



MINISTÉRIO DA ECONOMIA
INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

OBSERVATÓRIO DE TECNOLOGIAS RELACIONADAS À COVID-19

VACINAS BASEADAS EM VÍRUS INATIVADO PARA PREVENÇÃO DA COVID-19

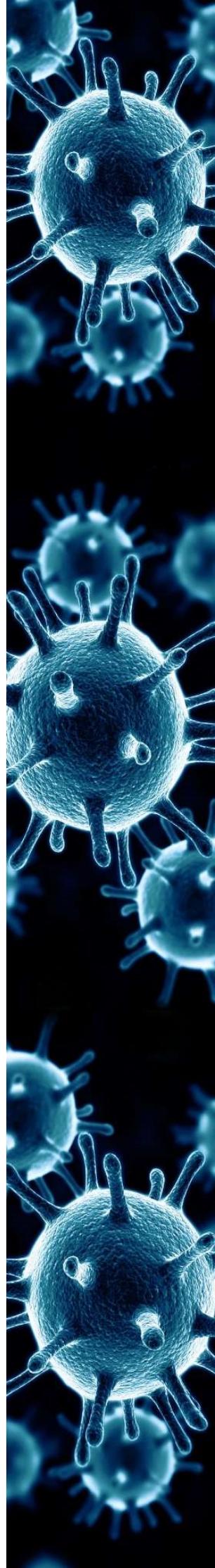
Autora: Tatiana Carestiato da Silva

Colaboradoras: Cristina d'Urso de Souza Mendes
Irene von der Weid
Letícia Galeazzi Ferraz
Núbia Gabriela Benício Chedid

Nota de Copyright: Autorizada a reprodução desde que seja citada a fonte

Equipe Observatório COVID-19

Alexandre Lopes Lourenço
Cristina d'Urso de Souza Mendes
Irene von der Weid
Letícia Galeazzi Ferraz
Núbia Gabriela Benício Chedid
Tatiana Carestiato



VACINAS BASEADAS EM VÍRUS INATIVADO PARA PREVENÇÃO DA COVID-19

1. INTRODUÇÃO

A COVID-19 é uma doença respiratória infecciosa causada pelo SARS-CoV-2 (Figura 1) um novo beta coronavírus. Sendo principalmente uma doença respiratória, ela é altamente transmissível por contatos diretos e indiretos e exibe uma variedade de sintomas em diferentes indivíduos (Chugh, et al., 2021).

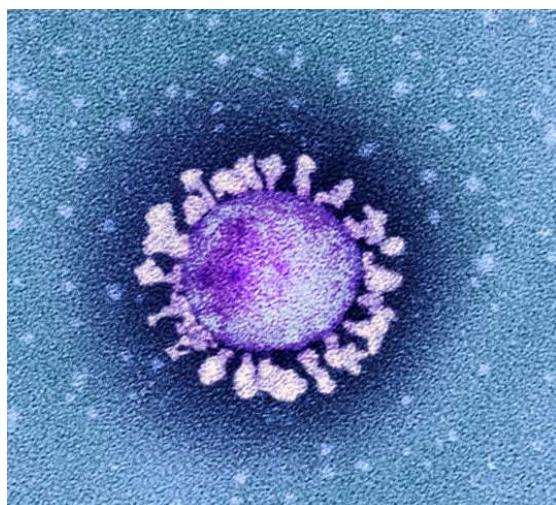


Figura 1- Micrografia eletrônica da partícula de SARS-CoV-2, coberta pelas proteínas spike. Fonte: (Callaway, et al., 2020).

O vírus utiliza as proteínas spike (S) presentes em sua superfície para reconhecer o seu receptor de superfície celular, a enzima conversora da angiotensina 2 (ECA 2), entrar no citoplasma da célula hospedeira e se replicar (Chugh, et al., 2021). O vírus explora a maquinaria celular do hospedeiro para obter acesso às células: sua proteína spike é clivada por uma serina protease transmembrana 2 (TMPRSS2) da superfície da célula hospedeira logo após a ligação com a ECA2, seguida por sua ativação proteolítica no local de clivagem de furina. O vírus atinge principalmente o epitélio do trato respiratório, que é coberto por uma camada de líquido da superfície das vias aéreas fortemente regulada, que serve como mecanismo de defesa primário contra patógenos respiratórios. O volume e a viscosidade dessa camada de fluido são regulados e mantidos por uma função coordenada de diferentes vias de transporte no epitélio respiratório. Pesquisadores acreditam que o SARS-CoV-2 pode alterar significativamente as vias de sinalização de Receptores Acoplados à Proteína G (GPCR), deslocando o delicado equilíbrio entre a secreção de ânions e a absorção de sódio que controla a homeostase desta camada de fluido e, consequentemente, desregula o transporte de íons e fluidos do pulmão. Assim, inicia-se uma cascata fisiopatológica que leva ao edema pulmonar, uma das manifestações clínicas mais graves e potencialmente mortais da COVID-19 (Hameid, et al., 2021).

Ademais, a invasão viral induz dano nas células, piroptose, infiltração de células imunes, expressão de citocinas pró-inflamatórias (tempestade de citocinas) e ativação do sistema imune adaptativo. Dependendo da carga viral e de fatores do hospedeiro, como idade e condições médicas subjacentes, as respostas imunes contra o SARS-CoV-2 podem causar síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), falência de múltiplos órgãos e até a morte (Figura 2) (Chugh, et al., 2021).

Os primeiros quadros respiratórios provocados pela COVID-19 foram reportados às autoridades internacionais em 31 de dezembro de 2019. Em janeiro de 2020, menos de um mês depois que surgiram os primeiros relatórios da doença respiratória que estava atingindo as pessoas na cidade chinesa de Wuhan, os pesquisadores do país identificaram a causa: um novo coronavírus, que logo se chamaria SARS-CoV-2. Em 11 de janeiro, uma equipe sino-australiana postou a sequência genética do vírus *online*. Logo depois, os cientistas fizeram outra importante e alarmante descoberta: o vírus poderia ser transmitido entre as pessoas. A Organização Mundial de Saúde (OMS) declarou a pandemia em 11 de março de 2020 e, até a data de 25 de junho de 2021, foram registrados mais de 179,7 milhões de casos da doença confirmados e mais de 3,90 milhões de mortes no mundo, dentre os quais 18,2 milhões de casos e 507,1 mil mortes ocorreram no Brasil (WHO, 2021).

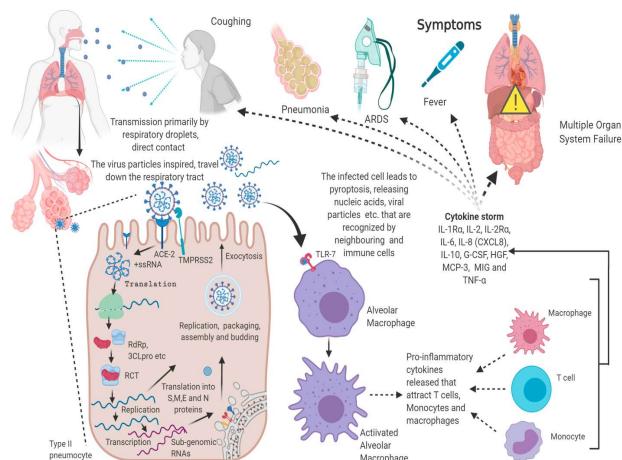


Figura 2 - Características da COVID-19. O SARS-CoV-2, o agente causador da COVID-19, é transmitido diretamente, como tosse ou contato indireto. O SARS-CoV-2 invade as células alveolares do pulmão por meio dos receptores ECA-2, onde se replica e monta mais partículas de vírus, que então invadem as células vizinhas. O sistema imunológico do hospedeiro reconhece as partículas virais e monta uma resposta imune que pode ser exagerada, podendo causar SDRA, falência de órgãos de múltiplos sistemas e morte. Fonte: (Chugh, et al., 2021).

A prevenção da propagação desta ou de uma próxima pandemia global exige esforços de pesquisa, preparação e resposta nos setores público e privado; tornando-se necessário que pesquisadores e formuladores de políticas conectem os vários pontos de dados disponíveis, o que traz um conjunto único de desafios. Desta forma, pesquisadores ao redor do mundo têm buscado desvendar os mecanismos de ação do SARS-CoV-2 e, assim, desenvolver terapias, reposicionar fármacos para o tratamento da COVID-19 e auxiliar os governantes a darem respostas rápidas aos desafios emergentes.

Diante da pandemia ocasionada pelo coronavírus SARS-CoV-2, a humanidade apostou no desenvolvimento de vacinas eficientes e seguras capazes de conter a disseminação do vírus que provoca a COVID-19. Assim, em meio ao caos provocado pela pandemia, um esforço científico histórico deu ao mundo vacinas contra uma doença que a humanidade não conhecia há cerca de um ano. As vacinas para prevenir a COVID-19 foram desenvolvidas e testadas com velocidade impressionante. Elas usam uma grande variedade de abordagens, desde a clássica inoculação com o vírus SARS-CoV-2 quimicamente inativado até tecnologias mais recentes que nunca antes produziram vacinas licenciadas (Callaway, et al., 2020).

Assim, a fim de servir como fonte de informação tecnológica e de identificar documentos patentários que possam auxiliar na tomada de decisões acerca das vacinas, o Observatório de Tecnologias Relacionadas à COVID-19 do INPI (ObTec COVID-19) tem publicado uma série de estudos sobre as vacinas em ensaios clínicos mais avançados, da qual o presente estudo faz parte.

Neste contexto, o presente estudo, tem por objetivo específico fornecer um panorama atual do conhecimento relacionado às vacinas de vírus inativado para prevenção da COVID-19, com base nos documentos bibliográficos (especialmente aqueles cujo resumo foi publicado na página do Observatório de Tecnologias Relacionadas ao COVID-19 do INPI¹) e patentários relacionados a estas tecnologias. Tendo destaque as **8 (oito) principais vacinas de vírus inativado** que estão **em estágio clínico mais avançado (fases 3 e 4)** até maio de 2021 (WHO, 2021b).

2. DESENVOLVIMENTO DE VACINAS

O desenvolvimento tradicional de vacinas, normalmente, inclui várias candidatas e pode levar 15 anos ou mais para produzir uma vacina licenciada. Por causa do custo e das altas taxas de fracasso, os desenvolvedores normalmente seguem uma sequência linear de etapas, com várias pausas para análise de dados ou fabricação, chamadas de verificações de processo. O processo começa com uma longa fase de descoberta na qual as vacinas são projetadas e experimentos pré-clínicos exploratórios são realizados. Geralmente, segue-se uma fase em que são realizados experimentos pré-clínicos mais formais e estudos toxicológicos e em que os processos produtivos são desenvolvidos. Após esse processo, a candidata à vacina entra nos ensaios clínicos (fases 1, 2 e 3). Quando os ensaios da fase 3 são concluídos, se e os pontos finais pré-determinados forem atendidos, um pedido de licença é enviado às agências reguladoras, que revisam todo o processo e, finalmente, a vacina é licenciada. Depois desse ponto, começa a produção em larga escala (Lurie, et al., 2020) (Krammer, 2020).

O desenvolvimento de vacinas para o combate ao SARS-CoV-2 está seguindo um cronograma acelerado. Devido ao conhecimento adquirido a partir do desenvolvimento inicial de

vacinas para SARS-CoV e MERS-CoV e outros vírus, a fase de descoberta foi omitida. Os processos existentes foram adotados e iniciados os ensaios de fase 1/2. Os ensaios da fase 3 foram iniciados após a análise provisória dos resultados da fase 1/2, com várias etapas de ensaio clínico em paralelo (Krammer, 2020). O paradigma pandêmico exigiu que múltiplas atividades fossem conduzidas em risco financeiro para desenvolvedores e fabricantes e sem saber se a candidata à vacina seria segura e eficaz, incluindo uma escala de fabricação muito precoce em escala comercial antes do estabelecimento de prova clínica de conceito, o que implicou em um enorme desafio (Lurie, et al., 2020).

Com o objetivo de combater o SARS-CoV-2, diversas plataformas de vacinas para prevenção da COVID-19 estão em desenvolvimento. Tais plataformas podem ser subdivididas em: i) plataformas clássicas ou convencionais de vacinas e ii) novas plataformas de vacinas, também chamadas de plataformas de vacinas de “próxima geração”. Os principais tipos de tecnologias envolvidas no desenvolvimento das candidatas a vacinas para COVID-19 e as principais plataformas de vacinas podem ser observados no esquema apresentado na Figura 3 (van Riel & de Wit, 2020) e (Krammer, 2020).

Desenvolvidas há cerca de 70 anos, as plataformas clássicas de vacinas têm contribuído para grandes avanços na saúde pública mundial, tal como no caso da erradicação da varíola. Assim, a grande maioria das vacinas atualmente licenciadas para uso humano são das plataformas clássicas de vacinas, produzidas a partir do próprio vírus inteiro ou de proteínas virais. No entanto, certas limitações estão associadas a várias dessas plataformas, por exigirem que grandes quantidades de vírus sejam cultivadas em condições de nível de biossegurança 3 (BSL3) e/ou necessitarem de adjuvantes para estimular o sistema imunológico (van Riel & de Wit, 2020).

As vacinas desenvolvidas utilizando as novas plataformas tem a vantagem de serem projetadas apenas com base nas informações da sequência do vírus. Assim, se uma proteína viral é importante para fornecer proteção contra determinada infecção ou doença, a disponibilidade de sequências de codificação para esta proteína viral é o suficiente para iniciar o desenvolvimento da vacina, em vez de depender da capacidade de cultivar o vírus. Isso torna essas novas plataformas altamente adaptáveis, permitindo um acelerado desenvolvimento de vacinas (van Riel & de Wit, 2020). As vacinas de novas plataformas para a prevenção da COVID-19 estão se apresentando como alternativas complementares às vacinas convencionais, pois todo esforço é necessário para suprir o enorme número de doses de vacinas necessárias para contemplar toda a população mundial, no menor prazo de tempo possível, o que pode representar uma longa espera para o término da pandemia. Entretanto, importantes fatores, tais como preço e temperatura de armazenamento, estão sendo considerados obstáculos na compra e distribuição de parte das vacinas de novas plataformas, especialmente para países em desenvolvimento ou não desenvolvidos.

¹ <https://www.gov.br/inpi/pt-br/servicos/patentes/tecnologias-para-covid-19/>

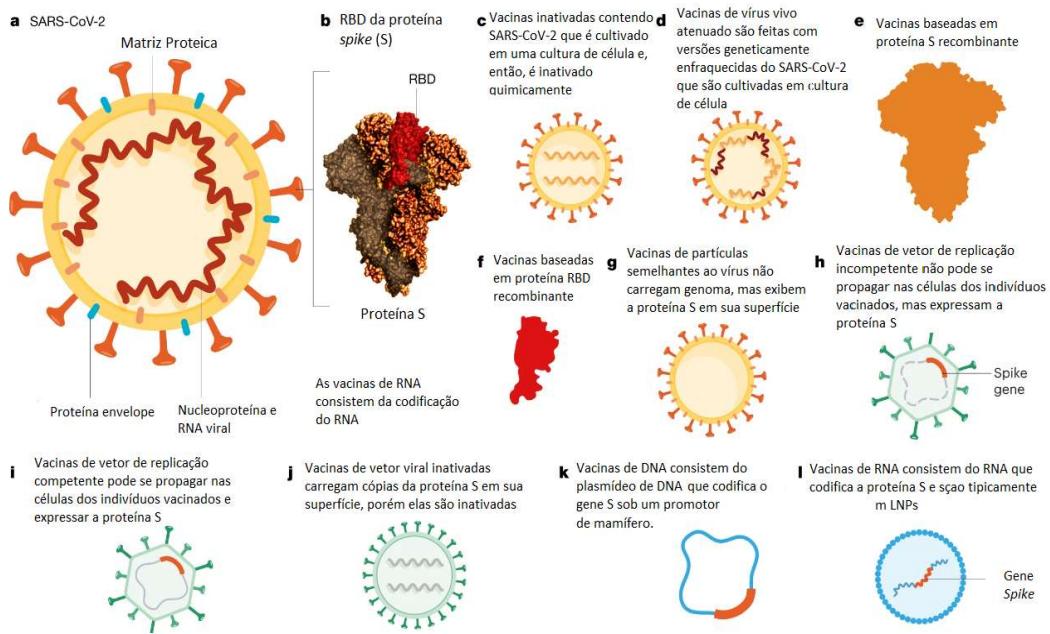


Figura 3 - Plataformas de vacinas em desenvolvimento contra COVID-19. (a) Um esquema das proteínas estruturais do SARS-CoV-2, incluindo a membrana lipídica, o RNA genômico coberto pela nucleoproteína no interior, o envelope e as proteínas da matriz dentro da membrana e a proteína S na superfície do vírus. (b) A estrutura da proteína spike (S); um monômero é destacado em marrom escuro e o RBD é mostrado em vermelho. As vacinas candidatas para o SARS-CoV-2 atuais incluem (c) vacinas de vírus inativados (d), vacinas vivas atenuadas (e), vacinas de proteína recombinante com base na proteína S (f), vacinas baseadas no RBD recombinante (g) partículas semelhantes a vírus (h), vacinas de vetor viral não replicante (i), vacinas de vetor viral replicante (j), vacinas de vetor de vírus inativado que exibem a proteína S em sua superfície (k), vacinas de DNA (l) e vacinas de RNA. Fonte: Adaptado de (Krammer, 2020).

De acordo com os dados fornecidos pela WHO (2021b) e COVID19 VACCINE TRACKER (2021), em 19 de maio de 2021, havia 184 candidatas a vacinas para COVID-19 em testes pré-clínicos e 115 vacinas ou candidatas a vacinas em testes clínicos². Dentre as vacinas e candidatas em testes clínicos, 60 pertenciam às plataformas clássicas: 17 vacinas de vírus inativado³, 3 vacinas de vírus vivo atenuado⁴, 35 vacinas à base subunidades proteicas⁵ e 5 vacinas de partículas semelhantes ao vírus (VLP); e 55 pertenciam às novas plataformas: 24 vacinas de vetores virais (replicantes ou não replicantes)⁶, 11 vacinas de DNA⁷ e 20 vacinas de RNA⁸.

Desta forma, resta claro a importância que as vacinas de plataformas convencionais ainda possuem nos dias atuais. Fato que é corroborado pela presença de diversas vacinas convencionais entre as principais vacinas em estudos clínicos em 19 de maio de 2021, tendo inclusive uma representante entre as vacinas que estão em fase 4 dos testes clínicos, conforme pode ser observado na Tabela 1 (WHO, 2021b).

Tabela 1 - Principais tipos de plataforma e de tipos de vacina SARS-CoV-2 em fase 4 dos testes clínicos em 19 de maio de 2021

Desenvolvedora/ fabricante	Nome da vacina	Plataforma de vacina	Testes clínicos
Sinovac Research and Development Co., Ltd	CoronaVac;	Vírus inativado	Fase 4
AstraZeneca + University of Oxford	ChAdOx1-S (AZD1222) (Covishield)	Vetor viral não replicante	Fase 4
Moderna + NIAID	mRNA -1273 mRNA-1283	RNA	Fase 4
Pfizer/BioNTech + Fosun Pharma	BNT162b2 (3 LNP-mRNAs), "Comirnaty"	RNA	Fase 4

Fonte: Elaboração própria com base em dados obtidos em WHO (2021b) em 19/05/2021.

² Atualmente, há 115 vacinas (ou candidatas a vacina) em testes clínicos, porém apenas 100 delas possuem registro no WHO até a data do presente estudo.

³ Observou-se a presença 17 vacinas (ou candidatas a vacina) de vírus inativados em ensaios clínicos, porém, a vacina russa KoviVac da Chumakov Center não apresentava registro no WHO até a data do presente estudo.

⁴ Observou-se a presença 3 vacinas (ou candidatas a vacina) de vírus inativados em ensaios clínicos, porém, a candidata vacina de Hong Kong DeINS1-nCoV-RBD LAIV não apresentava registro no WHO até a data do presente estudo.

⁵ Atualmente, há 35 vacinas (ou candidatas a vacina) de subunidades proteicas em testes clínicos, mas apenas 31 apresentavam registro no WHO até presente data.

⁶ Há 24 vacinas (ou candidatas a vacina) de vetores virais em testes clínicos, mas apenas 20 apresentavam registro no WHO até presente data.

⁷ Há 11 vacinas (ou candidatas a vacina) de DNA em testes clínicos, mas apenas 10 apresentavam registro no WHO até presente data.

⁸ Há 20 vacinas (ou candidatas a vacina) de RNA em testes clínicos, mas apenas 16 apresentavam registro no WHO até presente data.

3. VACINAS VIRAIS

As vacinas virais podem ser classificadas como inativadas, atenuadas ou de subunidades. As vacinas atenuadas contêm agentes infecciosos vivos, mas enfraquecidos. Já as vacinas inativadas e de subunidades usam agentes mortos ou apenas partes deles. Os componentes dessas vacinas são chamados de antígenos e têm como função reduzir ao máximo o risco de infecção ao estimular o sistema imune a produzir anticorpos, de forma semelhante ao que acontece quando o organismo é exposto aos vírus, porém, sem causar doença (Figura 4) (FIOCRUZ, 2019).

