

**UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA**

**MANOEL MARIANO NETO**

**PANDEMIA DE COVID-19 E EFICÁCIA DAS VACINAS  
PREVENTIVAS DO CORONAVÍRUS SARS-COV-2: REVISÃO  
DE LITERATURA**

**JOÃO PESSOA - PB  
2023**

**MANOEL MARIANO NETO**

**PANDEMIA DE COVID-19 E EFICÁCIA DAS VACINAS  
PREVENTIVAS DO CORONAVÍRUS SARS-COV-2: REVISÃO  
DE LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado ao curso de Medicina,  
como requisito parcial para obtenção  
do título de Bacharel em Medicina.

Área de Concentração: Saúde Coletiva.  
Orientador(a): Prof. Dr. Ernani Vieira de  
Vasconcelos Filho.

**JOÃO PESSOA - PB  
2023**

**Catálogo na publicação**  
**Seção de Catalogação e Classificação**

N469p Neto, Manoel Mariano.

Pandemia COVID-19 e Eficácia das Vacinas Preventivas  
do Coronavírus SARS-COV-2: Revisão de Literatura /  
Manoel Mariano Neto. - João Pessoa, 2023.

45 f.

Orientação: Ernani Vieira Vasconcelos.  
TCC (Graduação) - UFPB/CCM.

1. Pandemia. 2. COVID-19. 3. Vacinas. 4. Imunização.  
I. Vasconcelos, Ernani Vieira. II. Título.

UFPB/CCM

CDU 616-036.22(043.2)

MARIANO NETO, Manoel.

Pandemia de COVID-19 eficácia das vacinas preventivas do coronavírus SARS-CoV-2: Revisão de Literatura.

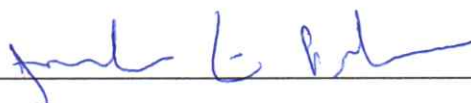
Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Medicina, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Medicina.

**BANCA EXAMINADORA**




---

Prof. Dr. Ernani Vieira de Vasconcelos  
Filho(Orientador)  
Universidade Federal da Paraíba (UFPB)



---

Prof. Dr. Jaci Carlos Lima de Alencar  
Universidade Federal da Paraíba (UFPB)



---

Prof.ª Dr.ª Lenilma Bento de Araújo Meneses  
Universidade Federal da Paraíba (UFPB)

Aprovado em: 24 de 08 de 2023.

## DEDICATÓRIA

Agradeço e dedico este trabalho aos meus pais e aos mestres que tive por toda a vida. Esta é a prova da frutificação de todo o esforço e carinho para comigo.

## AGRADECIMENTOS

Ao meu pai, Francisco Mariano Fernandes (*in memorian*), e à minha mãe, Rosa Mendes Fernandes, por me permitirem sonhar e darem suporte aos meus sonhos, e por toda atenção e cuidado, indispensáveis para minha manutenção de vida e estudos.

À minha esposa, Gilvania Alves Silva, e aos meus filhos Rafael Mariano e Lucas Mariano, por estarem ao meu lado em todos os momentos e me darem forças sempre que eu pensei que não conseguiria.

Aos meus irmãos, meu sogro Dr. Pedro, cunhados, sobrinhos e demais familiares, pela mais sincera amizade e carinho, tendo como também seus os meus sonhos. Em especial a Gilmar José e Luzia Soares por todo amor e ajuda durante todos esses anos de curso.

Ao professor Ernani Vieira de Vasconcelos Filho, pelas leituras sugeridas, atenção e correções ao longo dessa orientação e pela dedicação.

Aos professores do Curso da UFPB, que contribuíram ao longo desses semestres, por meio das disciplinas e debates, para o desenvolvimento desta pesquisa e da minha carreira.

Aos colegas de classe pelos momentos de amizade e apoio, especialmente meus colegas de internato, especialmente Erivar, Heldery, Henry e João Lucas, pelo companheirismo. O QG do Pantera Negra vive!

Por fim, a todos que contribuíram para a realização de mais essa conquista, meus mais sinceros agradecimentos. Vocês fazem parte deste sonho que hoje concretizo.

*A filosofia em nada beneficia se não liberta a alma das  
paixões; da mesma forma, a medicina em nada beneficia  
se não liberta o corpo dos males.*

*(Epicuro)*

MARIANO NETO, Manoel. **Pandemia de COVID-19 e eficácia das vacinas preventivas do coronavírus SARS-CoV-2: Revisão de Literatura.** Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharel) - Centro de Ciências Médicas, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa - PB, 2023.

## RESUMO

**Objetivo:** Demonstrar a eficácia e eficiência dos diferentes tipos de vacina aplicados no Brasil no rol de medidas preventivas de disseminação da COVID-19. **Método:** revisão narrativa de literatura baseada em pesquisa de artigos científicos sobre a COVID-19, com uma visão sobre o assunto da pandemia e o desenvolvimento de vacinas contra a doença, com pesquisa bibliográfica realizada ao longo de 6 meses, seguindo diretrizes de revisões narrativas, reunindo informações coletadas de dados confiáveis, através de artigos científicos, notícias publicadas em portais de agências científicas e da grande mídia de circulação nacional, de pareceres e planos de organismos de saúde, totalizando 85 itens informativos. **Resultados:** As vacinas desenvolvidas a fim de prevenir a infecção por coronavírus SARS-CoV-2 em seres humanos demonstram-se eficazes na prevenção de casos graves, admitindo, inclusive, intercambialidade entre si no decorrer das doses. **Conclusão:** Para reduzir o número de pessoas com sintomas e internações e evitar casos graves e óbitos pela COVID-19, é orientado que a população tome as doses das vacinas disponibilizadas nas Unidades de Saúde municipais e as doses de reforço que foram recomendadas.

**Palavras-chave:** Pandemia. COVID-19. Vacinas. Imunização.



## ABSTRACT

**Objective:** Demonstrate the effectiveness and efficiency of the different types of vaccine applied in Brazil in the list of preventive measures for the spread of COVID-19. **Method:** narrative review of literature based on research of scientific articles on COVID-19, with a view on the subject of the pandemic and the development of vaccines against the disease, with bibliographical research carried out over 6 months, following guidelines for narrative reviews, bringing together information collected from reliable data, through scientific articles, news published on portals of scientific agencies and the great national media, opinions and plans of health organizations, totaling 85 informative items. **Results:** Vaccines developed to prevent infection by the SARS-CoV-2 coronavirus in humans have proven to be effective in preventing severe cases, even admitting interchangeability with each other over the course of doses. **Conclusion:** In order to reduce the number of people with symptoms and hospitalizations and to avoid serious cases and deaths from COVID-19, it is advised that the population take the doses of vaccines available at municipal Health Units and the booster doses that were recommended.

**Keywords:** Pandemic. COVID-19. Vaccines. Immunization.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CID	Doença Inflamatória Crônica
CRM	Conselho Regional de Medicina
CVST	Trombose do Seio Venoso Cerebral
ECA-2	Enzima Conversora de Angiotensina 2
EMA	Agência Europeia de Medicamentos
ESPII	Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional
GGMED	Gerência Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos
OMS	Organização Mundial de Saúde
TMPRSS2	Serinoprotease Transmembrana 2 Humana TMPRSS2

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	10
	1.1 <b>JUSTIFICATIVA</b> .....	11
	1.2 <b>OBJETIVO</b> .....	12
	1.2.1 <b>Objetivo Principal</b> .....	12
	1.2.2 <b>Objetivo Específico</b> .....	12
	1.3 <b>MÉTODO</b> .....	12
<b>2</b>	<b>RESULTADO E DISCUSSÃO</b> .....	14
	2.1 <b>Desenvolvimento das vacinas ao longo da história</b> .....	14
	2.2 <b>COVID-19</b> .....	17
	2.3 <b>Vacina contra a COVID-19 e plataformas vacinais</b> .....	21
	2.4 <b>Característica e eficácia das vacinas contra a COVID-19</b> .....	23
	2.4.1 <b>Vacina de vírus inativado - CoronaVac</b> .....	24
	2.4.2 <b>Vacina de vetor viral – AstraZeneca e Janssen</b> .....	27
	2.4.3 <b>Vacina de RNA mensageiro - Pfizer</b> .....	31
	2.5 <b>Eficácia da intercambialidade de vacinas e variantes de preocupação do SARS-CoV-2</b> .....	34
<b>3</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	37
	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	39

## 1 INTRODUÇÃO

A Organização Mundial da Saúde (OMS) foi alertada em no final de dezembro de 2019, sobre diversos casos de um tipo de pneumonia de etiologia desconhecida, e vários desses casos eram de pessoas que trabalhavam no Mercado Atacadista de Frutos do Mar de Huanan, localizado no distrito de Jiangnan, Wuhan, província de Hubei, na República Popular da China (WOROBAY, 2021). Descobriu-se posteriormente que essa pneumonia era causada por uma cepa nova de um coronavírus até então não identificado em seres humanos. No dia 07 de janeiro de 2020, foi confirmado pelas autoridades chinesas a identificação de um tipo novo coronavírus nas amostras dos pacientes com a pneumonia em estudo, denominado inicialmente de 2019-nCoV (ZHOU et al., 2020).

Em 12 de janeiro de 2020, a sequência genética do novo coronavírus identificado foi compartilhada com outros países para desenvolver kits de diagnóstico específicos. Posteriormente, devido a semelhança desse novo coronavírus com o vírus SARS, da epidemia de 2002-2003 que ocorreu em alguns países asiáticos, o Grupo de Estudo *Coronaviridae* do Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus o denominou SARS-CoV-2 (GORBALENYA et al., 2020). Com o número de casos da pneumonia aumentando rapidamente na China e em 21 outros países pelo mundo, a OMS declarou, em 30 de janeiro de 2020, o surto do novo coronavírus como uma Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional (ESPII), que consiste no nível mais alto de alerta da Organização, de acordo com o seu Regulamento Sanitário Internacional (WILDER-SMITH; OSMAN, 2020).

Posteriormente, já em 11 de fevereiro de 2020, a OMS denominou a doença causada por esse novo vírus como "COVID-19", que é a sigla de "doença do coronavírus 2019". Um mês depois, em 11 de março, declarou a COVID-19 como uma pandemia (SINGH, 2020). Quando houve a declaração da pandemia, a doença já havia se espalhado por 114 países, alcançando a marca de 118.319 casos e 4.292 óbitos (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2020). Nos três meses subsequentes, mais de sete milhões de pessoas no mundo foram diagnosticadas com COVID-19, tendo a doença vitimado mais de 408 mil pessoas nesse período, em 215 países ao redor do mundo (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2020).

No Brasil, a primeira contaminação pelo SARS-CoV-2 foi confirmada em 26 de fevereiro de 2020, enquanto a Europa já registrava centenas de casos de COVID-

19. Poucas semanas depois, em 12 de março de 2020, foi registrada a primeira morte, em solo nacional, em decorrência da nova virose. Não demorou muito para que viesse a ser confirmada a transmissão comunitária em todo o Brasil, no dia 20 daquele mesmo mês, pelo Ministério da Saúde (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020).

O Brasil ocupa o 5º lugar no número de casos confirmados e o 2º com maior quantidade de mortes; até o momento desta pesquisa, foram registrados 35.337.546 casos e 690.074 óbitos confirmados, tendo o Sudeste com a maior quantidade de casos, com cerca de 14.025.897 casos e 331.349 óbitos, onde São Paulo é a detentora do maior número de infectados, com 6.197.738 casos e 176.356 mortes confirmadas. O Nordeste do Brasil registrou 7.022.968 casos com 132.906 mortes, onde a Bahia registra a maior quantidade de infectados 1.724.041 e 30.877 mortes (PAIN EL CONASS, 2023).

Com a finalidade de reduzir a propagação desse vírus e controlar e ou acabar com a pandemia, pesquisadores ao redor do mundo trabalharam incansavelmente em busca do desenvolvimento de vacinas eficientes e seguras em tempo recorde para combater a COVID-19.

## **1.1 Justificativa**

Justifica-se o estudo com a finalidade de reduzir a propagação do coronavírus no mundo e controle da Pandemia com diminuição da gravidade de mortes pela doença. É necessário reconhecer a incansável pesquisa por meio da ciência em busca do desenvolvimento de vacinas seguras, em tempo recorde e, sobretudo, eficientes para combater a COVID-19. Em 2020, cerca de 104 vacinas contra COVID-19 estavam em desenvolvimento, sendo a primeira vacina aprovada no Reino Unido, por uma agência reguladora de reconhecimento internacional, em dezembro de 2020. Além disso, essa vacina ganhou dois lugares inéditos na história da vacinologia: foi a vacina mais rápida produzida até então e de uma plataforma inédita até o momento, uma vacina de RNA (KNOLL; WONODI, 2020).

