

**BOLETIM TÉCNICO  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE LAVRAS  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA VETERINÁRIA**

**COVID-19: AGENTE ETIOLÓGICO,  
IMUNOLOGIA E VACINAS. O QUE  
VOCÊ PRECISA SABER?**

Boletim Técnico - n.º 118 - p. 1-49 - ano 2021  
Lavras/MG

**GOVERNO DO BRASIL**

**MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE LAVRAS**

**MINISTRO:** Milton Ribeiro

**REITOR:** João Chrysostomo de Resende Júnior

**VICE-REITOR:** Valter Carvalho de Andrade Júnior

**UNIDADE RESPONSÁVEL PELA EDIÇÃO DO BOLETIM TÉCNICO**

**Conselho editorial responsável pela aprovação da obra**

Marco Aurélio Carbone Carneiro (Presidente), Nilton Curi (Vice-Presidente),  
Francisval de Melo Carvalho, Alberto Colombo, João Domingos Scalon,  
Wilson Magela Gonçalves

**Referências Bibliográficas:** Késia Portela de Assis

**Revisão de Texto:** Alice de Fátima Vilela

**Impressão:** Gráfica/UFLA

**EXPEDIENTE EDITORA UFLA**

Flávio Monteiro de Oliveira (Diretor)

Patrícia Carvalho de Moraes (Vice-Diretora)

Alice de Fátima Vilela

Damiana Joana Geraldo Souza

Késia Portela de Assis

Marco Aurélio Costa Santiago

Renata de Lima Rezende

Vítor Lúcio da Silva Naves

Walquíria Pinheiro Lima Bello



**ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA:**

Campus Universitário da UFLA

Andar Térreo do Centro de Eventos, Caixa Postal 3037 - CEP 37200-900 - Lavras/MG

Tel: (35) 3829-1532 - Fax: (35) 3829-1551

E-mail: [editora@ufla.br](mailto:editora@ufla.br)

Homepage: [www.editora.ufla.br](http://www.editora.ufla.br)

## SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	4
2 AGENTE ETIOLÓGICO: SARS-COV-2	5
2.1 Coronaviroses	5
2.2 Genoma do SARS-CoV-2	6
2.3 Proteínas estruturais do SARS-CoV-2	7
3 RESPOSTA DO SISTEMA IMUNOLÓGICO DOS SERES HUMANOS FRENTE A UMA INFECÇÃO POR SARS-COV-2	8
3.1 Imunidade inata	8
3.2 Imunidade adaptativa	11
4 VACINAS	14
4.1 Antigenicidade	14
4.2 Imunogenicidade	16
4.3 Segurança na manipulação	17
4.4 Critérios para a seleção de indivíduos em ensaio clínico vacinal	18
4.5 Fases de desenvolvimento da vacina	18
4.6 Produção de vacinas	22
4.7 Tipos de vacinas	24
4.8 Programas de imunização	36
4.9 Efeitos adversos das vacinas	37
4.10 As vacinas e as novas variantes	38
5 CONCLUSÃO	38
6 REFERÊNCIAS	39

# **COVID-19: AGENTE ETIOLÓGICO, IMUNOLOGIA E VACINAS. O QUE VOCÊ PRECISA SABER?**

**Vanessa Mendieta Reis<sup>1</sup>**  
**Hugo Martins Cruz<sup>2</sup>**  
**Ítalo de Oliveira Prata<sup>1</sup>**  
**Ana Flávia Pereira Cruz<sup>1</sup>**  
**Priscila Santos Reis<sup>2</sup>**  
**Gabriel Cunha Tadini Figueiredo<sup>1</sup>**  
**Anna Cecília Trolesi Reis Borges<sup>1</sup>**  
**Marcos Túlio Barcelos Lima<sup>1</sup>**  
**Ana Paula Peconick<sup>1</sup>**  
**Glaucia Frasnelli Mian<sup>1</sup>**

## **1 INTRODUÇÃO**

No final de 2019, um novo coronavírus, denominado SARS-CoV-2, foi apontado como o responsável por causar uma doença respiratória aguda em Wuhan, na China. Em fevereiro de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS), nomeou a doença como COVID-19. Os indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2 podem ser assintomáticos ou podem apresentar sintomas leves, moderados ou graves, como a pneumonia e a falência de órgãos que pode levar à morte (HASÖKSÜZ et al., 2020). Desde então, os pesquisadores têm buscado encontrar uma vacina eficaz contra a doença, que tem causado uma letalidade de 2,16% (Organização Mundial da Saúde - OMS, 2021).

Sabemos que as vacinas possuem grande importância para os seres humanos, pois ao longo da história têm ajudado ao combate de enfermidades e evitado a disseminação de diversas patologias, além de possuírem o melhor custo benefício aos cofres públicos (Fundação Oswaldo Cruz - FIOCRUZ, 2016). Dessa forma, a demanda de urgência para a produção rápida de imunizantes contra o SARS-

---

<sup>1</sup> Universidade Federal de Lavras/UFLA, Departamento de Medicina Veterinária/DMV.

<sup>2</sup> Universidade Federal de Lavras/UFLA, Departamento de Biologia/DBI.

---

CoV-2 foi possível em razão dos estudos prévios de outros patógenos da família *Coronaviridae*. De forma que os altos financiamentos e o incentivo às pesquisas relacionadas a maneiras mais rápidas de produzir vacinas permitiu que os laboratórios realizassem inúmeros testes para a produção de imunizantes em um curto espaço de tempo (WARD, 2021).

Com base nessas informações, este boletim técnico, tem como objetivo informar a patogenia, a patofisiologia, a patogênese, a relação parasito/hospedeiro dentro do organismo humano e analisar os diferentes tipos de tecnologias vacinais disponíveis e em desenvolvimento para combater a pandemia atual do SARS-CoV-2.

## **2 AGENTE ETIOLÓGICO: SARS-COV-2**

### **2.1 Coronavirose**

Os coronavírus passaram a fazer parte da história da medicina apenas na década de 1960, quando Tyrrell e Bynoe, paralelamente a outros pesquisadores, identificaram amostras de um vírus desconhecido. Com o auxílio de um microscópio eletrônico o vírus foi caracterizado como sendo pleomórfico, envelopado e revestido de espículas proteicas distribuídas de forma espaçada por sua superfície. Ao final da década, após outros espécimes serem identificados em seres humanos e em animais, foram caracterizados como um novo grupo de vírus, denominado Coronavírus, nome derivado da palavra latina *corona*, que significa coroa, fazendo referência às espículas proteicas (VOUGOGIANNOPOULOU et al., 2021; MCINTOSH et al., 1967). Esse grupo de vírus está associada as infecções do trato respiratório superior e inferior, até o momento foram caracterizadas sete espécies como sendo patogênicos para os seres humanos. Do grupo três espécies são responsáveis por síndromes respiratórias severas: a Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV) e duas Síndromes Respiratórias Agudas Graves (SARS-CoV-1 e o novo SARS-CoV-2) (KAHN, 2020).

Os vírus, MERS-CoV, SARS-CoV-1 e SARS-CoV-2, apresentam uma elevada taxa de infecção e disseminação, podendo ser transmitidos tanto diretamente entre indivíduos por meio de aerossóis quanto por superfícies contaminadas. A taxa de letalidade varia com o tipo de vírus, tendo uma taxa de

---

9,6% pelo SARS-CoV-1; 2,3% pelo SARS-CoV-2 e de 35% pelo MERS-CoV (CECCARELLI et al., 2020).

Os vírus causadores das citadas síndromes, por fazerem parte do mesmo grupo viral, apresentam diversas semelhanças, porém o novo coronavírus, responsável pela pandemia de 2020 se difere por algumas características importantes: a semelhança genômica dos dois SARS é em torno de 75%, todavia, o novo vírus tem um genoma mais semelhante ao RaTG13 e Pangolin-CoV, um coronavírus encontrado em morcegos e pangolins, respectivamente, sendo um forte indício de que o SARS-CoV-2 teve origem desses animais e foi, posteriormente, transmitido para os seres humanos. (LAI et al., 2020; LU et al., 2020).

## **2.2 Genoma do SARS-CoV-2**

O genoma do SARS-CoV-2 tem um tamanho de aproximadamente 30 kb que codifica diversas ORFs, que são responsáveis por codificar diversas proteínas (SONG et al., 2019). A primeira ORF que representa aproximadamente 67% de todo o genoma codifica 16 proteínas não estruturais (nsps), enquanto as demais ORF's codificam as proteínas acessórias e as proteínas estruturais (CUI; LI; SHI, 2019).

O genoma de RNA de fita simples do SARS-CoV-2 apresenta aproximadamente 30kb de nucleotídeos que codifica 9.860 aminoácidos (AA) (CHAN et al., 2020) e foi formado para possuir 14 ORFs que codificam 27 proteínas. O terminal 3' do genoma, que é de grande importância, contém quatro proteínas estruturais e oito proteínas acessórias. Já o terminal 5 'do genoma apresenta os genes orflab e orfla que codificam respectivamente as proteínas PP1ab e PP1a, os genes juntos compreendem 15 proteínas não estruturais incluindo da nsp1 a nsp10 e da nsp12 a nsp16 (WU et al., 2020).

Ao nível de aminoácidos, o SARS-CoV-2 é bastante semelhante ao do SARS-CoV-1, ambos utilizam para se ligarem as células humanas o mesmo receptor, a enzima conversora de angiotensina II (ACE2), mas existem algumas diferenças notáveis como a ausência da proteína 8a, o tamanho reduzido da proteína 3b com 22AA e possuir mais AA na proteína 8b no SARS-CoV 2 quando comparado ao SARS-CoV-1 (WU et al., 2020). Ambos os vírus para atravessarem a membrana das células humanas se ligam ao receptor ACE2 por meio da proteína S, onde apresentam seis resíduos críticos de aminoácidos, na qual 5 destes AA críticos eram distintos entre

---

---

SARS-CoV-2 e SARS-CoV-1, mas quando comparado ao GD Pangolin-CoV, os seis AA críticos são os mesmos do SARS-CoV-2; de forma que o pangolim poderia ter fornecido um gene *spike* parcial para SARS-CoV-2 (TANG et al., 2020).

Além da semelhança com o GD Pangolin-CoV, diversas equipes de pesquisa recentemente confirmaram uma grande semelhança genética entre o SARS-CoV-2 e um betacoronavírus que afeta os morcegos (RaTG13). Assim como o SARS-Cov-2 apresenta apenas um AA crítico no receptor da proteína S, em que a semelhança da sequência genômica está em 96,2%, mas quando comparado ao SARS-CoV-1 e ao MERS-CoV existe uma queda nessa similaridade, que está entre 79% e 50%, respectivamente, além do genoma da SARS-CoV-2 ser considerado, até o momento, geneticamente mais estável que ambos (TANG et al., 2020).

Portanto, deve-se lembrar que o SARS-CoV-2 pode apresentar uma grande variabilidade genômica quando analisado em diferentes pacientes, devido à alta taxa de mutação por pertencer ao grupo dos vírus RNA, o que também pode ser observado em outros vírus (SHEN et al., 2020), essa grande variabilidade pode tornar a população viral mais apta a se manter viável no interior da célula humana, dificultando a remoção do agente viral (DOMINGO; SHELDON; PERALES, 2012).

### **2.3 Proteínas estruturais do SARS-CoV-2**

Entre as proteínas estruturais do SARS-CoV-2 estão a proteína Spike (S), a proteína de membrana (M), o envelope (E) e a nucleocápside (N) (WANG; KREAM; STEFANO, 2020). A proteína estrutural com maior importância antigênica é a S, glicoproteína holotrimérica localizada na região externa do SARS-CoV-2, sendo o maior alvo para o desenvolvimento de vários tipos de vacinas (AMANAT; KRAMMER, 2020). Essa proteína contém duas subunidades que são importantes para a entrada do vírus na célula alvo e para a neutralização por anticorpos. As subunidades da proteína S são a S1 e S2 (WALLS et al., 2020). A subunidade S1 é altamente variável (FIELDS; KNIPE; HOWLEY, 2013) e contém duas regiões independentes, que são o domínio C-terminal (CTD) e N terminal (NTD). No CTD existe o domínio de ligação ao receptor (RBD), que é responsável por conectar o ligante viral ao receptor celular ACE2 e os anticorpos neutralizantes (ZHANG et al., 2020; OU et al., 2020). O RBD do SARS-CoV-2 está localizada no centro da

---

região S1 e têm uma conformação de dois loops em torno dessa região que facilita a ligação do vírus ao receptor ACE2 (WANG; KREAM; STEFANO, 2020). Foi relatado que o domínio NTD está relacionado com a ligação dos carboidratos em outros tipos de coronavírus, porém não se sabe qual é a importância exata dessa região no SARS-CoV-2 (OU et al., 2020). Já a subunidade S2 é extremamente conservada (FIELDS; KNIPE; HOWLEY, 2013) e é muito importante para a fusão do envelope viral com a membrana celular, uma vez que contém um peptídeo de fusão (FP) (ZHANG et al., 2020). A proteína S tem que sofrer uma clivagem pelas proteases, como a tripsina, a furina, a protease transmembranar serina protease (TMPRSS) e a catepsina (OU et al., 2020), para que ocorra a ativação das subunidades e a fusão do envelope na membrana (REINKE et al., 2017).

Já as proteínas N e M são as proteínas estruturais em maior abundância no SARS-CoV-2, sendo que a N é codificada por um gene altamente conservado, tem função de proteger o genoma do vírus e está associada aos processos de replicação viral e a resposta imunológica celular do hospedeiro (TILOCCA et al., 2020; MCBRIDE; ZYL; FIELDING, 2014). A glicoproteína M é fundamental para a montagem e o brotamento viral, uma vez que interage com as outras proteínas estruturais (SCHOEMAN; FIELDING, 2019). Além dessas, existe a proteína E que é altamente conservada e apesar de ser menor que as outras, é fundamental para a replicação viral (BIANCHI et al., 2020; SCHOEMAN; FIELDING, 2019).

