

Centro Universitário de Brasília
Faculdade de Ciências da Saúde e da Educação
Graduação em Biomedicina

POLIANA MARQUES RODRIGUES

VACINAS PARA SARS-CoV-2: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado em forma de artigo ao curso de
Biomedicina do UniCEUB, sob orientação
da Professora Dr. Maria Creuza do Espírito
Santo Barros

BRASÍLIA

2021

Vacinas para SARS-CoV-2: Uma Revisão Bibliográfica

Poliana Marques Rodrigues ¹

Maria Creuza do Espírito Santo Barros ²

Resumo

SARS-CoV-2 é um novo tipo de Coronavírus, da espécie betacoronavírus, que foi identificado em dezembro de 2019 em Wuhan, na China, sendo declarado pandêmico em março de 2020. Esse vírus é composto por quatro principais proteínas estruturais, Spike (S), Envelope (E), Membrana (M) e Nucleocapsídeo (N), sendo a proteína S o principal alvo da vacina contra o SARS-CoV-2. Dentro do período de, aproximadamente, 1 ano já haviam mais de 200 candidatos à vacina, o que foi um grande avanço para a ciência, dado que esse processo geralmente dura em torno de 10 a 15 anos. Dentre as vacinas candidatas estão a Astrazeneca e Sputnik, que utilizam o adenovírus, BioNTech e Moderna, vacinas de RNA, e a CoronaVac, vacina do vírus atenuado, e todas elas se demonstraram eficazes contra o SARS-CoV-2 e suas variantes.

Palavras-chave: SARS-CoV-2. Coronavírus. Vacina. Variantes.

Vaccines for SARS-CoV-2: A Bibliographic Review

Poliana Marques Rodrigues ¹

Maria Creuza do Espírito Santo Barros ²

Abstract

SARS-CoV-2 is a new type of Coronavirus, of the species betacoronavirus, which was identified in December 2019 in Wuhan, China, and was declared pandemic in March 2020. This virus is composed of four main structural proteins, Spike (S), Envelope (E), Membrane (M) and Nucleocapsid (N), with protein S being the main target of the SARS-CoV-2 vaccine. Within the period of approximately 1 year, there were already more than 200 candidates for the vaccine, which was a great advance for science, given that this process usually lasts around 10 to 15 years. Among the candidate vaccines are Astrazeneca and Sputnik, which use adenovirus, BioNTech and Moderna, RNA vaccines, and CoronaVac, an attenuated virus vaccine, all of which have been shown to be effective against SARS-CoV-2 and its variants.

Keywords: SARS-CoV-2. Coronavírus. Vacina. Variantes.

¹ Acadêmica do curso de Biomedicina do UniCEUB

² Professor do UniCEUB

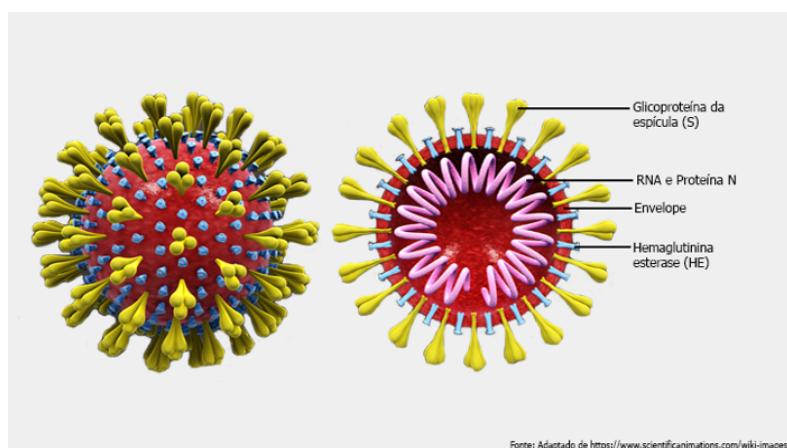
1. INTRODUÇÃO

Em Dezembro de 2019, um novo tipo de Coronavírus surgiu causando uma série de pneumonias em indivíduos na cidade de Wuhan, na província de Hubei, na China, e se espalhou rapidamente para outras 34 províncias da China e para 25 países ao redor do mundo. Mais tarde foram confirmados mais de 800 casos, incluindo profissionais da saúde, em Wuhan, e vários casos exportados para outras províncias na China, na Tailândia, Japão, Coreia do Sul e nos Estados Unidos da América. Por conta da sua epidemiologia que se assemelha com a do SARS-CoV, doença que se espalhou em 2002, por isso foi chamado de SARS-CoV-2. No dia 11 de março de 2020 foi declarada a pandemia de COVID-19 (HUANG et al., 2020; ZHANG et al., 2020).

A forma de transmissão do COVID-19 é a inalação de partículas infecciosas, atualmente as pessoas já contaminadas são as maiores fontes de transmissão, seu período de incubação é de 3 a 14 dias, e pode causar doenças que variam de assintomática a uma doença fatal. Em torno de 80% das pessoas contaminadas se recuperam sem nenhum tipo de tratamento especial, um em cada 6 pacientes acaba evoluindo para uma doença mais séria e enfrentam dificuldade na respiração. Pessoas que possuem uma imunidade mais baixa por conta de doenças como diabetes, problemas no coração ou pacientes mais velhos, quando são infectadas com o coronavírus precisam de atenção extra e cuidados clínicos. Outros sintomas não específicos incluem febre, tosse, mialgia, dispnéia com ou sem diarreia (CHEN et al., 2020; GUPTA, 2021).