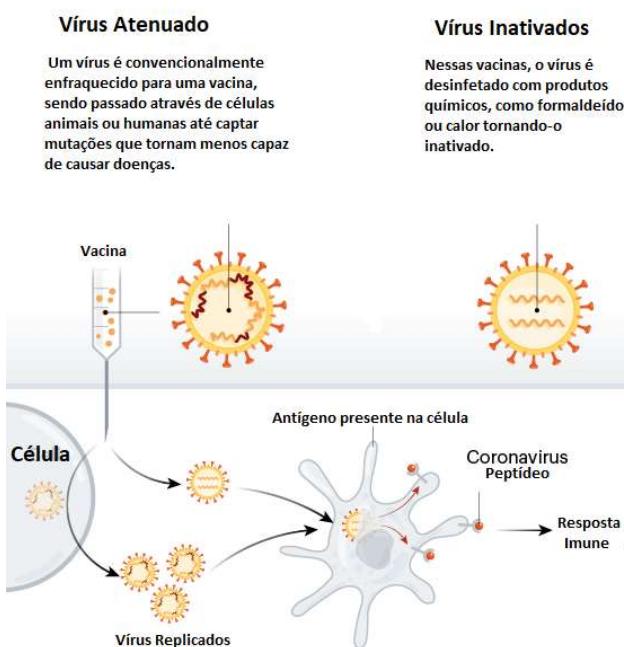


Figura 4 - Representação do mecanismo de ação das vacinas virais (vacinas de vírus atenuado e vacinas de vírus inativados). Fonte: Adaptado de (Callaway, et al., 2020).

Vacinas atenuadas

As vacinas atenuadas, também chamadas de vacinas de vírus atenuado, são produzidas pela geração de uma versão geneticamente enfraquecida do vírus que se replica em uma medida limitada, não causando nenhuma doença, mas induzindo respostas imunes semelhantes às induzidas por infecção natural. A diminuição da virulência (atenuação) pode ser alcançada adaptando o vírus a condições desfavoráveis (por exemplo, crescimento a temperatura mais baixa, crescimento em células não humanas) ou por modificação racional do vírus (por exemplo, pela modificação de códons ou pela exclusão de genes responsáveis por neutralizar o reconhecimento imunológico inato). Uma vantagem importante dessas vacinas é que elas podem ser aplicadas por via intranasal, após as quais induzem respostas imunes nas mucosas e podem proteger o trato respiratório superior, o principal portal de entrada do vírus. Além disso, como o vírus está se replicando no indivíduo vacinado, a resposta imune será

ampla e, provavelmente, reconhecerá proteínas virais estruturais e não estruturais por meio de anticorpos e respostas imunes celulares. No entanto, as desvantagens dessas vacinas incluem preocupações de segurança e a necessidade de modificar o vírus, o que é demorado se realizado por métodos tradicionais e tecnicamente desafiador quando a genética reversa é usada (Krammer, 2020).

Até 19 de maio de 2021, havia **3 (três) vacinas candidatas** baseadas em **vírus atenuado** para prevenir a COVID-19 em **fase 1** dos testes clínicos. Elas são de aplicação intranasal (WHO, 2021b) e (COVID19 VACCINE TRACKER, 2021) (Tabela 2).

Tabela 2 – Vacinas para prevenir a COVID-19 baseadas em vírus atenuado em fase 1 dos testes clínicos

Nome da vacina	Empresa desenvolvedora	País de origem	Registro do ensaio clínico
MV-014-212	Meissa Vaccines, Inc	Estados Unidos	NCT04798001
COVI-VAC	Codagenix Inc. e Serum Institute of India	Índia	NCT04619628
DelNS1-nCoV-RBD-LAIV	The University of Hong Kong	Hong Kong	NCT04809389

Fonte: Elaboração própria com base em dados obtidos em WHO (2021b) e COVID Vaccine Tracker (2021) em 19/05/2021.

Vacinas inativadas

Nas vacinas inativadas, também chamadas de vacinas de vírus inativado, o vírus é modificado com substâncias químicas ou agentes físicos, de tal forma que ele se torna incapaz de causar infecção. Assim, as partículas virais presentes nas vacinas inativadas não se replicam e, portanto, é improvável que causem efeitos patológicos. As vacinas inativadas “enganam” o sistema imune, pois este acredita que o agente infeccioso morto, ou uma parte dele, representa perigo real e desencadeia o processo de proteção. Essas vacinas podem ser produzidas de forma relativamente fácil; no entanto, seu rendimento poderia ser limitado pela produtividade do vírus em cultura de células e pela exigência de instalações de produção no nível 3 de biossegurança. Como o vírus inteiro é apresentado ao sistema imunológico, as respostas imunológicas, provavelmente, atingirão não apenas a proteína S de SARS-CoV-2, mas também as proteínas da matriz, envelope e nucleoproteína (Krammer, 2020).

Por trabalhar com micro-organismos completamente incapacitados de provocar sintomas de uma doença, as vacinas inativadas, de modo geral, são formuladas com adjuvantes (componentes que ajudam na estimulação do sistema imune) e

tendem a ter esquemas vacinais multidoses. Essas vacinas são geralmente administradas intramuscularmente e podem conter alumén ou outros adjuvantes (Krammer, 2020).

O alumén (ou alum) é o adjuvante clássico mais frequentemente usado em vacinas compostas de toxinas inativadas ou proteínas recombinantes, inclui uma variedade de sais de alumínio precipitados sob condições básicas, geralmente sulfato de alumínio misturado com hidróxido de sódio ou potássio mais uma quantidade variável de fosfato. O alumén serve a dois propósitos principais como adjuvante: a) atua como um “depósito de antígeno”, onde os antígenos da vacina são adsorvidos e eluídos a partir dele após a injeção no hospedeiro; e b) atua como um irritante moderado, causando o recrutamento de leucócitos necessários para a geração de uma resposta imune no local da injeção. A adsorção de antígenos no alumén melhora rotineiramente a imunogenicidade, particularmente a resposta de anticorpos. O alumén normalmente não aumenta as respostas das células T CD8 e tem sido um componente de muitas vacinas por décadas, com um excelente histórico de segurança (Shaw & Feinberg, 2008).

As vacinas inativadas existem há décadas. Inúmeras vacinas para doenças como gripe sazonal, poliomielite,

coqueluche, raiva e encefalite japonesa usam esta tecnologia com um histórico seguro de mais 300 milhões de doses de suprimentos até o momento. É a plataforma mais bem estabelecida e testada no mundo da tecnologia de vacinas (Bharat Biotech, 2021).

Até 19 de maio de 2021, havia entre as candidatas a vacina em ensaios clínicos, **17 (dezessete) vacinas baseadas em vírus inativado**, dentre as quais **6 (seis) vacinas** já receberam **autorização de uso** e estão sendo utilizadas em diversos países ao redor do mundo: **CoronaVac** (Sinovac), **BBIBP-CorV** (Sinopharm – Beijing), **New Crown COVID-19** (Sinopharm – Wuhan), **Covaxin/BB152** (Bharat Biotech), **QazCovid-in** (Kazakhstan RIBSP) e **KoviVac** (Chumakov Center) (WHO, 2021b) e (COVID19 VACCINE TRACKER, 2021).

As 9 (nove) candidatas a vacinas de vírus inativado que estão em **fase 1 ou 2 nos testes clínicos** podem ser observadas na Tabela 3.

Tabela 3– Vacinas para prevenir a COVID-19 baseadas em vírus inativado em testes clínicos de fase 1 ou 2

País	Nome da vacina	Empresa desenvolvedora	Fase de ensaio clínico	Registro do ensaio clínico
Irã	COVID-19 Inactivated Vaccine	Shifa Pharmed Industrial	2/3	IRCT20201202049567N3
Rússia	KoviVac	Chumakov Center	2	n°502
Turquia	ERUCOV-VAC	Health Institutes of Turkey e Erciyes University	2	NCT04691947 NCT04824391
Tailândia	NDV-HXP-S	Mahidol University	1/2	NCT04764422
Irã	FAKHRAVAC (MIVAC)	Organization of Defensive Innovation and Research	1	IRCT20210206050259N1
Turquia	Koçak-19 Inaktif Adjuvanlı	Koçak Farma	1	NCT04838080
Turquia	Adjuvanted Inactivated	The Scientific and Technological Research Council of Turkey	1	NCT04866069
Japão	Inactivated COVID-19 Vaccine	KM Biologics Co. Ltd.	1	iRCT2071200106
México	Recombinant NDV Vectored	Laboratório Avi-Mex	1	NCT04871737

Fonte: Elaboração própria com base em dados obtidos em WHO (2021b) e COVID Vaccine Tracker (2021) em 19/05/2021.

As 8 (oito) vacinas de vírus inativado que estão na **fase 3 ou 4** dos ensaios clínicos (WHO, 2021b) e (COVID19 VACCINE TRACKER, 2021) podem ser observadas na Tabela 4.

Tabela 4 - Vacinas para prevenir a COVID-19 baseadas em vírus inativado em testes clínicos de fase 3 ou 4

País	Vacina	Empresa desenvolvedora	Fase de ensaio clínico	Registro do ensaio clínico	Número de países que já aprovaram a vacina
China	CoronaVac	Sinovac	4	NCT04651790 , NCT04456595 , NCT04508075 , NCT04582344 , NCT04617483 , NCT04800133	<u>Aprovada em 25 países</u> , entre os quais o Brasil , Chile, Colômbia, Equador e Uruguai
China	BBIBP-CorV	Sinopharm/ Beijing Institute of Biological Products	3	NCT04560881 , NCT04612972 , NCT04510207 , ChiCTR2000034780 ChiCTR2000032459	<u>Aprovada em 42 países</u> , entre os quais Argentina, Bolívia, Peru e Venezuela
China	New Crown COVID-19	Sinopharm/Wuhan Institute of Biological Products	3	NCT04510207 , NCT04612972 , ChiCTR2000034780 , ChiCTR2000039000	<u>Aprovada em 2 países</u> : China e Emirados Árabes
Índia	Covaxin (BBV152)	Barat Biotech	3	NCT04641481 CTR/2020/11/028976	<u>Aprovada em 9 países</u> , entre os quais Índia, Irã, México, Paraguai, Filipinas e Brasil
China	IMBCAMS' Inactivated SARS-CoV-2 Vaccine	Chinese Academy of Medical Sciences e Institute of Medical Biology	3	NCT04659239	Ainda não aprovada
Cazaquistão	QazCovid-in	Kazakhstan RIBSP	3	NCT04691908	<u>Aprovada no Cazaquistão</u>
China	KCONVAC	Beijing Minhai Biotechnology	3	NCT04852705	Ainda não aprovada
Grã-Bretanha	VLA2001	Valneva	3	NCT04864561	Ainda não aprovada

Fonte: Elaboração própria com base em dados da WHO (2021b) e COVID19 VACCINE TRACKER (2021) em 19/05/2021.

As 8 (oito) vacinas de vírus inativado supracitadas para a prevenção da COVID-19, em estágio clínico mais avançado (fases 3 e 4) até 19 de maio de 2021: **CoronaVac** da Sinovac, **BBIBP-CorV** da Sinopharm Beijing, **New Crown COVID-19** da Sinopharm Wuhan, **Covaxin (ou BBV152)** da Bharat Biotech, **Inactivated (Vero Cells)** da Chinese Academy of Medical Sciences, **QazCovid-in** do Kazakhstan RIBSP, **KCONVAC** da Beijing Minhai e **VLA2001** da Valneva, que são objeto de estudo do presente trabalho, serão detalhadas subsequentemente⁹.

3.1. CoronaVac (Sinovac Biotech)

A Sinovac Biotech Ltd., fundada em 2001 e sediada em Beijing/China, é uma empresa biofarmacêutica que se concentra na pesquisa, desenvolvimento, fabricação e comercialização de vacinas contra doenças infecciosas. As vacinas comercializadas pela Sinovac incluem Healive (hepatite A), Bileve (hepatite combinada A e B), Anflu (gripe), Panflu (H5N1) e PANFLU.1 (H1N1). Ela também atua no desenvolvimento de uma vacina contra a encefalite japonesa (Sinovac, 2021).

A CoronaVac é uma vacina produzida a partir do vírus SARS-CoV-2 inativado, desenvolvida pela Sinovac Life Science Co. Ltd., produzida no Brasil pelo Instituto Butantan por meio de uma parceria com a Sinovac Biotech, que realizou as etapas pré-clínicas e os estudos clínicos de fase 1 e 2 na China. O Instituto Butantan patrocinou e conduziu o estudo clínico de fase 3 no Brasil que culminou no registro emergencial do produto no país. Após o início do estudo de fase 3 no Brasil pelo Instituto Butantan, outros estudos de fase 3 com a vacina da Sinovac foram iniciados na Turquia e Indonésia (Anvisa, 2021).

Para desenvolver neutralização pré-clínica *in vitro* e modelos de desafio para uma vacina candidata SARS-CoV-2, pesquisadores isolaram cepas de SARS-CoV-2 de amostras de fluido de lavagem broncoalveolar de 11 pacientes hospitalizados (incluindo cinco pacientes em terapia intensiva), dos quais cinco eram de China, três da Itália, um da Suíça, um do Reino Unido e um da Espanha. As 11 amostras continham cepas de SARS-CoV-2 que estavam amplamente espalhadas na árvore filogenética construída a partir de todas as sequências disponíveis, representando as populações circulantes de SARS-CoV-2 na data de estudo (Figura 5). Escolheu-se a cepa CN2 para o desenvolvimento de uma vacina purificada e

⁹ Como trata-se de tecnologia relacionada a uma doença muito recente, parte dos resultados dos ensaios clínicos das vacinas estudadas ainda não foram publicados em artigos científicos ou documentos patentários. Assim, parte da informação sobre as vacinas inativadas disponibilizada no presente estudo é

proveniente das próprias instituições que as desenvolvem, de matérias jornalísticas veiculadas em sites de imprensa confiáveis e dos *clinical trials* registrados nos diversos países.

inativada do vírus SARS-CoV-2, as outras 10 cepas foram cepas de desafio pré-clínico (Gao, et al., 2020).

Para obter um estoque viral adaptado para o crescimento eficiente em células Vero (células derivadas do tecido de rim normal de macaco verde adulto africano) para a produção de CoronaVac, a cepa CN2 foi purificada em placa e passada uma vez em células Vero para gerar o estoque P1. Em seguida, mais quatro passagens foram realizadas para gerar os estoques P2 a P5. A análise da cinética de crescimento do estoque P5 em células Vero mostrou que este estoque se replicou de forma eficiente (Figura 5B).

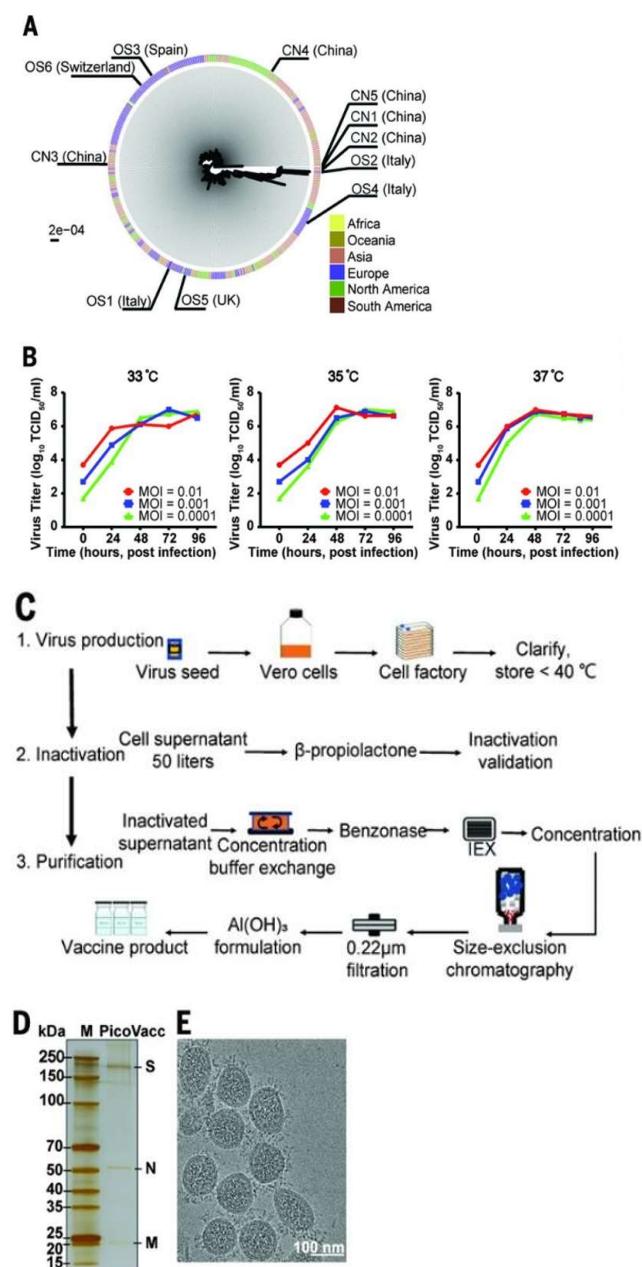


Figura 5 - Caracterização da vacina contra SARS-CoV-2, CoronaVac. (A) Árvore filogenética do SARS-CoV-2. (B) Cinética de crescimento do estoque de SARS-CoV-2 em células Vero. (C) Fluxograma da preparação da CoronaVac. (D) Composição de proteína e avaliação da pureza da vacina CoronaVac por gel NuPAGE 4 a 12% Bis-Tris. (E) Micrografia eletrônica representativa da CoronaVac. Barra de escala branca 100 nm (Gao, et al., 2020).

Para produzir a CoronaVac em escala piloto para estudos em animais, o vírus foi propagado em uma cultura de 50 litros de células Vero usando o sistema *Cell Factory* e **inativado usando β-propiolactona** (Figura 5C). O vírus foi purificado usando filtração profunda e duas etapas otimizadas de cromatografia, rendendo uma preparação altamente pura de CoronaVac (Figura 5D). Além disso, a análise de microscopia crio-eletrônica mostrou partículas ovais intactas com diâmetros de 90 a 150 nm, que foram adornadas com pontas em forma de coroa, representando um estado de pré-fusão do vírus (Figura 5E). Por fim, o processo de produção da vacina conta com as etapas de cultivo celular, propagação, inativação química, adição do **adjuvante alumínio** (hidróxido de alumínio) e purificação (Anvisa, 2021) (Gao, et al., 2020).

Em 06 de maio de 2020 pesquisadores apresentaram os dados dos estudos dos testes pré-clínicos da vacina de SARS-CoV-2 inativado (anteriormente conhecida como PiCoVacc e agora chamada de CoronaVac), que induziu anticorpos neutralizantes específicos para SARS-CoV-2 em camundongos, ratos e primatas não humanos. Os animais foram imunizados com uma das duas doses de vacina e depois inoculados com SARS-CoV-2. A imunização com duas doses diferentes (3 µg ou 6 µg por dose) forneceu proteção em macacos rhesus contra o desafio de SARS-CoV-2, sem qualquer aumento de infecção dependente de anticorpos (Figura 6) (Gao, et al., 2020).

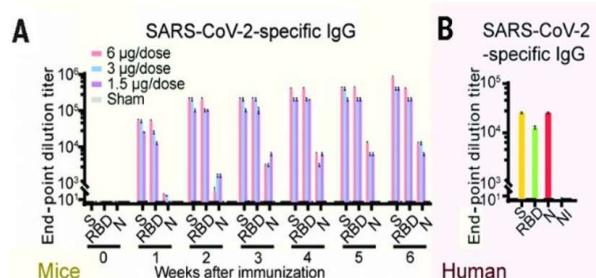


Figura 6 - A imunização com CoronaVac (anteriormente chamada de PiCoVacc) provoca uma resposta NAb contra 10 isolados representativos de SARS-CoV-2 (Gao, et al., 2020).

Esses anticorpos neutralizaram de forma potente 10 cepas representativas de SARS-CoV-2, indicativo de uma possível capacidade de neutralização mais ampla contra cepas de SARS-CoV-2 circulando em todo o mundo naquele momento. Aqueles que receberam a dose mais baixa mostraram sinais de controle da infecção, e aqueles que receberam a dose mais alta pareceram mais protegidos e não tiveram cargas virais detectáveis na faringe ou nos pulmões 7 dias após a infecção. Os dados apresentados apoiaram o desenvolvimento clínico de vacinas SARS-CoV-2 para humanos (Gao, et al., 2020).

Em junho de 2020, a Sinovac Biotech (China) e o Instituto Butantan (Brasil) anunciaram que firmaram parceria para produção e testes em estágio avançado da vacina CoronaVac. Neste momento a vacina CoronaVac já havia apresentado sucesso em testes de laboratório em macacos e nas fases

clínicas 1 e 2 ([NCT04352608](#) e [NCT04383574](#)) (Butantan, 2020) (Sinovac, 2020).

Em 02 de julho de 2020, foi registrado o estudo de fase 3 da vacina CoronaVac no Brasil, sob o código [NCT04456595](#). Tal estudo caracterizou-se como ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo para avaliar a eficácia e segurança da vacina contra COVID-19 (inativada) adsorvida, administrada por via intramuscular em esquema de 2 doses (dias 0 e 14), em profissionais de saúde e adultos maiores de 18 anos de idade. O estudo foi coordenado pelo Instituto Butantan, sendo realizado em 16 centros de pesquisas de oito Unidades da Federação: São Paulo, Distrito Federal, Rio de Janeiro, Minas Gerais, Rio Grande do Sul, Paraná, Mato Grosso e Mato Grosso do Sul (Palacios, et al., 2020).

