Luna Lila Fernandes de Faria

Acadêmica de Medicina da Universidade Federal de Viçosa

Instituição: Universidade Federal de Viçosa

Endereço: Av. Peter Henry Rolfs, s/n - Campus Universitário, Viçosa - MG, 36570-900

E-mail: lunalilaf@gmail.com

Mariana Cristina Silva Godoy

Acadêmica de Medicina da Faculdade de Minas

Instituição: FAMINAS- BH

Av Cristiano Machado, 12.001, Bairro Vila Clóris - Belo Horizonte ,MG, CEP: 31744-007

E-mail: marianacsagodoy@gmail.com

Marlus Meireles Coelho de Oliveira

Médico pela Faculdade de Medicina de Petrópolis

Instituição: Clínica Adeprev

Endereço: Rua Domiciano Egídio da Silva, 265, Bairro Corrêas - Petrópolis, Rio de Janeiro, CEP: 25720-405

E-mail: marlusmco2005@gmail.com

Marco Antonio Luciano Loch

Acadêmico de Medicina da Universidade Católica de Pelotas

Instituição: Universidade Católica de Pelotas-RS

Endereço: Rua Gonçalves Chave,373, Bairro Centro - Pelotas, Rio Grande do Sul, CEP: 96015-560

E-mail: marcoluciano96@gmail.com

Sophia Link Pascotto

Acadêmica de Medicina da Universidade Franciscana-UFN
Instituição: Universidade Franciscana-RS
Endereço: Rua Silva Jardim, 1175, Bairro Nossa Senhora do Rosário - Santa Maria, Rio Grande do Sul, CEP: 97010491
E-mail: sophiapascotto@gmail.com

Maria Laura Azevedo Moreira

Acadêmica de Medicina da Universidade Federal de Viçosa
Instituição: Universidade Federal de Viçosa
Endereço: Av. Peter Henry Rolfs, s/n - Campus Universitário, Viçosa - Minas Gerais, CEP: 36570-900
E-mail: maria.l.moreira@ufv.br

Pedro Henrique de Moraes Luvizotto

Acadêmico de Medicina
Instituição: Universidade Federal Fluminense
Endereço: Rua Miguel de Frias, 9 - Icaraí, Niterói, RJ 24220-900
E-mail: pedroluvizotto@id.uff.br

Yasmin Guerra Saib Abi-Habib

Médica pela Universidade Federal de Juiz de Fora - Campus Governador Valadares
Instituição: Secretaria Municipal de Saúde de Mutum
Endereço: Rua Sete de Setembro, 253, Bairro Centro - Mutum, Minas Gerais, CEP: 36955-000
E-mail: yasmingsahabib@gmail.com

RESUMO

INTRODUÇÃO: O desenvolvimento e a utilização de vacinas configuram-se de extrema importância para o enfrentamento e para a gestão da crise de saúde mundial devido à infecção causada pelo novo Coronavírus. A pandemia impõe inúmeros desafios de ordem econômica, epidemiológica e, sobretudo, biomédica pela alta transmissibilidade do SARS-CoV-2 e pela gravidade da evolução clínica da doença para sua forma severa. A crise pandêmica tem levado os profissionais à exaustão e os sistemas de saúde a estados quase colapsados em todo o mundo. Além disso, no contexto brasileiro, os impactos da pandemia são ainda mais perceptíveis, pois existe, entre outros fatores, uma relevante dificuldade de disponibilidade de testes diagnóstico para toda a população, o que impede a detecção de casos suspeitos, e o posterior emprego de medidas de propagação da doença. Nesse sentido, a vacinação - modo de proporcionar uma memória imunológica de longa duração - demonstra-se uma saída eficiente de controle e contenção da disseminação do SARS-CoV-2. Assim, neste artigo buscou-se analisar as vacinas Sinovac, Astrazeneca, Janssen, Pfizer, importantes pelo seu uso ou potencial uso no Brasil, com a finalidade de comparar suas respectivas plataformas tecnológicas, segurança, eficácia, entre outros parâmetros. **METODOLOGIA:** Utilizando-se a base Pubmed e o site clinicaltrials.gov, foram selecionados 22 artigos a respeito de 13 vacinas desenvolvidas contra Sars-Cov-2. **RESULTADOS/ DISCUSSÃO:** Os estudos têm como objetivo avaliar a produção de resposta imune e a ocorrência de efeitos adversos de componentes vacinais dos tipos: vírus inativado, RNA mensageiro, vetor recombinante e partícula recombinante. Tratam-se de ensaios clínicos randomizados, controlados de fase III, com cegamento, número e idade de participantes variados, que ainda encontram-se em andamento. **CONCLUSÃO:** Os estudos sobre vacinas contra o coronavírus que vêm sendo realizados têm alcançado resultados promissores quanto à eficácia e segurança dos agentes imunológicos. No entanto, pesquisas que demandam mais tempo de seguimento

e maiores amostras populacionais são necessárias para melhores conclusões.