O coronavírus pertence à subfamília Orthocoronavirinae, da família Coronaviridae, da ordem Nidovirales. Esse vírus foi nomeado assim por conta das espículas virais que se assimilam a uma coroa. O genoma do coronavírus é uma fita simples de RNA de sentido positivo (+ssRNA), quatro principais proteínas estruturais (espiga (S), envelope (E), membrana (M) e nucleocapsídeo (N)), como podem ser vistos na Figura 1, e outras proteínas acessórias. Como resultado, são comuns entre os CoVs as alterações genômicas causadas por recombinação e troca, inserção ou exclusão de genes. Já é bastante conhecido que a subunidade S1 da proteína Spike do SARS-CoV-2, que se liga ao topo da subunidade S2 para formar a fração imunodominante, multifuncional, transmembrana, facilitando a fusão de fixação viral e a entrada na célula hospedeira, possui o mesmo receptor da enzima de conversão de angiotensina 2 (AEC2), sendo esse seu modo de entrada na célula (CHEN; GUO, 2016; FAN et al., 2019; NOOR, 2021).

Figura 1 - Estrutura do Coronavírus

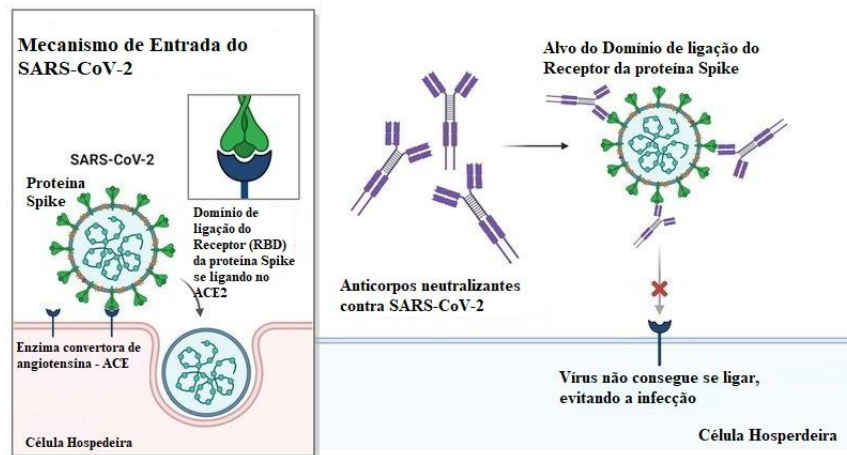


FONTE: Bertoline, 2020.

A proteína S (Figura 1) é particularmente importante para a ligação do receptor da célula do vírus e a fusão da membrana da célula do vírus, fazendo ela ser o principal alvo eficaz para o projeto da vacina do COVID-19. Estudos mostraram que os anticorpos gerados contra a proteína S são anticorpos de longa duração e imunodominantes em pacientes recuperados da SARS-CoV-2. Em adição, pesquisas demonstraram que anticorpos anti-S conseguem neutralizar SARS-CoV e MERS-CoV e fornecem efeitos protetivos em animais e humanos. A proteína S consiste em uma subunidade S1 distal da membrana e uma subunidade S2 próxima à membrana e existe no envelope do vírus como um homotrímero. A subunidade S1 determina o reconhecimento do receptor por meio do seu domínio de ligação ao receptor, enquanto a subunidade S2 é responsável pela fusão da membrana, que é necessária para a entrada do vírus (DAI; GAO, 2020).

Existem três abordagens possíveis para o tratamento e prevenção contra a COVID-19: agentes imunomoduladores e anti virais reaproveitados, tratamento dos pacientes com anticorpos, tratamento com plasma convalescente ou terapia passiva de anticorpos, tanto de doadores ou fabricado através da tecnologia do DNA recombinante, e, por último, através do desenvolvimento de vacinas contra o vírus utilizando vários métodos, como as vacinas com a subunidade da proteína, vacinas de RNA, vacinas virais não replicantes, vacinas de vírus atenuados, vacinas com partículas semelhantes ao vírus, vacinas de DNA e vacina com o vírus vivo e atenuados (NOOR, 2021).

Figura 2 - Mecanismo de imunização através da vacina do COVID-19



Fonte: Adaptado de Frontliner, 2020.

O presente trabalho tem como objetivo analisar a importância da proteína Spike na produção de vacinas para a imunização contra o Coronavírus e descrever as principais vacinas disponíveis para o coronavírus.

2. METODOLOGIA

O presente trabalho foi realizado na forma de uma revisão narrativa da bibliografia, que pode ser classificada como uma revisão tradicional ou exploratória da literatura, sem que haja uma delimitação de critérios explícitos e por meio da seleção arbitrária dos artigos, não havendo uma seleção sistemática, em que o autor seleciona os documentos conforme seu viés, de forma que não há a intenção de esgotar as fontes de informação (CORDEIRO *et al*, 2007).

A revisão bibliográfica foi realizada com o auxílio dos bancos de dados disponíveis na *National Center of Biotechnology Information* (NCBI), que compreende as bases de dados da PubMed e PubMed Central, e na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). As palavras-chave empregadas foram “*Coronavirus*”, “*Variants*”, “*Vaccines*” e “*SARS-CoV-2*”, associadas entre si por meio da utilização do operador booleano “*and*”, compreendendo artigos no idioma Inglês e com período de 2 anos de publicação.