Em setembro de 2020, o governo do estado de São Paulo, divulgou resultados preliminares de uma pesquisa com 50.027 voluntários na China que demonstraram que a vacina CoronaVac é segura e não apresentou reações adversas significativas. Do total de voluntários, 94,7% não tiveram nenhuma reação adversa. Outros 5,36% sentiram efeitos adversos de grau baixo, como dor no local da aplicação, febre moderada e perda de apetite. Foi anunciado também o início de testes em crianças e idosos na China. Entre as pessoas com mais de 60 anos, a vacina foi aplicada em 422 voluntários e os resultados apontaram 97% de eficácia. Os estudos em crianças tinham 552 voluntários de 3 a 17 anos (Monteiro, 2020).

Pesquisadores publicaram, em 17 de novembro de 2020, os resultados dos ensaios clínicos de fase 1/2 da vacina CoronaVac em adultos com idade entre 18 a 59 anos ([NCT04383574](#) e [NCT04352608](#)). O estudo comprovou a segurança, tolerabilidade e imunogenicidade da vacina SARS-CoV-2 inativada (CoronaVac) em adultos saudáveis com idade entre 18-59 anos em um ensaio clínico de fase 1/2 randomizado, duplo-cego, controlado por placebo. O ensaio de fase 1 contou com 114 participantes. Observou-se que a soroconversão de anticorpos neutralizantes no dia 14 após o esquema de vacinação dos dias 0 e 14 ocorreu em 46% dos participantes no grupo de 3 µg, 50% no grupo de 6 µg e nenhum no grupo placebo (que recebeu apenas o adjuvante alúmen); ao passo que no dia 28 após o esquema de vacinação dos dias 0 e 28, a soroconversão foi observada em 83% no grupo de 3 µg, 79% no grupo de 6 µg e 4% no grupo placebo (Zhang, et al., 2020).

No ensaio de fase 2 (600 participantes), a soroconversão de anticorpos neutralizantes foi observada em 92% no grupo de 3 µg, 98% no grupo de 6 µg e 3% no grupo de placebo no dia 14 após a programação dos dias 0 e 14; enquanto no dia 28 após o cronograma dos dias 0 e 28, a soroconversão foi observada em 97% no grupo de 3 µg, 100% no grupo de 6 µg e nenhuma no grupo placebo. O estudo ainda demonstrou que nenhum evento adverso sério relacionado à vacina foi observado dentro de 28 dias após a vacinação. Nenhum aumento significativo nos fatores inflamatórios no soro foi detectado no dia 7 após cada dose. O estudo concluiu que a vacina CoronaVac foi bem tolerada e induziu respostas humorais contra SARS-CoV-2, o que apoiou a aprovação do

uso de emergência de CoronaVac na China e em três estudos de fase 3 (Zhang, et al., 2020).

Em coletiva de imprensa sobre os avanços da CoronaVac em São Paulo, em novembro de 2020, o Instituto Butantan divulgou resultados do estudo da fase 3 da CoronaVac. A vacina atingiu o número mínimo de infectados pela COVID-19 necessário para o início da fase final de testes. Ao todo, 74 voluntários foram infectados. O estudo teve ainda uma segunda análise, quando 154 casos de COVID-19 foram confirmados entre os 13 mil voluntários (G1, 2020).

Em 17 de janeiro de 2021, a direção colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária brasileira (Anvisa) decidiu por unanimidade pela autorização temporária de uso emergencial da vacina CoronaVac, desenvolvida pela farmacêutica Sinovac em parceria com o Instituto Butantan (Anvisa, 2021).

Os resultados de segurança, tolerabilidade e imunogenicidade da vacina inativada CoronaVac em adultos saudáveis com 60 anos ou mais do ensaio clínico de fase 1/2 randomizado, duplo-cego, controlado por placebo foram publicados em 03 de fevereiro de 2021. 72 candidatos foram inscritos na fase 1 e 349 foram inscritos na fase 2; os quais receberam pelo menos uma dose de vacina ou placebo. De acordo com o estudo, a vacina CoronaVac é segura e bem tolerada em adultos com mais de 60 anos de idade com poucos efeitos colaterais observados. Os títulos de anticorpos neutralizantes induzidos pela dose de 3 µg foram semelhantes aos da dose de 6 µg e superiores aos da dose de 1,5 µg, apoiando o uso da dose de 3 µg de CoronaVac em ensaios de fase 3 para avaliar a proteção contra COVID-19 (Wu, et al., 2021).

Em 05 de fevereiro de 2021 a Sinovac anunciou os estudos de fase 3 da CoronaVac, conduzidos no Brasil e na Turquia. Os estudos avaliaram a eficácia da vacina em profissionais de saúde que estavam em contato com pacientes com COVID-19. Ambos os estudos foram randomizados, duplo-cegos e controlados com placebo. Em 16 de dezembro de 2020, o estudo havia inscrito 12.396 profissionais de saúde com mais de 18 anos. Um total de 253 casos positivos foram coletados durante o período de observação. Após 14 dias da vacinação com 2 doses de vacina (seguindo um esquema de 0, 14 dias), a taxa de eficácia contra doenças causadas por COVID-19 foi de 50,65% para todos os casos, 83,70% para casos que requerem tratamento médico e 100,00% para hospitalizados, graves e casos fatais (Sinovac, 2021b).

Um estudo preliminar realizado pelo Instituto Butantan sugeriu que a vacina CoronaVac pode neutralizar as variantes P.1. e P.2. do SARS-CoV-2. O estudo foi feito em parceria com a USP em laboratório de biossegurança 3 (NB3), onde foi possível manipular o vírus. Na análise, foram adicionadas as variantes P.1. e P.2. a uma cultura celular que continha o soro de pessoas imunizadas. O resultado, embora realizado em um número pequeno de amostras, foi muito satisfatório (Ziegler, 2021).

Em artigo publicado em 01 de abril de 2021, pesquisadores relatam os resultados interinos de segurança e

imunogenicidade da CoronaVac contra o SARS-CoV-2 obtidos no ensaio clínico multicêntrico de fase 3 ([NCT04651790](#)) realizado em profissionais de saúde com 18 anos ou mais inscritos no Chile. Os voluntários foram designados aleatoriamente para receber duas doses de CoronaVac ou placebo separadas por duas semanas (dias 0-14). Foram inscritos 434 participantes: 270 foram imunizados com CoronaVac e os 164 participantes restantes foram inoculados com o placebo correspondente. A reação adversa primária foi dor no local da injeção, com maior incidência no braço da vacina (55,6%) do que no braço do placebo (40,0%). Além disso, a incidência de dor no local da injeção no grupo de 18-59 anos foi de 58,4% em comparação com 32,0% no grupo de ≥60 anos. Observou-se uma taxa de soroconversão de 95,7% em anticorpos neutralizantes para o grupo de 18-59 anos de idade 28 e 42 dias após a vacinação. O grupo ≥60 anos exibiu taxas de soroconversão de 90,0% e 100% aos 28 e 42 dias. A taxa de soroconversão específica para IgG anti-S1-RBD foi de 47,8% para o grupo de 18-59 anos 14 dias após a imunização e 95,6% 28 e 42 dias após a vacinação. Para o grupo de ≥60 anos, a taxa de soroconversão foi de 18,1%, 100% e 87,5% em 14, 28 e 42 dias após a vacinação, respectivamente, conforme mostrado nas Figuras 7 e 8. Não foi observada uma taxa de soroconversão significativa de IgG anti-N-SARS-CoV-2 para o grupo de 18-59 anos. Para os participantes com ≥60 anos de idade, uma taxa de 37,5% de soroconversão aos 42 dias após a vacinação foi observada. Observou-se uma indução significativa de uma resposta de células T caracterizada pela secreção de IFN- γ . Os pesquisadores concluíram que a imunização com CoronaVac em um esquema de 0-14 dias em adultos de 18 anos ou mais na população chilena é segura e induz a produção de IgG específica contra o S1-RBD com capacidade de neutralização, bem como a ativação de células T secretoras de IFN- γ após o reconhecimento dos抗ígenos SARS-CoV-2 (Bueno, et al., 2021).

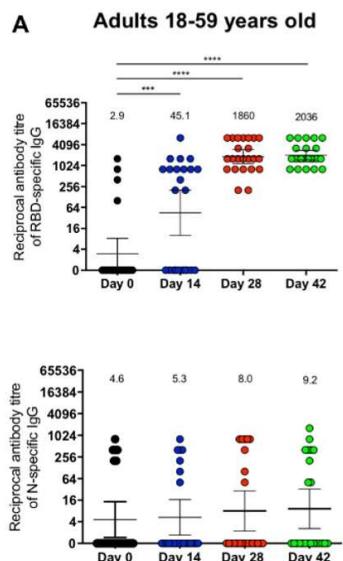


Figura 7 - A imunização com CoronaVac induz IgG específica contra抗ígenos SARS-CoV-2 em participantes com idade entre 18-59 anos após duas imunizações em um esquema de 0-14 (Bueno, et al., 2021).

B Adults >60 years old

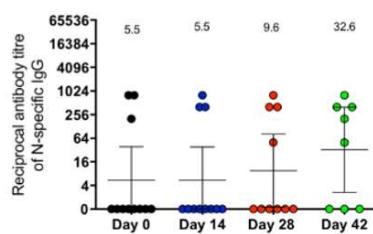
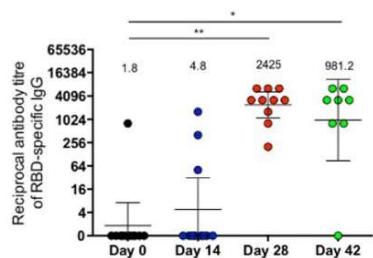


Figura 8 - A imunização com CoronaVac induz IgG específica contra抗ígenos SARS-CoV-2 em participantes com idade ≥60 anos após duas imunizações em um esquema de 0-14 (Bueno, et al., 2021).

Pesquisadores publicaram, em 06 de abril de 2021, os resultados do estudo que avaliou a segurança, tolerabilidade e imunogenicidade da vacina CoronaVac, contendo SARS-CoV-2 inativado, em **crianças e adolescentes**. O ensaio clínico de fase 1/2 ([NCT04551547](#)), randomizado, duplo-cego e controlado por placebo foi realizado em crianças e adolescentes saudáveis de 3 a 17 anos de idade em Zanhuan (Hebei, China). A vacina (em 0,5 ml de hidróxido de alumínio adjuvante) ou placebo (apenas adjuvante) foi administrada por injeção intramuscular em duas doses (dia 0 e dia 28). Conduziu-se o ensaio de fase 1 em 71 participantes com aumento da dose em dois blocos (1,5 μ g ou 3 μ g por injeção). Na fase 2, os participantes foram designados aleatoriamente (2: 2: 1) para receber CoronaVac a 1,5 μ g ou 3 μ g por dose, ou placebo. Entre 31 de outubro e 2 de dezembro de 2020, 72 participantes foram inscritos na fase 1, e entre 12 de dezembro e 30 de dezembro de 2020, 480 participantes foram inscritos na fase 2. 500 participantes receberam pelo menos uma dose de vacina ou placebo ($n = 71$ para a fase 1 e $n = 479$ para a fase 2). No perfil de segurança combinado de fase 1 e fase 2, dentro de 28 dias após a injeção, reações adversas ocorreram em 56 (26%) de 219 participantes no grupo de 1,5 μ g, 63 (29%) de 217 no grupo de 3 μ g e 27 (24%) de 114 no grupo placebo, sem diferença significativa. A maioria das reações adversas foi branda a moderada, sendo que dor no local da injeção foi a reação mais reportada (13%). Na fase 1, a seroconversão após a segunda dose foi observada em 100% dos participantes nos grupos de 1,5 μ g e 100% dos participantes no grupo 3 μ g. Na fase 2, a seroconversão foi observada em 180 de 186 participantes (96,8%) no grupo de 1,5 μ g e 180 de 186 participantes (100,0%) no grupo 3 μ g. Não houve respostas de anticorpos detectáveis nos grupos de placebo. O estudo concluiu que a vacina CoronaVac foi bem tolerada e induziu fortes respostas de anticorpos neutralizantes em crianças e

adolescentes com idades entre 3-17 anos. O estudo forneceu dados sólidos de segurança e imunogenicidade para apoiar o estudo posterior e o uso de CoronaVac em crianças e adolescentes (Han, et al., 2021).

Adicionalmente, em 14 de abril de 2021, foi divulgado um ensaio clínico de fase 3 conduzido em profissionais de saúde no Brasil que demonstrou que a vacina CoronaVac tem um bom perfil de segurança e é eficaz contra qualquer infecção sintomática por SARS-CoV-2 e altamente protetora contra COVID-19 moderada a grave. O estudo clínico PROFISCOV, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo foi conduzido entre profissionais de saúde saudáveis em 16 centros no Brasil ([NCT04456595](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04456595)). Os 9.823 participantes receberam duas doses de vacina (3 µg em 0,5 mL) ou placebo nos dias 0 e 14. A eficácia primária contra COVID-19 sintomática foi de 50,7%. A eficácia secundária contra casos que requerem assistência (pontuação ≥ 3) e casos moderados e graves (pontuação ≥ 4) foram de 83,7% e de 100%, respectivamente. Todos os 6 casos de COVID-19 grave ocorreram no grupo placebo. A incidência de reações adversas, principalmente dor no local de administração, foi maior no grupo da vacina (77,1%) do que no grupo placebo (66,4%). Em um subconjunto de participantes, os ensaios de anticorpos neutralizantes mostraram soroconversão semelhante e títulos médios geométricos contra variantes B.1.128, P.1 e P.2 (Palacios, et al., 2021).

Um estudo realizado por pesquisadores brasileiros, publicado em 21 de maio de 2021, aponta que a vacina CoronaVac foi 42% efetiva "no cenário de mundo real" contra a COVID-19, considerando apenas pessoas vacinadas com mais de 70 anos e em um período de extensa transmissão da variante P.1 de SARS-CoV-2, detectada inicialmente em Manaus. Além disso, o estudo concluiu que **a proteção contra a doença só se torna efetiva 14 dias após a aplicação da segunda dose** e que a imunidade adquirida diminui conforme aumenta a idade do grupo imunizado. Considerando os dados 14 dias após a 2ª dose, a efetividade foi de: 61,8% de efetividade (70-74 anos); 48,9% (75-79 anos) e 28,0% (80 anos ou mais). O estudo contou com a participação de 7.950 pessoas com uma idade média de 76 anos. Segundo os pesquisadores, parte dos resultados já era esperada porque, em geral, a resposta dos idosos à vacinação é menor do que entre os mais jovens. Os achados ressaltam a necessidade de manter intervenções não farmacêuticas (máscaras, distanciamento social e higiene das mãos) enquanto a vacinação em massa com CoronaVac é usada como parte de uma resposta epidêmica (Ranzani, et al., 2021).

Em 27 de maio de 2021, pesquisadores enviaram resultados de um teste para avaliar a resistência potencial de novas variantes à neutralização induzida pela CoronaVac. No estudo, foram avaliados soros de 93 profissionais de saúde saudáveis na China, que receberam duas doses de CoronaVac. Os soros foram obtidos antes da primeira dose e no dia 14 após as duas doses. Os pesquisadores testaram sua atividade de neutralização contra vírus pseudotipados SARS-CoV-2 baseados em lentivírus contendo a proteína spike da cepa de referência Wuhan-1 (tipo selvagem), bem como seis variantes

circulantes, incluindo D614G, B.1.1.7 (identificado pela primeira vez no Reino Unido), B.1.351 (identificado pela primeira vez na África do Sul), P.1 (identificado pela primeira vez no Brasil), B.1.429 (identificado pela primeira vez na Califórnia, EUA) e B.1.526 (identificado pela primeira vez em Nova York, EUA). Após a inoculação de duas doses, 82% das amostras de soro foram capazes de neutralizar o pseudovírus do tipo selvagem e das variantes D614G, B.1.1.7 e B.1.429, enquanto a eficiência da neutralização do soro diminuiu para B.1.526, P.1 e B1.351. Além disso, apenas uma pequena proporção de soros pós-vacina foi capaz de neutralizar as variantes B.1.526 (24 [26%]), P.1 (32 [34%]) e B.1.351 (cinco [5%]). Os soros pós-vacina tiveram títulos significativamente reduzidos de IgG específicos para o domínio de ligação ao receptor contendo E484K (RBD) em comparação com aqueles específicos para RBD de tipo selvagem, que podem ser responsáveis pelo escape imunológico por VOCs contendo E484K (Chen, et al., 2021).

Em 31 de maio de 2021, o Instituto Butantan anunciou os resultados do "Projeto S", ensaio clínico de fase 4 randomizado ([NCT04747821](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04747821)), que propôs a imunização de toda a população adulta do município de Serrana, no interior paulista, com a vacina CoronaVac. Os resultados apresentam uma redução de 80% dos casos sintomáticos de COVID-19, redução de 86% das internações e redução de 95% do número de mortes, após a segunda vacinação do último grupo (Figura 9). A principal conclusão do Projeto S foi a redução do número de casos desde o início do projeto até completar a vacinação de todos os grupos. Os resultados também mostraram que a vacinação protege tanto os adultos, que receberam as duas doses do imunizante, quanto as crianças e adolescentes com menos de 18 anos, que não foram vacinados. A redução de casos em pessoas que não receberam a vacina indica a queda da circulação do vírus, segundo os pesquisadores. Outra conclusão importante é a avaliação da incidência da doença em Serrana na comparação com as cidades vizinhas. Enquanto as cidades da região vêm apresentando alta nos casos de COVID-19, Serrana manteve taxas de incidência baixas graças à vacinação. Ou seja, além da queda das infecções, os moradores que transitam em outras cidades não trouxeram um incremento relevante nos casos. O Projeto S criou um "cinturão imunológico" em Serrana, uma barreira coletiva contra o vírus, reduzindo drasticamente a transmissão no município (Butantan, 2021).



Figura 9 - Dados do estudo em Serrana – Projeto S. Fonte: Agência Brasil.

3.2. BBIBP-CorV (Sinopharm e Beijing Institute of Biological Products)

A China National Pharmaceutical Group Co., Ltd. (**Sinopharm**) é um grande grupo de saúde diretamente subordinado à Comissão de Supervisão e Administração de Ativos Estatais (SASAC) do Conselho de Estado chinês. A Sinopharm possui diversas subsidiárias e 10 empresas que são Sinopharm Group Co., Ltd (Sinopharm, 2021). A Sinopharm desenvolveu e está testando **duas vacinas inativadas de vírus inteiro** com adjuvante de alumínio para a prevenção da COVID-19 (Poland, et al., 2020). Uma das vacinas candidatas foi desenvolvida pela Beijing Institute of Biological Products, com sede em Pequim, e a outra pela Wuhan Institute of Biological Products, com sede em Wuhan. (Sinopharm, 2020a).

Em janeiro de 2020 a Sinopharm iniciou o desenvolvimento da vacina **BBIBP-CorV**, contra o novo coronavírus. E em 06 de junho de 2020, pesquisadores apresentaram os detalhes da produção e os resultados dos estudos pré-clínicos desta vacina. Cientistas isolaram três cepas de SARS-CoV-2 a partir de amostras de lavagem broncoalveolar ou esfregaços de garganta de três pacientes hospitalizados devido à COVID-19 para desenvolver neutralização pré-clínica *in vitro* e modelos de desafio para uma vacina candidata SARS-CoV-2 inativada. As três cepas foram 19nCoV-CDC-Tan-HB02 (HB02), 19nCoV-CDC-Tan-Strain03 (CQ01) e 19nCoV-CDC-Tan-Strain04 (QD01), sugerindo cobertura das principais populações SARS-CoV-2. As cepas foram isoladas utilizando células Vero, que foram infectadas por meio de esfregaços de garganta dos pacientes para prevenir possíveis mutações durante a cultura viral e isolamento, conforme apresentado na Figura 10 (Wang, et al., 2020).

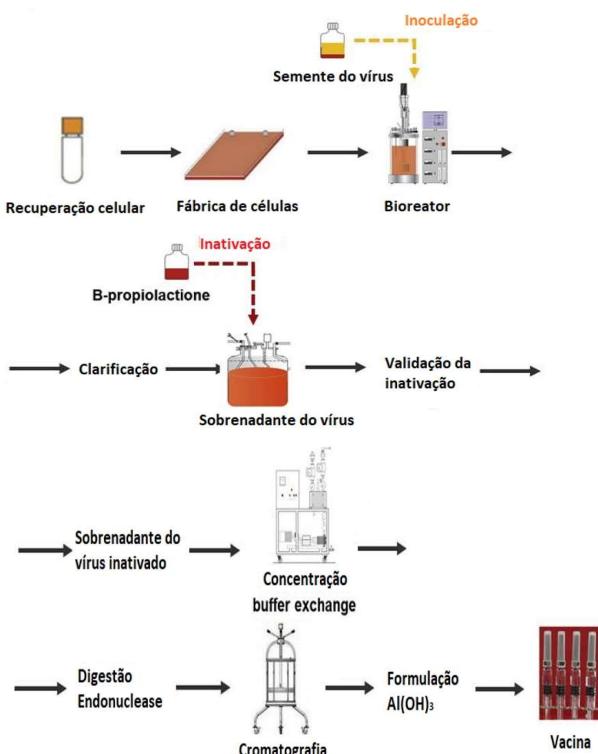


Figura 10 - Fluxograma de preparação da vacina BBIBP-CorV (Wang, et al., 2020).

