

Alerta

#07

2022





SUPERVISÃO

Vania Cristina Canuto Santos – Ministério da Saúde
Clementina Corah Lucas Prado – Ministério da Saúde
Luciene Fontes S. Bonan- Ministério da Saúde
Tacila Pires Mega – Ministério da Saúde

ELABORAÇÃO

Kelli Carneiro de Freitas Nakata (Farmacêutica, NATS/ SES-MT)
Luisa Daige Marques (Farmacêutica, NATS/ SES-MT)
Helder Cassio de Oliveira (Farmacêutico, NATS/ SES-MT e NATS-HUJM-MT)

REVISÃO INTERNA

Laís Lessa Neiva Pantuzza – Ministério da Saúde
Tacila Pires Mega – Ministério da Saúde

PROJETO GRÁFICO

Patricia Gandara – Ministério da Saúde

CONTATOS

Tel.: (61) 3315-3502

E-mail: mht.conitec@saude.gov.br

Site: conitec.gov.br/index.php/monitoramento-de-tecnologias



APRESENTAÇÃO

Este documento foi elaborado com base nas evidências disponíveis, com a finalidade de informar a sociedade quanto aos potenciais impactos de tecnologias emergentes (em estágio de desenvolvimento) para o combate da Covid-19. O material não é um guia de prática clínica e não representa posicionamento do Ministério da Saúde quanto à utilização das tecnologias em saúde abordadas.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não possuir conflito de interesses com o tema.

SUMÁRIO

1. A TECNOLOGIA.....	5
1.1 Descrição da tecnologia.....	5
1.2 Condição clínica.....	6
2. INFORMAÇÕES REGULATÓRIAS	8
2.1 Informações sobre registro	8
2.1.1 Status regulatório da vacina no Brasil.....	8
2.1.2 Status regulatório da vacina em outros países	8
2.2 Avaliações por agências de avaliação de tecnologias em saúde e Instituições de Saúde Internacionais.....	10
3 PANORAMA DE DESENVOLVIMENTO	10
3.1 Estratégia de busca	10
3.2 Estudos identificados	11
3.3 Resultados dos ensaios clínicos	17
4. INFORMAÇÕES ADICIONAIS	19
5. PANORAMA DA TECNOLOGIA	21
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS	22
REFERÊNCIAS.....	24

1. A TECNOLOGIA

1.1 Descrição da tecnologia

A Ad5-nCoV-IH (Convidecia Air™), produzida pela CanSino Biologics Inc. - “CanSinoBIO”, é uma vacina Covid-19 recombinante para administração por via inalatória oral, destinada à profilaxia da infecção pelo SARS-CoV-2 (1).

A vacina tem como alvo antigênico a proteína *Spike* de comprimento total do SARS-CoV-2 e utiliza adenovírus humano tipo 5 como plataforma de vetor viral incompetente para replicação (1,2). Sua formulação é a mesma da vacina Ad5-nCoV (Convidecia, também produzida pela CanSinoBIO) de administração intramuscular. Entretanto, essa versão de entrega por inalação nebulizada exige 1/5 (0,1 ml / dose, contém 1×10^{10} partículas de vírus de adenovírus humano tipo 5) da dose para injeção intramuscular, com um nível de resposta imune celular semelhante (2,3).

É administrada na forma de aerossol de malha vibratória (1). Essa vacina requer um inalador e um recipiente de inalação específico, semelhante a um copo, conforme apresentado na **Figura 1** (4,5). Seu uso requer três passos: (a) respirar fundo; (b) inspirar no recipiente por 10 segundos; e (c) segurar a respiração por aproximadamente cinco segundos (6).

A Ad5-nCoV-IH é recomendada para a chamada imunização sequencial, devendo ser administrada como dose única de reforço após a imunização básica contra a Covid-19 (2). O objetivo é promover uma alta eficácia protetora, além de alcançar uma imunidade mais duradoura. Isso porque a via inalatória, assim como ocorre em uma infecção natural, pode desencadear respostas imunes incrementais na mucosa. Dessa forma, a vacina promete conferir uma tripla proteção: imunidade da mucosa, celular e humoral, prevenindo a infecção e dificultando a transmissão no sítio de entrada do vírus (2,3).

Em setembro de 2022, essa tecnologia recebeu autorização de uso emergencial como dose de reforço na China (1).



Figura 1. Ilustração do modo de uso da vacina Ad5-nCoV-IH segundo o fabricante

Fonte: Foto cedida pelo fabricante

1.2 Condição clínica

Em dezembro de 2019, um surto de pneumonia causado por um novo coronavírus foi sinalizado na cidade Wuhan (China). O vírus se espalhou de forma rápida pelo mundo, fazendo com que a Organização Mundial de Saúde - OMS declarasse, no início de 2020, emergência de saúde pública e, em seguida, estado de pandemia (7). Desde então, o mundo luta para conter a doença denominada Covid-19 e frear os números de óbitos que hoje já ultrapassam 5 milhões de casos no mundo (8). No Brasil, até novembro de 2022, mais de 35 milhões de casos da Covid-19 foram diagnosticados (9).

A Covid-19 é uma doença infecciosa causada pelo coronavírus SARS-CoV-2, transmitida por respiração direta de pessoa para pessoa, principalmente através da tosse ou espirros. Assintomáticos também são potenciais transmissores (7). Os sintomas mais frequentes são a febre, tosse seca e fadiga. Contudo, podem também ocorrer a dor de garganta, congestão nasal, dispneia, perda do olfato e paladar, dores pelo corpo e diarreia (10). A maioria das pessoas manifesta os sinais leves da Covid-19, no entanto, entre os infectados, pode haver variações no conjunto e gravidade dos sintomas que levam a cerca de 14% dos casos à hospitalização (7).

O diagnóstico é realizado principalmente por testes microbiológicos, como o PCR-RT (reação da transcriptase reversa seguida pela reação em cadeia da polimerase) e o teste de antígeno, utilizando amostras da nasofaringe para detecção do RNA do SARS-CoV-2 (9).

Por ser uma doença emergente e viral, a Covid-19 ainda não possui tratamento que promova cura. Contudo, devem ser ofertados os cuidados de suporte para o tratamento dos sintomas e prevenção das complicações que, em geral, são do tipo neurológicas, inflamatórias, tromboembólicas, cardiovasculares, infecções secundárias e insuficiência respiratória (7, 10).

