

## Vacinas para COVID-19 - o estado da arte

Eduardo Jorge da Fonseca Lima <sup>1</sup>

 <https://orcid.org/0000-0002-2277-2840>

Amalia Mapurunga Almeida <sup>2</sup>

 <https://orcid.org/0000-0001-5212-7634>

Renato de Ávila Kfoury <sup>3</sup>

 <https://orcid.org/0000-0002-3903-8140>

<sup>1</sup> Coordenador da pós graduação *latu sensu*. Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira. Rua dos Coelhos, 300. Boa Vista. Recife, PE, Brasil. CEP: 50.070-902. E-mail: [eduardojorge@imip.org.br](mailto:eduardojorge@imip.org.br)

<sup>2</sup> Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira. Recife, PE, Brasil.

<sup>3</sup> Departamento de Imunizações. Sociedade Brasileira de Pediatria. Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

### Resumo

*As vacinas candidatas contra COVID-19 têm diversas composições, desde vacinas de vírus inativados a várias de nova geração. Atualmente, cerca de 175 equipes de pesquisa em todo o mundo estão estudando diversas possibilidades, visto que a necessidade de vacinar toda a população contra o vírus SARS-CoV-2 é urgente. Embora o desenvolvimento de uma vacina COVID-19 segura e eficaz não seja fácil, a fabricação, distribuição e administração também podem enfrentar desafios extraordinários. Nesta revisão, destacamos alguns dos conhecimentos atuais sobre as fases dos ensaios clínicos de diferentes vacinas candidatas COVID-19, seus potenciais pontos fortes e desvantagens, e discutimos os aspectos éticos e suas chances de sucesso em aplicações em grande escala.*

**Palavras-chave** Vacinas, COVID-19, Pandemia



Este é um artigo publicado em acesso aberto (*Open Access*) sob a licença *Creative Commons Attribution*, que permite uso, distribuição e reprodução em qualquer meio, sem restrições, desde que o trabalho original seja corretamente citado.

<http://dx.doi.org/10.1590/1806-93042021005100002>

## Introdução

A pandemia COVID-19 tem nas vacinas a esperança mais promissora e ansiosamente esperada.<sup>1</sup> Uma vacina eficaz será crucial para controlar a pandemia, que já acometeu cerca de trinta e um milhões de indivíduos em todo o mundo e matou um milhão de pessoas.<sup>2</sup> A garantia de imunidade nos permitirá menor preocupação com o distanciamento social e todas as suas grandes implicações socioeconômicas.<sup>3</sup>

A sequência genética do vírus divulgada precocemente em 11 de janeiro de 2020 desencadeou intensa atividade global de pesquisa para desenvolver uma vacina contra a doença.<sup>2</sup> A escala do impacto humanitário e econômico da pandemia de COVID-19 impulsionou a utilização de novas plataformas de tecnologia de vacina para acelerar as pesquisas, e a primeira candidata a uma vacina entrou em testes clínicos em humanos em meados de março de 2020, numa rapidez sem precedentes.<sup>4</sup>

Pela velocidade das pesquisas há possibilidade de que as vacinas possam estar disponíveis, de forma emergencial, até o início de 2021. Caso isto aconteça, será o programa de desenvolvimento de vacinas mais rápido já visto na história. Representará uma mudança fundamental na trajetória tradicional de liberação de vacinas, que levam cerca de mais de dez anos para sua implementação.<sup>5,6</sup> Além disso, novos paradigmas serão necessários, envolvendo adaptações nas fases de desenvolvimento, processos regulatórios e capacidade de fabricação em larga escala.<sup>4</sup>

O processo de produção vacinal segue as fases de um estudo clínico, com etapas pré-clínicas, realizadas em laboratórios, em geral, em modelos animais, objetivando avaliação de dose e toxicidade nesta população. Os ensaios clínicos, em humanos, são divididos em três etapas. Os estudos de fase 1 visam avaliar a segurança do produto, enquanto os de fase 2 avaliam segurança, dose e frequência de administração, bem como sua imunogenicidade. Os de fase 3 têm como desfecho principal a avaliação de eficácia do produto, através de ensaios clínicos controlados, randomizados, envolvendo milhares de voluntários. Após a publicação científica desses dados, a vacina candidata é submetida à avaliação pelas agências reguladoras, para posterior produção e distribuição. Por fim, os estudos de fase 4, ou de pós-licenciamento, estimam os efeitos e eventos adversos após a utilização da vacina em larga escala na população alvo.<sup>7</sup> Cada etapa deste processo dura em média vários meses a anos.

