

COVID-19: UM PANORAMA SOBRE AS VACINAS CONTRA O SARS-COV-2

*COSTA, Letícia Marques da*¹

*BARBOSA, Rafaela Santos*¹

*SILVA, Naína Monsores Félix da*²

*FERREIRA, Roberto Rodrigues*³

*OLIVEIRA, Suellen de*⁴

72

RESUMO

No final do ano de 2019, foi descoberto em Wuhan, sétima maior cidade da China, um novo tipo de coronavírus, chamado de SARS-CoV-2, agente etiológico da doença COVID-19. Devido à sua alta transmissibilidade, o vírus se dispersou para todos os continentes do mundo, fazendo com que em março de 2020 a Organização Mundial da Saúde declarasse a pandemia de COVID-19. Concomitantemente, propostas de vacinas foram desenvolvidas e, atualmente, algumas já estão aprovadas. Este trabalho teve como objetivo identificar as vacinas aprovadas contra o SARS-CoV-2 e descrever o mecanismo de ação de cada uma delas. Para isso foi realizado uma revisão integrativa, consultando os documentos oficiais e artigos científicos disponibilizados em plataformas digitais como Periódicos Capes e Google Acadêmico, no período de janeiro de 2020 a abril de 2021. Até esse período, havia 9 vacinas disponíveis no mundo, sendo quatro delas utilizadas no Brasil: a vacina das fabricantes Pfizer (Cominarty), Johnson & Johnson (Ad26.CoVS2.S) e as em parceria com institutos brasileiros, como as da AstraZeneca/Fiocruz (Covishield) e Sinovac/Butantan (CoronaVac). Até junho de 2021, o Brasil imunizou 12,1% de sua população, enquanto Israel alcançava 59,6%. O aumento da população vacinada reduz a circulação do vírus, o que influencia na mudança do cenário pandêmico. Para o controle da transmissão do vírus SARS-CoV-2 e redução das chances de surgimento de novas variantes é necessário associar a vacinação com as medidas de restrições.

Palavras-chave: COVID-19. Sars-Cov-2. Coronavírus. Vacina. Pandemia.

¹ Graduada em Biomedicina pelo Centro Universitário Celso Lisboa

² Graduada em Biologia pelo Centro Universitário Celso Lisboa e Residente em tecnologias aplicadas à indústria farmacêutica no Instituto de Tecnologia em Fármacos Farmanguinhos (Fiocruz)

³ Atuante como Pós-doutorado Júnior no Laboratório de Inovações em Terapias, Ensino e Bioprodutos e no Laboratório de Genômica Funcional e Bioinformática da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz)

⁴ Docente do Curso de Biomedicina do Centro Universitário Celso Lisboa e Doutoranda do Programa de Pós-graduação em Biociências e Saúde da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz)

ABSTRACT

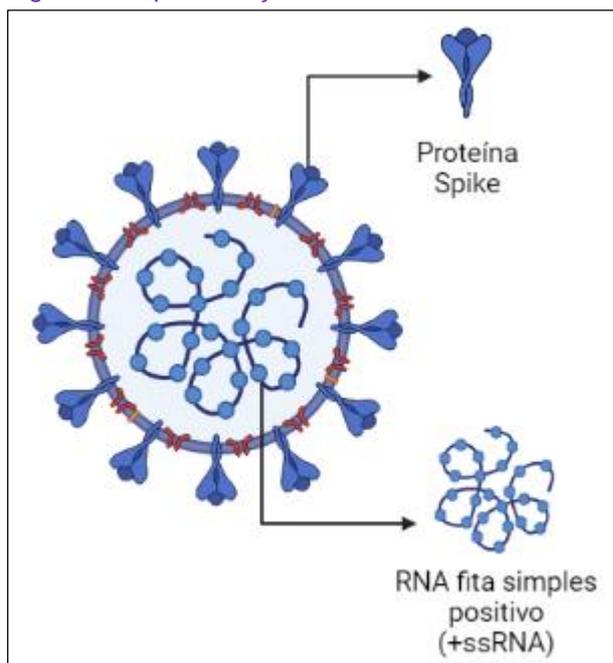
At the end of 2019, a new type of coronavirus, called SARS-CoV-2, the etiologic agent of COVID-19 disease, was discovered in Wuhan, the seventh largest city in China. Due to its high transmissibility, the virus has spread to all continents of the world, which made the World Health Organization declare the COVID-19 pandemic in March 2020. Concomitantly, proposals for vaccines were developed, and some of them have already been approved. This study aimed to identify the approved vaccines against SARS-CoV-2 and describe the mechanism of action of each one. To this end, official documents and scientific articles made available on digital platforms such as Capes Periodicals and Google Academic were consulted, from January 2020 to April 2021. Until this period, there were 9 vaccines available in the world, four of which had been used in Brazil: the vaccine from manufacturers Pfizer (Cominarty), Johnson & Johnson (Ad26.CoVS2.S) and those in partnership with Brazilian institutes, such as AstraZeneca/Fiocruz (Covishield) and Sinovac/Butantan (CoronaVac). By June 2021, Brazil had immunized 12.1% of its population, while Israel had reached 59.6%. The increase in the vaccinated population reduces the circulation of the virus, which influences the change in the pandemic scenario. To control the transmission of the SARS-CoV-2 virus and reduce the chances of new variants appearing, it is necessary to associate vaccination with restriction measures.

Keywords: COVID-19. Sars-Cov-2. Coronavirus. Vaccine. Pandemic.

INTRODUÇÃO

Coronavírus são vírus envelopados, zoonóticos da família *Coronaviridae*, que possuem formato similar ao de uma coroa, quando observados com auxílio de um microscópio eletrônico (PALMA, 2021). Os vírus dessa família possuem um genoma de RNA de fita simples de sentido positivo (+ssRNA), que atua como RNAm, podendo ser traduzido imediatamente a partir da infecção da célula hospedeira (Figura 1). Além disso, assim como outros vírus de RNA, os vírus dessa família são caracterizados por significativa variabilidade e plasticidade genética, resultando em uma alta frequência de recombinação, devido à uma reminiscência do rearranjo de genomas de RNA segmentado em vírus (LAI e CAVANAGH,1997), permitindo que sejam facilmente distribuídos entre humanos e animais em todo o mundo. No entanto, ocasionalmente, a recombinação genética de um vírus em hospedeiros intermediários pode resultar na produção de cepas patogênicas para humanos (CUI, LI e SHI, 2019; TU et al., 2020).

