Recital

Revista de Educação,
Ciência e Tecnologia de Almenara/MG.

VACINAS CONTRA A COVID-19: ESTADO DA ARTE

COVID-19 vaccines: state of the art

Xênia Macedo SOUTO
Instituto Federal do Norte de Minas Gerais IFNMG – Campus Almenara
xenia.ifnmg@gmail.com

Resumo

O SARS-CoV-2, agente etiológico da COVID-19, já infectou mais de 71 milhões de pessoas e resultou em, aproximadamente, 1,6 milhões de mortes (dados de 11 de dezembro de 2020). A publicação da sequência genética do SARS-CoV-2, em 11 de janeiro de 2020, desencadeou intensa corrida global para desenvolver uma vacina contra este vírus. Neste contexto, essa revisão tem como objetivo apresentar o panorama atual da busca mundial por vacinas contra a COVID-19. Tentativas passadas de produzir vacinas para as doenças dos coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda grave (SARS) e da Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS) geraram um conhecimento substancial sobre esse grupo viral, o que favoreceu o desenvolvimento de plataformas de produção de vacinas contra COVID-19. No entanto, os desafios para a obtenção de um produto desse tipo, em um curto espaço de tempo, são grandes. Apesar disso, segundo a Organização Mundial da Saúde, 214 vacinas contra a COVID-19 estão sendo desenvolvidas e o potencial de vacinas inespecíficas avaliado. Embora a doença já tenha sido controlada em vários países, a pandemia está longe de terminar. Esse cenário torna ainda imperativa a busca por intervenções profiláticas desse tipo para reduzir a morbimortalidade caso o vírus se estabeleça na população.

Palavras-chave: COVID-19. SARS-CoV-2. Vacinas.

Abstract

SARS-CoV-2, the etiological agent of COVID-19, has already infected more than 71 million people and resulted in approximately 1.6 million deaths (December 11, 2020). The publication of the SARS-CoV-2 gene sequence, on January 11, 2020, sparked an intense global race to develop a vaccine against this virus. In this context, this review aims to present the current

panorama of the worldwide search for vaccines against COVID-19. Past attempts to produce vaccines for Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) and Middle East Respiratory Syndrome (MERS) coronavirus diseases have generated substantial knowledge about this viral group, which has favored the development of platforms for the production of vaccines against COVID-19. However, the challenges for obtaining a product like this, in a short time, are great. Despite this, according to the World Health Organization, 214 vaccines against COVID-19 are being developed and the potential for non-specific vaccines has been assessed. Although the disease has already been controlled in several countries, the pandemic is far from ending. This scenario makes the search for prophylactic interventions like this still imperative in order to reduce morbidity and mortality if the virus is established in the population.

Keywords: COVID-19. SARS-CoV-2. Vaccines.

INTRODUÇÃO

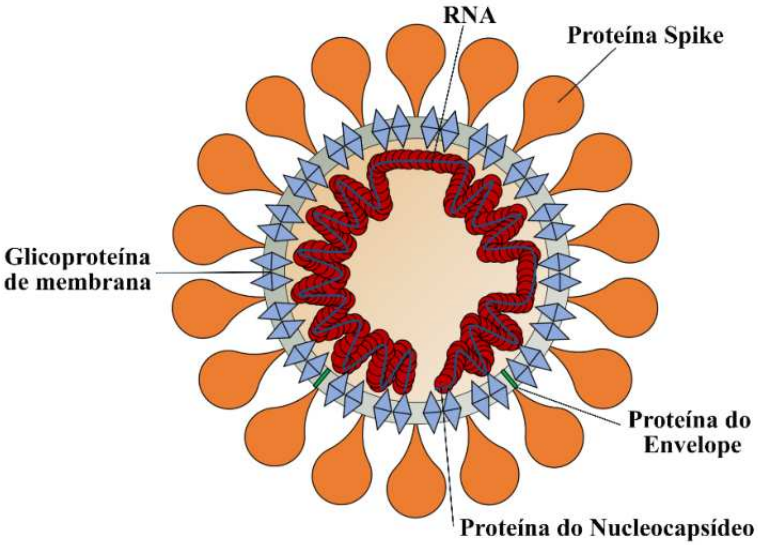
A Organização Mundial de Saúde (OMS) foi notificada, em 31 de dezembro de 2019, de vários casos de pneumonia com causa desconhecida em Wuhan, capital e maior cidade da província de Hubei (China) com 11 milhões de habitantes (OMS, 2020h). De maneira geral, esses casos estavam principalmente relacionados ao Mercado Atacadista de Frutos do Mar de Huanan (MAFMH) (OMS, 2020g; i). Dez meses depois, a Doença pelo Coronavírus 2019 (COVID-19), cujo agente etiológico é o coronavírus 2 relacionado à síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2), já atingiu 191 países ou territórios na Ásia, Europa, América, África e Oceania (GORBALENYA et al., 2020; JHU, 2020; OMS, 2020c). Até a publicação deste artigo, mais de 71 milhões de casos confirmados da doença foram registrados em todo o mundo dos quais aproximadamente 49,5 milhões se recuperaram e 1,6 milhões vieram a óbito (WORLDOMETER, 2020a). A América latina e Caribe considerados, até pouco tempo, como epicentro da COVID-19 no mundo, parece agora dar lugar a Índia. Até11 de dezembro de 2020, o país já ocupava a segunda posição com relação ao número total de casos (9,8 milhões), atrás apenas dos Estados Unidos (16,3 milhões), e a terceira quanto ao número de mortos (142,6 mil) pela doença, atrás apenas do Brasil (180,4 mil) e dos Estados Unidos (302,2 mil) (REEVES; KAHN, 2020; WORLDOMETER, 2020a).

De acordo com o Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC), o SARS-CoV-2, também conhecido como “novo coronavírus”, se espalha facilmente e de maneira sustentada entre as pessoas (CDC, 2020a). O SARS-CoV-2 é um betacoronavírus envelopado, de RNA fita simples positiva (Figura 1) que apresenta grande similaridade genética com os coronavírus de morcegos. Tal semelhança sugere que o agente etiológico da COVID-19 tenha como precursor um vírus transmitido por esses mamíferos (BENVENUTO et al., 2020; ZHOU et al., 2020).

A transmissão da COVID-19 se dá, principalmente, pelo contato pessoa-pessoa através de gotículas respiratórias e aerossóis exalados por indivíduos infectados durante a fala, respiração, espirro e tosse (CDC, 2020a; PRATHER; WANG; SCHOOLEY, 2020). Além disso, ainda que menos comum, o vírus também pode ser transmitido através do contato com superfícies contaminadas (CDC, 2020a). Os sintomas mais comuns incluem perda de olfato, falta de ar, febre, fadiga e tosse (CDC, 2020b). Apesar da maior parte dos casos apresentarem sintomas leves, uma parcela progride para a síndrome do desconforto respiratório agudo, possivelmente causada por quadros de falência múltipla de órgãos, tempestade de citocinas, coágulos sanguíneos e choque séptico (BIKDELI et al., 2020; CASCELLA et al., 2020). Apesar dos

avanços em pesquisas nesse sentido, até o momento, não há tratamento antiviral específico ou vacina disponível contra a COVID-19 que apresenta taxa global de mortalidade por caso estimada em 2,24% (WORLDOMETER, 2020a).

Figura 1- Estrutura esquemática do SARS-CoV-2



Fonte: Elaborado pela autora (2020)

Embora algumas medidas de prevenção e de controle da COVID-19 (ex.: quarentenas, uso de máscaras, medidas de higiene e distanciamento social) venham ajudando vários países a reduzir o número de infectados e mortos pela doença, dificilmente uma vitória permanente poderá ser anunciada sem o desenvolvimento de uma vacina efetiva contra o SARS-CoV-2. Nesse contexto, essa revisão apresentará o panorama atual da busca global por vacinas contra a COVID-19 com ênfase no conhecimento adquirido com outros coronavírus, nos principais projetos em desenvolvimento e no potencial de vacinas inespecíficas no combate à doença.

1 UM POUCO SOBRE VACINAS

Vacinas são preparações biológicas que fornecem imunidade adquirida ativa para uma doença específica. O seu processo de desenvolvimento é demorado, caro e associado a riscos elevados. É constituído, basicamente, de três etapas: 1) pesquisa básica para identificação de novas propostas de vacinas; 2) testes pré-clínicos (*in vitro* e/ou *in vivo* com animais) para demonstrar a segurança e o potencial imunogênico (de provocar resposta imunológica) da vacina; e 3) ensaios clínicos (primeira etapa realizada com humanos e a mais longa e cara do processo) classificados em estudos de Fase I (realizado com um pequeno grupo de voluntários sadios - visa principalmente demonstrar a segurança da vacina), Fase II (realizado com centenas de voluntários escolhidos de forma aleatória - visa estabelecer a imunogenicidade da vacina), Fase III (realizado com milhares de voluntários escolhidos de forma aleatória - visa demonstrar a eficácia da vacina em condições naturais de presença da doença), e Fase IV (obtenção do

RECITAL - Revista de Educação, Ciência e Tecnologia de Almenara, v. 2, n. 2, mai/ago 2020.
ISSN: 2674-9270. Disponível em: http://recital.almenara.ifnmg.edu.br/index.php/recital

registro sanitário e disponibilização da vacina à população) (INSTITUTO BUTANTAN, 2020). Em situações de emergência, como uma pandemia, algumas fases do estudo clínico podem ser combinadas para permitir a aprovação de um produto com maior rapidez. Além disso, uma autorização para uso emergencial de uma vacina pode ser concedida ao seu fabricante antes da obtenção de sua aprovação formal.