Reduzir todo o processo a um período de 12 a 18

meses é inédito. Mas será tudo isso possível sem que haja prejuízo da efetividade e segurança adequadas? Cerca de 175 equipes de pesquisa em todo o mundo estão estudando diversas plataformas de vacinas. Programas de desenvolvimento de vacinas são continuamente atualizados pela Organização Mundial da Saúde (OMS), com projetos oriundos de fontes públicas e privadas.

Várias tecnologias de produção estão sendo avaliadas, incluindo ácidos nucleicos (DNA e RNA), uso de vetores virais (replicantes e não replicantes), vacinas virais (atenuadas ou inativadas) e as vacinas proteicas (recombinantes ou de VLP - partículas semelhantes ao vírus - tecnologia utilizada na vacina HPV).<sup>8</sup> Algumas dessas plataformas nunca foram utilizadas em vacinas atualmente licenciadas, mas existem experiência em áreas como a oncologia e, assim, surgem novas oportunidades de produção de vacinas, com maior velocidade de fabricação.<sup>6</sup> Entretanto, este processo, como tudo o que é novo e não testado, requer cautela, para não oferecer falsas esperanças em um momento tão difícil para a humanidade.

A maioria das vacinas estudadas para a COVID-19 visa induzir anticorpos neutralizantes contra as subunidades virais, a maior parte delas tendo como alvo a região RBD (do inglês domínio de ligação do receptor) da proteína mais conservada do vírus, a *Spike* (S), impedindo assim, a captação do vírus pelo receptor ACE2 (enzima conversora da angiotensina 2) humano.<sup>9</sup> Não está claro como as variantes da proteína S utilizadas em diferentes candidatas à vacina se relacionam entre si ou com a epidemiologia genômica da doença.<sup>6</sup>

**Vacinas com vetores virais:** Adenovírus não replicantes têm sido os principais vetores virais utilizados nas plataformas de desenvolvimento para as vacinas COVID. Podem ser humanos (Ad5 e Ad26) ou de símios (Chimpanzés ChAd).<sup>10</sup>

A vacina ChAdOx1 nCoV-19, baseada em vetores virais, desenvolvida na Universidade de Oxford, na Inglaterra, em parceria com o laboratório AstraZeneca, induz robusta resposta imune, incluindo resposta celular, após a aplicação de duas doses. Utiliza, como vetor, um adenovírus de chimpanzé não replicante que expressa a proteína S do SARS-CoV-2. Os estudos de fase 1 e 2, envolvendo grupo controle com vacina conjugada meningocócica em adultos saudáveis, mostraram resposta específica de células T no 14º dia após aplicação, com anticorpos neutralizantes detectados entre 91 e 100% dos pacientes, apresentando perfil de segurança aceitável.<sup>11</sup> Atualmente, encontra-se em

estudos de fase 3 envolvendo profissionais de saúde e grupos de alta exposição do Reino Unido e mais quatro países, incluindo o Brasil. O surgimento de um evento adverso grave e inesperado em um voluntário que apresentou um quadro de mielite transversa fez com que o laboratório suspendesse provisoriamente o estudo de fase 3 em todos os centros para melhor análise do caso. Após avaliação do Comitê externo de monitoramento, foi afastada relação causal da vacina com o evento adverso e o estudo prossegue em todo o mundo.

O laboratório americano *Johnson & Johnson* também está testando uma vacina baseada em vetores virais. Os resultados dos testes de fase 1 e 2 foram animadores e os ensaios de fase 3 tiveram início em agosto em escala global, incluindo centro de pesquisa no Brasil.<sup>12</sup>

Outras vacinas baseadas em vetores virais já estão liberadas para uso restrito em determinados grupos populacionais na China e na Rússia. O laboratório chinês CanSino divulgou estudos de fase 1, demonstrando resultados promissores com uma vacina que utiliza o Ad5 como vetor, mas não houve publicação de estudos de fase 3 e atualmente a vacina encontra-se aprovada naquele país para uso exclusivo em militares chineses.<sup>13</sup>