Sem tratamento específico e vacina, medidas para controle da transmissão da doença, como o uso de máscaras, higiene das mãos, quarentena para infectados e distanciamento social, foram essenciais (11, 12). Infelizmente, tais medidas foram insuficientes para uma mudança considerável do cenário de morte exponencial, sendo que no Brasil mais de 4 mil óbitos foram noticiados em apenas um dia (13).

Foi com o advento da vacinação contra a Covid-19, e sua respectiva oferta à população, que casos graves e números de óbitos passaram a ser reduzidos, diminuindo a sobrecarga sobre os sistemas de saúde e melhores perspectivas para os governos que sofreram com o esgotamento da capacidade instalada dos serviços de saúde e enfraquecimento da economia (8). Entretanto, com a mutação viral já esperada, novas variantes foram identificadas, requerendo vacinas mais atualizadas como recurso para o combate da Covid-19 (8). Nesse contexto, estão em fase de estudo tecnologias alternativas que reforcem a imunização adquirida através das vacinas já utilizadas. Os imunizantes de mucosa^a, incluindo os inalatórios, além do potencial de conferir a imunidade celular, humoral e de mucosa, agregam facilidades de armazenamento, transporte e administração (14).

Evidências apontam vantagem extra na redução da contaminação, já que a principal via de infecção e transmissão da Covid-19 se dá pela mucosa da

^a Entende-se por vacinas de mucosa aquelas que são administradas pelas vias oral, nasal, vaginal, retal, ocular e sublingual (14)

nasofaringe. Assim, as vacinas inalatórias se comportariam como barreira esterilizante para o vírus que, ao tentar se instalar, seria impedido pelas células de defesa da mucosa imunizada (16).

Um total de 15 tecnologias de mucosa são tidas como promissoras, sendo registradas para estudo clínicos quatro de administração oral, nove intranasal e duas inalatórias (17). Dentre elas, a vacina inalante Ad5-nCoV-IH (Covidence Air™) produzida com vetor não replicável, já está em uso emergencial na China (16,17).

2. INFORMAÇÕES REGULATÓRIAS

2.1 Informações sobre registro

2.1.1 Status regulatório da vacina no Brasil

No Brasil, até o momento, não há registro sanitário junto à autoridade brasileira competente, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa, para a vacina Ad5-nCoV-IH, nem para qualquer outra vacina de mucosa contra a Covid-19 (18).

2.1.2 Status regulatório da vacina em outros países

Consultas às agências regulatórias internacionais, realizadas até 21 de setembro de 2022, apontaram que a vacina Ad5-nCoV-IH inalatória possui registro sanitário apenas na China (**Quadro 1**).

Quadro 1. Status regulatório de vacina de vetor de adenovírus tipo 5 para inalação
contra Covid-19 segundo agência reguladora consultada

Nome da Agência Reguladora/País	Status regulatório do produto	Via de Acesso
National Medical Products Administration – NMPA (China)	Autorização de uso emergencial para dose de reforço (setembro 2022)	https://covid19.trackvaccines.org/country/china/ http://english.nmpa.gov.cn/database.html https://www.cansinotech.com/html/1/179/180/1100.html Consulta ao fabricante5
Food and Drug Administration - FDA (Estado Unidos)	Sem registro	https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/coronavirus-disease-2019-Covid-19/Covid-19-vaccines#authorized-vaccines
Health Canada (Canadá)	Sem registro	https://www.canada.ca/en/public-health/services/diseases/coronavirus-disease-Covid-19/vaccines.html
European Medicines Agency-EMA (Europa)	Sem registro	https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-Covid-19/treatments-vaccines/Covid-19-vaccines
Pharmaceuticals and Medical Devices Agency – PMDA (Japão)	Sem registro	https://www.pmda.go.jp/english/review-services/reviews/approved-information/drugs/0002.html
L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et Des Produits de Santé - ANSM (França)	Sem registro	https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/Covid-19-vaccins/Covid-19-vaccins-autorises
Therapeutic Goods Administration - TGA (Austrália)	Sem registro	https://www.tga.gov.au/products/Covid-19/Covid-19-vaccines/international-Covid-19-vaccines-recognised-australia
Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency-MHRA (Reino Unido)	Sem registro	https://www.medicines.org.uk/emc/search?q=vaccine&filters=activeingredients[3299,3254,3272,3337]&offset=1&limit=50&orderBy=newest&refreshFilters=true
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica - ANMAT (Argentina)	Sem registro	https://www.argentina.gob.ar/anmat/Covid-19-acciones/vacunas

2.2 Avaliações por agências de avaliação de tecnologias em saúde e Instituições de Saúde Internacionais

Até a última atualização deste alerta, não foram identificadas publicações de agências de Avaliação de Tecnologia em Saúde (ATS) e Instituições de Saúde internacionais que recomendassem a vacinação com tecnologias inalatórias contra a Covid-19.

Para combate a doença, a Organização Mundial em Saúde-OMS e a *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* - PBAC (Austrália), desenvolveram documentos orientativos à vacinação com imunizantes injetáveis liberados para uso. No entanto, não consta nesses documentos recomendação de uso de vacinas inalantes.(19)

3 PANORAMA DE DESENVOLVIMENTO

3.1 Estratégia de busca

A busca na literatura científica assumiu dois objetivos, o primeiro, recuperar ensaios clínicos envolvendo a tecnologia; o segundo, levantar estudos já publicados sobre os resultados desses ensaios clínicos.

Para o objetivo 1, foi consultada a base de dados *Clinicaltrials* nos dias 21 a 30 de setembro de 2022, utilizando os seguintes termos: “ad5-nCov” and “Covid-19”. A busca inicial recuperou 24 registros. Então, foi utilizado um filtro para excluir os ensaios de fase I, resultando em 20 estudos. Foram selecionados nove ensaios clínicos por se tratarem da tecnologia em avaliação neste alerta. Na mesma base de dados, uma outra estratégia de busca, mais abrangente, foi utilizada usando os termos “adenovirus vaccine” and “Covid-19” que, embora tenha recuperado 71 estudos, resultou na seleção dos mesmos nove estudos da estratégia de busca anterior. Buscas adicionais na Plataforma Internacional de Registro de Ensaios Clínicos da OMS e na base Cortellis™ também foram feitas. Entretanto, nenhum protocolo de estudo adicional foi encontrado.

