

VACINA PFIZER PARA O COMBATE AO SARS-COV-2: uma revisão¹

PFIZER VACCINE TO COMBAT SARS-COV-2: a review

LIMA, Edimar Machado de²

RIBEIRO JÚNIOR, Edilson³

RESUMO

Introdução. Em 2019, no fim do ano, foi descoberto um vírus que começou um surto de infecções em Wuhan na China. Denominado SARS-CoV-2, o vírus altamente infeccioso se espalhou pelo mundo rapidamente, causando uma das maiores pandemias da história da humanidade. Os esforços para combatê-lo foram intensos e o desenvolvimento da vacina salvou milhares de vidas, se mostrando extremamente importantes. **Objetivo.** O presente trabalho tem por objetivo estudar e analisar a vacina Pfizer, destacando a tecnologia utilizada, sua fabricação e seu princípio de ação, verificando sua eficácia no combate a COVID-19. **Metodologia.** Foi realizada uma revisão integrativa da literatura, utilizando o banco de dados da LILACS, Scielo e PubMed, selecionando artigos com informações pertinentes ao tema abordado. **Resultado e Discussão.** O desenvolvimento e eficácia da vacina Pfizer foram avaliados, demonstrando seu mecanismo de ação. Ressaltamos a importância da nanotecnologia no combate a diversas doenças, em especial, seu uso no desenvolvimento de vacinas, como a vacina produzida pela Pfizer. **Considerações finais.** Ficaram evidentes os benefícios dessa vacina no combate a COVID-19. Mais estudos devem ser realizados para o emprego da nanotecnologia, no tratamento de diferentes doenças, incluindo as nanovacinas, uma vez que esses sistemas representam um importante avanço na eficácia das vacinas.

Palavras-chaves: COVID-19, nanovacinas, nanotecnologia, biotecnologia;

ABSTRACT

Introduction. In 2019, towards the end of the year, a virus was discovered that started an outbreak of infections in Wuhan, China. Called SARS-CoV-2, the highly infectious virus quickly spread around the world, causing one of the biggest pandemics in human history. Efforts to combat it were intense and the development of the vaccine saved thousands of lives, proving to be extremely important. **Objective.** The present work aims to study and analyzed the Pfizer vaccine, highlighting the technology used, its manufacture and its principle of action and effectiveness to prevent COVID-19. **Methodology.** We realized an integrative literature review, by using the LILACS, Scielo and PubMed databases to select the articles with pertinent information on the topic addressed. **Result and Discussion.** The development and efficacy of the Pfizer

¹Trabalho de conclusão de curso apresentado à Faculdade de Inhumas FacMais, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Farmácia, no segundo semestre de 2021.

² Acadêmico do 10º período de curso de Farmácia pela Faculdade de Inhumas. E-mail: e_dimarmachado@hotmail.com.

³ Professor-Orientador Edilson Ribeiro, Mestre em Ciências Farmacêuticas/UFG. Docente da Faculdade de Inhumas. E-mail: edilson@facmais.edu.br.

vaccine were evaluated, demonstrating its mechanism of action. We emphasized the importance of nanotechnology in combating various diseases, in particular its use in the development of vaccines, such as the vaccine produced by Pfizer. **Final considerations.** The benefits of this vaccine in combating COVID-19 were evident. More studies should be carried out for the use of nanotechnology in the treatment of different diseases, including nanonovacin, since these systems represent an important advance in the effectiveness of vaccines.

Keywords: COVID-19, nanovaccine, nanotechnology, biotechnology.

1. INTRODUÇÃO

No ano de 2019, no mês de dezembro, iniciou-se em Wuhan, uma província de Hubei, na China, uma nova infecção por um novo coronavírus (SARS-CoV-2), denominada Síndrome Respiratória Aguda Grave. Essa doença se espalhou pelo mundo de forma rápida, sendo declarada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como uma preocupação global (ESPOSITO; NOVIELLO; PAGLIANO, 2020). A contenção do vírus SARS-CoV-2 é a maior prioridade, atualmente, dos países, estados e cidades, porém, deve-se dar atenção ao tratamento, incluindo estratégias capazes de prevenir e manejar os pacientes que se encontram gravemente doentes, além de realizar testes em larga escala (BECKER, 2020).