Figura 1: Representação do vírus SARS-CoV-2



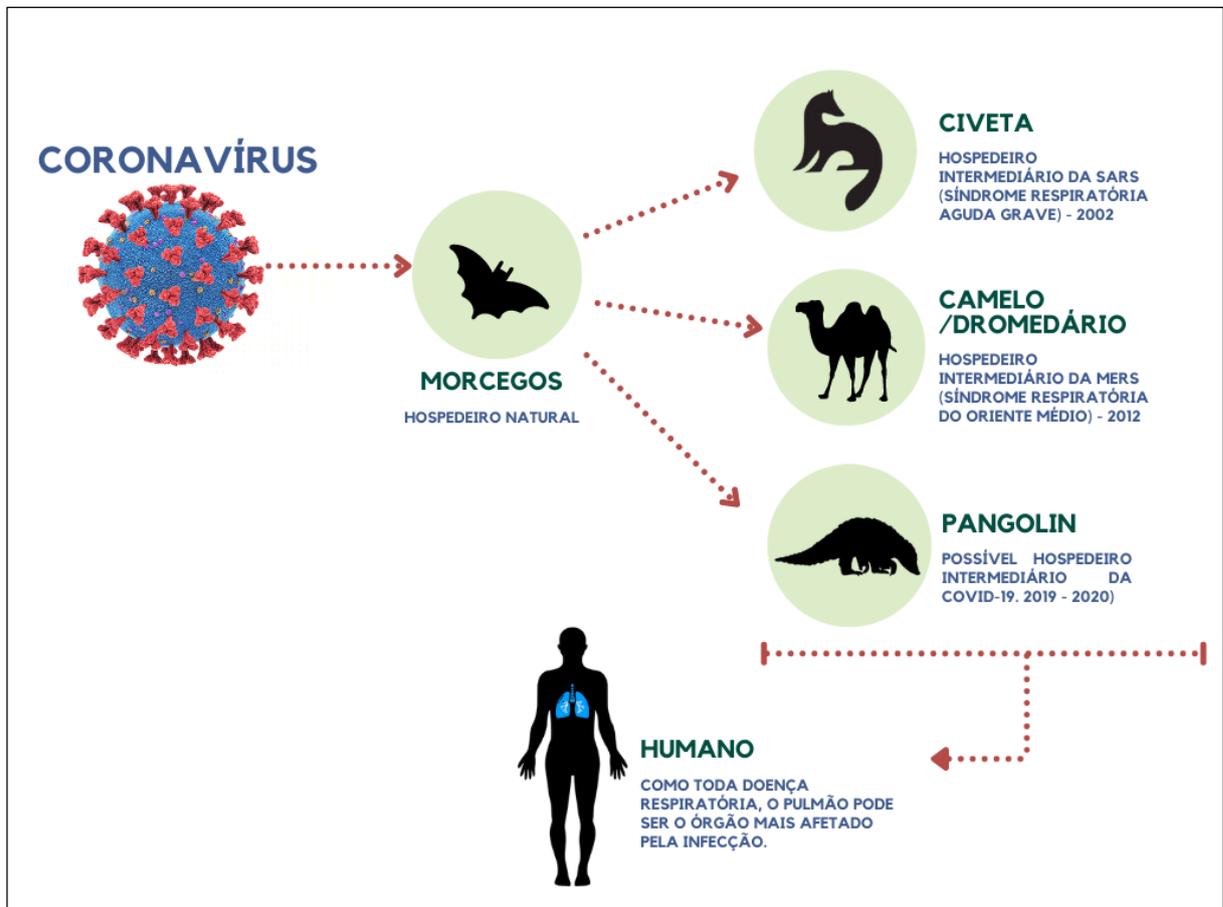
Fonte: Elaborado pelos autores

Há quatro gêneros de coronavírus descritos na família *Coronaviridae*: *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gammacoronavirus* e *Deltacoronavirus*. No gênero *Betacoronavirus* estão inseridos os dois agentes causadores de infecções no trato respiratório em humanos: SARS-CoV e MERS-CoV, causadores das doenças Sars e Mers, respectivamente (CUI, LI e SHI, 2019; TU *et al.*, 2020). O vírus SARS-CoV foi detectado inicialmente na China, em novembro de 2002, e se disseminou por 26 países, infectando mais de 8 mil pessoas, com 774 vítimas fatais (VARELLA, 2020; WALLACE, 2020). Após dez anos, na Arábia Saudita, foi identificado um surto de Mers. Atualmente, o número estimado de indivíduos infectados pelo vírus MERS-CoV é de 2,5 mil, estando presente em 27 países (VARELLA, 2020; WALLACE, 2020). No final do ano de 2019, foi descoberto em Wuhan, sétima maior cidade da China, um novo tipo de SARS-CoV, chamado de SARS-CoV-2, causador da Síndrome Respiratória Aguda Grave (MELENOTTE *et al.*, 2020).

Os coronavírus frequentemente infectam morcegos, que atuam como reservatórios, além de possuir hospedeiros intermediários (WALLS *et al.*, 2020) (Figura 2). Para os vírus da espécie SARS-CoV, os hospedeiros intermediários são as civetas (*Paguma larvata*), para os vírus da espécie MERS-CoV são os camelos e dromedários, porém ainda não se definiu um hospedeiro intermediário que possa ter facilitado a transmissão do SARS-CoV-2 para os humanos. Apesar disso, em um

estudo metagenômico foram encontrados coronavírus semelhantes ao SARS-CoV-2 em pangolins malaios (*Manis javanica*), uma das espécies supostamente contrabandeadas para o mercado de frutos do mar em Huanan, em Wuhan (LAM *et al.*, 2020; TU *et al.*, 2020). Mesmo com essas evidências científicas que sugerem que o SARS-CoV-2 se origina a partir de uma troca de hospedeiro natural entre animais, surgiram uma série de “teorias de conspiração” ao longo da pandemia sobre a origem do vírus (BURKI, 2020). Uma delas sugeria que o SARS-CoV-2 havia sido criado em laboratório e que poderia ser utilizado como uma arma biológica (BROUILLETTE *et al.*, 2020).

Figura 2: Esquema representativo dos registros de transmissões do SARS-CoV de animais para humanos do coronavírus



Fonte: Adaptado de RABI *et al.*, 2020

A transmissão do SARS-CoV-2 ocorre principalmente por meio de aerossóis, mas também pode ocorrer por contato direto (gotículas respiratórias) ou indireto (por meio de um objeto ou superfície contaminada) com pessoas infectadas (OMS, 2020b). No entanto, outras formas de transmissão vêm sendo estudadas, como amostras

biológicas de urina, fezes, sangue, leite materno e sêmen, as quais possuem potencial de transmissão (KWON, GAUDREAU e RICHT, 2021). Devido à sua alta transmissibilidade, o vírus se dispersou para todos os continentes do mundo, fazendo com que em março de 2020 a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarasse a pandemia da COVID-19 (MELO e ARAÚJO, 2020). Na ocasião, mais de 118 mil casos de COVID-19 ao redor do mundo, com 4.291 mortes já haviam sido notificadas (MOREIRA e PINHEIRO, 2020). O primeiro caso no Brasil foi identificado em São Paulo, no final de fevereiro de 2020, envolvendo um homem com 61 anos, com histórico de viagem para a Itália (AGÊNCIA BRASIL, 2021).

Devido à pandemia, medidas restritivas foram adotadas por diversos países, com o intuito de diminuir a transmissão. Mesmo com essas intervenções, o cenário nos últimos meses de 2020 era bastante preocupante, com mais de 50.000.000 de pessoas infectadas em todo o mundo e cerca de 1.263.089 mortes por complicações da COVID-19, de acordo com o painel de rastreamento dos casos de COVID-19 do Centro de Ciência e Engenharia de Sistemas da Universidade Johns Hopkins. Até o início de julho de 2021, o número de pessoas infectadas pelo vírus SARS-CoV-2 chegava a mais de 180 milhões e o número de óbitos ultrapassa 4 milhões (JHU, 2021).

O período de incubação da doença varia de 0 a 14 dias e os indivíduos infectados podem ser assintomáticos ou sintomáticos, apresentando uma variação de sinais e sintomas, de leves a críticos, como por exemplo: fadiga, tosse seca, expectoração, febre, dor de cabeça e perda de olfato e paladar (MELENOTTE *et al.*, 2020; OLIVEIRA *et al.*, 2020). Esses sinais e sintomas levam, em média, cerca de 6 dias para aparecerem. A incidência e gravidade da doença, em sua maioria, está correlacionada com alguns fatores de risco e comorbidades, ligados à imunossenescência, imunossupressão ou imunopatologias (MELENOTTE *et al.*, 2020).

Devido ao crescimento exponencial de casos, a inespecificidade dos sintomas e manifestação da doença, tornaram-se necessários métodos de diagnóstico para o SARS-CoV-2 (HOSSAIN *et al.*, 2020; UDUGAMA *et al.*, 2020). O diagnóstico da doença pode ser feito a partir da avaliação do estado clínico do paciente e de exames complementares (BRASIL, 2020; SUHANDYNATA *et al.*, 2020).

Até o momento há dois tipos de testes utilizados para diagnósticos comprobatórios da infecção por SARS-CoV-2: os moleculares e os imunológicos/sorológicos. O teste padrão-ouro utilizado para o diagnóstico da

presença do vírus é o teste molecular Reação em Cadeia de Polimerase de Transcrição Reversa (RT-PCR) que verifica a presença e a quantidade do material genético (RNA) do vírus na amostra, podendo ser coletada por *swab* nasofaríngeo, salivar ou retal (CORMAN *et al.*, 2020). Essa técnica converte o RNA do vírus em DNA, que subseqüentemente é amplificado. Havendo o material genético do SARS-CoV-2 na amostra, sondas específicas detectam sua presença e emitem um sinal, que é captado pelo equipamento e traduzido em resultado positivo, sendo capaz de indicar a presença do vírus, mesmo no começo da infecção (CORMAN *et al.*, 2020; XU *et al.*, 2020).

