

**Universidade do Grande Rio “Prof. José de Souza Herdy”**

**UNIGRANRIO**

**RAFAELLE MENDES LUCIO**

**PANDEMIA DE COVID-19 E O DESENVOLVIMENTO TECNOLÓGICO DE VACINAS**

**RIO DE JANEIRO**

**2023**

**Universidade do Grande Rio “Prof. José de Souza Herdy”**

**UNIGRANRIO**

**RAFAELLE MENDES LUCIO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à  
Universidade do Grande Rio “Prof. José de Souza  
Herdy”, como requisito parcial para a obtenção do  
título de Bacharel em Biomedicina.

Orientador: Dra. Camilla Almeida

**RIO DE JANEIRO**

**2023**

**RAFAELLE MENDES LUCIO**

**PANDEMIA DE COVID-19 E O DESENVOLVIMENTO TECNOLÓGICO DE VACINAS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à  
Universidade do Grande Rio “Prof. José de Souza  
Herdy”, como requisito parcial para a obtenção do  
título de Bacharel em Biomedicina.

Orientador: Dra. Camilla Rodrigues de Almeida  
Ribeiro

Aprovada em:

Rio de Janeiro, 13 de novembro de 2023.

**BANCA EXAMINADORA**

  
\_\_\_\_\_  
Profa. Dra. Camilla Rodrigues de Almeida Ribeiro (orientadora)

*Daniel Pereira Reynaldo*  
\_\_\_\_\_  
Prof. Daniel Pereira Reynaldo

*Flávia Freitas de Oliveira Bonfim*  
\_\_\_\_\_  
Profa. Dra. Flávia Freitas de Oliveira Bonfim

## **AGRADECIMENTOS**

Gostaria de agradecer primeiramente a Deus e meus mentores espirituais, que até aqui me inspiraram e iluminaram, agradeço principalmente a minha família que deram apoio para que mais um membro tivesse a oportunidade de estar cursando o ensino superior. Gratidão enorme para a senhora Suely Mendonça, patroa da minha mãe e madrinha de minha irmã, que me ensinou a ler, escrever e orientou desde criança sobre a importância de buscar conhecimento para ser o que quisesse, graças a ela meus pais estão orgulhosos em ter uma filha que luta para conquistar seu lugar no mundo. Desejo uma chuva de bênçãos aos meus amigos do Grupo Espírita Irmãos Samaritanos, sem eles esse ano de 2023 seria difícil de caminhar e a enxergar como é importante lembrar dos ensinamentos do nosso querido Mestre Jesus. Muita luz para minha rede de apoio mais incrível: Paloma Mendes, irmã querida, sempre me lembrando das coisas que esqueço de fazer, minhas amigas Nathalia Silva, Brenda Rosendo, Rayra Lohany, Luísa Cunha, Giovanna Garcia e Gustavo Scholz por me ajudarem mesmo à distância. Ao meu namorado Douglas Rocha, que passou noites em claro comigo, me incentivando ou me abraçando quando estava em plena crise de ansiedade e por fim minha orientadora Camilla Almeida muito obrigada pela sua paciência e auxílio, você é a melhor orientadora de TCC que eu poderia ter. Natália de Moraes que passou um ano corrigindo e acreditando na capacidade de cada um de seus alunos. Todos aqui são tesouros na minha vida, gratidão!

## **LISTA DE FIGURAS**

**Gráfico 1.** Eficácia da BNT162b2 (Pizer) contra Covid-19 após a primeira dose. Adaptado de: POLACK et al., 2020

**Gráfico 2.** Eficácia das vacinas nos EUA em adultos e em adultos acima de 65 anos.

**Tabela 1.** Eficácia da vacina no mundo,(Corchado-Garcia et al., 2021).

**Gráfico 3.** Razões de taxas para o tempo desde o recebimento de duas doses de ChAdOx1nCoV-19 e COVID-19 grave (internação hospitalar ou morte) na Escócia e no Brasil. Katikireddi., et al 2022

**Tabela 2.** Avaliação da eficácia das vacinas de m RNA, Vetor viral, Inativadas e de Subunidades. Fonte: FIOLET et al., 2021

**Tabela 3.** Eficácia de vacinas contra Covid-19 em crianças e adolescentes.Fonte: XU et al.,2022

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>8</b>
<b>2 JUSTIFICATIVA</b> .....	<b>11</b>
<b>3 METODOLOGIA</b> .....	<b>12</b>
<b>4 OBJETIVOS</b> .....	<b>12</b>
<b>4.1 OBJETIVO GERAL</b> .....	<b>12</b>
<b>4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS</b> .....	<b>12</b>
<b>5 RESULTADOS E DISCUSSÕES</b> .....	<b>13</b>
<b>6 CONCLUSÃO</b> .....	<b>23</b>
<b>REFERENCIAS</b> .....	<b>24</b>



## **PANDEMIA DE COVID-19 E O DESENVOLVIMENTO TECNOLÓGICO DE VACINAS**

Rafaelle Mendes Lucio

Dra Camilla Rodrigues de Almeida Ribeiro

### **RESUMO**

A pandemia ocasionada pela Síndrome Respiratória Aguda Grave por Coronavírus 2, SARS-CoV-2, trouxe para todos grande preocupação e medo devido sua alta taxa de contaminação e números de mortes dentro de semanas em todo o planeta. Com isso a OMS precisou desenvolver medidas protetivas para a população sobreviver e retardar a proliferação do vírus, enquanto uma vacina ou medicamentos fossem desenvolvidos. Assim, grandes indústrias farmacêuticas e de laboratórios de virologia reuniram informações e financiamento para buscar soluções seguras e eficazes para voltar à vida normal. Esse artigo de revisão tem como objetivo reunir artigos que explicam o que é a vacina, quais foram desenvolvidas para o combate contra a COVID-19 e como elas são seguras, eficazes e capazes de reduzir números de casos.

**Palavras-chave: COVID-19, SARS-CoV-2, pandemia, biotecnologia, vacinas, eficácia e segurança.**

### **ABSTRACT**

The pandemic caused by Severe Acute Respiratory Syndrome to Coronavirus 2, SARS-CoV-2 brought great concern and fear to everyone due to its high rate of contamination and number of deaths within weeks across the planet. As a result , the WHO needed to develop protective measures for the population to survive and slow the spread of the virus, while a vaccine or medicines were developed. Thus, large pharmaceutical industries and virology laboratories gathered information and financing to seek safe, effective solutions to return to normal life. This review article arm on bringing together articles that explain what the vaccine is, which ones were developed to combat COVID-19 and how they are safe, effective and capable of containing the virus.

**Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, pandemic, biotechnology, vaccines, efficacy and safety.**

## 1 INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019 na China, foi registrado para OMS um surto de pneumonia de causa desconhecida, mas em 2020 cientistas o denominaram como o novo coronavírus. Com apenas 93 dias após seu registro, o vírus atingiu seu primeiro 1 milhão de casos confirmados pelo mundo, que ao verificar pelos hemisférios do planeta sua presença no hemisfério norte foi de 95% de casos confirmados com 206.640 mortes e no hemisfério sul constatou 151 mil casos e 7 mil mortes (PORTO *et al* 2021)

Em um balanço feito pela Fio Cruz, entre os anos de 2020 e 2021 totalizou aproximadamente 388 milhões de casos confirmados e 5,71 milhões de óbitos no mundo. No Brasil, atingiu a marca de 26 milhões de casos e mais de 630 mil de mortes (ESTRADA; NOBREGA 2022)

Pertencente à família de resfriados comuns e graves, como a síndrome respiratória aguda grave (SARS), teve um de seus primeiros registros de ocorrência em 2002, na China levando ao óbito cerca de 744 pessoas e a síndrome respiratória do oriente médio (MERS), em 2012, que deu início uma epidemia na Arábia Saudita e atingiu outros países asiáticos, levando 862 ao óbito (V'KOVSKIET *et al.*, 2021). Atualmente, o mundo vivenciou uma pandemia do novo Coronavírus 2 (SARS-CoV-2), com início na China em dezembro de 2019 a COVID-19, se fez presente em todos os continentes do mundo em poucos meses aumentando o número casos confirmados e elevando taxa de mortalidade, gerando esgotamento em hospitais e clínicas assim a OMS precisou declarar pandemia (CHILAMAKURI; AGARWAL, 2021)

De origem zoonótica (animal), pesquisadores desconfiam que o novo vírus SARS-CoV 2 teve início na província de Hubei, China onde todos que frequentam o mercado atacadista de frutos do mar deram entrada em hospitais com queixa de pneumonia de origem desconhecida, o que levou autoridades de saúde a mandarem profissionais do Centro Chines de Controle e prevenção de Doenças (CDC CHINA) fazerem uma investigação epidemiológica e etiológica do que poderia ser o novo Coronavírus (ZHU *et al.*, 2020). Além de frutos do mar esse grande mercado é local de venda de outros animais como pássaros, marmotas, guaxinins, cães, morcegos e entre outros, o que gerou em pedido da OMS por coleta de amostras do local para uma avaliação, que se constatou positivo para o novo Coronavírus porém sem nenhuma especificidade de qual animal poderia ter iniciado com a doença, mas entendeu-se que animais eram os possíveis vetores intermediários (GRALINSKI; MENACHERY, 2020).

O SARS-CoV 2 se espalha com muita facilidade pelo ar e em algumas pessoas a doença é assintomática, o que aumentou o número de casos e mortes, deixando hospitais cheios, pois

não havia tratamento adequado e não havia se desenvolvido uma vacina, então foi implementada medidas para frear a contaminação, como a quarentena, uso de máscaras, lavagem frequente das mãos, uso de álcool em gel e distanciamento social, enquanto grandes empresas laboratoriais e governos iniciaram uma corrida contra o tempo para descobrir uma vacina ou medicamentos eficazes e seguros contra o novo vírus (HADJ HASSINE, 2021).

A transmissão do SARS-CoV-2 ocorre de pessoa para pessoa, pelas vias respiratória como, tosse, espirro, através do contato de gotículas salivares contaminadas, no primeiro momento de infecção, ocorre uma ligação específica através da proteína *spike* (S), localizada na superfície do vírus com a enzima conversora de angiotensina 2 (ECA), iniciando multiplicação viral na célula, essa enzima se encontra em abundância nos rins, pulmões, tecido adiposo, fígado, tronco cerebral, estômago, coração, intestino e o mais comum nas mucosas nasal e oral (JACKSON *et al.*, 2021). Assim explicando os sintomas como dor de garganta, náusea, falta de ar, coriza, dor no corpo, diarreia e entre outros (UMAKANTHAN *et al.*, 2020).

Além da proteína S que inicia o primeiro momento de infecção na célula do hospedeiro, o vírus contém mais quatro proteínas importantes: a proteína de membrana (M), responsável por transportar nutrientes, dar forma para partículas e atua como organizador da montagem do Coronavírus, o envelope de glicoproteína (E) pequeno polipeptídeo de membrana integral, importante na liberação viral e montagem durante a patogênese, a proteína do nucleocapsídeo (N), que forma o genoma viral, auxilia na ligação do RNA viral e o mantém estável e tudo isso está envolvido em uma bicamada lipídica (DHAMA *et al.*, 2020).

O ponto de partida da COVID-19 ocorreu na China em dezembro de 2019, até que em maio de 2020 mais de duzentos e dez países relataram a chegada do novo vírus, o que gerou mais de quatro milhões de casos confirmados e mais de duzentos mil mortes, com isso a organização mundial de saúde (OMS) declarou pandemia de COVID-19, obrigando a população ficar de quarentena, para frear o SARS-CoV-2 e apenas sair de casa com uso de máscara, lavar as mãos e uso de álcool em gel com frequência até que se encontrasse uma vacina seguro e eficaz (UMAKANTHAN *et al.*, 2020).

Como nesse artigo está voltado a vacina viral, é justo explicar o que é uma vacina e como o corpo reage ao recebe-la. E nada mais é, que uma amostra biológica que pode conter vírus, inativado, atenuada ou em pedaços, que ao ser injetada no corpo ativa as células dendríticas que irão fagocitar o conteúdo estranho e iniciar uma resposta imune celular ativando as célula T CD8 citotóxicas e de memória específica e as célula T CD4 que auxiliarão as célula B a se diferenciar em plasmócitos e células B memória específica gerando resposta imune

humoral, com a produção de anticorpos IgG, dessa forma a imunização estará completa e o corpo irá reconhecer próximos invasores parecidos (LI *et al.*,2022).

Grandes indústrias farmacêuticas e universidades renomadas começaram estudar e testar possibilidades de vacinas, alguns iniciaram suas buscas pelas vacinas já feitas para SARS e MERS que causaram epidemias sazonais, mas apenas algumas plataformas foram aprovadas pela Administração de Alimentos e Medicamentos dos Estados Unidos, FDA. (LI *et al.*, 2020)

A vacina inativada é o método mais convencional, desenvolvido a séculos por Edward Jenner, utiliza o vírus completamente inativo por radiação calor ou utilizando produtos químicos, cuja resposta imune será forte (FIOLET *et al.*,2021). Porém, o meio de preparo para tal vacina necessita de um laboratório especial para manter o cultivo de vírus em segurança e para uma garantia de eficácia é necessário duas ou três doses (HASSINE, 2021). Utilizando essa tecnologia, foram aprovadas as vacinas Coronavac, Sinopharm e Sinovac Life Sciences para a COVID-19 (RASHEDI *et al.*, 2021)

Nas vacinas de subunidades, são utilizados fragmentos de polissacarídeos ou de proteínas do vírus, não ocorre risco de desencadear doença pela vacina, mas gera baixa imunogenicidade, requer mais tempo para desenvolver e requer uso de adjuvantes ou conjugado para aumentar a imunogenicidade, com essa tecnologia foi assim disponibilizada para a população a EpiVacCorona e Novavax (LI *et al.*, 2020).

A vacina de vetor viral, foi desenvolvida pela AstraZenca, utilizando um vetor adenoviral de um chimpanzé deficiente em replicação, que contém gene do antígeno estrutural da glicoproteína de superfície (*S*) do SARS-COV 2, já a Johnson & Johnson, desenvolveu um vetor de adenovírus sorotipo 26 (Ad26) recombinante e incompetente para replicação que codifica a proteína spike de SARS-CoV-2 de comprimento total e estabilizada (RASHEDI *et al.*, 2021).

A vacina de RNA mensageiro é um grupo de vacinas que contém RNA mensageiro modificado por nucleosídeo, as desenvolvidas pela Pfizer/Biontech, contém uma formulação de nanopartículas lipídicas, RNA mensageiro modificado por nucleosídeo (mRNA) que codifica pico de comprimento total na superfície da forma mutante SARSCoV-2 na conformação de pré-fusão, já a desenvolvida pela Moderna, também utiliza uma nanopartícula lipídica, mas codifica a glicoproteína *spike* estabilizada por pré-fusão (BADEN *et al.*, 2021).