Os coronavírus possuem RNA de fita simples positivos, sendo envelopados e têm o maior genoma de RNA conhecido, variando de 26 a 32 quilobases de comprimento (KUMAR *et al.*, 2021). São vírions de formato esférico, tendo uma casca central e superfície que é semelhante à coroa solar, por conta da projeção de suas proteínas na superfície, que dão origem ao seu nome (do latim *corona* significa “coroa” (BORASCHI *et al.*, 2017). Os coronavírus são divididos em 4 subfamílias principais: alfa, beta, gama e delta, sendo o SARS-CoV-2, responsável pela doença COVID-19, pertencente ao grupo dos beta-coronavírus, que incluem o MERS-CoV e SARS-CoV (VELAVAN; MEYER, 2020; WEISS; LEIBOWITZ, 2011).

Os beta-coronavírus possuem três proteínas de envelope importantes: proteína Spike (S), proteína de membrana (M) e proteína de envelope (E). A proteína S é a que media a ligação viral ao receptor da membrana celular, além da fusão e a entrada do vírus na célula hospedeira. A proteína M, a proteína membranar mais abundante do vírus, tem o papel de estruturar a membrana do coronavírus, juntamente com a proteína E. A proteína N, uma proteína, que os beta-coronavírus possuem, é o

componente proteico do nucleocapsídeo helicoidal, incluindo o RNA do genoma (MASTERS, 2006).

A doença, denominada COVID-19, é uma síndrome respiratória aguda, sendo muito infecciosa e causa sintomas leves, semelhantes a outras infecções do trato respiratório, variando de leve, até casos mais graves. Geralmente, o quadro clínico é semelhante a infecção respiratória, com sintomas variando de resfriado até pneumonia grave, levando a uma síndrome de desconforto respiratório agudo, que tem grande potencial fatal (BEECHING; FLETCHER; FOWLER, 2020).

Os sintomas clínicos da COVID-19 ocorrem entre os dias 4 e 5, após exposição ao vírus, porém, estudos relatam que o período de incubação pode levar até 14 dias. Os sintomas mais comuns, relatados na literatura de pessoas com COVID-19, incluem: febre, falta de ar, tosse e fadiga, sendo semelhante a outras doenças virais, como a gripe sazonal, dor de garganta, de cabeça, náusea, diarreia e congestão nasal são outros sintomas relatados por pacientes, porém menos comuns, em comparação com a maioria (CAMPOS *et al.*, 2020).

Para diagnosticar a doença, o RNA do SARS-CoV-2 é detectado por meio da reação em cadeia da polimerase de transcrição reversa em tempo real (RT-PCR), utilizando, como amostra, a coleta nasal através do uso de swabs (UMAKANTHAN *et al.*, 2020). Apesar de ser o padrão ouro, pode-se ter perda de casos, verdadeiramente, positivos, nos quais o profissional deve ser amparado com a utilização de exames diagnósticos adjuvantes, para ter certeza, como a utilização da tomografia computadorizada. Testes rápidos, também, são utilizados, mas, um resultado negativo não é confirmatório, sendo necessário a realização de um RT-PA. A importância da vacinação é evidenciada, já, que não há um tratamento específico para a COVID-19, que pode reduzir a perda das inúmeras vidas de forma significativa e melhorar o estado de calamidade pública de diversos países (KUMAR *et al.*, 2021).

A vacinação é uma forma eficaz e segura para adquirir proteção contra doenças infecciosas. Além disso, a vacina elimina ou reduz de forma drástica o risco de adquirir a doença ou manifestar a doença de forma grave, que muitas vezes, levam a internações e, até mesmo, óbitos. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), vacinas evitam a morte de dois a três milhões de pessoas por ano. A vacina contra a COVID-19 é a única forma eficaz de prevenção (TRE-SE, 2021).

No Brasil, a vacinação teve início no dia 17 de janeiro de 2021, começando com a CoronaVac. Atualmente, as vacinas usadas para a Campanha Nacional são:

Sinovac/Butantan (Instituto Butantan), AstraZeneca/Fiocruz, AstraZeneca (consórcio Covax Facility), Pfizer/Wyeth (Comirnaty) e a Janssen (consórcio Covax Facility (MS, 2021) no uso de nanopartículas lipídicas contendo RNA mensageiro do vírus (ANDERSON *et al.*, 2020).

