

UTILIZAÇÃO DO PEG NA COMPOSIÇÃO DE VACINAS DE MRNA PARA PREVENÇÃO DA COVID-19

USE OF PEG IN THE COMPOSITION OF MRNA VACCINES TO PREVENT COVID-19

Angelica Alves Pereira

Biotecnologia, Instituto de Ciências da Saúde (ICS)

Universidade Federal da Bahia (UFBA)

Andrea Mendonça Gusmão Cunha

Biotecnologia, Instituto de Ciências da Saúde (ICS),

Universidade Federal da Bahia (UFBA) e Faculdade de Medicina ZARNS

Tonya Azevedo Duarte

Universidade Federal da Bahia (UFBA)

RESUMO

Polietilenoglicol (PEG) é um polímero bastante utilizado em diversas aplicações biotecnológicas. Devido sua versatilidade, o PEG pode ser aplicado como veículo em medicamentos; mediante a PEGuilação pode atuar no melhoramento dos perfis farmacocinéticos de diversos agentes terapêuticos; ser útil na indústria cosmética, pelas propriedades emulsificantes, lubrificantes e umectantes, e ser empregado na indústria alimentícia como aditivo ou estar entre as composições de embalagens de alimentos. No contexto mais atual, o polímero PEG está presente nas vacinas Pfizer e Moderna, sendo empregado como excipiente, atuando no sistema de entrega de lipídios para garantir a estabilidade das nanopartículas lipídicas (LNP), cujo está contido material genético viral. Nesta revisão da literatura, observou-se a importância e o uso do PEG em diversos setores da indústria, sua aplicação mais recente no desenvolvimento das vacinas de mRNA para prevenção da COVID-19, bem como os efeitos adversos relatados que podem estar associados não somente ao uso das vacinas. A metodologia de busca foi realizada em duas bases de dados: SciELO e Medline via portal PubMed, utilizando a seguinte estratégia de busca: (PEG) OR (Pegylation) OR (Polyethylene glycol) AND (COVID-19) AND (Vaccines) AND (mRNA). Como resultado, pode-se constatar que o uso de PEG na indústria não é algo recente, mas tornou-se bastante mencionado em diversos estudos, nos últimos anos, devi-

Palavras-chave: Polietilenoglicol, COVID-19, Vacinas, mRNA

do ser associado a casos de reações alérgicas após a vacinação contra a COVID-19, que apesar de apresentar uma atuação bem proveitosa, os relatos de hipersensibilidade pós-vacinação, provocaram, de uma certa forma, uma preocupação no meio científico quanto à segurança das vacinas. . A conclusão desta revisão aponta que o PEG tem um potencial incrível e que seu uso nas vacinas de mRNA proporcionou a constituição de uma vacina segura e eficaz contra a COVID-19, ainda que haja os relatos de reações adversas por PEG. Assim, constata-se que são necessários maiores estudos para poder entender o mecanismo de desenvolvimento dessas reações. De todo modo, conclui-se que os efeitos adversos apontados não suplantam todos os benefícios que o polímero PEG tem demonstrado.

ABSTRACT

Polyethylene glycol (PEG) is a polymer widely used in various biotechnological applications. Due to its versatility, PEG can be applied as a vehicle in medicines; through PEGylation it can improve the pharmacokinetic profiles of various therapeutic agents; it can be useful in the cosmetics industry due to its emulsifying, lubricating and moisturizing properties, and it can be used in the food industry as an additive or as part of food packaging. In the most current context, the PEG polymer is present in the Pfizer and Moderna vaccines, being used as an excipient, acting in the lipid delivery system to guarantee the stability of the lipid nanoparticles (LNP), which contain viral genetic material. This literature review looked at the importance and use of PEG in various sectors of industry, its most recent application in the development of mRNA vaccines to prevent COVID-19, as well as the adverse effects reported that may be associated not only with the use of vaccines. The search methodology was carried out in two databases: SciELO and Medline via the PubMed portal, using the following search strategy: (PEG) OR (Pegylation) OR (Polyethylene glycol) AND (COVID-19) AND (Vaccines) AND (mRNA). As a result, it can be seen that the use of PEG in industry is not something recent, but it has been mentioned in several studies in recent years, due to its association with cases of allergic reactions after vaccination. The search methodology was carried out in two databases: SciELO and Medline via the PubMed portal, using the following search strategy: (PEG) OR (Pegylation) OR (Polyethylene glycol) AND (COVID-19) AND (Vaccines) AND (mRNA). As a result, it can be seen that the use of PEG in industry is not something recent, but it has become widely mentioned in several studies in recent years, due to being associated with cases of allergic reactions after vaccination against COVID-19, which despite having a very beneficial performance, the reports of post-vaccination hypersensitivity have, in a way, caused concern in the scientific community about the safety of vaccines. The conclusion of this review