Palavras-chave: SARS-CoV-2, imunoterapia ativa, COVID-19

ABSTRACT

INTRODUCTION: The development and use of vaccines are of utmost importance to face and manage the global health crisis due to the infection caused by the new Coronavirus. The pandemic poses numerous economic, epidemiological, and, above all, biomedical challenges due to the high transmissibility of SARS-CoV-2 and the severity of the clinical course of the disease in its severe form. The pandemic crisis has led professionals to exhaustion and health systems to near-collapse states all over the world. Moreover, in the Brazilian context, the impacts of the pandemic are even more noticeable because there is, among other factors, a relevant difficulty in the availability of diagnostic tests for the entire population, which prevents the detection of suspected cases and the subsequent use of measures to spread the disease. In this sense, vaccination - a way to provide a long-lasting immunological memory - is an efficient way to control and contain the spread of SARS-CoV-2. Thus, this article sought to analyze the Sinovac, Astrazeneca, Janssen, and Pfizer vaccines, which are important for their use or potential use in Brazil, in order to compare their respective technological platforms, safety, and efficacy, among other parameters.

METHODS: Employing the basis Pubmed and the website clinicaltrials.gov, there were selected 22 articles about 13 vaccines developed against Sars-Cov-2.

RESULTS/ DISCUSSION: The studies intend to assess the immune response and the adverse events of different vaccine components of the following types: inactivated virus, messenger RNA, recombinant vector and recombinant particle. They are randomized, controlled, phase III clinical trials, with variable blinding, participant ages and participant numbers, which are still ongoing.

CONCLUSION: The studies on vaccines against the Corona Virus that have been carried out have achieved promising results regarding the efficacy and safety of immunological agents. However, research that requires more follow-up and larger population samples are necessary for better conclusions.

Keywords: SARS-CoV-2, vaccine therapy, COVID-19

1 INTRODUÇÃO

Em Wuhan, na China, foi descoberto um novo coronavírus, que posteriormente deu início a uma grave crise sanitária global, resultando em 97.746.797 casos de contágio e 2.097.263 mortes, até janeiro de 2021, de acordo com o painel de controle do Centro de Ciência e Engenharia de Sistemas (CSSE) na Universidade John Hopkins. Até a mesma data, nas Américas, já foram contabilizados mais de 40 milhões de casos e, no Brasil, esta estimativa é de 8,638,249 e um total de 212.831 mortes, segundo dados da Organização Mundial de Saúde. Nesse sentido, a pandemia ocasionada pelo SARS-CoV-2 trouxe inúmeros impactos, não só de ordem socioeconômica, decorrente dos desafios impostos

às economias, mas também de ordem biomédica e epidemiológica, pela disseminação do vírus em larga escala.

A infecção causada pelo novo Coronavírus pode se desenvolver de forma sintomática ou assintomática (EL-SOKKARY, 2021; EL-KHOLY, 2021; ELDIN., et al., 2021). Nos casos sintomáticos, as manifestações ocorrem após o período de incubação que dura em média cinco dias (LAUER, 2020; GRANTZ, 2020; BI, et al., 2020). As mais comuns são febre, tosse, mialgia e fadiga. Sintomas como produção de escarro, cefaleia, hemoptise e dispneia também podem estar presentes, embora em menor frequência.

Alguns quadros evoluem de forma mais grave, com comprometimento pulmonar que pode ser visível em exames de Tomografia Computadorizada de tórax, sob a forma de opacidade em vidro fosco e áreas de consolidação (HUANG, 2020; WANG, 2020; LI, et al., 2020). Além disso, estes pacientes podem desenvolver a Síndrome Respiratória Aguda Grave, que leva à hipoxemia e à necessidade de suporte ventilatório. (HUANG, 2020; WANG, 2020; LI, et al., 2020).

Em relação à faixa etária, estudos de casos demonstram que as crianças, principalmente as mais novas, também são suscetíveis à infecção pelo vírus, embora apresentem quadros mais leves. (DONG, 2020; MO, 2020; HU, et al., 2020). Em contrapartida, pacientes de idade mais avançada possuem maior risco de desenvolverem doença grave e, conseqüentemente, evoluírem para morte (ZHOU, 2020; YU, 2020; DU, et al., 2020).

Quanto ao número de partículas virais, estima-se que uma alta carga viral depois do aparecimento dos sintomas, ainda que leves, tem relação com a alta transmissibilidade, facilitando a disseminação viral de pessoa para pessoa (TO KWK, 2020; TSANG OTY, 2020; LEUNG WS, 2020, et al., 2020). Junto a essa elevada expansão do vírus, a detecção precoce de pessoas com o coronavírus mostra-se determinante para a contenção de sua transmissão (CHANTAL B.E.M, 2020; EEVA KB, 2020, BART H, et al., 2020). Contudo, a detecção precoce, por meio da realização de testes em massa, é um desafio no Brasil. Ademais, a indicação de medicamentos, de acordo com Horby P e Landray M (2020) sem evidências da eficácia clínica do seu uso, como a hidroxiclороquina, a baixa adesão ao isolamento social pela população, o grande número de internações e óbitos, bem como o risco de colapso do sistema de saúde demonstra a gravidade dos efeitos da pandemia e a necessidade de uma medida eficiente de controle no contexto brasileiro.