Para avaliar a imunogenicidade do BBIBP-CorV (ensaio pré-clínico), camundongos BALB/c foram injetados com diferentes programas de imunização e várias doses (2, 4 ou 8 µg/dose) de vacina misturada com adjuvante de hidróxido de alumínio (alúmen). No grupo de imunização de dose única, os camundongos foram administrados por via intraperitoneal com uma dose alta (8 µg / dose), média (4 µg / dose) ou baixa (2 µg / dose) de BBIBP-CorV no dia 0 (D0), e os níveis de anticorpo neutralizante (NAb) em 7, 14, 21 e 28 dias após a injeção foram avaliados. A Figura 11 apresenta os resultados do estudo, que mostram que a taxa de seroconversão nos grupos de alta, média e baixa dose atingiu 100% em 7 dias após a imunização, e o efeito da imunização foi dependente do tempo. Os níveis de NAb aos 7, 14 e 21 dias nos grupos de dose baixa e média mostram variação significativa, enquanto nenhuma variação significativa foi observada entre 21 e 28 dias. No grupo de alta dose, uma variação significativa foi observada apenas entre os dias 7 e 14 (Wang, et al., 2020).

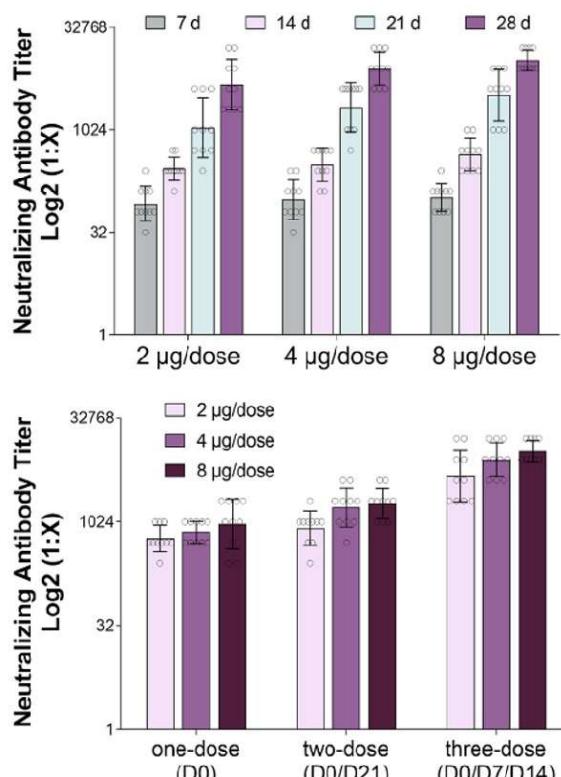


Figura 11 - Níveis de anticorpos de neutralização de camundongo (NAb) com imunização de uma dose (D0) da vacina BBIBP-CorV. Os camundongos foram injetados intraperitonealmente com doses altas (8 µg / dose), médias (4 µg / dose) ou baixas (2 µg / dose) de vacina e os níveis de NAb em 7 dias, 14 dias, 21 dias e 28 dias após a primeira imunização foram testados pelo método de microtitulação ($n = 10$) (Wang, et al., 2020).

Adicionalmente, a avaliação das lâminas de células de pulmões de macacos (Figura 12) mostrou que as alterações histopatológicas nos pulmões de macacos no dia 7 após a inoculação foram menores em todos os macacos que receberam a vacinação, com pequenos focos de pneumonia em alguns animais. Os pesquisadores provaram, portanto, que a vacina BBIBP-CorV é segura e apresentou potencial para ser efetiva e estabelecer imunidade populacional (Wang, et al., 2020).

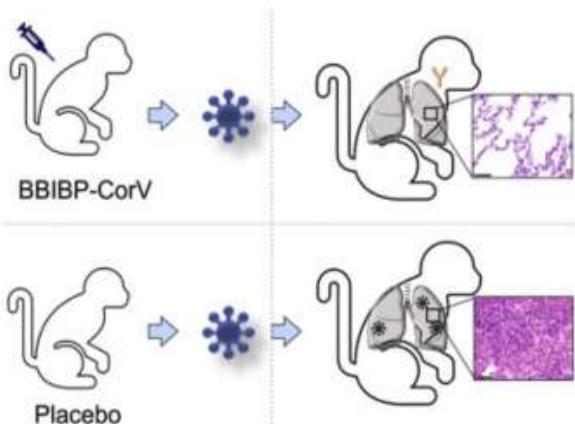


Figura 12 - Imunogenicidade e eficácia protetora de BBIBP-CorV em primatas não humanos (Wang, et al., 2020).

Em 16 julho de 2020, os ensaios de fase 3 iniciaram-se nos Emirados Árabes Unidos, seguidos pelo Marrocos e Peru em agosto de 2020. Outros países que testaram a vacina incluem Bahrein, Egito e Jordânia. Em 13 de agosto de 2020, a Emirates News Agency anunciou que os Emirados Árabes Unidos alcançaram a meta de 15.000 voluntários em menos de um mês com indivíduos de 107 nacionalidades participando do programa (Emirates News Agency, 2020). Em setembro de 2020, os Emirados Árabes aprovaram o uso emergencial da vacina BBIBP-CorV (Reuters, 2020).

Pesquisadores publicaram, em 15 de outubro de 2020 os resultados dos ensaios clínicos de fase 1/2 da vacina BBIBP-CorV ([ChiCTR2000032459](https://www.chictr.org.cn/chictr2000032459)). Os ensaios clínicos randomizados, duplo-cego, controlados por placebo, foram realizados na província de Henan, China. Na fase 1, pessoas saudáveis com idade entre 18-80 anos, que eram negativas para anticorpos IgM / IgG específicos do soro contra SARS-CoV-2 no momento da triagem, foram separadas em dois grupos de idade (18-59 anos e ≥60 anos) e atribuídos aleatoriamente para receber vacina ou placebo em um esquema de duas doses de 2 µg, 4 µg ou 8 µg nos dias 0 e 28. Na fase 2, adultos saudáveis (com idade entre 18-59 anos) foram atribuídos aleatoriamente (1: 1: 1: 1) para receber vacina ou placebo em um esquema de dose única de 8 µg no dia 0 ou em um esquema de duas doses de 4 µg nos dias 0 e 14, 0 e 21 ou 0 e 28. Participantes dentro cada coorte foram distribuídos aleatoriamente por randomização em bloco estratificado e alocada (3:1) para receber vacina ou placebo. A alocação do grupo foi ocultada dos participantes, investigadores e avaliadores de resultados. O estudo mostrou que a vacina inativada SARS-CoV-2, BBIBP-CorV, é segura e bem tolerada em todas as doses testadas em dois grupos de idade. As respostas humorais contra SARS-CoV-2 foram induzidas em todos os recipientes da vacina no dia 42. A imunização de duas doses com 4 µg de vacina nos dias 0 e 21 ou nos dias 0 e 28 alcançou títulos de anticorpos neutralizantes mais altos do que a dose única de 8 µg ou 4 µg dose nos dias 0 e 14 (Figura 13) (Xia, et al., 2020).

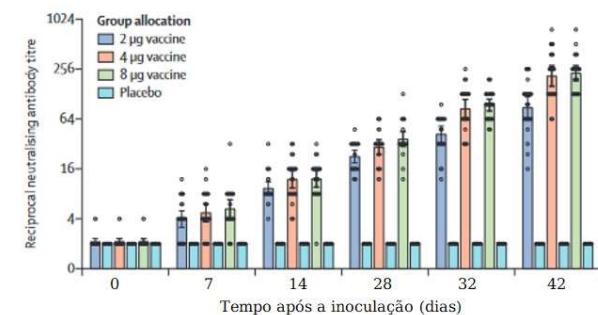
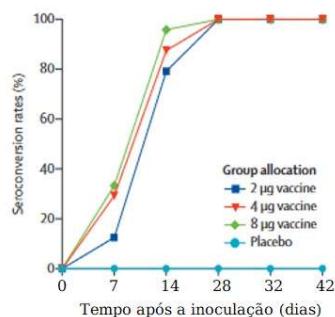


Figura 13 - Razões de seroconversão e títulos de anticorpos neutralizantes para 60 anos e mais velhos para vacina BBIBP-CorV (Xia, et al., 2020).

Em 20 novembro de 2020, a Sinopharm anunciou que um milhão de pessoas na China já haviam tomado a vacina BBIBP-CorV, ainda em fase de testes, em caráter emergencial contra a COVID-19. As autoridades chinesas ofereceram a vacina, em julho, para grupos de pessoas selecionados, incluindo funcionários do governo chinês, estudantes e trabalhadores que viajam para o exterior. Na ocasião, o presidente da Sinopharm afirmou que não houve um único caso de infecção após a inoculação de funcionários, estudantes e trabalhadores que viajaram para o exterior (The Guardian, 2020).

O Ministério da Saúde e Prevenção dos Emirados Árabes Unidos (MOHAP) anunciou em 09 de dezembro de 2020 o registro oficial da vacina inativada BBIBP-CorV. O MOHAP, em colaboração com o Departamento de Saúde de Abu Dhabi (DOH) revisou a análise provisória dos ensaios de fase 3 da Sinopharm CNBG, que mostra que a vacina inativada do tem 86% de eficácia contra a infecção por COVID-19. A análise também mostra que a vacina tem uma taxa de soroconversão de 99% do anticorpo neutralizante e 100% de eficácia na prevenção de casos moderados e graves da doença. Além disso, a análise não mostra problemas sérios de segurança. O uso emergencial desta vacina já havia sido aprovada em setembro de 2020 para proteger os trabalhadores da linha de frente com maior risco de COVID-19 (Sinopharm, 2020b).

Em 13 de dezembro de 2020 a National Health Regulatory Authority (NHRA) do Barein (país que compreende mais de 30 ilhas do Golfo Pérsico) anunciou que aprovou oficialmente o registro da vacina COVID-19 da Sinopharm. A decisão da NHRA de aprovar e usar a vacina foi baseada nos dados de ensaios clínicos realizados em vários países, que foram cuidadosamente revisados e avaliados pela autoridade (taxa de eficácia de 86%, uma taxa de soroconversão de 99% de

anticorpos neutralizantes e 100% de eficácia na prevenção de casos moderados e graves de COVID-19, após testes em 42.299 voluntários). O Reino do Barein participou dos ensaios clínicos de Fase 3 da vacina, na qual mais de 7.700 voluntários se inscreveram. A Autoridade havia previamente autorizado o uso de emergência da vacina de Sinopharm que foi fornecida a profissionais da linha de frente em contato com pacientes COVID-19 (Sinopharm, 2020).

Em 31 de dezembro de 2020, a vacina BBIBP-CorV obteve registro emergencial pelo NMPA da China, (equivalente chinês do FDA). Como os padrões de diagnóstico de casos de infecção e o processo de revisão do ensaio clínico de Fase 3 variam em diferentes países, a taxa de eficácia de 86% anunciada pelos Emirados Árabes Unidos e 79,34% pela China foram consideradas reais e válidas. Segundo os autores, a vacina demonstrou vantagens abrangentes e dados comprovam sua segurança e eficácia. Além disso, a vacina não requer temperaturas de congelamento para armazenamento, tornando o transporte e distribuição muito mais fácil para a maioria dos países do mundo (Sinopharm, 2021b).

Pesquisadores publicaram resultados que sugerem que a variante 501Y.V2 do SARS-CoV-2 (inicialmente encontrada na África do Sul) e D614G não escapam da imunidade induzida pela vacina BBIBP-CorV (Figura 14) (Huang, et al., 2021). Segundo a empresa Sinopharm, testes de laboratório estavam em andamento para investigar como os anticorpos desencadeados pela vacina COVID-19 atuam sobre variantes encontradas no Brasil e no Zimbábue (Reuters, 2021).

A vacina BBIBP-CorV da Sinopharm foi autorizada para uso em 35 países (COVID19 VACCINE TRACKER, 2021), porém até o momento, a empresa não entrou com pedido de autorização ou registro na Anvisa brasileira. Entretanto, o Brasil sinaliza seu interesse em adquirir o imunizante para a campanha nacional de imunização. Segundo divulgado, o Ministério da Saúde brasileiro enviou uma carta ao embaixador da China no Brasil solicitando a compra de 30 milhões de doses da vacina (Agência O Globo, 2021) (Bergano, 2021).

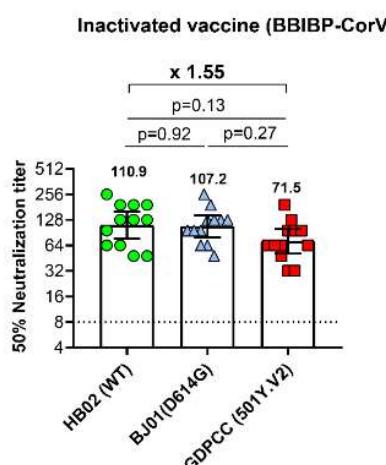


Figura 14 - Títulos de neutralização de 24 anti-soros de recipientes da vacina BBIBP-CorV contra SARS-CoV-2 autêntico e suas variantes, D614G e 501Y.V2.via ensaio de efeito microcitopatogênico (Huang, et al., 2021).

3.3. New Crown COVID-19 (Wuhan Institute of Biological Products e Sinopharm)

A outra vacina da Sinopharm, a New Crown COVID-19, foi desenvolvida em conjunto com o Wuhan Institute of Biological Products. Em 16 de junho de 2020, a *China National Biotech Group Co. Ltd.* (CNBG), a subsidiária de vacinas e biociências da Sinopharm Group, anunciou que a vacina New Crown induz a produção de altos títulos de anticorpos em um ensaio de fase 1/2 (GEN, 2020).

Os ensaios clínicos de fases 1 e 2 foram registrados em 11 de abril de 2020. Um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, placebo controlado de fase 1/2 para vacina inativada do novo Coronavírus foi registrado em 11 de abril de 2020 (ChiCTR2000031809). O estudo teve como objetivo avaliar a segurança da vacina em pessoas saudáveis de diferentes idades após inoculação com diferentes doses da vacina e explorar preliminarmente a imunogenicidade e persistência da vacina em pessoas saudáveis. Ademais, foram avaliadas: a incidência de reações e eventos adversos; a incidência de indicadores anormais de função hepática e renal, rotina de sangue e rotina de urina; e nível de anticorpo (IgM e IgG) de anticorpo COVID-19; e a imunidade celular (WHO, 2021b).

Os dados dos estudos clínicos de fase 1 e 2 foram publicados em 13 de agosto de 2020. O ensaio de fase 1 ($n = 96$) examinou uma série de três doses, e o ensaio de fase 2 ($n = 224$) estudou uma dose de 5 μ g em dois grupos de estudo: vacinação em dia 0 e dia 14 ($n = 84$) versus alumínio apenas ($n = 28$), ou vacinação no dia 0 e dia 21 ($n = 84$) versus apenas alumínio ($n = 28$). Este ensaio incluiu adultos com idade entre 18 e 59 anos. O perfil de segurança desta vacina foi excelente, com reações locais e sistêmicas geralmente semelhantes às do grupo apenas de alumínio do estudo (Xia, et al., 2020b).

O ensaio clínico de fase 3 começou em 18 de julho de 2020 nas seguintes localidades: Beijing (CH), Hubei (CH), Abu Dhabi (Emirados Árabes), Sharjah, Manama (Kingdom of Bahrain) e Cairo (Egito). Tal ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo tem como objetivo avaliar a eficácia protetora da vacina inativada New Crown COVID-19 após o curso completo de imunização na prevenção de doenças causadas pelo SARS-CoV-2 em indivíduos saudáveis com 18 anos de idade ou mais. Além disso, o estudo está avaliando o efeito protetor 14 dias após as 2 doses de imunização na prevenção de casos graves de pneumonia por SARS-CoV-2 e mortes causadas por COVID-19 e a incidência de reações e/ou eventos adversos (ChiCTR2000034780) (WHO, 2021b).

No final de agosto de 2020, os pesquisadores da Sinopharm/Wuhan revelaram que já haviam começado a administrar a vacina em profissionais de saúde e grupos com alto risco de infecção (Poland, et al., 2020).

Em 09 de fevereiro de 2021, a unidade da Sinopharm *Wuhan Institute of Biological Products Co.* divulgou que sua vacina contra a COVID-19 mostrou uma taxa de eficácia de 72,51% contra a doença em testes clínicos de fase 3, com base em análises provisórias. A empresa entrou com um pedido formal para a Administração Nacional de Produtos Médicos da

China para aprovação de uso público da vacina (Reuters, 2021b).

Em 24 de fevereiro de 2021, a unidade da China National Pharmaceutical Group (Sinopharm) solicitou uma aprovação de uso público de sua vacina da unidade de Wuhan contra COVID-19. Em menos de 24 horas, em 25 de fevereiro de 2021, a Administração Nacional de Produtos Médicos da China (NMPA) concedeu aprovação condicional da vacina (Held, 2021).

Pesquisadores publicaram, em 26 de maio de 2021, uma análise provisória de um ensaio clínico randomizado que incluiu 40.382 participantes que receberam pelo menos 1 dose de uma série de vacina inativada de 2 doses desenvolvida a partir de cepas WIV04 (5 µg / dose) ou HB02 (4 µg / dose) de SARS-CoV-2 ou placebo com apenas hidróxido de alumínio (alúmen). A eficácia para as duas vacinas, em comparação com o controle com apenas de hidróxido de alumínio, foi de 72,8% no grupo WIV04 e 78,1% no grupo HB02; ambas as comparações foram estatisticamente significativas. A maioria das reações adversas foi de gravidade leve (grau 1 ou 2) e foram transitórias e autolimitadas, sem necessidade de tratamento especial. Durante 8 a 28 dias após à vacina, as reações adversas aumentaram de 11,1% para 16,1% no grupo WIV04, 10,7% para 15,5% no grupo HB02 e 10,6% para 15,4% no grupo alúmen (Al Kaabi, et al., 2021).

3.4. Covaxin ou BBV152 (Bharat Biotech International Limited)

A Bharat Biotech iniciou suas operações em 1996 como uma empresa dedicada à criação de vacinas e bioterapêuticas inovadoras. Em 2021, a Bharat Biotech possui mais de 160 patentes. (Bharat Biotech, 2021).

A COVAXIN®, vacina para a COVID-19 da Índia também chamada de BBV152, é desenvolvida pela Bharat Biotech em colaboração com o Conselho Indiano de Pesquisa Médica (ICMR) - Instituto Nacional de Virologia (NIV). A vacina inativada é desenvolvida e fabricada nas instalações de alta contenção BSL-3 (nível de biossegurança 3) da Bharat Biotech, usando a tecnologia de plataforma derivada de *Whole-Virion Inactivated Vero Cell* (3 µg ou 6 µg) formulada com adjuvante em gel de hidróxido de alumínio - alúmen (Algel) - quimiossorvido com agonista TLR7/8 (IMDG), uma molécula da classe das imidazoquinolinas (Bharat Biotech, 2021) (Ella, et al., 2021b).

A vacina BBV152, com adjuvante de alúmen e um agonista TLR 7/8, é projetada para aumentar as respostas imunes celulares humorais e assimétricas Th1 após a imunização, otimizando a formulação da vacina inativada (Li & Zhu, 2021).

As células Vero CCL-81 foram inicialmente cultivadas em frascos de cultura de tecidos e de células usando *Dulbecco's Modified Eagle Medium* (DMEM) contendo 10% de soro de bezerro recém-nascido (NBCS) (Sigma-Aldrich, Índia), e a cepa de SARS-CoV-2, NIV-2020-770, foi usada para o desenvolvimento da vacina. A estabilidade genética da cepa

NIV-2020-770 foi demonstrada por múltiplas passagens em células Vero CCL-81 e por sequenciamento genético. A propagação do vírus foi feita em um biorreator (Corning Life Science) em temperatura de $36 \pm 1^\circ\text{C}$ e foi cultivada por 36-72 horas após a infecção. Os sobrenadantes foram coletados, clarificados e divididos em alíquotas. O vírus foi inativado com β -propiolactona na proporção de 1:2500 em $2-8^\circ\text{C}$ por 24-32 horas. Foi ainda purificado por cromatografia em coluna e concentrado usando um sistema de filtração de fluxo tangencial (Figura 15) (Yadav, et al., 2021).

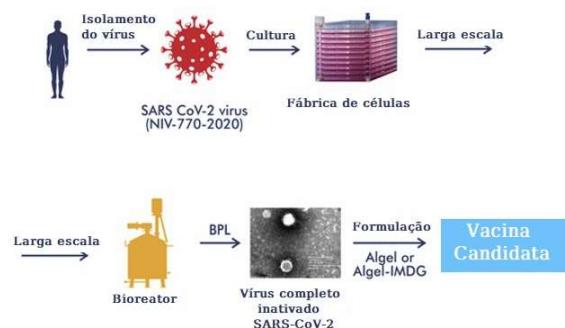


Figura 15 - Esquema do desenvolvimento e produção da vacina Covaxin (Ganneru, et al., 2021).

Inicialmente, as vacinas candidatas (BBV152) foram formuladas com dois adjuvantes à base de alúmen: Algel (gel de hidróxido de alumínio) e Algel-IMDG. Foram preparadas três formulações de vacinas: as duas primeiras contendo 3 µg e 6 µg de antígeno com Algel-IMDG (BBV152A e BBV152B, respectivamente) e a terceira contém 6 µg de antígeno com Algel (BBV152C). Para determinar a estabilidade dessas formulações, as formulações da vacina Algel-IMDG (BBV152A e BBV152B) foram armazenadas em temperatura de $2-8^\circ\text{C}$ por 7 dias (Figura 16) (Ganneru, et al., 2021).