Os testes possuem características específicas e indicações diferenciadas que dependem do tempo que o paciente se encontra infectado ou esteve em contato com alguém infectado. O tempo entre a infecção do vírus e a detecção do mesmo em testes moleculares e sorológicos é a chamada janela imunológica. Nesse contexto, os testes moleculares podem ser realizados entre o 3º e o 7º dia após o suposto contato com alguém infectado ou aparecimento dos sintomas; e os testes sorológicos entre o 10º e o 15º dia (BRASIL, 2020; DIAS *et al.*, 2020).

Em relação aos estudos sobre tratamentos, prevalecem aqueles relacionados às estratégias farmacológicas que buscam avaliar os efeitos individuais dos medicamentos já existentes que são utilizados para outras doenças, como antivirais e imunomoduladores, ou a combinação desses medicamentos em pacientes acometidos pela doença COVID-19 (GORDON *et al.*, 2020; HOSSAIN *et al.*, 2020).

Ao longo da pandemia, diversas vacinas foram desenvolvidas, algumas já aprovadas, como a das empresas Pfizer/BioNTech, que foi a primeira a ser utilizada em larga escala na Inglaterra, em dezembro de 2020 (OMS, 2020b). O princípio de uma vacina consiste na simulação de uma infecção, por meio do contato com um antígeno, estimulando a resposta imunológica (JHU, 2021). O processo de desenvolvimento da vacina tradicional é demorado e é comum levar vários anos, mas diante da pandemia gerada pela COVID-19, os processos tradicionais tiveram seu tempo consideravelmente alterado. Isso se deve, em parte, ao conhecimento científico acumulado até o momento e ao fato de essa doença afetar as pessoas sem distinção de etnia ou poder aquisitivo, constituindo uma crise global. A vacinação consiste no método mais eficaz de enfrentamento à pandemia de COVID-19. Sendo assim, este trabalho teve como objetivo identificar as vacinas mais utilizadas contra o vírus SARS-CoV-2 e descrever os seus mecanismos de ação.

METODOLOGIA

O presente estudo consiste em uma revisão integrativa (SOUZA, SILVA e CARVALHO, 2010) para identificar as vacinas aprovadas contra o SARS-CoV-2 e o mecanismo de ação de cada uma delas. Para isso, foram consultadas as bases de dados dos Periódicos Capes e Google Acadêmico, utilizando as palavras-chaves “COVID-19”, “SARS-Cov-2” e “COVID-19 + vacina”. As publicações disponibilizadas nessas plataformas, entre janeiro de 2020 a abril de 2021, foram inicialmente consideradas.

O método de tratamento de dados se dividiu em 3 etapas: 1) Leitura dos títulos e seleção de trabalhos relacionados ao tema de interesse; 2) Leitura dos resumos dos trabalhos previamente selecionados para confirmar a manutenção do artigo no *corpus* de análise; 3) Análise dos artigos selecionados para o desenvolvimento deste trabalho.

A partir do uso das palavras-chaves supracitadas foram obtidos 144 artigos, mas apenas 86 apresentavam os títulos relacionados com o tema proposto do presente estudo. Com a leitura dos resumos, apenas 52 trabalhos foram mantidos.

ANÁLISE E DISCUSSÃO DE RESULTADOS

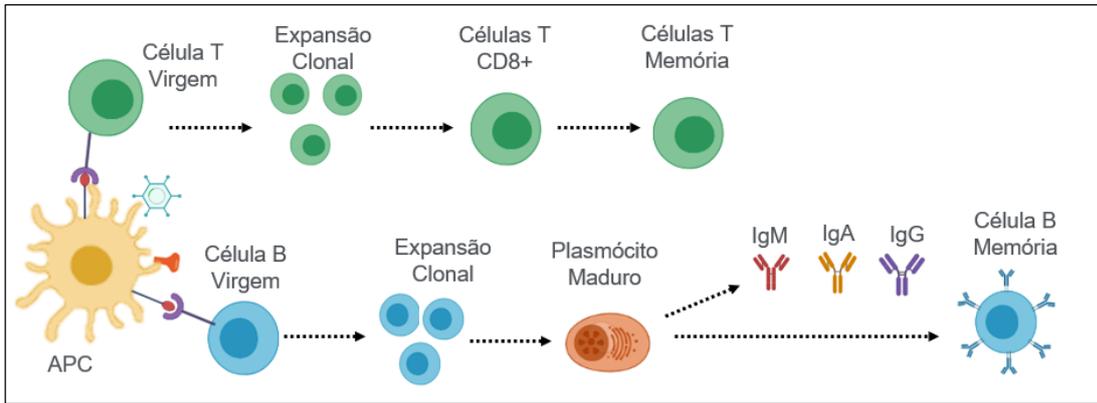
Em dezembro de 2019, as autoridades chinesas relataram casos de pneumonia de etiologia desconhecida ao escritório da OMS. Tempo depois, o Centro Chinês para Controle e Prevenção de Doenças isolou o vírus, posteriormente denominado SARS-CoV-2, a partir da amostra de esfregaço da garganta de um paciente infectado em janeiro de 2020, pois ele apresenta aproximadamente 78% de identidade de sequência ao SARS-CoV (HOSSAIN *et al.*, 2020). Após a identificação e sequenciamento genético do vírus feito pelos pesquisadores chineses envolvidos na investigação, a comunidade científica internacional pôde ter acesso à sequência genética do SARS-CoV-2, o que foi fundamental para contribuir na produção de testes diagnósticos de biologia molecular para detecção do novo coronavírus em diferentes países, assim como para a produção de vacinas (CALLAWAY, LEDFORD e MALLAPATY, 2020b).

Hoje já se tem conhecimento de que a proteína estrutural *Spike* (S) do SARS-CoV-2 se liga ao receptor de entrada enzima conversora de angiotensina 2 humana (ACE2), causando alterações nas conformações do vírus, permitindo a sua fusão na

membrana da célula hospedeira, principalmente das células epiteliais brônquicas ciliadas e pneumócitos tipo II (LAM *et al.*, 2020; WALLS *et al.*, 2020). A subunidade N-terminal (S1) e a C-terminal(S2) fazem a mediação da ligação do vírus ao receptor e do processo de fusão com a membrana da célula alvo, respectivamente. Devido à semelhança genética entre SARS-CoV-2 e SARS-CoV, ambos utilizam da ACE2 humana como um receptor de entrada (WALLS *et al.*, 2020). Esse processo é complexo, pois exige uma ação combinada da ligação ao receptor e processamento proteolítico da proteína S para proporcionar a fusão entre vírus-célula (ZHOU *et al.*, 2020).

Os antígenos virais presentes nas vacinas estimulam a resposta imune adaptativa humoral (derivada da resposta dos linfócitos B) e celular (derivada da resposta dos linfócitos T). Embora alguns organismos intracelulares, como os vírus, sejam capazes de estimular diretamente a resposta imunitária, de modo geral é necessário que haja a apresentação de antígenos às células linfocitárias (Figura 3). Os linfócitos B, após serem ativados, se diferenciam em plasmócitos (células secretoras de anticorpos) e células de memória. Esse processo de ativação da resposta imune humoral leva em torno de sete dias, tendo uma resposta mais lenta e uma proteção mais limitada na primeira exposição, quando comparado à segunda. Na segunda exposição aos antígenos, as células de memória se multiplicam rapidamente e se diferenciam em plasmócitos, produzindo e secretando uma grande quantidade de anticorpos específicos contra os antígenos previamente identificados, neutralizando sua ação e direcionando para posterior eliminação. Pelo fato de a proteína S do coronavírus ser exposta à superfície e se ligar nas células hospedeiras, ela se torna o principal alvo dos anticorpos neutralizantes após a infecção e foco dos projetos de produção de vacinas (ZHOU *et al.*, 2020). Todo esse processo é mediado por células T CD4+ que são estimuladas e diferenciadas de acordo com a necessidade de resposta do sistema imunológico, auxiliando com a ativação dos linfócitos B e TCD8+, que fazem o reconhecimento e a eliminação das células infectadas, se tornando posteriormente células T de memória (MELENOTTE *et al.*, 2020).