Vacinas antivirais podem ser classificadas em duas categorias amplas: vacinas baseadas em genes e vacinas baseadas em proteínas (GRAHAM, 2020). As vacinas baseadas em genes fornecem sequências destes que codificam antígenos (parte do microrganismo que desencadeia uma resposta imune) proteicos os quais serão produzidos pelas células hospedeiras. Alguns exemplos são as vacinas de vetores recombinantes, vacinas de vírus vivo atenuado e vacinas de ácidos nucléicos (DNA e RNA). Por sua vez, as vacinas baseadas em proteínas já contêm o antígeno (ou antígenos) de interesse e incluem aquelas de subdomínios ou de proteínas virais individuais, de vírus inativado e de proteínas virais montadas em partículas, todas essas desenvolvidas *in vitro* (GRAHAM, 2020). Uma vez que a vacina é entregue ao organismo, o sistema imunológico, interagindo com os antígenos, produzirá anticorpos específicos e células de memória (células B e T que reconhecem o vírus e "patrulham" o corpo por meses ou anos provendo imunidade). Em caso de contato posterior com o vírus, esses anticorpos serão produzidos de maneira mais rápida e eficaz sendo capazes de reconhecê-lo e impedir a sua entrada nas células, prevenindo infecções.

2 VACINAS CONTRA SARS-CoV E MERS-CoV

Atualmente, são conhecidos sete coronavírus capazes de causar doenças em humanos: hCoV-NL63, hCoV-229E, HCoV-OC43, HKU1, SARS-CoV, MERS-CoV e SARS-CoV-2 (LU; WANG; GAO, 2015; WEVERS; VAN DER HOEK, 2009). Destes, apenas os SARS-CoV, MERS-CoV e SARS-CoV-2 têm potencial de causar morte. SARS-CoV e MERS-CoV são os agentes etiológicos da Síndrome Respiratória Aguda grave (SARS) e da Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS), respectivamente (OMS, 2020f; j). Relatada pela primeira vez na China, entre 2002 e 2003, SARS atingiu mais de 8.000 pessoas em todo o mundo resultando em quase 800 mortes (OMS, 2020j). Por sua vez, em 2012, MERS, que emergiu na Arábia Saudita, se espalhou, rapidamente, por 27 países com uma taxa de mortalidade de quase 35% (OMS, 2020j). Assim como para a COVID-19, até o momento, não existem vacinas disponíveis para SARS e MERS. Em ambos os casos, um dos motivos é que mostrou-se inviável continuar investindo em vacinas para doenças que produziram casos relativamente baixos e centralizados geograficamente se comparados a outras doenças infecciosas mais persistentes e disseminadas como a influenza (PADRON-REGALADO, 2020). No entanto, o conhecimento gerado, nos últimos anos, a partir dos esforços para o seu desenvolvimento, tem sido valioso para a produção de vacinas contra o SARS-CoV-2.

Com a epidemia de SARS, no início dos anos 2000, laboratórios, em todo o mundo, iniciaram estudos para o desenvolvimento de vacinas contra a doença. Entre as que foram estudadas, pode-se destacar aquelas baseadas em vetores virais recombinantes (SHIM et al., 2012), vírus inativado (LIN et al., 2007) ou atenuado (REGLA-NAVA et al., 2015), proteínas solúveis (ZHOU et al., 2006), DNA (MARTIN et al., 2008) e partículas semelhantes a vírus (LOKUGAMAGE et al., 2008). Somente vacinas que baseiam-se no vírus inativado e em proteína e DNA virais alcançaram estágio clínico (fase I) sendo observada, de maneira geral, a

RECITAL - Revista de Educação, Ciência e Tecnologia de Almenara, v. 2, n. 2, mai/ago 2020.
ISSN: 2674-9270. Disponível em: http://recital.almenara.ifnmg.edu.br/index.php/recital

indução da produção de anticorpos neutralizantes (PADRON-REGALADO, 2020). A maioria das vacinas contra o SARS-CoV que se baseiam em proteína têm como alvo a proteína spike (S) do vírus (Figura 1) utilizada para a sua ligação e entrada nas células hospedeiras (DU et al., 2009). Uma vacina capaz de induzir uma resposta imune forte contra essa proteína estrutural pode também conter, de maneira significativa, a entrada do vírus nas células hospedeiras durante o processo de infecção (PADRON-REGALADO, 2020).

Desde que a doença surgiu em 2012, várias vacinas para MERS também vêm sendo desenvolvidas dentre as quais destacam-se aquelas baseadas em: a) vírus vivo atenuado (ALMAZÁN et al., 2013) e inativado (WIRBLICH et al., 2017); b) vetores recombinantes virais (VOLZ et al., 2015); c) nanopartículas (COLEMAN et al., 2017); d) DNA (MODJARRAD et al., 2019); e e) proteínas solúveis (LAN et al., 2015). Para todas essas estratégias, também foi observada indução da produção de anticorpos neutralizantes. Além disso, como para SARS, grande parte das vacinas baseadas em proteínas desenvolvidas para MERS têm como alvo a proteína S. Até o momento, somente uma vacina baseada em DNA alcançou estágio clínico (fase I), tendo sido as demais testadas, predominantemente, em modelos animais (MODJARRAD et al., 2019; PADRON-REGALADO, 2020).

3 VACINAS CONTRA O SARS-CoV-2

3.1. PRINCIPAIS PROJETOS EM ANDAMENTO

Os esforços para o desenvolvimento de vacinas em resposta à pandemia da COVID-19, desde a publicação da sequência genética do SARS-CoV-2, em 11 de janeiro de 2020, é sem precedentes em termos de velocidade e escala. O desenvolvimento de uma vacina pode levar, geralmente, mais de 10 anos, mas as novas plataformas de produção aliadas aos avanços tecnológicos na área têm fornecido ferramentas para que esse processo ocorra de maneira mais rápida e precisa (GRAHAM, 2020). Até 11 de dezembro de 2020, a OMS tinha registrado 214 vacinas em desenvolvimento contra a COVID-19, das quais 162 se encontravam em etapa pré-clínica e 52 em etapa clínica (Tabela 1)(OMS, 2020d). De acordo com esse levantamento, no momento, estão sendo desenvolvidas vacinas em oito plataformas tecnológicas: de RNA, DNA, vetor viral não replicante, vetor viral replicante, vírus inativado, vírus vivo atenuado, partículas semelhantes a vírus (VLP) e de subunidade proteica (CALLAWAY, 2020; OMS, 2020d) (Tabelas 1 e 2). Todas essas plataformas têm pontos positivos e negativos (Tabela 2) e não é possível prever qual estratégia será mais bem-sucedida (AMANAT; KRAMMER, 2020). Como para SARS e MERS, a proteína S de SARS-CoV-2 tornou-se também um dos principais alvos no desenvolvimento de vacinas contra a COVID-19 (AMANAT; KRAMMER, 2020).

Entre as vacinas em etapa clínica (até 11 de dezembro de 2020), vinte e três estão na Fase I, doze entre as Fases I/II, e quatro na Fase II (Tabela 1) (OMS, 2020d). Por sua vez, treze vacinas experimentais (quatro de vírus inativado, quatro de vetor viral não replicante, duas de RNA, duas de subunidade proteica e uma de VLP), até o momento, se encontram na Fase III da etapa de ensaios clínicos, última antes da sua disponibilização à população (Tabelas 1 e 2). Entre as vacinas em Fase III que utilizam vetor viral não replicante, a Ad5-nCoV recebeu, ainda na Fase II, aprovação para uso limitado em militares chineses, pelo período de um ano (LIU; WOO, 2020). A vacina desenvolvida pela empresa CanSino Biological Inc., em parceria com o Beijing

RECITAL - Revista de Educação, Ciência e Tecnologia de Almenara, v. 2, n. 2, mai/ago 2020.
ISSN: 2674-9270. Disponível em: http://recital.almenara.ifnmg.edu.br/index.php/recital