Também com a tecnologia do uso do adenovírus, foi iniciada vacinação de profissionais de saúde e professores com vacina produzida pelo Instituto Gamaleya, em Moscou. Estudo de fases 1/2, publicado recentemente, testou 02 formulações de vacinas baseadas em 02 subtipos do adenovírus e todos os participantes produziram anticorpos contra a glicoproteína do SARS-CoV-2, com uma taxa de soroconversão de 100% após 42 dias da aplicação. Também foi avaliada a resposta celular no 28º dia, com detecção de proliferação de CD4 e CD8 em todos os estudados.<sup>14</sup> A vacina russa utiliza como vetor viral o Ad26 na primeira e o Ad5 na segunda dose. Há proposta de ampliar a vacinação para todos os cidadãos russos em outubro e o governo do estado do Paraná está negociando acesso à chamada vacina *Sputnik V*.

**Vacinas genéticas:** As vacinas de RNA mensageiro têm demonstrado, em geral, um excelente perfil de segurança e com boas respostas imunes celular e humoral. Tem a vantagem de serem produzidas em maior escala, por se tratar de produtos sintéticos, e a desvantagem de serem produtos que requerem conservação em congelamento. O RNA vacinal é envolto em uma camada lipídica, evitando assim, sua degradação. Até o momento, nenhuma vacina de DNA alcançou a fase

3 em ensaios clínicos.<sup>10</sup>

O laboratório americano Moderna, em parceria com o Instituto Nacional de Saúde Americano (NIH), iniciou o teste clínico de sua vacina baseada em RNA mensageiro (mRNA-1273) apenas dois meses após a identificação da sequência do vírus e publicou em julho seu estudo de fase 1/2 em voluntários humanos. A vacina, que codifica a proteína S estabilizada, resultou em produção de grande quantidade de anticorpos neutralizantes em todos os participantes estudados, detectados por dois métodos diferentes, e com valores semelhantes aos de amostras de soro de pacientes convalescentes, com eventos adversos autolimitados.<sup>15</sup> O estudo de fase 3 foi iniciado em junho e objetiva a prevenção da doença sintomática da COVID-19.<sup>16</sup>

Também baseada em mRNA, a vacina produzida pelo laboratório americano Pfizer, em parceria com a empresa de biotecnologia alemã BioNTech, demonstrou boa resposta na indução de imunidade humoral e celular em seus estudos de fase 1 e 2. Os resultados mostraram títulos de anticorpos neutralizadores em média 1,8 a 2,8 vezes maiores quando comparados com painel de soros humanos convalescentes de COVID-19.<sup>17</sup> O estudo de fase 3 teve início em agosto e envolve cerca de 30 mil participantes em países como Brasil, Argentina e Alemanha, além dos Estados Unidos.

**Vacinas virais:** tecnologias tradicionais de produção de vacinas como as de vírus vivos atenuados e inativados vêm sendo utilizadas em diversos ensaios clínicos. Preocupações com a biossegurança de vacinas atenuadas têm dificultado os estudos com essa plataforma, e algumas vacinas inativadas já estão em fase 3 de testes.<sup>10</sup>

A vacina do laboratório chinês Sinovac, utiliza a plataforma clássica de vírus inativado, com cultivo celular do vírus em células vero com posterior inativação. No Brasil, estabeleceu parceria com o governo do Estado de São Paulo, através do Instituto Butantan, e está sendo testada em profissionais de saúde de 12 centros brasileiros. Publicado no início de agosto, o estudo de fase 1 e 2 testou diferentes esquemas com doses e intervalos de aplicação variáveis, mostrando soroconversão em 100% dos avaliados no estudo de fase 1 e nos que receberam uma segunda dose com 21 dias nos estudos de fase 2.<sup>18</sup> Houve baixas taxas de efeitos adversos e a vacina foi aprovada para uso emergencial em profissionais de saúde na China.

Outras duas vacinas inativadas do laboratório Sinopharm também iniciaram seus estudos de fase 3.

**Vacinas proteicas:** a tecnologia clássica de se utilizar proteínas virais (estruturais e não estruturais) na elaboração de vacinas vem também sendo testada para a COVID. Vacinas sub-unitárias ou de partículas semelhantes ao vírus (VLP) já alcançaram fases clínicas.<sup>10</sup>

A vacina do laboratório Novavax utiliza uma versão recombinante da proteína S desenvolvida com a tecnologia de nanopartículas, associada a um adjuvante. Os ensaios de fase 1 e 2 demonstraram sua segurança e imunogenicidade, autorizando o início dos estudos de fase 3.