Em 2021, a OMS foi aprovando o uso emergencial das vacinas pelo mundo entre elas estavam: as vacinas de mRNA da Biontech e Moderna, de vetor viral da Astrazeneca e Janssen, de vírus inativados da Sinopharm e Sinovac Life Sciences, de subunidade de proteína da

Novavax, o que preveniu a população de se infectar e desenvolver quadros gravíssimos de Coronavírus (LI *et al.*, 2022).

Torna-se importante ressaltar que, de acordo com a Sociedade Brasileira de Imunização (SBIM) para que uma vacina tenha autorização da Anvisa para circular pelo país elas devem passar pelos requisitos mínimos de desenvolvimento exigidas pela Resolução da Diretoria Colegiada, a RDC um tipo de regulamentação técnica, proposta pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) que são:

Fase exploratória ou laboratorial: Etapa inicial que ocorre principalmente em laboratórios. Momento em que dezenas ou até centenas de moléculas são avaliadas para determinar composições mais fundamentais para uma vacina de sucesso (LIMA, ALMEIDA, KFOURI., 2021). Assim que o RNA mensageiro do novo vírus foi sequenciado facilitou a produção de proteína *spike* de alta qualidade imunogênica, o que impulsionou o desenvolvimento rápido de vacinas, diagnósticos e terapias (BOK., *et al.*, 2021).

Fase Pré-clínica ou Não Clínica: Após a seleção dos componentes ideais da vacina, a pesquisa avança para testes em animais. Com objetivo de validar os dados obtidos nos experimentos de laboratório e simular respostas biológicas e garantir a segurança e eficácia do produto.

Fase Clínica: Esta fase envolve estudo em seres humanos, onde se investiga os efeitos adversos e a eficácia, nesse momento são divididos em três partes:

Fase 1 para avaliar a segurança, ajustes de dosagem e concentração. Onde um grupo pequeno de voluntários saudáveis participam dos testes.

Fase 2, aqui se avalia a resposta imunológica para obter mais informações sobre segurança, há um aumento do número de participantes e é feita uma análise mais ampla dos efeitos da vacina.

Fase 3, nesta etapa o maior foco é avaliar a eficácia e segurança no grupo alvo para o qual a vacina é destinada. Milhares de voluntários participam para determinar se a vacina oferece proteção contra a doença.

Após aprovação pela dos devidos órgãos de vigilância sanitária, o laboratório obtém o registro que autoriza a produção e distribuição da vacina pelo mundo. Nessa fase é essencial monitorar eventos adversos na população que receberá a vacina.

Devido a situação pandêmica, as várias fases dos ensaios clínicos ocorreram de forma simultânea e em caso de sucesso a aprovação é acelerada e o uso emergencial é concedido (GOMES *et al.*, 2012)

## **2 JUSTIFICATIVA**

Esse trabalho tem como justificativa demonstrar a eficiência de cada vacina existente no mercado e como estudos atuais poderão melhorar a qualidade de vacinas para possíveis próximas pandemias, diminuir a propagação de fake News, que assustaram e desmotivou parte da população em confiar em novos métodos vacinais, assim também reforçar a importância de manter vacinas em dia em crianças, idosos e em pessoas portadora de comorbidades para que doenças erradicadas não voltem. Além de reforçar que conforme a pandemia de COVID-19 estava ocorrendo, novas variantes do vírus foram surgindo e o número de casos confirmados aumentaram e conforme as vacinas foram sendo distribuídas o número de mortes e de hospitalização foram diminuindo. Conforme cada país foi obtendo uma cobertura vacinal alta o status de quarentena foi sendo retirado. Por tanto, esse artigo tem como material sanar algumas dúvidas sobre as plataformas vacinais e demonstrar em números a segurança e efetividade de cada.

### **3 METODOLOGIA**

Foi utilizado o método de revisão bibliográfica, com a finalidade de analisar o avanço biotecnológico no desenvolvimento de vacinas e pandemia de COVID-19. Para isso foram pesquisados artigos nas plataformas PubMed, Scielo e Google Acadêmico, no período de 2020 a 2023, nos idiomas português e inglês.

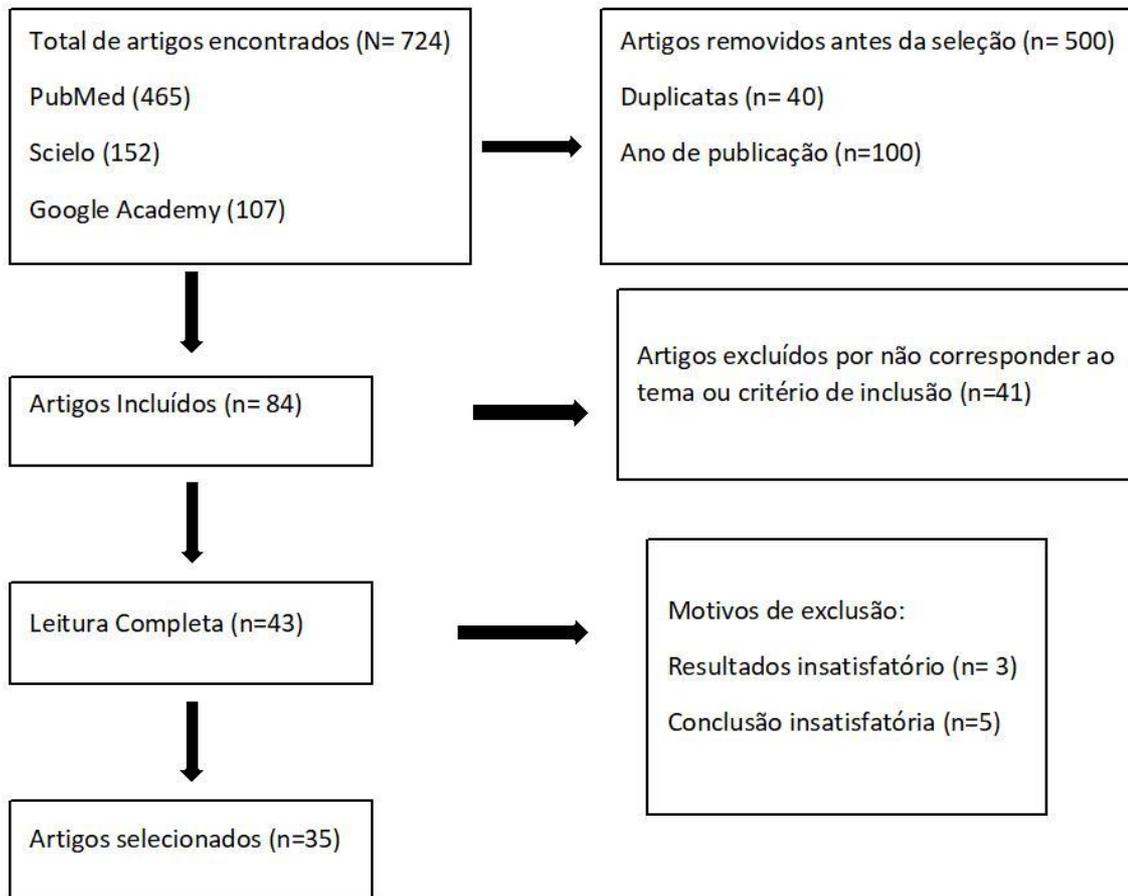
A pesquisa foi estruturada utilizando as seguintes palavras chaves (em inglês e em português): COVID-19, SARS-CoV-2, pandemia, biotecnologia, vacinas, eficácia e segurança.