3. DESENVOLVIMENTO

O desenvolvimento de uma nova vacina é um processo que tipicamente demora em torno de 10 a 15 anos. Até então, a vacina mais rápida que foi desenvolvida e aprovada foi a

de caxumba, que demorou aproximadamente 5 anos, a vacina para a COVID-19 foi um grande desafio, já que em aproximadamente um ano havia mais de 200 candidatos para a vacina. O processo de confecção de vacinas possui fases que são fundamentais na área da vacinologia. Contudo, o tempo necessário para cada uma dessas fases precisa ser bem organizado para acelerar o processo e obter a aprovação durante uma situação pandêmica (SHARMA et al., 2020).

Em resumo, para o desenvolvimento de uma vacina, são realizados testes clínicos em humanos, esses são divididos em quatro fases: fase 1, onde a vacina é dada para voluntários saudáveis, é quando são determinadas sua dosagem e sua segurança; na fase 2 é avaliada a estimulação imunológica e a segurança é mais explorada em um pequeno número de pacientes saudáveis; na fase 3 é onde é determinada a eficácia da vacina na prevenção da determinada doença após aplicada em uma grande coorte; e a fase 4, que ocorre após a aprovação da vacina, é responsável por garantir sua segurança e é onde são estudados os efeitos colaterais a longo prazo (NOOR, 2021).

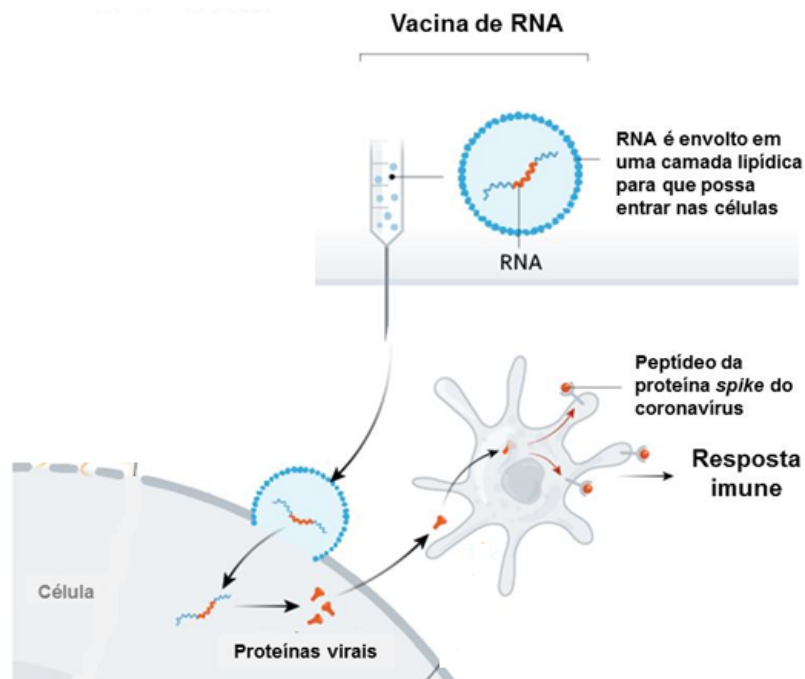
BioNTech, uma companhia alemã, juntamente com a Pfizer, uma companhia americana, estão desenvolvendo uma vacina de RNA que codifica o domínio RBD da SARS-CoV-2. AstraZeneca, em conjunto com a Oxford, desenvolveu uma vacina que foi chamada ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222), que consiste na vetor do adenovírus deficiente para replicação ChAdOx1, que contém a proteína Spike do SARS-CoV-2, com uma sequência líder do ativador do plasminogênio tecidual. A vacina Sputnik, desenvolvida pelo instituto russo Gamaleya, consiste em dois componentes, um vetor de adenovírus recombinante tipo 26 (rAd26) e um vetor de adenovírus recombinante tipo 5 (rAd5). A vacina da Moderna, assim como a Pfizer-BioNTech, também é uma vacina de mRNA, onde o antígeno da proteína S fica codificado no mRNA. CoronaVac é uma vacina inativada de SARS-CoV-2 desenvolvida pela Sinovac Life Sciences, em Beijing, na China (FOLEGATTI et al., 2020; WU et al., 2021).

3.1. RNA viral

A vacina da BioNTech, denominada BNT162, possui um mRNA modificado e inclui um domínio de trimerização derivado da fibrina T4 para aumentar a resposta imunológica. Essa vacina contém o mRNA com o nucleosídeo modificado que codifica o domínio de ligação ao receptor (RBD) da proteína S do vírus, como é explicado na Figura 3. O seu estudo se mostrou satisfatório, porque foi observado que os anticorpos neutralizadores de SARS-CoV-2 e concentrações de IgG de ligação de RBD. Os testes clínicos foram divididos

em 3 fases, na primeira fase foram identificados os candidatos para a vacina e a dose utilizada, nas fases 2 e 3 houve uma corte expandida e observada a eficácia da vacina. De acordo com os resultados, os participantes mostraram um aumento de IgG, que ocorreu 7 dias após a segunda dose da vacina e permaneceu assim após 14 dias depois da segunda dose (NOOR, 2021).

Figura 3 - Mecanismo de ação da vacina de RNA



Fonte: Adaptado de Callaway (2020).