Em uma colaboração inédita, dois dos maiores produtores de vacinas do mundo, os laboratórios Sanofi Pasteur (França) e o GlaxoSmithKline (GSK-Reino Unido), unem forças para a produção de uma vacina de unidade proteica, adjuvantada, com início de estudos de fase 1 e 2 em setembro.

A exposição prévia a outros coronavírus podem desempenhar, através de algum grau de proteção cruzada, um papel protetor, podendo ser um dos fatores relacionados à desproporcionalidade com que as crianças, mais expostas aos resfriados comuns causados por outros coronavírus, são menos afetadas pelas formas graves da doença.<sup>19</sup>

Vacinas como BCG, pólio oral e tríplice viral podem também, através de modulação da resposta imune inata, ter algum papel na prevenção de formas graves da COVID-19, fenômeno descrito como efeitos não específicos das vacinas; existem alguns estudos procurando avaliar essa hipótese.<sup>20</sup>

Até o momento, a melhor abordagem para demonstrar a efetividade de uma vacina contra a COVID-19 é através de ensaios clínicos de eficácia mostrando proteção contra a doença. Comparar essa efetividade entre as diferentes vacinas não será tarefa fácil, pois deverá levar em consideração diferenças nas populações e nos desenhos dos estudos. Portanto, considerando que apenas 10 das vacinas em desenvolvimento iniciaram seus estudos de fase 3 e destas, muitas não têm data para término, não temos previsão da disponibilidade dos dados que nos permitam responder pelo menos em parte, “qual a vacina ideal?”<sup>21</sup>

Os vírus podem desafiar os fabricantes de vacinas, mudando rapidamente para que os anticorpos que atuam em uma cepa viral falhem em outra. O novocoronavírus parece não sofrer grandes alterações, portanto uma vacina que se mostre eficaz deverá provavelmente funcionar em qualquer país.<sup>22</sup> Isso não significa, porém, que este risco está descartado, devendo-se manter cautela em relação a este aspecto.

Os cientistas estão cada vez mais otimistas de que uma vacina pode ser produzida em tempo recorde, porém, fabricá-la e distribuí-la são outros enormes desafios. Outra condição, que não deve ser negligenciada, são as possíveis barreiras em se alcançar adequadas coberturas vacinais. O decréscimo no número de casos quando do licenciamento de uma vacina, a hesitação em receber um produto novo, além da falta de confiança em autoridades políticas e sanitárias de muitos países podem funcionar como importantes barreiras.<sup>23</sup>

A Organização Mundial da Saúde (OMS) fez uma proposta à União Europeia recomendando um pool voluntário de patentes, o que pressionaria as empresas a desistirem de seus monopólios das vacinas que desenvolveram.<sup>24</sup> Uma iniciativa da OMS em parceria com a Aliança Global de Vacinas GAVI – COVAX, tem unido países num fundo para disponibilização de vacinas de maneira equitativa para os países signatários do acordo.

A Oxfam, uma instituição de caridade internacional, publicou uma carta aberta a 140 líderes mundiais e especialistas pedindo uma “vacina do povo”, que seja “disponibilizada gratuitamente para todas as pessoas, em todos os países”. Helen Clark, ex-primeira-ministra da Nova Zelândia, que também assinou a carta, comentou que “as vacinas contra a COVID-19 precisam ser um bem público e não estamos seguros até que todos estejam seguros.”<sup>25</sup>

Pesquisadores experientes em vacinas preocupam com o fato de que, em meio ao desejo de pôr um fim à pandemia da COVID-19, os produtores de vacinas tenham se entusiasmado demais com as chances de seus produtos funcionarem.<sup>23</sup>

Outro aspecto fundamental é o perfil dos desenvolvedores de vacinas. Pouco mais da metade das vacinas candidatas está sendo desenvolvida por empresas privadas, enquanto cerca de 45% dos projetos são liderados por universidades, setor público e outras organizações sem fins lucrativos, sendo que destas, cerca de 50% ainda em fase pré-clínica. Além disso, embora vários desenvolvedores sejam multinacionais com grande experiência em vacinas, muitos dos principais grupos da vacina COVID-19 são pequenos e/ou inexperientes na fabricação de imunobiológicos em larga escala.<sup>6</sup>

Cerca de 33 países estão desenvolvendo pesquisas para produção de uma vacina contra o SARS-CoV-2.