Nesse sentido, o desenvolvimento e a utilização de vacinas configuram-se de extrema importância para o enfrentamento e para a gestão da crise de saúde ocasionada pelo SARS-CoV-2, no Brasil e em diversos outros países. Diante disso, cientistas em todo o mundo iniciaram um esforço coletivo para confecção de um imunizante. As mais diversas plataformas de tecnologia estão sendo empregadas, incluindo ácido nucleico (DNA e RNA), partícula semelhante a vírus, peptídeo, vetor viral (replicante e não replicante), proteína recombinante, abordagens de vírus vivo atenuado e vírus inativado (TUNG TL, 2020; ZACHARIAS A e ARUN K, 2020; RAÚL GR, et al., 2020).

Paralelamente à significância das vacinas e as suas modalidades de plataformas tecnológicas, na perspectiva relativa às respostas imunes, é relevante destacar também que anticorpos específicos para SARS-CoV-2 e respostas mediadas por células são induzidas, após infecção, mas ainda não se sabe se todos os pacientes infectados montam uma resposta imune protetora e por quanto tempo os efeitos protetores duram além dos primeiros meses após a infecção. No entanto, sabe-se que a vacina proporciona a mitigação da gravidade da doença, a prevenção da infecção e a proteção de rebanho. Dessa forma, fica evidente a relevância da vacina em estabelecer uma memória imunológica de longa duração para controlar doenças infecciosas, como a covid-19. Sendo assim, neste artigo buscou-se analisar as vacinas contra o novo coronavírus; Sinovac, Astrazeneca, Janssen, Pfizer, de uso ou potencial uso no Brasil, a fim de comparar suas respectivas plataformas tecnológicas, segurança, eficácia, entre outros parâmetros. (SEMPOWSKI GD et al., 2020; e CLEMENS J et al., 2008).

2 METODOLOGIA

Essa revisão narrativa foi desenvolvida a partir dos resultados das buscas na base de dados Pubmed e no website clinicaltrials.gov realizadas, respectivamente, nos dias 13 de janeiro de 2021 e 15 de janeiro de 2021. Os critérios de inclusão utilizados foram ensaios clínicos referentes a vacinas produzidas contra SARS-CoV-2 a partir do ano de 2020, que estivessem nas fases III e IV, sendo excluídos estudos que fugissem ao tema, ou estivessem em fases mais iniciais. Na base Pubmed, foram usados os descritores “Coronavirus infection”, “Covid-19”, “Sars-cov-2” separadas entre si pelo descritor booleano “OR” e separadas do descritor “Vaccine” pelo descritor booleano “AND”. Os filtros utilizados foram “Clinical Trial” e “Randomized Controlled Trial”. Foram obtidos 76 resultados nessa base, dos quais 2 foram selecionados, por serem os únicos que se adequavam ao tema que tratavam de estudos de fase III. Entrementes, no website

clinicaltrials.gov, foram utilizadas como termos principais os descritores “Coronavirus infection”, “Covid-19”, “Sars-cov-2” associados ao termo “Vaccine” e aos filtros “Recruiting”, “Enrolling by invitation”, “Active not recruiting”, “Completed”, “Interventional”, “Phase 3” e “Phase 4”. Foram encontrados 81 resultados, dos quais 20 foram selecionados, por serem os únicos que tratavam de estudos sobre vacinas desenvolvidas contra SARS-Cov-2 e se encontravam na fase III.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Em relação à condução dos estudos (Quadro 1), todos constituem-se como ensaios clínicos de fase III, randomizados e controlados por placebo, as pesquisas estão ativas, ainda em andamento. No tocante ao cegamento, a maioria é duplo-cego. Os estudos sobre QazCovid-in e COV003 possuem cegamento apenas do participante, e os estudos da Novavax, da Pfizer, da Moderna e da CureVac AG, possuem cegamento do observador. Já sobre o status de recrutamento a maioria encontra-se recrutando. Excetuam-se os estudos sobre a QazCovid-in, que possui participação por convite, os estudos conduzidos pela Biontech/Pfizer e Moderna, que já encerraram seu período de recrutamento, e o estudo da Janssen, que está ativo, mas não está recrutando. (ClinicalTrials.gov identifier (NCT number): NCT04560881, 2020; ClinicalTrials.gov identifier (NCT number): NCT04582344, 2020; ClinicalTrials.gov identifier (NCT number): NCT04651790, 2020; ClinicalTrials.gov identifier (NCT number): NCT04510207, 2020; ClinicalTrials.gov identifier (NCT number): NCT04617483, 2020; ClinicalTrials.gov identifier (NCT number): NCT04612972, 2020; ClinicalTrials.gov identifier (NCT number): NCT04508075, 2020; ClinicalTrials.gov identifier (NCT number): NCT04456595, 2020; ClinicalTrials.gov identifier (NCT number): NCT04691908, 2020; ClinicalTrials.gov identifier (NCT number): NCT04641481, 2020). (ClinicalTrials.gov identifier (NCT number): NCT04560881, 2020; ClinicalTrials.gov identifier (NCT number): NCT04582344, 2020; ClinicalTrials.gov identifier (NCT number): NCT04651790, 2020; ClinicalTrials.gov identifier (NCT number): NCT04510207, 2020; ClinicalTrials.gov identifier (NCT number): NCT04617483, 2020; ClinicalTrials.gov identifier (NCT number): NCT04612972, 2020; ClinicalTrials.gov identifier (NCT number): NCT04508075, 2020; ClinicalTrials.gov identifier (NCT number): NCT04456595, 2020; ClinicalTrials.gov identifier (NCT number): NCT04691908, 2020; ClinicalTrials.gov identifier (NCT number): NCT04641481, 2020).