Para identificar estudos já publicados, as bases de dados EMBASE, Pubmed (via Medline) e Portal Regional da BVS foram consultadas utilizando descritores centrais como “ad5-ncov”, “inhalant vaccine”, “nasal vaccine” e “mucosal vaccine” (Apêndice I). Os títulos recuperados foram inseridos na plataforma *Rayyan* para remoção de duplicatas e triagem por leitura de título e resumo. Após a remoção das duplicatas, foram encontrados 218 artigos (27 duplicatas), sendo que apenas dois títulos foram selecionados para inclusão neste documento.

3.2 Estudos identificados

Os nove protocolos de estudos selecionados da base Clinicaltrials são de fase I/II, fase II, fase III e fase IV, sendo a maioria de fase 3, conforme apresentado no **Quadro 3**. As características dos estudos estão detalhadas no **Quadro 4**.

Quadro 3. Resumo das características dos estudos com a vacina Ad5-nCoV-IH para o combate da Covid-19.

Estudos	Quantidade
Ensaio clínico	
Fase I/II	02
Fase II	01
Fase II/III	00
Fase III	05
Fase IV	01
Status	
Recrutando	02
Ativo, não recrutando	07

Quadro 4. Ensaios clínicos fase 3 concluídos e em andamento com vacina Ad5-nCoV-IH na profilaxia de COVID-19

Fase, código e local de realização do estudo	Participantes/ População	Status ^a / Conclusão estimada	Intervenções e seguimento/ Comparador	Desfechos avaliados
1/2 NCT05043259 JSVCT127 China	420 Adultos saudáveis com idade ≥18 anos	Ativo, não recrutando Dez/2022	- Vacina Ad5-nCoV-IH de baixa dose (0,1ml/dose, contendo 1×10^{10} PV) - Vacina Ad5-nCoV-IH de alta dose (0,2ml/dose, contendo 2×10^{10} PV) Seguimento: não informado - Comparador: vacina inativa SARS-CoV-2 (célula Vero) com 600 SU de antígeno SARS-CoV-2 do fabricante Sinovac.	Primários - Incidência de EA dentro de 14 dias após a vacinação. - GMT de anticorpos neutralizantes contra o vírus SARS-CoV-2 vivo no dia 14 após a vacinação. Secundários - Incidência de EA dentro de 0-28 dias após a vacinação de reforço. - Incidência de EA graves até os 12 meses após a vacinação de reforço. - GMT, aumento de dobra e soroconversão de anticorpos neutralizantes e de anticorpos de ligação contra SARS-CoV-2 RBD no mês 3, 6 e 12 após a dose de reforço.
1/2 NCT04840992 JSVCT092 China	840 Adultos saudáveis >18 anos	Recrutando Jul/2022	- Vacina Ad5-nCoV-IH: braço 1 - $0,5 \times 10^{10}$ PV, 2 doses com 56 dias de intervalo; braço 2 - 1×10^{10} vp, 2 doses com 56 dias de intervalo; braço 3 - 2×10^{10} PV, 2 doses com 56 dias de intervalo. - Vacina Ad5-nCoV-IH, 1 dose contendo 1×10^{10} PV. - Intervenção combinada: 1 dose de Ad5-nCoV contendo 5×10^{10} PV via IM, 1 dose de Ad5-nCoV-IH com 2×10^{10} PV, com 56 dias de intervalo. - Ad5-nCoV IM contendo 5×10^{10} PV - Ad5-nCoV IM contendo 1×10^{10} PV Seguimento: não relatado. - Comparador: placebo correspondente.	Primários - Incidência de EA [0-14 dias após cada vacinação] - Incidência de EA graves [No período entre a 1ª e última vacinação até 12 meses após a última vacinação] Secundários - Incidência de EA/reações [0-7 dias após cada vacinação] - Incidência de EA/reações [0-28 dias após cada vacinação] - GMT; GMI e taxa de soro conversão do anticorpo específico RBD da proteína S Covid-19 [Antes da 1ª dose, 28 dias após a 1ª dose, antes da segunda dose, 14 dias após a segunda dose]

Fase, código e local de realização do estudo	Participantes/ População	Status ^a / Conclusão estimada	Intervenções e seguimento/ Comparador	Desfechos avaliados
2 NCT05330871 CT-Ad5-nCoV-IH-# Não informado	410 Crianças (6 a 17 anos), randomizados em dois grupos: (a) crianças de 6 a 12 anos; (b) adolescentes de 13 a 17 anos	Ainda não recrutando Jul/2023	- Vacina vetor de adenovírus tipo 5 para inalação (Ad5-nCoV-IH, 1 dose de 0,1 ml) após 2 doses de vacina inativada contra COVID-19. - Vacina vetor de adenovírus tipo 5 para inalação (Ad5-nCoV-IH, 1 dose de 0,1 ml) como vacinação primária. Comparador - Ad5-nCoV-IM, 1 dose 0,3 ml para vacinação primária - Vacina inativada, 1 dose 0,5 ml para vacinação de reforço.	Primários - GMT de anticorpo neutralizante anti SARS-CoV-2 [28 dias após vacinação] - Incidência de reação adversa [0-14 dias após cada vacinação] Secundários - Taxa de soroconversão, GMC e GMI do anticorpo IgG anti-proteína SARS-CoV-2 S [28 dias após a vacinação] - Incidência de EA Grave [1ª dose de vacinação até 12 meses após a última vacinação] - Imuno-persistência do anticorpo IgG anti-proteína SARS-CoV-2 S [Prazo: 3 meses, 6 meses e 12 meses após a vacinação]
3 NCT05442684 CTP-AD5NCOV/O-001 Multicêntrico (países não informados)	1.350 Adultos >18 anos	Ainda não recrutando Mar/2023	- Vacina vetor de adenovírus tipo 5 (Ad5-nCoV/O) como 2ª dose de reforço. - Vacina vetor de adenovírus tipo 5 para inalação (Ad5-nCoV-IH) como 2ª dose de reforço. Seguimento: não informado - Comparador: vacina de mRNA (imunização primária) + 1ª dose de reforço com AZD1222	Primários - Imunogenicidade: GMT do anticorpo neutralizante do pseudovírus anti-Omicron [Dia 28 após a vacinação]. Secundários - Incidência de EA graves e EA de interesse especial dentro de 12 meses após a vacinação. - Imunogenicidade :anticorpo neutralizante de pseudovírus; IgG S-RBD e IgA sérico S-RBD [mês 3, 6 e 12 pós-vacinação]. Casos, casos graves e casos assintomáticos confirmados de Covid-19 [14 dias após vacinação].
3 NCT05204589 JSVCT137	10.420 Adultos saudáveis > 18 anos	Ativo, não recrutando Set/2022	Vacina Ad5-nCoV-IH em dose de reforço heteróloga no braço segurança (n=10.000) e no braço imunogenicidade (n= 210). Seguimento: 6 meses.	Primários Incidência de EA dentro de 28 dias após a dose de reforço.