Neste contexto, este trabalho teve como objetivo estudar e analisar a vacina produzida Pfizer, destacando a tecnologia utilizada, sua fabricação e seu princípio de ação.

2. METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão integrativa da literatura, sendo incluídos estudos de casos, revisões bibliográficas, meta-análises e ensaios clínicos, escritos em inglês e português, em que a vacina Pfizer contra COVID-19 foi analisada, destacando a eficácia, segurança e os mecanismos pela qual ela induz a proteção imunológica.

A coleta de dados foi realizada no site da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), nas bases de dados Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs), *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) e na Literatura Internacional em Ciências da Saúde (Medline), no site do *National Center for Biotechnology Information* (NCBI), na base de dados PubMed, em artigos publicados no período de 2006 a 2021. Foram utilizados os seguintes descritores na busca de estudos: COVID-19, Pfizer, nanovacinas, nanotecnologia, biotecnologia, SARS-CoV-2.

Durante a coleta de dados, foram excluídos estudos de revisão bibliográfica, monografias, livros, trabalhos de conclusão de curso, trabalhos relacionados a outras vacinas que não sejam contra a COVID-19, que não contribuíssem com informações satisfatórias sobre o tema abordado e que não se encaixaram no intervalo dos anos, previamente determinado.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Nanotecnologia aplicada a vacinas

Nanotecnologia é, numa definição simples, a habilidade de manipular átomos e moléculas de forma individual, visando produzir materiais nanoestruturados e micro-objetos, que podem ser aplicados no mundo real (KHEIROLLAHPOUR *et al.*, 2019). É uma das tecnologias mais promissoras do século XXI, sendo capaz de converter a teoria da nanociência em aplicações úteis, controlando, medindo, observando e

fabricando matéria em escala nanométrica. A *National Nanotechnology Initiative* (NNI), nos Estados Unidos, define a nanotecnologia como “ciência, engenharia e tecnologia conduzida em nanoescala (1 a 100nm), permitindo novas aplicações em ampla gama de campos, como física, química, medicina, biologia, engenharia e eletrônica (BAYDA *et al.*, 2020).

A primeira vez que foi apresentado o conceito de nanotecnologia, foi no ano de 1959, pelo físico americano, que ganhou o Prêmio Nobel Richard Feynman. Na palestra em questão, ele levantou uma pergunta/hipótese: “Por que não podemos escrever os 24 volumes da Enciclopédia Britânica na cabeça de um alfinete?” e descreveu a visão de usar máquinas para construir máquinas menores, até o nível molecular. Porém, o uso de nanopartículas tem um registro histórico, bem mais antigo, datado no século IV d.C. por romanos. A xícara Lycurgus, da coleção do museu Britânico tem um vidro denominado dicróico, que muda de cor em certas condições de iluminação. Esse dicróismo se deve a nanopartículas de 50 a 100nm de diâmetro de liga de prata-ouro (Ag-Au) (BARBER; FREESTONE, 1990)(BAYDA *et al.*, 2020)

A nanotecnologia oferece a oportunidade de desenvolvimento de materiais, principalmente, para aplicações médicas, nas quais as técnicas convencionais encontram seus limites. O uso da nanotecnologia no desenvolvimento de vacinas fez surgir as nano-vacinas (BAYDA *et al.*, 2020). A compreensão das respostas imunes, moduladas por nanopartículas, para atingir os efeitos desejáveis é essencial nas formulações de vacinas que se baseiam no uso de nanopartículas (SILVA *et al.*, 2015).

Estas podem funcionar como sistema de entrega, aumentando o processamento de antígenos e atuar como adjuvante imunoestimulador, induzindo e aumentando a imunidade protetora. Logo, as nanopartículas, não apenas, fornecem entrega de antígeno melhorado, mas, desempenham papel importante no início da imunidade (KHEIROLLAHOPOUR *et al.*, 2019).

Outra vantagem oferecida pelas vacinas baseadas em nanopartículas é a biodisponibilidade aprimorada. Ao encapsular ou conjugar antígeno e adjuvante a um nanocarreador, os materiais são protegidos de forma mais eficaz contra interações do hospedeiro, durante o transporte. Além disso, nanopartículas podem prevenir toxicidades sistêmicas que, frequentemente, acontecem quando a administração de adjuvantes é feita em sua forma livre. Por último, formulações baseadas em nanopartículas podem prolongar a estimulação imunológica por conta da liberação

sustentada e controlada de moléculas encapsuladas (SILVA *et al.*, 2015; TAM *et al.*, 2016).