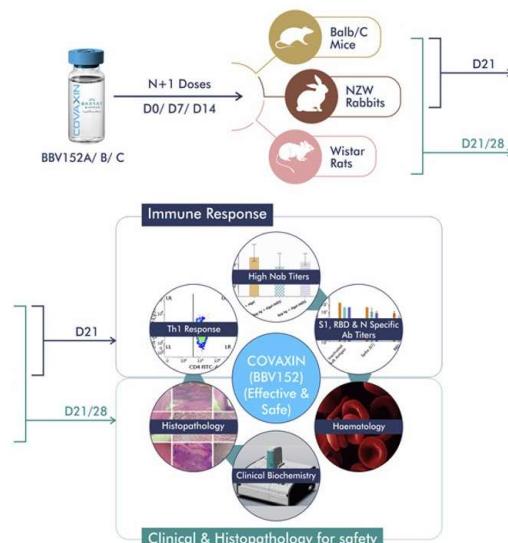


Figura 16 - Avaliação da imunogenicidade e segurança em ensaios pré-clínicos da vacina Covaxin (Ganneru, et al., 2021).

A imunogenicidade e a segurança da vacina foram determinadas em duas concentrações de antígeno (3 µg e 6 µg), com os dois adjuvantes diferentes (Alumen ou Alumen

quimiossorvido com agonista TLR7/8), em camundongos, ratos e coelhos. Os resultados mostraram que as formulações da vacina BBV152 geraram títulos de ligação ao antígeno e anticorpos neutralizantes (NAB) significativamente altos, em ambas as concentrações, em todas as três espécies com excelentes perfis de segurança. Os resultados mostram também que as formulações de vacina induziram respostas de anticorpo de ligação ao antígeno e NAB significativamente elevadas nos animais imunizados, com um viés Th1 distinto observado para as vacinas com adjuvante Algel-IMDG (Figura 17). Todas as formulações testadas exibiram excelente imunogenicidade (Ganneru, et al., 2021).

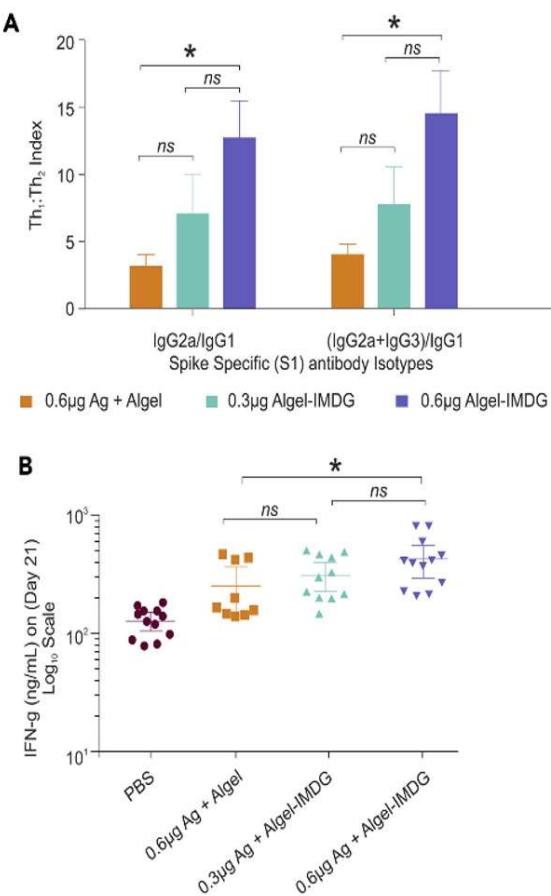


Figura 17 - A vacina BBV152 induz a uma robusta resposta vírus específica de células T (Ganneru, et al., 2021).

Pesquisadores avaliaram a eficácia protetora e imunogenicidade da vacina inativada contra SARS-CoV-2 em macacos rhesus, onde vinte macacos foram divididos em quatro grupos de cinco animais cada. Um grupo recebeu um placebo, enquanto três grupos foram imunizados com três formulações diferentes de BBV152 em 0 e 14 dias, conforme apresentado na Figura 18. Todos os macacos foram desafiados com SARS-CoV-2 quatorze dias após a segunda dose. A resposta protetora foi observada com o aumento da IgG específica para SARS-CoV-2 e títulos de anticorpos neutralizantes a partir da 3^a semana pós-imunização. Nenhuma evidência de pneumonia foi observada por exame histopatológico nos grupos vacinados, ao contrário do grupo placebo que exibiu pneumonia intersticial e localização de antígeno viral no epitélio alveolar e macrófagos por imuno-histoquímica (Yadav, et al., 2021).

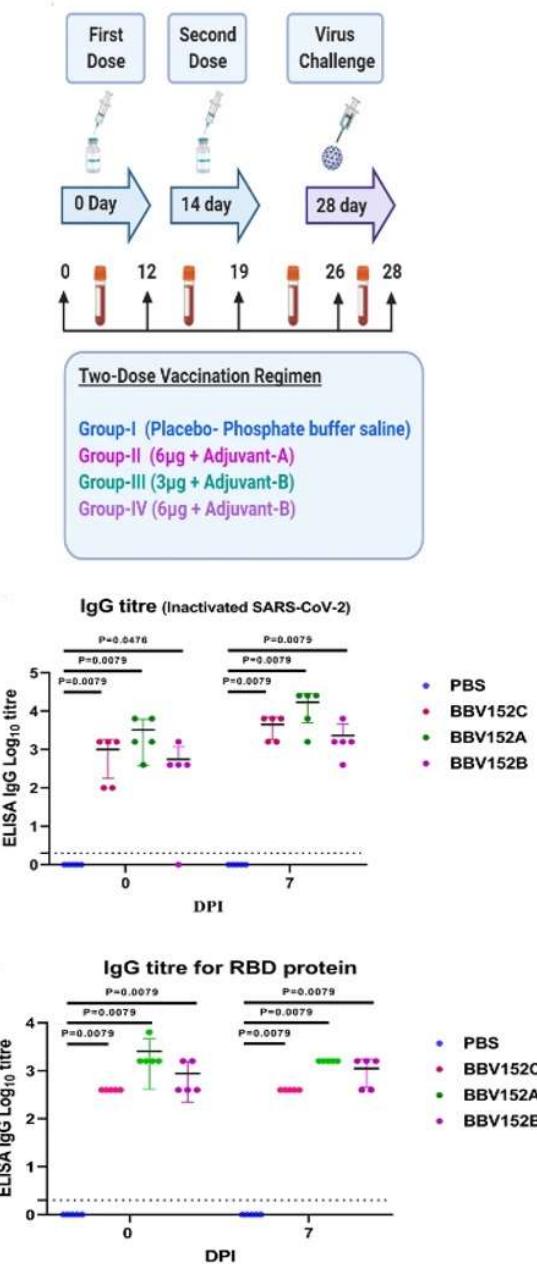


Figura 18 - Diagrama do resumo do experimento da vacina Covaxin em macacos rhesus, Títulos de IgG anti-SARS-CoV-2. e Títulos de IgG para proteína RBD de SARS-CoV-2 em animais a 0 e 7 DPI (Yadav, et al., 2021).

Em 21 de janeiro de 2021, pesquisadores publicaram os resultados de um ensaio clínico duplo-cego, multicêntrico, randomizado e controlado de fase 1 sobre a segurança e imunogenicidade da vacina BBV152 (3 µg com Algel-IMDG, 6 µg com Algel-IMDG ou 6 µg com Algel) e um controle apenas de Algel (sem antígeno), com a primeira dose administrada no dia 0 e a segunda dose no dia 14. Dos 897 voluntários, 375 foram inscritos para os testes. Entre eles, 100 foram designados aleatoriamente para cada um dos três grupos de vacina e 75 foram designados aleatoriamente para o grupo controle (apenas Algel). O BBV152 levou a resultados de segurança toleráveis e respostas imunológicas aprimoradas. Ambas as formulações Algel-IMDG foram selecionadas para os ensaios de imunogenicidade de fase 2 (Ella, et al., 2021a).

Em 08 de março de 2021, pesquisadores publicaram os resultados do ensaio clínico duplo-cego, randomizado, multicêntrico de fase 2 sobre a imunogenicidade e segurança da vacina BBV152 em adultos e adolescentes saudáveis (com idades entre 12-65 anos). O estudo ocorreu em nove hospitais na Índia com 380 participantes que foram designados aleatoriamente (1:1) para receber 3 µg com Algel-IMDG ou 6 µg com Algel-IMDG. Duas doses intramusculares de vacina foram administradas no dia 0 e no dia 28. Os títulos de anticorpos neutralizantes de tipo selvagem de SARS-CoV-2, as taxas de seroconversão 4 semanas após a segunda dose e a segurança foram avaliados. Os títulos de anticorpos neutralizantes foram semelhantes aos de um painel de amostras de soro de convalescença. Todas as respostas de citocinas induzidas para BBV152 foram enviesadas para células Th1. A vacina foi bem tolerada em ambos os grupos, sem eventos adversos graves. As frequências de respostas de memória de células T específicas do antígeno 3 meses após a segunda dose (dia 104) em todos os grupos do ensaio de fase 1 (Figura 19) (Ella, et al., 2021b).

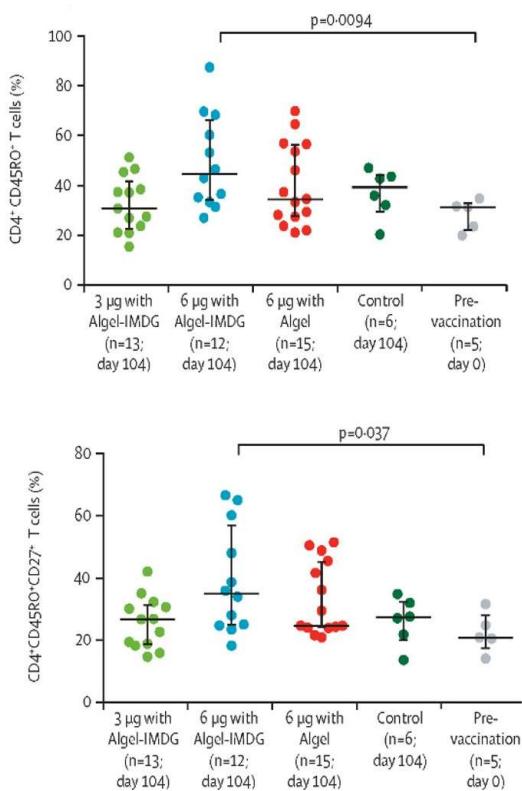


Figura 19 - Frequências de respostas de memória de células T específicas do antígeno 3 meses após a segunda dose (dia 104) em todos os grupos do ensaio de fase 1 da vacina Covaxin ou BBV152 (Ella, et al., 2021b).

Os resultados mostraram que duas injeções intramusculares de 6 µg BBV152 com Algel-IMDG administradas com 4 semanas de intervalo induziram seroconversão em 174 de 177 participantes e títulos médios geométricos de anticorpos neutralizantes de no dia 56 (4 semanas após a segunda dose). BBV152 também induziu uma resposta imune persistente, com altos títulos de anticorpos neutralizantes observados nos participantes da fase 1 em 3

meses após a segunda dose de 6 µg com Algel-IMDG. Em comparação com outras formulações de vacina contendo Algel-IMDG testadas pela Barath Biotec, a maior resposta de memória de células T em 3 meses de acompanhamento foi observada nos participantes da fase 1 que receberam 6 µg com Algel-IMDG. Em particular, 6 µg da vacina BBV152 com Algel-IMDG foi bem tolerada, com 40 de 190 participantes relatando pelo menos uma reação adversa local ou sistêmica solicitada (Li & Zhu, 2021).

Em ensaios de duas outras vacinas inativadas com adjuvante de alumínio, BBIBP-CorV e CoronaVac, a eficácia geral foi de aproximadamente 79,3% e 50,4%, respectivamente. Adicionalmente, ambas as vacinas fornecem supostamente 100% de proteção contra COVID-19 grave. Na ausência de ensaios de referência SARS-CoV-2 padronizados e correlatos sorológicos imunogênicos de proteção estabelecidos, não é possível prever a eficácia potencial do BBV152 de acordo com os dados de imunogenicidade. No entanto, a experiência com outras vacinas indicam que títulos mais altos de anticorpos neutralizantes induzidos pela vacina têm maior probabilidade de resultar em uma proteção melhor e mais longa do que títulos mais baixos de anticorpos neutralizantes induzidos pela vacina, sugerindo que o BBV152 mostraria eficácia significativa contra COVID-19 no estudo de fase 3 em andamento (Li & Zhu, 2021).

Adicionalmente, as amostras de soro do dia 56 de 38 participantes no grupo de 6 µg com Algel-IMDG do estudo de fase 2 neutralizaram efetivamente uma variante de preocupação de SARS-CoV-2 (linhagem B.1.1.7 ou 20B / 501Y.V1). Ademais, a vacina BBV152 (COVAXIN) com a formulação de 6 µg com Algel-IMDG recebeu autorização de uso emergencial na Índia e está sendo avaliada em 25.800 voluntários em um ensaio de eficácia de fase 3 ([NCT04641481](https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04641481)) (Li & Zhu, 2021) (Ella, et al., 2021b).

Em 30 de março de 2021 a Anvisa negou o pedido do Ministério da Saúde para importação, em caráter excepcional, e a certificação de boas práticas de fabricação da vacina Covaxin. A inspeção na fábrica indiana foi realizada por uma equipe de inspetores da Anvisa no começo de março de 2021. A Anvisa citou 14 artigos jurídicos para negar a certificação de boas práticas, com base em três documentos: uma resolução da diretoria e duas instruções normativas (G1, 2021).

Em 21 de abril de 2021, pesquisadores da Bharat Biotech anunciaram que a Covaxin apresentou eficácia geral de 78% nos casos sintomáticos e de 100% em casos graves, os dados sugerem redução na transmissão do vírus. Os dados fazem parte da segunda análise provisória de testes clínicos de fase 3. A primeira análise provisória foi feita em março de 2021 e apresentou eficácia de 81%. Os pesquisadores prometeram disponibilizar resultados de segurança e eficácia da análise final em junho de 2021 (de Alencar, 2021).

A Anvisa aprovou, em 13 de maio de 2021, o ensaio clínico, no Brasil, da vacina Covaxin contra a COVID-19. O estudo autorizado é de fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, multicêntrico, para avaliar a eficácia, a segurança, a imunogenicidade e a consistência entre lotes de

BBV152 em adultos com idade igual ou superior a 18 anos de idade. O estudo prevê a aplicação de duas doses, com 28 dias de intervalo. A previsão é de que 4.500 voluntários sejam envolvidos no Brasil, nos seguintes estados: São Paulo (3.000), Rio de Janeiro (500), Bahia (500) e Mato Grosso (500). O estudo da vacina também está sendo conduzido na Índia com outros 26,3 mil voluntários, totalizando 30.800 voluntários no estudo global (Anvisa, 2021b).

Em 09 de junho de 2021, a ANVISA publicou a Certificação de Boas Práticas de Fabricação da vacina Covaxin, depois que a empresa realizou os ajustes relacionados às não conformidades. E, em 14 de junho de 2021, a Anvisa autorizou a importação da Covaxin sob condições controladas. Os aspectos de qualidade, segurança e eficácia da vacina foram atestados por meio da autorização de uso emergencial concedida pela autoridade sanitária da Índia (Anvisa, 2021e).

3.5. Inactivated SARS-CoV-2 Vaccine (Institute of Medical Biology e Chinese Academy Medical Sciences (IMBCAMS))¹⁰

Fundado em 1958, o Instituto integra a pesquisa médica básica com o desenvolvimento e a produção de produtos biológicos. Está envolvida na investigação básica e aplicada em diversas áreas, além da produção em grande escala de vacinas, produtos imunológicos e de engenharia genética. É o “Centro de Pesquisa e Colaboração da OMS em Enterovírus”, bem como a unidade de mestrado e doutorado do Peking Union Medical College (Faculdade de Medicina da Universidade de Tsinghua) (IMBCAMS, 2021).

Pesquisadores da *Chinese Academy of Medicine Sciences* publicaram em 12 maio de 2021, o estudo que examinou a segurança e imunogenicidade da sua vacina inativada contra o SARS-CoV-2. Em um ensaio clínico de fase 1 (CTR20200943 e [NCT04412538](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04412538)), randomizado, duplo-cego e controlado por placebo envolvendo 192 adultos saudáveis 18–59 anos, duas injeções de três doses (50 EU, 100 EU, 150 EU) de uma vacina SARS-CoV-2 inativada ou placebo foram administrados por via intramuscular em um intervalo de 2 ou 4 semanas. A vacinação foi concluída em 191 indivíduos. Quarenta e quatro reações adversas ocorreram em 28 dias, mais comumente dor leve e vermelhidão no local da injeção ou leve fadiga. Nos dias 14 e 28, as taxas de seroconversão foram 87,5% e 79,2% (50 EU), 100% e 95,8% (100 EU) e 95,8% e 87,5% (150 EU), respectivamente, com títulos médios geométricos (GMTs) de 18,1 e 10,6, 54,5 e 15,4, e 37,1 e 18,5, respectivamente, para os intervalos de 2 e 4 semanas. A seroconversão foi associada com a suprarregulação síncrona de anticorpos contra a proteína S, proteína N e vírion e uma resposta de linfócitos T citotóxicos (CTL). Não foram observadas citocinas ou células imunes relacionadas à imunopatologia. Os pesquisadores concluíram que em uma

população de 18 a 59 anos esta vacina inativada SARS-CoV-2 foi segura e imunogênica (Pu, et al., 2021).

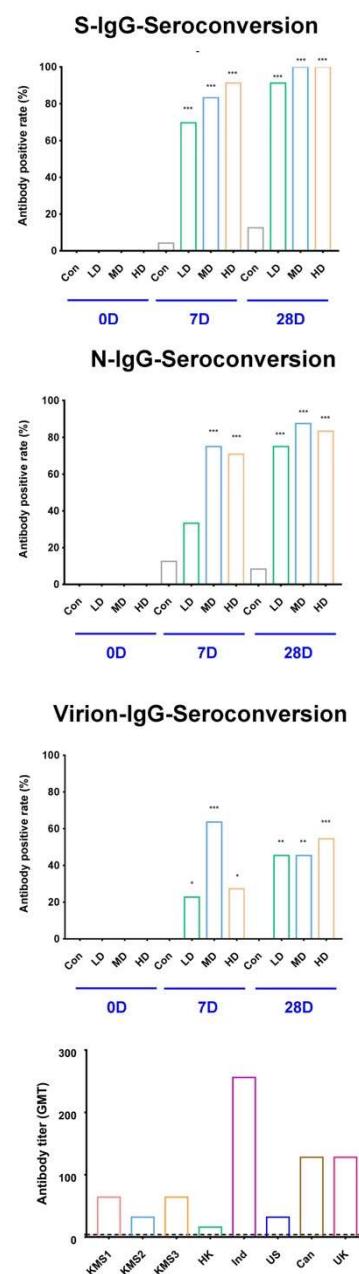


Figura 20 - Resposta imune induzida em indivíduos humanos imunizados com a vacina anti-SARS-CoV-2 da Chinese Academy of Medicine Science no esquema 0, 28 dias.

Encontra-se em andamento um ensaio clínico de fase 3 ([NCT04659239](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04659239)), randomizado, duplo-cego, controlado por placebo da vacina SARS-CoV-2, inativada em adultos com 18 anos ou mais. O ensaio inclui análise de eficácia e imunogenicidade. Um total de 34.020 participantes serão inscritos, sendo 32.820 para coorte de eficácia e 1.200 para coorte de imunogenicidade. No estudo de eficácia, os participantes estão sendo inoculados aleatoriamente com duas doses de vacina experimental ou placebo de acordo com a

¹⁰ A vacina da Chinese Academy of Medical Sciences não possui um nome específico.

proporção de 1:1 após o esquema de imunização do dia 0 e do dia 14 e serão observados a partir da primeira dose da vacina experimental os casos de COVID-19 sintomática e confirmada em laboratório, para avaliação da eficácia da vacina experimental. No estudo de imunogenicidade, estão sendo coletadas amostras de sangue para determinação de anticorpo neutralizante e anticorpo IgG contra SARS-CoV-2 e para detecção de células T específicas, antes de inocular a primeira dose, após 14 dias, 6 meses e 12 meses da imunização completa; com o objetivo de avaliar a imunogenicidade e persistência da resposta imunológica. Tal estudo está em andamento no Brasil (CEMEC Pesquisa Clínica, São Bernardo do Campo, São Paulo) e na Malásia (Hospital Sungai Buloh).

3.6. QazCovid-in (Kazakhstan RIBSP)

Em 26 de agosto de 2020, o Cazaquistão anunciou o desenvolvimento de uma vacina própria contra a COVID-19 em um laboratório em Almaty. A conclusão dos testes pré-clínicos da vacina, chamada QazCovid-in, demonstrou segurança para testes adicionais em humanos (FirstWord Pharma, 2020).

O estudo de fase 1/2, registrado sob o código [NCT04530357](#), caracteriza-se, em sua fase 2, como um ensaio clínico randomizado, aberto, para avaliar segurança e imunogenicidade da vacina, administrada por via intramuscular, em esquema de 1 ou 2 doses (0 e 21 dias), em pessoas com idade acima de 18 anos. O estudo iniciou o recrutamento em 19/09/2020 no Cazaquistão.