Fase, código e local de realização do estudo	Participantes/ População	Status ^a / Conclusão estimada	Intervenções e seguimento/ Comparador	Desfechos avaliados
China (Multicêntrico)			Comparador: Vacina SARS-CoV-2 inativada SinoVac Biotech Co. Ltd (n=210)	- GMT de anticorpos neutralizantes contra o vírus SARS-CoV-2 vivos no dia 28 após a dose de reforço na coorte de imunogenicidade. Secundários - Incidência de EA graves até os 6 meses após a vacinação de reforço. GMT, aumento de dobra e soro conversão de anticorpos neutralizantes contra o vírus SARS-CoV-2 vivo em comparação com a linha de base no dia 14, mês 3 e 6 após a dose de reforço.
3 NCT05517642 CT 2022-01 Malásia	540 Adultos saudáveis > 18 anos	Ainda não recrutando Jul/2023	- Vacina Ad5-nCoV-IH como 2^a dose de reforço da vacina IH Convidecia Seguimento: não informado - Comparador: vacina de mRNA (Pfizer) como 2^a dose de reforço da vacina (Pfizer)	Primários [medidos 28 dias após a vacinação de reforço] - Nível de anticorpos IgA na saliva por ELISA. - Nível de anticorpos neutralizantes funcionais séricos por cPass Genscript - Nível de soro anti-Spike IgG por ELISA. - Nível de anti S-RBD IgG por ELISA. - Nível de soro anti-Nucleocapsid IgG por ELISA. - Nível basal de anticorpos Anti-Ad5 por quimioluminescência - Nível de anticorpos pseudoneutralizantes contra a cepa original do tipo selvagem e Beta, Delta, Omicron e VOCs emergentes por ELISA. Secundários - Incidência de EA solicitados [Prazo: 14 dias] - Incidência de EA graves [Prazo: até 24 semanas] Incidência de EA de interesse especial [Prazo: até 24 semanas]
3 NCT05169008	1.000	Recrutando Ago/2023	Vacina Ad5-nCoV-IH após duas doses de CoronaVac[®]	Primários

Fase, código e local de realização do estudo	Participantes/ População	Status ^a / Conclusão estimada	Intervenções e seguimento/ Comparador	Desfechos avaliados
CS-CTP-AD5NCOV-PD III Chile	Crianças (6 a 17 anos)			• Incidência de EA graves [Dia 0 a 12 meses após IM ou IH] • GMC de anticorpo IgG S-RBD por Elisa pós-vacinação Secundários • Incidência de reações adversas solicitadas [Em 14 dias após a vacina] • GMC de anticorpo IgG S-RBD pós-vacinação por ELISA [14 dias após a vacina] • GMI e taxa de soro conversão de anticorpo IgG S-RBD pós-vacinação por ELISA [14 e 28 dias após a vacina]
3 NCT05124561 CS-CTP-AD5NCOV-IH-III Não relatado	13.000 Adultos ≥18 anos	Ainda não está recrutando Agos/2022	• Vacina Ad5-nCoV-IH após 1 dose de vacina Ad5-nCov-IM Seguimento: 52 semanas após a vacinação • Comparador: placebo correspondente.	Primários • Incidência de casos de COVID-19 [Dia 14 a 12 meses após a vacinação] • Incidência de EA graves [Dentro de 12 meses após a vacinação] Secundários • Incidência de casos de COVID-19 [Dia 28 a 12 meses após a vacinação] • Incidência de casos graves de COVID-19 [Dia 14 e 28 a 12 meses após a vacinação]
4 NCT05303584 JSVCT153 China	360 Adultos saudáveis >18 anos	Ativo, ainda não recrutando Mar/2023	• Vacina Ad5-nCoV-IH: os participantes receberão $1,0 \times 10^{11}$ PV/ml por via aerossolizada, usando o sistema de vaporização contínua. Em seguida, as gotículas aerossolizadas serão despejadas em uma ventosa descartável e inaladas pelos participantes pela boca. Comparador • Ad5-nCoV-IM $,0 \times 10^{11}$ PV/ mL	Primários • Incidência de EA dentro de 28 dias após a dose de reforço. • GMT de anticorpos neutralizantes contra o vírus SARS-CoV-2 vivo no dia 28 após a dose de reforço. Secundários

Fase, código e local de realização do estudo	Participantes/ População	Status ^a / Conclusão estimada	Intervenções e seguimento/ Comparador	Desfechos avaliados
			Vacina de vírus inteiro inativada (CoronaVac®)	- GMI e soroconversão de anticorpos neutralizantes contra o vírus SARS-CoV-2 vivo no dia 28 após a dose de reforço na coorte de imunogenicidade. - GMT, GMI e soroconversão de anticorpos neutralizantes contra o vírus SARS-CoV-2 vivo no dia 14, mês 3 e 6 após a dose de reforço. - Incidência de EA dentro de 28 dias após a dose de reforço. Incidência de EA graves até 6 meses após a dose de reforço.

Legenda: EA-Eventos adversos; GMT- títulos médios geométricos; GMI - Aumento da dobra média geométrica; IM – intramuscular; IH – inalação; PV – partículas virais; VOC- variantes emergentes preocupantes.

a: Status atualizado até 09/2022.

b: Todas as vacinas (intervenção e comparadores) serão ofertadas para grupos de crianças e adolescentes divididos em subgrupos específicos: grupo segurança; imunopersistência de reforço; imunidade celular de reforço

3.3 Resultados dos ensaios clínicos

A busca por estudos publicados identificou um ensaio clínico que utilizou a vacina Ad5-nCoV-IH (Convidecia Air™), os quais estão sintetizados abaixo:

Li JX et. Al, 2022 (NCT05043259) (16)

Trata-se de um ensaio clínico fase 1/2 randomizado, aberto e controlado, realizado em centro único na China, para avaliar a segurança e a imunogenicidade da vacinação de reforço heteróloga com a vacina Ad5-nCoV-IH, administrada em aerossol por via oral.