## **3 RESPOSTA DO SISTEMA IMUNOLÓGICO DOS SERES HUMANOS FRENTE A UMA INFECÇÃO POR SARS-COV-2**

### **3.1 Imunidade inata**

A defesa humana contra microrganismos é estabelecida, primeiramente, por barreiras físicas como tecido epitelial e químicas como o baixo pH estomacal, por exemplo. Em seguida, têm-se também a resposta imunológica que é dividida teoricamente em imunidade inata e adaptativa (TURVEY; BROIDE, 2010). Contudo, ambas trabalham em conjunto, por meio de uma coleção celular e molecular de estruturas com caráter imunológico para manter a tolerância a microbiota comensal e desenvolver uma resposta efetiva contra os microrganismos patogênicos e as substâncias consideradas estranhas como as toxinas, com o objetivo de neutralizar

---

---

e eliminar esses corpos estranhos. De forma a gerar uma proteção e manter a homeostasia do indivíduo (CRUVINEL et al., 2010).

A imunidade inata corresponde a uma resposta mais rápida e inespecífica contra um número variável de antígenos, por possuir alguns componentes pré-formados, antes mesmo do encontro com o agente infeccioso (YU et al., 2018). Os principais componentes celulares dessa resposta são os leucócitos, denominados como neutrófilos, as células *natural killer* (NK), as dendríticas e os macrófagos, além dos componentes humorais que se referem as proteínas de fase aguda e citocinas (TURVEY; BROIDE, 2010). Essas células atuam produzindo substâncias como citocinas e enzimas, além de realizar a atividade fagocitária, a ativação do sistema do complemento e a apresentação de antígeno por células apresentadoras de antígenos (APC's). A resposta imune inata pode ser ativada por três vias principais. A primeira consiste no reconhecimento de padrões associados aos patógenos (PAMP's), como os lipopolissacarídeos (LPS), como por exemplo, as bactérias e os materiais genéticos virais. A segunda, pelo reconhecimento de padrões moleculares associados ao dano (DAMP's), ou seja, estimulado por proteínas próprias do organismo. Já a terceira via, é ativada pela ausência de receptores próprios do organismo, impulsionando a atividade efetora das células NK (CRUVINEL et al., 2010).

Por outro lado, a imunidade adaptativa apresenta características como a alta especificidade, diversidade e especialização, além de produzir uma memória imunológica. Os componentes celulares da resposta adaptativa são os linfócitos que são subdivididos em linfócito TCD4+ (T helper) com atividade auxiliar na produção da resposta imunológica e o linfócito TCD8+ (T citotóxico) com função efetora citotóxica. Além disso, existem também os componentes humorais, como as citocinas e as imunoglobulinas. Dessa forma, a resposta adquirida é estimulada por antígenos ou por uma apresentação de epítomos por uma APC mediante a uma sinapse imunológica entre o linfócito TCD4+ e uma APC (SETTE; CROTTY, 2021).

No caso de uma infecção viral, de início, é fundamental que ocorra uma contenção prévia, por elementos da imunidade inata para evitar uma dispersão do vírus dentro do hospedeiro recém infectado, que também é necessária para a ativação primária e a colaboração com a resposta adaptativa mais efetiva (KATZE; HE; GALE, 2002). Sabe-se que determinados vírus produzem certas substâncias que induzem a evasão da resposta imunológica, portanto, é importante entender como ocorre o comportamento viral frente ao sistema imunológico inato do indivíduo, para compreender as questões de patogenicidade e virulência (FRIEMAN; HEISE; BARIC, 2008).

---

A doença causada pelo SARS-CoV-1 e MERS-CoV geralmente está relacionada com os sintomas de febre, tosse e fadiga, porém em alguns casos, pode atingir o quadro clínico de pneumonia e insuficiência respiratória (PERLMAN; DANDEKAR, 2005). Quando a infecção se estabelece no tecido pulmonar, os macrófagos (MPs) e as células dendríticas (DCs) atuam nos estágios iniciais, realizando a atividade fagocítica e de apresentação de antígeno para a ativação da resposta imune adaptativa (AKIRA; HEMMI, 2003). Além disso, eles são os responsáveis por produzir interferons do tipo I (IFN-1) e outras citocinas pró-inflamatórias para inibir a atividade viral (DIAMOND et al., 2003).

Dessa forma, quando o sistema imune inato é ativado via PAMP's com o RNA viral e via DAMP's, logo inicia-se o recrutamento de mais leucócitos para o local de infecção, assim como um aumento da produção de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias, isso acontece em razão dos restos celulares após destruição causada pelo vírus. Apesar dessas reações serem essenciais para a eliminação do vírus, a alta exposição a esses mediadores pode levar a um evento denominado como tempestade de citocinas, isto é, uma resposta inflamatória exacerbada que pode induzir as condições fisiopatológicas como o comprometimento do pulmão e de vários tecidos do organismo. (PERLMAN; DANDEKAR, 2005).

Na tentativa de criar um microambiente antiviral por meio das citocinas, muitos vírus possuem a capacidade de escapar e até mesmo neutralizar essa resposta humoral. Na infecção pelo SARS-CoV-2, por exemplo, observou-se o aumento de citocinas pró-inflamatórias como a IL-6, IFN- $\alpha$  e a TNF- $\alpha$  e em contrapartida uma redução nas citocinas anti-inflamatórias. Essa alta prevalência de citocinas pró-inflamatória está relacionada ao acúmulo de células imunes, como os neutrófilos, os macrófagos e as células dendríticas nos tecidos, o que pode levar a danos como o edema tecidual que estão associados à Síndrome de Disfuncionalidade de Vários Órgãos (MODS) (SHAH, 2020).

Portanto, uma vez que a célula infectada sinaliza as proteínas virais com as moléculas de ubiquitina, o que permite acontecer a destruição das partículas virais por uma protease, resultando em epítomos. Esses peptídeos formados são transportados para a membrana celular e apresentados juntamente com uma molécula do Complexo principal de histocompatibilidade (MHC), de classe I para um linfócito TCD8+. Ocorrendo assim, a ativação do linfócito T *naïve* que desencadeia uma atividade citotóxica por meio de enzimas para induzir a célula a apoptose (SETTE; CROTTY, 2021).

---

---

### 3.2 Imunidade adaptativa

Ainda que as imunoglobulinas e proteínas do sistema complemento tenham capacidade de neutralizar vírions livres (partículas virais fora da célula hospedeira) e causar a destruição de células infectadas, pode-se dizer que as respostas imunológicas mediadas por células têm maior importância no controle das doenças virais. E os antígenos virais podem ser expressos na superfície de células infectadas antes mesmo da replicação viral e a liberação de suas progênes. Quando estes antígenos são apresentados para o MHC-I, essas células que estão infectadas serão reconhecidas como estranhas, sendo então eliminadas. O principal mecanismo utilizado nesse processo é a citotoxicidade mediada pelos linfócitos T (SETTE; CROTTY, 2021).

Após o início de respostas inflamatórias inatas, por meio do reconhecimento dos PRRs (Receptores de Reconhecimento de Padrões) nas células imunes inatas e a expressão resultante de citocinas pró-inflamatórias (incluindo IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , etc.), faz com que as células imunes adaptativas trabalhem na defesa do hospedeiro contra as infecções virais. Os linfócitos T desempenham um papel central nessa resposta antiviral, incluindo as citocinas derivadas de células TCD4+, a citotoxicidade mediada por células TCD8+ e a ativação de células B, resultando na produção de anticorpos. O SARS-CoV-2 também pode fugir parcialmente desses mecanismos induzindo a apoptose de células T. Entretanto, os linfócitos também podem se esgotar devido à expressão de citocinas pró-inflamatórias por células imunes inatas (não infectadas), que são recrutadas para os pulmões e desencadeiam hiperinflamação, o que pode ser observada durante o desenvolvimento de uma “tempestade de citocinas”, que são causadas por diversas citocinas inflamatórias em níveis anormais no plasma sanguíneo (FELSENSTEIN et al., 2020).

Os linfócitos TCD4+ organizam a resposta adaptativa geral, enquanto os linfócitos T citotóxicos TCD8+ são essenciais na morte das células virais infectadas. A resposta imune humoral, especialmente, da produção de anticorpos neutralizantes, desempenha um papel protetor, limitando a infecção na fase posterior e prevenindo as infecções futuras. No SARS-CoV-1, os epítomos das células T e B foram mapeados para as proteínas estruturais S, N, M e para a proteína E (PROMPETCHARA; KETLOY; PALAGA, 2020). A resposta das células T no SARS-CoV-1 foi amplamente investigada. Em um estudo que utilizou 128 amostras de plasma convalescente, foi descrito que as respostas de células TCD8+ eram

---

mais frequentes e com maior amplitude do que as respostas de células TCD4+. Além disso, as células T, específicas no grupo de pacientes em estado mais grave da doença, apresentavam um fenótipo de memória central com uma frequência significativamente maior de células TCD4+ polifuncionais (IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$  e IL-2) que as células TCD8+ (IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$  e estado degranulado), em comparação aos grupos dos doentes com sintomas leve a moderado. Já as respostas fortes de linfócitos Th1 correlacionaram-se com a maior presença de anticorpos neutralizantes, enquanto que mais citocinas séricas de Th2 (IL 4, IL-5, IL-10) foram detectadas no grupo em que a doença foi fatal (LI et al., 2009). Para o mapeamento dos epítomos de SARS-CoV-1, cerca de 70% das respostas foram contra as proteínas estruturais. Na infecção por MERS-CoV, o aumento precoce das células TCD8+ se correlaciona com a gravidade da doença e, na fase convalescente, são observados linfócitos T helper do tipo Th1 dominantes. Em um modelo animal, as células TCD4+ de memória das vias aéreas, específicas para os epítomos conservados, foram protetoras contra os desafios letais e podem reagir de maneira cruzada com o SARS-CoV-1 e o MERS-CoV (PROMPETCHARA; KETLOY; PALAGA, 2020).

As evidências atuais indicam que a resposta do tipo Th1 é importante para a eficácia no controle de SARS-CoV-1 e MERS-CoV, sendo muito provável que seja também para SARS-CoV-2. A resposta das células TCD8+, apesar de ser muito importante, precisa ser bem controlada para que não cause patologia pulmonar (PROMPETCHARA; KETLOY; PALAGA, 2020).

Estudos atuais indicam que os coronavírus estão adaptados para evitar a detecção do sistema imune e diminuir suas respostas no corpo humano. Isso ajuda a explicar porque eles possuem uma tendência a ter um período de incubação mais longo, que dura em média de 2 a 11 dias, em comparação a gripe, que possui um período de incubação de 1 a 4 dias (LESSLER et al., 2009).

Esse período mais longo é, provavelmente, devido às suas propriedades de escape do sistema imune, sendo muito eficiente no estágio inicial da infecção. Como pertence aos Betacoronavírus, o mecanismo de evasão imunológica de SARS-CoV-2 é potencialmente semelhante aos do SARS-CoV-1 e ao MERS-CoV. Os mecanismos de como o SARS-CoV-1 e o MERS-CoV modulam as respostas imunes do hospedeiro foram amplamente estudados. Em suma, grande parte dos mecanismos vão depender da inibição das respostas imunes inatas, especialmente, o reconhecimento e sinalização de IFN-1. As proteínas virais, incluindo as

---

---

membranas ou não estruturais, por exemplo, a ns4a, a ns4b, a ns15, que são de enorme importância na modulação imunológica do hospedeiro. A análise de dois indivíduos infectados com MERS-CoV, que apresentaram diferentes gravidades da doença, constatou que a resposta do IFN-1 no paciente que veio a óbito foi consideravelmente menor do que o paciente recuperado (FAURE et al., 2014). Para a evasão imune adaptativa, foram reguladas negativamente a apresentação do antígeno via MHC-I e MHC-II, quando os macrófagos ou células dendríticas foram infectados com MERS-CoV, o que diminuiria acentuadamente a ativação dos linfócitos T (PROMPETCHARA; KETLOY; PALAGA, 2020).

Um estudo de natureza exploratória com dados de anticorpos específicos do antígeno e com células T sugeriram que as respostas imunes adaptativas específicas do antígeno limitam a gravidade da doença COVID-19; as respostas coordenadas por todos os três ramos da imunidade adaptativa foram melhores do que as respostas parciais, com papéis de destaque para as células TCD4+ específicas para SARS-CoV-2 associadas com menor gravidade da doença COVID-19; o CXCL10 pode ser um marcador plasmático em COVID-19 agudo de respostas de células T prejudicadas; e o envelhecimento e a escassez de linfócitos T *naïves* podem ser fatores de risco associados para a falha na geração de respostas imunes adaptativas específicas do antígeno coordenadas, resultando em maior suscetibilidade a COVID-19 grave. Essas descobertas possuem implicações tanto para a compreensão da imunidade e da patologia da COVID-19, quanto para os projetos de vacinas. (MODERBACHER et al., 2020).