Institute of Biotechnology, usa um adenovírus (adenovírus tipo 5) como vetor geneticamente modificado para codificar como antígeno a proteína S de SARS-CoV-2. Dados de ensaios da Fase II, na época ainda não publicados, demonstraram que a vacina era capaz de produzir uma forte resposta imune o que levou à sua aprovação restrita (LIU; WOO, 2020). Recentemente, CanSino recebeu aprovação regulatória para iniciar os testes da Fase III na Rússia (SAPLAKOGLU, 2020). Além destes, a empresa também pretende fazer testes no Paquistão com 40.000 pessoas (SAPLAKOGLU, 2020). Por sua vez, a vacina experimental do Gamaleya Research Institute, conhecida como Sputnik V, é fruto da modificação genética de dois adenovírus diferentes (que não podem se multiplicar) os quais carregam a proteína S do SARS-CoV-2 (CORUM; WEE; ZIMMER, 2020). Em 11 de agosto de 2020, o presidente da Rússia Vladimir Putin anunciou que a vacina havia sido aprovada pelo órgão regulador da saúde no país antes mesmo do início dos testes da Fase III (KRAMER, 2020). A medida foi condenada pela comunidade científica mundial pelo risco que representava à saúde o que fez com que a Rússia voltasse atrás em seu anúncio dizendo que a aprovação era um "certificado de registro condicional", dependente dos resultados positivos da última fase de testes (REEVELL; SALZMAN, 2020; ZIMMER, 2020b). Inicialmente planejados para apenas 2.000 voluntários, os testes da Fase III da Sputnik V foram expandidos para 40.000 (REEVELL; SALZMAN, 2020). Em 4 de setembro, pesquisadores do Gamaleya publicaram os resultados das Fases I/II que mostraram, a partir de um pequeno estudo, que a vacina induzia a produção de anticorpos contra o SARS-CoV-2 com efeitos colaterais leves (LOGUNOV et al., 2020). O Fundo Russo de Investimento Direto anunciou, em 11 de novembro, dados preliminares da Fase III indicando uma eficácia de 92% da vacina a partir da análise de 20 casos de Covid-19 participantes do ensaio. No fim do mesmo mês, a Rússia começou a administrar a Sputnik V na população antes mesmo da conclusão dos testes da vacina. A vacina em desenvolvimento pela Janssen Pharmaceutical Companies também utiliza a plataforma de vetor viral não replicante baseada em adenovírus. A empresa começou os testes da Fase I/II em julho e, em setembro, os da Fase III que envolverá até 60.000 participantes. Em meados de novembro, a Johnson & Johnson anunciou estar lançando um segundo ensaio de Fase III para observar os efeitos de duas doses de sua vacina, em vez de apenas uma (ZIMMER; CORUM; WEE, 2020). Em 2021, a empresa pretende produzir pelo menos um bilhão de doses da vacina (CORUM; WEE; ZIMMER, 2020). Por sua vez, a vacina que está sendo desenvolvida pela Universidade de Oxford, em parceria com o grupo farmacêutico AstraZaneca, entrou na última fase de ensaios clínicos, em maio de 2020, e está sendo testada, atualmente, em profissionais da saúde no Reino Unido, África do Sul, Estados Unidos (EUA) e Brasil (CORUM et al., 2020; RODRIGUES et al., 2020; UNIVERSIDADE DE OXFORD, 2020). Ao todo, pretende-se testar 50 mil pessoas em todo o planeta (RODRIGUES et al., 2020). Nomeada de ChAdOx1 nCoV-19, a vacina experimental é produzida a partir de um adenovírus de chimpanzé também projetado para expressar como antígeno a proteína S de SARS-CoV-2 (UNIVERSIDADE DE OXFORD, 2020). Resultados publicados, em julho, do ensaio da Fase I/II mostraram que a vacina experimental não causou efeitos colaterais (FOLEGATTI et al., 2020). Além disso, a vacina mostrou aumentar a quantidade de anticorpos produzidos contra o coronavírus (FOLEGATTI et al., 2020). No início de setembro, a AstraZeneca chegou a interromper os testes globais da vacina para investigar uma forma de inflamação, chamada mielite transversa, desenvolvida em um voluntário no Reino Unido, mas os retomou pouco tempo depois (WU; THOMAS, 2020). Dados preliminares da Fase III, publicados no início de dezembro, mostraram que a vacina apresenta eficácia, a depender da dose utilizada, de até 90% contra a doença, em pessoas com idade entre 18 e 55 anos (VOYSEY et al., 2020). Embora o pedido do seu uso emergencial já esteja sendo sondado

RECITAL - Revista de Educação, Ciência e Tecnologia de Almenara, v. 2, n. 2, mai/ago 2020.
ISSN: 2674-9270. Disponível em: http://recital.almenara.ifnmg.edu.br/index.php/recital

por alguns países como o Brasil, a incerteza com relação à dose exata a ser utilizada e ao efeito da vacina nos indivíduos com idade maior que 55 anos pode dificultar esse processo. Fruto de um acordo de tecnologia entre o Instituto Butantan com a empresa farmacêutica chinesa Sinovac Biotech, a vacina experimental CoronaVac, feita a partir de cepas inativadas de SARS-CoV-2, entrou na Fase III, em julho de 2020, com testes sendo realizados, inicialmente, no Brasil e, posteriormente, na China, Indonésia e Turquia (HELD; MAK, 2020; INSTITUTO BUTANTAN, 2020a; MASON; LIU, 2020). Neste mesmo período, o governo chinês deu à vacina uma aprovação de emergência para uso limitado no país em profissionais da linha de frente (CORUM; WEE; ZIMMER, 2020). A CoronaVac, que usa uma plataforma já conhecida no desenvolvimento de vacinas contra SARS, já foi testada em 10.000 dos 13.000 voluntários (profissionais da saúde de diversas partes do Brasil) envolvidos no ensaio da Fase III (MASON; LIU, 2020). Estudo recente feito na China com mais de 50 mil voluntários mostrou que cerca de 94,7% destes não apresentaram nenhum sintoma adverso em relação à CoronaVac (CRUZ, 2020). Além disso, segundo a empresa chinesa, mais de 90% dos 600 voluntários participantes da Fase II dos testes clínicos da CoronaVac geraram anticorpos neutralizantes contra SARS-CoV-2, 14 dias após a vacinação (SINOVAC, 2020). No Brasil, a previsão é de que a documentação da Coronavac seja entregue à Anvisa, pelo Governo de São Paulo, no dia 15 de dezembro e que a vacinação ocorra a partir de 25 de janeiro de 2021 (TEIXEIRA; BRITO, 2020). Duas outras vacinas de vírus inativado estão sendo desenvolvidas pela empresa Sinopharm e já foram aprovadas para uso limitado, na China, em profissionais da saúde, funcionários do governo e outros grupos selecionados: uma em parceria com o Wuhan Institute of Biological Products e a outra com o Beijing Institute of Biological Products. Em julho, o Wuhan Institute of Biological Products lançou os testes de Fase III nos Emirados Árabes Unidos, e, no mês seguinte, no Peru e Marrocos (CORUM; WEE; ZIMMER, 2020). O ensaio da Fase I/II mostrou que a vacina é capaz de induzir a produção de anticorpos nos voluntários, alguns dos quais experimentaram febre e outros efeitos colaterais (XIA et al., 2020). No mesmo período, o Beijing Institute of Biological Products lançou os testes de Fase III nos Emirados Árabes Unidos e na Argentina, no entanto, até a publicação deste artigo, não haviam sido compartilhados dados acerca da segurança e eficácia da vacina em desenvolvimento (CORUM; WEE; ZIMMER, 2020). No final de novembro, a Sinopharm anunciou ter entrado com um pedido para comercializar ambas as vacinas na China embora ainda não tenham concluído os testes da Fase III (CORUM; WEE; ZIMMER, 2020). Por sua vez, a vacina experimental Covaxin da empresa indiana Bharat Biotech em colaboração com o Indian Council of Medical Research e o National Institute of Virology, que também é de vírus inativado, entrou na Fase III dos ensaios clínicos em outubro (ZIMMER; CORUM; WEE, 2020). Embora os resultados dos testes da Fase I/II não tenham sido publicados ainda, a Bharat Biotech anunciou que 85 a 90% dos 1.000 voluntários envolvidos produziram anticorpos contra o SARS-Cov-2 e não experimentaram efeitos colaterais graves (PANDEY, 2020). Outra promessa é a da empresa de biotecnologia Moderna, primeira americana a entrar na etapa de testes clínicos (CORUM et al., 2020). Nomeada de Covid-19 mRNA-1237, a vacina experimental usa RNA mensageiro (mRNA) para produzir proteínas virais (possivelmente a proteína S) e assim estimular a resposta imune do organismo. Os primeiros resultados publicados da Fase I dos testes clínicos mostraram que a Covid-19 mRNA-1237 induziu a produção de anticorpos neutralizantes do SARS-CoV-2 em níveis semelhantes aos observados em pessoas que se recuperaram naturalmente da Covid-19, com efeitos colaterais leves (JACKSON et al., 2020). Os testes clínicos da Fase III começaram no final do mês de julho e envolvem 30.000 voluntários nos

RECITAL - Revista de Educação, Ciência e Tecnologia de Almenara, v. 2, n. 2, mai/ago 2020.
ISSN: 2674-9270. Disponível em: http://recital.almenara.ifnmg.edu.br/index.php/recital