Foram incluídos 420 indivíduos saudáveis, com idade igual ou superior a 18 anos e anteriormente vacinados com duas doses da vacina inativada contra SARS-CoV-2 - Sinovac CoronaVac®. O comparador utilizado foi a vacinação de reforço homóloga (terceira dose). Os participantes foram randomizados em três braços (1:1:1), sendo um grupo de vacina inalada em baixa dose (0,1 mL das gotículas de vacina em aerossol); um grupo de vacina inalada em alta dose (0,2 mL das gotículas de vacina em aerossol) e um grupo controle (vacina intramuscular). Na linha de base, a idade, o sexo e o intervalo de tempo desde a última dose inicial de vacina inativada (em meses) era semelhante entre os grupos. O título médio geométrico do anticorpo neutralizante de adenovírus tipo 5 pré-existente era de 280,8 (IC 95% 191,3–412,0) no grupo de baixa dose; 257,0 (173,0–381,9) no de alta dose e de 323,4 (219,8–475,8) no grupo comparador (CoronaVac®).

A frequência de reações adversas relatadas dentro de 14 dias após a vacinação de reforço foi de 19% (n=26) no grupo de baixa dose, 24% (n=33) no grupo de alta dose e 39% (n=54) no grupo CoronaVac®. No grupo CoronaVac®, as reações mais frequentes foram dor no local da aplicação (31%), seguida de fadiga (10%), dor de cabeça (4%) e mialgia (3%). Não houve relato de reações adversas grau 3 nesse grupo. No grupo de baixa dose, os eventos adversos mais frequentes foram: fadiga (13%); dor de cabeça (8%); febre (6%); boca seca (4%); mucosite oral (4%); inchaço na faringe (4%) e tosse (4%). Já no grupo

de alta dose, o efeito adverso mais frequente foi fadiga (11%), seguida de dor de cabeça (9%); boca seca (9%); febre (6%) e náusea (4%).

Para o desfecho título médio geométrico (GMT) de anticorpos neutralizantes contra o vírus SARS-CoV-2 no dia 14, os grupos de baixa dose (744,4 [IC 95% 520,1–1065,6]) e alta dose (714,1 [IC 95% 479,4–1063,7]) apresentaram títulos significativamente mais altos quando comparados ao grupo CoronaVac® (78,5 [IC 95% 60,5–101,7]); $p < 0,0001$). Esses resultados sugerem que as vacinas de Ad5-nCoV aerossolizada com dose de 0,1 mL ou 0,2 mL foram capazes de promover respostas de anticorpos neutralizantes séricos na ordem de 6,7 vezes a mais do que aquelas provocadas por uma dose de reforço homóloga de CoronaVac®. Esse mesmo desfecho, medido no dia 28, apresentou um desempenho maior por parte das vacinas aerolizadas, na ordem de 10,7 vezes a mais que o grupo CoronaVac® (grupo baixa dose: GMT= 1937,3 [IC 95% 1.466,9 – 2.558,4]; alta dose; GMT 1.350,8 [IC 95% 952,6-1915,3]; CoronaVac® GMT=73,5[IC 95% 52,3-103,3]).

O nível sérico dos anticorpos IgA de ligação específicas RBD também aumentaram significativamente após a vacina de reforço. No dia 14, o título médio geométrico - GMT no grupo de baixa e de alta dose foi de respectivamente 94,4 (IC 95% 73,8-120,9) e 122,2 (97,0-154,0). Já no dia 28 o GMT foi de 114,3 (92,9-140,5) no grupo de baixa dose e 116,3 (95,7-140,3) no grupo de alta dose. No grupo CoronaVac®, os GMTs foram de 13,9 (12,1-16,1) nos dias 14 e 11,2 (9,8-12,8) no dia 28, significativamente menor do que para Ad5-nCoV-IH de baixa e alta doses.

Os autores concluíram que a imunização de reforço heteróloga com Ad5-nCoV-IH é segura e altamente imunogênica, sendo capaz de induzir respostas em “anticorpos neutralizantes” mais fortes do que uma terceira dose de CoronaVac®.

4. INFORMAÇÕES ADICIONAIS

Zhang Z et. al, 2022 (ChiCTR2200057278) – Preprint (20)

Esse estudo foi um ensaio clínico aberto e controlado em paralelo, realizado na China, com o objetivo de avaliar as respostas imunes à vacinação de reforço com vacina vetorizada de adenovírus intramuscular (Ad5-nCoV-IM), Ad5-nCoV-IH Ad5-nCoV-IH, uma vacina de subunidade de proteína recombinante (ZF2001, e a vacina inativada homóloga (CoronaVac®) em indivíduos que receberam duas doses da vacina Covid-19 seis meses antes.

Foram incluídos 904 indivíduos, que foram divididos em quatro grupos. Um total de 229 participantes receberam a vacina Ad5-nCoV-IM, 223 participantes receberam a Ad5-nCoV-IH, 219 a vacina ZF2001 e 233 a vacina inativada (CoronaVac®). Na linha de base, os participantes apresentavam características comparáveis para as variáveis idade, sexo, intervalo até a vacinação inicial e anticorpos neutralizantes anti-SARS-CoV-2.

Os desfechos avaliados foram (a) anticorpos IgG anti-RBD; (b) níveis de anticorpo de neutralização de pseudovírus (PNAbs) contra SARS-Cov-2 e a variante ômicron; (c) capacidade dos impulsionadores em ativar células B através da detecção do IgG *Spike*-específico em células mononucleares de sangue periférico ativadas por R848 (PBMCs), e (d) níveis Interferon gama (IFN- γ).

Os níveis de IgG anti-RBD foram avaliados na linha de base e aos 7, 14 e 28 dias, após a vacinação de reforço. Os níveis de IgG anti-RBD se elevaram significativamente ($p < 0,001$) no 7º dia em relação à linha de base nos grupos Ad5-nCoV-IM, CoronaVac® e ZF2001, e não houve diferença no grupo Ad5-nCoV-IH aerossolizado. Todos os regimes heterólogos de vacinação foram superiores à vacinação de reforço homóloga com CoronaVac® ($p < 0,0001$). Os níveis de IgG anti-RBD no grupo Ad5-nCoV-IH foi semelhante ao do Ad5-nCoV-IM ($p = 0,2513$) e maior do que nos grupos ZF2001 ($p < 0,0001$) e CoronaVac® ($p < 0,0001$).