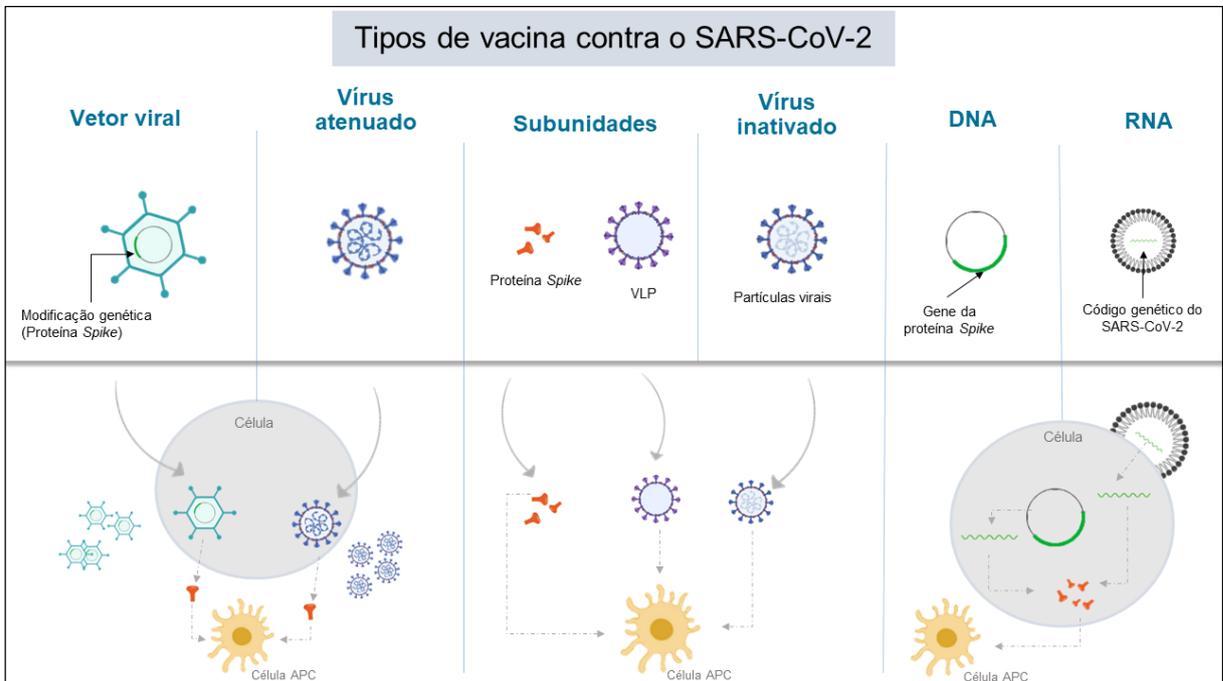
Figura 3: Representação da resposta imunitária adaptativa



Fonte: Os autores

As vacinas desenvolvidas contra o SARS-CoV-2 utilizam-se das estratégias apresentadas abaixo (Figura 4): vetor viral replicante ou não replicante; vírus atenuado ou enfraquecido; proteínas virais; vírus inativado e ácido nucleico viral. O objetivo é estimular o sistema imunológico a combater o patógeno e produzir células de memória que garantem a proteção contra ele por mais tempo.

Figura 4: Tipos de vacinas desenvolvidas contra o SARS-CoV-2.



Fonte: Os autores.

As vacinas de vírus inativados (BBIBP-CoV; CoronaVac; Covaxin) possuem partículas virais do SARS-CoV-2 “mortas” /inoperantes por ação química. Sendo assim, esses vírus não são capazes de se replicar no organismo, o que exige o uso

de adjuvantes e de mais de uma dose para amplificar a estimulação da resposta imunitária. As vacinas atenuadas contêm vírus enfraquecidos, com capacidade de se replicar, mas de forma lenta. Essa exposição prolongada induz a resposta imune, levando à produção de células de memória contra o vírus (Figura 4) (OMS, 2020a; KRAMMER, 2020).

As vacinas que utilizam vetores virais (Ad26.CoVS2.8; Convidecia; Covishield; Sputnik V) baseiam-se principalmente na modificação do DNA de cepas vacinais de outros patógenos humanos (Adenovírus humano ou Adenovírus de chimpanzé) para induzir a expressão de antígenos de SARS-CoV-2. Nesse contexto, os genes da proteína *Spike*, de suas variações ou seus fragmentos, têm sido os genes mais utilizados. Essas vacinas são capazes de induzirem resposta imune celular (Figura 4) sem a necessidade de incorporação de adjuvantes (KRAMMER, 2020; FORNI e MANTOVANI, 2021; JEYANATHAN *et al.*, 2020).

Nas vacinas de DNA, o material genético entra nas células humanas através da eletroporação, que aumenta a permeabilidade da membrana celular devido à aplicação de um campo elétrico. Uma vez inserido na célula, induz a produção da proteína-alvo, que no caso do SARS-CoV-2 é a proteína *Spike*, que estimula a produção de anticorpos e a ativação de células T citotóxicas (Figura 4) (FORNI e MANTOVANI, 2021; JEYANATHAN *et al.*, 2020).

As vacinas de RNAm (Cominarty; mRNA-1273) carregam o código genético do vírus, que contém as instruções para que as células do corpo produzam determinadas proteínas (Figura 4). No caso de vacinas de RNAm anti-SARS-CoV-2, o antígeno codificado é a proteína *Spike*, suas variantes ou seus fragmentos (FORNI *et al.*, 2021; JEYANATHAN *et al.*, 2020).

As vacinas de subunidade, em sua maioria, contêm a proteína *Spike* do SARS-CoV-2 S completa ou porções dela com o objetivo de induzir a ativação da resposta imune. Partículas semelhantes a vírus (VLPs), compostas por várias proteínas virais estruturais, também têm sido utilizadas. A presença da proteína S do SARS-CoV, por exemplo, na superfície das VLPs permite que elas se liguem e entrem nas células ACE2 + da mesma maneira que o vírus. Ao contrário das vacinas de subunidade, a matriz de proteína S na superfície de VLP ativa diretamente os linfócitos B (Figura 4). Porém, também requerem o uso de adjuvantes e administração repetida (FORNI *et al.*, 2021; JEYANATHAN *et al.*, 2020).

O quadro abaixo apresenta as vacinas aprovadas para utilização em diversos países do mundo, o Insumo Farmacêutico Ativo (IFA), a quantidade de doses, o intervalo recomendado entre as doses e a quantidade de países que a utilizam.

Quadro 1: Vacinas aprovadas para utilização global: especificações e alcance de distribuição

VACINA	INSUMO FARMACÊUTICO ATIVO	DOSES	PAÍSES QUE USAM
Ad26.CoVS2.S	Vetor Viral não-replicante (Adenovírus humano)	1	16
Convidecia (Ad5-nCoV)	Vetor Viral não-replicante (Adenovírus Humano)	1	5
BBIBP-CorV	Vírus inativado	2 (21 dias)	23
Comirnaty/Tozinameran	ModRNA (mRNA nucleotídeo modificado)	2 (21 dias)	52
CoronaVac	Vírus inativado	2 (14 dias)	22
Covaxin	Vírus inativado	2 (28 dias)	12
Covishield/Vaxzevria	Vetor Viral não-replicante (Adenovírus de chimpanzé modificado)	2 (28 dias)	62
mRNA-1273	ModRNA (mRNA nucleotídeo modificado)	2 (28 dias)	17
Sputnik V	Vetor Viral não-replicante (Adenovírus humano)	2 (21 dias)	63

Fonte: Coronavirus Vaccine Tracker - The New York Times, Zimmer, 2021

A pandemia de COVID-19 fez com que todas as nações se dedicassem e trabalhassem em conjunto e contra o tempo para enfrentá-la, desenvolvendo diversas vacinas contra o SARS-CoV-2 (CALLAWAY, 2020a). Isso só foi possível devido ao conhecimento científico produzido nas últimas décadas e ao interesse em comum despertado pelo impacto econômico e social causado pelo vírus. Até o surgimento da pandemia de COVID-19, a vacina que tinha sido desenvolvida mais rapidamente foi para enfrentar a epidemia de Ebola e levou cinco anos para ser desenvolvida (MENDONÇA *et al.*, 2020; SEMPOWSKI *et al.*, 2020).