Quadro 1: Características dos estudos

Título	Laboratório	País do estudo	Número estimado de participantes	Idade dos participantes	Previsão de conclusão
Clinical Trial For SARS-CoV-2 Vaccine (COVID-19)	SINOVAC/ CORONAVAC (Vero Cell)	Turquia	13.000	18-59	Abril 2021
Clinical Trial to Evaluate the Efficacy, Immunogenicity and Safety of the Inactivated SARS-CoV-2 Vaccine (COVID-19)	Laboratorio Elea Phoenix S.A. (Vero Cell)	Argentina	3.000	18-85	Dezembro 2021
Efficacy, Safety, and Immunogenicity of an Inactivated Vaccine Against COVID-19 in High Infection Risk Adults (CoronaVac3CL)	CORONA VAC (Vero Cell)	Chile	2.300	18 anos ou mais	Março 2022
A Study to Evaluate The Efficacy, Safety and Immunogenicity of Inactivated SARS-CoV-2 Vaccines (Vero Cell) in Healthy Population Aged 18 Years Old and Above (COVID-19)	WIBP (Vero Cell)	Bahrein, Egito, Jordânia e Emirados Árabes Unidos	45.000	18 anos ou mais	Setembro 2021
Study of the Commercial Scale SARS-CoV-2 Vaccine Against the Pilot Scale Among Adults, and Bridging Study of the Immunogenicity in Elderly Against That in Adults	SINOVAC (Vero Cell)	China	1.040	26-45 anos	Maio 2021
Efficacy, Safety and Immunogenicity of Inactivated SARS-CoV-2 Vaccines (Vero Cell) in Healthy Adult Population In Peru (Cov-Peru)	WIBP (Vero Cell)	Perú	6.000	18 ou mais	Setembro 2021
Efficacy, Safety and Immunogenicity Study of SARS-CoV-2 Inactivated Vaccine (COVID-19)	SINOVAC (Vero Cell)	Indonésia	1.620	18 – 59 anos	Setembro 2021

-Clinical Trial of Efficacy and Safety of Sinovac's Adsorbed COVID-19 (Inactivated) Vaccine in Healthcare Professionals (PROFISCOV) -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)	SINOVAC (Vero Cell)	Brasil	13.060	18 anos ou mais	Outubro 2021
Vaccine Manufactured by Sinovac - PROFISCOV: A structured summary of a study protocol for a randomised controlled trial					
Immunogenicity, Efficacy and Safety of QazCovid-in® COVID-19 Vaccine	Research Institute for Biological Safety Problems Republic of Kazakhstan (inativada)	Cazaquistão	3.000	18 anos ou mais	Julho 2021
An Efficacy and Safety Clinical Trial of an Investigational COVID-19 Vaccine (BBV152) in Adult Volunteers	BharatBiotech International (inativada)	Índia	25.800	18-99 anos	Março 2022
Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine	Biontech/Pfizer	EUA, Argentina, Brasil, Alemanha, África do Sul e Peru.	43.548	16 anos ou mais	16 anos ou mais
A Study to Evaluate Efficacy, Safety, and Immunogenicity of mRNA-1273 Vaccine in Adults Aged 18 Years and Older to Prevent COVID-19	Moderna TX, Inc.	EUA	30.000	18 anos ou mais	Outubro 2022
A Study to Evaluate the Safety and Immunogenicity of Vaccine CVnCoV in Healthy Adults in Germany for COVID-19	CureVac AG	Alemanha	2.520	18 anos ou mais	Abril 2022
A Study Looking at the Effectiveness, Immune Response, and Safety of a COVID-19 Vaccine in Adults in the United Kingdom	Novavax	Reino Unido	15.000	18 anos ou mais	14 de janeiro de 2022