Outro fator que justifica a realização deste estudo é a observação referente à queda na quantidade de mortes e de casos graves da doença por conta da vacinação em massa da população. Durante a primeira metade da pandemia era corriqueiro ver, nos telejornais e outros mecanismos de comunicação, notícias alarmantes acerca da quantidade de mortes diárias no Brasil e no mundo, tal como

em relação a medidas drásticas de isolamento social que foram tomadas em todo o planeta. Graças à vacina, tais medidas puderam ser relaxadas aos poucos, até podermos voltar ao “novo normal”, como muitos chamam. Além disso, o número de mortes por COVID-19 vem baixando a cada dia, mesmo com diversas ondas tendo ceifado a vida de boa parte da população.

Por fim, como interesse próprio, tenho particular interesse em Infectologia, e a pandemia serviu para que eu pudesse me aprofundar nos estudos de combate e prevenção a infecções virais, tal como me despertou o desejo de entender mais sobre o processo de fabricação, distribuição e mecanismo de ação das vacinas contra a COVID-19.

## **1.2 Objetivos**

### **1.2.1 Objetivo principal**

Demonstrar a eficácia dos diferentes tipos de vacina aplicados no Brasil no rol de medidas preventivas de disseminação da COVID-19.

### **1.2.2 Objetivos específicos**

- Tecer apontamentos sobre o desenvolvimento das vacinas ao longo da história da humanidade;
- Discutir acerca da pandemia de COVID-19, suas implicações em saúde pública e mudanças trazidas nas relações mundiais;
- Discorrer sobre as vacinas produzidas para o combate ao coronavírus, demonstrando sua eficácia.

## **1.3 Método**

Este trabalho configura-se como uma revisão narrativa de literatura baseada em pesquisa de artigos científicos sobre a COVID-19, com uma visão sobre o assunto da pandemia e o desenvolvimento de vacinas contra a doença. A pesquisa bibliográfica foi realizada em 6 meses, seguindo diretrizes de revisões narrativas, reunindo informações coletadas de dados confiáveis, através de artigos científicos,

notícias publicadas em portais de agências científicas e da grande mídia de circulação nacional, de pareceres e planos de organismos de saúde.

Para a seleção dos estudos, foram aplicados os critérios de inclusão e exclusão, apresentados nos quadros 1 e 2, respectivamente:

#### Quadro 1 – Critérios de inclusão aplicados na seleção dos estudos

<b>Critérios de Inclusão</b>	
<b>Delineamento</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ensaio clínico e estudos observacionais.</li> </ul>
<b>Estatísticas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Relacionadas à eficácia das vacinas contra COVID-19.</li> </ul>
<b>Idioma</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inglês;</li> <li>• Português;</li> <li>• Espanhol.</li> </ul>

#### Quadro 2 – Critérios de exclusão aplicados na seleção dos estudos

<b>Critérios de Exclusão</b>	
<b>Delineamento</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Métodos pouco claros ou mal esclarecidos;</li> <li>• Relatos e série de casos.</li> </ul>
<b>Pacientes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estatísticas que tratam de assuntos diversos à eficácia das vacinas contra COVID-19.</li> </ul>
<b>Formas de Publicação</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Somente resumo.</li> </ul>

Inicialmente foram identificados 278 estudos. Contudo, após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, 155 foram excluídos por conta de duplicidade e 38 considerando título e resumo. Os títulos e resumos foram, inicialmente, escaneados para excluir registros irrelevantes e, em seguida, os demais artigos foram revisados integralmente para identificar estudos qualificados, totalizando 85 itens informativos, publicados de 1991 até maio de 2023, e esclarecendo a grande quantidade de

informações sobre as vacinas contra COVID-19 utilizando palavras-chaves específicas (COVID-19; vacinação; pandemia; vacinas contra a COVID-19), baseadas na prevenção da doença.

## **2. RESULTADO E DISCUSSÃO**

### **2.1 Desenvolvimento das vacinas ao longo da História**

A história do desenvolvimento das vacinas começou no final do século XVIII, com a ideia da inoculação em seres humanos de material da pústula da varíola bovina, desenvolvida pelo médico Edward Jenner, para combater a varíola humana (RIEDEL, 2005). É importante lembrar que ao final dos anos 1800, a Europa tentava lidar com frequentes episódios de surtos de varíola. Nesse período, a classe médica já se mostrava empenhada e mobilizada em combater essa doença.

No entanto, apenas quando Jenner percebeu que pacientes acometidos pela variante humana da varíola (*smallpox*), que já haviam sido infectados pela variante bovina (*cowpox*), demonstravam quadro clínico notoriamente mais atenuados e bem menos grave, isso resultou em um grande avanço para o controle da varíola, pois Jenner fez um experimento que mudou a história da imunização. Ele resolveu inocular o material da pústula da varíola bovina em um garoto de 8 anos de idade, que era filho de seu jardineiro, e após algumas semanas, ele inoculou no garoto material da pústula da varíola humana. Jenner observou que o garoto, similar aos indivíduos que adquiriam a varíola bovina, apresentou alguns sintomas leves, mas não desenvolveu a varíola humana, ficou resistente aquela doença mortal. Ele repetiu esse procedimento em vários outros voluntários, obtendo o mesmo resultado. É importante ressaltar que a doença nos hospedeiros bovinos recebia o nome de *vacínia*, que acabou por influenciar posteriormente a nomenclatura da nova descoberta (LARROCA, CARRACO, 2000).

A conclusão a que Jenner chegou, permitiu a compreensão de pontos fundamentais: não só uma variação animal da patologia tinha capacidade de proteger seres humanos de infecções graves da variação que acometia humanos, assim como a inoculação controlada de material da pústula da varíola bovina em humanos saudáveis poderia induzir proteção futura, de forma que não havia



manifestação grave da doença (CONTI, 2021); essa última conclusão foi advinda do processo denominado de variolação.

O processo de variolação consistia em coletar a secreção das feridas cutâneas de infectados e inocular em humanos saudáveis, com o objetivo de ativar a resposta protetiva (conhecida atualmente como resposta imunológica) (CONTI, 2021). O desenvolvimento dessa técnica foi essencial para o desenvolvimento e evolução das vacinas, mas quando Jenner publicou seu estudo intitulado *An Inquiry into the Causes and Effects of the Variolae Vaccinae* (Um inquérito das causas e efeitos da Variolae Vaccinae - tradução livre), ele sofreu críticas e descrédito do corpo médico (RIEDEL, 2005). No entanto, com o tempo, a técnica de Jenner inegavelmente se mostrou efetiva, e em torno de dois anos após sua publicação, se tornou uma das maiores referências sobre o assunto na época (RIEDEL, 2005).

Jenner percebeu que o uso de um agente infeccioso animal poderia, de alguma forma, prevenir a doença, baseando-se na compreensão de que um agente virulento externo ao indivíduo saudável poderia ser inoculado de forma enfraquecida e controlada em humanos (PLOTKIN, 2014), com a finalidade de se gerar resposta positiva contra o agravo e manifestação da doença. Nascia ali, portanto, o desenvolvimento de uma técnica que revolucionaria as práticas de saúde, o controle de epidemias e a saúde coletiva da Europa e, posteriormente, no mundo todo.

No final do século XIX, Pasteur teve uma contribuição muito importante para o desenvolvimento de novas técnicas vacinais, mas sobretudo no campo da compreensão e desenvolvimento do processo de proteção contra patógenos externos (CONTI, 2021). Na realidade, a autora Tania M. Fernandes (2010) descreve que nesse ponto específico, havia uma diferença entre o entendimento de Jenner e Pasteur em que, na ideia central de Jenner, a vacina antivariólica produzia uma doença e essa ideia foi aceita por Pasteur, mas para ele, não era o vírus da varíola que estava presente na vacina e, sim, um vírus semelhante, que havia sido modificado pela disseminação no gado bovino (FERNANDES, 2010).

A experiência de Pasteur com as vacinas aconteceu quando ele estudava a cólera aviária, doença causada pela *Pasteurella multocida*. Ele observou que culturas envelhecidas dessa bactéria perdiam sua virulência, pois quando inoculadas em galinhas não era mais eficaz em infectar as aves e que essas galinhas inoculadas com essas culturas envelhecidas ficavam protegidas contra uma cepa selvagem virulenta, para sua surpresa. Ele apresentou seus resultados à Academia

de Ciência Francesa (*Académie des Sciences*), em um memorando intitulado “Sobre doenças virulentas e particularmente sobre a doença comumente chamada de cólera aviária” (*Sur les maladies virulentes et en particulier sur la maladie appelée vulgairement choléra des poules*). Assim, Pasteur cunhou o termo vacinação, em homenagem a Edward Jenner, que realizou a primeira inoculação de varíola bovina para prevenir a varíola em 1796. Pasteur ainda trabalhou com sucesso no desenvolvimento de vacinas contra antraz bovina e raiva humana.

Com o avanço da tecnologia no século XIX, sobretudo com o desenvolvimento do estudo da microbiologia liderado por Pasteur, as vacinas começaram a ser desenvolvidas em laboratórios, permitindo a descoberta de que as características das bactérias eram mantidas se fossem cuidadosamente mortas por tratamento químico ou calor (PLOTKIN, 2014). É muito importante destacar que o desenvolvimento do trabalho de atenuação de agentes patológicos de Pasteur permitiu o caminho para criação da primeira vacina com organismos vivos atenuados e também das vacinas inativadas. A inativação foi aplicada pela primeira vez a patógenos que causam doenças como a febre tifoide, a peste e os bacilos da cólera (PLOTKIN, 2014).

No início do século XX, o legado de Pasteur, evoluiu ainda mais com o trabalho de seus pupilos Albert Calmette e Camille Guérin, que juntos foram os responsáveis pela pesquisa, desenvolvimento e produção da *Bacillus Calmette-Guerin Vaccine*, também conhecida como BCG e foi decisiva no controle e combate da tuberculose (BARRETO; PEREIRA; FERREIRA, 2006).

Na metade do século XX, houve uma grande revolução com a descoberta de que células poderiam ser cultivadas *in vítreo* posteriormente usadas como substratos para o crescimento viral. Nesse sentido, Enders, Weller e Robbins, foram os responsáveis por evidenciar que vários vírus podiam ser cultivados em culturas de células *in vitro* (LEVI; KALLÁS, 2002), o que tornou possível o desenvolvimento e criação das vacinas contra sarampo, rubéola, caxumba e varicela (FEIJÓ; SÁFADI, 2006).

Ainda durante esse período, com os avanços dos estudos em bacteriologia, descobriu-se que muitos desses patógenos estavam envolvidos por uma cápsula de polissacarídeo e que os anticorpos contra a cápsula eram capazes de promover a fagocitose. Com essa informação foi possível o desenvolvimento e produção da

vacina polissacarídica meningocócica por Artenstein, Gottschlich e colaboradores (PLOTKIN, 2014).

No final do século XX, a revolução da engenharia genética teve um grande impacto no desenvolvimento de vacinas. O primeiro fruto dessa revolução foi a vacina contra a hepatite B (PLOTKIN, 2014), que é uma vacina de subunidade proteica. Outrossim, essa revolução deu origem a novas técnicas, que são muito mais eficazes na produção econômicas e na fabricação, como as técnicas de produção de subunidade proteica, proteína isolada, peptídeo, vetor viral e abordagens de ácidos nucleicos (FRANCIS et al., 2018). Logo, é possível perceber como a evolução da engenharia genética foi importante para o desenvolvimento de vacinas, auxiliando no combate e prevenção de doenças infecciosas, visto que o princípio da vacinação é induzir proteção contra um patógeno, imitando sua interação natural com o sistema imunológico (CANOUI; LAUNAY, 2019).

## 2.2 A COVID-19

As coronavírus são doenças causadas por vírus que pertencem a 4 famílias: *Roniviridae*, *Moesoniviridae*, *Coronaviridae* e *Arteviridae*. As espécies que pertencem à família dos *Coronaviridae* são do tipo RNA (Figura1) que causam doenças do trato respiratório em animais e se tinha conhecimento de seis vírus dessa família que eram capazes de causar doenças em humanos. Então em 2019, foi descoberto o que foi chamado de SARS-CoV-2, um novo vírus dessa família que ocasionou a *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19) (ZHOU et al., 2020).