Na busca acelerada para encontrar uma vacina eficaz, várias agências reguladoras responsáveis pela aprovação dos testes clínicos adotaram medidas para acelerar os processos de análise e aprovação (HOSSAIN *et al.*, 2020). Hoje, temos vacinas em diferentes fases clínicas. A empresa americana Moderna, por exemplo, começou os testes clínicos de sua vacina baseada em RNAm (mRNA-1273) apenas 2 meses após a identificação da sequência (MENDONÇA *et al.*, 2020).

No Brasil, existem 18 projetos distintos para o desenvolvimento de imunizantes contra o SARS-CoV-2. Recentemente, os responsáveis pelo desenvolvimento de dois

imunizantes solicitaram a liberação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) para começarem estudos de fases clínicas da Butanvac, imunizante desenvolvido pelo Instituto Butantan, e da Versamune, da Universidade de São Paulo com a farmacêutica brasileira Farmacore e a norte-americana PDS Biotechnology (SATIE, 2021).

O desenvolvimento de uma vacina conta com alguns estágios imprescindíveis, como a identificação de novas propostas, a análise do agente etiológico responsável pela doença e a avaliação de moléculas. Além das etapas que envolvem a realização de testes *in vitro*, em animais e estudos clínicos em humanos (STEVANIN, 2020). A primeira etapa começa em laboratório, com pesquisas exploratórias para encontrar candidatas à vacina. Nesse momento, os pesquisadores analisam os princípios antigênicos, ou seja, investem na identificação de substâncias, moléculas ou partes do agente causador da doença que podem ser úteis no desenvolvimento de uma vacina. Depois dessa etapa, inicia-se a fase pré-clínica, na qual o produto com potencial vacinal é testado em modelos celulares e em animais, processos conhecidos como testes *in vitro* e *in vivo*, respectivamente. O objetivo dessa etapa é investigar a capacidade do organismo de gerar uma resposta imunológica nesses testes experimentais e permitir uma análise mais ampla de como o corpo humano reagirá ao ser vacinado. No fim dessa etapa, são gerados dados importantes como a eficácia e segurança e, havendo aprovação, começam os testes em humanos (LIMA, ALMEIDA e KFOURI, 2021; STEVANIN, 2020).

Os testes em humanos, conhecidos como ensaios clínicos, são divididos em três fases. A primeira fase busca testar apenas a segurança do produto, avaliando os níveis de toxicidade e os possíveis efeitos adversos. Essa fase envolve cerca de 20 a 100 pessoas, geralmente adultos saudáveis. Durante a segunda fase é verificada a segurança e a imunogenicidade (capacidade que uma vacina tem de estimular o sistema imunológico a produzir anticorpos). Além disso, são testados esquemas de vacinação, para que seja possível determinar o número doses e intervalo entre elas. Essa fase envolve centenas de participantes. Por fim, na terceira fase, a eficácia da vacina é avaliada, sendo testada em milhares de pessoas. Nessa fase, uma parte dos participantes recebe o novo imunizante e a outra recebe um produto sem eficácia (um placebo) e a avaliação disso permite o conhecimento da eficácia do produto. Ao final, os dados são avaliados (STEVANIN, 2020). Dos principais imunizantes desenvolvidos contra o SARS-CoV-2 que estão em fase clínica, 18 deles utilizam subunidades do

vírus, 16 de vetores virais, 12 de ácido nucléico (sendo 6 por mRNA e 6 de DNA), sete de vírus inativado e três de vírus atenuado (FORNI e MANTOVANI, 2021).

Depois que uma vacina passa pelas três fases do ensaio clínico e é considerada eficaz e segura, ela deve ser submetida à aprovação e registro pelas agências reguladoras nacionais antes de ser disponibilizada para a população. A agência reguladora norte-americana, por exemplo, possui um Comitê Consultivo de Vacinas e Produtos Biológicos Relacionados responsável por avaliar esses resultados. Porém, após a aprovação, a Agência de Administração de Alimentos e Medicamentos (FDA) mantém a supervisão da produção, com intuito de manter a segurança contínua da vacina. Na União Europeia, o processo é semelhante. Ao final dos testes, o desenvolvedor submete o resultado à Agência Europeia de Medicamentos (EMA) com o pedido de autorização de comercialização. Todavia, a aprovação e o licenciamento dependem dos resultados da avaliação científica, que devem mostrar que os benefícios são maiores que os riscos (EUROPA UNION, 2020; LIMA, ALMEIDA e KFOURI, 2021).

Entre esses eventos existem processos de fabricação e controle de qualidade que são demorados, no qual os controles de qualidade representam até 70% da duração total da fabricação. Ambos os processos recebem supervisão regulatória do início ao fim. Eventualmente, as instituições e empresas são auditadas pelas agências nacionais e internacionais, para avaliação dos resultados de produção e se elas se enquadram nas especificações determinadas (ANVISA, 2020; STEVANIN, 2020).

É possível solicitar uma autorização de emergência aos órgãos reguladores nacionais, mas é importante ressaltar que o "uso emergencial" é diferente do "registro sanitário", que é a aprovação completa para uso de um imunizante. Dentre as concessões de autorizações emergenciais adotadas em alguns países, pode-se citar a Grã-Bretanha, que começou a dar autorização de emergência para vacinas para COVID-19, com base em evidências preliminares de que elas são seguras e eficazes. A China e a Rússia, por outro lado, autorizaram vacinas sem esperar pelos resultados dos testes de Fase 3. No Brasil, o pedido de uso emergencial é feito antes do registro final para aplicar a vacina em um grupo específico da população. O pedido precisa ser enviado à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) pela empresa fabricante ou importadora da vacina, que esteja presente no território brasileiro, que pode ser solicitado com a fase três em andamento. Os dados consolidados da primeira e segunda fases de teste em humanos servem como base para a avaliação (LIMA,

ALMEIDA e KFOURI, 2021). Os profissionais especializados da ANVISA revisam os documentos técnicos e regulatórios, verificam os dados de segurança e eficácia e avaliam a qualidade da vacina. Após isso, revisam os resultados completos do ensaio e os planos para a fabricação de uma vacina e decidem se dão a aprovação total (ANVISA, 2020).

Uma vez aprovada pelas agências reguladoras de cada país, deu-se início à vacinação contra o vírus SARS-CoV-2, que foi organizada e executada pelos programas de vacinação correspondentes de cada localidade. A maioria dos países priorizaram os trabalhadores da “linha de frente”, que são profissionais da área da saúde, e idosos, por serem considerados os mais suscetíveis ao agravamento da doença (BRASIL, 2020).

As vacinas já aprovadas para uso da população global e mais utilizadas no aspecto de distribuição entre os países são: Ad26.CoVS2. S; Convidencia/Ad5-nCoV; BBIBOP-CorV; Cormirnaty/Tozinameran; CoronaVac; Covaxin; Covishield/Vaxzevria; mRNA-1273 e Sputnik V (Quadro 1). Suas especificações podem ser verificadas no Quadro 2.

Quadro 2: Vacinas contra o SARS-CoV-2 aprovadas e sendo utilizadas em escala global

VACINA	INDUSTRIA FARMACÉUTICA	ORIGEM	EFICACIA	CONSERVAÇÃO
**Ad26.CoVS2.S	Janssen Cilag/Johnson&Johnson	Bélgica	68%	2°C-8°C
Convidecia (Ad5-nCoV)	Instituto de Biotecnologia de Pequim/CanSino Biologics	China	65%	2°C-8°C
BBIBP-CorV	Sinopharm da China/Inst. de Produtos Biológicos de Beijing/Inst. De Produtos Biológicos de Wuhan	China	79%	25°C
*Comirnaty/Tozinameran	Pfizer/BioNTech/Fosun Pharma	Alemanha	91%	25°C-15°C
**CoronaVac	Sinovac/Butantan	China	51%	2°C-8°C
Covaxin	Bharat Biotech da Índia/ICMR	Índia	78%	2°C-8°C
*Covishield/Vaxzevria	AstraZeneca/Universidade de Oxford/Fiocruz	Reino Unido	76%	2°C-8°C
mRNA-1273	Moderna/NIAID/BARDA	EUA	94%	-20°C
Sputnik V	Inst. De Pesquisa em Epidemiologia e Microbiologia de Gamaleya	Rússia	92%	-20°C

* Vacinas totalmente aprovadas para uso no Brasil. ** Vacinas que estão em uso emergencial
Fonte: Coronavírus Vaccine Tracker – The New York Times, 2021

As vacinas contra o vírus SARS-CoV-2 podem causar efeitos adversos leves, incluindo dor, vermelhidão ou inchaço no local da aplicação da vacina, febre, fadiga, dor de cabeça, dor muscular, náusea, vômito, coceira, calafrios e dor nas articulações

e, raramente, pode causar choque anafilático (CASTELLS e PHILLIPS, 2021). No caso das vacinas de RNAm, a ocorrência de efeitos adversos é menos frequente com o uso da vacina Pfizer/BioNTech em comparação com a vacina Moderna (CASTELLS e PHILLIPS, 2021).