is that PEG has incredible potential and that its use in mRNA vaccines has led to the creation of a safe and effective vaccine against COVID-19, even though there have been reports of adverse reactions to PEG. Further studies are therefore needed to understand the mechanism behind these reactions. In any case, it can be concluded that the adverse effects pointed out do not outweigh all the benefits that the PEG polymer has demonstrated.

Keywords: Polyethylene glycol, COVID-19, Vaccine, mRNA.

INTRODUÇÃO:

Há um considerável período em que o Polietilenoglicol (PEG) tem estado presente na indústria. Sua ampla aplicação engloba funções como anticongelante, lubrificante para dispositivos médicos, aditivo em alimentos e veículo em produtos dermatológicos e medicamentos. Além disso, o PEG evoluiu para desempenhar o papel de estabilizador de agentes terapêuticos, demonstrando a capacidade de superar a barreira imunológica (SANTOS, 2019; BIGINI et al., 2021; KONG & DREADEN, 2022).

No cenário mais contemporâneo, o polímero PEG desempenha o papel de excipiente em duas vacinas desenvolvidas contra a COVID-19, tendo como objetivo fundamental assegurar a estabilidade das nanopartículas lipídicas (LNP) que alojam o RNA viral (DINIZ et al., 2021; SCHOENMAKER et al., 2021). No entanto, a questão da segurança foi submetida a um escrutínio mais rigoroso à medida que surgiram relatos de reações de hipersensibilidade após a administração das vacinas baseadas em mRNA (ácido ribonucleico mensageiro) (KRAMMER, 2020; TURK, 2021; COX; KHALIB; CONLON, 2021; MEO et al., 2021; SHIMABUKURO, COLE, SU, 2021; WOLFSON et al., 2021). Efetivamente, as notificações de hipersensibilidade desencadearam preocupações substanciais, resultando em certos países, em um primeiro momento, o desaconselhando a administração das vacinas baseadas em mRNA (CABANILLAS & NOVAK, 2021). Essas inquietações culminaram em um aumento significativo de investigações relacionadas ao PEG (ALHMUAID et al., 2021; IBRAHIM et al., 2022; JU et al., 2022), com o propósito de compreender tanto o fenômeno quanto o mecanismo subjacente à hipersensibilidade após a administração dessas vacinas. Embora a literatura atual não tenha completamente esclarecido o mecanismo, pesquisadores identificaram duas possíveis abordagens: hipersensibilidade mediada por IgE e hipersensibilidade não mediada por IgE, como a pseudoalergia relacionada à ativação do complemento (CARPA) (ALSALEH; BROWN, 2020; WARREN et al., 2021; PADÍN-GONZÁLEZ et al., 2022; IBRAHIM et al., 2022).

OBJETIVOS

O objetivo deste estudo consistiu em descrever o papel do Polietilenoglicol (PEG) na Biotecnologia e no desenvolvimento das vacinas de mRNA (RNA mensageiro) para prevenção da COVID-19. Dentre desse contexto buscou-se apresentar as principais aplicações do PEG na Biotecnologia, bem como as suas principais formulações, além de demonstrar as funções do PEG na formulação das vacinas de mRNA, apresentando os principais efeitos adversos relacionados ao uso do PEG na formulação das vacinas de mRNA para prevenção da COVID-19, observando se havia algum comparativo entres os principais efeitos adversos observados nas duas formulações de vacinas (Pfizer e Moderna) utilizadas para prevenção da COVID-19.

METODOLOGIA

A metodologia empregada neste estudo consistiu em conduzir uma investigação bibliográfica abrangente sobre o tema, englobando fontes nacionais e internacionais, através de plataformas online. A busca e seleção bibliográficas foram realizadas nas bases de dados SciELO (Scientific Electronic Library Online) e Medline via portal PubMed da National Library of Medicine. A estratégia de pesquisa incluiu os termos-chave "PEG", "PEGylation", "Polyethylene glycol", "COVID-19", "mRNA" e "vaccines". Esses termos foram combinados utilizando os operadores booleanos para construir a estratégia de busca final: (PEG) OR (Pegylation) OR (Polyethylene glycol) AND (COVID-19) AND (Vaccines) AND (mRNA). Esses termos de pesquisa deveriam aparecer no título ou resumo dos estudos. Inicialmente, foram identificados 379 artigos, entretanto, após a aplicação de critérios de inclusão e exclusão pré-definidos, um total de 110 artigos foram considerados satisfatórios e adequados para este estudo.