EUA (NIH, 2020d). Em novembro, a Moderna anunciou dados preliminares do ensaio mostrando que a vacina teve uma taxa de eficácia de aproximadamente 94,1%, muito mais do que o esperado quando os testes começaram (ZIMMER, 2020a). Ainda que não se saiba por quanto tempo tal eficácia durará, os dados sugerem que, após três meses, os participantes do ensaio ainda apresentem uma forte defesa imunológica contra o coronavírus (WIDGE et al., 2020). Diante disso, a Moderna solicitou à Food and Drug Administration (FDA) uma autorização para uso emergêncial da vacina (GRADY, 2020). A plataforma de RNA também está sendo utilizada no desenvolvimento da vacina da empresa Pfizer (EUA) em parceria com a alemã BioNTech. Em maio, os desenvolvedores lançaram um ensaio de Fase I/II com duas versões da vacina que mostraram produzir anticorpos contra SARS-CoV-2 (WALSH et al., 2020). Por causar menos efeitos colaterais, a versão chamada de BNT162b2 foi escolhida para seguir para os testes de Fase III (WALSH et al., 2020). No final de julho, as empresas lançaram um estudo de Fase III com, no mínimo, 30 mil voluntários nos Estados Unidos e em outros países, incluindo Alemanha, Argentina e Brasil (WALSH et al., 2020). No início de dezembro, o FDA, em análise independente, determinou que a vacina tem uma taxa de eficácia de 95% tendo começado a proteger os voluntários, menos de duas semanas após a administração da primeira dose (WEILAND; ZIMMER, 2020). Além disso, um aumento da resposta imunológica, três semanas depois da segunda administração, foi observado (WEILAND; ZIMMER, 2020). Diante disso, a Pfizer e a BioNTech solicitaram a aprovação emergencial da vacina em vários países, entre eles o Reino Unido que a concendeu tornando-se o primeiro país ocidental a realizar tal feito para uma vacina contra o coronavírus (MUELLER, 2020). Outra vacina em desenvolvimento que se encontra na reta final dos ensaios clínicos é a de subunidade proteica da empresa Novavax (Tabelas 1 e 2) (NOVAVAX, 2020a). Estudos preliminares de Fase I/II com a vacina NVX-CoV2373, em um grupo pequeno de participantes, demonstraram ser ela capaz de induzir a produção de anticorpos com eventos adversos leves na maioria dos participantes (KEECH et al., 2020). Diante disso, a Novavax lançou testes da Fase II, na África (2.900 voluntários), e da Fase III, no Reino Unido (até 10.000 voluntários), em agosto e setembro deste ano, respectivamente (NOVAVAX, 2020a; b). No final de dezembro, a empresa deve lançar um teste ainda maior, de Fase III, nos Estados Unidos (NOVAVAX, 2020a). As empresas chinesas Anhui Zhifei Longcom e Chinese Academy of Medical Sciences também estão desenvolvendo uma vacina de subunidade proteica, a ZF2001. As fabricantes lançaram, em julho, os testes de Fase II e, em dezembro, os da Fase III, com 29.000 voluntários (NIH, 2020b). O laboratório canadense Medicago e o britânico GlaxoSmithKline (GSK), por sua vez, estão desenvolvendo uma vacina de partículas semelhantes a vírus (VLP) à base de plantas em combinação com adjuvantes para aumentar a resposta do sistema imunológico do paciente às proteínas do SARS-CoV-2 (MEDICAGO, 2020). Em julho, a empresa lançou os testes de Fase I cujos resultados mostraram que um adjuvante feito pela GSK induziu a produção de níveis promissores de anticorpos nos voluntários (WARD et al., 2020). Em meados de novembro teve início o ensaio da Fase III da vacina que serão realizados em 30 mil voluntários na Europa, América do Norte e América Latina (NIH, 2020c).

De maneira geral, os ensaios clínicos da Fase III precisam acontecer em locais em que a população esteja exposta ao SARS-CoV-2 para que se observe, com mais facilidade, se está havendo realmente a produção de anticorpos contra o vírus. Por causa disso, países como o Brasil, Estados Unidos e Índia, com maior número de casos da COVID-19 no mundo, até o momento, são lugares propícios para a realização dos testes (WORLDOMETER, 2020b).

Tabela 1 – Vacinas experimentais contra a COVID-19 na etapa clínica em 11 de dezembro de 2020

Plataforma tecnológica	Desenvolvedor	Estágio de avaliação clínica
Vírus Inativado	Sinovac (China)	Fase III
Vírus Inativado	Wuhan Institute of Biological Products/Sinopharm (China)	Fase III
Vírus Inativado	Beijing Institute of Biological Products/Sinopharm (China)	Fase III
Vírus inativado	Bharat Biotech (Índia)	Fase III
Vetor viral não replicante	University of Oxford/AstraZeneca (Reino Unido)	Fase III
Vetor viral não replicante	CanSino Biological Inc./Beijing Institute of Biotechnology (China)	Fase III
Vetor viral não replicante	Gamaleya Research Institute (Rússia)	Fase III
Vetor viral não replicante	Janssen Pharmaceutical Companies (Bélgica)	Fase III
Subunidade proteica	Novavax (USA)	Fase III
Subunidade proteica	Anhui Zhifei Longcom Biopharmaceutical/Institute of Microbiology, Chinese Academy of Sciences (China)	Fase III
RNA	Moderna/NIAID (EUA)	Fase III
RNA	BioNTech/Fosun Pharma/Pfizer (Alemanha)	Fase III
VLP	Medicago Inc. (Canadá)	Fase III
DNA	Inovio Pharmaceuticals/ International Vaccine Institute (República da Coreia)	Fase II
Vetor viral replicante	Beijing Wantai Biological Pharmacy/Xiamen University (China)	Fase II
Subunidade proteica	West China Hospital, Sichuan University (China)	Fase II
RNA	Curevac (Alemanha)	Fase II

RECITAL - Revista de Educação, Ciência e Tecnologia de Almenara, v. 2, n. 2, mai/ago 2020.
ISSN: 2674-9270. Disponível em: http://recital.almenara.ifnmg.edu.br/index.php/recital

Vírus inativado	Institute of Medical Biology, Chinese Academy of Medical Sciences (China)	Fase I/II
Vírus inativado	Research Institute for Biological Safety Problems, Rep of Kazakhstan (Cazaquistão)	Fase I/II
Vírus inativado	Shenzhen Kangtai Biological Products Co., Ltd	Fase I/II
DNA	Osaka University/ AnGes/ Takara Bio (Japão)	Fase I/II
DNA	Cadila Healthcare Limited (Índia)	Fase I/II
DNA	Genexine Consortium (Coréia do Sul)	Fase I/II
Subunidade proteica	Kentucky Bioprocessing, Inc (EUA)	Fase I/II
Subunidade proteica	Sanofi Pasteur/GSK (França)	Fase I/II
Subunidade proteica	Biological E Ltd (Índia)	Fase I/II
Vetor viral repiclante	Israel Institute for Biological Research	Fase I/II
RNA	Arcturus/Duke-NUS (Singapura)	Fase I/II
VLP	SpyBiotech/Serum Institute of India (Reino Unido)	Fase I/II
DNA	Symvivo (Canadá)	Fase I
DNA	Providence Health & Services (EUA)	Fase I
Vírus vivo atenuado	Codagenix/Serum Institute of India (Índia)	Fase I
Vetor viral não replicante	ImmunityBio, Inc. & NantKwest Inc.	Fase I
Vetor viral não replicante	ReiThera/LEUKOCARE/Univercells (Itália)	Fase I
Vetor viral não replicante	CanSino Biological Inc/Institute of Biotechnology, Academy of Military Medical Sciences, PLA of China (China)	Fase I
Vetor viral não replicante	Vaxart (EUA)	Fase I
Vetor viral não replicante	Ludwig-Maximilians - University of Munich (Alemanha)	Fase I

RECITAL - Revista de Educação, Ciência e Tecnologia de Almenara, v. 2, n. 2, mai/ago 2020.
ISSN: 2674-9270. Disponível em: http://recital.almenara.ifnmg.edu.br/index.php/recital

Vetor viral repiclante	City of Hope, USA	Fase I
Subunidade proteica	Clover Biopharmaceuticals Inc./GSK/ Dynavax (China)	Fase I
Subunidade proteica	Vaxine Pty Ltd/Medytox (Austrália)	Fase I
Subunidade proteica	University of Queensland/CSL/Seqirus (Austrália)	Fase I
Subunidade proteica	Medigen Vaccine Biologics Corporation/NIAID/Dynavax (Taiwan)	Fase I
Subunidade proteica	Instituto Finlay de Vacunas (Cuba)	Fase I
Subunidade proteica	Instituto Finlay de Vacunas (Cuba)	Fase I
Subunidade proteica	FBRI SRC VB VECTOR, Rospotrebnadzor, Koltsovo (Rússia)	Fase I
Subunidade proteica	University Hospital Tuebingen (Alemanha)	Fase I
Subunidade proteica	COVAXX/ United Biomedical Inc. Asia	Fase I
Subunidade proteica	Chinese Academy of Military Sciences (China)	Fase I
Vetor viral replicante	Merck Sharp & Dohme/IAVI	Fase I
Vetor viral replicante	Institute Pasteur/Themis/Univ. of Pittsburg CVR/Merck Sharp & Dohme (França)	Fase I
RNA	Imperial College London (Inglaterra)	Fase I
RNA	People's Liberation Army (PLA) Academy of Military Sciences/Walvax Biotech. (China)	Fase I

Fonte: adaptado de OMS, 2020d.