A Agência Europeia de Medicamentos (EMA) e a Autoridade de Saúde Dinamarquesa observaram que pessoas vacinadas com Vaxzevria, da Oxford/AstraZeneca apresentaram trombose (EMA, 2021a). Recentemente, a vacina da Johnson & Johnson (Ad26.COV2. S) também provocou esse efeito adverso (EMA, 2021d). Para a EMA, existe uma certa ligação entre esses casos de trombose e o uso da tecnologia de vetor viral não replicante, usada por ambas as vacinas. As duas utilizam um Adenovírus, que é um tipo de vírus muito comum, sendo o da AstraZeneca um Adenovírus de chimpanzé e da Johnson & Johnson um Adenovírus humano, como pode ser observado no Quadro 2 (EMA, 2021b)

Até a data de 10 de março de 2021, 30 casos de eventos tromboembólicos foram relatados entre cerca de cinco milhões de pessoas vacinadas com a vacina AstraZeneca COVID-19 na Europa, dentre os quais um evoluiu para óbito (EMA, 2021a). Depois de oito dias, a EMA concluiu que a vacina Oxford-AstraZeneca era segura e que a taxa de incidência de coágulos sanguíneos em pessoas que receberam a vacina era menor do que na população em geral, logo os benefícios da vacinação se sobressaíam aos riscos (EMA, 2021c).

O *Food and Drug Administration* (FDA) e o *Center for Disease Control and Prevention* (CDC) dos EUA recomendaram no dia 13 de abril de 2021 que o uso da vacina Janssen deveria ser interrompido devido ao relato de seis casos de trombose após o uso da mesma, entre os mais de 6,8 milhões de doses administradas (MARKS, 2021). Esses casos estavam relacionados à trombose do seio venoso cerebral (CVST), em combinação com níveis baixos de plaquetas sanguíneas (trombocitopenia).

Como todos os vírus, o SARS-CoV-2 é propenso às mutações, devido à ausência de mecanismos de reparo para os erros que surgem durante o processo de replicação. O grande número de replicações aumenta a probabilidade de surgimento de mutações. Tudo isso contribui para o surgimento de variantes⁵, cuja maioria é considerada, inicialmente, com pouco ou nenhum potencial. No entanto, um pequeno

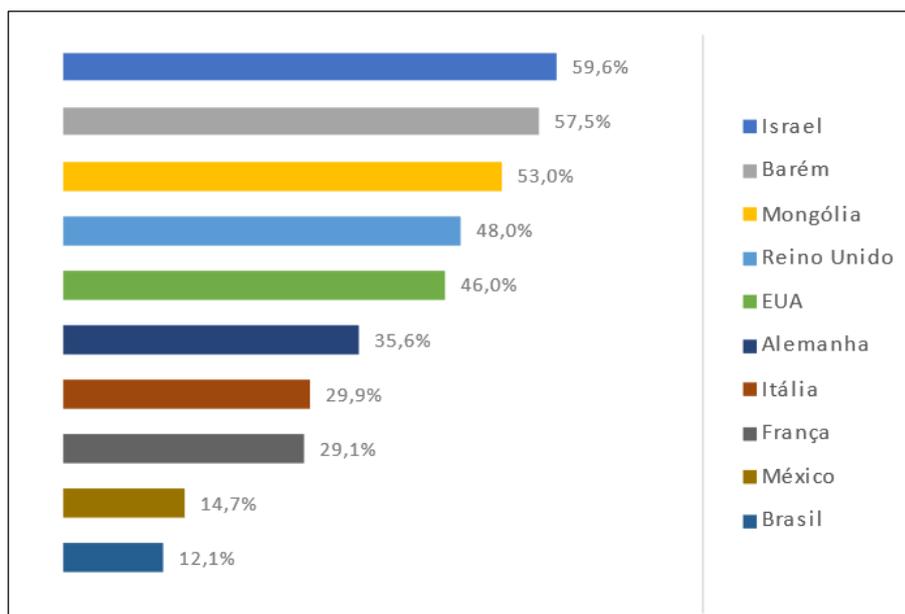
⁵ Subtipo de um microrganismo geneticamente distinto de uma cepa principal (FONTANET *et al.*, 2021).

número de variantes, classificadas pela OMS como “variantes de preocupação”, parecem ter maior transmissibilidade e influência na resposta imunológica do hospedeiro (OMS, 2021a). Em dezembro de 2020, por exemplo, um aumento inesperado nos casos COVID-19 foi relatado e atribuído ao surgimento das novas variantes no Reino Unido (variante Alfa) e na África do Sul (variante Beta). Ambas as variantes tinham uma mutação no domínio de ligação ao receptor da proteína *Spike*. Em janeiro de 2021, outra variante foi identificada em Manaus (variante Gama), no Brasil (FONTANET *et al.*, 2021; OPAS, 2021). Essas mutações podem ser responsáveis pela maior transmissibilidade e maior virulência (LOO *et al.*, 2021).

O aumento da transmissibilidade proporciona mais oportunidades de recombinação e surgimento de novas variantes. Isso é preocupante, pois há chances de surgirem variantes com antígenos distintos daqueles utilizados nas atuais vacinas, ou seja, se isso acontecer, as atuais vacinas podem não ser eficazes contra essas variantes (CALLAWAY, LEDFORD e MALLAPATY, 2020b). Inclusive, foram relatadas diferenças na eficácia da vacina Ad26CoVS2.S, da Janssen, em casos leves, sendo 72% nos EUA e 57% na África do Sul. Mas no caso de doenças graves, a vacina parecia igualmente eficaz, independentemente da cepa viral (FONTANET *et al.*, 2021).

Em dezembro de 2020, o Reino Unido se tornou o primeiro país a iniciar a vacinação contra o novo coronavírus, utilizando o imunizante produzido pela farmacêuticas Pfizer e o laboratório BioNTech. Pouco tempo depois, outros países obtiveram a liberação para uso emergencial deste e de outros imunizantes, iniciando a imunização de suas populações (EUROPA UNION, 2020). Até o fim de junho de 2021, o país que mais havia vacinado a sua população com todas as doses necessárias foi Israel, com mais de 50% de sua população imunizada, enquanto no Brasil apenas 12,1% da população havia sido vacinada (Figura 5) (OUR WORLD IN DATA, 2021; ZIMMER *et al.*, 2021). A porcentagem do Brasil se refere aos mais de 10 milhões de brasileiros que foram vacinados com os imunizantes das farmacêuticas Astrazeneca, Sinovac, Pfizer e Janssen (OUR WORLD IN DATA, 2021).

Figura 5: Percentual da população vacinada contra o SARS-CoV-2



*Esses dados estão disponíveis apenas para países que relatam a repartição das doses administradas pela primeira e segunda doses até junho de 2021. População de cada país citado (dados de 2020): Israel – 8.655.535; Barém – 1.701.575; Mongólia - 3.278.290; Reino Unido – 67.886.011; EUA – 333.002.651; Alemanha – 65.283.942; Itália - 60.461.826; França – 65.273.511; México - 128.932.753; Brasil – 213.559.222. Fonte: Adaptado de Our World In Data, 2021; World O Meter, 2021.