Um estudo clínico de fase 3 de imunogenicidade, eficácia e segurança da vacina QazCovid-in® COVID-19 do Instituto de Pesquisa para Problemas de Segurança Biológica do Cazaquistão está em curso ([NCT04691908](#)) e o recrutamento de voluntários ocorreu na República do Cazaquistão. O principal objetivo do estudo é provar a superioridade da vacina QazCovid-in® inativada contra COVID-19 em comparação com o placebo (soluções de cloreto de sódio, solvente para a preparação de formas farmacêuticas para injeção 0,9%) em termos de soroconversão para SARS-CoV-2 nos dias 21º, 42º, 90º e 180º após a vacinação. Para avaliar a imunogenicidade da vacina QazCovid-in® inativada contra COVID-19 *versus* placebo, o estudo será dividido em dois grupos: Grupo “Ativo” com 2.400 voluntários a partir de 18 anos de idade que serão vacinados com o QazCovid-in® duas vezes com 21 dias de intervalo, por via intramuscular, na dose de 0,5 ml e Grupo “Placebo” com 600 voluntários a partir de 18 anos e mais velhos que serão “vacinadas” com o Placebo duas vezes com intervalo de 21 dias, por via intramuscular, na dose de 0,5 ml.

3.7. KCONVAC (Beijing Minhai Biotechnology e Shenzhen Kangtai Biological Products Co)

A Beijing Minhai Biotechnology Co., Ltd. (referida como “Minhai”) é uma empresa moderna de biotecnologia especializada em P&D, produção e distribuição de vacinas. Fundada em junho de 2004, a Minhai tem um centro de P&D líder e um moderno local de fabricação de vacinas composto

por mais de 60.000 m² de oficinas equipadas com linha de produção de vacina e de vírus (DCVMM, 2020).

Em abril de 2021, pesquisadores publicaram os resultados de dois ensaios clínicos randomizados de fase 1 e fase 2, duplo-cegos e controlados por placebo de KCONVAC que foram conduzidos em adultos saudáveis chineses com idade entre 18 e 59 anos.

No ensaio de fase 1 ([NCT04758273](#)), 60 participantes foram inscritos e receberam de forma randomizada duas doses (ou pelo menos uma dose) de vacina de 5 µg (N = 24), vacina de 10 µg (N = 24) ou placebo (N = 12). A resposta do anticorpo e a resposta celular foram avaliadas. O parâmetro de avaliação de segurança primário foi a proporção de participantes que experimentaram reações/eventos adversos dentro de 28 dias após cada vacinação. Entre os participantes, 13 (54%), 11 (46%) e 7 (58%) relataram pelo menos um evento adverso, dos quais 10 (42%), 6 (25%) e 6 (50%) dos eventos adversos foram relacionados à vacinação; após receberem a vacina de 5 µg, vacina de 10 µg ou placebo, respectivamente (Pan, et al., 2021).

No ensaio de fase 2 ([NCT04756323](#)), 500 participantes foram inscritos e receberam pelo menos uma dose de vacina de 5 µg (N = 100 para esquemas 0/14 ou 0/28 dias), vacina de 10 µg (N = 100 para cada esquema) ou placebo (N = 50 para cada regime). O *endpoint* primário de imunogenicidade foi a soroconversão e detecção de anticorpos de neutralização para o domínio de ligação ao receptor (RBD)-IgG 28 dias após a segunda dose. Entre os participantes, 16 (16%), 19 (19%) e 9 (18%) relataram pelo menos um evento adverso, dos quais 13 (13%), 17 (17%) e 6 (12%) foram efeitos adversos relacionados à vacinação após receberem a vacina de 5 µg, vacina de 10 µg ou placebo, respectivamente. Todos os efeitos adversos foram de grau 1 ou 2 em intensidade e nenhum efeito adverso de grau 3 ou mais foi relatado (Pan, et al., 2021).

A vacina KCONVAC induziu resposta significativa de anticorpos, sendo que 87,5% (21/24) a 100% (24/24) dos participantes do ensaio de fase 1 e 83,0% (83/100) a 100% (99/99) dos participantes do ensaio de fase 2 apresentaram soroconvergência com anticorpos capazes de neutralizar vírus vivo, pseudovírus e anticorpos RBD-IgG após receber duas doses da vacina. Entre os grupos de tratamento nos dois ensaios, os títulos médios geométricos (GMTs) de anticorpos neutralizantes para vírus vivos variaram de 29,3 a 49,1 no regime do Dia 0/14 e de 100,2 a 131,7 no regime Dia 0/28, o anticorpo neutralizante para pseudovírus variou de 69,4 a 118,7 no regime do Dia 0/14 e de 153,6 a 276,6 no regime do Dia 0/28, e RBD-IgG variou de 605,3 a 1169,8 no regime do Dia 0/14 e de 1496,8 a 2.485,5 no regime do Dia 0/28. O ensaio de subtipagem do RBD-IgG mostrou que uma parte significativa de RBD-IgG era IgG1. A vacina induziu resposta de células T com 56,5% (13/23) e 62,5% (15/24) dos participantes em grupos de vacina contendo 5 µg e 10 µg, além de respostas imunossupressoras ligadas a enzima de interferon-γ positivas 14 dias após a segunda dose no ensaio de fase 1, respectivamente (Figura 21). O estudo concluiu que a vacina KCONVAC é bem tolerada e tem potencial para induzir resposta

robusta de anticorpos e resposta celular em adultos de 18 a 59 anos (Pan, et al., 2021).

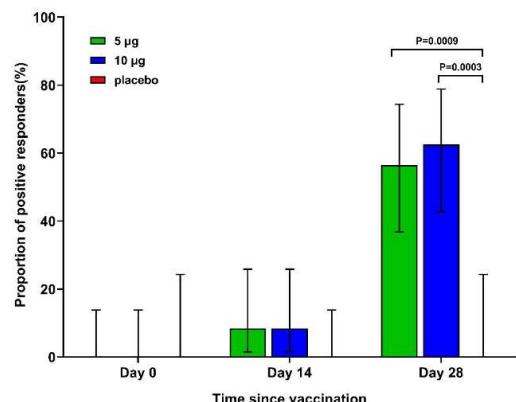


Figura 21 - Respostas específicas de células T medidas por ELISpot no ensaio de fase 1. SFCs positivos para IFN- γ por 200000 células (A); Proporção de participantes que apresentam resposta IFN γ -ELISpot positiva (B). IFN = interferon. PBMC = célula mononuclear de sangue periférico (Pan, et al., 2021).

Um estudo clínico de fase 3 multinacional, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo para avaliar a eficácia, segurança e imunogenicidade da vacina KCONVAC para a prevenção de COVID-19 em adultos saudáveis maiores de 18 anos e idosos já foi desenhado e registrado ([NCT04852705](#)), mas o recrutamento de voluntários ainda não foi iniciado. O estudo contará com 28.000 participantes.

3.8. VLA2001 (Valneva)

Valneva é uma empresa internacional (Áustria, Canadá, França, Suécia, Reino Unido e EUA) com foco no desenvolvimento e comercialização de vacinas profiláticas para doenças infecciosas com necessidades médicas significativas não atendidas. O *pipeline* da empresa inclui a única vacina candidata contra a doença de Lyme em desenvolvimento clínico atualmente, uma vacina candidata de injeção única de chikungunya e uma vacina candidata inativada contra COVID-19 (Valneva, 2021a).

Em setembro de 2020, a Valneva iniciou o desenvolvimento da VLA2001 em colaboração com o governo do Reino Unido (Valneva, 2021b).

A vacina VLA2001 é uma **vacina de vírus inteiro inativado, adjuvada com Alum e CpG 1018**. A combinação de adjuvantes de Valneva induziu consistentemente níveis mais altos de anticorpos em experimentos pré-clínicos do que as formulações apenas de alumínio e mostrou uma mudança na resposta imune celular para Th1. A VLA2001 é produzida na **plataforma Vero-cell** da Valneva, aproveitando a tecnologia de fabricação da vacina contra encefalite japonesa licenciada da Valneva, IXIARO®. O processo, que já foi escalonado para a escala industrial final, inclui a **inativação com β -propiolactone (BPL) para preservar a estrutura nativa da proteína S**. CpG 1018 é um componente da vacina HEPLISAV-B® aprovada pelo FDA dos EUA (Precision Vaccinations, 2021).

Em 06 de abril de 2021, a Valneva anunciou os dados positivos para a parte A dos ensaios clínicos de fase 1/2 para a VLA2001. No estudo VLA2001-201, três níveis de dose de VLA2001 (baixo, médio, alto), com base em um esquema vacinação de duas doses com três semanas de intervalo, foram avaliados em 153 adultos saudáveis com idade entre 18 e 55 anos. A VLA2001 foi bem tolerada em todos os grupos de dosagem testados, sem problemas de segurança (identificados por um Conselho de Monitoramento de Segurança de Dados independente). Não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos de dosagem e nenhuma diferença entre a primeira e a segunda vacinação em termos de reatogenicidade. Todos os eventos adversos (AEs) solicitados foram transitórios e não houve relatados de AEs graves relacionados. A VLA2001 foi altamente imunogênica com mais de 90% dos participantes do estudo desenvolvendo níveis significativos de anticorpos para a proteína spike (S) do vírus SARS-CoV-2, em todos os grupos de dosagem testados. As taxas de soroconversão (SCR) para anticorpos IgG de ligação à proteína S foram 89,8% no grupo de dose média e 100% no grupo de dose alta. A resposta do anticorpo IgG foi altamente correlacionada com os títulos de neutralização em um ensaio de micro-neutralização (MNA50) (Valneva, 2021).

A vacina VLA2001 induziu uma resposta dependente da dose, com títulos médios geométricos (GMTs) mais elevados estatisticamente para anticorpos IgG e neutralizantes no grupo de dose alta em comparação com os grupos de dose baixa e média. No grupo de dose alta, o GMT dos títulos de anticorpos neutralizantes medidos duas semanas após a conclusão do esquema de duas doses estava nos níveis ou acima para um painel de soros convalescentes (GMT 530,4). Com uma proporção de vacina GMT versus soros convalescentes ≥ 1 , a eficácia da vacina foi relatada como promissora. A VLA2001 induziu amplas respostas de células T nos participantes, com células T produtoras de IFN-gama, específicas de antígeno contra a proteína S, proteína M e N detectadas em 75,6%, 35,6% e 48,9% dos participantes do estudo, respectivamente (Valneva, 2021).

Em 21 de abril de 2021, a Valneva anunciou o início da fase 3 dos ensaios clínicos da vacina VLA2001. Segundo a empresa, o ensaio de Fase 3 "Cov-Compare", (VLA2001-301), comparará a vacina candidata SARS-CoV-2 da Valneva, VLA2001, com a vacina condicionalmente aprovada da AstraZeneca, Vaxzevria, em um ensaio comparativo de imunogenicidade. Aproximadamente 4.000 participantes receberão duas doses de cada vacina. O desfecho primário de Cov-Compare será determinar a resposta imune (título médio geométrico (GMT) de anticorpos neutralizantes específicos para SARS-CoV-2) duas semanas após a conclusão de um esquema de imunização de duas doses administradas em quatro semanas intervalo. O ensaio foi desenvolvido para demonstrar o desempenho do VLA2001 em termos de proporção GMT (VLA2001 / Vaxzevria). O ensaio ([NCT04864561](#)) será conduzido no Reino Unido e é apoiado pelo National Institute for Health Research (NIHR).

4. METODOLOGIA

As buscas por documentos patentários relacionados às vacinas de vírus inativado para a prevenção da COVID-19 foram realizadas nas bases *Cortellis Drug Discovery Intelligence* e *Derwent Innovations Index*⁹.

Todos os documentos resultantes das buscas foram avaliados, através da leitura dos títulos, resumos e quadros reivindicatórios; sendo, posteriormente, **categorizados como documentos**: de “altíssima relevância”, de “alta relevância”, de “média relevância”, de “baixa relevância” ou “não relevantes”, segundo o seguinte critério:

- a) **Altíssima relevância**: documentos patentários relacionados a **vacinas de vírus inativados para o novo coronavírus** (COVID-19), tecnologias relacionadas ao preparo e utilização do produto adjuvante para as vacinas inativadas anti-SARS-CoV-2, tecnologias relacionadas à inativação do vírus SARS-CoV-2, tecnologias relacionadas ao cultivo do vírus SARS-CoV-2, outras tecnologias relacionadas ao SARS-CoV-2;
- b) **Alta relevância**: documentos patentários relacionados a vacinas de vírus inativados para outros coronavírus, tecnologias relacionadas à inativação do vírus (semelhante à divulgada pela empresa como sendo a utilizada na vacina em teste clínico), tecnologias relacionadas ao crescimento do vírus (semelhante à divulgada pela empresa como a utilizada na vacina em teste clínico), método de cultivo de células Vero, método de purificação de células Vero, proteção de células Vero, adjuvantes para vacinas inativadas;
- c) **Média relevância**: documentos patentários de vacinas de vírus inativados para vírus não-coronavírus, operações unitárias e/ou equipamentos para produção de vacinas inativadas (filtração, purificação, misturas, etc), modelos animais para testar vacinas inativadas, combinações de vacinas inativadas;
- d) **Baixa relevância**: documentos patentários de vacinas para COVID-19 de **outras plataformas vacinais** (que não a de vírus inativado); documentos patentários de vacinas em geral com tecnologias diferentes daquela do estudo, combinações de vacinas de outras plataformas; e
- e) **Não relevantes**

4.1 Buscas pelas empresas desenvolvedoras das vacinas na base *Derwent Innovations Index*¹¹

8 (oito) diferentes buscas por documentos patentários relacionados às vacinas de vírus inativado contra a COVID-19 foram realizadas na base *Derwent Innovations Index*; usando como critério de busca o **nome das principais empresas desenvolvedoras das vacinas de vírus inativado em estágio clínico mais avançado (fases 3 e 4)** até 19 de maio de 2021, a saber: **Sinovac** (*CoronaVac*), **Sinopharm Beijing** (*BBIBP-CorV*), **Sinopharm Wuhan** (*New Crown COVID-19*), **Bharat Biotech** (*Covaxin/BBV152*), **Chinese Academy of Medical Sciences** (*Inactivated (Vero Cells)*), **Kazakhstan RIBSP** (*QazCovid-in*), **Beijing Minhai** (*SARS-CoV-2 Vaccine (Vero Cells)*) e **Valneva** (*VLA2001*).

a) Primeira etapa: busca pelo nome da instituição desenvolvedora da vacina, utilizando os campos “*Assignee/Applicant-DWPI*” e “*Assignee Code-DWPI*”;

b) Segunda etapa (facultativa): nova busca limitando os resultados da primeira etapa pelo código de classificação de patentes (*International Patent Classification* (IPC) e *Cooperative Patent Classification* (CPC): A61K 39* (especialmente, A61K 39/00, A61K 39/12, A61K 39/42) ou C12N 7*; pelo manual codes: (B14-S11*) e pela presença da palavra chave no “Abstract”: *Vaccin**.

Ressalta-se que a segunda etapa da busca foi realizada apenas para as empresas em que o número de documentos que retornaram da primeira etapa foi maior ou igual a 400.

c) Terceira etapa: a busca realizada na base de dados *Derwent Innovations* foi limitada **aos pedidos de patentes depositados no Brasil** para cada uma das 8 (oito) empresas estudadas. Utilizou-se a busca pelo nome da(s) instituição(ões) desenvolvedoras das vacinas, utilizando os campos “*Assignee/Applicant-DWPI*” e “*Assignee Code-DWPI*”; com Restrição pelo código do país relacionado ao Brasil: “*Country Code*” = “**BR**”

4.2 Busca na base de dados *Cortellis Drug Discovery Intelligence*

A fim de obter um amplo espectro de vacinas inativadas desenvolvidas para a prevenção da COVID-19 e complementar o estudo anteriormente realizado, procedeu-se uma busca na base de dados *Cortellis Drug Discovery Intelligence*, em 07 de junho de 2021. Foram utilizados o recurso “Advanced search”, a área “*Patents*” e o “*Select Field*” (campo) “*Abstract*” (resumo), com as palavras-chave “*Vaccine*” (vacina) e “*COVID* ou *coronavírus* ou *SARS*”.

¹¹ A plataforma *Derwent Innovation*TM, cedeu ao INPI o direito por suas informações para divulgação, com o objetivo de colaborar com o INPI nas ações

que contribuam, de forma direta ou indireta, com a busca de soluções para o tratamento ou prevenção da COVID-19.

Estratégia de busca 1 (Busca 1): Select Filed: Abstract: Vaccin* and (COVID or coronavirus or SARS) and (inactive or inactivated or inactivation).

Estratégia de busca 2 (Busca 2): Select Filed: Abstract: Vaccin* and (COVID or coronavirus or SARS).

4.3 Busca por vacinas de para prevenção da COVID-19 na base *Derwent Innovations Index*

A fim de obter uma amostra mais geral que englobasse o maior número possível de vacinas inativadas para a prevenção de coronavírus foi realizada uma busca na base *Derwent Innovations Index*⁹. Os documentos foram levantados com base nas classificações IPC, CPC e Manual codes Derwent associados a palavras chave conforme a estratégia de busca que se segue:

Estratégia de busca 3 (Busca 3): (DWPI Manual Code: B14-S11*) OR (IPC or CPC-Any: A61K0039*) OR (Abstract-DWPI: vaccin*) AND (Abstract-DWPI: "CORONAVIRUS" OR "SARS" OR "COVID") AND (Application Date: 2019-12-01 to 2021-06-08).

Os documentos patentários recuperados pelas diferentes estratégias de busca supracitadas foram agrupados para cada uma das empresas desenvolvedoras das vacinas objeto deste estudo onde foram analisadas em conjunto.

As informações bibliográficas obtidas a partir dos documentos patentários recuperados nas buscas descritas e que foram categorizados como sendo de “altíssima relevância”, “alta relevância” ou “média relevância” foram incluídas em planilhas separadas, que foram disponibilizadas nos anexos do presente estudo, para melhor análise do usuário.

Cabe ressaltar que, por se tratar de uma doença recente, muitos dos pedidos de patentes específicos das vacinas estudadas ainda não foram publicados, uma vez que o período de sigilo de um pedido de patente é de 18 meses. Adicionalmente, alguns dos pedidos que se encontram depositados em fase nacional em seus respectivos países possuem 30 meses para entrar na fase nacional no Brasil, segundo as regras do Tratado de Cooperação de Patentes (PCT) do qual o Brasil é signatário.

¹² A busca foi atualizada em 13 de junho de 2021. Estratégia de Busca Derwent: CO=(sinovac). Como a base *Derwent* não apresenta um código de depositante padrão para a empresa Sinovac, optou-se por não utilizar o campo “Assignee Code-DWPI” nesta busca.

¹³ Busca na base Cortellis Drug Discovery. Estratégia de busca: “Abstract: Vaccin* and (COVID or coronavirus or SARS) and (inactive or inactivated or inactivation)”

5. RESULTADOS

5.1. CoronaVac (Sinovac)

A busca por todas as patentes da empresa **Sinovac** recuperou 112 (cento e doze) Famílias DWPI¹² e, em conjunto com as buscas complementares realizadas nas bases de dados *Cortellis Drug Discovery Intelligence*^{13,14} e *Derwent Innovation Index*¹⁵, não identificou pedidos de patente publicados relacionados a vacinas para a prevenção da COVID-19 (altíssima relevância) da empresa Sinovac.

Dentre os documentos recuperados, 10 (dez) documentos foram considerados de alta relevância por estarem relacionados a tecnologias de vacinas de vírus inativados bastante semelhantes a da vacina CoronaVac, a saber: **CN103602639B**, **CN103614346B** e **CN1318580C**, que se referem a tecnologias relacionadas ao cultivo de vírus SARS para produção da vacina inativada; **CN103992936B**, que se relaciona à inativação de vírus utilizando formaldeído e sistemas de produção da vacina; **CN106857498B**, que se relaciona a um líquido de proteção contra congelamento de células Vero; **CN107751186B**, **CN105420201A**, **CN100420756C** e **CN103484368B**, que se relacionam a tecnologias de produção e purificação de células Vero; **CN104498446B**, que se refere a métodos de produção de vacinas de vírus inativados.

Adicionalmente, 35 (trinta e cinco) documentos foram considerados de média relevância, dentre os quais 6 (seis) relacionam-se com as operações unitárias do processo de fabricação das vacinas inativadas (filtração, congelamento celular, diluição, empacotamento, mistura, digestão, purificação) e 11 (onze) relacionam-se a tecnologias de vacinas de vírus inativado, mas não coronavírus, a saber: **CN105749268B**, relacionado à vacina contra o vírus da zika; **CN105396129B** e **CN103386126B**, relacionados a vacinas contra o vírus da pólio; **CN103721251B**, **CN106075428A** e **CN104195118A**, relacionados a vacinas contra o vírus da influenza; **CN101508733B**, relacionados à vacina contra a gripe aviária (bird flu); **CN101717754B**, **WO2010139193A1**, **CN103087994B** e **CN102533671B**, relacionados a vacinas contra o enterovírus e/ou coxsackievírus.

Não foram encontrados pedidos de patente da empresa SINOVAC depositados no Brasil¹⁶.

¹⁴ Busca na base Cortellis Drug Discovery. Estratégia de busca: “Abstract: Vaccin* and (COVID or coronavirus or SARS)”

¹⁵ Busca na base Derwent Innoavation. Estratégia de busca: (MC=((B14-S11*)) OR AIC=(A61K0039*) OR ABD=(vaccin*)) AND (ABD=(CORONAVIRUS OR SARS OR COVID)) AND (AD>=(20191201) AND AD<=(20210608)).