A Study Looking at the Efficacy, Immune Response, and Safety of a COVID-19 Vaccine in Adults at Risk for SARS-CoV-2	Novavax	Estados Unidos Mexico	30000	18 anos ou mais	December 30, 2022
Phase III Double-blind, Placebo-controlled Study of AZD1222 for the Prevention of COVID-19 in Adults	AstraZeneca	Argentina, Chile, Colômbia, Peru Estados Unidos	20000	18 anos ou mais	29 de outubro de 2020
A Study of Ad26.COV2.S for the Prevention of Sars-Cov-2 Mediated COVID-19 in Adult Participants (ENSEMBLE)	Janssen Vaccines & Prevention B.V.	Argentina, Brasil, Chile, Colômbia, México, Peru, África do Sul, Estados Unidos	44325	18 anos ou mais	10 de março de 2023
A Study of a Candidate COVID-19 Vaccine (COV003)	University of Oxford	Brasil	10300	18 anos ate 55 anos	Setembro de 2021
Study of the Commercial Scale SARS-CoV-2 Vaccine Against the Pilot Scale Among Adults, and Bridging Study of the Immunogenicity in Elderly Against That in Adults	Sinovac Research and Development Co., Ltd.	China	1040	18 anos ou mais	31 de maio de 2021
Phase III Clinical Trial to Determine the Safety and Efficacy of ZF2001 for Prevention of COVID-19	Anhui Zhifei Longcom Biologic Pharmacy Co., Ltd.	China	29000	18 anos ou mais	Abril de 2022

Fonte: ClinicalTrials.gov identifier (NCT number): NCT04560881, 2020; ClinicalTrials.gov identifier (NCT number): NCT04582344, 2020; ClinicalTrials.gov identifier (NCT number): NCT04651790, 2020; ClinicalTrials.gov identifier (NCT number): NCT04510207, 2020; ClinicalTrials.gov identifier (NCT number): NCT04617483, 2020; ClinicalTrials.gov identifier (NCT number): NCT04612972, 2020; ClinicalTrials.gov identifier (NCT number): NCT04508075, 2020; ClinicalTrials.gov identifier (NCT number): NCT04456595, 2020; ClinicalTrials.gov identifier (NCT number): NCT04691908, 2020; ClinicalTrials.gov identifier (NCT number): NCT04641481, 2020; ClinicalTrials.gov identifier (NCT number): NCT04536051, 2020; ClinicalTrials.gov identifier (NCT number): NCT04505722, 2020; ClinicalTrials.gov identifier (NCT number): NCT04516746, 2020; ClinicalTrials.gov identifier (NCT number): NCT04583995, 2020; ClinicalTrials.gov identifier (NCT number): NCT04674189, 2020; ClinicalTrials.gov Identifier (NCT number): NCT04646590, 2020; ClinicalTrials.gov Identifier (NCT number): NCT04617483, 2020; ClinicalTrials.gov Identifier (NCT number): NCT04470427, 2020; PALACIOS R, P. et al., 2020; POLACK, F.P. et al., 2020.

Os 21 estudos abordados por este trabalho englobam quatorze vacinas. Em relação às técnicas utilizadas na confecção de cada vacina, cinco delas produzidas pelos laboratórios SINOVAC(NCT04582344; NCT04651790; NCT04617483; NCT04456595), ELEA PHOENIX S.A(NCT04560881), Wuhan Institute of Biological Products Co(NCT04510207), PT BIO FARMA(NCT04508075) e Research Institute for Biological Safety Problems(NCT04691908) usam a técnica de Vero Cell, cuja base se dá pela extração de uma célula renal de um macaco verde africano (*Cercopithecus aethiops*), que então é cultivada e inoculada com o vírus objeto de estudo, sendo posteriormente inativada para aplicação (AMMERMAN, Nicole C et al., 2008). A vacina produzida pela NOVAVAX(NCT04611802; NCT04583995) utiliza uma técnica própria, constituída por uma nanopartícula recombinante da proteína spike do coronavírus. Ela se liga ao receptor humano ACE2 (KEECH, Cheryl et al., 2020), diluída no adjuvante MATRIX-M1, baseado em saponinas, colesterol e fosfolípido, o que aumenta a resposta humoral e imune do organismo (REIMER, JM et al., 2012). Utilizando técnicas parecidas, a vacina da ASTRAZENECA(NCT04536051; NCT04516746), um vetor recombinante de adenovírus que também expressa a proteína spike, tendo chamado o molde de ChAdOx1(VOYSEY, M et al., 2020), enquanto a vacina GAM-COVID-VAC(SPUTINIK V)(NCT04564716), também utiliza vetores recombinantes, sem descrever técnica específica. Já a vacina da Anhui Zhifei Longcom Biologic Pharmacy Co(NCT04646590), utiliza a técnica CHO, na qual usa como base uma célula extraída do ovário de hamsters chineses (FISCHER, Simon et al., 2015). A vacina da JANSSEN(NCT04505722) descreve apenas o uso de partículas virais, sem mais detalhes, enquanto as da PFIZER(NCT04368728), CUREVAC AG(NCT04674189) e MODERNATX(NCT04649151) utilizam a técnica de mRNA, que modifica o RNA mensageiro de forma a dar mais estabilidade à proteína Spike (JACKSON, LISA A et al, 2020).