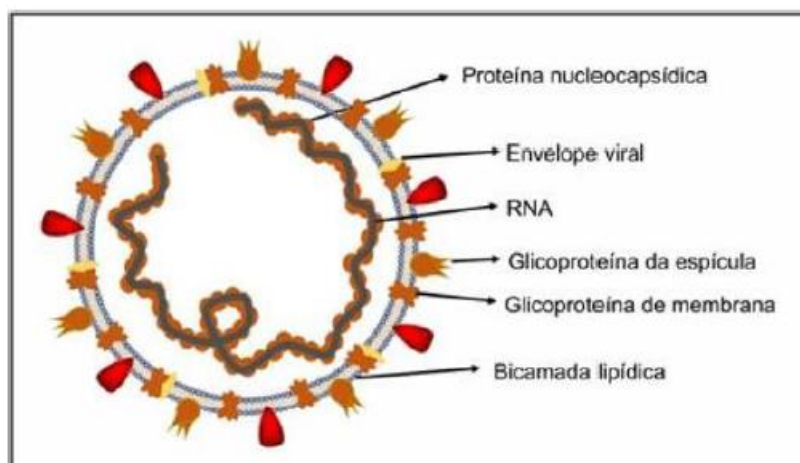


Fig. 1 – Estrutura do SARS-CoV-2. Fonte: SHEREEN et al., 2020.

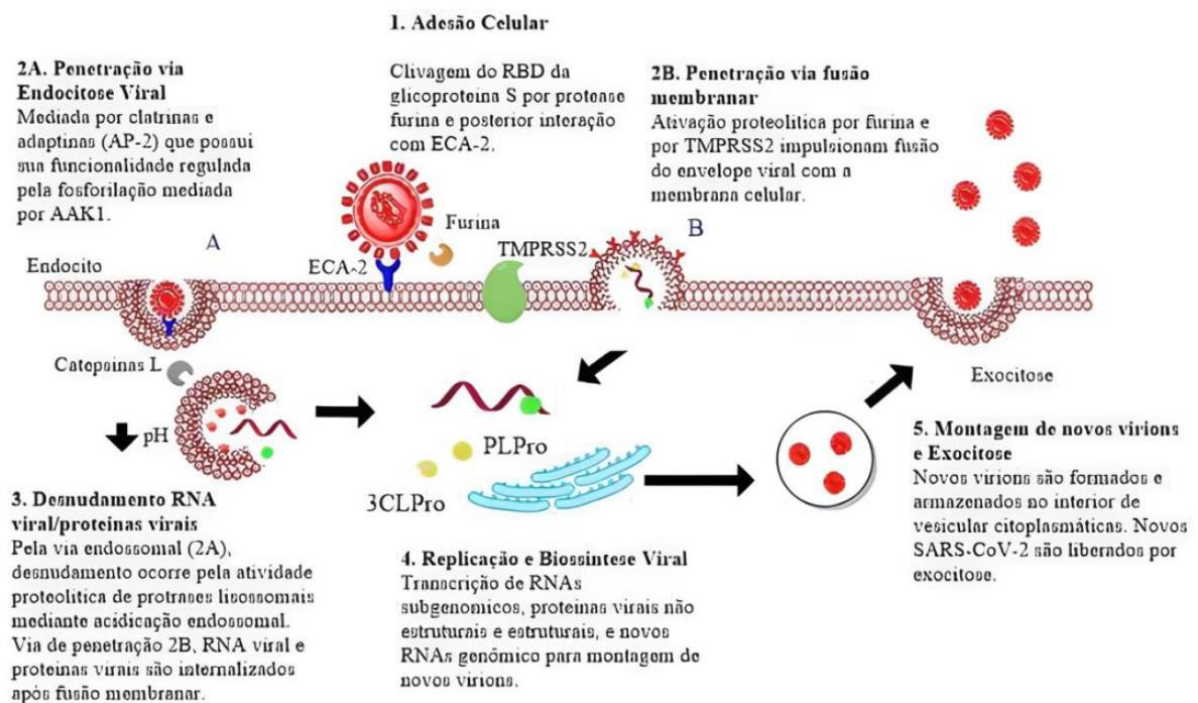
Uma análise filogenética feita a partir do genoma de amostras obtidas de pacientes com SARS-CoV-2 sugere que os morcegos são o reservatório original do vírus, mas algum animal que era vendido no Mercado Huanan era o reservatório intermediário do vírus, facilitando assim o aparecimento do vírus em humanos (LU et al., 2020). As pesquisas sugeriram que os primeiros casos da COVID-19 foram transmitidos para seres humanos a partir da ingestão de morcegos, uma iguaria comumente presente em diversos mercados na China, sendo o primeiro caso visto numa feira na província de Wuhan (PHELAN; KATZ; GOSTIN, 2020).

Apesar do primeiro caso ter sido passado de animais selvagens para humanos, sabe-se que o principal meio de transmissão do vírus se dá de pessoa a pessoa por via direta através do contato com as partículas virais presentes em gotículas de saliva ou em suspensão de aerossóis, foi visto também que é possível que a transmissão do vírus ocorra por outras secreções (sêmen e leite materno), em decorrência da translocação sistêmica pelas mucosas do organismo (FRANCO; LANDGRAF; PINTO, 2020). Os aerossóis contendo partículas virais se ligam, por meio da proteína Spike (responsável pela aparência de coroa do vírus), às células (HOSSEINI, 2020). Como é comum nos vírus, os coronavírus são parasitas intracelulares, não possuindo um metabolismo próprio e se replicam dentro das células hospedeiras.

A entrada nas células depende da ligação com seus receptores específicos presentes na superfície desses vírus, no caso do SARS-CoV-2, esse receptor é a proteína ECA-2 (Enzima Conversora de Angiotensina 2) das células do epitélio da cavidade nasal, da faringe e alvéolos pulmonares, assim como em diversos outros órgãos, como o coração, rins, cérebro, fígado, testículos e intestino (CHEN, 2020; ZHANG et al., 2020). A interação entre a proteína S com a ECA-2, resulta na entrada do vírus na célula, através da endócitos e ou por fusão de membranas; é nessa etapa que o vírus conta com a ajuda da serinoprotease transmembrana 2 humana (TMPRSS2).

Após isso, ocorre a fusão de membranas, e o material viral é solto no citosol da célula infectada, de forma que o material genético do vírus seja imediatamente reconhecido e traduzido nas proteínas, começando o processo de replicação e montagem da partícula viral (V'KOVSKI et al., 2021) (Figura2). Além dessa enzima, outros receptores estão possivelmente envolvidos (GEMATTI et al., 2020). Estudos

bioquímicos e análises cristalográficas mostram que a proteína S é responsável pela ligação das partículas virais aos receptores celulares, que, quando clivada pelas proteases celulares, resulta formando a subunidade S1, que reconhece o receptor a qual ele vai se ligar (reconhecimento do receptor) e a subunidade S2, que se mantém ancorada na membrana da célula a ser parasitada permitindo assim a entrada do vírus na célula (COUTARD et al., 2020).



**Fig. 2** – Ilustração esquemática das etapas de infecção viral pelo SARS-CoV-2. Fonte: MANTA, 2020.

Um exemplo de uma dessas proteases que clivam a proteína S é a furina, abundantes nos pulmões (JIN et al., 2020). O local de ação da furina é encontrado na proteína S do vírus que causa a COVID-19, mas não foi encontrado nos demais coronavírus, o que pode explicar a maior taxa de transmissibilidade e infectividade (XIA et al., 2020). Sabe-se que o período de incubação do vírus tem em média 5 dias. No entanto, este período pode se alongar até o 14º dia (DEL RIO; MALANI, 2020).

Foi demonstrado em um estudo que 98% dos pacientes apresentavam febre, dos quais 78% deles com temperatura acima de 38°C, 76% demonstraram tosse seca, resultado da dificuldade respiratória, 55% apresentaram dispneia, o que torna a atenção de necessidade de suporte hospitalar elevado. Mialgia foi demonstrada

em 44% dos pacientes, além dores musculares, fadiga e astenia (HUANG et al., 2020; WANG; TANG; WEI, 2020).

Estudos publicados sobre as características clínicas da COVID-19 relatam que 82,1% dos pacientes foram acometidos de linfopenia periférica, e 33,7% de leucopenia periférica (GUAN et al., 2020). Dados possivelmente relacionados à provável infiltração de células imunes na matriz pulmonar por modificações na permeabilidade vascular e/ ou apoptose / piroptose dessas células (GOMEZ, 2022; GUAN et al., 2020).

Detectou-se também a presença de elevadas concentrações de citocinas no soro de pacientes em estágio grave da COVID-19 e a presença de mediadores pró-inflamatórios, principalmente dímero-D (marcador de degradação de fibrina, indicativo de dano tecidual), Proteína C reativa, IL-6, IL1 $\beta$ , IL-1R $\alpha$ , IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, FGF básico, GCSF, GMCSF, IFN $\gamma$ , IP10, MCP1, MIP1, PDGF, TNF- $\alpha$  e VEGFR. A potente liberação desses mediadores inflamatórios está relacionada à intensa estimulação de monócitos/macrófagos e de diferentes subgrupos de células T (GOMEZ, 2022; SAGHAZADEH; REZAEI, 2020; MOORE; JUNE, 2020).

Desse modo, observa-se que a resposta inflamatória desencadeada pela infecção pelo SARS-CoV-2 estimula a intensa produção de citocinas inflamatórias, recebendo o nome de “tempestade de citocinas” (do inglês *cytokine storm*). A liberação desses mediadores é responsável pelo grave dano tecidual, celular e pela inflamação pulmonar e sistêmica, resultando em quadros de pneumonia viral letal, sepse viral e síndrome respiratória aguda grave (SRAG), além de contribuir para incidência de prováveis complicações hepáticas, cardiovasculares e neurais (PROMPETCHARA; KETLOY; PALAGA, 2020).

Com a finalidade de reduzir a propagação desse vírus e acabar com a pandemia, pesquisadores ao redor do mundo, a partir da decodificação do genoma do SARS-CoV-2, iniciaram uma corrida, nunca antes vista na história da vacinologia, para produzir uma vacina eficiente e segura em tempo recorde para combater a COVID-19. Diante disso, no final de 2020, cerca de 104 vacinas estavam em desenvolvimento no mundo, sendo 8 aprovadas pela Organização Mundial da Saúde para uso emergencial (KNOLL, WONODI, 2020), a primeira ainda em dezembro de 2020, e 4 aprovadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA, 2021) do Brasil.

### 2.3 Vacinas contra a COVID-19 e plataformas vacinais

Quando foi divulgado a sequência genética do SARS-CoV-2 em janeiro de 2020, ocorreram intensas atividades de pesquisa para o desenvolvimento das vacinas contra COVID-19, considerando que até o momento não havia tratamento antiviral comprovadamente eficaz no tratamento da infecção (SANTOS et al., 2021). Com a urgência humanitária e econômica decorrente da pandemia, foi impulsionada a utilização de novas plataformas de tecnologia de desenvolvimento de vacinas para acelerar as pesquisas.