O POLÍMERO PEG E SUAS APLICAÇÕES

O PEG, também conhecido como Macrogol ou E1521, é um polímero derivado do óxido de etileno amplamente empregado na indústria devido à sua versatilidade em termos de propriedades físico-químicas e ao seu reconhecido perfil de segurança (WENANDE, GARVEY, 2016). O PEG e seus derivados podem apresentar estruturas lineares ou ramificadas (KOZMA et al., 2020), com pesos moleculares abrangendo a faixa de 200 a 35.000 g/mol (STONE et al., 2019; TURK, 2021). A sua função pode variar de acordo com a aplicação específica do produto em que é incorporado (IBRAHIM et al., 2022).

Com uma fórmula química representada como $H-(O-CH_2-CH_2)_n-OH$, o PEG é obtido da polimerização do óxido de etileno com água (JANG, SHIN, KIM, 2015; GUPTA et al., 2018; IBRAHIM et

al., 2022). Não volátil, possui estabilidade e resistência à hidrólise (FRUIJTIER-PÖLLOTH, 2005). Além disso, possui uma alta solubilidade em água e solventes orgânicos como clorofórmio, etanol, acetonitrila e acetona (IBRAHIM et al., 2022).

Devido às suas notáveis propriedades de solubilidade, flexibilidade e biocompatibilidade, além de prolongar a meia-vida de medicamentos, o PEG tem sido amplamente empregado em diversos setores industriais, como alimentos, cosméticos e farmacêuticos (EKLADIOUS; COLSON; GRINSTAFF, 2018; SANTOS, 2019; BIGINI et al., 2021; KONG; DREADEN, 2022). Também, o PEG é utilizado como dispersante e estabilizador (JOKERST et al., 2011), encontrando aplicações em produtos como laxantes, cremes dentais, condicionadores capilares, cremes dermatológicos, colírios e formulações em comprimidos. (JANG, SHIN, KIM, 2015; IBRAHIM et al., 2022).

O PEG NAS VACINAS DE MRNA

No ano de 2020, ocorreu uma das mais significativas pandemias desencadeadas por Coronavírus. Caracterizada por sua alta transmissibilidade, a Doença Coronavírus 2019 (COVID-19), causada pelo coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave 2 (SARS-CoV-2), propagou-se rapidamente, alcançando uma grande amplitude espacial e afetando uma proporção significativa de indivíduos (HUI et al., 2020; WU, LEUNG, LEUNG, 2019).

Dada a alta transmissibilidade da COVID-19, medidas não farmacológicas desempenharam um papel crucial na tentativa de conter a disseminação da doença. Entretanto, o fator que proporcionou um declínio no número de casos foi a imunização em larga escala (KRAMMER, 2020; MATHIEU et al., 2021; TREGONING et al., 2021).

Durante a implementação das vacinas contra COVID-19, relataram-se eventos adversos associados às vacinas de mRNA fabricadas pela Pfizer/BioNTech (Comirnaty®) e Moderna (Spikevax®). Esses relatos destacaram riscos de ocorrência de miocardites e pericardites (GODDARD et al., 2022), além de sintomas graves de anafilaxia (FRONTLINER, 2020; SHIMABUKURO, COLE, SU, 2021).

Em dezembro de 2020, as agências regulatórias Food and Drug Administration (FDA) e Centers for Disease Control and Prevention (CDC) iniciaram a investigação acerca de casos de anafilaxia ocorridos após a vacinação contra a COVID-19. O PEG, componente presente nas vacinas da Pfizer e Moderna, emergiu como o principal suspeito como agente alérgeno nessas ocorrências (FRONTLINER, 2020).