A resposta humoral contra o SARS-CoV-2 assemelha-se a infecções pelos outros coronavírus, envolvendo a produção característica de IgG e IgM. No início da infecção por SARS-CoV, os linfócitos B desencadeiam uma resposta precoce contra a proteína N, enquanto os anticorpos contra a proteína S podem ser detectados somente entre 4 e 8 dias a partir do surgimento dos primeiros sintomas (TAN; LIM; HONG, 2005). Embora a proteína N seja menor do que a proteína S, ela é altamente imunogênica e a ausência de locais de glicosilação resulta na produção de anticorpos neutralizantes específicos de N em um estágio inicial da infecção aguda (MEYER et al., 2020). Os anticorpos IgA, IgG e IgM específicos do SARS-CoV foram detectados após o início dos sintomas em diferentes momentos nos pacientes infectados. Níveis persistentes de IgG foram detectados por um período mais longo, enquanto os níveis de IgM começaram a diminuir após 3 meses (LI et al., 2008).

---

Em um estudo de caso de 16 pacientes infectados por SARS-CoV-2, o IgG anti-S-RBD foi detectado em todos os indivíduos, enquanto IgG anti-N e IgM anti-S-RBD foram detectados em 15 pacientes e anti-N IgM em 14 pacientes (TO et al., 2020). Um estudo de cinética de tempo baseado em ELISA para detectar a resposta imune humoral específica para COVID-19 mostrou que os pacientes produziram anticorpos IgM e IgG que não foram capazes de reagir cruzadamente com outros coronavírus humanos, exceto SARS-CoV. Os anticorpos IgM e IgA foram detectados 5 dias após o início dos sintomas, enquanto o IgG foi detectado após 14 dias (GUO et al., 2020). Outro estudo cinético de eliminação viral e detecção de anticorpos foi publicado e relatou a presença de maiores títulos de anticorpos IgG e IgM em pacientes graves. Eles também observaram que os responsivos fracos para anticorpo IgG tinham maior depuração viral do que os responsivos fortes. Esta observação sugere que a resposta robusta de anticorpos leva à gravidade da doença, enquanto a resposta fraca está associada à eliminação do vírus (TAN et al., 2020). Um estudo de caso em pacientes pediátricos relata que 5 em cada 6 crianças apresentaram resposta humoral protetora, com anticorpos IgG e IgM neutralizantes visando as proteínas N e S-RBD de SARS-CoV-2 (ZHANG et al., 2020).

## **4 VACINAS**

Diversos estudos científicos comprovam a eficácia da imunização por vacinas (HOMMA et al., 2011). O avanço das pesquisas e o aprimoramento de métodos na produção permitiram o desenvolvimento de novas técnicas capazes de gerar uma imunização mais adequada de acordo com cada agente etiológico. Aspectos como antigenicidade, imunogenicidade, inoculação e segurança da vacina devem ser estudados e compreendidos, assim como as fases de testes até a aprovação pelo órgão de vigilância de saúde responsável (SABLE et al., 2007).

### **4.1 Antigenicidade**

A antigenicidade é uma característica essencial para ser considerada no início da elaboração de uma vacina, sendo ela a capacidade que o antígeno tem de se ligar aos receptores dos anticorpos (STRUGNELL et al., 2011).

Quando o organismo de um indivíduo é invadido por algum agente infeccioso, os linfócitos B irão reconhecer os antígenos do patógeno e produzir anticorpos

---

específicos para determinada infecção. Assim, os antígenos irão apresentar propriedades de antigenicidade e imunogenicidade (PONOMARENKO; VAN REGENMORTEL, 2009).

A antigenicidade é a característica dos antígenos de se ligar ou interagir com os anticorpos específicos; enquanto a imunogenicidade é a característica que um antígeno tem em estimular uma resposta imune específica (PONOMARENKO; VAN REGENMORTEL, 2009).

A realização de estudos que envolveram as respostas das células B de pacientes infectados pelo SARS-CoV-2, os mesmos exibiram as proteínas N e S como os principais alvos das respostas dos anticorpos. A proteína S, sendo uma das essenciais, pelo seu papel de entrada do vírus nas células, a N por possuir uma alta imunogenicidade, já as proteínas M e E desempenham um papel nas áreas de montagem e regulação viral. Assim, as respostas celulares do novo coronavírus não se reduzem somente às proteínas N e S, mas também as proteínas E e M e nas partes estruturais e não estruturais do vírus (FORNI et al., 2020).

A proteína N é bastante imunogênica, e se expressa amplamente no período da infecção viral. Analisando o diagnóstico sorológico, os anticorpos contra a proteína N demonstraram uma maior persistência e sensibilidade, diferente das demais proteínas estruturais. No início da infecção viral já foi possível identificar os anticorpos anti-N, sendo a proteína N um eficiente antígeno para o sorodiagnóstico da COVID-19 (ZENG et al., 2020; CAN et al., 2020). Sendo assim, as informações das análises e os estudos gerados por esta proteína podem ampliar o entendimento do SARS-CoV-2, e com isso é possível desenvolver de maneira mais adequada os diagnósticos e os kits de tratamentos (ZENG et al., 2020).

Já as proteínas S, M e E foram consideradas como possíveis candidatas para o desenvolvimento de uma vacina, enquanto as demais proteínas do vírus foram tidas como antígenos, podendo ser usadas em ensaios de sorodiagnósticos (CAN; COSKUN, 2020). Até o momento, a proteína mais favorável para a produção de antígenos envolvendo o SARS-CoV-2 é a proteína S (WRAPP et al., 2020). Sendo ela capaz de gerar o reconhecimento direto pelo sistema imunológico do hospedeiro, interpondo o contato com a célula hospedeira e unindo-se com a ACE-2 que é um receptor celular, ocorrendo então a patogenicidade na infecção natural (LAN et al., 2020). Sendo a função desta proteína necessária, ela retrata um alvo de neutralização interposta por anticorpos, e a estrutura de pré-fusão S proveria

---

conhecimentos que podem conduzir os estudos e análises para o desenvolvimento de uma vacina eficaz (WRAPP et al., 2020).

## 4.2 Imunogenicidade

A imunogenicidade está relacionada com a capacidade que uma substância tem de induzir uma resposta imune específica ao tipo celular e humoral com o potencial de gerar uma memória imunológica. Esse imunógeno pode-se apresentar de diversas formas como polissacarídeos, lipídeos, ácidos nucleicos e proteínas. Contudo, alguns desses produtos podem ser mais imunogênicos do que outros. As proteínas, por exemplo, são as mais importantes por expressarem maior característica imunogênica (CINTRA; REY, 2006). Outras características de imunogenicidade estão relacionadas ao maior peso molecular e a complexidade química, que remetem à maior possibilidade de ser processado e gerar diferentes epítomos apresentados pelas APCs.

A proteína S tem sido alvo de diversas pesquisas para o desenvolvimento de uma vacina eficaz anti-SARS-CoV-2 (KIM et al., 2020). Anteriormente, um estudo realizado para a produção de uma vacina contra o MERS-CoV, foi baseado em vetores de adenovírus recombinantes que sintetizam a proteína S do MERS-CoV. Durante as fases de testes, os camundongos que receberam essa vacina desenvolveram uma resposta imune específica e neutralizante para o MERS-CoV. Esses dados indicam que uma vacina adenoviral, que expressam a proteína S é uma das mais promissoras (KIM et al., 2020). Isso reforça o importante papel das proteínas como imunógeno.

Dessa forma, após diversas pesquisas realizadas, ficou constatado que a proteína S, que medeia a entrada do SARS-CoV-2 na célula do hospedeiro, é o principal alvo dos anticorpos neutralizantes, sendo assim ela assume o papel de um imunógeno muito importante para a produção de vacinas que induzem a produção desses mesmos anticorpos neutralizantes e, conseqüentemente, uma memória imunológica duradoura (ARRIAZA et al., 2021).

Além disso, com a possibilidade de potencializar a imunogenicidade de vacinas virais inativadas, é utilizado os adjuvantes vacinais, ou seja, as moléculas químicas capazes de melhorar a efetividade da resposta imunológica. Como por exemplo, os estudos que utilizam a flagelina, um ligante bacteriano que se liga ao receptor TLR5

---

das células do hospedeiro, associada a um vírus com o objetivo de ativar uma resposta imune inata mais forte, além de provocar uma reação inflamatória, e posteriormente, a ativação da imunidade adaptativa. Outros exemplos de adjuvantes vacinais utilizados na composição de vacinas são os sais de alumínio e emulsões de óleo em água, juntamente com o esqualeno, funcionando assim como um imunopotencializador das respostas imunes adaptativas (SKOUNTZOU et al., 2010).

### **4.3 Segurança na manipulação**

Mesmo diante da grande variedade de tipos vacinais existentes atualmente, todos eles possuem em comum a necessidade de atenção com a fase inicial de produção, já que esta é uma fase em que os cuidados pertinentes à biossegurança devem ser minuciosamente monitorados, pois o patógeno ainda está viável, sendo então capaz de causar doenças a quem está envolvido na produção (SENNÁ; MÜLLER, 2020).

Por isso, as condições de manuseio do patógeno, durante o desenvolvimento e produção de vacinas, devem seguir rigorosamente as normas de biossegurança estabelecidas de acordo com a classificação de risco do patógeno, independentemente do tipo de abordagem no desenvolvimento, para garantir a segurança do operador. O desenvolvimento de vacinas em modelos animais deve seguir critérios para os níveis de biossegurança para os animais vertebrados e as instalações onde esses animais permanecem devem ser adequadas. Para a segurança na produção de uma vacina, também deve haver uma equipe com treinamento específico para cuidar dos animais, estabelecer práticas que assegurem os níveis apropriados para qualidade, segurança e os cuidados com o meio ambiente. Como princípio geral, os níveis de biossegurança indicados para o trabalho envolvendo agentes infecciosos *in vivo* e *in vitro* são similares (SENNÁ; MÜLLER, 2020).

A fase de produção das vacinas deve ser realizada em áreas exclusivas para esse fim, com processos que utilizam sistemas fechados e automatizados, atendendo as boas práticas de fabricação e de biossegurança. Após a formulação, realiza-se o envase e o acondicionamento da vacina que em seguida é distribuída em ampolas ou frascos, os quais são etiquetados e embalados (FREITAS, 2020).

Em todas as etapas da produção da vacina são realizados testes para controle e monitoramento que tem por objetivo avaliar a ausência de contaminação,

---

rendimento do antígeno e controle ambiental da área de trabalho. O antígeno ainda é submetido a testes específicos de controle de qualidade que visam avaliar a pureza e a concentração do mesmo, esterilidade e prova de atividade imunogênica seja *in vivo* ou *in vitro*. Os testes também devem ser realizados após a formulação e envase da vacina. Ademais, deve ser assegurada a qualidade dos procedimentos de limpeza, produção, segurança pessoal e ambiental. É importante ressaltar que os ciclos de produção de vacinas são mais longos que os da indústria farmacêutica tradicional, devido à necessidade de rigorosos controles de qualidade dos produtos biológicos (FREITAS, 2020).

#### **4.4 Critérios para a seleção de indivíduos em ensaio clínico vacinal**

Para que haja a seleção de voluntários adequados para testar a vacina da COVID-19, antes os mesmos precisam passar por uma seleção de critérios rigorosos, para que possam garantir sua segurança.

Primeiramente, é levado em consideração a faixa etária da pessoa, que deve ser um adulto jovem entre 18 a 30 anos, que seja saudável e não possua nenhuma comorbidade ou circunstâncias que possam resultar em problemas maiores. Caso o voluntário seja uma mulher, a mesma não pode estar grávida (CALINA et al., 2020).

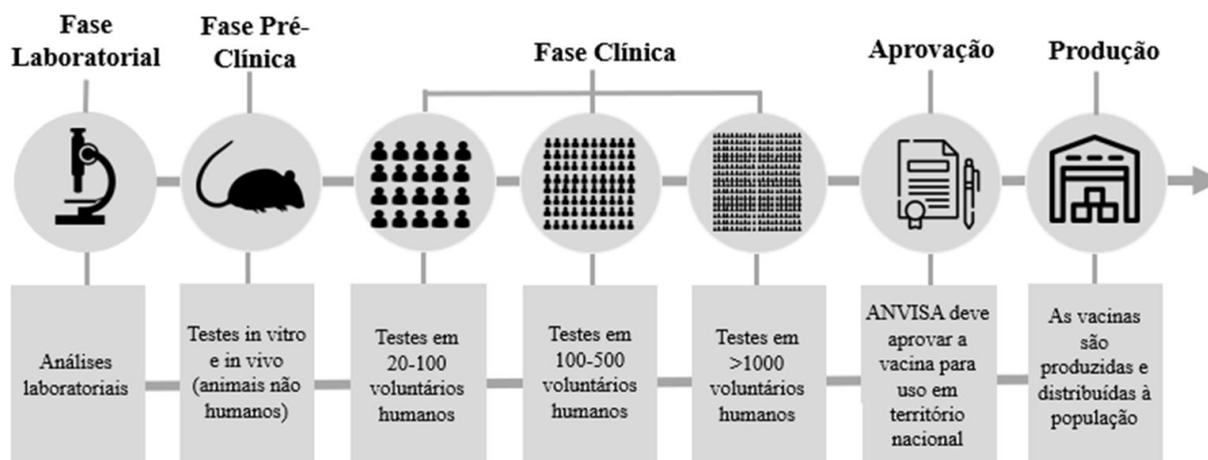
Segundo os princípios éticos, os voluntários para o teste precisam estar em um risco médio ou alto de contrair a infecção viral, ou seja, que sejam residentes de locais profundamente afetados pela epidemia do SARS-CoV-2, para que assim haja uma probabilidade de haver uma infecção natural (CALINA et al., 2020).

É também importante que a instituição que organiza o evento dos testes faça o acompanhamento de forma cuidadosa e contínua dos voluntários, oferecendo tratamentos caso haja alguma complicação após serem expostos ao vírus (RESNIK, 2012).