Para a seleção dos artigos utilizados nesta revisão foram utilizados critérios como a abordagem do tema em revisão, a data de publicação do artigo, a relevância do mesmo, seu impacto e seu alcance. Artigos muito antigos e que tinham pouco alcance e relevância foram excluídos. Ao final, os artigos escolhidos foram os mais recentes, que tinham informações atualizadas e relevantes sobre o tema em questão.

Depois de feita a análise dos títulos dos artigos, notou-se que alguns deles se repetiram nas diferentes bases e outros não preenchiam os parâmetros de interesse estabelecidos pela metodologia deste trabalho e por isso foram então selecionados 84 artigos para leitura do resumo e excluídos aqueles que não se revelaram ser interessantes para o tema em estudo.

Após a leitura dos resumos, foram selecionados 43 artigos que inicialmente preenchiam os critérios propostos e que foram lidos na sua integralidade. Na seleção final, 35 artigos foram utilizados para a elaboração do presente trabalho.

### Fluxograma de identificação dos artigos encontrados nas bases de dados



## 4 OBJETIVOS

### OBJETIVO GERAL

Levantamento das publicações sobre o avanço biotecnológico no desenvolvimento de vacinas e a pandemia de COVID-19.

### OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Discutir o surgimento e as características dos principais tipos de vacinas;

Analisar a pandemia, a produção de vacinas e a cobertura vacinal da COVID-19;

Associar a eficácia das vacinas e o número de casos de COVID-19;

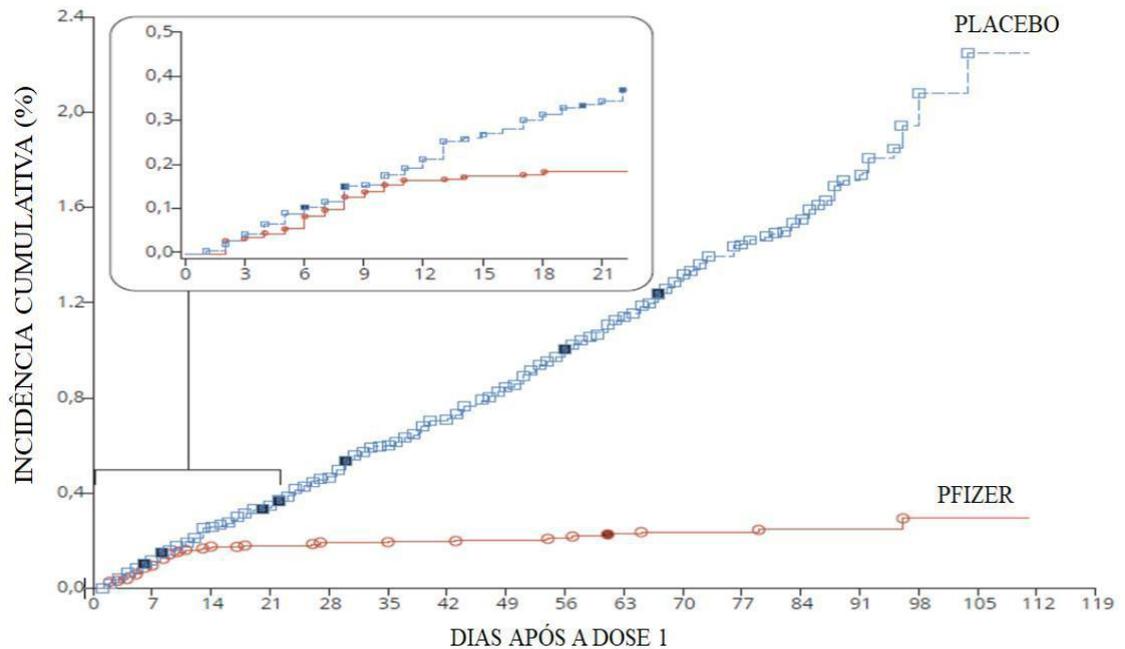
Analisar as características clínicas da COVID-19 em pessoas vacinadas e não vacinadas.

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÕES

A segurança e eficácia das vacinas da COVID-19 foram amplamente questionadas pela população durante seu desenvolvimento e principalmente durante sua distribuição, a propagação de *fake news* cresceu rapidamente, confrontando estudos e avanços tecnológicos iniciados há anos (Polack *et al.*, 2020).

A importância de um ensaio clínico bem conduzido e de pessoas inclinadas a contribuir financeiramente para a progressão desses estudos foi essencial para o desenvolvimento dessas vacinas. Além, dos profissionais capacitados e voluntários para os ensaios. Polack e colaboradores em 2020, realizaram um estudo multinacional, abrangendo países como Brasil, EUA, Alemanha, África do Sul, Turquia e Argentina, a fim de avaliar a eficácia e segurança da BNT162B2 (Pfizer BioNTech) contra COVID-19. A ideia foi utilizar esses países para a 2ª fase (elaboração do produto e teste de eficácia) do ensaio, onde buscaram voluntários maiores de 16 anos, saudáveis ou com situação crônica estável. Como critério de exclusão, foram desconsideradas pessoas em tratamento com terapia imunossupressora, diagnóstico de condição imunocomprometida e histórico médico prévio de COVID-19 (Polack *et al.*, 2020).

Na vacina da Pfizer foram selecionadas 43.548 pessoas, destas 21.720 receberam a vacina BNT16b2 e 21.728 receberam placebo, os ensaios eram duplo-cego, ou seja, os participantes e os observadores não sabiam quem estava recebendo vacina ou placebo. Cada voluntário recebeu 0,3 ml de Pfizer ou placebo salino, no músculo deltoide, e com intervalo de 21 dias receberam uma segunda dose. Como resultado, após um intervalo de 21 dias e de receber a segunda dose da vacina, houveram 8 casos de COVID-19 em pacientes que receberam a vacina Pfizer e, em contrapartida, 162 casos no grupo que recebeu o placebo. Constatando uma eficácia de 95% da vacina da Pfizer na prevenção contra COVID-19. Ademais, os autores fizeram uma comparação do agravo no quadro clínico dos dois grupos do ensaio (placebo x vacina), percebendo um maior agravo da doença no quadro clínico dos voluntários que receberam placebo (Polack *et al.*, 2020) (**Gráfico 1**).