RECITAL - Revista de Educação, Ciência e Tecnologia de Almenara, v. 2, n. 2, mai/ago 2020.
ISSN: 2674-9270. Disponível em: http://recital.almenara.ifnmg.edu.br/index.php/recital

Tabela 2 – Descrição das plataformas mais comuns de produção de vacinas contra a COVID-19

Plataforma	Alvo	Características	Pontos positivos	Pontos negativos
Vacina de RNA	Proteína S	Utilizam instruções genéticas na forma de mRNA que codificam para a proteína S do SARS-CoV-2. O ácido nucleico é inserido nas células humanas as quais produzem cópias da proteína viral que provocam uma resposta imune no organismo.	Nenhum vírus infeccioso precisa ser manipulado, as vacinas são tipicamente imunogênicas e é possível uma produção rápida.	Nenhuma vacina licenciada usa essa tecnologia. Foram relatados problemas de segurança com reatogenicidade Vacina precisa ser armazenada a -70 °C
Vacina de DNA	Proteína S	Utilizam instruções genéticas na forma de DNA que codificam para a proteína S do SARS-CoV-2. O ácido nucleico é inserido nas células humanas as quais produzem cópias da proteína viral que provocam uma resposta imune no organismo.	Nenhum vírus infeccioso precisa ser manipulado, fácil expansão, baixos custos de produção e alta estabilidade térmica. Já foi testada em humanos contra SARS-CoV-1 e pode ser produzida rapidamente.	A vacina precisa de dispositivos de administração específicos para alcançar boa imunogenicidade
Vetor viral não-replicante	Proteína S	São vacinas que usam um vírus (vetor) incapaz de se multiplicar, geneticamente modificado para produzir a proteína S do SARS-CoV-2 no organismo e assim provocar uma resposta imune.	Esse método tem um longo histórico na terapia gênica o que favorece a sua padronização no desenvolvimento de vacinas.	Nenhuma vacina licenciada usa esta plataforma. Doses de reforço podem ser necessárias para induzir uma imunidade de longa duração.
Vetor viral replicante	Proteína S	São vacinas que usam um vírus (vetor) capaz de se multiplicar, geneticamente modificado para produzir a proteína S do SARS-CoV-2 no organismo e assim provocar uma resposta imune.	As vacinas tendem a ser seguras e a provocar uma forte resposta imune.	A imunidade existente para o vetor pode diminuir a eficácia da vacina.
Vírus inativado	Vírus inteiro	Utiliza uma versão não infecciosa do novo coronavírus (obtida através de modificações físicas ou químicas) para	Processo simples, usado para várias vacinas humanas licenciadas de forma que a infraestrutura existente pode ser usada.	Precisam ser manipuladas grandes quantidades de vírus infecciosos. Precisa ser confirmada a integridade

		produzir uma resposta imunológica do organismo.	Foi testada em seres humanos contra SARS-CoV-1. Adjuvantes podem ser usados para aumentar a imunogenicidade.	do antígeno e/ou epítopo (menor porção de antígeno com potencial de gerar a resposta imune).
Vírus vivo atenuado	Vírus inteiro	Utiliza uma versão enfraquecida do novo coronavírus (obtida, por exemplo, através de alteração do código genético) para estimular uma resposta imunológica do organismo.	Usada para várias vacinas humanas licenciadas de forma que a infraestrutura existente pode ser usada.	Devido ao grande tamanho do genoma, a criação de clones enfraquecidos para as vacinas experimentais contra o SARS-CoV-1 leva tempo. Testes de segurança precisarão ser extensivos.
VLP	Proteína S	Utiliza "cascas virais" (contendo a proteína S) vazias que mimetizam a estrutura do SARS-CoV-2, mas que não são infecciosas pela ausência de material genético.	Desencadeiam uma forte resposta imunológica	Difíceis de produzir
Subunidade proteica	Proteína S	Utiliza a proteína S ou o seu domínio de ligação ao receptor de SARS-CoV-2 para estimular uma resposta imunológica do organismo.	Nenhum vírus infeccioso precisa ser manipulado e adjuvantes (moléculas imunoestimulatórias entregues junto com a vacina) podem ser usados para aumentar a imunogenicidade.	Para ser eficaz pode precisar de múltiplas doses.

Fonte: Adaptado de AMANAT e KRAMMER, 2020 e de CALLAWAY, 2020

RECITAL - Revista de Educação, Ciência e Tecnologia de Almenara, v. 2, n. 2, mai/ago 2020.
ISSN: 2674-9270. Disponível em: http://recital.almenara.ifnmg.edu.br/index.php/recital

3.2 DESAFIOS PARA A OBTENÇÃO

Depois da primeira notificação de casos à OMS, a busca por uma vacina contra a COVID-19 assumiu uma intensidade nunca antes vista em pesquisas médicas, com várias implicações para a saúde pública, política e economia mundial (TAYLOR, 2020). A preocupação com a seguraça das populações vulneráveis e o desafio da produção de bilhões de doses da vacina estão encurtando o cronograma padrão do seu desenvolvimento. Em alguns casos, ensaios clínicos para a testagem da vacina contra a COVID-19 estão sendo combinados para que possam ser realizados em meses quando, tradicionalmente, seriam conduzidos, de maneira sequencial, ao longo de anos o que pode comprometer a segurança do produto final (MILLER, 2020). Estima-se que 84 a 90% das vacinas experimentais falham nos ensaios clínicos da Fase III (THOMAS et al., 2015). Em caso de falha no desenvolvimento de uma vacina que comprometa a prevenção adequada contra o SARS-CoV-2, as perdas econômicas podem ser bilionárias (STEENHUYSEN et al., 2020).

Além das possíveis implicações do rápido desenvolvimento de vacinas contra a COVID-19, outra questão bastante discutida tem sido como garantir a sua distribuição, de maneira equitativa, às populações de todas as áreas afetadas. Dezenas de bilhões de dólares foram investidos, até dezembro de 2020, por governos, empresas, grupos de pesquisa e organizações internacionais de saúde no desenvolvimento de vacinas e preparo de programas globais de vacinação para imunização contra a doença (WEINTRAUB; YADAV; BERKLEY, 2020). O investimento corporativo aliado a necessidade de gerar valor para os acionistas públicos trouxe preocupações como: a) eventuais vacinas licenciadas com altos preços; b) acesso preferencial primeiramente a países ricos; e c) distribuição escassa ou inexistente para os países pobres e densamente povoados, incapazes de pagar por vacinas (CBC, 2020). Essas preocupações se justificam uma vez que o desenvolvimento e a ampla distribuição de vacinas contra a COVID-19 são de interesse global. Enquanto intervenções desse tipo não forem amplamente implantadas, existem grandes possibilidades de que a COVID-19 continue se espalhando.

Outro desafio no processo de desenvolvimento de vacinas contra a COVID-19 está na possibilidade de mutações sofridas pelo SARS-CoV-2 influeciarem na sua eficácia. Recentemente, um estudo analisou 7,7 mil amostras de pessoas infectadas pelo novo coronavírus e identificou 198 locais no seu genoma que parecem já ter sofrido mutações independentes e recorrentes com base em uma análise em larga escala de conjuntos públicos do genoma viral (VAN DORP et al., 2020). Embora esses resultados sejam fruto de um trabalho inicial, acendem um alerta quanto às possíveis implicações dessas mutações no sucesso das vacinas, que possam vir a serem aprovadas, e na disseminação vírus.

4 VACINAS INESPECÍFICAS CONTRA O NOVO CORONAVÍRUS

Evidências cada vez maiores demonstram que vacinas produzidas a partir de microrganismos vivos atenuados fornecem proteção contra infecções letais não relacionadas ao patógeno alvo. Isso ocorre uma vez que estas vacinas estimulam células inespecíficas da imunidade inata treinadas para melhorar as respostas do hospedeiro contra infecções subsequentes (KLEINNIJENHUIS; VAN CREVEL; NETEA, 2015; URBAN, 2020). Estudos recentes indicam que a COVID-19 pode causar supressão da resposta imune inata (ZHENG et al., 2020) de maneira que a sua estimulação por vacinas vivas atenuadas pode aumentar a resistência à infecção pelo SARS-CoV-2 (CHUMAKOV et al., 2020).

A utilização de vacinas tradicionais inespecíficas contra a COVID-19 tem várias vantagens, dentre as quais se destacam: a segurança, por já serem vacinas consolidadas; e a economia de gastos com desenvolvimento e produção caso já façam parte de programas de vacinação (SILVEIRA, 2020). Nesse contexto, até dezembro de 2020, pelo menos três vacinas com esse perfil, amplamente utilizadas em programas de vacinação ao redor do mundo, estão sendo avaliadas quanto ao seu potencial em reduzir o risco de infecção pelo novo coronavírus ou atenuar seus sintomas: a vacina do bacilo Calmette–Guérin (BCG, vacina de bactéria viva atenuada que previne a tuberculose) (ESCOBAR; MOLINA-CRUZ; BARILLAS-MURY, 2020), o imunizante oral contra a poliomielite (OPV, vacina de vírus vivo atenuado) (CHUMAKOV et al., 2020) e a vacina tríplice viral (MMR, vacina de vírus atenuado que previne o sarampo, caxumba e rubéola) (URBAN, 2020).

Há grande evidência epidemiológica de que a vacina BCG tenha amplos efeitos protetores que não são específicos para a infecção por *Mycobacterium tuberculosis* (ESCOBAR; MOLINA-CRUZ; BARILLAS-MURY, 2020). Na Espanha, por exemplo, hospitalizações por infecções respiratórias virais, não relacionadas ao *M. tuberculosis*, foram mais baixas para crianças vacinadas com BCG do que para crianças não imunizadas (DE CASTRO; PARDO-SECO; MARTINÓN-TORRES, 2015). Com relação a COVID-19, um estudo recente mostrou haver uma associação consistente entre a vacinação com a BCG e a redução no número de casos graves da doença. No entanto, ensaios clínicos com a vacina são necessários para corroborar os padrões nele detectados e para estabelecer uma relação de causalidade (ESCOBAR; MOLINA-CRUZ; BARILLAS-MURY, 2020). Segundo a OMS não há, até o momento, evidências científicas de que esssa vacina seja eficaz contra o SARS-CoV-2 (OMS, 2020b). No entanto, ensaios clínicos já estão em andamento para melhor avaliar a sua eficácia (NIH, 2020a). No Brasil, a Escola Nacional de Saúde Pública (ENSP), da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), começou, em meados de novembro, os testes do Brace Trial Brasil (BTB), um estudo envolvendo a vacina BCG com objetivo de minimizar o impacto da COVID-19 em profissionais de saúde. Os estudos já partem da Fase III, uma vez que a BCG é uma vacina muito conhecida e usada há 50 anos em todos os recém-nascidos (BRASIL, 2020).