Projetar vacinas de nanopartículas seguras e eficazes, requer compreensão completa da interação das nanopartículas com os sistemas biológicos, que determinam o destino das nanopartículas *in vivo* (SILVA *et al.*, 2015). As propriedades físico-químicas das nanopartículas, como tamanho, força, carga superficial e hidrofobicidade, influenciam na interação das nanopartículas com as proteínas plasmáticas e o sistema imunológico. Para tal compreensão, a utilização de técnicas diferentes de imagens, como ressonância magnética, tomografia por emissão de pósitrons (PET), imagem por fluorescência, tomografia computadorizada, entre outras, podem ser empregadas (ZHAO *et al.*, 2014).

A aplicação de nanopartículas na entrega de vacinas, assim como na entrega de medicamentos, ainda, está no estágio inicial do desenvolvimento. Diversos desafios permanecem, como a dificuldade da sintetização de nanopartículas não agregadas com propriedades consistentes e desejáveis, falta de compreensão das propriedades físicas das nanopartículas e como elas afetam a sua biodistribuição, além das interações com o sistema biológico em todos os níveis. Muitos estudos, ainda, devem ser realizados a fim de que a tecnologia seja, cada vez mais empregada, visando a entrega de resultados eficientes e com segurança (ZHAO *et al.*, 2014).

3.2 Nanopartículas lipídicas e suas vantagens como sistemas de delivery em vacinas

Já é de longa data, a utilização de materiais lipídicos sólidos à temperatura ambiente na indústria farmacêutica para preparação de diferentes tipos de formulação, como emulsões, loções, supositórios e pomadas (BORASCHI *et al.*, 2017) Logo, as nanopartículas visaram a utilização desses materiais lipídicos, sendo proposto o termo “nanopartículas lipídicas sólidas (SLN – *Solid lipid nanoparticles*), assim como carreadores lipídicos nanoestruturados (NLC – *Nanostructured lipid carriers*). As nanopartículas lipídicas foram promovidas como opção mais segura em comparação com outros nanossistemas, sendo constituídos de uma matriz sólida, que permite a liberação controlada do fármaco, porém, são mais estáveis e mais baratos do que os lipossomas de base fosfolipídica (MARTINS *et al.*, 2007; MÜLLER; RADTKE; WISSING, 2002).

As nanopartículas lipídicas foram apresentadas como sendo partículas minúsculas e esféricas, feitas de lipídios sólidos em temperatura ambiente, que podem ser tidas como matrizes lipídicas cristalinas perfeitas, sendo capazes de abrigar um fármaco ou outras moléculas entre as cadeias de ácidos graxos. Atualmente, existem outras formas, como a de disco e geometria elipsoidal plana, além, de que a droga carregada pode ser fixada, principalmente, à superfície da matriz transportadora em vez de incorporar ao núcleo sólido (PINK *et al.*, 2019).

Três tipos de nanopartículas lipídicas são usados como sistema de distribuição de drogas, sendo eles: nanopartículas lipídicas sólidas (SLN), nanoemulsões lipídicas (LNE) e transportadores lipídicos nanoestruturados (NCL). Nanopartículas lipídicas atuam protegendo e estabilizando moléculas ativas hidrofóbicas, em soluções aquosas, em sistemas de entrega de drogas. A principal razão do uso dessas nanopartículas é a capacidade de controlar a cinética da liberação de drogas, dependendo da sua composição, natureza ativa da molécula e da sua localização dentro da nanopartícula (DESFRAŊÇOIS; AUZÉLY; TEXIER, 2018).

A nanopartícula lipídica fornece estabilidade, aumentando a solubilidade de moléculas ativas hidrofóbicas, enquanto a liberação do fármaco pode ter um efeito de explosão característico. Esse efeito de explosão pode ser desejável, nos casos de distribuição transdérmica, porém é, frequentemente, vista como indesejável, por conta de sua contribuição para toxicidade local ou sistêmica da medicação, podendo levar a distribuição inadequada do ingrediente ativo, levando a um resultado terapêutico insatisfatório (DESFRAŊÇOIS; AUZÉLY; TEXIER, 2018).