**Gráfico 1. Eficácia da BNT162b2 (Pfizer) contra Covid-19 após a primeira dose.**

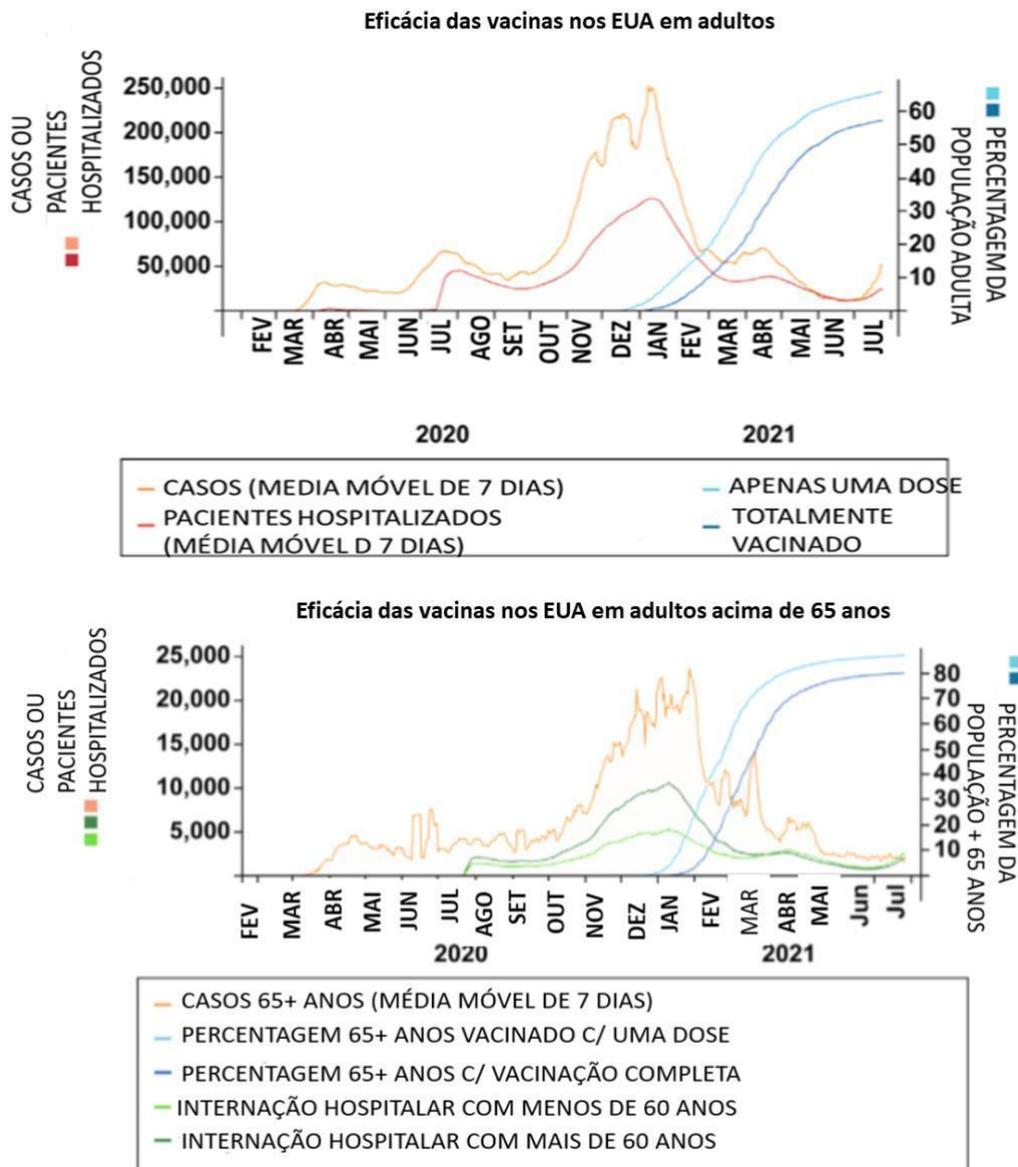
Adaptado de: POLACK *et al.*, 2020

O gráfico acima ilustra a incidência cumulativa de COVID-19 após a primeira dose de dois grupos que tomaram placebo vs Pfizer. Cada símbolo representa casos de Covid-19 iniciados em um determinado dia; os símbolos preenchidos representam casos graves de COVID-19. Alguns símbolos representam mais de um caso, devido à sobreposição de datas. A inserção mostra os mesmos dados em um eixo ampliado, ao longo de 21 dias. O tempo de vigilância é o tempo total em 1.000 pessoas por ano para um determinado ponto final entre todos os participantes dentro de cada grupo em risco para o ponto final. O prazo para acúmulo de casos de COVID-19 é desde a primeira dose até o final do período de vigilância. O intervalo de confiança (IC) para a eficácia da vacina (VE) é obtido de acordo com o método Clopper-Pearson (POLACK *et al.*, 2020).

Outros autores avaliando a efetividade e segurança das vacinas Pfizer x Placebo, na fase I/II encontraram desde o primeiro momento de pesquisa com 42 participantes que receberam a duas doses da BNT162b2, 40 obtiveram níveis de TCD4 E CD8 em altas concentrações e altas concentrações de anticorpos IgG, neutralizando fortemente o SARS-CoV-2 e suas variantes, provando sua segurança e sucesso desde o início (SAHRIN *et al.*, 2020).

Karin Bok e colaboradores, em 2021, analisaram os marcos e esforços no Governo dos EUA (Estados Unidos da América), que selecionaram vacinas com Ácido Ribonucleico

mensageiro (mRNA) com potencial de rápido avanço com vetores virais de históricos clínicos substanciais e vacinais tradicionais com base de proteína e adjuvantes, que gerou o gráfico de casos e hospitalizações por COVID-19 e porcentagem da população que recebeu a vacina nos Estados Unidos (BOK., *et al.*, 2021) (**Gráfico 2**).



informações de administração de vacinas específicas por idade omitidas das porcentagens da população. Os totais podem não representar valores completos. Adaptado de: Bok et al., 2021.

As métricas utilizadas foram retiradas do HHS Protect (departament of Healt and Human Services) e utilizaram informações vacinais da CDC e FDA, além disso fizeram um levantamento da eficácia das vacinas frente a diferentes variantes. No início, do estudo da fase 3 da eficácia das vacinas, a Pfizer fez uma condução do ensaio em 150 países ao redor do mundo, incluindo Brasil, África do Sul, Argentina, Alemanha, EUA e Turquia. A Astrazeneca fez o seu lançamento em 88 locais, incluindo EUA, Peru e Chile (POLACK *et al.*, 2020). A Janssen, realizou a fase 3, na Argentina, Brasil, Chile, Colômbia, México, Peru, África do Sul e EUA. As métricas utilizadas foram retiradas do HHS (Protect departament of Healt and Human Services), se observou uma eficácia da Pfizer, de 94%-95% na infecção sintomática por Covid-19. A Astrazeneca teve 76% de eficácia na população geral, 85% na população maior que 75 anos, 70,4% contra a variante alfa e 10,4% na variante beta. A Janssen teve 66,1% de eficácia geral, 66,2% na população maior que 6 anos e 64% contra a variante beta e zeta. Constatando-se que, indivíduos vacinados mantêm nível detectado de anticorpos neutralizantes pelo menos 6 meses após a imunização. No entanto, quando comparados com variante beta ou delta a neutralização diminui e pode ser menos durável, mas não indicando necessariamente que a proteção mediada pela vacina será perdida totalmente, afinal nenhum dos imunizantes obteve eficácia abaixo de 50% (BOK *et al.*,2021) (**Tabela 1**).

Dados de eficácia da vacina no mundo									
Patrocinador	Vacina do mundo real eficácia contra protótipo SARS- Cepa CoV-2	Eficácia da vacina no mundo real contra variantes do SARS-CoV-2							
		Alfa (B.1.1.7)		Beta (B.1.351)		Gama (P.1)		Delta (B.1.617.2)	
		I/SI	SD	I/SI	SD	I/SI	SD	I/SI	SD
Pfizer/BioNTech	64%-99%	65%-100%	84%-100%	75%-88%	95%-100%	79%-88%	95%-100%	79%-88%	96%
Moderna	68%-99%	79%-100%	90%-96%	88%-96%	96%-100%	79%-88%	100%	-	-
AstraZeneca	-	66%-100%	86%-92%	-	-	-	-	60%-61%	92%
Janssen	77%	-	-	-	-	-	-	-	-