Quanto ao local onde foram realizados os testes, PFIZER(NCT04368728), ANHUI(NCT04646590), JANSSEN(NCT04505722),ASTRAZENECA(NCT04516746) e BHARAT BIOTECH(NCT04641481) realizaram um estudo multicêntrico e internacional, abordando indivíduos com 18 anos ou mais. A exceção foi a vacina desenvolvida pela PFIZER, na qual voluntários de 16 anos foram incluídos no estudo, com um mínimo de 25000 participantes. Interessante notar que idades inferiores a 18 anos foram pouco testadas pelas farmacêuticas. Um exemplo foi a MODERNATX(NCT04649151), cujo estudo avaliou adolescentes, com idade entre 12-

18 anos, contudo, foram poucos candidatos, apenas 3000. O estudo, entretanto, tornou-se importante por ser realizado internacionalmente e relatar a ocorrência de fatalidades nessa faixa etária. A SINOVAC escolheu alguns países para realizar seus testes, como a China(NCT04617483), onde um pequeno estudo com 1040 indivíduos avaliou os efeitos em diferentes faixas etárias, para ver se haveria alguma estratificação nos resultados. Na Turquia(NCT04582344) e Chile(NCT04651790), houve um estudo maior de 13000 e 2900 pessoas, respectivamente, entre 18-59 anos, e no Brasil (NCT04456595), com 13060 indivíduos maiores de 18 anos, porém profissionais da saúde.

É importante ressaltar que em 2 estudos da SINOVAC(Turquia e Chile), a faixa etária avaliada não ultrapassou os 59 anos, desencadeando 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 a falta dados seguros para a aplicação da vacina na população idosa. No Brasil, o número de participantes dos testes foi expressivo, e em sua totalidade eram profissionais da saúde e apresentavam alto risco de contágio para a doença. A análise dos resultados nesta população é interessante, pois os profissionais da linha de frente precisam garantir sua imunidade e segurança para continuarem seus trabalhos. Outro estudo realizado no Brasil foi o da ASTRAZENECA(NCT04536051), com número parecido de participantes (10300), porém, com a população geral e idade acima de 18 anos.

Outros estudos grandes, porém realizados localmente, foram feitos pelo Wuhan Institute of Biological Products(NCT04510207), com 45000 pessoas em Bahrein, Egito e Emirados Árabes Unidos, e pela NOVAVAX nos EUA/México(NCT04611802) e Reino Unido(NCT04583995), com 30000 e 15000 participantes, respectivamente. Nestes, com exceção da NOVAVAX no Reino Unido que estudou uma população dos 18 aos 84 anos, as outras abrangeram todas as faixas etárias acima de 18 anos. Considerando que possa ser feita uma comparação por amostragem populacional desses países com regiões próximas, as vacinas ficam disponíveis para serem utilizadas em outros locais. E, por fim, alguns estudos pequenos foram feitos, como da ELEA Phoenix S.A(NCT04560881) na Argentina, com 3000 participante, a partir dos 18 anos e também parando numa faixa etária tardia (85), da CUREVAC AG(NCT04674189), com 2520 participantes da Alemanha, a partir dos 18 anos, do Wuhan Institute of Biological Products(NCT04612972) no Peru, com 6000 participantes acima de 18 anos, da PT BIO FARMA(NCT04508075) na Indonésia com 1620 indivíduos, mas apenas dos 18 aos 59 anos, do Research Institute for Biological Safety Problems (NCT04691908) no

Cazaquistão, com 3000 indivíduos a partir dos 18 anos, e por fim da SPUTINIC V(NCT04564716) em Belarus, na Rússia, com apenas 100 participantes acima dos 18 anos. Estes estudos de empresas menores e em regiões pequenas geram uma maior dificuldade de exteriorizar os resultados, de forma que talvez as vacinas desenvolvidas possam ser aplicadas apenas localmente.