Para a identificação dos níveis de PNAb, foram utilizadas aproximadamente 50 amostras de cada grupo. Antes da vacinação de reforço, poucos participantes (6,3% - 11,8%) tinham PNAb. Para a variante SARS-CoV-2, no 14º dia, os níveis de PNAb foi significativamente maior no grupo Ad5-nCoV-IM (PNAb = 970; IC 95% = 727-1294) em relação aos grupos CoronaVac® (PNAb 139; IC 95% = 107-181. $p=0,0001$) e ZF2001 (PNAb = 308; IC 95% = 204-466; $p = 0,0007$) e sem diferença estatística com o grupo Ad5-nCoV-IH (PNAb = 567; IC 95% = 341-944). Os níveis de PNAb do grupo Ad5-nCoV-IH (PNAb = 567; IC 95% = 341-944) só foi estatisticamente diferente quando comparado com o grupo CoronaVac® (PNAb 139; IC 95% = 107-181. $p=0,0001$). Para a variante ômicron, o grupo Ad5-nCoV-IH obteve resposta mais robusta no 14º dia, com a média de PNAb de 320 (IC 95% = 191-538) com diferença estatística quando comparados ao grupo ZF200186 (PNAb = 86. IC 95% = 59-127 $p=0,001$) e CoronaVac® (PNAb = 54. IC 95% = 42-71; $p<0,0001$). Porém, sem diferença em relação ao grupo Ad5-nCoV-IM (PNAb= 261. IC 95% =178-382).

O desfecho capacidade de ativação das células B para produção de anticorpos IgG *Spike*-específico foi mensurado em 50 participantes de cada grupo. O número médio de anticorpos IgG *Spike*-específico por 106PBMCs no dia 14 foi de 1250 (IQR, 380-3830) para Ad5-nCoV-IH, seguido por Ad5-nCoV-IM (600. IQR, 258-1350), ZF2001(100. IQR, 30-440) e CoronaVac® (80. IQR, 30-300, com significância estatística entre o grupo Ad5-nCoV-IM e Ad5-nCoV-IH versus ZF2001 ($p = 0,0005$ e $p<0,0001$, respectivamente) e versus e CoronaVac® ($p <0,0001$ para ambos). Essa diferença se manteve no 28º dia, apesar da diminuição da quantidade de anticorpos IgG *Spike*-específico.

Na análise dos níveis de IFN γ , para determinar a resposta das células T em 50 participantes, o desempenho da vacina de reforço Ad5-nCoV-IH foi estatisticamente superior a todas as outras vacinas, tanto dia 14º quanto no 28º dia, sendo de 100% (IC de 95%, 92,6%-100,0% $p<0,0001$) e 95,7% (IC de 95%, 85,2%-99,5% $p<0,0001$), respectivamente. Já no grupo Ad5-nCoV intramuscular, foi de 85,4% (IC de 95%, 72,2%-93,9% $p<0,001$) e 68,8% (IC 95%, 53,7%-81,3% $p<0,001$), sendo que no grupo ZF2001 e CoronaVac® as respostas foram inferiores a 25% 42%, respectivamente.

Os autores do estudo concluíram que a vacinação de reforço de forma heteróloga com Ad5-nCoV-IM e Ad5-nCoV-IH é mais eficaz, com um aumento significativo nos níveis de anticorpos IgG anti-RBD, anticorpos neutralizantes, resposta de células B e respostas de células T a partir do dia 14 em comparação com a vacinação heteróloga ZF2001 ou homóloga com CoronaVac®. A vacina Ad5-nCoV-IH, apesar de possuir uma resposta imune sistêmica mais lenta no 14º dia, teve vantagem demonstrada, com níveis de anticorpos neutralizantes contra a variante ômicron maior do que o induzido por via intramuscular e subiu no 28º dia ao contrário das outras vacinas testadas. Portanto, o reforço da vacinação com a vacina Ad5-nCoV-IH aumenta a eficácia, baseada na imunogenicidade, contra o SARS-CoV-2 especialmente a variante ômicron.

5. PANORAMA DA TECNOLOGIA

Quadro 5. Forças e fraquezas da vacina Ad5-nCoV-IH para o combate da Covid-19

Forças	Fraquezas
• É a primeira vacina inalada para combater a Covid-19. • Administrada em dose de reforço é potencialmente mais imunogênica que a vacina Ad5-nCoV intramuscular e Coronovac. • Tem potencial para promover imunidade esterilizante. • A falha na reprodução do vetor pode teoricamente reduzir os eventos adversos potenciais que podem ocorrer com vetores em replicação. • Apresentou uma frequência de eventos adversos inferior a vacina Ad5-nCoV intramuscular e Coronovac.	• Os dados de eficácia ainda necessitam de estudos confirmatórios. Dados de desfechos como redução de incidência de casos de Covid-19 e diminuição de incidência de casos graves de Covid-19 ainda não estão disponíveis. • A imunidade de barreira precisa ser confirmada para além da produção de IgA sérico.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A infecção por Covid-19, assim como as vacinas atualmente disponíveis, não confere imunidade duradoura contra a Covid-19. Ademais, desde o início da pandemia, novas variantes têm surgido, o que se torna um desafio para o controle definitivo da doença.

Nesse contexto, desenvolver outras vias de administração de vacina, que possam contribuir para um efeito mais perene de imunização, é crucial. Em outras doenças, estudos demonstraram que vacinas administradas por vias que utilizam a mucosa (oral, nasal, conjuntival etc.), oferecem várias vantagens práticas, como facilidade de campanhas de vacinação em massa, maior estabilidade e prazo de validade da vacina em pó seco e entrega indolor usando inaladores descartáveis (21,22). Além disso, vários são os exemplos de vacinas de mucosa clinicamente bem-sucedidas, como é o caso das vacinas orais da poliomielite (23), para vírus gastrointestinais (poliovírus e rotavírus) e vacinas intranasais para vírus respiratórios (vírus da gripe e adenovírus) (24).

Sabe-se que os anticorpos IgA desempenham um papel fundamental na neutralização do SARS-CoV-2, mas raramente são obtidos após a vacinação intramuscular. As vacinas atualmente aprovadas induzem respostas imunes sistêmicas, mas provavelmente não produzem imunidade na mucosa na forma de imunoglobulina IgA ou células T de memória (25). Vários estudos em modelos animais demonstraram imunidade sistêmica e da mucosa para SARS-COV-2 com o uso de vacinas de mucosas (24).