Nas décadas de 1960 e 1970, estudos clínicos em larga escala de utilização da OPV para prevenção inespecífica de doenças foram realizados (CHUMAKOV et al., 2020). Envolvendo mais de 60.000 indivíduos, estes mostraram que a OPV era eficaz contra a infecção pelo vírus influenza, sendo capaz de reduzir a morbidade em média 3,8 vezes (VOROSHILOVA, 1989). Diante do reconhecido perfil da OPV de prevenção inespecífica de doenças virais, recentemente, um estudo propôs o uso da vacina para melhorar os sintomas ou prevenir a COVID-19 (CHUMAKOV et al., 2020). É provável que ambos os vírus possam induzir e ser afetados por mecanismos semelhantes de imunidade inata, uma vez que o poliovírus e o coronavírus são vírus de RNA fita simples positiva (CHUMAKOV et al., 2020).

Enquanto estudos com relação a proteção inespecífica das vacinas BCG e OPV são vastos, pouco se sabe acerca dessa característica com relação à MMR. Recentemente, no entanto, pesquisadores da Universidade de Tecnologia de Kaunas lançaram a hipótese de que a vacina pode proteger as crianças da COVID-19 (KARLOVITCH, 2020). As razões por que o vírus afeta menos as crianças não são claras. No entanto, cientistas lituanos e curdos sugerem que as vacinas da primeira infância ofereçam proteção. A chave pode estar na sequência de similaridade de 30 resíduos de aminoácidos entre as glicoproteínas dos vírus SARS-CoV-2,

RECITAL - Revista de Educação, Ciência e Tecnologia de Almenara, v. 2, n. 2, mai/ago 2020.
ISSN: 2674-9270. Disponível em: http://recital.almenara.ifnmg.edu.br/index.php/recital

sarampo e rubéola. Análises experimentais, entretanto, são necessárias para apoiar essa hipótese (KARLOVITCH, 2020).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

No dia 15 de julho, a OMS anunciou que pretende distribuir cerca de 2 bilhões de vacinas contra a COVID-19, até o final de 2021, através do COVAX Facility. Esse mecanismo visa acelerar o desenvolvimento e a fabricação de vacinas para a doença garantindo acesso justo e equitativo a todos os países do mundo (OMS, 2020e). Por meio desse projeto pretende-se vacinar 20% da população mais vulnerável (priorizando, inicialmente, os profissionais de saúde) de cada país envolvido independente do seu nível de renda. O COVAX Facility é uma parte essencial do pilar COVAX do Acelerador de acesso às ferramentas da COVID-19 (ACT), uma colaboração global inovadora para acelerar o desenvolvimento, a produção e o acesso equitativo aos testes, tratamentos e vacinas da COVID-19 (OMS, 2020a). Segundo Seth Berkley, CEO da Gavi (Aliança Global para Vacinas e Imunização, instituição de caridade criada por Bill Gates), esse mecanismo é a única solução de fato global para a pandemia da COVID-19. Ao todo, o projeto já conta com o envolvimento de 187 países (incluindo representantes de todos os continentes e mais da metade das economias mundiais do G20) sendo co-liderado pela OMS, CEPI (Coalizão de Inovações em Preparação para Epidemias) e Gavi em parceria com fabricantes de vacinas de países desenvolvidos e em desenvolvimento. Segundo a OMS, nesse contexto, até 92 países, de baixa renda, seriam apoiados com doações voluntárias enquanto o restante financiaria os compostos com suas próprias verbas públicas (OMS, 2020e). Entre as vacinas apoiadas por essa iniciativa está a da empresa AstraZeneca (OMS, 2020e).

Embora não haja ainda vacina contra a COVID-19 com aprovação definitiva, a aprovação emergêncial de algumas delas, sem dúvidas, é um grande passo na luta pelo fim da pandemia. No entanto, ainda é cedo para prever os resultados de tamanhos esforços empenhados até aqui. Enquanto isso, a segunda onda da doença, que já é uma realidade em vários países, só na Europa, já causou mais mortes que a primeira (MIGUEL, 2020). Estatísticas como essa mostram que embora as vacinas não tenham chegado a tempo de conter a primeira onda da doença, poderão ser importantes caso novas "ondas" ocorram ou após a pandemia, caso o vírus continue circulando de maneira sazonal. De qualquer forma, além das possíveis vacinas produzidas, todo esse empreendimento, com certeza, deixará como legado o caminho percorrido para se alcançar esse objetivo: nunca antes, na história, pensou-se ser possível produzir vacinas em tão curto espaço de tempo (12 a 18 meses), podendo levar entidades regulatórias a repensarem etapas tradicionais desse processo visando otimizá-lo; e nunca antes na história pensou-se tantos países se unirem com um único objetivo, acabar com uma pademia através de uma rede de solidariedade.

REFERÊNCIAS

ALMAZÁN, F. et al. Engineering a replication-competent, propagation-defective Middle East respiratory syndrome coronavirus as a vaccine candidate. **mBio**, 4, n. 5, p. e00650, 2013.

AMANAT, F.; KRAMMER, F. SARS-CoV-2 Vaccines: Status Report. **Immunity**, 52, n. 4, p. 583-589, Abr 14 2020.

BENVENUTO, D. et al. The 2019-new coronavirus epidemic: Evidence for virus evolution. **Journal of medical virology**, 92, n. 4, p. 455-459, 2020.

BIKDELI, B. et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up: JACC State-of-the-Art Review. **Journal of the American College of Cardiology**, 75, n. 23, p. 2950-2973, 2020.

BRASIL, C. I. Fiocruz inicia testes com BCG para combate ao coronavírus. **Agência Brasil**, 2020. Disponível em: https://agenciabrasil.ebc.com.br/saude/noticia/2020-11/fiocruz-inicia-testes-com-bcg-para-combate-ao-coronavirus. Acesso em: 11 dez. 2020.

CALLAWAY, E. The race for coronavirus vaccines: a graphical guide. **Nature**, 580, n. 7805, p. 576-577, Abr 2020.

CASCELLA, M. et al. Features, Evaluation and Treatment Coronavirus (COVID-19). 2020. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/. Acesso em: 11 dez. 2020.

CBC. COVID-19 pandemic reveals the risks of relying on private sector for life-saving vaccines, says expert. 2020. Disponível em: bit.ly/3etz5Hg. Acesso em: 11 dez. 2020.

CDC. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): how easily the virus spreads. 2020a. Disponível em: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prevent-getting-sick/how-covid-spreads.html. Acesso em: 11 dez. 2020.

CDC. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Symptoms of Coronavirus. 2020b. Disponível em: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/symptoms-testing/symptoms.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2F2019-ncov%2Fabout%2Fsymptoms.html. Acesso em: 11 dez. 2020.

CHUMAKOV, K. et al. Can existing live vaccines prevent COVID-19? **Science**, 368, n. 6496, p. 1187-1188, 2020.

COLEMAN, C. M. et al. MERS-CoV spike nanoparticles protect mice from MERS-CoV infection. **Vaccine**, 35, n. 12, p. 1586-1589, Mar 14 2017.

CORUM, J. et al. Coronavirus Vaccine Tracker. **The New York Times**, 2020. Disponível em: https://www.nytimes.com/interactive/2020/science/coronavirus-vaccine-tracker.html. Acesso em: 11 dez. 2020.

CORUM, J.; WEE, S.; ZIMMER, C. Coronavirus Vaccine Tracker. **The New York Times**, 2020. Disponível em: https://www.nytimes.com/interactive/2020/science/coronavirus-vaccine-tracker.html. Acesso em: 10 dez. 2020.

CRUZ, E. P. Covid-19: estudo com 50 mil pessoas aponta segurança da vacina chinesa. **Agência Brasil**, 2020. Disponível em: https://agenciabrasil.ebc.com.br/saude/noticia/2020-09/covid-19-estudo-com-50-mil-pessoas-aponta-seguranca-da-vacina-chinesa. Acesso em: 11 dez. 2020.

DE CASTRO, M. J.; PARDO-SECO, J.; MARTINÓN-TORRES, F. Nonspecific (Heterologous) Protection of Neonatal BCG Vaccination Against Hospitalization Due to Respiratory Infection and Sepsis. **Clin Infect Dis**, 60, n. 11, p. 1611-1619, Jun 1 2015.

DU, L. et al. The spike protein of SARS-CoV — a target for vaccine and therapeutic development. **Nature Reviews Microbiology**, 7, n. 3, p. 226-236, 2009.