3.3 A nanotecnologia aplicada a vacina Pfizer

Após, o início da pandemia, a Pfizer e a BioNTech colaboraram e fizeram uma comparação entre 4 vacinas baseadas em mRNA, para selecionar uma que pudesse ter potencial contra a infecção do SARS-CoV-2. Após as pesquisas iniciais, foram reduzidas as opções para duas vacinas, a BNT162b1, que codifica o domínio de ligação ao receptor SARS-CoV-2, trimerizado pela adição de um domínio de dobra de fibritina T4, aumentando a imunogenicidade e BNT162b2, que codifica a proteína S do SARS-CoV-2, modificado por 2 mutações de prolina para garantir que permaneça na conformação de pré-fusão (VOGEL *et al.*, 2020).

Inicialmente, os testes de Fase 1, para as duas vacinas, mostraram uma promessa significativa, gerando anticorpos apropriados e respostas de células T Th1.

Para o BNT162b1, 45 adultos saudáveis, com idade variando de 18 e 55 anos, dos Estados Unidos, foram randomizados para receber 2 doses com concentrações de 10µg, 30µg ou 100µg da vacina. Após isso, os participantes do grupo de 100µg não receberam a segunda dose, devido ao aumento da reatogenicidade, sem que houvesse melhora da imunogenicidade em comparação com a dose única de 30µg (MULLIGAN *et al.*, 2020).

Os títulos de anticorpos neutralizantes chegaram a ser de até 4,6 vezes mais, em comparação com o soro convalescente. Esses achados foram, também, encontrados em outro estudo de Fase 1 na Alemanha, no qual 12 participantes com idades de 18 e 55 anos, recebendo doses também de concentrações diferentes (1 µg, 10 µg, 30 µg e 50 µg) receberam 2 doses de BNT162b1, com 22 dias de intervalo. Houve resposta dependente da dose em termos de IgG e resposta de neutralização, assim como reatogenicidade e alguns eventos adversos (TEO, 2021).

A vacina BNT162b2 foi testada num ensaio alemão, utilizando como pacientes adultos saudáveis, com idade entre 19 e 55 anos, para administrar em 2 doses, variando de 1 a 30 µg com 21 dias de intervalo. A vacina teve uma boa tolerância pelos participantes. A eficácia da vacina foi apoiada por respostas intensas de anticorpos com níveis de IgG de ligação a S acima do soro convalescente humano, além da elevação das células T auxiliares Th1 CD4+. Os soros que foram induzidos, pela BNT162b2, tiveram a capacidade de neutralizar os pseudovírus com diversas variantes da proteína S do SARS-CoV-2 (MADEWELL *et al.*, 2020).

Na fase 3, foram randomizadas pessoas que tivessem 16 anos ou mais, recebendo 2 doses com intervalo de 21 dias, totalizando 30µg de BNT162b2. Essa fase foi feita em 152 localidades internacionais, incluindo Estados Unidos, Brasil, África do Sul, Argentina, Alemanha e Turquia. Após a realização da 3ª fase, foi verificada uma eficácia de 95% na prevenção por infecções por COVID-19. Os eventos adversos foram, em sua maioria, transitórios e leves, causando dor localizada, fadiga e dor de cabeça, tendo baixa incidência de eventos adversos graves (TEO, 2021).

A vacina Pfizer-Biotech é baseada em uma plataforma de mRNA de vírus, com modificação transportada por nanopartículas lipídicas. Apesar de ter um dos melhores perfis de segurança e ser uma das vacinas mais eficazes contra COVID-19, há uma limitação importante, que pode impedir alguns países com menos recursos financeiros, pois, essa vacina deve ser armazenada em temperaturas abaixo de -70°C

(PACHECO; SILVA; SOUZA, 2020). Porém, no Brasil, a ANVISA alterou a questão do armazenamento da vacina Pfizer, podendo ela ser armazenada em temperaturas variando entre -25°C e -15°C, por um período de até duas semanas (ANVISA, 2021). Após o prazo de duas semanas, elas devem ser armazenadas na temperatura original recomendada. O mRNA é capeado 5', altamente purificado, sendo produzido por transcrição *in vitro* livre de células, partindo de modelos de DNA correspondentes, codificando a proteína S do SARS-CoV-2 (ANDERSON *et al.*, 2020).