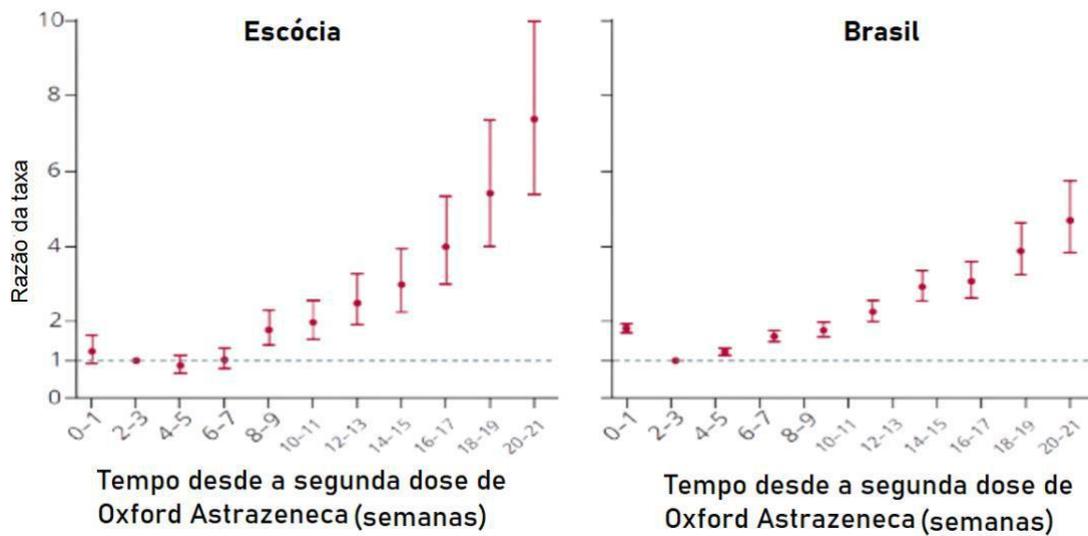
**Tabela 1. Eficácia da vacina no mundo real (RWE), avaliada por estudos de caso-controle e observacionais de regimes autorizados de duas doses para produtos.** Pfizer/BioNTech, Moderna e AstraZeneca e 1 dose para Janssen (Corchado-Garcia et al., 2021). As faixas de valores para variantes do SARS-CoV-2 incluem a eficácia da vacina contra infecção/infecção

sintomática (I/SI) e doença grave (SD), incluindo hospitalização e morte. Os traços indicam desconhecimento ou indeterminado ainda. Adaptado BOK *et al.*, 2021.

Outros autores focaram seus artigos em levantamento de dados focados nas vacinas de mRNA em fase 3 e descreveu em um experimento placebo vs mRNA-1273 (Moderna) onde obtiveram 94,1% de eficácia da Moderna (PATEL *et al.*, 2022).

Katikireddi e colaboradores, 2022, realizaram um estudo de corte retrospectivo de base populacional para investigar a associação entre o tempo desde a vacinação com duas doses e os resultados da COVID-19. Sendo, vinculados bancos de dados nacionais do estudo o Early Pandemic Evaluation and Surveillance (EAVE II) na Escócia e os conjuntos de dados da Campanha de Vacinação contra a COVID-19, Casos Suspeitos de Infecção Respiratória Aguda e Infecção/ Doença Respiratória Aguda Grave no Brasil. Contudo, para as vacinações, testes laboratoriais, dados clínicos e de mortalidade, foram analisados coortes de adultos acima dos 18 anos que receberam duas doses da vacina ChAdOx1nCoV-19 (Oxford-AstraZeneca) no Brasil e na Escócia, com acompanhamentos em períodos quinzenais à 2-3 semanas após a segunda dose da vacina, onde se comparou a taxa de resultados graves de COVID-19 (internação ou morte) (Katikireddi *et al.*, 2022).

O acompanhamento na Escócia foi mais longo, uma vez que a vacinação com as duas doses começou mais cedo. Durante o levantamento de dados na Escócia, a variante delta era dominante, os resultados indicaram um aumento do risco de casos graves após a 10-11 semanas da segunda dose, apresentando diminuição de 75,9% em sua eficácia. Já no Brasil a variante delta era incomum e a vacinação começou um pouco mais tarde. Com isso, foi possível observar que, a eficácia das vacinas em casos graves aumentou após o recebimento da segunda dose, no entanto após 18-19 semanas elas voltaram a diminuir, o Brasil apresentou essa diminuição, ligeiramente superior à Escócia. A hipótese, levantada, é que essa discrepância de eficácia se dê pela presença da variante na Escócia (Katikireddi *et al.*, 2022) (**Gráfico 3**).



**Gráfico 3. Razões de taxas para o tempo desde o recebimento de duas doses de ChAdOx1nCoV-19 e COVID-19 grave (internação hospitalar ou morte) na Escócia e no Brasil.** As análises na Escócia foram ajustadas para idade, sexo, privação, comorbidades, número de exames anteriores, intervalo entre doses e tendência temporal. As análises no Brasil foram ajustadas para idade, sexo, privação, macrorregião de residência, motivo principal da vacinação, intervalo entre as doses e tendência temporal. As barras de erro são ICs de 95%. Adaptado de: Katikireddi., *et al* 2022.

Já na literatura, um ensaio clínico de fase I/II feito com doses da Oxford/Astrazeneca, no Reino Unido mostrou que a dose única em quantidade alta, uma proporção de  $5 \times 10^{10}$ , induziu rapidamente a imunidade protetora e após 28 dias surgiram anticorpos neutralizantes para aqueles que tomaram dose reforço, mostrando assim mais uma vez a importância de manter as doses reforço em dia (FOLEGATTI *et al.*, 2020).

Santos e colaboradores, em 2023, fizeram um estudo baseado em registro de vacinação, com 158 milhões de casos, incluindo 2 milhões de casos graves, que permitiu a avaliação da eficácia das vacinas e suas respectivas doses de reforço, contra internações e óbitos, incluindo os períodos de dominância das variantes no Brasil. Os estudos abrangeram os bancos de dados do Programa Nacional de Imunizações (PNI) e o conjunto de dados de Doenças Respiratórias Agudas Graves (SARI), seu critério de exclusão eram pessoas com < 20 anos, população que não havia recebido nenhuma dose das vacinas Corona Vac, ChAdOx1 (Oxford/Astrazeneca), BNT162b2 (Pfizer) e Ad26.COV2.S (Janssen) e vacinações iniciadas a partir do dia 17 de janeiro de 2021 até 31 de janeiro de 2022. Em primeiro momento, foi feita a comparação dos resultados das pessoas que receberam as duas doses de reforço contra as que receberam apenas

uma e como foi a resposta delas frente a dominância da variante Ômicron. Estabelecendo uma diminuição progressiva da vacina, mas uma conferência maior de proteção após a segunda dose (SANTOS *et al.*, 2023).

Ademais, foram analisadas as doses primárias e secundárias, aplicadas, de cada vacina e respectivamente a idade da população prevalente de cada uma. Por seguinte, uma análise de eficácia absoluta (indivíduos vacinados e não vacinados) e relativa (vacinados com esquema primário mais reforço e pessoas com apenas esquema primário) foi realizada, mostrando que as vacinas da Oxford/Astrazeneca em pessoas entre 20-59 anos obteve eficácia, nas primeiras 4 semanas, de 81,1% contra casos graves, no reforço homólogo (quando se aplica a mesma vacina) 43,7% e heterólogo (vacina diferente do esquema inicial) com a vacina da Pfizer de 66,5%. Pessoas cujo a vacina primária foi a Corona Vac a eficácia foi de 84,7%, com o reforço heterólogo da Pfizer 73%, e o reforço com Oxford 93,8%. Os que tiveram a primeira dose da Pfizer a eficácia foi 90,3%, com o reforço homólogo 36,6% e o reforço da Oxford/Astrazeneca 39,9%. Por fim, indivíduos vacinados com a Janssen apresentaram, 70,7% de eficácia inicial, após 20 semanas 82,4% no reforço feito com Pfizer. Essa análise é semelhante na população de 60 anos ou mais, exceto pela série primária da Corona Vac e o reforço feito com a Oxford/Astrazeneca (SANTOS *et al.*, 2023).