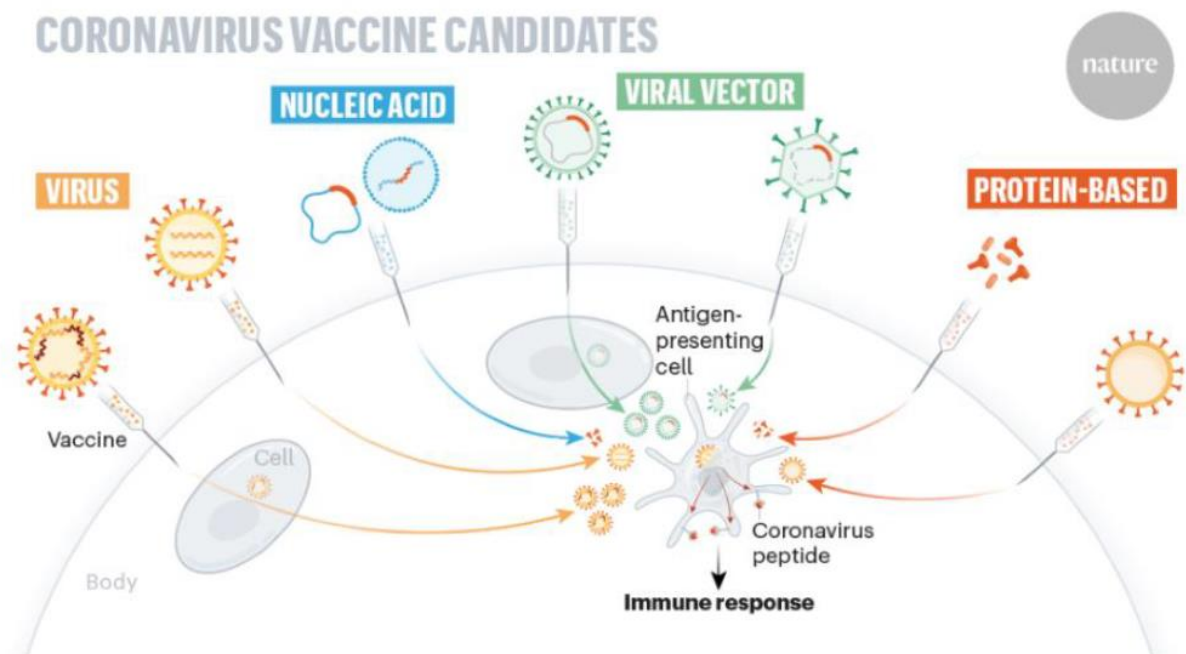
Assim, em 16 de março de 2020, menos de 10 semanas após a liberação das primeiras sequências genéticas do SARS-CoV-2, a farmacêutica Moderna inicia a fase I de testes de sua vacina, baseada em RNA mensageiro (RNAm), até então inédita, dando início a corrida entre várias farmacêuticas ao redor do planeta, para a produção daquela que seria a vacina mais rápida de toda a história (LURIE et al., 2020).

Dessa forma o primeiro imunizante aprovado no mundo foi o da farmacêutica Pfizer/BioNTech, no início de dezembro. De acordo com informações divulgadas pela OMS, em 18 de fevereiro de 2021, havia pelo menos oito vacinas diferentes aprovadas para uso emergencial em todo o mundo e mais de 200 vacinas estavam em desenvolvimento, entre fases pré-clínica e clínica. A primeira dose aplicada do imunizante para o COVID-19 ocorreu no Reino Unido, ainda em 2020 (OMS, 2021).

As vacinas têm como objetivo principal gerar resposta imunológica de memória protetora para determinadas doenças infecciosas, tentando evitar sua transmissão, mas especialmente a sua forma grave. Durante a pandemia de COVID-19, as vacinas protagonizaram o centro das discussões. Alguns movimentos contrários à vacinação criaram pânico e insegurança na população, questionando a veracidade dos benefícios que a vacina traria ao imunizado. A disseminação de notícias falsas (fake news) andou de mãos dadas com a pandemia de COVID-19 e a massiva divulgação das notícias relacionadas a qualquer estudo (in vitro, pré-clínico ou clínico) sobre as opções vacinais ou de tratamento eram compartilhadas através de redes sociais da internet (QUEIROZ e SILVA, 2021).

Atualmente, existe uma variedade de vacinas contra COVID-19 (Figura 5) desde as de 1ª geração, com vírus inativado, como exemplo temos a CoronaVac / SinoVac, Bharat Biotech e Sinopharm; de 2ª geração, com o uso de vetor viral com

tecnologia recombinante, como a AstraZeneca/Oxford, Janssen/Johnson & Johnson e Sputnik V; e as de 3ª geração, que são vacinas com ácidos nucleicos DNA ou RNA, como Pfizer / BioNTech e Moderna (ALMEIDA et al., 2021). Quatro vacinas contra a doença receberam autorização da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) para uso no Brasil: CoronaVac, AstraZeneca, Pfizer e Janssen (ANVISA, 2021).



**Fig. 3** – Diferentes mecanismos das vacinas contra a COVID-19. Fonte: CALLAWAY, 2020.

São necessárias três fases (I, II, III) dentro do estudo clínico para o desenvolvimento seguro das vacinas, nas quais são coletadas informações sobre sua atividade, funcionamento e segurança. Somente dessa forma o produto pode ser liberado ao mercado e ser usado em pacientes. O consentimento de pesquisa clínica pela ANVISA é aplicável somente às pesquisas clínicas que possuem a finalidade de registro e pós-registro de medicamentos, por solicitações de empresas que irão custear as pesquisas ou pelos seus representantes legais (FIOCRUZ, 2021).

A primeira fase (I) é caracterizada pelo estudo em pequenos grupos de indivíduos, geralmente adultos saudáveis que são avaliados para verificação da segurança e determinação do tipo de resposta imunológica provocada pela vacina. É nessa fase que também podem ser realizados estudos de desafio (ver se precisa de



mais de uma dose), a fim de selecionar os melhores projetos de vacina para seguirem para a próxima fase (LURIE et al., 2020).

Na fase II são inclusos grupos com maior número de indivíduos e a vacina já é administrada a indivíduos representativos da população-alvo da vacina como bebês, crianças, adolescentes, adultos, idosos e imunocomprometidos. Nessa fase é avaliada a segurança da vacina, sua imunogenicidade, posologia (doses) e modo de administração (oral, intramuscular intradérmica). Por fim, ao passar para a fase III (já com dose ou doses e modo de administração determinados) a vacina é administrada a uma grande quantidade de indivíduos, em torno milhares de pessoas, para que seja demonstrada a sua eficácia e segurança, ou seja, que é capaz de proteger os indivíduos com o mínimo possível de reações adversas (MOTA; BATISTA; GONÇALVES, 2022).

## 2.4 Características e eficácia das vacinas contra a COVID-19

De acordo com o gerente-geral da Gerência Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos (GGMED) da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), Gustavo Mendes, é necessário destacar um aspecto que justifica a rápida aprovação das vacinas contra COVID-19 que é o conhecimento científico na área de vacinas, que avançou muito e, já no ano de 2020, existia essa sabedoria relacionada a testes de outros imunizantes para outras doenças, tornando possível, dessa forma, que essa procura não começasse do zero (ANVISA, 2021).

A Tabela 1 mostra as características das vacinas que foram autorizadas no Brasil, como diferentes tipos de plataformas empregadas para o desenvolvimento das vacinas, composição, taxas de eficácia, prazo de validade, armazenamento, doses, administração, efeitos adversos e contraindicações de cada vacina contra a COVID-19.

	CoronaVac	AstraZeneca	Pfizer	Janssen
<b>Tecnologia</b>	Vírus inativado	Vetor viral	RNA mensageiro	Vetor viral
<b>Composição por dose</b>	0,5mL contém 600SU de antígeno do vírus inativado SARS-CoV-2	0,5mL contém 5 x 10 <sup>10</sup> partículas virais (pv) do vetor adenovírus recombinante de chimpanzé, deficiente para replicação	0,3mL contém 30 microgramas de RNAm codificando a proteína S (Spike) do SARS-CoV-2	0,5mL contém Adenovírus tipo 26 que codifica a glicoproteína Spike SARS-CoV-2 (Ad26.COV2-S), não inferior a 8,92 <sub>log</sub> 10

		(ChAdOx1), que expressa a glicoproteína SARS-CoV-2 Spike (S)		unidades infecciosas
<b>Eficácia inicial nos testes (% de proteção)</b>	77,96% (para casos sintomáticos com assistência ambulatorial ou hospitalar)	73,43% na população geral entre pessoas com comorbidades	92,6% após a 1ª dose e 95% após a 2ª dose	66,9% após 14 dias e 66,1% após 28 dias
<b>Prazo de validade</b>	12 meses	6 meses	6 meses em freezer de ultrabaixa temperatura (-80°C a -60°C)	4,5 meses
<b>Armazenamento</b>	2 a 8°C	2 a 8°C	Pode ser armazenada por 5 dias entre 2 a 8°C	2 a 8°C
<b>Doses*</b>	2 doses separadas de 0,5mL cada	2 doses separadas de 0,5mL cada	2 doses separadas de 0,3mL cada	Dose única de 0,5mL
<b>Intervalo entre doses</b>	2 a 4 semanas	4 a 12 semanas	3 a 12 semanas	Dose única
<b>Administração</b>	Via intramuscular	Via intramuscular	Via intramuscular	Via intramuscular
<b>Efeitos adversos</b>	Dores leves no local da aplicação, fadiga passageira e dor de cabeça	Dores leves no local da aplicação, febre, fadiga, calafrios, náuseas, dor de cabeça, dores musculares	Dores leves no local da aplicação, fadiga passageira e dor de cabeça	Dores leves no local da aplicação, dor de cabeça, sensação de muito cansaço, dores musculares, febre
<b>Contraindicações</b>	Hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer dos excipientes da vacina	Hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer dos excipientes da vacina. Pessoas que sofreram trombose venosa e/ou arterial importante em combinação com trombocitopenia após vacinação com qualquer vacina para a COVID-19. Pessoas com histórico de síndrome de extravasamento capilar	Hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer dos excipientes da vacina	Hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer dos excipientes da vacina. Pessoas com histórico de síndrome de extravasamento capilar

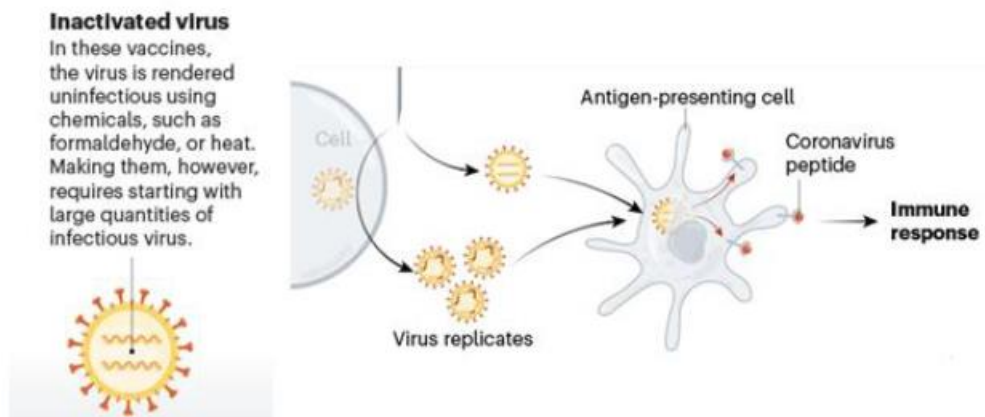
**Tabela 1** –Plano Nacional de Operacionalização das Vacinas contra a COVID-19 aprovadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) em 2021.

\* É recomendada a aplicação de pelo menos uma dose de reforço em toda a população.

#### 2.4.1 Vacina de vírus inativado – CoronaVac

A vacina CoronaVac, desenvolvida pelo laboratório chinês Sinovac, utiliza a plataforma clássica de vírus inativado, na qual o vírus cresce em cultivo celular com posterior inativação (RANZANI et al., 2021). A tecnologia da vacina de vírus inativado já é bem estabelecida no mundo das vacinas, além de ser

comprovadamente eficaz, tendo sido utilizada em vacinas como da poliomielite (vacina Salk), da raiva e influenza (BRICKS, 2007). É um tipo de vacina em que o vírus é inativado e não é capaz de se multiplicar no organismo, no entanto consegue desencadear resposta imunológica (Figura 4). Possui alta performance de segurança por conta da tecnologia empregada na sua fabricação, é uma das mais estudadas mundialmente (BUTANTAN, 2021; RANZANI et al., 2021).



**Fig. 4** – Funcionamento da vacina de vírus inativado. Fonte: CALLAWAY, 2020.

No Brasil, a CoronaVac estabeleceu parceria com governo do Estado de São Paulo, através do Instituto BUTANTAN, para que fosse testada em profissionais de saúde de 12 centros brasileiros (BUTANTAN, 2021). A inativação ocorre através do uso de substâncias químicas, no caso da CoronaVac é utilizado  $\beta$ -propiolactona, que inibe o crescimento do vírus e causa sua morte. Para preparar a vacina, o SARS-CoV-2 é propagado em células de rim de macaco verde africano (Células Vero).

No final do período de incubação, o vírus é colhido, inativado com  $\beta$ -propiolactona, concentrado, purificado e finalmente adsorvido em hidróxido de alumínio (alúmen), que funciona como adjuvante vacinal. O complexo de hidróxido de alumínio é então diluído em solução salina tamponada com fosfato, antes de ser esterilizado e filtrado para injeção (ZHANG et al., 2020b).