#### **4.5 Fases de desenvolvimento da vacina**

Para o desenvolvimento de uma vacina é necessário seguir normas de exigências e qualidade em todas as fases, incluindo a pesquisa inicial, os testes com animais e seres humanos sob absoluto protocolo de procedimentos éticos até o desenvolvimento de análise de resultados pelas agências de regulação governamentais (QUENTAL; FILHO, 2006).

---



**Figura 1:** Fases de desenvolvimento de uma vacina.

Fonte: AUTOR, 2021.

No Brasil, o órgão responsável pela avaliação dos resultados de segurança e eficácia é a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Dessa maneira, os requisitos mínimos para o registro de vacinas, são:

### ✓ Fase exploratória ou laboratorial

Essa fase é restrita aos laboratórios, os patógenos relacionados à doença são o ponto inicial para o desenvolvimento de uma vacina. A escolha do antígeno é guiada pela necessidade de estimular uma resposta imune que seja compatível ou maior que do microrganismo causador da enfermidade. Uma vez descoberto o antígeno, padroniza-se a metodologia de produção e realiza a especificação de todos os insumos utilizados, analisando as possibilidades de reprodução do processo (LEROUX-ROELS, et. al., 2011).

### ✓ Fase pré-clínica

Anteriormente aos ensaios clínicos, é necessário o estudo *in vitro* e em animais *in vivo*. Com isso, por meio desses estudos é possível identificar as melhores vacinas candidatas à fabricação, pois, observa-se se houve reatogenicidade inaceitável ou a falta de imunogenicidade (LEVITZ; GOLENBOCK, 2012).

Além dos testes anteriores, são realizadas também análises de fatores físicos e químicos, teste de toxicologia, dosagem e controle de qualidade

(BUSS; TEMPORÃO; CARVALHEIRO, 2005). Posteriormente, são realizadas as avaliações de segurança antes que se iniciem os ensaios em seres humanos. Nessa fase, inclui teste de toxicidade em dose única e em dose repetida, testes relacionados à imunogenicidade da vacina, à segurança das doses e ao percurso da droga ao ser administrado no corpo humano, como ela é absorvida, transformada e o seu processo de eliminação corporal e, por último, à tolerância das substâncias presentes na vacina (CUNNINGHAM et al., 2016).

### ✓ Fase clínica

Na fase clínica os testes são realizados em seres humanos que se voluntariaram a participar da pesquisa (LEROUX-ROELS et al., 2011). Vários requisitos éticos devem ser seguidos pelos pesquisadores, e os voluntários devem ser informados quanto aos riscos dos testes vacinais (PÖRI, 2018). Esse estágio permite avaliar a eficácia da vacina que é dividido em três fases, entre elas estão:

- Fase I: essa fase é composta por um número pequeno de voluntários saudáveis (entre 20 a 100 pessoas), é testado a fim de avaliar a segurança, via de administração e a dose ideal da vacina (LEROUX-ROELS et al., 2011; PÖRI, 2018).

- Fase II: o estudo é realizado em centenas de pessoas (de 100 a 500), para avaliação da imunogenicidade e o tempo de intervalo entre as doses (STERN, 2020; LOPALCO; DESTEFANO, 2015).

- Fase III: é realizado um estudo randomizado duplo ou único cego com o objetivo de avaliar a eficiência, a imunogenicidade, a segurança e os efeitos colaterais da vacina (STERN, 2020). Os voluntários são divididos em dois grupos, o primeiro recebe a vacina em teste contra o SARS-CoV-2 e o segundo grupo recebe apenas um placebo. No caso do estudo duplo cego, nem o paciente ou o médico sabem o que está sendo administrado (vacina ou placebo). No ensaio único cego, o médico sabe qual é o produto e o voluntário não. Nessa fase milhares de pessoas são testadas para que o efeito clínico seja significativo (LOPALCO; DESTEFANO, 2015; BEGHI, 2016).

### ✓ Controle e qualidade de vacinas

O controle de qualidade das vacinas é realizado pelo laboratório em que estão sendo produzidas e deve obedecer a critérios padronizados, estabelecidos pela

---

---

Organização Mundial da Saúde (OMS) (SINGH; SRIVASTAVA, 2011), baseado em três componentes: o controle das matérias-primas, o processo de produção e o produto final (DELLEPIANE; GRIFFITHS; MILSTIEN, 2000). Após a aprovação em testes de controle nos laboratórios, cada lote de vacina é submetido à análise e cada país tem um órgão responsável para avaliar os resultados dos testes antes de aprovar a comercialização de uma vacina. Esses órgãos analisam os dados das pesquisas observando os resultados de segurança e de eficácia com o objetivo de certificar que a vacina é capaz de prevenir tal doença sem danos colaterais à saúde. Somente depois da avaliação pelos órgãos competentes a vacina é liberada para uso (SINGH; SRIVASTAVA, 2011). No Brasil é encaminhada ao Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS) e submetida à análise laboratorial e documental antes da liberação dos lotes para o uso humano (NETTO et al., 2011).

Depois de realizar a fase III, cerca de dois anos depois ainda são usados na revisão, pelas autoridades nacionais de saúde pública, os estudos do produto e a documentação apresentada para o registro, em que essa análise tem como objetivo verificar se os requisitos mínimos de qualidade descritos em normas oficiais foram seguidos, e esta avaliação é realizada por meio de análise de documentação e/ou análise laboratorial e a partir destas avaliações é liberado um laudo de análise para a orientação aos programas de imunizações, quanto à qualidade do produto (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

Na análise laboratorial, cada tipo de imunobiológico possui ensaios específicos, e, em geral, podemos classificar esses ensaios em biológicos (potência, termoestabilidade, identidade, toxicidade inespecífica, toxicidade específica e pirogênio), em microbiológicos (esterilidade bacteriana e fúngica e a contagem de bactérias viáveis) e em químicos e/ou físico-químicos (pH, concentração de proteínas, concentração de conservantes, concentração de adjuvantes, conteúdo de polissacarídeo, entre outros) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014). Já a análise documental consiste na verificação dos procedimentos de produção e do controle da qualidade das diversas etapas de produção, do lote final e das matérias-primas (NETTO et al., 2011). Com a obtenção de resultados satisfatórios deve-se preparar a documentação para enviar à ANVISA para o registro da vacina. Essa documentação deve conter basicamente (HOMMA et al., 2003):

- a monografia do produto, com a descrição detalhada, a caracterização do antígeno, a formulação e a especificação da vacina, as metodologias de produção

---

e o controle de qualidade com os resultados obtidos nos estudos pré-clínicos, das fases I, II e III de estudos clínicos;

- a informação sobre a termoestabilidade da vacina, com os resultados de termoestabilidade acelerada de 15 dias a 37° C, como a estabilidade em tempo real;
- o prazo de validade da vacina;
- a bula com todas as informações pertinentes;
- o nome do responsável técnico pela vacina;
- outras informações pertinentes.

Além da realização das análises de documentação e a laboratorial existe também uma grande preocupação com a conservação das vacinas, por serem sensíveis a variações de temperatura, devem ser conservadas em determinadas temperaturas para evitar a perda de sua eficácia. Esse cuidado com a temperatura deve ser mantido desde o laboratório produtor até o momento em que a vacina é administrada. Esse processo recebe o nome de cadeia de frio, que se caracteriza pelas condições de armazenamento, conservação, manipulação, distribuição e transporte dos imunobiológicos do Programa Nacional de Imunizações. Na cadeia de frio é fundamental que cada elo faça sua parte. O laboratório, as centrais de armazenamento, as salas de vacinas e todos os outros participantes dessa rede devem realizar o armazenamento e o transporte corretamente, de forma que as vacinas nunca sejam expostas a temperaturas fora da faixa estabelecida, a fim de assegurar que todos os imunobiológicos administrados mantenham suas características iniciais, com o intuito de conferir a imunidade, haja vista que são produtos termolábeis (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

Nos últimos anos, o PNI (Programa Nacional de Imunização) vem fazendo muitos esforços a fim de melhorar a vigilância dos eventos adversos que ocorrem depois da vacinação, por meio do Sistema de Vigilância de Eventos Adversos Pós Vacinação. Propiciando um melhor conhecimento dos problemas que as diferentes vacinas incorporadas ao PNI possam causar (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

#### **4.6 Produção de vacinas**

Existem três processos para a aprovação de vacinas, o procedimento centralizado, o procedimento de reconhecimento mútuo e o procedimento descentralizado.

---

· Procedimento Centralizado:

O fabricante precisa enviar para a agência reguladora os dados comprovando a segurança de todas as fases anteriores (pré-clínica, clínica e os dados comprovando a eficácia do produto). E então o órgão regulador realizará uma avaliação científica desses dados. Caso a avaliação seja positiva a vacina obterá uma licença para a produção em larga escala (OMS, 2011).

· Procedimento de Reconhecimento Mútuo e Procedimento Descentralizado:

Esses processos são muito utilizados na União Europeia, sendo importantes para que um país possa aprovar determinada vacina, independente de uma aprovação generalizada como seria o caso do Procedimento Centralizado. A vacina ganha, portanto, uma licença exclusiva para o país que a aprovou, não podendo ser fabricada ou comercializada em regiões sem aprovação. No caso do Procedimento Descentralizado o fabricante pode pedir a diferentes países a obtenção de uma licença por meio do Procedimento de Reconhecimento Mútuo, podendo então atingir um maior mercado sem precisar passar pelo Processo Centralizado, que tem um período de aprovação muito maior (LEROUX-ROELS et al., 2011).

No caso específico dos Estados Unidos esse processo é ainda mais longo, passando por um período de submissão de no mínimo dez meses. Embora, em casos de uma vacina com potencial de prevenção de doenças graves, pode acontecer da vacina ser indicada como prioritária e ter seu tempo de aprovação reduzido para seis meses. Após esse período de revisão a vacina pode ser aprovada, porém em caso de reprovação o responsável deve responder ao órgão regulador e novos ciclos de revisão serão necessários até que todos os aspectos sejam considerados satisfatórios.

Em casos de países sem um órgão regulador funcional, a OMS intervém com seu sistema de pré-qualificação para assegurar a eficácia e a segurança da vacina. Existem casos em que vacinas necessitam de um tipo especial de aprovação, como em situações de pandemia. Nesses casos, o longo período normalmente requerido para a aprovação de uma vacina é contornado por meio de alguns procedimentos de aprovação especiais (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 1999).

· Procedimento de simulação:

Esse método é muito importante para os agentes etiológicos já identificados como potencialmente capazes de gerar uma pandemia, como os vírus da gripe (Influenza).

---

O que é feito é a produção de uma vacina modelo, que é um protótipo que contém um antígeno que o ser humano nunca foi exposto. Esse protótipo deve ser aprovado pelos devidos órgãos reguladores e assim, em caso de ocorrer uma eventual pandemia pode-se utilizar esse modelo com algumas modificações: a linhagem presente no protótipo é substituída pela linhagem do patógeno pandêmico. Dessa forma, a aprovação da vacina para combater esse tipo de pandemia será mais rápida, uma vez que serão necessários apenas testes finais (FEDSON, 2005; OMS, 2009).

· Procedimento de emergência:

No entanto, o processo de simulação nem sempre é uma opção viável, seja por ser um patógeno até então de risco pandêmico desconhecido, ou por ser uma situação não pensada à frente com o método anterior (que por definição exige um pensamento preventivo). Nesses casos o Procedimento de Emergência é então utilizado. Trata-se de uma permissão para que haja uma abreviação de passos da produção ou mesmo que sejam ignorados. Diferente da produção padrão, os laboratórios não precisam coletar todos os dados antes de iniciar a produção, podendo apresentar os resultados ao longo do processo produtivo. No momento, em que um número suficiente de dados tenha sido coletado a vacina é avaliada, e uma vez que for comprovado que os riscos não ultrapassam os benefícios, ela recebe uma aprovação condicional, que permite que seja produzida, porém, os dados sobre a mesma ainda devem ser coletados e analisados. Embora não seja tão rápido ou tão seguro quanto ao processo de simulação, esse método permite combater uma pandemia de forma mais rápida que o procedimento padrão permitiria, sendo, portanto, vital (OMS, 2009).

No caso da pandemia de COVID-19, alguns imunizantes que realizaram seus ensaios clínicos de fase 3 no Brasil, como a CoronaVac e a vacina da Covishield, conhecida como vacina de Oxford, solicitaram uma permissão de uso emergencial das vacinas de modo a minimizar os danos causados pela pandemia (Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA, 2021).

#### **4.7 Tipos de vacinas**

Durante o período de pandemia, diversos estudos foram iniciados em busca de entender melhor a infecção causada pelo vírus SARS-CoV-2 e de criar vacinas que fossem eficazes para a prevenção da COVID-19. Pesquisadores no mundo

---

todo se mobilizaram para efetivar de fato essas tentativas e, após diversos testes, algumas vacinas foram aprovadas para a aplicação em humanos. Veja no quadro abaixo (Quadro 1), os principais imunizantes aprovados no Brasil e no mundo para a prevenção ao COVID-19, além de seus fabricantes, dispõem também da tecnologia vacinal utilizada e o país desenvolvedor.