Já em relação aos objetivos principais de cada vacina, todos avaliaram a eficácia da mesma na produção de resposta imune, medida por diferentes técnicas, além da ocorrência de eventos adversos das mais variadas formas. A maioria das vacinas utilizou o esquema de duas doses, sendo que as da ELEA Phoenix S.A (NCT04560881), SINOVAC (NCT04582344; NCT04651790; NCT04617483; NCT04456595), WUHAN Institute (NCT04510207), SPUTINIK V (NCT04564716), ANHUI (NCT04646590), BHARAT BIOTECH (NCT04641481) e PT BIO FARMA (NCT04508075) aplicaram as doses com 14 dias de diferença, tendo medido o resultado 14 dias após a segunda dose, enquanto a ASTRAZENECA (NCT04536051; NCT04516746) e a CUREVAC AG (NCT04674189) também mediram os resultados após 14 dias, porém a primeira utilizou um intervalo de tempo entre as doses de 4 a 12 semanas, enquanto a segunda aplicou a segunda após 28 dias. Já PFIZER (NCT04368728) e NOVAVAX (NCT04611802; NCT04583995) mediram os resultados após 7 dias, com intervalo entre as aplicações de 21 dias. A vacina do Research Institute for Biological Safety Problems (NCT04691908) deu 2 doses com intervalo de 21 dias, medindo os resultados no 42°, 90° e 180° dias após a vacinação, e por último, a MODERNATX (NCT04649151), deu um intervalo de 28 dias entre as doses, iniciando a medição dos resultados também após 28 dias. Existiu uma única vacina que apresentou um esquema de dose única, produzida pela JANSSEN (NCT04505722) e cujos resultados foram observados inicialmente após 14 dias da aplicação. Todas iniciaram as medições nas datas expostas e darão seguimento até a data proposta para o fim de cada estudo. É interessante notar que a maioria seguiu um padrão comum em seus testes, com duas doses e um tempo para permitir ao organismo a produção de resposta imune, antes de iniciar as avaliações. Já a JANSSEN ao optar por um esquema de dose única, pode ter facilitado muito a sua logística de distribuição de aplicação da vacina nos países, visto que isso geraria menos gastos com equipes e insumos para aplicação, além de evitar perda de seguimento de alguns indivíduos, mas indaga-se se com apenas uma dose haverá uma capacidade de imunização tão grande quanto as outras vacinas.

Como toda pesquisa científica demanda tempo para garantir a real exploração dos objetivos e veracidade dos dados obtidos, a maioria dos testes ainda está em andamento. Porém, no cenário atual da pandemia, quanto antes uma vacina for disponibilizada, melhor para o controle dos danos que o vírus têm causado. Neste contexto, os laboratórios responsáveis pelos testes têm apresentado resultados parciais às agências reguladoras dos países com voluntários, o que garante uma maior fidelidade dos dados, para aprovação de uso emergencial dos produtos. Se por um lado essa prática minimiza os danos, por outro levanta a discussão a respeito da falta de conhecimento de possíveis efeitos adversos relacionados. No Brasil, foram aprovadas 2 vacinas em uso emergencial, a CORONAVAC, produzida pela SINOVAC, cujos resultados apresentados a ANVISA foram divulgados com uma eficácia geral de 50,39% (IC 95 : 35,26 - 61,98) com $p=0,0049$ (PALACIOS, R et al, 2020), e a produzida pela ASTRAZENECA, com 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 (VOYSEY, M et al., 2020), seguida de uma dose regular. A PFIZER também enviou seus resultados preliminares, que evidenciaram 95% de eficácia (IC 95 : 90.3 - 97.6) (POLACK, FP et al,2020), porém ainda não recebeu aprovação emergencial.

Os principais fatores limitantes do estudo encontrados foram em relação a não inclusão de crianças, grávidas e imunossuprimidos entre os participantes, o que gera uma grande incerteza em relação à possibilidade de aplicação de vacina nestes grupos.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A análise dos estudos das 13 vacinas apresentadas demonstrou resultados promissores quanto à eficácia destas, o que é de extrema importância para garantir a segurança imunológica da população contra a SARS-CoV-2 e a contenção da pandemia. No entanto, estes trabalhos possuem limitações consideráveis acerca da aplicabilidade da vacina em determinados grupos, como crianças, grávidas e imunodeprimidos, que não foram incluídos nos estudos. Além disso, o início recente das pesquisas compromete sua validade, já que as conclusões finais ainda estão em andamento.

REFERÊNCIAS

AMMERMAN, N. C.; BEIER-SEXTON, Magda; AZAD, Abdu F. Growth and maintenance of Vero cell lines. **Current protocols in microbiology**, v. 11, n. 1, p. A. 4E. 1-A. 4E. 7, 2008.

COVID-19 Map - Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. Johns Hopkins Coronavirus Resource Center.

ClinicalTrials.gov identifier (NCT number): NCT04560881. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04560881>. Acesso em: 25 jan. 2021.

ClinicalTrials.gov identifier (NCT number): NCT04582344. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04582344>. Acesso em: 25 jan. 2021.

ClinicalTrials.gov identifier (NCT number): NCT04510207. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04510207>. Acesso em: 25 jan. 2021.

ClinicalTrials.gov identifier (NCT number): NCT04651790. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04651790>. Acesso em: 25 jan. 2021.

ClinicalTrials.gov identifier (NCT number): NCT04617483. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04617483>. Acesso em: 25 jan. 2021.

ClinicalTrials.gov identifier (NCT number): NCT04456595. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04456595>. Acesso em 25 jan. 2021.

ClinicalTrials.gov identifier (NCT number): NCT04508075. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04508075>. Acesso em: 25 jan. 2021.