Ambas as vacinas de mRNA (Pfizer/BioNTech e Moderna) apresentam formulações estruturais similares, sendo constituídas por mRNA modificado por nucleotídeos que codifica a proteína Spike do

vírus SARS-CoV-2. Essas vacinas incorporam lipídios ionizáveis e não-ionizáveis, formando a estrutura central de nanopartículas lipídicas (LNP). Adicionalmente, incluem componentes como 1,2-diestearoil-sn-glicerol-3-fosfolina [DSPC], colesterol e lipídios PEGuilados (polietileno glicol [PEG] 2000 dimiristoil glicerol e 2 [(polietilenoglicol)-2000]-N, N -ditetradecilacetamida), os quais desempenham funções estabilizadoras na bicamada lipídica superficial dessas nanopartículas (BUSCHMANN et al., 2021; CARREÑO et al., 2022; KHALID & FRISCHMEYER-GUERRERIO, 2022; ZHANG et al., 2022).

Tanto na vacina da Pfizer/BioNTech quanto Moderna, o PEG é incorporado com um peso molecular aproximado de 2000 (PEG2000) (Tabela 1). Sua função essencial reside em assegurar a estabilidade das LNP, nas quais o material genético viral está contido (DINIZ et al., 2021; SCHOENMAKER et al., 2021).

Tabela 1. Composição da vacina de mRNA Pfizer/BioNTech (Comirnaty®) e Moderna (Spikevax®) contra a COVID-19.

BNT62b2 vacina (Pfizer/BioNTech)	mRNA-1273 vacina (Moderna)
Componente Ativo: mRNA codificante da glicoproteína de pico viral (S) de SARS-CoV-2	Componente Ativo: mRNA codificante da glicoproteína de pico viral (S) de SARS-CoV-2
Excipientes: <ul style="list-style-type: none"> ● ALC-0315 = (4-hidroxi-butil) azanedil bis (hexano-6,1-diil) bis(2-hexildecanoato) ● ALC-0159 = 2-[(polietilenoglicol) 2000] ● N,N-ditetradecilacetamida ● 1,2-diestearoil-sn-glicerol-3-fosfolina ● Colesterol ● Cloreto de potássio ● Dihidrogenofosfato de potássio ● Cloreto de sódio ● Hidrogenofosfato dissódico di-hidratado ● Sacarose 	Excipientes: <ul style="list-style-type: none"> ● SM-102 ● - 1,2-dimiristoil-rac-glicerol-3-metoxi polietilenoglicol-2000 [PEG2000 -DMG] ● - 1,2-diestearoil-sn-glicerol-3-fosfolina ● - Colesterol ● - Trometamina ● - Cloridrato de trometamina ● - Ácido acético ● - Acetato de sódio ● - Sacarose

*Adaptado de Cabanillas & Novak (2021).

HIPERSENSIBILIDADE PÓS VACINA DE MRNA

Apesar da ampla presença dos PEG em uma variedade de produtos, desde medicamentos até produtos domésticos, além de serem considerados biologicamente inertes, há relatos de casos de hipersensibilidade associados ao seu uso (WENANDE, GARVEY, 2016; VRIEZE, 2020; NILSSON et al.,

2021; CARNEIRO et al., 2022).

A hipersensibilização pode comprometer tanto a eficácia quanto a segurança de produtos conjugados com PEG (ISHIDA et al., 2007). Além disso, pode suscitar incertezas entre a população a respeito da utilização das vacinas que incorporam nanopartículas lipídicas PEGuiladas (KRAMMER, 2020; TURK, 2021), uma vez que têm sido relatados vários casos de reações de hipersensibilização após a vacinação (COX; KHALIB; CONLON, 2021; MEO et al., 2021; SHIMABUKURO, COLE, SU, 2021; WOLFSON et al., 2021).

O mecanismo da hipersensibilidade pós vacinas de mRNA contra a COVID-19 ainda não foi completamente elucidado. No entanto, é descrito que todos os seres humanos possuem, mesmo em níveis baixos, anticorpos anti-PEG devido à exposição ambiental (JU et al., 2022). Esses níveis são atribuídos pela presença do polímero em uma ampla variedade de produtos, especialmente cosméticos. Assim, os níveis de anti-PEG podem não estar diretamente relacionada às vacinas (YANG et al., 2016; CABANILLAS & NOVAK, 2021; IGYÁRTÓ, JACOBSEN, NDEUPEN, 2021; KLIMEK et al., 2021; NDEUPEN et al., 2021; SOMIYA et al., 2021). Essas considerações poderiam explicar a ativação da hipersensibilidade do tipo I, ou seja, a hipersensibilidade imediata, caracterizada por reações anafiláticas mediadas por IgE, as quais requerem uma exposição prévia ao antígeno.