ESCOBAR, L. E.; MOLINA-CRUZ, A.; BARILLAS-MURY, C. BCG vaccine protection from severe coronavirus disease 2019 (COVID-19). **Proceedings of the National Academy of Sciences**, p. 202008410, 2020.

FOLEGATTI, P. 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**, 396, n. 10249, p. 467-478, 2020.

GORBALENYA, A. E. et al. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. **Nature Microbiology**, 5, n. 4, p. 536-544, 2020.

GRADY, D. Denise Grady. **The New York Times**, 2020. Disponível em: https://www.nytimes.com/2020/11/30/health/covid-vaccine-moderna.html?referringSource=articleShare. Acesso em: 11 dez. 2020.

GRAHAM, B. S. Rapid COVID-19 vaccine development. **Science**, 368, n. 6494, p. 945-946, Mai 29 2020.

INSTITUTO BUTANTAN. Instituto Butantan (IB) - Ensaios Clínicos. 2020. Disponível em: http://www.butantan.gov.br/pesquisa/ensaios-clinicos. Acesso em: 11 dez. 2020.

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

JHU. COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU). 2020. Disponível em: https://gisanddata.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6 . Acesso em: 11 dez. 2020.

KARLOVITCH, S. MMR Vaccine May Be Reason Children Are Less Affected by COVID-19. 2020. Disponível em: https://www.pharmacytimes.com/news/mmr-vaccine-may-be-reason-children-are-less-affected-by-covid-19. Acesso em: 11 dez. 2020.

KEECH, C. et al. Phase 1–2 Trial of a SARS-CoV-2 Recombinant Spike Protein Nanoparticle Vaccine. **New England Journal of Medicine**, 2020.

KLEINNIJENHUIS, J.; VAN CREVEL, R.; NETEA, M. G. Trained immunity: consequences for the heterologous effects of BCG vaccination. **Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, 109, n. 1, p. 29-35, 2015.

KRAMER, A. E. Russia Approves Coronavirus Vaccine Before Completing Tests. **The New York Times**, 2020. Disponível em: https://www.nytimes.com/2020/08/11/world/europe/russia-coronavirus-vaccine-approval.html. Acesso em: 11 dez. 2020.

LAN, J. et al. Recombinant Receptor Binding Domain Protein Induces Partial Protective Immunity in Rhesus Macaques Against Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Challenge. **EBioMedicine**, 2, n. 10, p. 1438-1446, 2015.

LIN, J. T. et al. Safety and immunogenicity from a phase I trial of inactivated severe acute respiratory syndrome coronavirus vaccine. **Antivir Ther**, 12, n. 7, p. 1107-1113, 2007.

LIU, R.; WOO, R. CanSino's COVID-19 vaccine candidate approved for military use in China. **Reuters**, 2020. Disponível em: https://www.reuters.com/article/us-health-coronavirus-china-vaccine/cansinos-covid-19-vaccine-candidate-approved-for-military-use-in-china-idUSKBN2400DZ. Acesso em: 13 jul. 2020.

LOGUNOV, D. Y. 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. **The Lancet**, 396, n. 10255, p. 887-897, 2020.

LOKUGAMAGE, K. G. et al. Chimeric coronavirus-like particles carrying severe acute respiratory syndrome coronavirus (SCoV) S protein protect mice against challenge with SCoV. **Vaccine**, 26, n. 6, p. 797-808, Fev 6 2008.

LU, G.; WANG, Q.; GAO, G. F. Bat-to-human: spike features determining 'host jump' of coronaviruses SARS-CoV, MERS-CoV, and beyond. **Trends in Microbiology**, 23, n. 8, p. 468-478, 2015.

MARTIN, J. E. et al. A SARS DNA vaccine induces neutralizing antibody and cellular immune responses in healthy adults in a Phase I clinical trial. **Vaccine**, 26, n. 50, p. 6338-6343, 2008.

MASON, J.; LIU, R. Chinesa SinoVac começa etapa final de testes da vacina contra covid-19. **Agência Brasil**, 2020. Disponível em: https://agenciabrasil.ebc.com.br/internacional/noticia/2020-07/chinesa-sinovac-comeca-etapa-final-de-testes-da-vacina-contra-covid-19. Acesso em: 11 jul. 2020.

MEDICAGO. Medicago begins phase I clinical trials for its covid-19 vaccine candidate. 2020. Disponível em: https://www.medicago.com/en/newsroom/medicago-begins-phase-i-clinical-trials-for-its-covid-19-vaccine-candidate/. Acesso em: 11 dez. 2020.

MIGUEL, B. Segunda onda de covid-19 já causou mais mortes na Europa do que a primeira. **El País**, 2020. Disponível em: https://brasil.elpais.com/internacional/2020-12-08/segunda-onda-de-covid-19-ja-causou-mais-mortes-na-europa-do-que-a-primeira.html. Acesso em: 11 dez. 2020.

MILLER, K. The Biggest Challenge for a COVID-19 Vaccine. **The Aspen Institute**, 2020. Disponível em: https://www.aspeninstitute.org/blog-posts/the-biggest-challenge-for-a-covid-19-vaccine/. Acesso em: 11 dez. 2020.

MODJARRAD, K. et al. Safety and immunogenicity of an anti-Middle East respiratory syndrome coronavirus DNA vaccine: a phase 1, open-label, single-arm, dose-escalation trial. **The Lancet Infectious Diseases**, 19, n. 9, p. 1013-1022, 2019.

MUELLER, B. U.K. Approves Pfizer Coronavirus Vaccine, a First in the West. 2020. Disponível em: https://www.nytimes.com/2020/12/02/world/europe/pfizer-coronavirus-vaccine-approved-uk.html. Acesso em: 10 dez. 2020.

NIH. Bacillus Calmette-guérin Vaccination to Prevent COVID-19 (ACTIVATEII). **U.S. National Library of Medicine**, 2020a. Disponível em: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04414267. Acesso em: 11 dez. 2020.

NIH. A Phase III Clinical Trial to Determine the Safety and Efficacy of ZF2001 for Prevention of COVID-19. 2020b. Disponível em: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04646590?term=vaccine&recrs=abdf&cond=COVID-19&phase=0123&sort=nwst&draw=2. Acesso em: 11 dez. 2020.

NIH. Study of a Recombinant Coronavirus-Like Particle COVID-19 Vaccine in Adults. 2020c. Disponível em: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04636697?term=vaccine&recrs=abdf&cond=COVID-19&phase=0123&sort=nwst&draw=2. Acesso em: 11 dez. 2020.

NIH. A Study to Evaluate Efficacy, Safety, and Immunogenicity of mRNA-1273 Vaccine in Adults Aged 18 Years and Older to Prevent COVID-19. 2020d. Disponível em: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04470427?term=vaccine&cond=covid-19&draw=5. Acesso em: 11 dez. 2020.

NOVAVAX. Clinical trials for 2020-004123-16. **EU Clinical Trials Register**, 2020a. Disponível em: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-004123-16. Acesso em: 11 dez. 2020.

NOVAVAX. A Study Looking at the Effectiveness and Safety of a COVID-19 Vaccine in South African Adults. **NIH**, 2020b. Disponível em: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04533399?term=vaccine&cond=covid-19&draw=7. Acesso em: 11 dez. 2020.

OMS. The Access to COVID-19 Tools (ACT) Accelerator. 2020a. Disponível em: https://www.who.int/initiatives/act-accelerator. Acesso em: 11 dez. 2020.

OMS. Bacille Calmette-Guérin (BCG) vaccination and COVID-19. 2020b. Disponível em: https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/bacille-calmette-gu%C3%A9rin-(bcg)-vaccination-and-covid-19. Acesso em: 11 dez. 2020.

OMS. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. 2020c. Disponível em: https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019. Acesso em: 11 dez. 2020.

OMS. Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines. 2020d. Disponível em: https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines. Acesso em: 11 dez. 2020.

OMS. Mais de 150 países envolvidos no mecanismo de acesso global à vacina COVID-19. 2020e. Disponível em: https://www.who.int/news-room/detail/15-07-2020-more-than-150-countries-engaged-in-covid-19-vaccine-global-access-facility. Acesso em: 11 dez. 2020.

OMS. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV). 2020f. Disponível em: https://www.who.int/emergencies/mers-cov/en/. Acesso em: 11 dez. 2020.

OMS. Novel Coronavirus – China. 2020g. Disponível em: https://www.who.int/csr/don/12-january-2020-novel-coronavirus-china/en/. Acesso em: 11 dez. 2020.

OMS. Pneumonia of unknown cause – China. 2020h. Disponível em: https://www.who.int/csr/don/05-january-2020-pneumonia-of-unkown-cause-china/en/. Acesso em: 11 dez. 2020.

OMS. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). 2020i. Disponível em: https://www.who.int/publications-detail/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-(covid-19). Acesso em: 11 out. 2020.

OMS. SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome). 2020j. Disponível em: https://www.who.int/ith/diseases/sars/en/. Acesso em: 11 dez. 2020.

PADRON-REGALADO, E. Vaccines for SARS-CoV-2: Lessons from Other Coronavirus Strains. **Infectious Diseases and Therapy**, 9, n. 2, p. 255-274, 2020.

PANDEY, A. Bharat Biotech's coronavirus vaccine will be 60% effective, launch in Q2 of 2021, says top official. **India Today**, 2020. Disponível em: https://www.indiatoday.in/coronavirus-outbreak/story/coronavirus-vaccine-bharat-biotech-covaxin-60-per-cent-effective-launch-in-q2-next-year-mid-2021-exclusive-1742955-2020-11-22. Acesso em: 11 dez. 2020.