Na Tabela 1 apresentam-se as vacinas candidatas para COVID-19 que estão em fase 3 com o detalhamento de suas plataformas, laboratórios e países desenvolvedores. Destes dez projetos, quatro são norte americanos, 4 chineses, um inglês e um russo.

A América do Norte e a Ásia (excluindo a China) são responsáveis por cerca de 30% das pesquisas, enquanto a China, por 10%. Os Estados Unidos são o país detentor do maior número de pesquisas na área, totalizando cerca de 20%, valor semelhante ao de todos os estudos da Europa. Atualmente, há pouco envolvimento e recursos alocados nas pesquisas de vacinas na África e na América Latina, as quais respondem coletivamente por cerca de 6% das pesquisas.

Garantir que as vacinas sejam seguras e eficazes exige muitos testes, planejamento e execução cuidadosos. Todos nós somos vulneráveis ao novo coronavírus, com exceção (provavelmente) dos que já contraíram a doença. Nas vacinas de fase 3 atualmente em estudo são necessárias duas doses para melhor imunogenicidade. Assim poderão ser necessárias mais de 15 bilhões de doses para que o mundo esteja protegido da COVID-19.<sup>26</sup>

**Tabela 1**

Vacinas candidatas para COVID-19 em fase 3 - Plataformas, laboratórios e países desenvolvedores. Recife, 2020.

Vetor viral	Genéticas-RNA	Proteicas	Virais inativadas
AstraZeneca / Oxford (Reino Unido) Adenovírus de Chipanzé (ChAd)	Pfizer / BioNTech (Alemanha) RNA mensageiro	Novavax (Estados Unidos) Sub-unidades	Sinovac (China)
CanSino Biological (China) Adenovírus humano tipo 5 (Ad5)	Moderna (Estados Unidos) RNA mensageiro		Sinopharm Wuhan (China)
Gamaleya (Rússia) Adenovírus humano tipos 5 e 26 (Ad26 e Ad5)			Sinopharm Beijin (China)
Jansen (Estados Unidos) Adenovírus humano tipo 26 (Ad26)			

Algumas lacunas do conhecimento, especialmente em relação à resposta imune ao vírus, ainda estão sendo preenchidas.<sup>21</sup> Não se conhece o correlato de proteção contra a doença, o exato papel que a imunidade celular desempenha na resposta imune, a duração dos anticorpos neutralizantes induzidos por uma vacina, a resposta imune nos diferentes grupos etários e a possibilidade do desenvolvimento do fenômeno de exacerbação dependente de anticorpos (do inglês ADE: *antibody dependent enhancement*) secundária à aplicação da vacina.<sup>26,27</sup>

Aspectos éticos relacionados à pesquisa clínica também devem ser considerados num cenário de pandemia. Seria possível encurtar o tempo de observação e seguimento em um estudo? Exposição voluntária ao vírus pós-administração de uma vacina candidata é eticamente aceitável? Flexibilizar critérios de licenciamento impõe algum risco?<sup>28</sup>

Uma das maiores agências reguladoras em saúde, a americana *Food and Drug Administration*

(FDA), declarou em junho que, para aprovação de uma vacina, deve haver comprovação de redução da ocorrência e gravidade da doença em pelo menos 50% dos pacientes.<sup>21</sup> Considerando o tempo médio para conclusão dos ensaios clínicos e a necessidade urgente da proteção vacinal, há vertentes que advogam que tal aprovação deveria se basear apenas nos níveis de anticorpos ou outro biomarcador e não em dados clínicos. No entanto, conhecimentos adicionais da imunologia e da resposta vacinal ao SARS-CoV-2, que sejam razoavelmente relacionados à proteção contra a doença, ainda são necessários para consolidar tal proposta.<sup>21,29</sup>

Há ainda movimentos populares e políticos que advogam que a população deveria ter acesso a substâncias não aprovadas. Tratando-se de esquema de vacinação em massa de uma população saudável contra uma doença que por vezes se manifesta de forma leve ou assintomática, ainda que apenas um pequeno número dos pacientes evoluísse com

reações graves, anafilaxia ou ADE, os resultados poderiam ser catastróficos.<sup>30</sup>

Portanto, não podemos subestimar a importância dos estudos de segurança, os quais envolvem milhares de pacientes a fim de detectar reações adversas severas, ainda mais quando envolvem tecnologias de produção nunca utilizadas.<sup>29</sup>

A comunicação adequada com a população, informando os reais benefícios de uma vacina, suas limitações e a importância da proteção individual e coletiva será um grande desafio a ser enfrentado, em função de questões geopolíticas envolvidas. A confiança nas vacinas precisa ser mantida a qualquer custo, sob pena de colocarmos em risco todas as conquistas obtidas no controle e eliminação e doenças em todo o mundo.