A vacina da Moderna, vacina mRNA-1273, contém o mRNA que codifica o antígeno da proteína S, contendo a glicoproteína presa a uma transmembrana e um local de clivagem S1 e S2 intacto, e é envolvido por uma nanopartícula lipídica de 4 subunidades. A química da vacina mRNA-1273 é baseada no nucleosídeo modificado do RNA mensageiro (modRNA), o mRNA é um ingrediente ativo que contém a proteína viral Spike (S) do SARS-CoV-2, o RNA serve para gerar essa proteína específica, fazendo com que o hospedeiro desenvolva uma resposta imune contra o vírus (NOOR, 2021).

Para a fase 1 dos testes clínicos foram recrutados 45 participantes saudáveis entre as idades 18 e 55 anos. Esses participantes foram divididos em 3 grupos para receber diferentes doses, 25, 100 e 250 µg. No período de 28 dias foram administradas duas doses para cada grupo de maneira intramuscular. Dependendo da dose administrada houve uma resposta de anticorpos específicos no 15º dia após a primeira dose. Anticorpos neutralizantes foram

detectados apenas em metade dos participantes depois da primeira vacinação, porém esses apareceram logo após a segunda dose da vacinação, demonstrando serem necessárias as duas doses. Para a fase 2 dos testes foram escolhidos 600 participantes saudáveis com idade a partir de 18 anos, onde foi observado a segurança e reações adversas e analisada também a imunogenicidade. A fase 3 dos testes se iniciaram no final de Julho de 2020, esse teste foi feito para analisar a eficácia, sendo utilizadas duas doses de 100 µg administradas nos dias 1 e 29 (BADEN et al., 2021; SHARMA et al., 2020).

3.2 Adenovírus

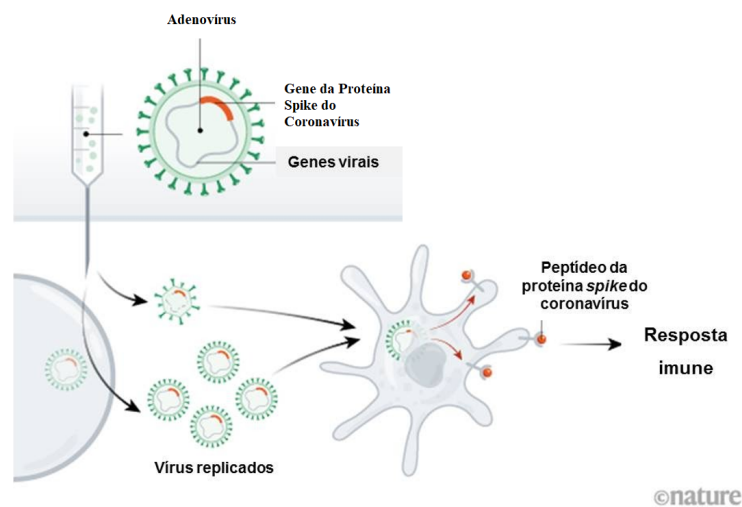
Adenovírus foram inicialmente usados como vetores em terapia de substituição genética por serem de fácil manipulação, porém foram amplamente mal sucedidos em animais experimentais e indivíduos voluntários por conta das respostas imunes inatas e adaptativas que eram induzidas pelos antígenos adenovirais, fazendo com que seu uso passasse a ser focado na confecção de vacinas. A maioria dos adenovírus causam doenças leves em indivíduos adultos imunocomprometidos pela deleção de regiões cruciais do genoma viral, os vetores podem ser tornadas defeituosas da replicação, o que aumenta sua previsibilidade e reduz os efeitos colaterais indesejados. Eles podem ser cultivados em títulos elevados em culturas de tecidos. Podem ser aplicados de forma sistêmica ou através de superfícies mucosas e sua relativa termoestabilidade facilita o seu uso clínico (TATSIS; ERTL, 2004).

Os candidatos com vetor viral mais amplamente utilizados para vacinas SARS-CoV-2 não replicantes são baseados em adenovirais. Adenovírus são vírus de DNA de fita dupla que normalmente tornam a replicação ineficaz através da deleção da região E1. Os adenovírus têm amplo tropismo, infectando uma variedade de células em divisão e não divisão. Após a infecção das células alvo, há altos níveis de expressão do transgene e supra regulação de moléculas co estimulatórias que eliciam as respostas de citocinas e quimiocinas, melhorando a imunogenicidade. Considerando que SARS-CoV-2 usa a proteína S para realizar sua entrada na célula, todas as vacinas que estão sendo testadas expressam toda a proteína S ou subunidades da proteína S (IZDA; JEFFRIES; SAWALHA, 2021).

A vacina da AstraZeneca é uma vacina que utiliza o Adenovírus contendo a glicoproteína de superfície estrutural de comprimento total (proteína S) da SARS-CoV-2, contendo um plasminogênio ativador de sequência, como pode ser visto na Figura 4. A vacina foi considerada segura e tolerante, com uma reatogenicidade reduzida quando o paracetamol foi usado profilaticamente nas primeiras 24 horas após a vacinação. Essa

reatogenicidade foi reduzida depois da segunda dose. As respostas imunológicas para a proteína S do SARS-CoV-2 atingiram seu pico no dia 28 e as respostas celulares foram induzidas em todos os participantes por volta do dia 14. Em seguida da segunda dose, anticorpos neutralizantes foram induzidos nos participantes. Foi observado que estava presente em todos os participantes, potente celular e imunogenicidade humoral depois das duas doses (FOLEGATTI et al., 2020).