Seguindo as orientações da OMS, vários países também adotaram outros métodos para o controle da transmissão do vírus, como o uso de máscaras, aferição de temperatura, uso de álcool em gel, *lockdown* – uma medida de isolamento que reduz a circulação de pessoas por determinado tempo – e a obrigatoriedade de quarentena para turistas e viajantes (ZIMMER, CORUM e WEE, 2021). Essas medidas foram bem aceitas por diversos países e vêm surtindo o efeito esperado em alguns deles, como na Austrália e China, com a redução do número de casos e de óbitos. Inclusive, esses países já retomaram a sua rotina sem o uso de máscaras e isolamento social (CASTELLS e PHILLIPS, 2021; EMA, 2021a). Por outro lado, em determinados países, não há uma previsão concreta para o retorno à “normalidade” da vida cotidiana.

No caso do Brasil, houve afrouxamento das medidas restritivas e atraso e desorganização no processo de imunização da população. Segundo o Plano Nacional de Imunização, os profissionais de saúde que se encontravam na linha de frente no combate à doença e idosos deveriam compor o grupo prioritário, porém houve divergência para definir quem seriam esses profissionais em muitos municípios

brasileiros, resultando em um calendário de vacinação distinto entre eles. Além disso, a disseminação de informações não comprovadas cientificamente (*fake news*) com relação às vacinas parece ter influenciado a adesão à vacinação. Devido às altas taxas de infecção pelo SARS-CoV-2 e baixo percentual de vacinação, a situação da epidemia no Brasil se tornou uma preocupação mundial, devido ao seu grande potencial de produzir novas variantes. Por isso, proibições quanto à entrada de residentes do Brasil em outros países foram aplicadas para conter a transmissão do vírus.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A busca por uma vacina eficaz contra o COVID-19 movimentou a comunidade científica desde janeiro de 2020. Até abril de 2021, nove vacinas estavam sendo utilizadas no mundo. Essas vacinas foram desenvolvidas com tecnologias diferentes, sendo quatro delas produzidas a partir do uso de vetor viral não replicante, três com vírus inativado e duas com RNAm. Para o controle da transmissão do vírus SARS-CoV-2 é necessário e imprescindível associar a vacinação com as medidas de restrições, para diminuir a transmissão do vírus e consequentemente deter a aparição de novas variantes, reduzindo a incidência de casos e de mortes por COVID-19.

REFERÊNCIAS

AGÊNCIA BRASIL. **Primeiro caso de covid-19 no Brasil completa um ano.** Brasília, DF: EBC, 26 fev. 2021.

Disponível em: <<https://agenciabrasil.ebc.com.br/saude/noticia/2021-02/primeiro-caso-de-covid-19-no-brasil-completa-um-ano>>. Acesso em 15 mai. 2021.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Saiba o que é exigido para a aprovação de vacinas.** 20 ago 2020. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2020/saiba-o-que-e-exigido-para-a-aprovacao-de-vacinas>>. Acesso em: 11 abr 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Acurácia dos testes diagnósticos registrados na ANVISA para a COVID-19.** Brasília – DF. Acesso em 27 out. 2020b.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Plano Nacional de Operacionalização da Vacinação contra Covid-19**. Brasília – DF, v. 11. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus/publicacoes-tecnicas/guias-e-planos/plano-nacional-de-vacinacao-covid-19/view>>. Acesso em 27 abr. 2021A.

BROUILLETTE M.; RENNER R. Por que informações falsas sobre a origem da covid-19 continuam viralizando nas redes sociais. **NATIONAL GEOGRAPHIC**. 30 set. 2020. Disponível em: <<https://www.nationalgeographicbrasil.com/ciencia/2020/09/fake-news-noticias-falsas-origem-da-covid-19-china-coronavirus-redes-sociais>>. Acesso em 14 maio 2021.

BURKI T. A origem do SARS-CoV-2. **The Lancet**, v. 20, n. 9, p.1018-1019, 2020. Infect Disea. Acesso em 28 jun. 2021.

CALLAWAY, E. The race for coronavirus vaccines: a graphical guide. **Nature**, v. 580, n. 7805, p. 576-577, 28 abr. 2020. Acesso em 30 abr. 2020a.

CALLAWAY, E.; LEDFORD, H.; MALLAPATY, S. Six months of coronavirus: the mysteries scientists are still racing to solve. **Nature**, v. 580, n. 7805, p. 178-179, 3 jul. 2020. Acesso em 27 ago 2020b.

CASTELLS, M. C.; PHILLIPS, E. J. Maintaining Safety with SARS-CoV-2 Vaccines. **N Engl J M**, v. 384, p. 643-649, 18 fev. 2021. Acesso em 03 mar. 2021.

CORMAN, V. M. et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. **Eurosurveillance**, v. 25, n. 3, 23 jan. 2020. Acesso em 15 fev 2020.

Countries in the world by population (2020). **WORLD O METER**. 2021. Disponível em: <<https://www.worldometers.info/world-population/population-by-country>>. Acesso em 29 jun. 2021.

CUI, J.; LI, F.; SHI, Z.-L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. **Nature**, v. 17, p. 181 - 192, 10 mar. 2019. Reviews Microbiology. Acesso em 18 fev 2020.

DIAS, V. M. C. H. et al. Testes sorológicos para COVID-19: Interpretação e aplicações práticas. **J. Infect. Control**, v. 9, n. 2, p. 90 - 101, abr/jun 2020. Acesso em 11 ago 2020.

EMA. European Medicines Agency. **COVID-19 Vaccine AstraZeneca: benefits still outweigh the risks despite possible link to rare blood clots with low blood platelets**. 18 mar. 2021. Disponível em: <<https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-vaccine-astrazeneca-benefits-still-outweigh-risks-despite-possible-link-rare-blood-clots>>. Acesso em 21 abr. 2021c.

EMA. European Medicines Agency. **COVID-19 Vaccine AstraZeneca: PRAC investigating cases of thromboembolic events - vaccine's benefits currently still outweigh risks - Update.** 11 mar 2021. News. Disponível em: <<https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-vaccine-astrazeneca-prac-investigating-cases-thromboembolic-events-vaccines-benefits>>. Acesso em 21 abr. 2021a.

EMA. European Medicines Agency. **COVID-19 Vaccine Janssen: EMA finds possible link to very rare cases of unusual blood clots with low blood platelets.** 20 abr. 2021. Disponível em: <<https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-vaccine-janssen-ema-finds-possible-link-very-rare-cases-unusual-blood-clots-low-blood>>. Acesso em 21 abr. 2021b.

EUROPA UNION. Approval of vaccines in the European Union European Vaccination Information Portal. 2020. Vaccine Facts Disponível em: <<https://vaccination-info.eu/en/vaccine-facts/approval-vaccines-european-union>>. Acesso em 27 mar. 2021.

FONTANET, A. et al. SARS-CoV-2 variants and ending the COVID-19 pandemic. **The Lancet**, v. 397, n. 10278, p. 952-954, 13 mar. 2021. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7906631/>>. Acesso em 17 mar. 2021.

FORNI, G.; MANTOVANI, A. COVID-19 vaccines: where we stand and challenges ahead. **Nature**, v. 28, n.2, p. 626 - 639, 21 jan. 2021. Cell Death & Differentiation. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/s41418-020-00720-9#citeas>>. Acesso em 22 fev. 2021.

GORDON, D. E. et al. A SARS-CoV-2 protein interaction map reveals targets for drug repurposing. **Nature**, v. 583, n. 7816, p. 459 - 468, 16 jul. 2020. Acesso em 21 jul. 2021.

HOSSAIN, F. et al. COVID-19 Outbreak: Pathogenesis, Current Therapies, and Potentials for Future Management. **Front. Pharmacol.**, v. 11, 16 out. 2020. Acesso em 21 jul. 2021.

JEYANATHAN, M. et al. Immunological considerations for COVID-19 vaccine strategies. **Nat Rev Immunol**, v. 20, n. 10, p. 615 - 632, 4 out. 2020. Acesso em 18 jan. 2021.

JHU - JOHNS HOPKINS UNIVERSITY. **COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU).** 2021. Disponível em: <<https://coronavirus.jhu.edu/map.html>>. Acesso em 14 abr. 2021.

KRAMMER, F. SARS-CoV-2 vaccines in development. **Nature**, v. 586, n. 7830, p. 516 - 527, 22 out. 2020. Acesso em 15 nov. 2020.