A vacina Ad5-nCoV-IH (Convidecia AirTM), aprovada para uso emergencial na China como dose de reforço, utiliza a mesma plataforma de vetor de adenovírus que a versão intramuscular da Convidecia. No entanto, inova por fornecer uma versão inalada, não invasiva e que parece conferir imunidade tripla: celular, humoral e de mucosa; o que poderia contribuir com o controle da propagação do vírus e, consequentemente, da infecção (26).

Os estudos concluídos até o momento demonstram que a vacina Ad5-nCoV-IH, quando administrada como dose de reforço, é imunogênica e possui capacidade de neutralização contra variantes de Sars-CoV-2 do tipo selvagem,

delta e ômicron comparada a CoronaVac[®], Ad5-nCoV de entrega intramuscular e vacina de subunidade de proteína recombinante (ZF2001) (16, 20).

No entanto, dados de estudos de fase 3, com grande tamanho amostral, e com desfechos capazes de comprovar a eficácia da vacina obtida em fases anteriores, a exemplo de redução de incidência de casos e diminuição de incidência de casos graves de Covid-19, ainda não estão disponíveis.

No quesito segurança, a vacina inalada tem apresentado um bom desempenho com relação aos comparadores com uma taxa de evento adversos inferior.

Além disso, para que ocorra a oferta desse medicamento no SUS, é necessária sua análise pela Conitec, conforme disposto na Lei nº 12.401/2011 (27), que alterou a Lei nº 8.080/1990.

Os relatórios de recomendação da Conitec levam em consideração as evidências científicas sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança do medicamento, e, também, a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

REFERÊNCIAS

1. Cortellis. Ad5n-CoV-IH [Acesso 09 Set 2022].
2. CanSino Biological Co. LTDA. Research and Development [Internet]. 2022 [Acesso 21 set 2022]. Disponível em: <https://www.cansinotech.com.cn/html/1///179/180/1165.html>
3. CanSino Biological Co. LTDA. Covid-19 vaccine tracker [internet]. CanSino: Ad5-nCoV-IH [Acesso 21 Set 2022]. Disponível em: <https://covid19.trackvaccines.org/vaccines/162/#trial-nct05442684>
4. OMS. Organização Mundial de Saúde. Vaccines for COVID-19 [Internet]. [Acesso 21 set 2022]. Disponível em: <https://www.who.int/news/item/19-05-2022-who-validates-11th-vaccine-for-Covid-19>
5. CanSino Biological Co. LTDA. Questionig about Ad5-nCoV vaccine [lista de discussão]. [Internet]. [Acesso 2022 Sep 21] info <info@cansinotech.com>; cansinoMI cansinoMI@cansinotech.com
6. UNTV News and recue. China approves first nasal spray COVID-19 vaccine as booster [vídeo na internet]. YouTube. 09 set de 2022. Disponível em <https://www.youtube.com/watch?v=dEkqgCjyESq>
7. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes Brasileiras para Tratamento Hospitalar do Paciente com COVID-19 Capítulo 1: Uso de oxigênio, intubação orotraqueal e ventilação mecânica. [Internet]. [Acesso 30 Set 2022] Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2021/20210517_relatorio_diretrizes_brasileira_covid_capitulo_1_cp_36.pdf
8. OMS. Organização Mundial em Saúde. World health statistics 2022: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. [Internet]. [Acesso 30 Set 2022]. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240051157>
9. CONASS. Conselho Nacional de Secretários de Saúde. CONASS. Painel Nacional: Covid-19. [Internet]. [Acesso 30 Set 2022]. Disponível em: <https://www.conass.org.br/painelconasscovid19/>
10. Angela M Caliendo, Hanson KE. COVID-19: Diagnosis. Up to date. 2022 [Internet]. [Acesso 19 Set 2022]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/Covid-19-diagnosis?search=covid&source=covid19_landing&usage_type=main_section
11. OMS. Organização Mundial da Saúde. WHO Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020. [Internet]. [Acesso 30 de Set de 2022] Disponível em: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020>
12. Tara NP, Becky A S. COVID-19: General approach to infection prevention in the health care setting - UpToDate [Internet. [Acesso 19 Set 2022]. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/Covid-19-general-approach-to-infection-prevention-in-the-health-care-setting?>

13. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim epidemiológico especial: Doença pelo Coronavírus COVID-19. Semana Epidemiológica 19 [Internet]. [Acesso 30 Set 2022]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/Covid-19/2022/boletim-epidemiologico-no-95-boletim-coe-coronavirus.pdf>
14. Miquel-Clopés A, Bentley EG, Stewart JP, Carding SR. Mucosal vaccines and technology. Clin Exp Immunol. 2019 May;196(2):205–14.
15. Uptodate [Internet]. Vaccine platforms employed for available and candidate COVID-19 vaccines. Up to date [Internet]. [Acesso 19 Set 2022]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=ID%2F135003&topicKey=ID%2F129849&search=vacina%20para%20o%20covid&rank=1~150&source=see_link
16. Li JX, Wu SP, Guo XL, Tang R, Huang BY, Chen XQ, Chen Y, Hou LH, Liu JX, Zhong J, Pan HX, Shi FJ, Xu XY, Li ZP, Zhang XY, Cui LB, Tan WJ, Chen W, Zhu FC; CanSino COVID-19 Study Group. Safety and immunogenicity of heterologous boost immunisation with an orally administered aerosolised Ad5-nCoV after two-dose priming with an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in Chinese adults: a randomised, open-label, single-centre trial. Lancet Respir Med. 2022 Aug;10(8):739-748. doi: 10.1016/S2213-2600(22)00087-X. Epub 2022 May 20. PMID: 35605625; PMCID: PMC9122540.
17. OMS. Organização Mundial da Saúde. COVID-19 vaccine tracker and landscape. [internet] [Acesso 30 Set 2022]. Disponível em: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-Covid-19-candidate-vaccines>
18. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consultas [internet] [Acesso 21 Set 2022]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>
19. Australian Government. Department of health and Aged Care. How COVID-19 vaccines work | Australian Government Department of Health and Aged Care [Internet]. 2022 [Acesso 04 out 2022]. Disponível: <https://www.health.gov.au/initiatives-and-programs/Covid-19-vaccines/approved-vaccines/how-they-work>
20. Zhang Z, Wu S, Liu Y, Li K, Fan P, Song X, et al. Aerosolized Ad5-nCoV booster vaccination elicited potent immune response against the SARS-CoV-2 Omicron variant after inactivated COVID-19 vaccine priming [Internet]. medRxiv. doi: <https://doi.org/10.1101/2022.03.08.22271816>
21. Jhaveri R, Allyne K. A Feasibility Trial of Home Administration of Intranasal Vaccine by Parents to Eligible Children. Clin Ther. 2017 Jan;39(1):204-211.e4.
22. Heida R, Hinrichs WL, Frijlink HW. Inhaled vaccine delivery in the combat against respiratory viruses: a 2021 overview of recent developments and implications for COVID-19. Expert Rev Vaccines. 2022 Jul;21(7):957–74.
23. Bandyopadhyay AS, Garon J, Seib K, Orenstein WA. Polio vaccination: past, present and future. Future Microbiol. 2015;10(5):791–808.