Será necessária uma forte coordenação e cooperação internacional entre pesquisadores, reguladores, formuladores de políticas, financiadores, órgãos de

saúde pública e governos, a fim de garantir que as vacinas promissoras possam ser fabricadas em quantidades suficientes e fornecidas equitativamente a todas as áreas afetadas, particularmente em países economicamente menos favorecidos.<sup>3</sup>

São muitos os desafios científicos, éticos e políticos a serem superados. Ainda não sabemos se haverá de fato uma vacina bem-sucedida contra o SARS-CoV-2, mas podemos ter certeza de que os esforços envolvendo a sua formulação e produção são sem precedentes.

### Contribuição dos autores

Fonseca Lima EJ e Kfourri RA participaram da revisão da literatura, elaboração do artigo e revisão final. Almeida AM participou da revisão da literatura e elaboração do artigo. Todos os autores aprovaram a versão final do artigo.

### Referências

- Gao Q, Bao L, Mao H, Wang L, Xu K, Yang M, et al. Rapid development of an inactivated vaccine for SARS-CoV-2 [Internet]. *Microbiology*; 2020 Apr [cited 2020 Oct 14]. Available from: <http://biorxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.04.17.046375>
- Frederiksen LSF, Zhang Y, Foged C, Thakur A. The Long Road Toward COVID-19 Herd Immunity: Vaccine Platform Technologies and Mass Immunization Strategies. *Front Immunol*. 2020; 11: 1817.
- Yamey G, Schäferhoff M, Hatchett R, Pate M, Zhao F, McDade KK. Ensuring global access to COVID-19 vaccines. *Lancet*. 2020; 395 (10234): 1405-6.
- Lurie N, Saville M, Hatchett R, Halton J. Developing Covid-19 Vaccines at Pandemic Speed. *N Engl J Med*. 2020; 382 (21): 1969-73.
- Sharpe HR, Gilbride C, Allen E, Belij-Rammerstorfer S, Bissett C, Ewer K, et al. The early landscape of coronavirus disease 2019 vaccine development in the UK and rest of the world. *Immunology*. 2020; 160 (3): 223-32.
- Thanh Le T, Andreadakis Z, Kumar A, Gómez Román R, Tollefsen S, Saville M, et al. The COVID-19 vaccine development landscape. *Nat Rev Drug Discov*. 2020; 19 (5): 305-6.
- Stevanin, Luiz Felipe. Como nasce uma vacina. *Radis - Fiocruz* 2020; (216): 18-9.
- Mukherjee R. Global efforts on vaccines for COVID-19: Since, sooner or later, we all will catch the coronavirus. *J Biosci*. 2020; 45 (1): 68.
- Caddy S. Developing a vaccine for covid-19. *BMJ*. 2020; m1790.
- Krammer F. SARS-CoV-2 vaccines in development. *Nature*. 2020; 586: 516-27. Available from: <http://www.nature.com/articles/s41586-020-2798-3>
- Folegatti PM, Ewer KJ, Aley PK, 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. *Lancet*. 2020; 396 (10249): 467-78.
- Mercado NB, Zahn R, Wegmann F, Loos C, Chandrashekar A, Yu J, et al. Single-shot Ad26 vaccine protects against SARS-CoV-2 in rhesus macaques. *Nature*. 2020; 586: 583-8. Available from: <http://www.nature.com/articles/s41586-020-2607-z>
- Zhu F-C, Li Y-H, Guan X-H, Hou L-H, Wang W-J, Li J-X, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5 vectored COVID-19 vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomised, first-in-human trial. *Lancet*. 2020; 395 (10240): 1845-54.
- Logunov DY, Dolzhikova IV, Zubkova OV, Tukhvatullin AI, Shcheblyakov DV, Dzharullaeva AS, et al. Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia. *Lancet*. 2020; 396 (10255): 887-97.
- Jackson LA, Anderson EJ, Roupheal NG, Roberts PC, Makhene M, Coler RN, et al. An mRNA Vaccine against SARS-CoV-2 — Preliminary Report. *N Engl J Med*. 2020; NEJMoa2022483. Available from: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2022483>
- Moderna. Moderna Advances Late-Stage Development of its Vaccine (mRNA-1273) Against COVID-19 [Internet]. 2020 [cited 2020 Sep 7]. Available from: <https://investors.modernatx.com/node/9251/pdf>
- Mulligan MJ, Lyke KE, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Phase 1/2 Study to Describe the Safety and Immunogenicity of a COVID-19 RNA Vaccine Candidate (BNT162b1) in Adults 18 to 55 Years of Age: Interim Report [Internet]. *Infectious Diseases (except*