¹⁶ A busca foi atualizada em 14 de junho de 2021. Estratégia de Busca Derwent: CO=(sinovac) AND CC=(BR)

5.2. BBIBP-CorV (Sinopharm e Beijing Institute of Biological Products)

A busca na base Derwent, pelos documentos patentários da empresa Sinopharm, inicialmente, foi realizada nos campos “Assignee/Applicant-DWPI”: **SINOPHARM** juntamente com “Assignee Code-DWPI”: **(CNPG-C)**; que retornou **2.529 famílias DWPI**¹⁷. Como o número de documentos recuperados foi muito amplo (maior do que 400 documentos), restringiu-se a busca segundo o campo tecnológico de interesse (vacinas): (*International Patent Classification (IPC)* e *Cooperative Patent Classification (CPC)*): **A61K 39***, pelo manual codes: **(B14-S11*)** e pelo “Abstract”: **Vaccin***; que recuperou **39 (trinta e nove) Famílias DWPI**¹⁸.

Somando-se a esse resultado o resultado das buscas complementares realizadas na base de dados *Cortellis Drug Discovery Intelligence*^{11,12} e *Derwent Innovation Index*¹³ **identificou-se 4 (quatro) pedidos de patente** de altíssima relevância para vacinas para a prevenção da COVID-19, a saber: **CN111662881A, que se refere à nova vacina BBIBP-CoV de vírus inativado cultivado em células Vero e o método de produção da mesma**; **CN111575249A**, que se relaciona ao método de purificação da vacina inativada do novo coronavírus; **CN111812313A**, que se refere ao método de dissociação de antígeno no tipo de absorção de adjuvante de alumínio da nova vacina inativada de coronavírus, compreendendo sacarose, cloreto de magnésio, fosfato de potássio e polissorbato-80; **CN112684060A**, que se relaciona ao método para detectar o conteúdo da proteína S do novo coronavírus em uma nova vacina inativada de coronavírus.

3 (três) documentos foram considerados de alta relevância: **CN1248471A**, que se refere ao cultivo de células Vero; e **CN103784953B** e **CN104043119B**, que se relacionam a adjuvantes de vacinas inativadas.

Além disso, **12 (doze)** documentos foram considerados de média relevância, dentre os quais 8 (oito) relacionam-se a vacinas de vírus inativado não coronavírus: **CN111748529A**, **CN106581671A** e **CN111705040A** (vírus da raiva); **CN104099301B** (vírus coxsackie A2 da doença mão-pé-boca); **CN105342982B** (vírus da influenza); **CN101559224B** e **CN1647822A** (vírus da pólio); **CN1063970C** (vírus da encefalite). 2 (dois) relacionam-se a composições de vacina inativada nasal: **CN104208029B** e **CN104208664B**. E 2 (dois) relacionam-se a operações unitárias ligadas à fabricação e conservação de vacinas: **CN209810873U** e **CN204606605U**.

Não foram encontrados pedidos de patente da empresa SINOPHARM depositados no Brasil¹⁹.

¹⁷ A busca foi atualizada em 04 de junho de 2021. Estratégia de Busca Derwent: CK=((CNPG-C)) OR CO=(Sinopharm)

¹⁸ A busca foi atualizada em 04 de junho de 2021. Estratégia de Busca Derwent: (CK=((CNPG-C)) OR CO=(Sinopharm)) AND (ABD=(vaccin*) OR AIC=(A61K0039*)) OR MC=((B14-S11*))

¹⁹ A busca foi atualizada em 14 de junho de 2021. Estratégia de Busca Derwent: (CK=((CNPG-C)) OR CO=(Sinopharm)) AND (ABD=(vaccin*) OR AIC=(A61K0039*)) OR MC=((B14-S11*)) AND CC=(BR)

5.3. New Crown COVID-19 (Wuhan Institute of Biological Products e Sinopharm)

A busca na base Derwent, por todas as patentes (ou pedidos de patentes) da empresa Wuhan Institute of Biological Products recuperou **33 (trinta e três) Famílias DWPI**²⁰, que adicionadas aos documentos recuperados nas buscas complementares realizadas nas bases de dados *Cortellis Drug Discovery Intelligence*^{11,12} e *Derwent Innovation Index*¹³, incluem **2 (dois)** documentos que foram considerados de altíssima relevância, a saber: **CN111569058A, que se refere à preparação da vacina inativada do vírus SARS-CoV-2 incluindo a recuperação e cultura de células Vero em grande escala, inoculação de lote sementes, cultura e colheita de vírus, inativação e concentração de vírus** e **CN112362717A**, que compreende a análise da pureza da vacina inativada com SARS-CoV-2 e envolve o tratamento da vacina inativada com carga de lise.

2 (dois) documentos foram considerados de alta relevância: **CN103784953B** e **CN104043119B**, que se relacionam a adjuvantes de hidróxido de alumínio para vacinas inativadas.

Além disso, **11 (onze)** documentos foram considerados de média relevância, dentre os quais 8 (oito) referem-se a vacinas de vírus inativado não coronavírus: **CN112480215A**, **CN112375746A**, **CN111411086A** e **CN110184242A** (vírus coxsackie da doença mão-pé-boca); **CN107603942B**, **CN105920599B** e **CN110527659A** (vírus da influenza); **CN111249456A** (vírus da raiva); 2 (dois) referem-se a modelos animais para a testagem das vacinas e candidatos a vacinas: **CN112626034A** e **CN112522211A**; e 1 (um) refere-se a operações unitárias ligadas à fabricação de vacinas: **CN106008706A**.

Não foram encontrados pedidos de patente da empresa WUHAN INSTITUTE OF BIOLOGICAL PRODUCTS depositados no Brasil²¹.

5.4. Covaxin ou BBV152 (Bharat Biotech International Limited)

A busca na base Derwent Innovation por todas as patentes da empresa Bharat Biotech International Limited (BHARAT BIOTECH INT LTD), recuperou **45 Famílias DWPI**²². Somando-se a esse resultado o resultado das buscas complementares realizadas na base de dados *Cortellis Drug Discovery Intelligence*^{11,12} e *Derwent Innovation Index*¹³, **identificou-se 12 (doze)** documentos que foram considerados

²⁰ A busca foi realizada em 14 de junho de 2021. Estratégia de Busca Derwent: (CO=(WUHAN ADJ INST ADJ BIOLOGICAL ADJ PROD ADJ CO ADJ LTD))

²¹ A busca foi realizada em 14 de junho de 2021. Estratégia de Busca Derwent: (CO=(WUHAN ADJ INST ADJ BIOLOGICAL ADJ PROD ADJ CO ADJ LTD) AND CC=(BR))

²² A busca foi realizada em 14 de junho de 2021. Estratégia de Busca Derwent: CO=(BHARAT ADJ BIOTECH)

de média relevância, dentre os quais **11 (onze)** referem-se a vacinas de vírus inativado não coronavírus, a saber: **US20200376110A1**, **WO2020136683A1** (IN201841049814) (enterovírus); **US10588956B2** (WO2017009873), **US9844588B2** (BR112013032251A2/ WO2012172574) e **US8865184B2** (BRPI0716145A2) (vírus da chicungunya); **EP2288380B1**, **IN20040006514**, **IN193738B** e **EP1709162A2** (vírus da hepatite) e **WO2015059714A1** e **WO2012073257A2** (encefalite japonesa). E 1 (um) documento refere-se à combinação heptavalente estável para profilaxia de rotavírus, poliomielite, coqueluche, hepatite B, Haemophilus influenzae, difteria e tétano: **US10092640B2** (BR112013017171B1).

A busca realizada no banco de dados *Derwent Innovation* pelos documentos patentários da empresa Bharat Biotec depositados no Brasil identificou **15 (quinze)** documentos, dentre os quais **9 (nove) são pedidos de patentes ou patentes concedidas válidas**: **BR112014026407B1** (vacina líquida para tratar rotavírus); **BR112013017171B1** (vacina de combinação imunogênica estável para profilaxia e tratamento de infecções por rotavírus, poliomielite, coqueluche, hepatite B, Haemophilus influenzae, difteria e tétano); **BRPI0711608B1** (vacinas para rotavírus); **BR112018076094A2** (vacinas para rotavírus), **BR112018000862A2** (vacinas para chikungunya, zika vírus e encefalite brasileira); **BR112016003717A2** (vacinas para febre tifoide); **BR112013032251A2** (vacina para chikungunya); e **BR112012030261B1** e **BRPI0610704B1** (outras tecnologias).

5.5. Inactivated SARS-CoV-2 Vaccine (Institute Medical Biology e Chinese Academy of Medical Sciences (IMBCAMS)²³

A busca na base Derwent, por todas as patentes (ou pedidos de patentes) do Institute Medical Biology Chinese Academic Medica (INST MEDICAL BIOLOGY CHINESE ACAD MEDICA) recuperou, inicialmente **239 Famílias DWPI**²⁴.

Somando-se a esse resultado o resultado das buscas complementares realizadas na base de dados *Cortellis Drug Discovery Intelligence*^{11,12} e *Derwent Innovation Index*¹³ identificou-se **5 (cinco) pedidos de patente** de altíssima relevância para vacinas para a prevenção da COVID-19, a saber: **CN112546213A**, que revela uma vacina inativada para o novo coronavírus com exposição do antígeno do nucleocapsídeo N e inativação com formaldeído; **CN112494644A**, que se refere à vacina inativada e adjuvante para prevenir o coronavírus; **CN111333704B**, que revela uma vacina para COVID-19, **CN112175913A**, que compreende uma nova cepa de coronavírus 2 (SARS-CoV-2) de síndrome respiratória aguda grave atenuada, útil para tratar e / ou prevenir nova pneumonia coronária e na pesquisa e / ou

²³ A vacina da Chinese Academy of Medical Sciences não possui um nome especial.

²⁴ A busca foi realizada em 14 de junho de 2021. Estratégia de Busca Derwent: CO=(INST ADJ MEDICAL ADJ BIOLOGY ADJ CHINESE ADJ ACAD ADJ MEDICA). A base Derwent não apresenta um código padrão para este depositante, assim, não se utilizou o campo "Assignee Code-DWPI" na busca.

preparação de vacina contra o vírus SARS-CoV-2; **CN112379087A**, que refere-se a um método para dissociar um lisado (dietanolamina, Triton X-100, citrato de sódio, ureia e EDTA, usando tampão PBS) e um antígeno de uma nova vacina inativada do novo coronavírus;

Além disso, identificou-se **24 (vinte e quatro)** documentos patentários de alta relevância: **CN111588846A**, que se refere a uma composição de vacina para aumentar a resposta imune do organismo ao antígeno, especialmente, o antígeno de vírus influenza inativado; **CN101560503B** e **CN101619306B** que se referem ao cultivo de células Vero e **CN108339116B**, **CN107261136B**, **CN108324940B**, **CN106474468B**, **CN106039305B**, **CN108187041A**, **CN103768595B**, **CN103736090B**, **CN103751777B**, **CN105056230A**, **CN104623654A**, **CN104491859A**, **CN102580081B**, **CN103083664B**, **US8722030B2**, **CN102526725B**, **CN102028945B**, **CN102028946B**, **CN101926995B**, **CN102160893B**, **CN101926994B**, **CN101972477B**, que se referem a adjuvantes para vacinas inativadas.

Além disso, outros 27 (vinte e sete) documentos foram considerados de média relevância, dentre os quais 20 (vinte) relacionam-se a vacinas de vírus inativados não coronavírus: **CN103898066B**, **CN103740654B** e **CN101843901A** (vírus da influenza); **CN112481222A** (vírus da herpes); **CN112359147A** (vírus da zika); **CN109609467A**, **CN109536460A**, **CN108853490A** (vírus coxsackie); **CN103908667A**, **CN108387726A**, **CN108387725A**, **CN1297314C** e **CN102178949A** (vírus da pólio); **CN102552898B**, **CN106916791B**, **CN109355263A** (rotavírus); **CN102911920A** (vírus da dengue tipo II); **CN1966075A** (vírus da encefalite); **CN1247091A** e **CN1041750C** (vírus da hepatite A). Os outros 7 (sete) documentos categorizados como de média relevância são relacionados a operações unitárias para a produção de vacinas inativadas e modelos animais para testagem das vacinas.

Não foram encontrados pedidos de patente do INSTITUTE MEDICAL BIOLOGY CHINESE ACADEMIC MEDICA depositados no Brasil.

5.6. QazCovid-in (Kazakhstan Research Institute for Biological Security Issues)

A busca na base Derwent, por todas as patentes do Instituto de Pesquisa para Problemas de Segurança Biológica do Cazaquistão (KAZAKHSTAN REPUBLIC INTEGRATED PROCESSING, RES INST BIOLOGICAL SAFETY PROBLEMS), recuperou **4 (quatro) Famílias DWPI**²⁵. Todos os 4 documentos foram analisados através da leitura dos títulos, resumos e reivindicações; dentre os quais 1 (um) foi considerado de baixa relevância: **KZ25923A4** - O cultivo da

²⁵ A busca foi realizada em 30 de maio de 2021. Estratégia de Busca Derwent: CO=(INST ADJ MEDICAL ADJ BIOLOGY ADJ CHINESE ADJ ACAD ADJ MEDICA). A base Derwent não apresenta um código padrão para este depositante, assim, não se utilizou o campo "Assignee Code-DWPI" na busca.

cepa recombinante do vírus auk influenza no desenvolvimento de embriões de galinha usados na composição de medicamentos diagnósticos e preventivos envolve o cultivo de cepas do vírus auk influenza, incubação e coleta de biomassa viral.

Não foram encontrados pedidos de patente do KAZAKHSTAN RESEARCH INSTITUTE depositados no Brasil.

5.7. KCONVAC (Beijing Minhai Biotechnology e Shenzhen Kangtai Biological Products Co)

A busca na base Derwent, por todas as patentes da empresa **Beijing Minhai** (BEIJING MINHAI BIOTECHNOLOGY CO LTD; BEIJING MINHAI BIOLOGICAL TECHNOLOGY LTD, BEIJING MINHAI BIO-SCI INC e BEIJING MINHAI BIOLOGICAL SCI & TECHNOLOGY CO LTD), recuperou **61 (sessenta e uma) Famílias DWPI**²⁶.

Somando-se a esse resultado o resultado das buscas complementares realizadas na base de dados *Cortellis Drug Discovery Intelligence*^{11,12} e *Derwent Innovation Index*¹³ identificou-se **2 (dois)** que foram considerados de alta relevância: **CN106729702B** e **CN108066759A**, que se referem a adjuvantes de alumínio para vacinas inativadas.

11 (onze) documentos foram considerados de média relevância, dentre os quais 4 (quatro) referem-se a vacinas de vírus inativado não coronavírus: **CN103013933B** (vírus da raiva); **CN102058882B** e **WO2012088763A1** (vírus da hepatite A) e **CN102068692A** (vírus influenza H1N1, H3N2 e tipos B). 3 (três) referem-se a combinações de vacinas de vírus inativado: **CN109550046B**, **CN103007276A**, **CN103060276B**; 1 (um) revela métodos para testar a pureza das vacinas inativadas: **CN112225782A**; e 2 (dois) estão relacionados à cultura de células: **CN102172237B** e **CN102140433B**.

Adicionalmente, foi realizada uma busca complementar na base Derwent, por todas as patentes da empresa **Shenzhen Kangtai Biological Products** (SHENZHEN BIOKANTAI BIOLOGICAL PROD CO & SHENZHEN KANTAI BIOLOGICAL PRODUCTS CO LTD), recuperou **17 (dezessete) Famílias DWPI**²⁷. Destes, cabe destaque para 2 (dois) documentos considerados de alta relevância: **CN111175348A** e **CN11100096A**, que se referem a tecnologias de adjuvante de hidróxido de alumínio para vacinas inativadas. 11 (onze) documentos foram considerados de média relevância por estarem relacionados a tecnologias de vacinas de vírus inativado não-coronavírus: **CN111197109A**, **CN111187720A**, **CN111172048A**, **CN111171117A**,

²⁶ A busca foi realizada em 14 de junho de 2021. Estratégia de Busca Derwent: CO=(Beijing ADJ Minhai). A base Derwent não apresenta um código padrão para a empresa Beijing Minhai e o código BEIJ-N incluiu 10 itens, em que nenhum deles estava relacionado com empresas Beijing Minhai. Sendo assim, optou-se por não utilizar o campo "Assignee Code-DWPI" nesta busca.

²⁷ A busca foi realizada em 23 de junho de 2021. Estratégia de Busca Derwent: CO=(Shenzhen ADJ Kangtai ADJ Biological ADJ Products) OR PA=(Shenzhen ADJ Kangtai ADJ Biological ADJ Products). A base Derwent não apresenta um

CN111166873A, **CN111100795A**, **CN111088304A**, **CN105749270A**, **WO2018219266A1**, **WO2015043160A1** e **WO2012088763A1**.

Não foram encontrados pedidos de patente das empresas BEIJING MINHAI ou SHENZHEN KANTAI depositados no Brasil.

5.8. VLA2001 (Valneva)

A busca na base Derwent pelos documentos patentários da empresa Valneva foi realizada nos campos "Assignee/Applicant-DWPI": **Valneva** juntamente com "Assignee Code-DWPI": **(ICEL-C) OR (VALN-N)** e retornou **61 (sessenta e uma) famílias DWPI**²⁸. Ressalta-se que o campo "Assignee Code-DWPI" foi utilizado nesta busca; pois a base Derwent apresenta um código padrão de depositante para a empresa "Valneva": o código CNPG-C. Tal código incluiu 9 itens, devidamente relacionados às empresas da Valneva.

Somando-se a esse resultado o resultado das buscas complementares realizadas na base de dados *Cortellis Drug Discovery Intelligence*^{11,12} e *Derwent Innovation Index*¹³ identificou-se **2 (dois)** documentos de alta relevância relacionado a adjuvantes de alumínio para vacinas inativadas: **US20200360511A1** e **US9884115B2**.

15 (quinze) foram considerados de média relevância, por estarem relacionados a vacinas de vírus inativado não-coronavírus. Destacam-se 8 (oito) documentos relacionados a vacinas inativadas para zika, chicungunya: **US20210093707A1**, **WO2021028407A1**, **WO2021028406A1**, **US20200384099A1**, **US10660950B2**, **US10537630B2**, **US10639365B2**, **US20190008945A1** e **US8148132B2**. 3 (três) documentos referem-se a operações unitárias de purificação e inativação do vírus: **WO2017109229A1**, **US10744194B2**, **US10662412B2** e **WO2021048221A1**.

A busca realizada no banco de dados *Derwent Innovation*²⁹, mostrou que a empresa Valneva possui 12 (doze) documentos patentários depositados no Brasil, dentre os quais **7 (sete)** são pedidos de patentes ou patentes concedidas válidas: **BR112020003470A2** (vacina para prevenção de chikungunya), **BRPI0809842B1** (obtenção de linhas celulares diplóides aviárias), **BR112018012873A2** (vacina de zika vírus), **BRPI0114994B1** (composição de vacinas), **BR112016015678A2** (medicamento compreendendo OspA), **BRPI0111639B1** (molécula de ácido oligodeoxinucleíco imunoestimulatório e composição farmacêutica) e

código padrão para a empresa Shenzhen. Sendo assim, optou-se por não utilizar o campo "Assignee Code-DWPI" nesta busca.

²⁸ A busca foi atualizada em 14 de junho de 2021. Estratégia de Busca Derwent: CK=((ICEL-C) OR (VALN-N)) AND CO=(valneva).

²⁹ A busca foi atualizada em 14 de junho de 2021. Estratégia de Busca Derwent: CO=(Valneva) AND CC=(BR)

BR112014004896A2 (polipeptídeo isolado de proteínas de toxina b de *c. difficile* e usos do mesmo).

5.9 Outras empresas/ Busca complementar

A “Busca 1”³⁰ recuperou 17 (dezessete) resultados, dos quais 15 (quinze) foram considerados relevantes para as vacinas contra a COVID-19 e foram classificados segundo os critérios de relevância estabelecidos no presente estudo. A busca realizada encontrou 7 (sete) documentos considerados de altíssima relevância e 2 (dois) de alta relevância. Dos 257 resultados obtidos na “Busca 2”³¹, 145 foram considerados relevantes, dentre os quais 7 (sete) de altíssima relevância e 2 (dois) de alta relevância. A “Busca 3”³² recuperou 595 famílias DWPI, dentre as quais 274 documentos foram considerados relevantes:16 de altíssima relevância, 9 de alta relevância e 19 de média relevância, conforme pode ser observado na Tabela 5.

Tabela 5 – Relevância dos pedidos de patente encontrados nas buscas realizadas, nas bases de dados Cortellis Drug Discovery Intelligence^{11 e 12}, Derwent Innoavation¹³

Classificação por relevância	Número de documentos recuperados nas buscas		
	Busca 1	Busca 2	Busca 3
Altíssima relevância	7	7	16
Alta relevância	2	2	9
Média relevância	1	8	19
Baixa relevância	5	12	230

Através da busca complementar realizada na base de dados *Cortellis Drug Discovery Intelligence*^{11,12} e na base *Derwent Innoavation*¹³, foram identificados outros 7 (sete) documentos de patente de **altíssima relevância** para vacinas para a prevenção da COVID-19 de diversas empresas (diferentes das anteriormente citadas) ou de inventores independentes:

CN 112156180 – vacina para prevenção da doença do novo coronavírus (Chen. J, et al);

CN 112107683 – método de inativação fotoquímica do coronavírus e vacina (Boxin Biotechnology);

CN 111437384 – vacina de coronavírus e morcego para prevenir a COVID-19;

³⁰ Busca na base Cortellis Drug Discovery. Estratégia de busca: “Abstract: Vaccin* and (COVID or coronavirus or SARS) and (inactive or inactivated or inactivation)”

³¹ Busca na base Cortellis Drug Discovery. Estratégia de busca: “Abstract: Vaccin* and (COVID or coronavirus or SARS)”

CN112481126A – dispositivos para produção de vacina inativada COVID-19;

CN111763659A – método de cultivo de SARS-CoV-2 em células Vero, método de inativar o vírus e produzir a vacina (GUANGDONG CENT DISEASE CONTROL & PREVENT); e

IN202011024660A e **IN202021024459A** – vacinas inativada para COVID-19 (YADAV DIVYESH e LOHAGAONKAR KUNAL SAMBAJAI).