PRATHER, K. A.; WANG, C. C.; SCHOOLEY, R. T. Reducing transmission of SARS-CoV-2. **Science**, p. eabc6197, 2020.

REEVELL, P.; SALZMAN, S. Russia announces expanded trials for coronavirus vaccine approved 10 days ago. **ABC NEWS**, 2020. Disponível em: https://abcnews.go.com/International/russia-announces-expanded-trials-coronavirus-vaccine-approved-10/story?id=72497297. Acesso em: 11 dez. 2020.

REEVES, P.; KAHN, C. Latin America Becomes A New Epicenter Of The Coronavirus Pandemic. 2020. Disponível em: https://www.npr.org/2020/06/03/869053446/latin-america-becomes-a-new-epicenter-of-the-coronavirus-pandemic. Acesso em: 11 dez. 2020.

REGLA-NAVA, J. A. et al. Severe acute respiratory syndrome coronaviruses with mutations in the E protein are attenuated and promising vaccine candidates. **J Virol**, 89, n. 7, p. 3870-3887, Abr 2015.

RODRIGUES, R. et al. Vacina de Oxford contra Covid-19 começa a ser testada em profissionais de saúde de SP. **G1**, 2020. Disponível em: https://g1.globo.com/sp/sao-paulo/noticia/2020/06/22/vacina-de-oxford-contra-covid-19-comeca-a-ser-testada-em-profissionais-de-saude-de-sp.ghtml. Acesso em: 13 jul. 2020.

SAPLAKOGLU, Y. Here are the most promising coronavirus vaccine candidates out there. **Livescience**, 2020. Disponível em: https://www.livescience.com/most-promising-coronavirus-vaccine-candidates.html. Acesso em: 11 dez. 2020.

SHIM, B. S. et al. Sublingual immunization with recombinant adenovirus encoding SARS-CoV spike protein induces systemic and mucosal immunity without redirection of the virus to the brain. **Virol J**, 9, p. 215, Set 21 2012.

SILVEIRA, E. d. Coronavírus: Os brasileiros que pesquisam vacina contra a covid-19 usando a BCG. **BBC news**, 2020. Disponível em: https://www.bbc.com/portuguese/geral-53355214. Acesso em: 6 out. 2020.

SINOVAC. Sinovac Anuncia Resultados Preliminares Positivos dos Ensaios Clínicos Fase I / II para Candidato a Vacina Inativada Contra o COVID-19. 2020. Disponível em: http://www.sinovac.com/?optionid=754&auto_id=904. Acesso em: 11 dez. 2020.

STEENHUYSEN, J. et al. SPECIAL REPORT- Countries, companies risk billions in race for coronavirus vaccine. **Reuters**, 2020. Disponível em: https://www.reuters.com/article/health-coronavirus-vaccine-idUSL2N2CF0JG. Acesso em: 11 dez. 2020.

TAYLOR, C. 'Vaccine nationalism' could lead to the coronavirus devastating public health and the economy, experts warn. **CNBC**, 2020. Disponível em: https://www.cnbc.com/2020/07/10/coronavirus-vaccine-arms-race-may-harm-public-health-and-the-economy.html. Acesso em: 11 dez. 2020.

TEIXEIRA, L. B.; BRITO, A. CoronaVac: Governo de SP anuncia acordo com munícipios de SC. **UOL**, 2020. Disponível em: https://noticias.uol.com.br/saude/ultimas-noticias/redacao/2020/12/10/coronavac-governo-de-sp-anuncia-acordo-com-com-municipios-de-sc.htm. Acesso em: 11 dez. 2020.

THOMAS, D. W. et al. Clinical Development Success Rates 2006-2015. 2015. Disponível em: https://www.bio.org/sites/default/files/legacy/bioorg/docs/Clinical%20Development%20Success%20Rates%202006-2015%20-%20BIO,%20Biomedtracker,%20Amplion%202016.pdf. Acesso em: 11 dez. 2020.

UNIVERSIDADE DE OXFORD. Trial of Oxford COVID-19 vaccine starts in Brazil. 2020. Disponível em: https://www.ox.ac.uk/news/2020-06-28-trial-oxford-covid-19-vaccine-starts-brazil. Acesso em: 11 jul. 2020.

URBAN, J. MMR Vaccine Could Protect Against the Worst Symptoms of COVID-19. **American Society for Microbiology**, 2020. Disponível em: https://asm.org/Press-Releases/2020/MMR-Vaccine-Could-Protect-Against-the-Worst-Sympto. Acesso em: 11 dez. 2020.

VAN DORP, L. et al. Emergence of genomic diversity and recurrent mutations in SARS-CoV-2. **Infection, Genetics and Evolution**, 83, p. 104351, 2020.

VOLZ, A. et al. Protective Efficacy of Recombinant Modified Vaccinia Virus Ankara Delivering Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Spike Glycoprotein. **J Virol**, 89, n. 16, p. 8651-8656, Ago 2015.

VOROSHILOVA, M. K. Potential use of nonpathogenic enteroviruses for control of human disease. **Prog Med Virol**, 36, p. 191-202, 1989.

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**, 2020.

WALSH, E. E. et al. RNA-Based COVID-19 Vaccine BNT162b2 Selected for a Pivotal Efficacy Study. **medRxiv**, p. 2020.2008.2017.20176651, 2020.

WARD, B. J. et al. Phase 1 trial of a Candidate Recombinant Virus-Like Particle Vaccine for Covid-19 Disease Produced in Plants. **medRxiv**, p. 2020.2011.2004.20226282, 2020.

WEILAND, N.; ZIMMER, C. Pfizer's Vaccine Offers Strong Protection After First Dose. **The New York Times**, 2020. Disponível em: https://www.nytimes.com/2020/12/08/health/covid-vaccine-pfizer.html. Acesso em: 10 dez. 2020.

WEINTRAUB, R.; YADAV, P.; BERKLEY, S. A Covid-19 Vaccine Will Need Equitable, Global Distribution. **Harvard Business Review** 2020. Disponível em: https://hbr.org/2020/04/a-covid-19-vaccine-will-need-equitable-global-distribution. Acesso em: 11 dez. 2020.

WEVERS, B. A.; VAN DER HOEK, L. Recently discovered human coronaviruses. **Clin Lab Med**, 29, n. 4, p. 715-724, Dez 2009.

WIDGE, A. T. et al. Durability of Responses after SARS-CoV-2 mRNA-1273 Vaccination. **New England Journal of Medicine**, 2020.

WIRBLICH, C. et al. One-Health: a Safe, Efficient, Dual-Use Vaccine for Humans and Animals against Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus and Rabies Virus. **Journal of Virology**, 91, n. 2, p. e02040-02016, 2017.

WORLDOMETER. COVID-19 Coronavirus Pandemic: Confirmed Cases and Deaths by Country, Territory, or Conveyance. 2020a. Disponível em: https://www.worldometers.info/coronavirus/#countries. Acesso em: 11 dez. 2020.

WORLDOMETER. COVID-19 Coronavirus Pandemic: Confirmed Cases and Deaths by Country, Territory, or Conveyance. 2020b. Disponível em: https://www.worldometers.info/coronavirus/#countries. Acesso em: 02 jun. 2020.

WU, K. J.; THOMAS, K. AstraZeneca Pauses Vaccine Trial for Safety Review. **The New York Times**, 2020. Disponível em: https://www.nytimes.com/2020/09/08/health/coronavirus-astrazeneca-vaccine-safety.html. Acesso em: 11 dez. 2020.

XIA, S. et al. Effect of an Inactivated Vaccine Against SARS-CoV-2 on Safety and Immunogenicity Outcomes: Interim Analysis of 2 Randomized Clinical Trials. **JAMA**, 324, n. 10, p. 951-960, 2020.

ZHENG, M. et al. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. **Cellular & Molecular Immunology**, 17, n. 5, p. 533-535, 2020.

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

ZHOU, Z. et al. A recombinant baculovirus-expressed S glycoprotein vaccine elicits high titers of SARS-associated coronavirus (SARS-CoV) neutralizing antibodies in mice. **Vaccine**, 24, n. 17, p. 3624-3631, 2006.

ZIMMER, C. 2 Companies Say Their Vaccines Are 95% Effective. What Does That Mean? **The New York Times**, 2020a. Disponível em: https://www.nytimes.com/2020/11/20/health/covid-vaccine-95-effective.html. Acesso em: 11 dez. 2020.

ZIMMER, C. 'This Is All Beyond Stupid.' Experts Worry About Russia's Rushed Vaccine. **The New York Times**, 2020b. Disponível em: https://www.nytimes.com/2020/08/11/health/russia-covid-19-vaccine-safety.html. Acesso em: 11 dez. 2020.

ZIMMER, C.; CORUM, J.; WEE, S. Coronavirus Vaccine Tracker. **The New York Times**, 2020. Disponível em: https://www.nytimes.com/interactive/2020/science/coronavirus-vaccine-tracker.html. Acesso em: 11 dez. 2020.

Recebido em: *17 de agosto 2020*
Aceito em: *21 de setembro 2020*
Revisado e Atualizado em*: 12 de dezembro 2020*