**Quadro 1:** Vacinas desenvolvidas e em desenvolvimento para o combate da COVID-19.

<b>VACINAS DESENVOLVIDAS E EM DESENVOLVIMENTO PARA O COMBATE DA COVID-19</b>			
<b>DESENVOLVEDOR/ PESQUISADOR</b>	<b>CATEGORIA DE PRODUTO</b>	<b>FASE</b>	<b>PAÍS DESENVOLVEDOR</b>
Moderna / Baxter BioPharma Solutions / Sanofi / mRNA-1273	Vacina de RNA	Aprovada pela FDA (Food and Drug Administration)	Estados Unidos da América
BioNTech / Pfizer / Comirnaty	Vacina de RNA	Aprovada pela ANVISA	Estados Unidos da América
Janssen Pharmaceutical Companies / Sanofi / Merck / ENSEMBLE	Vetor viral não replicante	Aprovada pela ANVISA	Estados Unidos da América
University of Oxford, Oxford Biomedica / AstraZeneca	Vetor viral não replicante	Aprovada pela ANVISA	Reino Unido; Brasil
CoronaVac / Sinovac Life Sciences Co. / Instituto Butantan	Vacina inativada	Aprovada pela ANVISA	China; Brasil
Covaxin / Bharat Biotech	Vacina inativada	Aprovada pela ANVISA	Índia
Sputnik V / Centro Nacional de Pesquisa em Epidemiologia e Microbiologia Gamaleya do Ministério da Saúde da Federação da Rússia	Vacina de vetor viral não replicante	Aprovada pela ANVISA	Rússia
Beijing Institute of Biological Products / Sinopharm / BBIBP-CorV	Vacina de vírus inativado	Fase III	China

Continua.

**Quadro 1:** Continuação.

<b>VACINAS DESENVOLVIDAS E EM DESENVOLVIMENTO PARA O COMBATE DA COVID-19</b>			
<b>DESENVOLVEDOR/ PESQUISADOR</b>	<b>CATEGORIA DE PRODUTO</b>	<b>FASE</b>	<b>PAÍS DESENVOLVEDOR</b>
Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune and Biological Products / CoviVac	Vacina de vírus inativado	Fase III	Rússia
Wuhan Institute of Biological Products / Sinopharm	Vacina de vírus inativado	Fase III	China
CanSino Biologics / Ad5-nCoV	Vacina de vetor viral não replicante	Fase III	China
Anhui Zhifei Longcom Biopharmaceutical / RBD-Dimer	Vacina de proteína de subunidade	Fase III	China
Federal Budgetary Research Institution State Research Center of Virology and Biotechnology / EpiVacCorona	Vacina de proteína de subunidade	Fase III	Rússia
Medicago / CoVLP	Vacina de <i>Virus Like Particle</i>	Fase II / III	Canadá
AnGes, Inc., Osaka University and Takara Bio. / AG0301-COVID19	Vacina de DNA	Fase II / III	Japão
Clover Biopharmaceuticals / SCB-2019	Vacina de proteína de subunidade	Fase II / III	China
Institute of Medical Biology at the Chinese Academy of Medical Sciences	Vacina de vírus inativado	Fase III	China
ReiThera, Lazzaro Spallanzani National Institute for Infectious Diseases / GRAd-CoV2	Vacina de vetor viral não replicante	Fase II / III	Itália
Finlay Vaccine Institute / Soberana 02 (FINLAY-FR-2)	Vacina de proteína de subunidade	Fase III	Cuba

Fonte: ANVISA (2021), European Medicines Agency (2021), Janssen (2021), The Gamaleya National Center e Russian Direct Investment Fund (2021).

---

## ✓ Vacina atenuada

A administração de vacinas vivas atenuadas fornece uma imunidade efetiva, pois a resposta imunológica ativada pelo vírus atenuado promove a produção de anticorpos neutralizantes e uma imunidade protetora (WAREING; TANNOCK, 2001).

Esse tipo de vacina é produzido a partir de patógenos vivos enfraquecidos, seja por tratamentos químicos, por radiação ou manipulação genética. Dessa forma, ela adquire a capacidade de ativar o sistema imune, entretanto sem causar a doença. Assim, ela é capaz de gerar um microambiente equivalente a uma infecção natural mais branda, e isso pode induzir a uma resposta imunológica humoral e celular mais forte e de maior durabilidade. Contudo, essa imunização artificial não é recomendada para os indivíduos imunocomprometidos e as gestantes, porque há riscos de ocorrer uma reversão de virulência o que pode levar as pessoas com baixa imunidade a desenvolver a doença (YE et al., 2020).

O mecanismo de ação das vacinas vivas atenuadas consiste em, após a inoculação vacinal, imediatamente inicia-se uma replicação do patógeno de forma limitada, por conta da atenuação. A resposta imune inata é ativada principalmente via PAMP's, na qual os macrófagos e as células dendríticas desencadeiam uma ação pró-inflamatória por meio de citocinas, além de fazer uma contenção prévia da infecção. Posteriormente, as APCs apresentam epítomos via MHC-II ao linfócito T auxiliar, e devido ao microambiente inflamatório, principalmente com IL-12 e IFN- $\gamma$ , as células TCD4+ ativam fatores de transcrição específicos para que todos seus clones adquiram o perfil Th1. Dessa forma, os linfócitos Th1 ativam os macrófagos pela via clássica que são responsáveis por destruir os microrganismos, além de otimizar sua atividade fagocítica. Por outro lado, as APCs também apresentam determinantes antigênicos via MHC-I para os linfócitos TCD8+ que desencadeiam uma ação citotóxica nas células infectadas pelo vírus (CHAPLIN, 2010).

Ao mesmo tempo, os linfócitos B também são ativados e passam por uma mudança de isótipos para a secreção de anticorpos neutralizantes contra o microrganismo envolvido. Ao final, o mais importante é que todo esse processo de resposta imune gera as células de memória que serão capazes de responder rapidamente a uma infecção natural correspondente ao patógeno atenuado utilizado na vacina (MOHN et al., 2018).

---

Pesquisadores já comprovaram que os linfócitos T têm a capacidade de conter infecções virais evitando formas mais graves da doença. Além disso, existem estudos que mostram a possibilidade de uma imunização cruzada, ou seja, quando existe uma resposta imunológica específica para um determinado vírus que é capaz de influenciar positivamente em uma possível infecção por um microrganismo semelhante, como por exemplo os coronavírus SARS-CoV-1, SARS-CoV-2 e MERS-CoV (MOHN et al., 2018).

A empresa Codagenix em parceria com o Serum Institute of India estão evoluindo no processo de produção de uma vacina atenuada anti-SARS-CoV-2. Atualmente, encontra-se na etapa pré-clínica de testes (YE et al., 2020). A Codagenix está trabalhando com uma técnica que consiste na desotimização de códons. Essa tecnologia consiste na manipulação genética da sequência de codificação do material genético viral com o objetivo de enfraquecer o patógeno, porém mantendo-o imunogênico e sem causar a doença. Esse procedimento tem baixo custo e demonstra ser eficiente em estudos *in vivo* em camundongos e *in vitro* em células humanas. A principal vantagem dessa vacina é a sua capacidade de induzir receptores *toll-like* para gerar uma resposta imunológica mais forte e por mais tempo (CHEN et al., 2020). E, como desvantagem, existe a possibilidade de ocorrer a reversão de virulência, porém uma vez que é feita a desotimização, o risco é menor. Essa tecnologia também foi usada na produção de vacinas contra o Ebola, e apresentou um resultado de 97,5% de eficácia (NG; LIU; MAHALINGAM, 2020).

Além disso, outras empresas e instituições ao redor do mundo também estão na corrida para o desenvolvimento de uma vacina anti-SARS-CoV-2. A empresa biofarmacêutica indiana, Indian Immunologicals Limited e a Griffith University uniram esforços para produzir uma vacina atenuada com base também na tecnologia de desotimização de códons para gerar uma imunidade protetora contra a COVID-19, além de promover uma imunização cruzada contra o MERS-CoV e o SARS-CoV-1 que também são coronavírus (NG; LIU; MAHALINGAM, 2020).

### ✓ Vacina inativada

As vacinas inativadas ou vacinas de primeira geração são compostas por vírus inativados por um determinado agente químico ou físico. Elas não simulam a doença, o que elas fazem é burlar o sistema imune, com isso, o mesmo acredita que o agente

---

infeccioso introduzido no organismo, no caso as partículas virais, representa uma ameaça real, desencadeando o processo de imunização (FIOCRUZ, 2019).

Em pessoas imunodeprimidas e em gestantes as vacinas inativadas não apresentam risco de causar a doença, pois o agente infeccioso é incapaz de provocar seus sintomas, já que está inativado (FIOCRUZ, 2019). O que não significa a ausência de reações adversas, podendo haver quadros ligados à toxicidade comum da vacina, sendo parte de uma resposta imune que está acontecendo no organismo do indivíduo. Algumas reações podem estar ligadas a respostas impróprias às vacinas, podendo variar de sintomas leves a graves, raramente podendo ocasionar o óbito (CHAGAS et al., 2019).

Pelo fato do vírus inativado não conseguir se replicar dentro do organismo, essas vacinas tendem a gerar uma imunidade menos eficaz, exigindo, assim, que haja mais de uma aplicação da dose ao longo dos anos para uma imunização eficiente. Portanto, por mais que as vacinas inativadas possam trazer maior segurança para o organismo, elas tendem a ser geradas com adjuvantes devido a suas multidoses (KYRIAKIDIS et al., 2021).

Após a inoculação vacinal, o vírus é incapaz de se multiplicar por estar inativado (morto), mas haverá um estímulo para que o sistema imunológico produza anticorpos contra o mesmo. A resposta imune adaptativa será ativada, sendo responsável por identificar e eliminar os patógenos presentes no organismo. Dessa forma, o sistema imune cria uma memória imunológica e caso haja novamente uma infecção pelo mesmo patógeno, ele será eliminado de forma mais rápida, sendo capaz de tornar a pessoa imune à doença. A resposta imune adaptativa, se divide em resposta humoral e celular (CHAGAS et al., 2019).

Na resposta imune humoral a principal célula presente é o linfócito B. Quando se tem o contato com o antígeno por meio da vacinação, novos linfócitos B são acionados, e os mesmos irão se diferenciar em plasmócitos que produzirão as imunoglobulinas e os linfócitos B de memória. Quando o organismo tiver um novo contato com o patógeno, os linfócitos B de memória que foram produzidos anteriormente na vacinação irão identificá-los e produzir uma resposta mais eficaz na produção de imunoglobulinas (CHAGAS et al., 2019).

Na resposta imune celular o linfócito Th1 vai favorecer a imunidade celular, ativando os linfócitos TCD4+, que irão ativar as células como os macrófagos e os neutrófilos para fagocitar os patógenos e estimular a apoptose, esse processo vai

---

promover as reações inflamatórias para aumentar a linha de defesa (CHAGAS et al., 2019). Ao final, todo esse processo de resposta imune gera as células de memória, que irão responder de forma mais ágil, caso ocorra uma nova infecção natural proporcional ao patógeno inativado utilizado na vacina.

Como exemplo, temos a CoronaVac que está sendo desenvolvida pela Sinovac Biotech na China. ela é uma vacina inativada que possui o uso de um adjuvante de alumínio, de vírus inativado e purificado.

Conforme foi observado em camundongos e ratos a vacina foi altamente imunogênica, induzindo altos níveis de anticorpos anti-S e anti-RBD. Foi observado que, além dos anticorpos produzidos, também foram encontrados anticorpos neutralizantes próprios contra o SARS-CoV-2 (KYRIAKIDIS et al., 2021). Já em macacos rhesus (*Macaca mulatta*), houve a imunização pela CoronaVac. Após a imunização foi relatado que a vacina conseguiu estimular uma proteção parcial ou completa contra o agente viral (KYRIAKIDIS et al., 2021; SHARMA et al., 2020).

Em pacientes voluntários da faixa etária de 18 a 59 anos, a CoronaVac obteve uma boa tolerância. Nas duas dosagens aplicadas na Fase 2, houve somente reações adversas leves, sendo o sintoma mais comum, a dor no local onde houve a aplicação da injeção. Já nos testes clínicos da Fase 3 da CoronaVac, ocorreu a aplicação de duas doses da injeção com intervalos entre 0 a 14 dias ou de 0 a 28 dias, envolvendo voluntários do Brasil, da Indonésia e da Turquia (KYRIAKIDIS et al., 2021; SHARMA et al., 2020). Contudo, a vacina já recebeu a aprovação de uso emergencial.

### ✓ Vacina de DNA

As vacinas de DNA são vacinas baseadas na inserção de um gene específico em um plasmídeo bacteriano (LI; PETROVSKY, 2016). No caso da vacina contra o SARS-CoV-2, o gene escolhido é o que codifica a proteína S, uma vez que quando traduzido forma uma proteína muito vulnerável à ação dos anticorpos (SMITH et al., 2020; YU et al., 2020).

Esse plasmídeo é internalizado em uma APC e/ou em uma célula somática (geralmente miócitos), por meio de transfecção (LEE et al., 2018). No caso da internalização na APC, vai haver uma ativação dos linfócitos TCD8+ e TCD4+ por meio da apresentação de antígenos via MHC-I e MHC-II. Já no caso da internalização do plasmídeo no miócito, não vai haver a apresentação de antígenos

---

via MHC-II, conseqüentemente, não vai haver ativação imediata dos linfócitos TCD4. Porém, pode haver também fagocitose dessa célula somática pela APC, e dessa forma haverá a apresentação dos antígenos pelas duas vias de MHC (LIU, 2003; SOLTANI et al., 2018).

A vantagem desse tipo de vacina são os menores riscos de reversão de virulência, sendo o imunizante ideal para os pacientes imunocomprometidos (LEE et al., 2018). Outras vantagens estão na produção dessa vacina que é simples, rápida, de menor custo e apresenta alta estabilidade em relação à temperatura (pode ser armazenada a 37 °C por aproximadamente um ano, e de 2 a 8 °C por 4 a 5 anos), evitando gastos exacerbados com redes de frio (SMITH et al., 2020, LI; PETROVSKY, 2016; LEE et al., 2018).