A vacina utiliza nanopartículas lipídicas para entrega do mRNA às células. Uma vez lá dentro, o mRNA direciona as células na produção da proteína S do vírus, provocando uma resposta imunológica a essa proteína, estranha ao organismo (THOMAS *et al.*, 2021). As nanopartículas lipídicas protegem o RNA não replicante da degradação, permitindo que seja entregue nas células hospedeiras, onde o mRNA é traduzido e começa o seu mecanismo de produção (LAMB, 2021).

Essa vacina induziu fortes respostas de anticorpos em adultos saudáveis, com idades variando entre 19 e 55 anos. Os soros imunes da Pfizer demonstraram respostas neutralizantes contra todas as cepas. A eficácia da vacina foi de 95% na prevenção a COVID-19, em pacientes que não tinham evidência de infecção do SARS-CoV-2, anterior ou existente (evidência sorológica ou virologia de infecção por SARS-CoV-2 negativa) (LAMB, 2021). Por conta do uso da nanotecnologia, para entrega do mRNA para produção da proteína S do SARS-CoV-2, aumenta a eficácia, pela indução do corpo para produção dos anticorpos, além de que a proteína S é a principal responsável pela ligação do vírus às células hospedeiras, o que explica sua maior eficácia (POLACK *et al.*, 2020).

A vacina Pfizer tem as mesmas contraindicações que qualquer outra vacina, quanto a pacientes alérgicos, não sendo recomendada em pacientes que já tenham tido reações alérgicas a seus componentes (ORTEGA *et al.*, 2021). Os eventos locais, mais comuns, que ocorreram foi dor no local da injeção e inchaço no local da injeção. Os eventos adversos sistêmicos mais relatados foram: fadiga, dor de cabeça, dor muscular, calafrios, dor nas articulações, diarreia e febre. Os eventos adversos sistêmicos foram, mais comuns em jovens do que em idosos. Apesar dos eventos sistêmicos ocorrerem, a maioria foi de gravidade leve a moderada. A ocorrência de anafilaxia ocorreu em poucos casos, sendo uma taxa de 11,1 caso a cada milhão de doses aplicadas (SHIMABUKURO; NAIR, 2021).

A vacina teve seu uso autorizado no Brasil, no dia 23 de fevereiro de 2021, ao receber o aval da ANVISA, sendo permitida a distribuição e aplicação da vacina no país. A vacina tem a vantagem de ser muito eficaz e causar poucos eventos adversos, além, de ser eficiente contra infecções contra variantes do vírus da COVID-19. De acordo com o painel atualizado pelo Ministério da saúde, a vacina da Pfizer/BioNTech teve aplicação de 132,8 milhões de doses, sendo uma das mais aplicadas no país (LEAL, 2021).

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

É evidente, a importância da vacina Pfizer no combate a COVID-19, em nível mundial. A vacina possui nanotecnologia, utilizando nanopartículas lipídicas para melhor entrega do mRNA, utilizado para induzir a produção da proteína S do vírus, gerando resposta imunológica no organismo, preparando-o para, caso haja, uma infecção. É importante ressaltar a eficácia da vacina que, provavelmente, é atribuída ao uso de nanotecnologia, melhorando a resposta imunológica provocada no organismo. Portanto, se faz necessário a continuidade dos estudos, na área de nanotecnologia, buscando compreender e controlar, de forma completa, todos os mecanismos envolvidos, elevando a segurança das aplicações de nanovacinas. [s.l.]

REFERÊNCIAS

ANDERSON, E. J. *et al.* Safety and Immunogenicity of SARS-CoV-2 mRNA-1273 Vaccine in Older Adults. **New England Journal of Medicine**, [s.l.], v. 383, n. 25, p. 2427–2438, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2028436>. Acesso em 12 setembro 21.

ANVISA. **Anvisa atualiza condições de armazenamento da vacina da Pfizer — Português (Brasil)**. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/anvisa-atualiza-condicoes-de-armazenamento-da-vacina-da-pfizer>. Acesso em: 16 nov. 2021.

BARBER, D. J.; FREESTONE, I. C. an Investigation of the Origin of the Colour of the Lycurgus Cup By Analytical Transmission Electron Microscopy. **Archaeometry**, Grã-Bretanha, v. 32, n. 1, p. 33–45, 1990. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1475-4754.1990.tb01079.x>. Acesso em 20 setembro 21.