Além disso, tem-se relatado que a sensibilização ao PEG pode ocorrer por outras vias, envolvendo mecanismos não mediados por IgE. Nesse contexto, uma reação alérgica pode ser desencadeada sem a necessidade de exposição prévia ao antígeno. Essa resposta é deflagrada pela ativação do sistema complemento, logo no primeiro contato com o antígeno, resultando no surgimento de reações de hipersensibilidade. Esse fenômeno é amplamente conhecido como pseudoalergia relacionada à ativação do sistema complemento (CARPA) (KOZMA et al., 2019).

Importante ressaltar que diversos estudos também têm citado outros constituintes das vacinas com potenciais desencadeadores de reações alérgicas, o que de uma certa forma impele a não excluir os outros excipientes como possíveis agentes causadores de reações de hipersensibilidade (CABANILLAS; NOVAK, 2021; PADÍN-GONZÁLEZ et al., 2022).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As amplas possibilidades de uso do PEG nos mais diversos setores da indústria demonstram a pujança do polímero na Biotecnologia, bem como a extensão do seu uso em inovações tecnológicas. Suas características tornam o seu uso atrativo, de modo que o polímero vem ganhando maior visibilidade no campo da saúde, trazendo perspectivas de liberação controlada, aumento de meia-vida

e a garantia de estabilidade de um agente terapêutico, como foi o caso mais recente de sua aplicação nas vacinas de mRNA contra a COVID-19.

Dentre as vacinas aprovadas, duas com a tecnologia do mRNA, das fabricantes Pfizer/BioNTech e Moderna, chegaram com todo o seu aparato tecnológico, mostrando o potencial da biotecnologia na produção de fármacos. Dentro disso, vemos o uso do polímero PEG na tecnologia de nanopartículas lipídicas PEGuiladas (PEG-LNP) como sendo de grande importância para a constituição de uma vacina eficaz e segura contra a COVID-19. Contudo, desde as primeiras aplicações, relatos de casos de alergias foram mencionados, o que, de algum modo, pode ter gerado uma certa desconfiança da sociedade em relação às vacinas que estavam disponíveis no momento.

Em suma, a análise dos estudos enfatiza a complexidade associada à hipersensibilidade relacionada aos PEG, a qual pode apresentar desafios substanciais em termos de diagnóstico. Essa intrincada situação deriva do fato de que o PEG não apenas está presente nas vacinas, mas também é empregado como excipiente em uma variedade de produtos de uso diário. Deste modo, ressalta-se a necessidade de investigações mais abrangentes para uma compreensão mais profunda dos fatores subjacentes ao desenvolvimento das reações de hipersensibilidade associadas ao polímero PEG. Apesar de toda problemática, é imperativo reconhecer que os efeitos adversos associados ao PEG e relatados nesse estudo apresentam baixo risco e não eclipsam os significativos benefícios proporcionados pela vacinação no tocante à redução dos casos de COVID-19.

REFERÊNCIAS

ALHUMAID, Saad; MUTAIR, Abbas Al; ALAWI, Zainab Al; RABAAN, Ali A.; TIRUPATHI, Raghavendra; ALOMARI, Mohammed A.; ALSHAKHES, Aqeel S.; ALSHAWI, Abeer M.; AHMED, Gasmelseed Y.; ALMUSABEH, Hassan M.. Anaphylactic and nonanaphylactic reactions to SARS-CoV-2 vaccines: a systematic review and meta-analysis. **Allergy, Asthma & Clinical Immunology**, v. 17, n. 1, 16 out. 2021. Springer Science and Business Media LLC.

BIGINI, P.; GOBBI, M.; BONATI, M.; CLAVENNA, A.; ZUCCHETTI, M.; GARATTINI, S.; PASUT, G.. The role and impact of polyethylene glycol on anaphylactic reactions to COVID-19 nano-vaccines. **Nature Nanotechnology**, v. 16, n. 11, p. 1169-1171, nov. 2021. Springer Science and Business Media LLC.

ZHANG, Wanting; JIANG, Yuxin; HE, Yonglong; BOUCETTA, Hamza; WU, Jun; CHEN, Zhongjian; HE, Wei. Lipid carriers for mRNA delivery. **Acta Pharmaceutica Sinica B**, nov. 2022. Elsevier BV.

COX, Fionnuala; KHALIB, Khairin; CONLON, Niall. PEG That Reaction: a case series of allergy to polyethylene glycol. **The Journal Of Clinical Pharmacology**, v. 61, n. 6, p. 832-835, 28 fev. 2021. Wiley.