Nada obstante, ressalta-se que todas as vacinas em sua primeira dose apresentaram uma eficácia > 50% contra casos graves e mortes, já as doses de reforço se mostraram essenciais após a entrada da variante Ômicron, além de mais eficazes quando feita uma aplicabilidade heteróloga (SANTOS *et al.*, 2023).

Na literatura, foi possível encontrar uma avaliação da eficácia das vacinas de mRNA, Vetor viral, Inativadas e de Subunidades, que revelou as seguintes informações no geral

(Tabela 2).

Vacina	País	Eficácia 1º dose	Eficácia 2º dose
Pfizer	Múltiplos países	>80%	>90%
Moderna	EUA	>80%	>90%
Novavax	EUA/México	-*	>90%
Novavax	África do Sul	-*	>60%
coronavac	Brasil	>50%	>70%

Vacina Janssen	Eficácia dose única
África do Sul	>50%
EUA	>70%
America Latina	>60%

**Tabela 2. Avaliação da eficácia das vacinas de m RNA, Vetor viral, Inativadas e de Subunidades.** Fonte: FIOLET *et al.*, 2021

Para Fiolet e colaboradores, apesar da disponibilidade de dados sobre a eficácia da vacinação variar, devido mutações da COVID-19, para alguns a vacina heteróloga, ou seja após a primeira dose, a de reforço ser mesma e na terceira ser um imunizante diferente como de m RNA, induz uma forte resposta humoral, induzindo níveis altos de IgG anti- Spike SARS-CoV-2 (FIOLET *et al.*, 2021).

Assim como foi registrado na literatura, que na Tailândia, foram observados um aumento de anticorpos neutralizantes contra variante Delta naqueles que receberam duas doses de Corona Vac e na terceira dose foi de Pfizer e Astrazeneca (PATAMATAMKUL; THAMMAWAT; BWRANRAT, 2021).

Já para Sahin e colaboradores no ensaio de fase III utilizando apenas uma dose com 30 microgramas da Pfizer, constatou proteção parcial, embora associada a baixos níveis de anticorpos neutralizantes, explicações em potenciais indicam que os anticorpos de ligação S1 exercem efeitos antivirais por mecanismos como citotoxicidade ou fagocitose dependente de anticorpos, ou pela contribuição da célula T induzida pela vacina. Como houveram limitações de amostras de sangue para uma análise mais profunda da célula T, a questão será abordada pelo programa clínico em curso pelos dados emergentes do mundo (SAHIN *et al.*, 2021)

Para Matheus e colaboradores a observação das células TCD4 e TCD8, anticorpos de ligação e anticorpos neutralizantes da vacina Moderna com dose à 25 microgramas após 7

meses gerou anticorpos de ligação a *Spike* duráveis e após 6 meses da dose reforço encontraram células T, células que expressam IFN- $\gamma$  (receptores presentes em fagócitos, que complementam citocinas, interleucinas e imunoglobulinas) e células T CD8 específicas, foram gerados em 88% dos indivíduos em comparação aos que não tomaram vacina e passaram por toda infecção de forma natural (MATHEUS *et al.*, 2021).

No entanto, Oliver e colaboradores, em seu artigo voltado para vacina da Janssen desenvolvida pela Johnson&Johnson registrou relatos de trombose após a vacinação primária de dose única em pessoas maiores de 18 anos. Em 13 de abril de 2021 o CDC e o FDA recomendaram uma pausa na aplicação da mesma, após mais relatos de trombocitopenia (TTS) o Comitê Consultivo em Práticas de Imunização (ACIP) convocou duas reuniões emergenciais para rever os casos e relatos. 10 dias depois a ACIP reafirmou o uso provisório da vacina Janssen contra COVID-19 apenas em maiores de 18 anos e advertiu sobre os eventos raros de coagulação pós vacinação principalmente em mulheres na faixa etária de 18 a 49 anos, o que explica a baixa adesão desse imunizante pelo mundo (OLIVER *et al.*, 2022).

Desde o primeiro desenvolvimento, as vacinas contra COVID-19 foram aplicadas na população mais fragilizada, os idosos, e depois deles as vacinas foram distribuídas entre os adultos maiores de 18 anos, após começou-se a rever quais vacinas contra a SARS-CoV-2 poderiam ser aplicadas em crianças, em idade escolar, e adolescentes. Para Xu e colaboradores, as mais comuns e seguras são as vacinas atenuadas e inativadas. Após estudarem o relatório de Chappell *et al.*, 2022, descobriram que infecções por COVID-19 podem ocorrer em crianças e jovens imunocomprometidos, com risco aumentado de doença grave, a tabela abaixo resume quais vacinas contra COVID-19 seriam eficazes e seguras para crianças e adolescentes (XU *et al.*, 2022)

(Tabela 3).

REFERÊNCIA	PAÍS	TIPO DE ESTUDO	IDADE DA POPULAÇÃO	EFICÁCIA	VACINA
Walter et al	EUA	Teste controlado aleatório	5-11 Anos	90,7%	Pfizer
Frenck et al	EUA	Teste controlado aleatório	12-15 Anos	100%	Pfizer
Olson et al	EUA	Teste controlado aleatório	12-18 Anos	93%	Pfizer
Hause et al	EUA	Estudo de observação	12-17 Anos	-	Pfizer
Fredman et al	Israel	Estudo de observação	12-15 Anos	91,5%	Pfizer
Ali et al	EUA	Teste controlado aleatório	12-17 Anos	98,8%	Moderna
Han et al	China	Teste controlado aleatório	3-17 Anos	96,8%	CoronaVac
Zhu et al	China	Teste controlado aleatório	6-17 Anos	98,0%	Oxford Atrazeneca
Xia et al	China	Teste controlado aleatório	3-17 Anos	100%	Sinopharm

**Tabela 3: Eficácia de vacinas contra Covid-19 em crianças e adolescentes.** Fonte: XU *et al.*, 2022.

Para a população entre 5 à 18 anos conclui-se que as atuais vacinas contra o vírus são eficazes e seguras para crianças, com uma eficácia maior que em adultos. Em relação as vacinas atenuadas e inativadas, a eficácia foi elevada e ocorreram menos reações dolorosas no local da aplicação tanto para crianças quanto para os adolescentes (XU., *et al.*, 2022).

Walter e colaboradores, observaram que com apenas duas doses de 10 microgramas com intervalo de 21 dias em crianças de 5 a 11 anos, as vacinas foram seguras e obtiveram 90,7% de eficácia contra COVID-19. O que previne infecções e transmissões entre crianças em idade escolar, que poderiam se tornar reservatórios de infecção e fonte de novas variantes ao fazer o caminho da escola para casa e visse versa. Por isso, é essencial reforçar a importância da vacinação nas crianças para reduzir a pandemia (Walter *et al.*, 2022).

Para Frank e colaboradores, a Pfizer em adolescente entre 12 e 15 anos se mostrou segura e eficaz e produziu uma resposta imunológica maior do que em adultos, com apenas duas doses de 30 microgramas com intervalo de 21 dias obteve-se eficácia de 100% contra o vírus a partir de 7 dias após a segunda dose (Frenck., *et al* 2021).

## 6 CONCLUSÃO

Independente do tipo tecnológico de vacina que se tenha tomado, todas apresentadas ao longo desse artigo um nível de eficácia e segurança contra casos graves e mortes acima de 50% e foram aprovadas pela OMS, FDA, CDC, ANVISA, EMMA e entre outros órgãos públicos voltados à vigilância sanitária por outros países de importância e seriedade.