KWON, T.; GAUDREAU, N.; RICHT, J. Seasonal stability of SARS-CoV-2 in biological fluids. **Pathogens**, v. 10, n. 5, p. 540, 30 abr. 2021. Acesso em 15 mai. 2021.

LAI, M. M. C.; CAVANAGH, D. The Molecular Biology of Coronaviruses. **Advances in Virus Research**, v. 48, p. 1 – 100, 1997. Acesso em 05 abr. 2020.

LAM, T. T. Y. et al. Identifying SARS-CoV-2-related coronaviruses in Malayan pangolins. **Nature**, v. 583, n. 7815, p. 282 - 285, 9 jul. 2020. Acesso em 27 ago. 2020.

LIMA, E. J. F.; ALMEIDA, A. M.; KFOURI, R. Á. Vaccines for COVID-19 - state of the art. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, v. 21, n. suppl 1, p. 13 - 19, 24 fev. 2021. SciELO. Acesso em 29 mai. 2021

LOO, K.-Y. et al. COVID-19: Insights into Potential Vaccines. **Microorganisms**, v. 9, n. 3, p. 605, 15 mar. 2021. SARS-CoV-2: Epidemiology and Pathogenesis. Acesso em 30 abr. 2021.

MARKS, P. Joint CDC and FDA Statement on Johnson & Johnson COVID-19 Vaccine. **U.S. Food and Drug Admin.** Infectious Disease – Coronavirus. 13 abr. 2021. Disponível em: <<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/joint-cdc-and-fda-statement-johnson-johnson-covid-19-vaccine>>. Acesso em 21 abr. 2021.

MELENOTTE, C. et al. Immune responses during COVID-19 infection. **Oncolmunology**, v. 9, n. 1, 25 ago. 2020. Acesso em 28 ago. 2021.

MELO, G. C.; ARAÚJO, K. C. G. M. COVID-19 infection in pregnant women, preterm delivery, birth weight, and vertical transmission: a systematic review and meta-analysis. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 36, n. 7, 1 jul. 2020. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/csp/a/xYSV4jLS9QnrCtyqm4BmMK/abstract/?lang=en#>>. Acesso em 8 jul. 2020.

MENDONÇA, S. B. et al. TECNOLOGIAS GLOBAIS NA PRODUÇÃO DE VACINAS CONTRA O COVID-19. **Rev Cient da Facul de Med de Campos**, v. 15, n. 2, 14 out. 2020. Artigos de Revisão. Acesso em 24 out. 2020.

MOREIRA A.; PINHEIRO L. OMS declara pandemia de coronavírus. Portal G1. 11 mar. 2020. Disponível em: <<https://g1.globo.com/bemestar/coronavirus/noticia/2020/03/11/oms-declara-pandemia-de-coronavirus.ghtml>>. Acesso em 17 dez. 2020.

OLIVEIRA, B. A. et al. SARS-CoV-2 and the COVID-19 disease: a mini review on diagnostic methods. **Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo**. v. 62, 2020. Acesso em 19 ago. 2020.

OMS – Organização Mundial da Saúde. **Como funcionam as vacinas**. 8 dez. 2020. Disponível em: <https://www.who.int/pt/news-room/feature-stories/detail/how-do-vaccines-work?adgroupsurvey=%7Badgroupsurvey%7D&gclid=Cj0KCQjwppSEBhCGARIsANIs4p5115yDi6erhEwQGc09wvWVXkmcjj9MJEd6ys8vPJAJM2E-kppdFCcaArmVEALw_wcB>. Acesso em 10 jan. 2021b.

OMS – Organização Mundial da Saúde. **COVID-19 new variants: Knowledge gaps and research WHO reference number**. 12 jan. 2021. Disponível em: <<https://www.who.int/publications/m/item/covid-19-new-variants-knowledge-gaps-and-research>>. Acesso em 21 abr. 2021a.

OPAS – Organização Pan- Americana da Saúde. **OMS anuncia nomenclaturas simples e fáceis de pronunciar para variantes de interesse e de preocupação do SARS-CoV-2**. Disponível em: <<https://www.paho.org/pt/noticias/1-6-2021-oms-anuncia-nomenclaturas-simples-e-faceis-pronunciar-para-variantes-interesse-e>>. Acesso em 12 jul. 2021.

PALMA, A. Coronavírus. **FIOCRUZ**. INVIVO, 2021 Disponível em: <http://www.invivo.fiocruz.br/cgi/cgilua.exe/sys/start.htm?inoid=1438&sid=8>. Acesso em: 4 jun. 2021.

RABI, F. A. et al. SARS-CoV-2 and Coronavirus Disease 2019: What We Know So Far. **Pathogens**, v. 9, n. 3, 20 mar. 2020. Acesso em 25 abr. 2021.

SATIE, A. Anvisa e Butantan se reúnem para discutir próximos passos da Butanvac. **CNN**, São Paulo, 15 mai. 2021. Saúde. Disponível em: <https://www.cnnbrasil.com.br/saude/2021/05/17/anvisa-e-butantan-se-reunem-para-discutir-proximos-passos-da-butanvac>. Acesso em 15 mai. 2021.

SEMPOWSKI, G. D. et al. Pandemic Preparedness: Developing Vaccines and Therapeutic Antibodies For COVID-19. **Cell**, v. 181, n. 7, jun. 2020. Acesso em 05 jul. 2021.

SOUZA, M. T.; SILVA, M. D.; CARVALHO, R. Integrative review: what is it? How to do it? **Einstein** (São Paulo), v. 8, n. 1, mar. 2010. Acesso em 14 jan. 2021.

Statistics and Research Coronavirus (COVID-19) Vaccinations Our Wordl in Data, 2021. **OUR WORDL IN DATA**. Disponível em: <<https://ourworldindata.org/covid-vaccinations>>. Acesso em 29 jun. 2021.

STEVANIN F L. **Como nasce uma vacina**. RADIS Comunicação e Saúde. Disponível em: <<https://radis.ensp.fiocruz.br/index.php/home/reportagem/como-nasce-uma-vacina>>. Acesso em 17 fev. 2021.

SUHANDYNATA, R. T. et al. **Longitudinal Monitoring of SARS-CoV-2 IgM and IgG Seropositivity to Detect COVID-19**. *The Jour of Appl Lab Med*, v. 5, n. 5, 1 set. 2020. Acesso em 3 dez. 2021.

TU, Y.-F. et al. **A Review of SARS-CoV-2 and the Ongoing Clinical Trials**. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 21, n. 7, 10 abr. 2020. Acesso em 22 abr. 2021.

UDUGAMA, B. et al. **Diagnosing COVID-19: The Disease and Tools for Detection**. *ACS Nano*, v. 14, n. 4, p. 3822-3835, 28 abr. 2020. Acesso em 29. abr. 2020.

VARELLA, T. Covid-19, SARS, Mers: as síndromes respiratórias causadas por coronavírus. **Revista Galileu**. 24 abr. 2020. Disponível em: <<https://revistagalileu.globo.com/Ciencia/Saude/noticia/2020/04/covid-19-sars-mers-sindromes-respiratorias-causadas-por-coronavirus.html>>. Acesso em 27 dez. 2020.

WALLACE, A. Coronavírus: como foram controladas as epidemias de SARS e Mers (e no que elas se diferenciam da atual). **BBC**. 30 mai. 2020. Disponível em: <<https://www.bbc.com/portuguese/internacional-52815216>>. Acesso em 27 dez. 2020.

WALLS, A. C. et al. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. **Cell**, v. 181, n. 2, p. 281-292. 9 mar. 2020. Acesso em 19 abr. 2020.

XU, Y. et al. Characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infection and potential evidence for persistent fecal viral shedding. **Nature Medicine**, v. 26, n. 4, p. 502–505, 13 mar. 2020.

ZHOU, P. et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. **Nature**, v. 579, n. 7798, p. 270–273 3 fev. 2020.

ZIMMER, C.; CORUM, J.; WEE, S.-L. Coronavirus Vaccine Tracker. **The New York Times**. Disponível em: <<https://www.nytimes.com/interactive/2020/science/coronavirus-vaccine-tracker.html>>. Acesso em 21 abr. 2021.