- HIV/AIDS); 2020 Jul [cited 2020 Oct 14]. Available from: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.06.30.20142570>
18. Xia S, Duan K, Zhang Y, Zhao D, Zhang H, Xie Z, et al. Effect of an Inactivated Vaccine Against SARS-CoV-2 on Safety and Immunogenicity Outcomes: Interim Analysis of 2 Randomized Clinical Trials. *JAMA*. 2020; 324 (10): 951-60.
  19. Grifoni A, Weiskopf D, Ramirez SI, Mateus J, Dan JM, Moderbacher CR, et al. Targets of T Cell Responses to SARS-CoV-2 Coronavirus in Humans with COVID-19 Disease and Unexposed Individuals. *Cell*. 2020; 181 (7): 1489-1501.e15.
  20. Escobar LE, Molina-Cruz A, Barillas-Mury C. BCG vaccine protection from severe coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Proc Natl Acad Sci USA*. 2020; 117 (30): 17720-6.
  21. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Biologics Evaluation and Research. Development and Licensure of Vaccines to Prevent COVID-19 [Internet]. 2020 [cited 2020 Sep 5]. Available from: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/development-and-licensure-vaccines-prevent-covid-19>
  22. Dearlove B, Lewitus E, Bai H, Li Y, Reeves DB, Joyce MG, et al. A SARS-CoV-2 vaccine candidate would likely match all currently circulating strains [Internet]. *Evolutionary Biology*; 2020 Apr [cited 2020 Oct 14]. Available from: <http://biorxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.04.27.064774>
  23. Haq EU, Yu J, Guo J. Frontiers in the COVID-19 vaccines development. *Exp Hematol Oncol*. 2020;9 (1): 24.
  24. Natalie Stoianoff. Whoever invents a coronavirus vaccine will control the patent – and, importantly, who gets to use it 2020 [Internet]. *theconversation.com*. 2020. Available from: <https://theconversation.com/whoever-invents-a-coronavirus-vaccine-will-control-the-patent-and-importantly-who-gets-to-use-it-138121>
  25. Uniting behind a people’s vaccine against COVID-19 [Internet]. *unaids.org*. 2020. Available from: [https://www.unaids.org/en/resources/presscentre/featurestories/2020/may/20200514\\_covid19-vaccine-open-letter](https://www.unaids.org/en/resources/presscentre/featurestories/2020/may/20200514_covid19-vaccine-open-letter)
  26. Amanat F, Krammer F. SARS-CoV-2 Vaccines: Status Report. *Immunity*. 2020 14; 52 (4): 583-9.
  27. Alwis R, Chen S, Gan ES, Ooi EE. Impact of immune enhancement on Covid-19 polyclonal hyperimmunoglobulin therapy and vaccine development. *EBioMedicine*. 2020; 55: 102768.
  28. Jamrozik E, Selgelid MJ. COVID-19 humanchallenges: ethicalissues. *Lancet Infect Dis*. 2020; 20 (8): e198-203.
  29. Avorn J, Kesselheim A. Regulatory Decision-making on COVID-19 Vaccines During a Public Health Emergency. *JAMA*. 2020; 324 (13): 1284-5.
  30. Tetro JA. Is COVID-19 receiving ADE from other coronaviruses? *Microbes Infect*. 2020; 22 (2): 72–3.

---

Recebido em 13 de Outubro de 2020

Aprovado em 1 de Novembro de 2020