É possível notar números de casos confirmados e a taxa de mortalidade diminuindo ao longo dessa revisão, a pandemia deixou vários ensinamentos e lições não só para os cientistas, mas para a população que seguiu as medidas protetivas até a chegada das vacinas que foi desenvolvida em tempo recorde na história das vacinas com novas tecnologias, o que talvez possa tornar próximas pandemias menos desastrosas e mais organizadas. Atualmente, a OMS retirou o status de pandemia, pois o número de infectados foram reduzidos se tornando uma gripe sazonal em alguns locais conforme a população foi se vacinando, atualmente devido à vacinação, o número de infecções graves e de mortes diminuíram o suficiente para OMS declarar o fim da pandemia, do confinamento e do uso de máscaras.



## REFERÊNCIAS

BOK, K. et al. Accelerated COVID-19 vaccine development: milestones, lessons, and prospects. **Immunity**, v. 54, n. 8, p. 1636–1651, 10 ago. 2021.

CHILAMAKURI, R.; AGARWAL, S. COVID-19: Characteristics and Therapeutics. **Cells**, v. 10, n. 2, p. 206, 21 jan. 2021.

**Covid-19 - SBIm**. Disponível em: <<https://sbim.org.br/covid-19>>.

DHAMA, K. et al. Coronavirus Disease 2019–COVID-19. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 33, n. 4, 16 set. 2020.

ESTRADA, C. **Covid-19: balanço de dois anos da pandemia aponta vacinação como prioridade – Fiocruz Brasília**. Disponível em:

<<https://www.fiocruzbrasil.fiocruz.br/covid-19-balanco-de-dois-anos-da-pandemia-aponta-vacinacao-como-prioridade/#:~:text=Nesse%20contexto%20ocorreu%20r%C3%A1pido%20crescimento>>.

Acesso em: 19 nov. 2023.

FIOLET, T. et al. Comparing COVID-19 vaccines for their characteristics, efficacy and effectiveness against SARS-CoV-2 and variants of concern: A narrative review. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 28, n. 2, out. 2021.

FOLEGATTI, P. et al. Articles Safety and Immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 Vaccine against SARS-CoV-2: a Preliminary Report of a Phase 1/2, single-blind, Randomised Controlled Trial. **The Lancet**, v. 396, n. 10249, p. 467–478, 2020.

**Folha informativa COVID-19 - Escritório da OPAS e da OMS no Brasil - OPAS/OMS | Organização Pan-Americana da Saúde**. Disponível em:

<<https://www.paho.org/pt/covid19>>.

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

- FRENCK, R. W. et al. Safety, Immunogenicity, and Efficacy of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine in Adolescents. **The New England Journal of Medicine**, v. 385, n. 3, 27 maio 2021.
- GOMES, R. DE P. et al. Ensaios clínicos no Brasil: competitividade internacional e desafios. **web.bndes.gov.br**, 1 set. 2012.
- GRALINSKI, L. E.; MENACHERY, V. D. Return of the Coronavirus: 2019-nCoV. **Viruses**, v. 12, n. 2, p. 135, 24 jan. 2020.
- HADJ HASSINE, I. Covid-19 vaccines and variants of concern: A review. **Reviews in Medical Virology**, 9 nov. 2021.
- JACKSON, C. B. et al. Mechanisms of SARS-CoV-2 Entry into Cells. **Nature Reviews Molecular Cell Biology**, v. 23, n. 1, p. 1–18, 5 out. 2021.
- KATIKIREDDI, S. V. et al. Two-dose ChAdOx1 nCoV-19 vaccine protection against COVID-19 hospital admissions and deaths over time: a retrospective, population-based cohort study in Scotland and Brazil. **The Lancet**, v. 399, n. 10319, p. 25–35, 1 jan. 2022.
- LI, J.; FAN, J.-G. Characteristics and Mechanism of Liver Injury in 2019 Coronavirus Disease. **Journal of Clinical and Translational Hepatology**, v. 8, n. 1, p. 1–5, 28 mar. 2020.
- LI, M. et al. COVID-19 vaccine development: milestones, lessons and prospects. **Signal Transduction and Targeted Therapy**, v. 7, n. 1, 3 maio 2022.
- LI, Y.-D. et al. Coronavirus vaccine development: from SARS and MERS to COVID-19. **Journal of Biomedical Science**, v. 27, n. 1, dez. 2020.
- MATEUS, J. et al. Low-dose mRNA-1273 COVID-19 vaccine generates durable memory enhanced by cross-reactive T cells. **Science**, v. 374, n. 6566, 22 out. 2021.
- OLIVEIRA, S. A. A. N. L. DE. Eventos Adversos pós-vacinação em pacientes vacinados contra Covid-19 atendidos no Hospital do Servidor Público Municipal no ano de 2021. **pesquisa.bvsalud.org**, v. biblio-1416208, n. Coleciona SUS, Sec. Munic. Saúde SP, HSPM-Producao, Sec. Munic. Saúde SP, 2021.
- OLIVER, S. E. Use of the Janssen (Johnson & Johnson) COVID-19 Vaccine: Updated Interim Recommendations from the Advisory Committee on Immunization Practices —

United States, December 2021. **MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report**, v. 71, 2022a.

OLIVER, S. E. Use of the Janssen (Johnson & Johnson) COVID-19 Vaccine: Updated Interim Recommendations from the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, December 2021. **MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report**, v. 71, 2022b.

PATAMATAMKUL, SAMADHI; THAMMAWAT, S.; BWRANRAT, B. **Induction of robust neutralizing antibodies against the COVID-19 Delta variant with ChAdOx1 nCoV-19 or BNT162b2 as a booster following a primary vaccination series with CoronaVac**. Disponível em:

<<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.09.25.21264099v1>>. Acesso em: 5 nov. 2023.

PATEL, R. et al. A comprehensive review of SARS-CoV-2 vaccines: Pfizer, Moderna & Johnson & Johnson. **Human Vaccines & Immunotherapeutics**, v. 18, n. 1, p. 1–12, 7 fev. 2022.

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

PORTO, E. F. et al. Mortalidade por Covid-19 no Brasil: perfil sociodemográfico das primeiras semanas. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 1, p. e34210111588, 17 jan. 2021.

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

SAHIN, U. et al. BNT162b2 vaccine induces neutralizing antibodies and poly-specific T cells in humans. **Nature**, v. 595, n. 7868, p. 572–577, 1 jul. 2021.

SANTOS, C. V. B. DOS et al. The effectiveness of COVID-19 vaccines against severe cases and deaths in Brazil from 2021 to 2022: a registry-based study. **The Lancet Regional Health – Americas**, v. 20, 1 abr. 2023.

UMAKANTHAN, S. et al. Origin, transmission, diagnosis and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19). **Oxford University Press**, 20 jun. 2020.

V'KOVSKI, P. et al. Coronavirus biology and replication: Implications for SARS-CoV-2. **Nature Reviews Microbiology**, v. 19, n. 1, p. 1–16, 28 out. 2020.

WALTER, E. B. et al. Evaluation of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine in Children 5 to 11 Years of Age. **New England Journal of Medicine**, 9 nov. 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO COVID-19 dashboard**. Disponível em: <<https://covid19.who.int/>>.

XU, W. et al. **Safety and efficacy of the COVID-19 vaccine in children and/or adolescents:A meta-analysis**. Disponível em: <[https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453\(22\)00050-0/fulltext](https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453(22)00050-0/fulltext)>. Acesso em: 5 nov. 2023.

ZHU, N. et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. **New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 8, 24 jan. 2020.