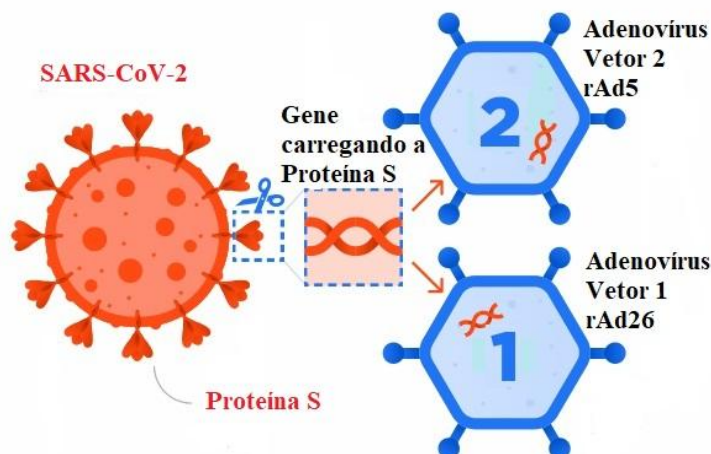
Figura 4 - Mecanismo de ação da vacina AstraZeneca



Fonte: Adaptado de Callaway (2020).

Foi desenvolvida também, pelo instituto russo, a vacina chamada Sputnik, uma vacina heteróloga da COVID-19 consistindo em dois componentes, um adenovírus recombinantes tipo 26 (rAd26) e um adenovírus recombinante tipo 5 (rAd5), ambos portando o gene para a glicoproteína Spike (rAd26-S e rAd5-S) do SARS-CoV-2, o que é demonstrado na Figura 5, ambos os componentes foram desenvolvidos, fabricados e armazenados pelo Centro Nacional de Investigação de Epidemiologia e Microbiologia Gamaleya, localizado em Moscou, na Rússia (IZDA; JEFFRIES; SAWALHA, 2021).

Figura 5 - Mecanismo de ação da vacina Sputnik



Fonte: Adaptado de Frontliner, 2020.

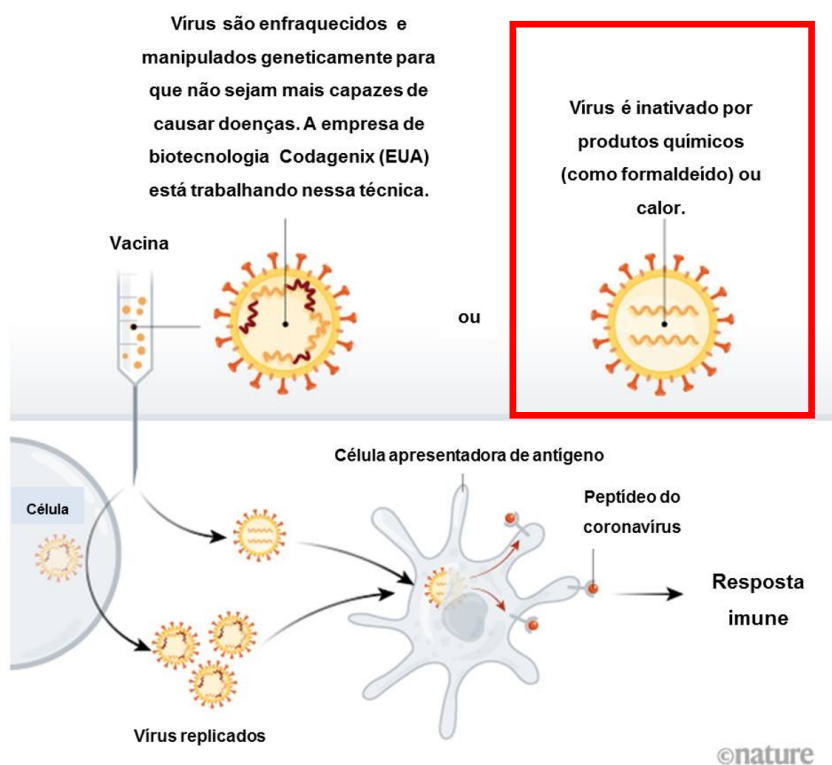
Durante os estudos, o principal objetivo foi avaliar a segurança e a imunogenicidade de duas formulações, congeladas e liofilizadas, da vacina em voluntários adultos e saudáveis. A segurança de ambos os componentes da vacina foi confirmada na fase 1, os componentes foram então administrados em forma de vacina na fase 2, sendo observadas a segurança e a imunogenicidade. A vacina foi bem tolerada e produziu respostas imunes humoral e celular em adultos saudáveis. Foram provocadas respostas IgG em todos os participantes com títulos médios geométricos significativamente maiores do que pessoas que se recuperaram da COVID-19. Os anticorpos da glicoproteína da SARS-CoV-2 e os anticorpos neutralizantes aumentaram significativamente no dia 14 e continuaram a aumentar durante o período de observação. No 28 dia após a vacinação respostas de células T específicas atingiram seu pico (LOGUNOV et al., 2020).