Porém, a vacina apresenta certas desvantagens, entre elas, o risco do DNA plasmidial provocar respostas imunes anti-DNA e também existir resposta Th2 (SOLTANI et al., 2018). Para tentar resolver esse problema, as empresas podem colocar adjuvantes ou tentar melhorar a sequência do antígeno para melhorar a resposta linfocitária (LI; PETROVSKY, 2016).

Até o momento, nenhuma vacina de DNA chegou à fase final para que seja aprovada pela ANVISA ou pela FDA, porém já existem diversas empresas que se situam na Fase 3 de desenvolvimento do imunizante com esta tecnologia vacinal (MILKEN INSTITUTE, 2021).

### ✓ Vacinas de RNA

O estudo para o desenvolvimento de vacinas a partir de RNA teve início na década de 90, em paralelo ao de vacinas de DNA, era realizado por meio da aplicação direta de mRNA e plasmídeo de DNA no músculo esquelético de ratos para observar a expressão das proteínas codificadas e o estímulo as respostas imunológicas. A produção de vacinas baseadas em mRNA é um desenvolvimento recente e promissor, já que esse tipo de vacina apresenta uma abordagem potencialmente preventiva, pois são mais seguras, mais eficientes e mais fáceis de fabricar (REGO, 2015).

As vacinas baseadas em mRNA, ao serem aplicadas ativam ambas as respostas de células B e a citotoxicidade de células T. No início da ação imunológica a vacina usa a sequência de mRNA da proteína alvo, que se recombina *in vitro*, ao invés de

---

acontecer a sequência do anticorpo alvo. Posteriormente, a sequência de mRNA da proteína alvo recombinante é carregada por LNPs (nanopartículas lipídicas) e penetra a célula com destino ao citoplasma somático, para assim começar a tradução direta para que possa produzir a proteína alvo, que ao ser liberada é capturada pelas APCs que processarão rapidamente a proteína não correspondente. Assim podendo ter a apresentação de MHC-I e MHC-II na superfície da membrana celular da mesma célula apresentadora de antígeno. Essa etapa é importante para a ativação das células B e das células T que também são a chave para a resposta humoral e citotóxica (WANG; KREAM; STEFANO, 2020).

O SARS-CoV-2, por ser um vírus de RNA de fita simples, possui um RNA auto amplificador que pode realizar a replicação externa do RNA no citosol. Essa descoberta apoia o papel do desenvolvimento de vacinas baseadas em mRNA (CASCELLA; RAJNIK; CUOMO, 2020).

Em relação às demais vacinas, existem três vantagens principais de segurança e eficácia do uso de vacinas antivirais baseadas em mRNA. A primeira é que as vacinas antivirais baseadas em mRNA diminuem o risco potencial de infecção e a mutagênese induzida por inserção devido à degradação natural do mRNA (LIM; LEE, 2015). A segunda vantagem está na elevada eficácia do imunógeno, devido as modificações estruturais do mRNA, o que melhora sua eficácia e a estabilidade de tradução. Já a terceira, está na produção de mRNA modificado que facilita a produção e o desenvolvimento em grande escala de doses de vacina que seriam suficientes para imunizar populações em massa (ZARGHAMPOOR et al., 2019). Assim, todos os fatores citados acima tornam a vacina de mRNA a mais adequada para uma resposta rápida à emergente pandemia de COVID-19. Entretanto, para a imunização eficiente baseada em mRNA, podem ser necessárias a repetição de mais de uma dose da vacina devido à depuração e a indicação para a manutenção de um nível terapêutico eficaz.

A principal vacina a partir de RNA contra o COVID-19 é a desenvolvida pela Pfizer, porém apresentava uma dificuldade de se distribuir essa vacina, pois para mantê-la viável era necessário armazená-la durante todo o processo em temperatura ultrafria, de  $-70^{\circ}\text{C}$ . Entretanto, o laboratório responsável pela vacina desenvolveu uma embalagem com potencial de armazenamento na temperatura necessária, à base de gelo seco. Nessa embalagem, os frascos de vacina podem ser mantidos por até 30 dias, desde que a correta manutenção do gelo seco seja realizada. Além de

---

poder ser armazenada também a uma temperatura de -90 °C a -60 °C por até seis meses, ou em temperatura de refrigerador entre 2 °C a 8 °C por até 31 dias assim facilitando tanto a distribuição quanto o armazenamento da vacina de RNA mais avançada contra a COVID-19 (PFIZER, 2021).

### ✓ **Vacina *Virus Like Particle***

As vacinas de *Virus Like Particle* (VLPs), consistem em utilizar partes de outro vírus semelhante em estrutura e morfologia ao do vírus SARS-CoV-2 e como não possuem material genético, essas partículas não são infecciosas. Portanto, são consideradas vacinas eficientes e seguras (CALLAWAY, 2020).

Diante disso, na epidemia causada pelo SARS-CoV-1, foram testadas VLPs que obtiveram a indução de um grande número de anticorpos neutralizantes, além da utilização de uma única dose que foi capaz de produzir imunização em camundongos que participaram dos experimentos. Com isso, espera-se que esse tipo de vacina seja eficaz também para o SARS-CoV-2 (LIU et al., 2011; WARD et al., 2021).

Desse modo, estudos mostram que as vacinas de VLPs são capazes de desenvolver resposta imune por meio da neutralização de anticorpos. Isso ocorre, pois as partículas se assemelham tanto no tamanho quanto na estrutura de proteínas de superfície viral, o que faz com que essas partículas sejam internalizadas pelas APCs, dessa forma são carregadas pelas MHC-II, ativando os linfócitos TCD4+ e as células B, além de poderem utilizar as vias de apresentação cruzada, induzindo a uma resposta imune por células TCD8+ (DONALDSON et al., 2018; WALPITA et al., 2011).

Até o momento não existe nenhuma vacina de *Virus Like Particle* aprovada pela FDA ou ANVISA, porém empresas como a Medicago, já estão realizando testes clínicos de fase III (MILKEN INSTITUTE, 2021).

### ✓ **Vacina de subunidade**

As vacinas de subunidade se tratam de vacinas compostas não por proteínas íntegras, mas sim por fragmentos dessas proteínas, vindo daí o nome de subunidade. São vacinas que não contém resquícios de organismos diferentes da sequência de aminoácidos que compõem o fragmento recombinante, o que faz dela mais segura aos animais e ao meio ambiente (ROCCA, 2020; SCHATMAYR, 2003).

---

Porém, embora sejam mais seguras, elas requerem diversas doses para surtirem um efeito suficiente, uma vez que geram uma resposta moderada do organismo e de células T. Devido a essa resposta imunológica insuficiente, são normalmente adicionados também adjuvantes, que tornam não apenas mais responsiva, mas também podem reduzir a necessidade do uso do antígeno purificado, que é obtido por meio de um processo caro e demorado, deixando portanto as vacinas mais baratas e viáveis de serem produzidas (RIESE et al., 2013).

No caso do SARS-CoV-2, as vacinas de subunidades se baseiam na resposta imunológica contra a proteína S do vírus. As atuais pesquisas se concentram em diferentes frentes: sintetizar essas proteínas de superfície, para as apresentarem com uma maior facilidade ao organismo, facilitando a resposta imune; como produzir nano-partículas que se assemelham ao vírus na produção da proteína S; desenvolver uma vacina composta exclusivamente pelo domínio de ligação da proteína S do SARS-CoV-2, que em testes mostrou gerar altos níveis de resposta imunológica, além de minimizar a imunopotenciação do indivíduo (CHEN et al., 2020).

Atualmente, os esforços na produção de vacinas estão voltados para a proteína S do vírus, pois esta proteína é vital para a entrada do patógeno nas células, assim como as suas subunidades S1, NTD, RBD e S2. Dentre estas, as que geram uma melhor resposta imune são as subunidades S1 e a RBD. Os anticorpos contra essa proteína atuam bloqueando a entrada do vírus na célula, o que impede a replicação viral (ALVES et al., 2020).

### ✓ **Vetor viral**

Neste tipo de vacina, utiliza-se um vírus modificado geneticamente, como por exemplo o vírus do sarampo ou o adenovírus, para servir de carreador de genes do SARS-CoV-2.. Como esses vírus são enfraquecidos, eles não possuem a capacidade de causar doenças. As vacinas de vetor viral são subdivididas em 2 tipos: vetor viral replicante, quando os vírus podem se replicar no hospedeiro e vetor viral não replicante, quando os vírus não podem se replicar, porque os genes-chave foram desativados (CALLAWAY, 2020).

Um dos melhores exemplos de vacina vetor viral não replicante é a “vacina de Oxford”, desenvolvida pelo Instituto Jenner, da Universidade de Oxford, no Reino Unido e licenciada para a farmacêutica AstraZeneca. Com o nome “AZD 1222”, a

---

vacina utiliza de um adenovírus (vírus respiratório) que infecta chimpanzés. Esses vírus passam por diversos procedimentos de engenharia genética para que não possam se replicar em células humanas e que consigam, ainda assim, levar até elas o código para a produção de um antígeno (TEIXEIRA, 2020).

O início da fabricação do vetor viral é a partir da obtenção do material genético do adenovírus do chimpanzé. Com a infecção de células de origem humana que são cultivadas em laboratório, objetiva-se que os adenovírus as infectam e iniciam uma replicação. Após algumas etapas de purificação, chega-se ao DNA do vírus “selvagem”, que é um alicerce para aprimorar o vírus se utilizando de algumas ferramentas de engenharia genética (TEIXEIRA, 2020).

Esse aprimoramento é realizado no DNA do adenovírus original. De forma que é arquitetado um cromossomo artificial de bactéria, em que insere-se o DNA do adenovírus. Esse cromossomo artificial é, em suma, uma molécula de DNA que são adicionadas algumas terminações. É nele que irá ocorrer a manipulação, na qual a região que tem informações para replicação é deletada, visando transformá-lo em um vetor do tipo não replicante. Depois desse processo ao usar uma técnica conhecida como *recombineering*, são realizadas outras várias modificações. Uma das mais importantes é a troca de uma sequência do adenovírus por uma sequência do SARS-CoV-2 que codifica a proteína S. (TEIXEIRA, 2020).

Depois desse processo o cromossomo, produzirá o vírus modificado a partir deste novo DNA. Na fábrica da “vacina de Oxford”, esta etapa é realizada por células humanas, em que o cromossomo modificado é inserido por transfecção. O cromossomo arquitetado entra nas células que irão produzir o adenovírus modificado (vetor viral). Então, separa-se o que é célula e o que é vírus arquitetado, e a matéria-prima da vacina está pronta para ser transformada em um produto farmacêutico e ter seu envase para iniciar a distribuição (TEIXEIRA, 2020).

Para fazer um paralelo de imunidade a ser adquirida entre a vacina vetor viral do tipo replicante com o não replicante, pode-se dizer que o vetor viral replicante possui uma resposta mais forte, sendo também mais segura. Já a de vetor viral não replicante, para que possa induzir uma resposta imune mais duradoura, pode necessitar de aplicação de doses de reforço (CALLAWAY, 2020).

As vacinas deste tipo possuem algumas vantagens: não é necessário manusear o SARS-CoV-2 “vivo” durante a produção, fato que garante maior biossegurança aos envolvidos no processo produtivo; também existe uma ampla experiência com

---

a produção de grandes quantidades de vacinas com esses vetores que estão sendo utilizados; os vetores virais utilizados mostram uma boa estimulação das respostas das células B e T.

Já como desvantagem pode-se citar que alguns desses vetores utilizados são afetados e parcialmente neutralizados pela imunidade preexistente, sendo este um problema que pode ser contornado utilizando vetores que são raros em humanos ou derivados de um vírus de animais, ou então pelo uso de vírus que não induzem muita imunidade por si próprios (por exemplo, os vírus adeno-associados) (KRAMMER, 2020).

#### **4.8 Programas de imunização**

A implantação do Programa Nacional de Imunização (PNI) no Brasil, trouxe benefícios incontestáveis para a saúde pública do país. A introdução de um calendário vacinal atualizado, abrangendo desde o nascimento até a fase adulta, que conta também com um aumento do número de vacinas acessíveis de forma gratuita pela população, contribuíram para o controle de algumas doenças e o reaparecimento de outras. Além disso, houve um grande investimento em novas tecnologias de sistemas laboratoriais para o desenvolvimento e a produção de vacinas, o que não colaborou apenas com saúde, mas também com desenvolvimento tecnológico e científico proporcionando avanços importantes para o país (SATO, 2018).

Conforme dados de pesquisas, no ano de 2015 o Brasil atingiu a marca de 95,7% de taxa de cobertura vacinal em todo o território nacional contra doenças como o Sarampo, a Poliomielite, a Meningite, a Hepatite, a Febre Amarela, a Rubéola, entre outras. Esse valor é considerado superior ao ideal que é de 95% (CAMARGO; CHAGAS, 2021). Esses dados revelam o potencial benéfico e a eficiência do PNI para o país.

Contudo, devido à pandemia causada pelo SARS-CoV-2, cientistas do mundo todo se uniram e não mediram esforços para produzirem vacinas eficazes contra a COVID-19. Em 2021, muitos países já aprovaram e iniciaram a aplicação dessas vacinas, inclusive o Brasil. Dessa forma, é fundamental a criação de um planejamento estratégico dos programas de imunização para se adequar a atual necessidade e, garantir que a maior parte da população seja vacinada com a finalidade de frear a taxa de transmissão do novo coronavírus (MARTINS et al., 2021).