Aprovada no dia 19 de janeiro de 2021 pela ANVISA para uso emergencial no Brasil (ANVISA, 2021), a vacina CoronaVac demonstrou resultados em estudos de soro conversão em assintomáticos foi de 24,7% na primeira dose, entre 0-13 dias, acima de 90% nos participantes que tomaram as duas doses da vacina no intervalo de 14 dias e mais de 97% em participantes que tomaram as duas doses da vacina no intervalo de 28 dias.

A eficácia da vacina contra internações hospitalares foi de 55,5% e contra mortes foi de 61,2% após 14 dias da administração da segunda dose (RANZANI et al., 2021). A eficácia desta vacina foi comprovada em um plano de 2 doses com intervalo de 2 a 4 semanas. Em casos sintomáticos de COVID-19 que precisaram de assistência ambulatorial ou hospitalar a eficácia foi de 59% e 83,9% contra mortes (RANZANI et al., 2021; HITCHINGS et al., 2022; OMS, 2022)

Em relação às principais cepas de variantes que circularam pelo país, as vacinas apresentaram comportamentos diferentes isoladas e associadas a outras vacinas em forma de dose reforço. A neutralização por anticorpos contra as variantes Gama foi de 78%, Delta de 65,9% e Omicron foi de 58,5% após uma média de 32 dias após a segunda dose por CoronaVac. Houve uma diminuição na frequência de anticorpos neutralizantes para 17,1% para a variante Gama, 24,4% para a Delta e 34,8% para Omicron após, em média 180 dias das duas doses da vacina CoronaVac. A dose reforço com a vacina Pfizer, após duas doses da CoronaVac, foi capaz de induzir a produção de anticorpos neutralizantes contra a variante Omicron em 87,2% dos indivíduos avaliados (DA SILVA et al., 2022; JANTARABENJAKUL et al, 2021 e LU et al., 2021b).

As contraindicações da vacina CoronaVac são associadas a hipersensibilidade ao princípio ativo ou a outros dos excipientes da vacina. Reações adversas foram observadas a partir do estudo clínico de fase 3 em adultos até sete dias após a administração da segunda dose da vacina, em menos de 5% da população da vacinada. As reações mais recorrentes foram dor de cabeça, cansaço, dor no local da aplicação da vacina que perdurava por alguns dias. Efeitos comuns (entre 1% e 10% dos pacientes), enjoo, diarreia, dor muscular, calafrios, perda de apetite, tosse, dor nas articulações, coceira, coriza, congestão nasal, vermelhidão, inchaço, coceira no local da aplicação da vacina. Efeitos incomuns (entre 0,1% e 1% dos pacientes) vômito, febre, vermelhidão, reação alérgica, dor de garganta, dor ao engolir, espirros, fraqueza muscular, tontura, dor abdominal, sonolência, mal-estar, dor nas extremidades, vertigem, falta de ar, inchaço e hematoma no local da aplicação da vacina (YAVUZ et al., 2022)

Referente ao armazenamento, as vacinas de vírus inativado são armazenadas entre 2°C e 8°C tendo vida útil da CoronaVac por cerca de 12 meses (LIMA; ALMEIDA; KFOURI, 2021). Alguns vírus são mais sensíveis à degradação térmica, outro fator importante é a exposição a ciclos de congelamento-

descongelamento, oxidação ocasionada por radical livre. Isso torna necessário um maior gerenciamento das condições ideais de armazenamento para a distribuição da vacina baseada em vírus inativado para manter sua eficácia (OLIVEIRA et al., 2009; BUTANTAN, 2021).

#### **2.4.2 Vacinas de vetor viral – AstraZeneca e Janssen**

As vacinas de vetor viral empregam as técnicas do próprio vírus, utilizando-se de suas capacidades de utilizar o maquinário da própria célula, porém, essa plataforma altera essa capacidade, tornando-a como um sistema de entrega de informação. Nesse sistema, são inseridas informações genéticas para que sejam produzidas partes específicas do vírus, ou seja, parte do DNA do agente infeccioso é inserido em um vírus vetor que será encarregado de entrar na célula hospedeira e levar essa informação genética.

Após isso, a célula que recebeu essa informação irá reproduzir não o vírus e sim apenas a proteína selecionada, a partir da informação genética contida no vetor viral, que no caso da vacina contra COVID-19 é a proteína Spike. Isso leva o organismo a gerar uma resposta imunológica eficaz e específica contra o agente, induzindo uma intensa resposta imune humoral e uma resposta robusta de células T citotóxicas (linfócitos CD8+) que são essenciais para eliminação de patógenos intracelulares. Cada tipo de vetor viral tem vantagens e desvantagens específicas, a escolha de qual utilizar dependerá dos objetivos que se pretende alcançar (SCHUELER, 2022; OLIVEIRA et al., 2018).

A classe dos adenovírus não replicantes se tornou um dos principais vetores virais utilizados nas tecnologias de desenvolvimento para as vacinas contra COVID-19. Essas vacinas conferem grande segurança devido à tecnologia de sua fabricação, ser de humanos (Ad5 e Ad26) ou de símios (Chimpanzés ChAd). A vacina ChAdOx1 nCoV-19 foi desenvolvida na Universidade de Oxford, na Inglaterra, em parceria com a farmacêutica AstraZeneca (FOLEGATTI et al., 2020). No território brasileiro, a vacina da AstraZeneca é fabricada em parceria com a Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ).

Ela utiliza como vetor viral um adenovírus de chimpanzé não replicante que carrega no seu genoma a informação genética da proteína S do SARS-CoV-2. Logo, quando essa vacina é inoculada no receptor, o adenovírus infecta a célula alvo, o

DNA é liberado, transcrito em um RNA mensageiro, que é traduzido pelos ribossomos na proteína Spike, essa proteína será reconhecida como estranha pelas células do sistema imunológico, causando produção de anticorpos e ativação dos linfócitos T CD4 e T CD8 de memória, deixando o corpo preparado para combater o SARS-CoV-2 caso ele entre no organismo imunizado.

O imunizante AstraZeneca foi aprovado pela ANVISA em janeiro de 2021 para ser administrada à população brasileira de forma emergencial (ANVISA, 2021). A eficácia foi comprovada em um plano vacinal contendo 2 doses com intervalo de 12 semanas. O estudo de fase III realizado em três países de três diferentes continentes, mostrou eficácia contra infecção e 70,4 após as duas doses recebidas (VOYSEY et al., 2021). Os indivíduos que apresentavam comorbidades tiveram uma eficácia da vacina de 73,43%, similar à eficácia da vacina AstraZeneca observada na população geral (OMS, 2021).

A vacina ChAdOx1 nCoV-19 (AstraZeneca) induz respostas específicas de anticorpos à glicoproteína Spike (glicoproteína da espícula do SARS-CoV-2) 28 dias após a primeira dose e tem um efeito maior e mais potente nos títulos de anticorpos a partir do dia 50, pois a segunda dose induz a elevação dos níveis de anticorpos neutralizantes e fornece proteção mais duradoura. As células T são importantes na imunidade contra SARS-CoV-2 porque geram alta imunidade celular, o que é desejável para vacinas; a vacinação com a vacina AstraZeneca induziu uma boa resposta dessas células T específicas, que atingiram o pico 14 dias após a primeira dose, sendo uma resposta de TCD4 do perfil T auxiliar de tipo 1 (Th1), uma característica preferencial de uma vacina para esse tipo de infecção, induzindo melhor proteção ao vírus. Além disso, as respostas de anticorpos anti-spike aumentaram após a vacina de reforço (RAMASAMY et al., 2020).

O armazenamento e transporte das vacinas de vetor viral deve ser realizado em temperaturas de 2 a 8 ° C e sua vida útil é em torno de 6 meses desde que armazenada de forma adequada (BERNIS et al., 2022). Através das informações presentes na bula da vacina produzida pela FIOCRUZ / AstraZeneca, em sua maioria, os efeitos colaterais apresentados nos pacientes durante os estudos clínicos, foram leves ou moderados e apresentaram melhora em poucos dias. Efeitos muito comuns: sensibilidade, dor, sensação de calor, vermelhidão, coceira, inchaço ou hematoma no local da aplicação, cansaço, fadiga, calafrios e febre, além de enjoos ou náuseas, dores de cabeça, dores musculares e nas articulações.

Efeitos comuns: enjoos e vômito, formação de edema no local da aplicação da vacina, febre alta, dor de garganta, coriza e tosse. Efeitos incomuns: sensação de tontura, diminuição do apetite, dor abdominal, aumento dos linfonodos, suor excessivo, coceira e erupções na pele (FIOCRUZ, 2021).

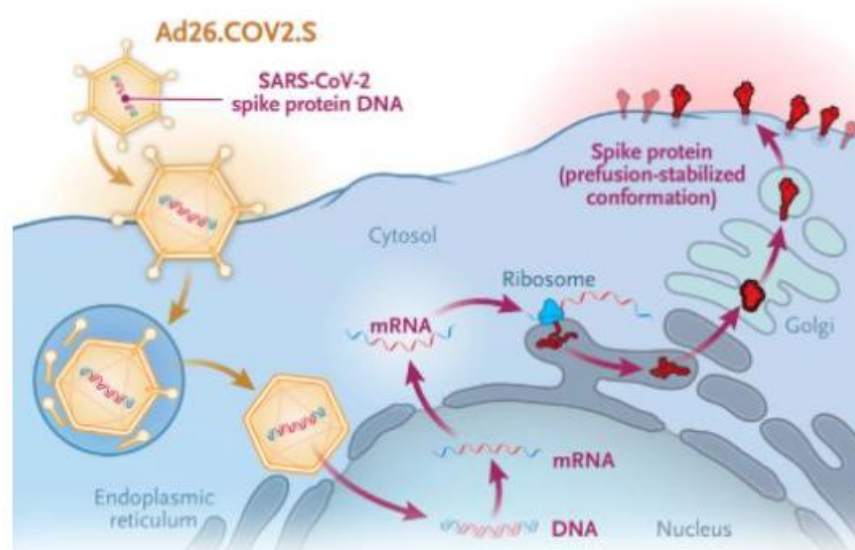
A Agência Europeia de Medicamentos (EMA) analisou 62 casos de trombose do seio venoso cerebral (CVST), ocasionados por coágulos nos seios da face que drenam o sangue do cérebro, e 24 casos de trombose da veia esplâncnica ou coagulação no abdômen. O órgão de saúde europeu concluiu que a vacina causou uma combinação incomum de coágulos sanguíneos em dezenas de pessoas com contagens baixas de plaquetas (EMA, 2021; SIQUEIRA et al., 2021). Apesar desses casos, a vacinação não foi interrompida, visto que o risco de eventos de CVST relacionados a vacinação é menor que ao uso de anticoncepcionais e nicotina. O percentual de casos de trombose em pessoas vacinadas é de 0,0004-0,0006%, com uso de anticoncepcional é de 0,05 a 0,12% e de pessoas que fumam é de 0,18%.

Além disso, testes laboratoriais de pacientes que contraíram o SARS-CoV-2 apresentaram dímero D elevado, além de fibrinogênio em quantidade reduzida, podendo levar a um caso de trombocitopenia, mostrando que a própria infecção pelo SARS-CoV-2 tem 16,5% mais riscos de causar um quadro de trombose. Isso nos ajuda a contextualizar riscos e benefícios dos imunizantes (SIQUEIRA et al., 2021; FIOCRUZ, 2021).

Utilizando a mesma plataforma de desenvolvimento da vacina AstraZeneca, a vacina Janssen também faz uso da tecnologia recombinante dos adenovírus para sua produção (LIMA; ALMEIDA; KFOURI, 2021). A vacina da Janssen é composta por um vetor de adenovírus humano tipo 26 (Ad26), recombinante, não replicante, que codifica a glicoproteína Spike (S). Após a vacinação e a entrada do vetor vacinal na célula humana, esse gene que codifica a proteína S é transformado em um RNA mensageiro (RNAm), que contém instruções para a produção de proteínas Spike, o que ocorre fora do núcleo das nossas células, onde está o nosso genoma, dessa forma, ela não fica integrada ao nosso DNA.

Essas proteínas produzidas se fixam na superfície celular. Elas induzem a formação tanto dos anticorpos neutralizantes, que são aqueles que se ligam diretamente à Spike assim evitar a infecção das células, quanto a anticorpos funcionais específicos, que ajudam as células do sistema imunológico a localizarem o vírus e destruí-lo. Também são acionadas respostas imunes celulares dirigidos

contra a proteína Spike, contribuindo para a proteção contra a COVID-19 grave (Fig. 5) (STEPHENSON et al., 2021; JANSSEN, 2021).