DINIZ, Lorena de C.; GIAVINA-BIANCHI, Pedro.; GOUDOURIS, Ekaterini S.; PRANDO, Carolina C. M.; VASCONCELOS, Dewton M.; MARINHO, Ana Karolina B. B. Alergias e vacinas contra a COVID-19. **Arq Asma Alerg Imunol**. 2021;5(1):30-32.

EKLADIOUS, Iriny; COLSON, Yolonda L.; GRINSTAFF, Mark W.. Polymer–drug conjugate therapeutics: advances, insights and prospects. **Nature Reviews Drug Discovery**. v. 18, n. 4, p. 273-294, 12 dez. 2018. Springer Science and Business Media LLC.

FRONTLINER. FDA and CDC investigate use of polyethylene glycol in Pfizer and Moderna vaccines.2020.

GODDARD, Kristin; LEWIS, Ned; FIREMAN, Bruce; WEINTRAUB, Eric; SHIMABUKURO, Tom; ZERBO, Ousseny; BOYCE, Thomas G.; OSTER, Matthew E.; HANSON, Kayla E.; DONAHUE James G.; ROSS, Pat; NALEWAY, Allison; NELSON, Jennifer C.; LEWIN, Bruno; GLANZ, Jason M.; WILLIAMS, Joshua T.B.; KHARBANDA, Elyse O.; YIH, W. Katherine; KLEIN, Nicola P. Risk of myocarditis and pericarditis following BNT162b2 and mRNA-1273 COVID-19 vaccination. **Vaccine**. v. 40, n. 35, p. 5153-5159, ago. 2022. Elsevier BV.

GUPTA, Vijayalaxmi; BHAVANASI, Sneha; QUADIR, Mohiuddin; SINGH, Kevin; GHOSH, GARAU; VASAMREDDY, Kritin; GHOSH, Arnab; SIAHAAN, Teruna J.; BANERJEE, Snigdha; BANERJEE, Sushanta K. Protein PEGylation for cancer therapy: bench to bedside. **Journal Of Cell Communication And Signaling**. v. 13, n. 3, p. 319-330, 29 nov. 2018. Springer Science and Business Media LLC.

HUI, David S.; AZHAR, Esam I; MADANI, Tariq A.; NTOUMI, Francine; KOCK, Richard; DAR, Osman; IPPOLITO, Giuseppe; MCHUGH, Timothy D.; MEMISH, Ziad A.; DROSTEN, Christian. The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health — The latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. **International Journal Of Infectious Diseases**. v. 91, p. 264-266, fev. 2020.

IBRAHIM, Mohamed; RAMADAN, Eslam; ELSADEK, Nehal E.; EMAM, Sherif E.; SHIMIZU, Taro; ANDO, Hidenori; ISHIMA, Yu; ELGARHY, Omar Helmy; SARHAN, Hatem A.; HUSSEIN, Amal K.. Polyethylene glycol (PEG): the nature, immunogenicity, and role in the hypersensitivity of pegylated products. **Journal Of Controlled Release**, v. 351, p. 215-230, nov. 2022. Elsevier BV.

IGYÁRTÓ, Botond Z; JACOBSEN, Sonya; NDEUPEN, Sonia. Future considerations for the mRNA-lipid nanoparticle vaccine platform. **Current Opinion In Virology**, v. 48, p. 65-72, jun. 2021. Elsevier BV.