BAYDA, S. *et al.* The history of nanoscience and nanotechnology: From chemical-physical applications to nanomedicine. **Molecules**, [s.l.], v. 25, n. 1, p. 1–15, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2028436>. Acesso em 25 setembro 21.

BECKER, R. C. Covid-19 treatment update: follow the scientific evidence. **Journal of**

Thrombosis and Thrombolysis, [s. l.], v. 50, n. 1, p. 43–53, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2028436>. Acesso em 25 setembro 21.. Acesso em 18 setembro 21.

BEECHING, N. J.; FLETCHER, T. E.; FOWLER, R. Doença do coronavírus. **British Medical Journal, Best Practice**, p. Beeching, N. J., Fletcher, T. E., Fowler, R. 20, 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2028436>. Acesso em 25 setembro 21.. Acesso em 18 setembro 21.

BORASCHI, D. *et al.* Nanoparticles and innate immunity: new perspectives on host defence. **Seminars in Immunology**, [s.l.], v. 34, p. 33–51, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2028436>. Acesso em 25 setembro 21. Acesso em 18 setembro 21.

CAMPOS, M. R. *et al.* Burden of disease from COVID-19 and its acute and chronic complications: Reflections on measurement (DALYs) and prospects for the Brazilian Unified National Health System. **Cadernos de Saude Publica**, [s.l.], v. 36, n. 11, p. 1–13, 2020. Disponível em <https://doi.org/10.1590/0102-311X00148920>. Acesso em 14 de outubro.

DESFRAŒOIS, C.; AUZÉLY, R.; TEXIER, I. Lipid Nanoparticles and Their Hydrogel Composites for Drug Delivery: A Review. **Pharmaceuticals**, [s.l.], v. 11, n. 4, p. 118, nov. 2018. Disponível em [https:// https://dx.doi.org/10.3390%2Fph11040118](https://dx.doi.org/10.3390%2Fph11040118). Acesso em 17 outubro 21.

ESPOSITO, S.; NOVIELLO, S.; PAGLIANO, P. Update on treatment of covid-19: Ongoing studies between promising and disappointing results. **Infezioni in Medicina**, v. 28, n. 2, p. 198–211, 2020, [s.l.]. Disponível em https://www.infezmed.it/media/journal/Vol_28_2_2020_10.pdf. Acesso em 19 outubro 21.

KHEIROLLAHPOUR, M. *et al.* Nanoparticles and Vaccine Development. **Pharmaceutical Nanotechnology**, [s.l.] v. 8, n. 1, p. 6–21, 2019. Disponível em: <https://10.2174/2211738507666191024162042>. Acesso em 20 outubro 2021.

KUMAR, A. *et al.* SARS-CoV-2-specific virulence factors in COVID-19. **Journal of Medical Virology**, India, v. 93, n. 3, p. 1343–50, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/jmv.26615>. Acesso em 20 outubro 2021.

LAMB, Y. N. BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine: First Approval. **Drugs**, [s.l.], v. 81, n. 4, p. 495–501, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.6084/m9.figshare.13557800>. Acesso em 23 outubro 2021.

LEAL, A. **Brasil recebe mais 1,5 milhão de doses de vacina da Pfizer**. Disponível em: <<https://agenciabrasil.ebc.com.br/saude/noticia/2021-11/brasil-recebe-mais-15-milhao-de-doses-de-vacina-da-pfizer>>. Acesso em: 16 novembro 21.

MADEWELL, Z. J. *et al.* BNT162b2 induces SARS-CoV-2 neutralising antibodies and T cells in humans 2. **medRxiv**, [s.l.], v. 6, n. 165, p. 1–13, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1101/2020.12.09.20245175>. Acesso em: 14 novembro 21.

MARTINS, S. *et al.* Lipid-based colloidal carriers for peptide and protein delivery -

Liposomes versus lipid nanoparticles. **International Journal of Nanomedicine**, Porto, Portugal, v. 2, n. 4, p. 595–607, 2007. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2676808/>. Acesso em: 14 novembro 21.

MASTERS, P. S. The Molecular Biology of Coronaviruses. **Advances in Virus Research**, New York State Department of Health - Albany, New York, v. 65, n. January, p. 193–292, 2006. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/s0065-3527\(06\)66005-3](https://doi.org/10.1016/s0065-3527(06)66005-3). Acesso em: 11 novembro 21.