**Fig. 5** - Vacina de vetor viral. A informação genética para a produção da glicoproteína Spike é inserida em um adenovírus que infecta a célula hospedeira. O DNA é transcrito em um RNAm e posteriormente esse RNAm é traduzido pelos ribossomos e então a Spike é produzida e expressa na membrana da célula para estimular a resposta imunológica. Fonte: SADOFF et al., 2021.

A ANVISA aprovou seu uso emergencial em abril de 2021 (ANVISA, 2021). A eficácia foi demonstrada em um plano vacinal de dose única. O estudo de fase III mostrou que essa vacina apresentou uma taxa de eficácia contra infecção de 66,9% após 14 dias de aplicação da dose única e de 66,1% após 28 dias do inóculo. A eficácia da vacina se mostrou mais robusta contra as formas de grave e crítica da COVID-19, apresentando 76,7% de eficácia após 14 dias e 85,4% após os 28 dias de inóculo (SADOFF et al., 2021). A vacina Janssen é inicialmente armazenada congelada pelo fabricante e, em seguida, enviada entre 2°C e 8°C. Após ser descongelado, não volta a ser congelada.

Através das informações da bula da vacina Janssen, as principais contraindicações são hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer dos excipientes da vacina. A maioria das reações adversas ocorreram até 2 dias após a vacinação. Efeitos muito comuns: dor no local da aplicação da vacina, dor de cabeça, dores musculares, náuseas e fadiga. Efeitos comuns: vermelhidão e inchaço no local da aplicação da vacina, calafrios, dor nas articulações, tosse e febre. Já os efeitos incomuns foram: irritação na pele, fraqueza muscular, dores nos membros superiores e inferiores, fraqueza e indisposição, espirros, dor de garganta,

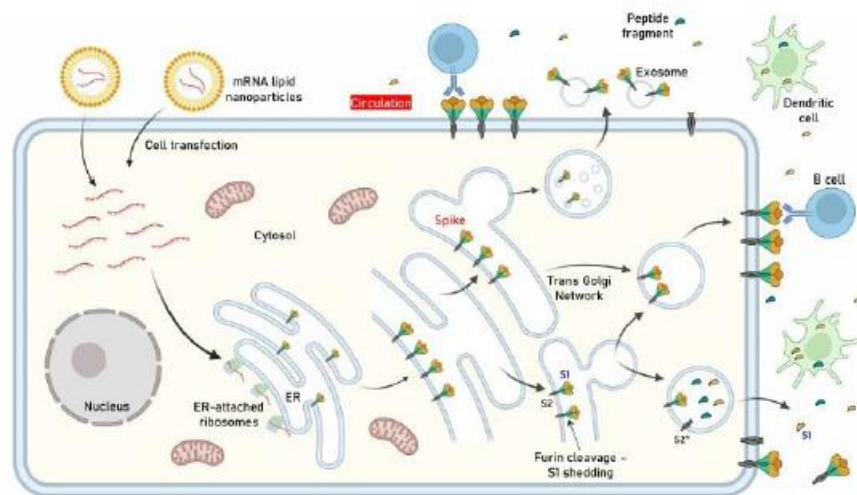


tremores e suor excessivo (SADOFF et al., 2021). Assim como a vacina da AstraZeneca, relatos de formação de coágulos também ocorreram em pessoas que fizeram uso das vacinas da Janssen, mas a vacina não foi suspensa, pelos motivos expostas acima.

#### **2.4.3 Vacina de RNA mensageiro – Pfizer**

O imunizante produzido pelo laboratório Pfizer em parceria com a empresa de biotecnologia BioNTech, baseada em RNAm, que é uma plataforma baseada em RNA modificado com nucleotídeos formulados com nanopartículas lipídicas, a vacina BNT162b2 codifica a proteína Spike de comprimento total ancorada na membrana do SARS-CoV-2, estabilizado na conformação de pré-fusão, ou seja, adquire o formato que teria momentos antes da fusão do vírus com a célula (KFOURI, 2021; WALSH et al., 2020; MULLIGAN et al., 2020 e POLACK et al., 2020).

O RNA mensageiro é uma molécula muito instável, para manter sua estabilidade, ele é acondicionado dentro de uma nanopartícula lipídica chamada molécula de lipossomo. Quando a vacina é administrada, os lipossomos se fundem com as membranas celulares, o RNA acessa o citoplasma, é lido pelos ribossomos, havendo assim a produção da proteína Spike do SARS-CoV-2, que é transportada pelo Golgi e passa a ser expressa nas membranas das células ou são excretados por exossomos, sendo assim reconhecidos pelas células do sistema imunológico (Fig. 6) (TROUKAGOS et al., 2022).



**Fig. 6** – Vacina de RNA. Utilizando uma fita de RNA mensageiro, a vacina codifica um antígeno específico daquela doença (Spike). Quando o RNAm é inserido no organismo, as células usam a informação genética para produzir esse antígeno. O antígeno se espalha pela superfície das células, pode também ser excretado e é reconhecido pelo sistema imunológico. A célula do sistema imune entende que aquela proteína não faz parte do organismo e passa a produzir anticorpos para combater aquela doença. Os anticorpos entram em ação quando o organismo é infectado pela doença. Fonte: TROUKAGOS et al., 2022.

As vacinas de RNA mensageiro têm demonstrado através de estudos um bom perfil de segurança, indicando excelente resposta imune. Por ser constituído de produtos sintéticos, possui a vantagem de ser produzida em grande escala. Demonstrou ótima resposta na indução de imunidade humoral e celular, produzindo níveis de anticorpos neutralizantes 2,8 vezes maiores quando comparados com soros humanos de indivíduos que tiveram COVID-19 (LIMA; ALMEIDA; KFOURI, 2021; STAMATATOS et al., 2021).

A ANVISA aprovou essa vacina em fevereiro de 2021 (ANVISA, 2021). Sua eficácia foi demonstrada em um plano vacinal com 2 doses em intervalo de 4 semanas. Um regime de duas doses de BNT162b2 conferiu 95% de proteção contra infecção pelo SARS-CoV-2 em pessoas com 16 anos de idade ou mais (POLACK et al., 2020). A eficácia em trabalhadores de saúde da linha de frente de combate à COVID-19 foi de 80% após a primeira dose e 90% após a segunda contra infecção pelo SARS-CoV-2. Idosos acima de 70 anos tiveram redução do risco de internação hospitalar de cerca de 80% e de risco de óbito pela COVID-19 de 85%.

Na população geral, a vacina Pfizer apresentou eficácia de 97% contra casos sintomáticos, necessidade de internação ou morte pela doença (CHAGLA, 2021; POLACK et al., 2020). Os participantes com idades de 18 a 55 anos que receberam duas doses da vacina BNT162b1 apresentaram intensas respostas de anticorpos e

respostas de linfócitos TCD4 e TCD8, como produção de citocinas importantes para a proteção viral. O mesmo estudo mostrou que as células TCD4 e TCD8 provavelmente são responsáveis por um maior período de proteção contra o SARS-CoV-2, pois proporcionam memória imunológica mais duradoura (SAHIN et al., 2020; MULLIGAN et al., 2020).

Outro estudo foi realizado com 42 voluntários saudáveis e 26 com Doença Inflamatória Crônica (CID), foram obtidos os dados necessários para analisar os efeitos da vacina de RNAm nos grupos descritos, dessa forma foi observado que todos os participantes apresentaram anticorpos anti-SARS-CoV-2 e atividades neutralizantes elevadas, porém os níveis de IgG foram mais baixos em pacientes com CID, no entanto, em ambos os grupos (controle e pacientes com CID) os valores de anticorpos neutralizantes acima do corte, demonstrando a eficácia nesse grupo com comorbidade (GEISEN et al., 2021).

Os produtos de RNA são muito sensíveis à temperatura e devem sempre ser mantidos em temperaturas extremamente baixas ( $-80^{\circ}\text{C}$ ) durante o armazenamento e distribuição. Embora o armazenamento de curto prazo seja possível, em uma geladeira ( $2 - 8^{\circ}\text{C}$ ), o RNA acabará por se deteriorar em dias (OLIVEIRA, et al, 2009).

As reações adversas mais comuns demonstradas nos estudos clínicos e relatados na bula da vacina Pfizer, que ocorrem em 10% dos pacientes que utilizam esta vacina, foram dor e inchaço no local de injeção, cansaço, dor de cabeça, diarreia, dor muscular, dor nas articulações, calafrios e febre. Reações comuns (que ocorrem entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento) foram vermelhidão no local de injeção, náusea e vômito. Reações incomuns (que ocorrem entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este imunizante) foram aumento dos gânglios linfáticos, reações de hipersensibilidade, erupção cutânea (lesão na pele), prurido, urticária, angioedema, diminuição de apetite, dor nos membros, insônia, letargia, hiperidrose, suor noturno, astenia, sensação de mal-estar e prurido no local de injeção. Reação rara (que ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este imunizante) como paralisia facial aguda, miocardite (inflamação do músculo cardíaco) e pericardite (inflamação do revestimento externo do coração) ocorreram em algumas pessoas que receberam a vacina. Em grande parte dessas pessoas, os sintomas começaram em poucos dias após o recebimento da segunda dose da vacina (PFIZER, 2021).

Uma análise feita pelo Centro de Prevenção de Doenças (CDC) demonstrou que a vacina da Pfizer é altamente eficaz no controle da Covid-19 após 1ª dose e que o risco de infecção caiu 80% após a primeira dose em profissionais da linha de frente. Foram analisados 3.950 profissionais de saúde, socorristas e outros trabalhadores essenciais e de linha de frente foram submetidos a testes semanais para detecção do SARS-CoV-2 por 13 semanas consecutivas. A eficácia da vacina mRNA em condições de vida real após imunização completa ( $\geq 14$  dias após a segunda dose) foi de 90% contra infecções pelo SARS-CoV-2, independentemente dos sintomas; a eficácia da vacina da imunização parcial ( $\geq 14$  dias após a primeira dose, mas antes da segunda dose) foi de 80% (THOMPSON, 2021).

## **2.5 Eficácia da intercambialidade de vacinas e variantes de preocupação do SARS-CoV-2**

O processo chamado de intercambialidade de vacinas ou vacinação heteróloga, consiste no uso de vacinas para segunda dose ou para doses de reforço, desenvolvidas com diferentes plataformas daquela do esquema vacinal original (NGUYEN et al., 2022). Nguyen e colaboradores relatam que existem algumas razões para o uso do regime heterólogo na prática clínica: (1) escassez intermitente de vacinas devido à capacidade limitada na produção de vacinas e ao desafio logístico de distribuir as vacinas certas para as pessoas certas no momento certo; (2) eventos adversos raros, mas graves, de vacinas baseadas em vetores (por exemplo, tromboembolismo na vacina Oxford-AstraZeneca); (3) variantes emergentes do SARS-Cov-2 levam à demanda por uma segunda vacinação alternativa.