---

---

Segundo o Ministério da Saúde, a estratégia a ser adotada no país para a vacinação contra a COVID-19 será dividida em grupos prioritários, além de otimizar a comunicação entre as três esferas da gestão e instrumentalizar as cidades para acelerar a vacinação. Pessoas portadoras de doença renal crônica, doenças cardiovasculares e cerebrovasculares, diabetes mellitus, hipertensão arterial grave, pneumopatias crônicas graves, anemia falciforme, câncer, obesidade mórbida, síndrome de Down, além das pessoas com idade superior a 60 anos e os indivíduos imunossuprimidos estão nos grupos prioritários, por estarem relacionados a uma alta taxa de mortalidade pelo novo coronavírus. Ademais, profissionais da área de saúde que estão diretamente envolvidos no tratamento de pessoas infectadas também possuem prioridade na fila de vacinação (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021).

#### **4.9 Efeitos adversos das vacinas**

Dentre as vacinas autorizadas atualmente pela ANVISA contra a COVID-19, nenhuma delas tem a capacidade de causar a doença, uma vez que não foram aprovadas, até o momento, as vacinas atenuadas contendo o vírus completo.

Enquanto o organismo constrói imunidade, é normal que se possa ter pequenos efeitos colaterais. De acordo com o Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) dos EUA e OMS, os efeitos colaterais comuns das vacinas contra a COVID-19 incluem: febre, fadiga, cefaleias, dores corporais, calafrios e náuseas. É muito comum também que ocorram efeitos colaterais ao redor do local da aplicação da injeção, que geralmente é na parte superior do braço. Estes podem incluir inchaço, dor, vermelhidão, erupção cutânea e outras formas leves de irritação. Além das reações típicas da vacinação, existiram poucos relatos de efeitos colaterais graves, após a vacinação. Entre eles estão as reações anafiláticas, que ainda que sejam preocupantes, elas foram relatadas com baixíssima frequência.

Todos os órgãos de saúde local devem relatar sintomas específicos pós-vacinação, conhecidos como eventos adversos, tanto referente às vacinas com registro sanitário, quanto às vacinas com autorização de uso emergencial. Em ambas o sistema utilizado será o SUS Notifica que registrará as ocorrências. Na impossibilidade de acesso ao sistema, os notificadores deverão contatar primeiramente às coordenações de imunização ou a vigilância epidemiológica local, o Centro de Informações Estratégicas e Respostas em Vigilância em Saúde

---

(CIEVS) ou ainda pode utilizar o VigiMed. A notificação de queixas técnicas das vacinas autorizadas para uso emergencial temporário, em caráter experimental, deve ser realizada no Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – Notivisa (FIOCRUZ, 2021).

#### **4.10 As vacinas e as novas variantes**

Os vírus com o genoma RNA são mais propensos a sofrerem mutações do que vírus DNA, porém o SARS-CoV-2 codifica uma enzima chamada exorribonuclease, que tem como função controlar os erros dos nucleotídeos ao longo do seu genoma, reduzindo assim a taxa de mutação do vírus de 100 a 1000 vezes comparando com outros vírus que contém o genoma RNA. Ainda assim, essas mutações podem ocorrer, afetando, às vezes, a conformação das proteínas virais (VOYSEY et al., 2021).

A maior parte das mutações não apresentam vantagens para o agente, porém, aquelas que são benéficas para o vírus são selecionadas de forma positiva a fim de que o vírus apresente cada vez mais vantagens sobre o seu hospedeiro (VOYSEY et al., 2021).

O gene S do SARS-CoV-2 é muito variável, o que representa um problema significativo, uma vez que a região RBD codificada por esse gene interage com o receptor ACE2 que é alvo de anticorpos produzidos por meio da infecção natural e das vacinas. Por isso, o monitoramento constante e entendimento das mudanças de conformação e de infectividade do vírus são essenciais para o controle de futuras infecções (CHEN et al., 2020).

## **5 CONCLUSÃO**

Desde o início da pandemia causada pelo SARS-CoV-2 grandes esforços vêm sendo realizados pela comunidade científica a fim de elaborar medidas terapêuticas para o controle e a prevenção da COVID-19. Mais de duzentas instituições trabalham para que a demanda de vacinas pela população seja atendida, porém, isso não é um processo simples, existem vários obstáculos e protocolos a serem seguidos para a aprovação das mesmas. Sendo assim, é prioridade dar atenção com o desenvolvimento e a produção de diferentes tipos de tecnologias vacinas contra o SARS-CoV-2.

---

---

## 6 REFERÊNCIAS

AKIRA, S.; HEMMI, H. Recognition of pathogen-associated molecular patterns by TLR family. **Immunology Letters**, v. 85, n. 2, p. 85-95, 2003.

ALVES, P. S. et al. VACINAS: História, tecnologia e desafios para terapia contra o SARS-CoV-2. **ULAKES Journal of Medicine**, v. 1, p. 125-141, 2020.

AMANAT, F.; KRAMMER, F. SARS-CoV-2 Vaccines: Status report. **Immunity**, v. 52, n. 4, p. 583-589, 2020.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA - ANVISA. **Autorização de uso emergencial de vacinas contra a COVID-19**. 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/confira-materiais-da-reuniao-extraordinaria-da-dicol/1-apresentacao-ggmed-coronavac.pdf>. Data de acesso em: 02 jul. 2021.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA - ANVISA. **Relatório - bases técnicas para decisão do uso emergencial, em caráter experimental de vacinas contra a Covid-19**. Distrito Federal: ANVISA, 2021. 27p.

ARRIAZA, J. G. et al. COVID-19 vaccine candidates based on modified vaccinia virus Ankara expressing the SARS-CoV-2 spike protein induce robust T- and B-Cell immune responses and full efficacy in mice. **Journal of Virology**, v. 95, n. 7, p. 1-22, 2021.

BEGHI, E. The right therapy for neurological disorders. From randomized trials to clinical practice. **Frontiers of Neurology and Neuroscience**, v. 39, p. 1-7, 2016.

BIANCHI, M. et al. Sars-CoV-2 envelope and membrane proteins: Structural differences linked to virus characteristics? **Biomed Research International**, v. 2020, Article ID 4389089, p. 1-6, 2020.

BUSS, P. M.; TEMPORÃO, J. G.; CARVALHEIRO, J. R. da. **Vacinas, soros e imunizações no Brasil**. 1. ed. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2005. 420p.

CALINA, D. et al. COVID-19 vaccines: Ethical framework concerning human challenge studies. **DARU, Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 28, p. 807-812, 2020.

---

CALLAWAY, B. E. The race for coronavirus vaccines. **Nature**, v. 580, p. 576-577, 2020.

CAMARGO, L. M. A. S.; CHAGAS, L. K. F. Análise descritiva da cobertura vacinal executada pelo programa nacional de imunizações entre 2015 e 2019. **Saúde Coletiva**, v. 11, n. 60, p. 4566–4577, 2021.

CAN, A.; COSKUN, H. The rationale of using mesenchymal stem cells in patients with COVID-19-related acute respiratory distress syndrome: What to expect. **Stem Cells Translational Medicine**, v. 9, n. 11, p. 1287–1302, 2020.

CASCELLA, M.; RAJNIK, M.; CUOMO, A. Features, evaluation, and treatment of coronavirus (COVID-19). **StatPearls [Internet]**, 2021.

CECCARELLI, M. et al. Differences and similarities between Severe Acute Respiratory Syndrome Would a rose by another name smell as sweet?. **European Review for Medical and Pharmacological Sciences**, v. 24, n. 5, p. 2781-2783, 2020.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **Intussusception among recipients of rotavirus vaccine**. 1999. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm4827a1.htm>>. Data de acesso em: 15 de agosto de 2021.

CHAGAS, S. R. et al. Vacinas e suas reações adversas: Revisão. **Pubvet**, Maringá, v. 13, n. 8, p. 1-14, 2019.

CHAN, J. F. W. et al. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. **Emerging Microbes and Infections**, v. 9, n. 1, p. 221-236, 2020.

CHAPLIN, D. D. Overview of the immune response. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 125, n. 2 SUPPL. 2, p. S3-S23, 2010.

CHEN, W. H. et al. The SARS-CoV-2 Vaccine Pipeline: An overview. **Current Tropical Medicine Reports**, v. 7, n. 2, p. 61-64, 2020a.

CHEN, J. et al. Mutations Strengthened SARS-CoV-2 Infectivity. **Journal of Molecular Biology**, v. 432, n. 19, p. 5212-5226, 2020b.

---

---

CINTRA, O. A. L.; REY, L. C. Safety, immunogenicity and efficacy of influenza vaccine in children. **Jornal de Pediatria**, Porto Alegre, v. 82, n. SUPPL. 1, p. 83-90, 2006.

CRUVINEL, W. M. et al. Immune system - Fundamentals of innate immunity with emphasis on molecular and cellular mechanisms of inflammatory response. **Revista Brasileira de Reumatologia**, São Paulo, v. 50, n. 4, p. 443-461, 2010.

CUI, J.; LI, F.; SHI, Z. L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. **Nature Reviews Microbiology**, v. 17, p. 181-192, 2019.

CUNNINGHAM, A. L. et al. Vaccine development: From concept to early clinical testing. **Vaccine**, v. 34, n. 52, p. 6655-6664, 2016.

DELLEPIANE, N.; GRIFFITHS, E.; MILSTIEN, J. B. New challenges in assuring vaccine quality. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 78, n. 2, p. 155-162, 2000.

DIAMOND, M. S. et al. Innate and adaptive immune responses determine protection against disseminated infection by West Nile encephalitis virus. **Viral Immunology**, v. 16, n. 3, p. 259-278, 2003.

DOMINGO, E.; SHELDON, J.; PERALES, C. Viral quasispecies evolution. **Microbiology and Molecular Biology Reviews**, v. 76, n. 2, p. 159-216, 2012.

DONALDSON, B. et al. Virus-like particle vaccines: Immunology and formulation for clinical translation. **Expert Review of Vaccines**, v. 17, n. 9, p. 833-849, 2018.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY. **Spikevax<sup>1</sup> (vacina ARNm contra a COVID-19 [nucleósido modificado])**. 2021. Disponível em: <[https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna-epar-medicine-overview\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna-epar-medicine-overview_pt.pdf)>. Data de acesso em: 15 de Agosto de 2021.

FAURE, E. et al. Distinct immune response in two MERS-CoV infected patients: Can we go from bench to bedside?. **PLoS ONE**, v. 9, n. 2, p. e88716, 2014.

FEDSON, D. S. Commentary: Preparing for pandemic vaccination: An international policy agenda for vaccine development. **Journal of Public Health Policy**, v. 26, n. 1, p. 4-29, 2005.

---

FELSENSTEIN, S. et al. COVID-19: Immunology and treatment options. **Clinical Immunology**, v. 215, p. 108448, 2020.

FIELDS, B. N. KNIPE, D. M.; HOWLEY, P. M. **Fields virology**. 6. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2013. 82p.

FORNI, D. et al. Antigenic variation of SARS-CoV-2 in response to immune pressure. **Molecular Ecology**, v. 30, n. 14, p. 3548–3559, 2021.

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ - FIOCRUZ. **Vacinas virais**. 2019. Disponível em: <<https://www.bio.fiocruz.br/index.php/br/perguntas-frequentes/perguntas-frequentes-vacinas-menu-topo/131-plataformas/1574-vacinas-virais>>. Data de acesso: 11 set. 2020.

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ - FIOCRUZ. **COVID-19: Vigilância Epidemiológica e Sanitária de Eventos Adversos Pós Vacinação**. Rio de Janeiro, 2021. 21p.

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ - FIOCRUZ. **Vacinas: As origens, a importância e os novos debates sobre seu uso**. Disponível em: <<https://www.bio.fiocruz.br/index.php/noticias/1263-vacinas-as-origens-a-importancia-e-os-novos-debates-sobre-seu-uso?showall=1>>.

FREITAS, G. B. L. **Bioética e saúde pública**. 1. ed. Irati, PR: Editora Pasteur, 2020. 176p.

FRIEMAN, M.; HEISE, M.; BARIC, R. SARS coronavirus and innate immunity. **Virus Research**, v. 133, n. 1, p. 101-112, 2008.

GUO, L. et al. Profiling early humoral response to diagnose novel coronavirus disease (COVID-19). **Clinical Infectious Diseases**, v. 71, n. 15, p. 778-785, 2020.

HASÖKSÜZ, M.; KILIÇ, S.; SARAÇ, F. Coronaviruses and SARS-CoV-2. **Turkish Journal of Medical Sciences**, v. 50, n. SI-1, p. 549–556, 2020.

HOMMA, A. et al. Desenvolvimento tecnológico: Elo deficiente na inovação tecnológica de vacinas no Brasil. **História, Ciências, Saúde Manguinhos**, Rio de Janeiro, v. 10, n. suppl 2, p. 671-696, 2003.

HOMMA, A. et al. Atualização em vacinas, imunizações e inovação tecnológica. **Ciência & Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 16, n. 2, p. 445-458, 2011.

---

---

JANSSEN. **Bula vacina Covid-19**. 2021. Disponível em: <[https://www.janssen.com/brasil/sites/www\\_janssen\\_com\\_brazil/files/prod\\_files/live/vacina\\_covid-19\\_recombinante\\_pub\\_vps.pdf](https://www.janssen.com/brasil/sites/www_janssen_com_brazil/files/prod_files/live/vacina_covid-19_recombinante_pub_vps.pdf)>. Data de acesso em: 15 de agosto de 2021.

KAHN, L. H. Commentary: A one health approach to coronaviruses. **International journal of epidemiology**, v. 49, n. 3, p. 728-730, 2020.

KATZE, M. G.; HE, Y.; GALE, M. Viruses and interferon: A fight for supremacy. **Nature Reviews Immunology**, v. 2, n. 9, p. 675-687, 2002.

KIM, E. et al. Microneedle array delivered recombinant coronavirus vaccines: Immunogenicity and rapid translational development. **EBioMedicine**, v. 55, p. 1-12, 2020.