Janssen, vacina produzida pela companhia farmacêutica Janssen Farmacêutica, localizada na Bélgica, é uma vacina que utiliza como vetor o adenovírus, assim como as vacinas Astrazeneca e Sputnik, recebendo o nome de Ad26.COV.S, por conta de seu vetor. No desenvolvimento da Janssen foi utilizado o mesmo vetor da primeira dose da vacina contra o Ebola. Uma única dose da vacina já é o suficiente para induzir a resposta imunológica contra o SARS-CoV-2, garantindo respostas imunes humorais e celulares. No dia 31 de dezembro de 2020, cerca de 193.831 indivíduos, de diferentes grupos de idade, indivíduos portadores de HIV e mulheres grávidas, já haviam sido vacinados e os dados mostraram um perfil de segurança favorável (SADOFF et al, 2020; WHO, 2021)

3.3. Vírus inativado

A CoronaVac é uma vacina contendo o vírus das SARS-CoV-2 inativado, como é explicado na Figura 6 desenvolvida pela empresa Sinovac Life Sciences, em Beijing, na China. Durante estudos pré-clínicos foi observado que a CoronaVac induziu uma boa resposta de anticorpos neutralizantes em animais e promoveu uma proteção completa ou parcial da pneumonia intersticial grave em macacos, em seguida esses animais foram infectados com o vírus da COVID-19 e foi notado que eles estavam protegidos contra o vírus. Para o preparo da vacina, o vírus da SARS-CoV-2 foi propagado em células renais de macacos verdes africanos. No final do período de incubação o vírus foi colhido, inativado com beta-propiolactona, concentrado, purificado e finalmente absorvido em hidróxido de alumínio. O complexo de hidróxido de alumínio foi então diluído em cloreto de sódio, salina tamponada com fosfato e água antes de ser esterilizado e filtrado para a injeção (WU et al., 2021).

Figura 6 - Mecanismo de ação da CoronaVac



Fonte: Adaptado de Callaway (2020).

Para os estudos clínicos da CoronaVac, para a fase 1 dos testes, os participantes receberam doses 3 µg ou 6µg. Para a fase 2, onde esses receberam uma das 3 doses 1,5µg, 3 µg ou 6µg. Parte dos participantes selecionados para o teste receberam pelo menos uma dose da vacina ou do placebo e foram incluídos na população de segurança. Depois de 28 dias foi feita a avaliação da imunogenicidade após a segunda dose. Durante a fase 1 nenhum dos participantes demonstrou resposta de anticorpos neutralizantes contra o SARS-CoV-2. Na fase 2 os anticorpos neutralizantes foram identificados após 28 dias. A fase 3 ocorreu no Brasil, na Indonésia, na Turquia e no Chile e foi possível definir que 6µg é uma dose segura que não demonstrou efeitos adversos graves. Segundo os estudos a CoronaVac atingiu o limiar de eficácia, o que permitiu com que essa vacina fosse escolhida para um programa de uso emergencial (TUMBAN, 2020).

Utilizando o mesmo mecanismo da CoronaVac, o Instituto Butantan está desenvolvendo uma vacina, denominada ButanVac, utilizando como vetor o vírus inativado da Doença de Newcastle, uma enfermidade respiratória viral que acomete aves silvestres e comerciais. Essa vacina será produzida completamente no Brasil, sem a dependência da importação. A ButanVac usa o vetor viral contendo a proteína Spike do COVID-19. O vetor, por ser de um vírus que causa infecções em aves, se desenvolve bem em ovos embrionados, assegurando a eficiência da produção. Por conta do fato de ser uma doença que não causa sintomas em seres humanos, essa se torna uma alternativa muito segura (INSTITUTO BUTANTAN, 2021.)

3.4. Variantes e a eficácia das vacinas

Em um estudo sobre a infecciosidade e reatividade a um painel de anticorpos neutralizantes e soros de pacientes convalescentes, mutações e modificações no local de glicosilação foram relatadas na proteína Spike do SARS-CoV-2. Algumas mutações foram notadas na glicoproteína spike, sendo a mais comum a mutação denominada D614G e é conhecida por aumentar a eficiência de causar a infecção (SINGH et al., 2021).

No atual cenário, onde programas de imunização começaram em todos os lugares afetados pelo COVID-19, o surgimento de novas variantes levantou preocupações globais de saúde pública em todo mundo sobre o possível papel na gravidade da doença e respostas de anticorpo. Uma questão importante que levanta o alarme é se essas novas variantes forem variantes de "escape imunológico", o que significa que as pessoas que tiveram infecção por SARS-CoV-2 são suscetíveis a ter reinfecção e, portanto, as vacinas atuais provavelmente precisam ser reprojatadas para ser eficaz contra as variantes. Certas mutações e deleções já

havia sido previamente associadas com o aumento da resistência do anticorpo a proteínas alvo, diminuindo sua afinidade de ligação, o que pode afetar a resposta do anticorpo policlonal induzida por infecções e vacinas. Grande parte das vacinas podem oferecer imunidade à doença, porém pode vir a ser uma proteção reduzida, o que é uma preocupação. O impacto dessas mutações destaca sua relevância para a saúde pública em termos de diagnóstico viral, estratégias clínicas e de saúde pública (ANDREJKO et al., 2021).