- ANG, Hyun-Jun; SHIN, Chan Young; KIM, Kyu-Bong. Safety Evaluation of Polyethylene Glycol (PEG) Compounds for Cosmetic Use. **Toxicological Research**, v. 31, n. 2, p. 105-136, 30 jun. 2015. The Korean Society of Toxicology. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4505343/#B002>. Acesso em: 10 out 2022.
- JOKERST, Jesse V.; LOBOVKINA, Tatsiana; ZARE, Richard N.; GAMBHIR, Sanjiv S. Nanoparticle PEGylation for imaging and therapy. **Nanomedicine**. v. 6, n. 4, p. 715-728, jun. 2011. Future Medicine Ltd.
- JU, Yi; LEE, Wen Shi; PILKINGTON, Emily H.; KELLY, Hannah G.; LI, Shiyao; SELVA, Kevin J.; WRAGG, Kathleen M.; SUBBARAO, Kanta; NGUYEN, Thi H. O.; ROWNTREE, Louise C.. Anti-PEG Antibodies Boosted in Humans by SARS-CoV-2 Lipid Nanoparticle mRNA Vaccine. **Acs Nano**, v. 16, n. 8, p. 11769-11780, 27 jun. 2022. American Chemical Society (ACS).
- KHALID, Muhammad Bilal; FRISCHMEYER-GUERRERIO, Pamela A.. The conundrum of COVID-19 mRNA vaccine-induced anaphylaxis. **Journal Of Allergy And Clinical Immunology**: Global, dez. 2022. Elsevier BV.
- KLIMEK, Ludger; NOVAK, Natalija; CABANILLAS, Beatriz; JUTEL, Marek; BOUSQUET, Jean; AKDIS, Cezmi A.. Allergenic components of the mRNA-1273 vaccine for COVID-19: possible involvement of polyethylene glycol and igg_g mediated complement activation. **Allergy**, v. 76, n. 11, p. 3307-3313, 17 jun. 2021. Wiley.
- KONG, Yi Wen; DREADEN, Erik C. PEG: Will It Come Back to You? Polyethelyne Glycol Immunogenicity, COVID Vaccines, and the Case for New PEG Derivatives and Alternatives. Front. **Bioeng. Biotechnol.** 27 April 2022. Sec. Nanobiotechnology.
- KOZMA, Gergely Tibor; MÉSZÁROS, Tamás; VASHEGYI, Ildikó; FÜLÖP, Tamás; ÖRFI, Erik; DÉZSI, László; ROSIVALL, László; BAVLI, Yaelle; URBANICS, Rudolf; MOLLNES, Tom Eirik. Pseudo-anaphylaxis to Polyethylene Glycol (PEG)-Coated Liposomes: roles of anti-peg igm and complement activation in a porcine model of human infusion reactions. **Acs Nano**, v. 13, n. 8, p. 9315-9324, 26 jul. 2019. American Chemical Society (ACS).
- KOZMA, Gergely Tibor; SHIMIZU, Taro; ISHIDA, Tatsuhiro; SZEBENI, Janos. Anti-PEG antibodies: properties, formation, testing and role in adverse immune reactions to pegylated nano-biopharmaceuticals. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 154-155, p. 163-175, 2020. Elsevier BV.
- KRAMMER, Florian. SARS-CoV-2 vaccines in development. **Nature**. v. 586, n. 7830, p. 516-527, 23 set. 2020. Springer Science and Business Media LLC.

MATHIEU, Edouard; RITCHIE, Hannah; ORTIZ-OSPINA, Esteban; ROSER, Max; HASELL, Joe; APPEL, Cameron; GIATTINO, Charlie; RODÉS-GUIRAO, Lucas. A global database of COVID-19 vaccinations. **Nature Human Behaviour**. v. 5, n. 7, p. 947-953, 10 maio de 2021. Springer Science and Business Media LLC.

MEO, S.A.; BUKHARI, I.A.; AKRAM, J.; MEO, A.s.; KLONOFF, D.C.. COVID-19 vaccines: comparison of biological, pharmacological characteristics and adverse effects of pfizer/biontech and moderna vaccines. **European Review For Medical And Pharmacological Sciences**, v. 25, n. 3, p. 1663-1669, fev. 2021. Verduci Editore s.r.l.

NDEUPEN, Sonia; QIN, Zhen; JACOBSEN, Sonya; BOUTEAU, Aurélie; ESTANBOULI, Henri; IGYÁRTÓ, Botond Z.. The mRNA-LNP platform's lipid nanoparticle component used in preclinical vaccine studies is highly inflammatory. **Isience**, v. 24, n. 12, p. 103479, dez. 2021. Elsevier BV.

NILSSON, Lennart; CSUTH, Ágnes; STORSAETER, Jann; GARVEY, Lene H.; JENMALM, Maria C. Vaccine allergy: evidence to consider for COVID-19 vaccines. **Curr Opin Allergy Clin Immunol**. 2021 Aug 1;21(4):401-409.

PADÍN-GONZÁLEZ, E.; LANCASTER, P.; BOTTINI, M.; GASCO, P.; TRAN, L.; FADEEL, B.; WILKINS, T.; MONOPOLI, M.P.; Understanding the Role and Impact of Poly (Ethylene Glycol) (PEG) on Nanoparticle Formulation: Implications for COVID-19 Vaccines. *Front. Bioeng. Biotechnol.*

SANTOS, João Henrique Picado Madalena. PEGylation strategy to the development of analytical and therapeutic proteins. 2019. Tese (Doutorado em Tecnologia Químico-Farmacêutica) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2019.