KRAMMER, F. SARS-CoV-2 vaccines in development. **Nature**, v. 586, n. 7830, p. 516-527, 2020.

KYRIAKIDIS, N. C. et al. SARS-CoV-2 vaccines strategies: a comprehensive review of phase 3 candidates. **NPJ Vaccines**, v. 6, n. 1, p. 28, 2021.

LAI, C. et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 55, n. 3, p. 105924, 2020.

LAN, J. et al. Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. **Nature**, v. 581, n. 7807, p. 215-220, 2020.

LEE, J. et al. Engineering DNA vaccines against infectious diseases. **Acta Biomaterialia**, v. 80, p. 31-47, 2018.

LEROUX-ROELS, G. et al. Understanding modern vaccines: Perspectives in vaccinology. **ScienceDirect**, v. 1, n. 1, p. 115-150, 2011.

LESSLER, J. et al. Incubation periods of acute respiratory viral infections: A systematic review. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 9, n. 5, p. 291-300, 2009.

LEVITZ, S. M.; GOLENBOCK, D. T. Beyond empiricism: Informing vaccine development through innate immunity research. **Cell**, v. 148, n. 6, p. 1284-1292, 2012.

LI, C. K. et al. T Cell Responses to Whole SARS Coronavirus in Humans. **Journal of Immunology**, v. 181, n. 8, p. 5490-5500, 2008.

---

LI, C. K. et al. T Cell responses to whole SARS coronavirus in humans. **Journal of Immunology**, v. 181, n. 8, p. 5490-5500, 2009.

LI, L.; PETROVSKY, N. Molecular mechanisms for enhanced DNA vaccine immunogenicity. **Expert Review of Vaccines**, v. 15, n. 3, p. 313-329, 2016.

LIM, B.; LEE, K. Stability of the osmoregulated promoter-derived *proP* mRNA is posttranscriptionally regulated by RNase III in *Escherichia coli*. **Journal of Bacteriology**, v. 197, n. 7, p. 1297-1305, 2015.

LIU, M. A. DNA vaccines: A review. **Journal of Internal Medicine**, v. 253, n. 4, p. 402-410, 2003.

LIU, Y. V et al. Chimeric severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV) S glycoprotein and influenza matrix 1 efficiently form virus-like particles (VLPs) that protect mice against challenge with SARS-CoV. **Vaccine**, v. 29, n. 38, p. 6606-6613, 2011.

LOPALCO, P. L.; DESTEFANO, F. The complementary roles of Phase 3 trials and post-licensure surveillance in the evaluation of new vaccines. **Vaccine**, v. 33, n. 13, p. 1541-1548, 2015.

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, p. 565-574, 2020.

MCBRIDE, R.; VAN ZYL, M.; FIELDING, B. C. The Coronavirus Nucleocapsid Is a Multifunctional Protein. **Viruses**, v. 6, n. 8 p. 2991-3018, 2014.

MCINTOSH, B. Y. K. et al. **Recovery in tracheal organ cultures of novel viruses from patients with respiratory disease**. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, v. 57, p. 933-940, 1967.

MEYER, B. et al. Validation of a commercially available SARS-CoV-2 serological immunoassay. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 26, n. 1, p. 1386–1394, 2020.

MILKEN INSTITUTE. **Airtable**. 2021. Disponível em: <<https://airtable.com/shrSAi6t5WFwqo3GM/tblEzPQS5fnc0FHYP/viwDBH7b6FjmIBX5x?blocks=bipZFzhJ7wHPv7x9z>>. Data de acesso: 05 jul. 2021.

---

---

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Manual de vigilância epidemiológica de eventos adversos pós-vacinação**. 3ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 250p.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (BRASIL). FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE. **Manual de Rede de Frio**, 2017.

MODERBACHER, C. R. et al. Antigen-Specific adaptive immunity to SARS-CoV-2 in Acute COVID-19 and associations with age and disease severity. **Cell**, v. 183, n. 4, p. 996- 1012, 2020.

MOHN, K. G. I. et al. Immune responses After live attenuated influenza vaccination. **Human Vaccines and Immunotherapeutics**, v. 14, n. 3, p. 571-578, 2018.

NETTO, E. J. R. et al. Controle da qualidade de vacinas contra febre amarela utilizadas no Programa Nacional de Imunizações do Brasil. **Revista do Instituto Adolfo Lutz**, São Paulo, v. 70, n. 4, p. 606-612, 2011.

NG, W. H.; LIU, X.; MAHALINGAM, S. Development of vaccines for SARS-CoV-2. **Nature**, v. 9, p. 991, 2020.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE - OMS. **Statement from WHO Global Advisory Committee on Vaccine Safety about the safety profile of pandemic influenza A (H1N1) 2009 vaccines**. 2009. Disponível em: <[https://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/cp164\\_2009\\_1612\\_gacvs\\_h1n1\\_vaccine\\_safety.pdf?ua=1](https://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/cp164_2009_1612_gacvs_h1n1_vaccine_safety.pdf?ua=1)>. Acesso em: 12 agosto. 2021.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE - OMS. Rotavirus vaccine and intussusception. **Weekly epidemiological record**, v. 86, n. 5, p. 38-40, 2011.

OU, X. et al. Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV. **Nature Communications**, v. 11, p. 1620, 2020.

PERLMAN, S.; DANDEKAR, A. A. Immunopathogenesis of Coronavirus Infections: Implications for SARS. **Nature reviews. Immunology**, v. 5, n. 12, p. 917-927, 2005.

PFIZER. **Comirnaty vacina COVID-19**. Disponível em: < <https://www.pfizer.com.br/sua-saude/covid-19-coronavirus/covid-19-principais-perguntas-respostas-sobre-vacina-pfizer-e-biontech> >. Acesso em: 02 jul. 2021.

---

PONOMARENKO, J. V.; VAN REGENMORTEL, M. H. V. **B-Cell epitope prediction BT - Structural bioinformatics**. Structural Bioinformatics, 2009. 1064p.

PÖRI, P. **Development of vaccines**. 48f. Thesis (Bachelor of Engineering) Metropolia University of Applied Sciences, 2018.

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**, v. 38, n. 1, p. 1-9, 2020.

QUENTAL, C.; FILHO, S. S. Ensaios clínicos: Capacitação nacional para avaliação de medicamentos e vacinas. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, São Paulo, v. 9, n. 4, p. 408-424, 2006.

REGO, J. M. N. **Vacinas de mRNA: O que são e perspectivas de utilização contra o cancro**. 29f. Monografia (Ciências Farmacêuticas) Coimbra. Universidade de Coimbra, 2015.

REINKE, L. M. et al. Different residues in the SARS-CoV spike protein determine cleavage and activation by the host cell protease TMPRSS2. **PLoS ONE**, v. 12, n. 6, p. e0179177, 2017.

RESNIK, D. B. Limits on risks for healthy volunteers in biomedical research. **Theoretical Medicine and Bioethics**, v. 33, p. 137-149, 2012.

RIESE, P. et al. Vaccine adjuvants: Key tools for innovative vaccine design. **Current Topics in Medicinal Chemistry**, v. 13, n. 20, p. 2562-2580, 2013.

ROCCA, M. P. **Desenvolvimento de uma nova vacina veterinária de subunidade contra raiva**. 98f. Tese (Doenças Tropicais) São Paulo, Universidade Estadual Paulista, 2020.

SABLE, S. B. et al. Tuberculosis subunit vaccine design: The conflict of antigenicity and immunogenicity. **Clinical Immunology**, v. 122, n. 3, p. 239-251, 2007.

SATO, A. P. S. Qual a importância da hesitação vacinal na queda das coberturas vacinais no Brasil? **Revista de Saúde Pública**, v. 52, n. 96, p. 1-9, 2018.

---

---

SCHATMAYR, T. G. New perspectives in viral vaccines. **História, ciências, saúde - Manguinhos**, v. 10, n. Suppl 2, p. 655-669, 2003.

SCHOEMAN, D.; FIELDING, B. C. Coronavirus envelope protein: Current knowledge. **Virology journal**, v. 16, p. 69, 2019.

SENNA, J. P. M.; MÜLLER, R. Biossegurança no desenvolvimento de vacinas biofármacos e kits de diagnóstico. **Brazilian Journal of Animal and Environmental Research**, v. 3, n. 3, p. 1464-1470, 2020.

SETTE, A.; CROTTY, S. Adaptive immunity to SARS-CoV-2 and COVID-19. **Cell**, v. 184, n. 4, p. 861-880, 2021.

SHAH, V. K. et al. Overview of immune response during SARS-CoV-2 Infection: Lessons from the past. **Frontiers in Immunology**, v. 11, p. 1949, 2020.

SHARMA, O. et al. A Review of the Progress and Challenges of Developing a Vaccine for COVID-19. **Frontiers in Immunology**, v. 11, n. 1, p. 1–17, 2020.

SHEN, Z. et al. Genomic diversity of severe acute respiratory Syndrome–Coronavirus 2 in Patients with Coronavirus Disease 2019. **Clinical infectious diseases**, v. 71, n.15, p. 713-720, 2020.

SINGH, M.; SRIVASTAVA, I. K. **Development of vaccines**: From discovery to clinical testing. Nova Jersey, EUA: John Wiley & Sons, 2011. 476p.

SKOUNTZOU, I. et al. Salmonella flagellins are potent adjuvants for intranasally administered whole inactivated Influenza vaccine. **Vaccine**, v. 28, n. 24, p. 4103-4112, 2010.

SMITH, T. R. F. et al. Immunogenicity of a DNA vaccine candidate for COVID-19. **Nature Communications**, v. 11, n. 1, p. 1-13, 2020.

SOLTANI, S. et al. DNA vaccine: Methods and mechanisms. **Advances in Human Biology**, v. 8, p. 132-139, 2018.

SONG, Z. et al. From SARS to MERS, thrusting coronaviruses into the spotlight. **Viruses**, v. 11, n. 1, p. 59, 2019.

STERN, P. L. Key steps in vaccine development. **Annals of Allergy, Asthma & Immunology**, v. 125, n. 1, p. 17-27, 2020.

---

STRUGNELL, R. et al. Vaccine antigens. **Understanding Modern Vaccines: Perspectives in Vaccinology**, v. 1, n. 1, p. 61-88, 2011.

TAN, Y. J.; LIM, S. G.; HONG, W. Characterization of viral proteins encoded by the SARS-coronavirus genome. **Antiviral Research**, v. 65, n. 2, p. 69–78, 2005.

TAN, W. et al. Viral kinetics and antibody responses in patients with COVID-19. **MedRxiv**, 2020.

TANG, X. et al. On the origin and continuing evolution of SARS CoV-2. **National Science Review**, v. 7, n. 6, p. 1012-1023, 2020.

TEIXEIRA, M. **Vacina de Oxford usa vírus engenheirado para proteger contra o COVID-19**. 2020. Disponível em: <<http://coronavirus.butantan.gov.br/ultimas-noticias/vacina-de-oxford-usa-virus-engenheirado-para-proteger-contra-covid-19>>. Data de acesso: 11 set. 2020.

THE GAMALEYA NATIONAL CENTER; RUSSIAN DIRECT INVESTMENT FUND. **Sobre a vacina**. 2021. Disponível em: <<https://sputnikvaccine.com/prt/about-vaccine/>>. Data de acesso: 02 jul. 2021.

TILOCCA, B. et al. Comparative computational analysis of SARS CoV-2 nucleocapsid protein epitopes in taxonomically related coronaviruses. **Microbes and Infection**, v. 22, n. 4-5, p.188-194, 2020.

TO, K. K. W. et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 20, n. 5, p. 565-574, 2020.

TURVEY, S. E.; BROIDE, D. H. Innate immunity. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 125, n. 2, p. 24-32, 2010.

VOUGOGIANNOPOULOU, K. et al. Natural and Nature-Derived Products Targeting Human Coronaviruses. **Molecules**, v. 26, n. 2, p. 448, 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, p. 99-111, 2021.

---

WALLS, A. C. et al. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. **Cell**, v. 181, n. 2, p. 281- 292.e6, 2020.

WALPITA, P. et al. Vaccine potential of nipah virus-like particles. **PLoS ONE**, v. 6, n. 4, p. 1-10, 2011.

WANG, F.; KREAM, R. M.; STEFANO, G. B. An evidence based perspective on mRNA SARS-CoV-2 vaccine development. **Medical Science Monitor**, v. 26, p. e924700, 2020.

WARD, B. J. et al. Phase 1 randomized trial of a plant-derived virus-like particle vaccine for COVID-19. **Nature Medicine**, v. 27, n. 6, p. 1071-1078, 2021.

WRAPP, D. et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. **Science**, v. 367, n. 6483, p. 1260-1263, 2020.

WU, F. et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. **Nature**, v. 579, n. 1, p. 265-269, 2020.

YE, G. et al. Clinical characteristics of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 reactivation. **Journal of Infection**, v. 80, n. 5, p. 14-17, 2020.

YU, J. et al. DNA vaccine protection against SARS-CoV-2 in rhesus macaques. **Science (New York, N.Y.)**, v. 369, n. 6505, p. 806–811, 2020.

ZARGHAMPOOR, F. et al. Improved translation efficiency of therapeutic mRNA. **Gene**, v. 707, n. 1, p. 231–238, 2019.

ZHANG, Y. et al. Protective humoral immunity in SARS-CoV-2 infected pediatric patients. **Cellular and Molecular Immunology**, v. 17, n. 7, p. 768-770, 2020.

ZENG, L. et al. Neonatal early-onset infection with SARS-CoV-2 in 33 neonates born to mothers with COVID-19 in Wuhan, China. **JAMA Pediatrics**, v. 174, n. 7, p. 722-725, 2020.

---