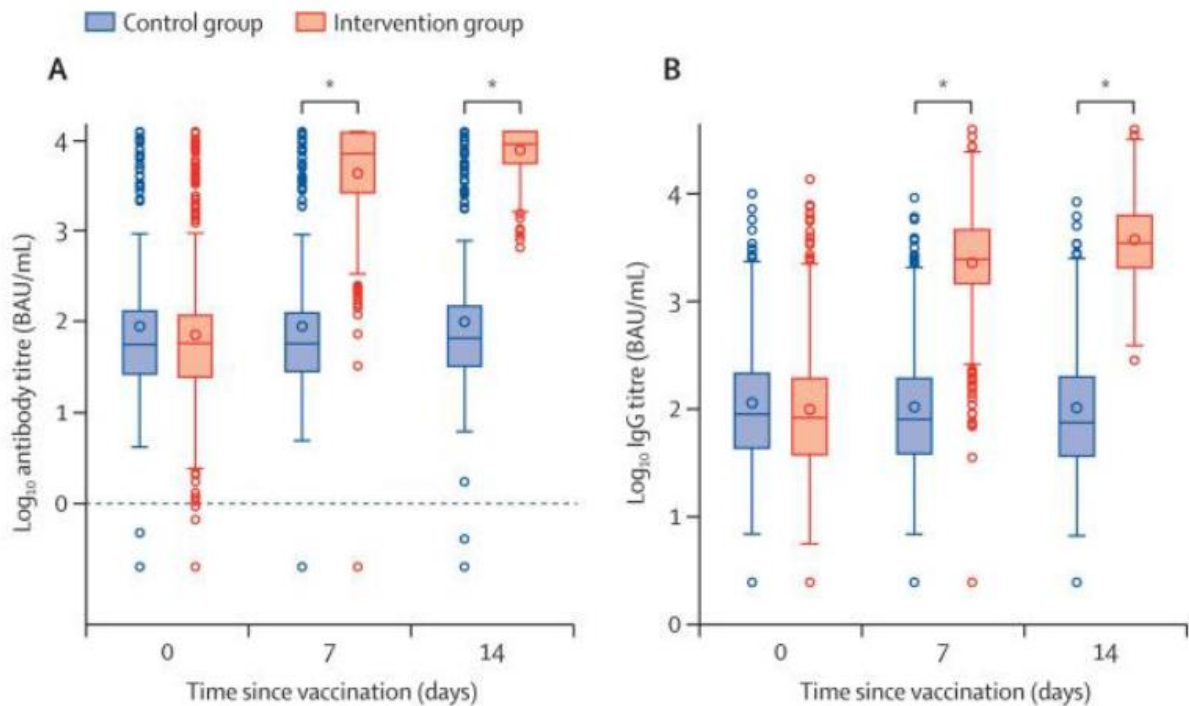
Como recomendação ideal, indivíduos que deram início à vacinação contra a COVID-19 deverão completar o esquema com a mesma vacina. Esta recomendação se dá fundamentalmente considerando que ainda existem poucos estudos de eficácia / efetividade e segurança em larga escala de esquemas com vacinas de fabricantes diferentes. Porém, considerando que muitas vacinas contra COVID-19 objetivam a indução de resposta imune contra o mesmo antígeno, a proteína Spike (proteína S) do vírus SARS-CoV-2, é esperado que uma segunda dose de outra vacina seja capaz de induzir uma amplificação da resposta imune, uma vez que a intercambialidade, ou seja, a administração de dose de outra vacina contra a

COVID-19 está fundamentada nos princípios básicos da imunologia e já é descrita com outras vacinas (SAGE, 2021a; BOROBIA et al., 2021)

Um ensaio clínico randomizado realizado no Reino Unido comparou esquemas de vacinação heterólogos e homólogos das vacinas de RNAm e de vetor viral com intervalo de 4 semanas entre as doses, demonstrando que esquemas heterólogos levavam a uma resposta imune superior aos esquemas homólogos em indivíduos que tomaram como primeira dose a vacina AstraZeneca (LIU et al., 2021). Com base nessas informações, a Organização Mundial da Saúde optou por atualizar as suas recomendações referentes ao plano de vacinação, orientando que, em situações na qual não seja possível administrar a segunda dose com o mesmo produto, seja por falta do mesmo produto ou por outras preocupações, seria possível a adoção de esquemas heterólogos (SAGE, 2021b).

O esquema de reforço envolvendo Pfizer-BioNTech e Oxford-AstraZeneca geram uma forte resposta imunológica contra a proteína Spike de SARS-CoV2 com doses administradas com quatro semanas de intervalo. As respostas imunes diferiram de acordo com a ordem de imunização, com Oxford-AstraZeneca seguido por Pfizer-BioNTech gerando a melhor resposta imune fora dos dois esquemas mistos. Doses alternadas das vacinas Oxford-AstraZeneca e Pfizer-BioNTech geram respostas imunes robustas contra COVID-19, de acordo com pesquisadores que conduzem o estudo Com-COV conduzido pela Universidade de Oxford (LIU et al., 2021).

Pesquisadores avaliaram a imunogenicidade e a reatogenicidade da vacina BNT162b2 Pfizer administrada como segunda dose em participantes vacinados anteriormente com a vacina ChAdOx1-S AstraZeneca. Entre 24 e 30 de abril de 2021, 676 indivíduos foram avaliados e selecionados aleatoriamente para o grupo de intervenção (n = 450) ou grupo de controle (n = 226) em cinco hospitais universitários na Espanha. Os níveis de anticorpos neutralizantes detectados no dia 14 após a vacinação com ambas as doses foram robustos. A IgG contra a proteína Spike trimérica aumentou de 98,40 BAU/mL para 3684,87 BAU/mL (Figura 10, comprar o aumento das barras azuis para as vermelhas), sendo BAU a quantidade de anticorpos de ligação detectados. Não foram relatados eventos adversos graves. A vacina da Pfizer administrada como uma segunda dose em indivíduos vacinados com a vacina AstraZeneca induziu uma resposta imune robusta, com um perfil de reatogenicidade aceitável e administrável (Fig. 7) (BOROBIA et al., 2021).



**Fig. 7**– Concentração de anticorpos de ligação detectados no estudo de intercambialidade entre Pfizer e AstraZeneca. Fonte: BOROBIA et al., 2021

O aparecimento de variantes de preocupação (VOCs) do SARS-CoV-2, B.1.1.7 (Alfa, Reino Unido), B.1.351 (Beta, África do Sul) e P.1 (Gama, Brasil) piorou esse problema, já que os dois últimos são capazes de escapar do controle de anticorpos, através de mutação nas proteínas utilizadas para as vacinas. No entanto, estudos mostraram a eficácia da combinação de vacinas para ampliar sua eficácia sobre as variantes. A imunoglobulina G (IgG) foi detectada contra o domínio de ligação de receptores da proteína Spike do SARS-CoV-2 no 14º dia após uma única vacinação, sendo a inibição da entrada da célula hospedeira da SRA-CoV-2 S fraca e particularmente baixa para a variante B.1.351 (Alfa). A segunda vacinação aumentou significativamente as frequências das células T reativas para as variantes WT e B.1.1.7 (Alfa) e B.1.351 (Beta) (STANKOV et al., 2021).

Um estudo mostrou que uma terceira dose de reforço de quatro vacinas testadas, Janssen (Ad26), Pfizer (BNT) e AstraZeneca (ChAd) e CoronaVac (CV), proporciona um aumento substancial nas respostas de anticorpos após duas doses da CoronaVac, quando administrada cerca de 6 meses após a segunda dose. Concentrações muito baixas de anticorpos neutralizantes foram detectadas 6 meses após duas doses da vacina inativada, CoronaVac, mas as vacinações de reforço homólogas e heterólogas foram seguras e aumentaram fortemente as respostas imunes humorais. A magnitude do reforço imunológico foi maior com as vacinas de

vetores adenovirais da Janssen (Ad26) e AstraZeneca (ChAd) e vacina de RNAm (BNT) do que com o regime homólogo, com as respostas mais altas relatadas após um reforço de RNAm. Em adultos mais velhos, a diferença nos títulos de anticorpos neutralizantes foi 8 a 22 vezes maior para um reforço heterólogo do que para um reforço homólogo com CoronaVac.

Esse estudo também avaliou o papel desse esquema heterólogo frente a variantes de preocupação como a Delta e Omicron. É possível observar no teste de neutralização (Figura 12), que os anticorpos produzidos após a dose de reforço, com esquema heterólogo, para aqueles indivíduos que haviam recebido previamente duas doses da CoronaVac, foi capaz de neutralizar as variantes Delta e Omicron de maneira mais eficiente do que o esquema homólogo. Portanto, o alto escape vacinal, especialmente da Omicron, sugere a adoção de um esquema heterólogo de reforço vacinal para o esquema primário da CoronaVac, para potencializar a resposta de proteção a essa variante.

### **3 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A vacinação é considerada um dos grandes marcos na história da saúde por auxiliar na contenção e erradicação completa de diversas doenças que assolaram a História, contribuindo diretamente com o aumento da expectativa de vida da população, do bem-estar social e do desenvolvimento social e científico. Nessa perspectiva, tem-se diferentes tipos de vacinas, as inativadas e atenuadas, derivadas de proteínas ou subunidades proteicas, e as vacinas gênicas, com maior enfoque no contexto da atual pandemia devido à relevância, diferentes tecnologias foram e continuam a ser aprimoradas de modo a fortificar tal estratégia terapêutica.

Independentemente da especificidade do preparado imunobiológico, as fases de desenvolvimento são padronizadas e precisam ser cumpridas minuciosamente a fim de possibilitar a aprovação e início da comercialização de uma nova vacina no mercado para dar início a um processo de imunização rápida, eficaz e com informação; dessa forma, destaca-se a necessidade de investimentos e apoio à ciência, principalmente com o objetivo de desarticular movimentos antivacina.

O entendimento da patogênese do coronavírus foi crucial para o desenvolvimento de vacinas contra a COVID-19. Tendo um conhecimento geral da patologia do vírus, incluindo os principais órgãos-alvos infectados e a rota de

transmissão, possibilitou o desenvolvimento das vacinas para frear a propagação viral e evitar infecções graves e morte.

Dessa forma, novos estudos devem continuar sendo desenvolvidos para os casos de novas variantes do SARS-CoV-2, e também para que seja possível controlar novos surtos que possam surgir futuramente, seja desse ou de outros novos vírus. Os quatro imunizantes administrados no Brasil (CoronaVac, AstraZeneca, Pfizer e Janssen) mostraram confiabilidade, eficácia e poucos efeitos adversos. Com o avanço da vacinação houve uma queda na média geral de mortes por COVID-19 no país. O número de internações e mortes, diminuiu nos últimos meses, principalmente no grupo dos idosos, dados que refletiram os resultados do plano de vacinação que foi colocado em prática em fevereiro de 2021 demonstrando na prática a importância da vacinação.

Assim, para reduzir o número de pessoas com sintomas e internações e evitar casos graves e óbitos pela COVID-19, é orientado que a população tome as doses das vacinas disponibilizadas nas Unidades de Saúde municipais e as doses de reforço que foram recomendadas. Optar pela imunização completa contra o Coronavírus é proteger não apenas a si próprio, mas também toda a sociedade.



## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALMEIDA, S.L.A.C. et al. Uma análise crítica das vacinas disponíveis para SARS-CoV-2. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, n. 2. 2021.

ANVISA. **Anvisa aprova vacina da Pfizer contra Covid para crianças de 5 a 11 anos.** Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/anvisa-aprova-vacina-da-pfizer-contracovid-para-criancas-de-5-a-11-anos>>. Acesso em: 11 de fevereiro de 2023.

BARRETO, M. L.; PEREIRA, S. M.; FERREIRA, A. A. Vacina BCG: eficácia e indicações da vacinação e da revacinação. **Jornal de Pediatria**, v. 82, n. 3, p. s45–s54, 1 jul. 2006.

BOROBIA, A. M. et al. Immunogenicity and reactogenicity of BNT162b2 booster in ChAdOx1-S-primed participants (CombiVacS): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 2 trial. **The Lancet**, v. 398, n. 10295, p. 121–130, jul. 2021.

BRICKS, L. F. Vacina contra poliomielite: um novo paradigma. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 25, n. 2, p. 172–179, jun. 2007.

CALLAWAY E. The race for coronavirus vaccines: a graphical guide. **Nature**, v. 580, p. 576–577, 2020.

CANOUI, E.; LAUNAY, O. [History and principles of vaccination]. **Revue Des Maladies Respiratoires**, v. 36, n. 1, p. 74–81, 1 jan. 2019.

CHAGLA, Z. The BNT162b2 (BioNTech/Pfizer) vaccine had 95% efficacy against COVID-19  $\geq 7$  days after the 2nd dose. **Annals of Internal Medicine**, 2 fev. 2021.

CHEN, J. Pathogenicity and transmissibility of 2019-nCoV—A quick overview and comparison with other emerging viruses. **Microbes and Infection**, 4 fev. 2020.

CONTI, A. A. Vaccination through time: from the first smallpox vaccine to current vaccination campaigns against the COVID-19 pandemic. **Acta Bio Medica: Atenei Parmensis**, v. 92, n. Suppl 6, p. e2021453, 2021.

COUTARD, B. et al. The spike glycoprotein of the new coronavirus 2019-nCoV contains a furin-like cleavage site absent in CoV of the same clade. **Antiviral Research**, v. 176, n. 176, p. 104742, abr. 2020.

DA SILVA, A. R. et al. Detecção de anticorpos neutralizantes contra as variantes delta, gama e omicron após imunização por Coronavac e booster com Pfizer. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 26, p. 102.448, 1 set. 2022.

DEL RIO, C. MALANI, P. N. 2019 Novel Coronavirus—Important Information for Clinicians. **JAMA**, 5 fev. 2020.

EMA. Discorres da Agência Europeia de Medicamentos. **Estudos Avançados**, v. 34, n. 100, p. 189–202, dez. 2021.