24. Focosi D, Maggi F, Casadevall A. Mucosal Vaccines, Sterilizing Immunity, and the Future of SARS-CoV-2 Virulence. *Viruses* [Internet]. Fev 1 2022. [Citado. 04 out 2022];14(2). Disponível em: [/pmc/articles/PMC8878800/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34887880/)
25. Lapuente D, Fuchs J, Willar J, Vieira Antão A, Eberlein V, Uhlig N, et al. Protective mucosal immunity against SARS-CoV-2 after heterologous systemic prime-mucosal boost immunization. *Nat Commun* [Internet]. 2021;12(1). Disponível em: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2014306782&from=expor>
26. J Pavot V, Rochereau N, Genin C, Verrier B, Paul S. New insights in mucosal vaccine development. *Vaccine*. 2012;30(2):142–54.
27. Brasil. Presidência da República. Lei nº 12401 de 28 de abril de 2011. Altera a Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, para dispor sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologia em saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. *Diário oficial*. 29 de abril de 2011

APÊNDICE 1 – Estratégias de busca nas bases de dados

- Estratégia de busca na base de dados MEDLINE (via Pubmed)

Pesquisa	Descritores	Resultados
#14	((aerosolized vaccine OR spray vaccine) OR (inhalant vaccine)) AND ((ad5-ncov) or (ad5 ncov) or adenovirus type-5 vectored OR adenovirus type 5 vectored)	12
#13	(((((ad5-ncov) OR (adenovirus type-5 vectored)) AND (inhalant vaccine OR nasal vaccine OR mucosal vaccine OR oral vaccine OR aerosolized vaccine)) (inhalant vaccine OR nasal vaccine OR mucosal vaccine OR oral vaccine OR aerosolized vaccine)) AND ((ad5-ncov) or (ad5 ncov) or adenovirus type-5 vectored OR adenovirus type 5 vectored) Sort by: Most Recent	74
#12	(ad5-ncov) or (ad5 ncov) or adenovirus type-5 vectored OR adenovirus type 5 vectored Sort by: Most Recent	2.125
#11	ad5 ncov Sort by: Most Recent	93
#7	("COVID-19"[Mesh]) OR ("SARS-CoV-2"[Mesh] OR SARS Coronavirus 2 OR Virus, COVID-19 OR COVID19 Viruses OR 2019 Novel Coronavirus) Sort by: Most Recent	222.870
#6	"COVID-19"[Mesh] Sort by: Most Recent	186.215
#5	"SARS-CoV-2"[Mesh] OR SARS Coronavirus 2 OR Virus, COVID-19 OR COVID19 Viruses OR 2019 Novel Coronavirus Sort by: Most Recent	179.682
#4	inhalant vaccine OR nasal vaccine OR mucosal vaccine OR oral vaccine OR aerosolized vaccine Sort by: Most Recent	42.636
#2	ad5-ncov Sort by: Most Recent	57
#1	adenovirus type-5 vectored Sort by: Most Recent	851

Data: 27/09/2022

- Estratégia de busca na base de dados EMBASE

Pesquisa	Descritores	Resultados
#5	#3 AND #4	126
#4	'inhalant vaccine' OR (('inhalant'/exp OR inhalant) AND ('vaccine'/exp OR vaccine)) OR 'nasal vaccine' OR (nasal AND ('vaccine'/exp OR vaccine)) OR 'mucosal vaccine'/exp OR 'mucosal vaccine' OR (mucosal AND ('vaccine'/exp OR vaccine)) OR 'oral vaccine'/exp OR 'oral vaccine' OR (oral AND ('vaccine'/exp OR vaccine)) OR 'aerosolized vaccine' OR (aerosolized AND ('vaccine'/exp OR vaccine))	53.332
#3	#1 OR #2	3.245
#2	'human adenovirus 5'/exp OR 'human adenovirus 5'	2.947
#1	'ad5 ncov'/exp OR 'ad5 ncov'	307

Data: 27/09/2022

- Estratégia de busca na base Cochrane Library

Pesquisa	Descritores	Resultados
#1	MeSH descriptor: [COVID-19] explode all trees 2277	2.277
#4	'inhalant vaccine' OR (('inhalant'/exp OR inhalant) AND ('vaccine'/exp OR vaccine)) OR 'nasal vaccine' OR (nasal AND ('vaccine'/exp OR vaccine)) OR 'mucosal vaccine'/exp OR 'mucosal vaccine' OR (mucosal AND ('vaccine'/exp OR vaccine)) OR 'oral vaccine'/exp OR 'oral vaccine' OR (oral AND ('vaccine'/exp OR vaccine)) OR 'aerosolized vaccine' OR (aerosolized AND ('vaccine'/exp OR vaccine))	53.332
#3	#1 OR #2	3.245

Data: 27/09/2022

- Estratégia de busca na base de dados Portal Regional da BVS

Pesquisa	Descritores	Resultados
#13	(inhalant vaccine OR nasal vaccine OR mucosal vaccine OR oral vaccine OR aerosolized vaccine) AND ((mh:"COVID-19" OR "SARS-CoV-2"))	00

Data: 27/09/2022

- Estratégia de busca na base Clinicaltrials.gov

Estratégia 1

Data: 21/09/2022 e atualizada em 30/09/2022

N= 20 estudos: ad5-ncov | COVID-19 | Phase 2, 3, 4

Estratégia 2

Data: 21/09/2022 e atualizada em 30/09/2022

N=47 estudos: adenovirus vaccine | COVID-19 | Phase 2, 3, 4

- Estratégia de busca no International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)

Data: 30/09/2022

N=19 estudos: ad5-nCoV

- Estratégia de busca na base Cortellis

Data: 09/09/2022

N= 04 estudos: Ad5-nCoV-IH