Ressalta-se que, apesar do pedido de patente **IN202011024660A** ter sido depositado na Índia pelo requerente Divyesh Yadav e um dos principais autores dos estudos de ensaios clínicos da Bharat Biotech ser Pragya D. **Yadav**, não foi possível determinar se esse pedido de patente pertence à empresa, embora haja muitas semelhanças entre o processo reivindicado e o processo descrito nos artigos científicos publicados pelos pesquisadores da Bharat Biotech.

6. Considerações finais

Com a pandemia da COVID-19, os resultados positivos nos testes clínicos para as vacinas contra o SARS-CoV-2, obtidos em tempo recorde, vêm solucionando a necessidade urgente e imediata de combate à doença. Neste interim, observou-se o surgimento de novas plataformas vacinais, entretanto as vacinas de plataformas convencionais ainda se apresentaram como indispensáveis neste cenário.

As vacinas inativadas têm vantagens de processo de produção já bem estabelecido, padrões de qualidade controláveis e ampla faixa de proteção, assim estas vacinas podem ser usadas para vacinação em larga escala, e sua segurança e eficácia podem ser avaliadas por padrões internacionalmente aceitos.

De acordo com o presente estudo, torna-se evidente o destaque das empresas chinesas no desenvolvimento das vacinas de vírus inativado anti-SARS-CoV-2, tendo 5 (cinco) representantes entre as 8 (oito) empresas com vacinas inativadas em estágios mais avançados de testes clínicos. A China estabeleceu uma base sólida para a pesquisa de vacinas inativadas nos últimos anos e os desenvolvedores de vacinas apresentam-se com capacidade para produção em larga escala.

Vale destacar que a maioria das empresas estudadas já apresentava numerosos documentos de patentes publicados relacionados à tecnologia de vacinas de vírus inativados não coronavírus, indicando que a presença de parques industriais desenvolvidos, juntamente com pesquisa e desenvolvimento em vacinas, foram fundamentais para uma rápida resposta em

³² Busca na base Derwent Innoavation. Estratégia de busca: (MC=((B14-S11*)) OR AIC=(A61K0039*) OR ABD=(vaccin*)) AND (ABD=(CORONAVIRUS OR SARS OR COVID)) AND (AD>=(20191201) AND AD<=(20210608)).

termos de desenvolvimento de vacinas inativadas eficientes para o combate à pandemia de COVID-19.

O presente estudo foi capaz de revelar uma série de documentos patentários já publicados tanto para vacinas de vírus inativados anti-SARS-CoV-2 quanto para tecnologias relacionadas e pode ser utilizado como fonte de informação tecnológica por pesquisadores e responsáveis por tomada de decisões nos âmbitos público e privado.

As listagens dos pedidos de patente e patentes relacionadas às vacinas analisadas neste estudo podem ser encontradas na planilha anexa com os principais dados dos documentos.

Referências Bibliográficas

- Agência O Globo, 2021. Farmacêutica deve se reunir com Saúde na sexta para discutir compra de vacinas. [Online] Available at: <https://saude.ig.com.br/coronavirus/2021-03-10/farmaceutica-deve-se-reunir-com-saude-na-sexta-para-discutir-compra-de-vacinas.html> [Acesso em 23 04 2021].
- Al Kaabi, N., Zhang, Y. & Xia, S., 2021. Effect of 2 Inactivated SARS-CoV-2 Vaccines on Symptomatic COVID-19 Infection in Adults - A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 26 05.
- Aljazeera, 2020. UAE prime minister receives coronavirus vaccine shot. [Online]. Available at: <https://www.aljazeera.com/news/2020/11/3/uae-pm-and-dubai-ruler-receives-coronavirus-vaccine> [Acesso em 20 04 2021].
- Anvisa, 2020. Covid-19: Anvisa autoriza novo teste para vacina. [Online] Available at: http://antigo.anvisa.gov.br/resultado-de-busca?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_returnToFullPageURL=http%3A%2F%2Fantigo.anvisa.gov.br%2Fresultado-de-busca%3Fp_auth%3DcnW [Acesso em 20 04 2021].
- Anvisa, 2021b. Autorizado estudo clínico da vacina Covaxin no Brasil. [Online] Available at: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/autorizado-estudo-clinico-da-vacina-covaxin-no-brasil> [Acesso em 25 05 2021].
- Anvisa, 2021c. Anvisa recebe novo pedido de importação da vacina Covaxin. [Online] Available at: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/anvisa-recebe-novo-pedido-de-importacao-da-vacina-covaxin> [Acesso em 25 05 2021].
- Anvisa, 2021d. Covaxin: Anvisa publica Certificação de Boas Práticas de Fabricação. [Online] Available at: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/covaxin-anvisa-publica-certificacao-de-boas-praticas-de-fabricacao> [Acesso em 21 06 2021].
- Anvisa, 2021e. Covaxin. [Online] Available at: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/paf/coronavirus/vacinas/covaxin> [Acesso em 21 06 2021].
- Anvisa, 2021. Uso emergencial: confira votos, relatório e apresentações da reunião. [Online] Available at: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/confira-materiais-da-reuniao-extraordinaria-da-dicol> [Acesso em 19 abril 2021].
- Bergano, M., 2021. Ministério da Saúde admite que vacinação pode parar e pede 30 milhões de doses da Sinopharm à China. [Online] Available at: <https://diariodonordeste.verdesmares.com.br/ultima-hora/pais/ministerio-da-saude-admite-que-vacinacao-pode-parar-e-pede-30-milhoes-de-doses-da-sinopharm-a-china-1.3057925> [Acesso em 23 04 2021].
- Bharat Biotech, 2021. COVAXIN® - India's First Indigenous COVID-19 Vaccine. [Online] Available at: <https://www.bharatbiotech.com/covaxin.html> [Acesso em 21 04 2021].
- Bueno, S. A. et al., 2021. Interim report: Safety and immunogenicity of an inactivated vaccine against SARS-CoV-2 in healthy chilean adults in a phase 3 clinical trial. *medRxiv*, 01 04. Butantan, 2020. Butantan e Governo de SP vão testar e produzir vacina inédita contra coronavírus. [Online] Available at: <https://butantan.gov.br/noticias/butantan-e-governo-de-sp-vao-testar-e-produzir-vacina-inedita-contra-coronavirus> [Acesso em 20 04 2021].
- Butantan, 2021. Projeto S: imunização em Serrana faz casos de Covid-19 despencarem 80% e mortes, 95%. [Online] Available at: <https://butantan.gov.br/noticias/projeto-s-imunizacao-em-serrana-faz-casos-de-covid-19-despencarem-80-e-mortes-95> [Acesso em 02 06 2021].
- Callaway, E. et al., 2020. COVID and 2020: An extraordinary year for science. *Nature*, 14 December.
- Chen, Y. et al., 2021. Serum neutralising activity against SARS-CoV-2 variants elicited by CoronaVac. *The Lancet*, 27 05, p. 1.
- Chugh, H. et al., 2021. A comprehensive review on potential therapeutics interventions for COVID-19. *European Journal of Pharmacology*, 5 January, Volume 890, pp. 1-17.
- Cortellis - Drug Discovery Intelligence, 2021. [Online] Available at: <https://clarivate.com/cortellis> [Acesso em 14 05 2021].
- COVID19 VACCINE TRACKER, 2021. COVID19 VACCINE TRACKER. [Online] Available at: <https://covid19.trackvaccines.org/vaccines/> [Acesso em 19 05 2021].
- DCVMM, 2020. Developing Countries Vaccine Manufacturers Network - Minhai. [Online] Available at: https://www.dcvmm.org/_Beijing-Minhai-Biotechnology-Co-Ltd [Acesso em 25 05 2021].
- de Alencar, B., 2021. Vacina Covaxin é 78% eficaz contra a Covid, diz fabricante após análise preliminar da fase 3 de testes. [Online] Available at: <https://g1.globo.com/bemestar/vacina/noticia/2021/04/21/vacina-covaxin-e-78percent-eficaz-contra-a-covid-diz-fabricante>

- [apos-analise-preliminar-da-fase-3-de-testes.ghtml](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8030133/) [Acesso em 23 04 2021].
- Ella, R. et al., 2021b. Safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine, BBV152: interim results from a double-blind, randomised, multicentre, phase 2 trial, and 3-month follow-up of a double-blind, randomised phase 1 trial. *The Lancet*, 08 March.
- Ella, R. et al., 2021a. Safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine, BBV152: a double-blind, randomised, phase 1 trial. *The Lancet*, 21 January.
- Emirates News Agency, 2020. UAE's phase III COVID-19 inactivated vaccine trial achieves milestone of 15,000 vaccinated volunteers from 107 nationalities. [Online] Available at: <https://www.wam.ae/en/details/1395302862000> [Acesso em 20 04 2021].
- FIOCRUZ, 2019. Vacinas virais. [Online] Available at: <https://www.bio.fiocruz.br/index.php/br/perguntas-frequentes/131-plataformas/1574-vacinas-virais> [Acesso em 14 abril 2021].
- FirstWord Pharma, 2020. Kazakhstan says it has secured supplies of Russian COVID-19 vaccine. [Online] Available at: <https://www.firstwordpharma.com/node/1752443> [Acesso em 26 04 2021].
- G1, 2020. Estudo da CoronaVac atinge número mínimo de voluntários infectados pela Covid-19 e entra na fase final de aprovação. [Online] Available at: <https://g1.globo.com/sp/sao-paulo/noticia/2020/11/23/estudo-da-coronavac-atinge-numero-minimo-de-voluntarios-infectados-pela-covid-19-e-entra-na-fase-final-de-aprovacao.ghtml> [Acesso em 19 04 2021].
- G1, 2021. Anvisa nega certificação de boas práticas a empresa fabricante da Covaxin, vacina da Índia para Covid-19. [Online] Available at: <https://g1.globo.com/bemestar/vacina/noticia/2021/03/30/anvisa-nega-certificacao-de-boas-praticas-a-empresa-fabricante-da-covaxin-vacina-da-india-para-covid-19.ghtml> [Acesso em 23 04 2021].
- Ganneru, B. et al., 2021. Th1 skewed immune response of whole virion inactivated SARS CoV 2 vaccine and its safety evaluation. *iScience*, 09 March.
- Gao, Q. et al., 2020. Development of an inactivated vaccine candidate for SARS-CoV-2. *Science*, 03 July, pp. 77-81.
- GEN, 2020. Sinopharm Group (Wuhan Institute of Biological Products) and Chinese Academy of Sciences (Wuhan Institute of Virology). [Online] Available at: <https://www.genengnews.com/covid-19-candidates/sinopharm-group-wuhan-institute-of-biological-products-and-chinese-academy-of-sciences-wuhan-institute-of-virology/> [Acesso em 28 04 2021].
- Hameid, R. A. et al., 2021. SARS-CoV-2 may hijack GPCR signaling pathways to dysregulate lung ion and fluid transport. *American Journal of Physiology - Lung Cellular and Molecular Physiology*, 02 March, Volume 320, pp. L430-L435.
- Han, B. et al., 2021. Safety, Tolerability and Immunogenicity of an Inactivated SARS-CoV-2 Vaccine (CoronaVac) in Healthy Children and Adolescents: A Randomised, Double-Blind, and Placebo-Controlled, Phase 1/2 Clinical Trial. *SSRN*, 06 04.
- Held, S., 2021. Two COVID-19 vaccines approved in China in less than 24 hours. [Online] Available at: <https://www.bioworld.com/articles/504243-two-covid-19-vaccines-approved-in-china-in-less-than-24-hours> [Acesso em 28 04 2021].
- Huang, B. et al., 2021. Serum sample neutralisation of BBIBP-CorV and ZF2001 vaccines to SARS-CoV-2 501Y.V2. *The lancet*, 13 April.
- IMBCAMS, 2021. Institute of Medical Biology Chinese Academy of Medical Sciences. [Online] Available at: https://www.imbcams.ac.cn/Category_2143/Index.aspx [Acesso em 23 06 2021].
- Krammer, F., 2020. SARS-CoV-2 vaccines in development. *Nature*, 22 October, Volume 586, pp. 516-527.
- Le, T. T. et al., 2020. The COVID-19 vaccine development landscape. *Nature*, May, Volume 19, pp. 305-306.
- Li, J.-X. & Zhu, F.-C., 2021. Adjuvantation helps to optimise COVID-19 vaccine candidate. *The Lancet*, 08 March.
- Lurie, N., Saville, M., Hatchett, R. & Halton, J., 2020. Developing Covid-19 Vaccines at Pandemic Speed. *The New England Journal of Medicine*, 21 May, Volume 382, pp. 1969-1973.
- Monteiro, D., 2020. Vacina produzida em parceria com o Instituto Butantan é segura, aponta estudo com 50 mil voluntários. [Online] Available at: <https://www.saopaulo.sp.leg.br/coronavirus/blog/vacina-produzida-em-parceria-com-o-instituto-butantan-e-segura-aponta-estudo-com-50-mil-voluntarios/> [Acesso em 20 04 2021].
- Palacios, R. et al., 2021. Efficacy and Safety of a COVID-19 Inactivated Vaccine in Healthcare Professionals in Brazil: The PROFISCOV Study. *SSRN*, 14 April, p. https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3822780.
- Palacios, R. et al., 2020. Phase III Clinical Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of treating Healthcare Professionals with the Adsorbed COVID-19 (Inactivated) Vaccine Manufactured by Sinovac - PROFISCOV: A structured summary of a study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*, 15 October, p. 853.
- Pan, H. et al., 2021. Immunogenicity and Safety of a SARS-CoV-2 Inactivated Vaccine (KCONVAC) in Healthy Adults: Two Randomized, Double-blind, and Placebo-controlled Phase 1/2 Clinical Trials. *medRxiv*, 08 04, p. <https://doi.org/10.1101/2021.04.07.21253850>
- Poland, G. A., Ovsyannikova, I. G. & Kennedy, R. B., 2020. SARS-CoV-2 immunity: review and applications to phase 3 vaccine candidates. *The Lancet*, 14 November, Volume 396, pp. 1595-1606.

Precision Vaccinations, 2021. VLA2001 COVID-19 Vaccine. [Online] Available at: <https://www.precisionvaccinations.com/vaccines/vla2001-covid-19-vaccine> [Acesso em 28 05 2021].

Pu, J. et al., 2021. The safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in Chinese adults aged 18–59 years: A phase I randomized, double-blinded, controlled trial. *Vaccine*, 12 05, 39(20), pp. 2746-2754.

Ranzani, O. et al., 2021. Um estudo realizado por pesquisadores brasileiros aponta que a vacina CoronaVac foi 42% efetiva "no cenário de mundo real" contra a COVID-19, considerando apenas pessoas vacinadas com mais de 70 anos e em um período de extensa transmissão da variante P.1. *medRxiv*, 21 05.

Reuters, 2020. UAE announces emergency approval for use of COVID-19 vaccine. [Online] Available at: <https://www.reuters.com/article/us-health-coronavirus-emirates-vaccine/uae-announces-emergency-approval-for-use-of-covid-19-vaccine-idUSKBN26520M> [Acesso em 20 04 2021].

Reuters, 2021b. Sinopharm's Wuhan unit reports 72.5% efficacy for COVID shot, seeks approval in China. [Online]

Available at: <https://www.reuters.com/article/us-health-coronavirus-vaccine-sinopharm-idUSKBN2AO0WW> [Acesso em 23 04 2021].

Reuters, 2021. Sinopharm needs trial results to decide if COVID-19 vaccine needs booster shot - executive. [Online] Available at: <https://www.reuters.com/business/healthcare-pharmaceuticals/sinopharm-needs-trial-results-decide-if-covid-19-shot-needs-booster-executive-2021-03-28/> [Acesso em 2021 04 24].

Shaw, A. R. & Feinberg, M. B., 2008. Vaccines. Em: Clinical Immunology: Principles and Practice. Third Edition ed. s.l.:s.n., pp. 1353-1382.

Sinopharm, 2020a. Sinopharm News. [Online] Available at: <http://www.sinopharm.com/en/s/1395-4689-38077.html> [Acesso em 18 05 2021].

Sinopharm, 2020b. 【Emirates News Agency】 UAE Ministry of Health and Prevention announces official registration of inactivated COVID-19 vaccine used in #4Humanity Trials. [Online] Available at: <http://www.sinopharm.com/en/s/1395-4689-38728.html> [Acesso em 18 05 2021].

Sinopharm, 2020. Bahrain News Agency】 National Health Regulatory Authority approves Sinopharm COVID-19 vaccine. [Online] Available at: <http://www.sinopharm.com/en/s/1395-4689-38736.html> [Acesso em 18 05 2021].

Sinopharm, 2021b. China grants conditional market approval for Sinopharm CNBG's COVID-19 Vaccine. [Online] Available at: <http://www.sinopharm.com/en/s/1395-4689-38862.html> [Acesso em 18 05 2021].

Sinopharm, 2021. Sinopharm About Us. [Online] Available at: <http://www.sinopharm.com/en/1398.html> [Acesso em 20 04 2021].

Sinovac, 2021b. Sinovac Announces Phase III Results of Its COVID-19 Vaccine. [Online] Available at: http://www.sinovac.com/?optionid=754&auto_id=922 [Acesso em 19 04 2021].

Sinovac, 2020. Sinovac COVID-19 Vaccine Collaboration with Butantan Receives Approval from Brazilian Regulator for Phase III Trial. [Online] Available at: http://www.sinovac.com/?optionid=754&auto_id=907 [Acesso em 06 07 2021].

Sinovac, 2021. Convoying the Lives Conveying the health. [Online] Available at: <http://www.sinovac.com/?optionid=455> [Acesso em 19 abril 2021].

The Guardian, 2020. China has given almost a million people experimental Covid vaccine, says company. [Online] Available at: <https://www.theguardian.com/world/2020/nov/20/china-has-given-almost-a-million-people-experimental-covid-vaccine-says-company> [Acesso em 20 04 2021].

The New York Times, 2020. China Approves Covid-19 Vaccine as It Moves to Inoculate Millions. [Online] Available at: <https://www.nytimes.com/2020/12/30/business/china-vaccine.html> [Acesso em 20 04 2021].

Valneva, 2021a. Advancing Vaccines for Better Lives. [Online] Available at: <https://valneva.com/> [Acesso em 26 05 2021].

Valneva, 2021b. COVID-19 - VLA2001. [Online] Available at: <https://valneva.com/research-development/covid-19-vla2001/> [Acesso em 26 05 2021].

Valneva, 2021. Valneva Reports Positive Phase 1/2 Data for Its Inactivated, Adjuvanted COVID-19 Vaccine Candidate, VLA2001. [Online] Available at: <https://valneva.com/press-release/valneva-reports-positive-phase-1-2-data-for-its-inactivated-adjuvanted-covid-19-vaccine-candidate-vla2001/> [Acesso em 27 05 2021].

van Riel, D. & de Wit, E., 2020. Next-generation vaccine platforms for COVID-19. *Nature Materials*, August, Volume 19, pp. 810-812.

Wang, H. et al., 2020. Development of inactivated vaccine candidate, BBIBP-CorV, with potent protection against SARS-CoV-2. *Cell*, 06 August, Volume 182, pp. 713-721.

WHO, 2021b. Draft landscape and tracker of COVID-19 candidate vaccines. [Online] Available at: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines> [Acesso em 19 05 2021].

WHO, 2021b. Draft landscape and tracker of COVID-19 candidate vaccines. [Online] Available at: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines> [Acesso em 19 05 2021].

WHO, 2021. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. [Online] Available at: <https://covid19.who.int/> [Acesso em 18 05 2021].

Wu, Z. et al., 2021. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac) in healthy adults aged 60 years and older: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial. *The Lancet*, 03 February.

Xia, S., Kai, D., Zhang, Y. & Zhao, D., 2020b. Effect of an Inactivated Vaccine Against SARS-CoV-2 on Safety. *JAMA*, 8 September, pp. 951-960.

Xia, S. et al., 2020. Safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine, BBIBP-CorV: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 trial. *The Lancet*, 15 October.

Yadav, P. D., Ella, R., Kumar, S. & Bhargava, B., 2021. Immunogenicity and protective efficacy of inactivated SARS-CoV-2 vaccine candidate, BBV152 in rhesus macaques. *Nature*, 02 March, pp. 1-11.

Zhang, Y. et al., 2020. Safety tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in health adults aged 18-59 years: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial. *The Lancet*, 17 November, 21(2), pp. 181-192.

Ziegler, M. F., 2021. Agência FAPESP. [Online] Available at: <https://agencia.fapesp.br/estudo-preliminar-do-butantan-indica-que-coronavac-neutraliza-as-novas-variantes-do-sars-cov-2/35382/> [Acesso em 20 04 2021].