Quando um vírus está circulando amplamente em uma população causando muitas infecções, as chances desse vírus sofrer uma mutação aumentam. Quanto mais oportunidades o vírus tem de se espalhar, mais ele se replica, tendo assim mais oportunidade de sofrer mudanças. Algumas mutações do vírus afetam a proteína spike do coronavírus, que é o que recobre o SARS-CoV-2, como a versão B.1.1.7. Essa é uma proteína que ajuda o vírus a se ligar nas células humanas no nariz, nos pulmões e em outras áreas do corpo. A mutação faz com que o vírus tenha mais aderência a células. Estão sendo feitos estudos para analisar se essas variantes são mais fáceis de serem transmitidas. Novas evidências de estudos e laboratórios mostram que algumas respostas imunes podem vir a ser menos eficazes contra algumas cepas novas, porém uma resposta imune envolve muitos componentes, portanto a redução de um não significa que a vacina não vai oferecer proteção (SINGH et al., 2021).

As vacinas do COVID-19 que estão em desenvolvimento ou que já foram aprovadas são previstas para fornecer pelo menos algum tipo de proteção contra as novas variantes do vírus, porque essas vacinas proporcionam uma ampla resposta imune envolvendo uma gama de anticorpos e células. Portanto, mudanças e mutações no vírus não vão fazer a vacina ser completamente ineficaz. Se alguma dessas vacinas se mostrar menos eficaz contra uma ou mais variantes será possível ser feita a mudança na composição da vacina para fornecer proteção contra essas variantes (KUSTIN et al., 2021).

A epidemia de SARS-CoV-2 no Brasil foi dominada por duas linhagens chamadas B.1.1.28 e B.1.1.33. Duas variantes do SARS-CoV-2 apareceram com mutações no domínio de ligação com o receptor da proteína S, designadas P.1 e P.2, que evoluíram a partir da linhagem B.1.1.28 e estão se espalhando rapidamente pelo Brasil. A linhagem P.1 é considerada uma VOC (Variant of Concern) por conta do número de mutações na proteína S, enquanto a linhagem P.2 é considerada uma VOI (Variant of Interest). P.1 foi descrita pela primeira vez em janeiro de 2021 e demonstrou um número incomum de mutações definidoras de linhagem na proteína S (L18F, T20N, P26S, D138Y, R190S, K417T, E484K, N501Y, H655Y, T1027I), seu aparecimento foi associado com a segunda onda da COVID-19 no estado do Amazonas. A variante P.2 foi primeiramente descrita em amostras de outubro de

2020 no estado do Rio de Janeiro, foi diferenciada pela presença da mutação S:E484K na RBD e outras quatro mutações definidoras de linhagem fora da proteína S. A linhagem P.2 foi detectada como a variante mais prevalente em vários estados pelo país no final de 2020 e início de 2021 (RESENDE et al., 2021).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em suma, como visto ao longo desta revisão, a proteína S se mostra importante para a confecção de vacinas, porque essa proteína é a responsável pela mediação da ligação do vírus ao receptor hospedeiro, tornando-se assim um principal elemento para a produção de mecanismos de imunização, por garantir um desenvolvimento de anticorpos de longa duração que oferecem efeitos protetivos em animais e humanos.

Como dito no parágrafo acima, o alvo das vacinas é a proteína S, enquanto confeccionada, a vacina já foi feita de modo que fosse eficaz contra suas variantes, por conta do vírus ter uma alta taxa de mutação, garantindo maior eficácia na imunização. Com um surgimento das variantes, gerou um grande alarme mundial para a saúde pública, por conta da possível alteração na gravidade da doença, uma vez que certas mutações já haviam sido relacionadas ao vírus, por conta do alto nível de mutação. Sendo assim, confeccionar vacinas com variantes de proteína S, faz sentido visto que provém imunização eficaz.

As variantes de coronavírus surgiram por conta do alto número de infecções na população, as quais poderiam ter sido evitadas adotando medidas protetivas, como por exemplo, higienização das mãos, utilização de máscaras adequadas e distanciamento de no mínimo 1 metro, que são condições que reduzem as chances de transmissão de pessoa para pessoa. No que refere-se à vacinação, as vacinas demonstraram de extrema importância para a volta da normalidade.

Vale ressaltar que o processo de confecção das vacinas foi um grande desafio para a ciência por conta da agilidade e do pouco tempo de produção. Contudo, apesar da confecção das vacinas ter sido em um curto prazo, comparado com o seu tempo normal, ainda tem um pequeno déficit de referências bibliográficas, publicação de estudos relacionados a elas, sendo essa uma pequena limitação na construção deste estudo. Porém, ao mesmo tempo que foi elemento limitante, não impossibilitou que se conseguissem estudos contendo os assuntos necessários e bom aporte teórico, sendo a principal dificuldade vista na elaboração desta revisão a procura dos resultados encontrados nos estudos sobre as vacinas.

REFERÊNCIAS

ANDREJKO, K. et al. Early evidence of COVID-19 vaccine effectiveness within the general population of California. **MedRxiv** 10 abr. 2021. [Http://dx.doi.org/10.1101/2021.04.08.21255135](http://dx.doi.org/10.1101/2021.04.08.21255135).

BADEN, L. R. et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. **New England Journal Of Medicine**, v. 384, n. 5, p. 403-416, 4 fev. 2021. [Http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa2035389](http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa2035389).

BERTOLINI, D. **COVID-19**. 2020. Disponível em: <https://www.sbac.org.br/blog/2020/04/06/covid-19/>. Acesso em: 2 maio 2021.