SHIMABUKURO, Tom T.; COLE, Matthew; SU, John R. Reports of Anaphylaxis After Receipt of mRNA COVID-19 Vaccines in the US—December 14, 2020-January 18, 2021. **Jama**. v. 325, n. 11, p. 1101, 16 mar. 2021. American Medical Association (AMA).

SCHOENMAKER, Linde; WITZIGMANN, Dominik; KULKARNI, Jayesh A.; VERBEKE, Rein; KERSTEN, Gideon; JISKOOT, Wim; CROMMELIN, Daan J.A.. mRNA-lipid nanoparticle COVID-19 vaccines: structure and stability. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 601, p. 120586. 2021. Elsevier BV.

STONE, Cosby A.; LIU, Yiwei; RELLING, Mary V.; KRANTZ, Matthew S.; PRATT, Amanda L.; ABREO, Andrew; HEMLER, Jonathan A.; PHILLIPS, Elizabeth J.. Immediate Hypersensitivity to Polyethylene Glycols and Polysorbates: more common than we have recognized. **The Journal Of Allergy And Clinical Immunology: In Practice**, v. 7, n. 5, p. 1533-1540.8, maio 2019. Elsevier BV.

TREGONING, John S.; FLIGHT, Katie E.; HIGHAM, Sophie L.; WANG, Ziyin; PIERCE, Benjamin F. Progress of the COVID-19 vaccine effort: viruses, vaccines and variants versus efficacy, effectiveness and escape. **Nature Reviews Immunology**. v. 21, n. 10, p. 626-636, 9 ago. 2021. Springer Science and Business Media LLC.

TURK, Viktorija Erdeljić. Anaphylaxis associated with the mRNA COVID-19 vaccines: approach to allergy investigation. **Clinical Immunology**, v. 227, p. 108748, jun. 2021. Elsevier BV.

VRIEZE, Jop. Suspicions grow that nanoparticles in Pfizer's COVID-19 vaccine trigger rare allergic reactions. *Science*. 2020.

WARREN, Christopher Michael; SNOW, Theo Thomas; LEE, Alexandra S.; SHAH, Mihir Mukesh; HEIDER, Anja; BLOMKALNS, Andra; BETTS, Brooke; BUZZANCO, Anthony S.; GONZALEZ, Joseph; CHINTHRAJAH, R. Sharon. Assessment of Allergic and Anaphylactic Reactions to mRNA COVID-19 Vaccines With Confirmatory Testing in a US Regional Health System. **Jama Network Open**, v. 4, n. 9, p. 2125524-16, 17 set. 2021. American Medical Association (AMA).

WENANDE, E.; GARVEY, L. H. Immediate-type hypersensitivity to polyethylene glycols: a review. **Clinical & Experimental Allergy**. v. 46, n. 7, p. 907-922, 21 jun. 2016. Wiley.

WOLFSON, Anna R.; ROBINSON, Lacey B.; LI, Lily; MCMAHON, Aubree E.; COGAN, Amelia S.; FU, Xiaoqing; WICKNER, Paige; SAMARAKOON, Upeka; SAFF, Rebecca R.; BLUMENTHAL, Kimberly G.. First-Dose mRNA COVID-19 Vaccine Allergic Reactions: limited role for excipient skin testing. **The Journal Of Allergy And Clinical Immunology: In Practice**, v. 9, n. 9, p. 3308-3320.3, set. 2021. Elsevier BV.

WU, Joseph T; LEUNG, Kathy; LEUNG, Gabriel M. Nowcasting and forecasting the potential domestic and international spread of the 2019-nCoV outbreak originating in Wuhan, China: a modelling study. **The Lancet**. v. 395, n. 10225, p. 689-697, 16 fev. 2020.

YANG, Qi; JACOBS, Timothy M.; MCCALLEN, Justin D.; MOORE, Dominic T.; HUCKABY, Justin T.; EDELSTEIN, Jasmine N.; LAI, Samuel K. Analysis of Pre-existing IgG and IgM Antibodies against Polyethylene Glycol (PEG) in the General Population. **Analytical Chemistry**. v. 88, n. 23, p. 11804-11812, 16 nov. 2016. American Chemical Society (ACS).