ClinicalTrials.gov identifier (NCT number): NCT04611802. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04611802>. Acesso em: 25 jan. 2021.

ClinicalTrials.gov identifier (NCT number): NCT04583995. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04583995>. Acesso em: 25 jan. 2021.

ClinicalTrials.gov identifier (NCT number): NCT04536051. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04536071>. Acesso em: 25 jan. 2021.

ClinicalTrials.gov identifier (NCT number): NCT04674189. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04674189>. Acesso em: 25 jan. 2021.

ClinicalTrials.gov identifier (NCT number): NCT04612972. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04612972>. Acesso em: 25 jan. 2021.

ClinicalTrials.gov identifier (NCT number): NCT04564716. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04564716>. Acesso em: 25 jan. 2021.

ClinicalTrials.gov identifier (NCT number): NCT04646590. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04646590>. Acesso em: 25 jan. 2021.

ClinicalTrials.gov identifier (NCT number): NCT04641481. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04641481>. Acesso em: 25 jan. 2021.

ClinicalTrials.gov identifier (NCT number): NCT04505722. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04505722>. Acesso em: 25 jan. 2021.

ClinicalTrials.gov identifier (NCT number): NCT04649151. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04649151>. Acesso em: 25 jan. 2021.

ClinicalTrials.gov identifier (NCT number): NCT04516746. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04516746>. Acesso em: 25 jan. 2021.

ClinicalTrials.gov identifier (NCT number): NCT04560881. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04560881>. Acesso em: 25 jan. 2021.

DONG, Yuanyuan et al. Epidemiology of COVID-19 among children in China. *Pediatrics*, v. 145, n. 6, 2020.

EL-SOKKARY, R. H. et al. Characteristics and predicting factors of Corona Virus Disease-2019 (COVID-19) among healthcare providers in a developing country. **Plos one**, v. 16, n. 1, p. e0245672, 2021.

FISCHER, S. et al. The art of CHO cell engineering: A comprehensive retrospect and future perspectives. **Biotechnology advances**, v. 33, n. 8, p. 1878-1896, 2015.

Geo-Hub COVID-19 - Information System for the Region of the Americas. Arcgis.com.

HUANG, C. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. **The lancet**, v. 395, n. 10223, p. 497-506, 2020.

JACKSON, L. A. et al. An mRNA vaccine against SARS-CoV-2—preliminary report. **New England Journal of Medicine**, 2020.

KEECH, C. et al. Phase 1–2 trial of a SARS-CoV-2 recombinant spike protein nanoparticle vaccine. **New England Journal of Medicine**, v. 383, n. 24, p. 2320-2332, 2020.

LAUER, S. A. et al. The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: estimation and application. **Annals of internal medicine**, v. 172, n. 9, p. 577-582, 2020.

LE, T. T. et al. The COVID-19 vaccine development landscape. **Nat Rev Drug Discov**, v. 19, n. 5, p. 305-306, 2020.

MEYEROWITZ, Eric A. et al. Transmission of SARS-CoV-2: a review of viral, host, and environmental factors. **Annals of internal medicine**, 2020.

No clinical benefit from use of hydroxychloroquine in hospitalised patients with COVID-19 — **RECOVERY Trial**. Recoverytrial.net.

PALACIOS R, P. 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.853, 2020.

POLACK, F.P. et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. **N Engl J Med**, v. 383, n. 27, p. 2603-2615, 2020.

REIMER, J. M. et al. Matrix-M™ adjuvant induces local recruitment, activation and maturation of central immune cells in absence of antigen. **PloS one**, v. 7, n. 7, p. e41451, 2012.

REIMER, Jenny M. et al. Matrix-M™ adjuvant induces local recruitment, activation and maturation of central immune cells in absence of antigen. **PloS one**, v. 7, n. 7, p. e41451, 2012.

REUSKEN, C. et al. Laboratory readiness and response for novel coronavirus (2019-nCoV) in expert laboratories in 30 EU/EEA countries, January 2020. **Eurosurveillance**, v. 25, n. 6, p. 2000082, 2020.

SAMPAIO, C. A. C et et. Arranjo socioprodutivo de base comunitária: Interconectando o turismo comunitário com redes de Comércio justo. **Turismo Visão e Ação**, v. 10, n. 2, p. 244-262, 2008.

SEMPOWSKI, Gregory D. *et al*, Pandemic Preparedness: Developing Vaccines and Therapeutic Antibodies For COVID-19, **Cell**, v. 181, n. 7, p. 1458–1463, 2020.

SINGER, P. **Introdução à economia solidária**. 3ª ed. São Paulo: Fundação Perseu Abramo, 2002.

TO, K. K. W et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 20, n. 5, p. 565–574, 2020.

VOYSEY, M. 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.

WHO | Vaccination greatly reduces disease, disability, death and inequity worldwide. **Who.int**, 2011.

ZHOU, F. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. **The lancet**, v. 395, n. 10229, p. 1054-1062, 2020.