FEIJÓ, R. B.; SÁFADI, M. A. P. Imunizações: três séculos de uma história de sucessos e constantes desafios. **Jornal de Pediatria**, v. 82, n. 3, p. s1–s3, jul. 2006.

FERNANDES, T. M. **Vacina Antivariólica: ciência, técnica e o poder dos homens, 1808-1920**. [s.l.] Editora FIOCRUZ, 2010.

FIOCRUZ. **Risco de trombose por Covid-19 é maior do que por vacinas**. Disponível em: <<https://portal.fiocruz.br/noticia/risco-de-trombose-por-covid-19-e-maior-do-que-por-vacinas>>. Acesso em: 12 de março de 2023.

FOLEGATTI, P. et al. Articles Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. **The Lancet**, v. 396, n. 10249, 2020.

FRANCIS, M. J. et al. Recent Advances in Vaccine Technologies. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 48, n. 2, p. 231–241, mar. 2018.

FRANCO, B. D. G. DE M.; LANDGRAF, M.; PINTO, U. M. **Alimentos, Sars-CoV-2 e Covid-19: contato possível, transmissão improvável**.

GEISEN, U. M. et al. Immunogenicity and safety of anti-SARS-CoV-2 mRNA vaccines in patients with chronic inflammatory conditions and immunosuppressive therapy in a monocentric cohort. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 80, n. 10, p. 1306–1311, 24 mar. 2021.

GEMATATI, D. et al. COVID-19 and Individual Genetic Susceptibility/Receptivity: Role of ACE1/ACE2 Genes, Immunity, Inflammation and Coagulation. Might the Double X-Chromosome in Females Be Protective against SARS-CoV-2 Compared to the Single X-Chromosome in Males? **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 10, 14 maio 2020.

GOMEZ, L. A. S. **Os papéis da piroptose e da netose na progressão da Covid-19 grave: Uma revisão de literatura**. Repositório Institucional – UFRN, 15 fev. 2022. Disponível em: <[repositorio.ufrn.br](https://repositorio.ufrn.br)>. Acesso em: 22 de fevereiro de 2023.

GORBALENYA, A. E. et al. The species severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. **Nature Microbiology**, v. 5, n. 4, p. 1–9, 2 mar. 2020.

GUAN, W. et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. **New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 18, 28 fev. 2020.

HITCHINGS, M. D. T. et al. Change in covid-19 risk over time following vaccination with CoronaVac: test negative case-control study. **BMJ**, v. 377, p. e070102, 13 jun. 2022.

HOSSEINI, A. et al. Innate and adaptive immune responses against coronavirus. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 132, p. 110859, dez. 2020

HUANG, C. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. **The Lancet**, v. 395, n. 10223, p. 497–506, 24 jan. 2020.

JANSSEN. **Covid-19 Vaccine Page**. 2021. Disponível em: <<https://www.janssen.com/brasil/covid19>>. Acesso em: 14 de março de 2023.

JANTARABENJAKUL, Et al. Short-term immune response after inactivated SARS-CoV-2 (CoronaVac®, Sinovac) and ChAdOx1 nCoV-19 (Vaxzevria®, Oxford-AstraZeneca) vaccinations in health care workers. **Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology**, 2021.

JIN, Y. et al. Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. **Viruses**, v. 12, n. 4, p. 372, 27 mar. 2020.

KNOLL, M. D.; WONODI, C. Oxford–AstraZeneca COVID-19 vaccine efficacy. **The Lancet**, v. 397, n. 10269, 8 dez. 2020.

LAROCCA, L. M.; CARRARO, T. E. O MUNDO DAS VACINAS – CAMINHOS (DES) CONHECIDOS. **Cogitare Enfermagem**, v. 5, n. 2, 2000.

LIMA, E. J. DA F.; ALMEIDA, A. M.; KFOURI, R. DE Á. Vaccines for COVID-19 – state of the art. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, v. 21, n. suppl 1, p. 13–19, fev. 2021.

LIU, Q. et al. Effectiveness and safety of SARS-CoV-2 vaccine in real-world studies: a systematic review and meta-analysis. **Infectious Diseases of Poverty**, v. 10, n. 1, 14 nov. 2021.

LU, R. et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. **The Lancet**, v. 395, n. 10224, jan. 2020.

LURIE, N. et al. Developing Covid-19 Vaccines at Pandemic Speed. **New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 21, 30 mar. 2020.

MANTA, B. Fisiopatología de la enfermedad COVID-19 Pathophysiology of COVID-19 Fisiopatologia da doença COVID-19. **Odontostomatología**, v. 24 no.39. Montevideo, jun. 2022.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Coronavírus Brasil**. Disponível em <<https://covid.saude.gov.br/>>. Acesso em: 21 de janeiro de 2023.

MOORE, B. J. B.; JUNE, C. H. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. **Science**, v. 368, n. 6490, p. eabb8925, 17 abr. 2020.

MOTA, G. A.; BATISTA, L. M.; GONÇALVES, J. C. R. Stages of vaccine development: a narrative review. **Archives of Health**, v. 3, n. 2, p. 341–346, 4 mar. 2022.

MULLIGAN, M. J. et al. Phase 1/2 study of COVID-19 RNA vaccine BNT162b1 in adults. **Nature**, v. 586, p. 1–8, 12 ago. 2020.

NGUYEN, D. C. et al. COVID-19 and plasma cells: is there long-lived protection? **Immunological Reviews**, v. 309, i. 1, special issue: SARS-CoV-2 Immunity, 2022.

OLIVEIRA, B. A. et al. Vetores virais para uso em terapia gênica. **Revista Pan-Amazônica de Saúde**, v. 9, n. 2, set. 2018.

OLIVEIRA, V. C. DE et al. Prática da enfermagem na conservação de vacinas. **Acta Paulista de Enfermagem**, v. 22, n. 6, p. 814–818, dez. 2009.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Relatório do coronavírus 2019**. Disponível em: <<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>>. Acesso em: 19 de janeiro de 2023.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **COVID-19: Dashboard**. Geneva: WHO, 2020. Disponível em: <<https://covid19.who.int>>. Acesso em: 20 de fevereiro de 2023.

PAINEL CONASS. **Situação atual da COVID-19**. Disponível em: <<https://www.conass.org.br/painelconasscovid19/>>. Acesso em: 15 de janeiro de 2023.

PFIZER. COMIRNATY®. **Vacina COVID-19**. Disponível em: <https://www.pfizer.com.br/bulas/comirnaty> Acesso em: 10 de abril de 2023.

PHELAN, A. L.; KATZ, R.; GOSTIN, L. O. The Novel Coronavirus Originating in Wuhan, China. **JAMA**, v. 323, n. 8, 30 jan. 2020.

PLOTKIN, S. History of vaccination. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 111, n. 34, p. 12283–12287, 18 ago. 2014.

POLACK, F. P. et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. **New England Journal of Medicine**, v. 383, n. 27, p. 2603–2615, 10 dez. 2020.

PROMPETCHARA, E.; KETLOY, C.; PALAGA, T. Immune Responses in COVID-19 and Potential Vaccines: Lessons Learned from SARS and MERS Epidemic. **Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology**, 2020, 38, 1.

QUEIROZ T.N.; SILVA, J.G.S. Riscos Decorrentes Da Automedicação Para Tratamento Contra Covid-19. **Brazilian Journal of Development**. 2021.

RAMASAMY, M. N. et al. Safety and immunogenicity of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine administered in a prime-boost regimen in young and old adults (COV002): a single-blind, randomised, controlled, phase 2/3 trial. **The Lancet**, v. 0, n. 0, 18 nov. 2020.

RANZANI, O. T. et al. Effectiveness of the CoronaVac vaccine in older adults during a gamma variant associated epidemic of covid-19 in Brazil: test negative case-control study. **BMJ**, p. n2015, 20 ago. 2021.

RIEDEL S. Edward Jenner and the history of smallpox and vaccination. **Proc (Bayl Univ Med Cent)**. 2005 Jan;18(1):21-5. Doi: 10.1080/08998280.2005.11928028. PMID: 16200144; PMCID: PMC1200696.

SADOFF, J. et al. Interim Results of a Phase 1–2a Trial of Ad26.COV2.S Covid-19 Vaccine. **New England Journal of Medicine**, 13 jan. 2021.

SAGE, Strategic Advisory Group of Experts on Immunization, World Health Organization. Technical note on delayed shipments for the ChAdOx1-S [recombinant] vaccines : what are the implications for the administration of second doses? **Sci Br**. 2021<sup>a</sup>.

SAGE, Strategic Advisory Group of Experts on Immunization, World Health Organization. Interim recommendations for use of the Pfizer – BioNTech COVID-19 vaccine, BNT162b2, under Emergency Use Listing. **Interim Guid**. 2021b.

SAGHAZADEH, A.; REZAEI, N. Immune-epidemiological parameters of the novel coronavirus – a perspective. **Expert Review of Clinical Immunology**, v. 16, n. 5, p. 465–470, 6 abr. 2020.

SAHIN, U. et al. COVID-19 vaccine BNT162b1 elicits human antibody and TH1 T-cell responses. **Nature**, v. 586, 30 set. 2020.

SANTOS, K. M. R. et al. Depressão e ansiedade em profissionais de enfermagem durante a pandemia da COVID-19. **Escola Anna Nery**, v. 25, n. SPE, 2021.

SCHUELER, P. **Vacinas de Vetores Virais**. Disponível em: <<https://www.bio.fiocruz.br/index.php/br/perguntas-frequentes/69-perguntas-frequentes/perguntas-frequentes-vacinas/2824-vacinas-de-vetores-virais-2>>. Acesso em: 25 de abril de 2023.

SHEREEN, M. et al. **COVID-19 Infection: Origin, Transmission, and Characteristics of Human Coronaviruses**. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32257431/>>. Acesso em: 02 de maio de 2023.

STAMATATOS, L. et al. mRNA vaccination boosts cross-variant neutralizing antibodies elicited by SARS-CoV-2 infection. **Science**, 25 mar. 2021.

STANKOV, M. V. et al. Humoral and Cellular Immune Responses Against Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Variants and Human Coronaviruses After Single BNT162b2 Vaccination. **Clinical Infectious Diseases**, v. 73, n. 11, p. 2000–2008, 16 jun. 2021.

STEPHENSON, K. E. et al. Immunogenicity of the Ad26.COV2. S Vaccine for COVID-19. **JAMA**, v. 325, n. 15, p. 1535–1544, 20 abr. 2021.

THOMPSON, M. G. Interim Estimates of Vaccine Effectiveness of BNT162b2 and mRNA-1273 COVID-19 Vaccines in Preventing SARS-CoV-2 Infection Among Health Care Personnel, First Responders, and Other Essential and Frontline Workers — Eight U.S. Locations, December 2020–March 2021. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, v. 70, n. 13, 2021.

V'KOVSKI, P. et al. Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. *Nature Reviews Microbiology*, v. 19, n. 3, p. 155-170, 2021.

VOYSEY, M. et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *The Lancet*, v. 397, n. 10269, dez. 2020.

WALSH, E. E. et al. Safety and Immunogenicity of Two RNA-Based Covid-19 Vaccine Candidates. *New England Journal of Medicine*, v. 383, n. 25, 14 out. 2020.

WANG, W.; TANG, J.; WEI, F. Updated understanding of the outbreak of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in Wuhan, China. *Journal of Medical Virology*, v. 92, n. 4, 29 jan. 2020. WOROBEY, MICHAEL. Dissecting the early COVID-19 cases in Wuhan. *Science*, [S.L.], v. 374, n. 6572, p. 1202-1204, 3 dez. 2021.

XIA, S. et al. The role of furin cleavage site in SARS-CoV-2 spike protein-mediated membrane fusion in the presence or absence of trypsin. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, v. 5, n. 1, 12 jun. 2020.

YAVUZ, E. et al. Side Effects Related to BNT162b2 and CoronaVac Vaccine Requiring Emergency Department Visit. *Avicenna Journal of Medicine*, v. 12, n. 2, p. 81–86, 1 abr. 2022.

ZHANG, H. et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Medicine*, v. 46, n. 4, p. 586–590, 3 mar. 2020.

ZHANG, Y. et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in healthy adults aged 18–59 years: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial. *The Lancet Infectious Diseases*, v. 0, n. 0, 17 nov. 2020b.

ZHOU, S. et al. CT Features of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pneumonia in 62 Patients in Wuhan, China. *American Journal of Roentgenology*, p. 1–8, 5 mar. 2020.