CALLAWAY, E. The race for coronavirus vaccines: a graphical guide. **Nature**, v. 580, n. 7805, p. 576-577, 28 abr. 2020. <http://dx.doi.org/10.1038/d41586-020-01221-y>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/d41586-020-01221-y>. Acesso em: 3 maio 2021.

CORDEIRO, A. M.; DE OLIVEIRA, G. M.; RENTERÍA, J. M.; GUIMARÃES, C. A. Revisão Sistemática: uma revisão narrativa. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**. Rio de Janeiro, v. 34, n. 6, p. 428-431, 2007.

DAI, L.; GAO, G. F.. Viral targets for vaccines against COVID-19. **Nature Reviews Immunology**, v. 21, n. 2, p. 73-82, 18 dez. 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41577-020-00480-0>.

FAN, Y et al. Bat Coronaviruses in China. **Viruses**, Wuhan, v. 11, n. 3, p.210-224, 2 mar. 2019. <http://dx.doi.org/10.3390/v11030210>.

FOLEGATTI, P. M. et al. 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, ago. 2020. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)31604-4](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(20)31604-4).

FRONTLINER. **Vacina russa Sputnik V se destaca entre as mais promissoras**. 2020. Disponível em: <https://www.frontliner.com.br/russia-defende-que-sua-vacina-e-superior-a-da-astrazeneca-oxford/>. Acesso em: 2 maio 2021.

GUPTA, P.. A review: epidemiology, pathogenesis and prospect in developing vaccines for novel coronavirus (covid-19). **Indian Journal Of Tuberculosis**, v. 68, n. 1, p. 92-98, jan. 2021. [Http://dx.doi.org/10.1016/j.ijtb.2020.09.021](http://dx.doi.org/10.1016/j.ijtb.2020.09.021)

INSTITUTO BUTANTAN. **Butantan vai desenvolver e produzir nova vacina contra a Covid-19; testes clínicos da ButanVac devem começar em abril**. 2021. Disponível em: <https://butantan.gov.br/noticias/butantan-vai-desenvolver-e-produzir-nova-vacina-contra-a-covid-19--testes-clinicos-da-butanvac-devem-comecar-em-abril>. Acesso em: 9 maio 2021.

IZDA, V.; JEFFRIES, M. A.; SAWALHA, A. H.. COVID-19: a review of therapeutic strategies and vaccine candidates. **Clinical Immunology**, v. 222, jan. 2021. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clim.2020.108634>.

KUSTIN, T. et al. Evidence for increased breakthrough rates of SARS-CoV-2 variants of concern in BNT162b2 mRNA vaccinated individuals. **MedRxiv**. 9 abr. 2021. [Http://dx.doi.org/10.1101/2021.04.06.21254882](http://dx.doi.org/10.1101/2021.04.06.21254882)

LOGUNOV, D. et al. Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised phase 1/2 studies from russia. **The Lancet**, v. 396, n. 10255, p. 887-897, set. 2020. [Http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)31866-3](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(20)31866-3).

NOOR, R. Developmental Status of the Potential Vaccines for the Mitigation of the COVID-19 Pandemic and a Focus on the Effectiveness of the Pfizer-BioNTech and Moderna mRNA Vaccines. **Current Clinical Microbiology Reports**, 3 mar. 2021. <http://dx.doi.org/10.1007/s40588-021-00162-y>.

SADOFF, J. et al. Safety and immunogenicity of the Ad26.COV2.S COVID-19 vaccine candidate: interim results of a phase 1/2a, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. **Medrxiv**, 25 set. 2020. [Http://dx.doi.org/10.1101/2020.09.23.20199604](http://dx.doi.org/10.1101/2020.09.23.20199604).

SHARMA, O. et al. A Review of the Progress and Challenges of Developing a Vaccine for COVID-19. **Frontiers In Immunology**, v. 11, p. 1-17, 14 out. 2020. <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2020.585354>.

SINGH, J. et al. Structure-Function Analyses of New SARS-CoV-2 Variants B.1.1.7, B.1.351 and B.1.1.28.1: clinical, diagnostic, therapeutic and public health implications. **Viruses**, v. 13, n. 3, p. 439-454, 9 mar. 2021. <http://dx.doi.org/10.3390/v13030439>.

TATSIS, N.; ERTL, H. C. J.. Adenoviruses as vaccine vectors. **Molecular Therapy**, v. 10, n. 4, p. 616-629, out. 2004. [Http://dx.doi.org/10.1016/j.jymthe.2004.07.013](http://dx.doi.org/10.1016/j.jymthe.2004.07.013).

TUMBAN, E. Lead SARS-CoV-2 Candidate Vaccines: expectations from phase iii trials and recommendations post-vaccine approval. **Viruses**, v. 13, n. 1, p. 54-72, 31 dez. 2020. [Http://dx.doi.org/10.3390/v13010054](http://dx.doi.org/10.3390/v13010054).

WHO (WORLD HEALTH ORGANIZATION). **WHO recommendation Janssen–Cilag International NV (Belgium) COVID-19 Vaccine (Ad26.COV2-S [recombinant])**. 2021. Disponível em: <https://extranet.who.int/pqweb/vaccines/who-recommendation-janssen-cilag-international-nv-belgium-covid-19-vaccine-ad26cov2-s>. Acesso em: 9 maio 2021.

WU, Z. et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac) in healthy adults aged 60 years and older: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial. **The Lancet Infectious Diseases**, fev. 2021. [Http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099\(20\)30987-7](http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099(20)30987-7).