MÜLLER, R. H.; RADTKE, M.; WISSING, S. A. Solid lipid nanoparticles (SLN) and nanostructured lipid carriers (NLC) in cosmetic and dermatological preparations. **Advanced Drug Delivery Reviews**, Berlim, Alemanha, v. 54, n. SUPPL., p. 131–155, 2002. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/s0169-409x\(02\)00118-7](https://doi.org/10.1016/s0169-409x(02)00118-7). Acesso em: 19 outubro 21.

MULLIGAN, M. J. *et al.* Phase I/II study of COVID-19 RNA vaccine BNT162b1 in adults. **Nature**, [s.l.], v. 586, n. 7830, p. 589–93, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2639-4>. Acesso em: 10 novembro 21

ORTEGA, N. R. R. *et al.* The century of mrna vaccines: COVID-19 vaccines and allergy. **Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology**, [s.l.], v. 31, n. 1, p. 89–91, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.18176/jiaci.0665>. Acesso em: 12 novembro 21

PACHECO, T. J. A.; SILVA, V. C. M. DA; SOUZA, D. G. DE. Nano COVID-19 Vaccines: the firsts RNA lipid nanoparticle vaccines being approved from history - Review. **Research, Society and Development**, [s.l.], v. 9, n. 12, p. e20191211123, dez. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.33448/rsd-v9i12.11123>. Acesso em: 15 outubro 21.

PINK, D. L. *et al.* On the Structure of Solid Lipid Nanoparticles. **Small**, [s.l.], v. 15, n. 45, p. 1–10, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/smll.201903156>. Acesso em: 15 outubro 21.

POLACK, F. P. *et al.* Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. **New England Journal of Medicine**, [s.l.], v. 383, n. 27, p. 2603–15, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2034577>. Acesso em: 17 outubro 21.

SHIMABUKURO, T.; NAIR, N. Allergic Reactions including Anaphylaxis after Receipt of the First Dose of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, [s.l.], v. 325, n. 8, p. 780–1, 2021. Disponível em: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7002e1.htm>. Acesso em: 17 outubro 21.

SILVA, J. M. *et al.* In vivo delivery of peptides and Toll-like receptor ligands by mannose-functionalized polymeric nanoparticles induces prophylactic and therapeutic anti-tumor immune responses in a melanoma model. **Journal of Controlled Release**, [s.l.], v. 198, p. 91–103, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2014.11.033>. Acesso em: 19 outubro 21.

TAM, H. H. *et al.* Sustained antigen availability during germinal center initiation

enhances antibody responses to vaccination. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, [s.l.], v. 113, n. 43, p. E6639–E6648, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1073/pnas.1606050113>. Acesso em: 19 outubro 21.

TEO, S. P. Review of COVID-19 mRNA Vaccines: BNT162b2 and mRNA-1273. **Journal of Pharmacy Practice**, [s.l.], p. 1–5, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/08971900211009650>. Acesso em: 13 outubro 21.

THOMAS, S. J. *et al.* Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine through 6 Months. **New England Journal of Medicine**, [s.l.], p. 1–13, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2110345>. Acesso em: 23 outubro 21.

TRE-SE. **Importância e benefícios da vacinação**. Disponível em: <<https://www.tre-se.jus.br/imprensa/noticias-tre-se/2021/Julho/importancia-e-beneficios-da-vacinacao>>. Acesso em: 16 nov. 2021.

UMAKANTHAN, S. *et al.* Origin, transmission, diagnosis and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19). **Postgraduate Medical Journal**, [s.l.], v. 96, n. 1142, p. 753–8, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2020-138234>. Acesso em: 24 outubro 21.

VELAVAN, T. P.; MEYER, C. G. The COVID-19 epidemic. **Tropical Medicine and International Health**, [s.l.], v. 25, n. 3, p. 278–80, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/tmi.13383>. Acesso em: 23 outubro 21.

VOGEL, A. B. *et al.* BNT162b vaccines are immunogenic and protect non-human primates against SARS-CoV-2. **bioRxiv**, p. 1–71, 2020.

WEISS, S. R.; LEIBOWITZ, J. L. Coronavirus pathogenesis. **Adv Virus Res.** [s.l.], v. 81, p.85-164, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-385885-6.00009-2>. Acesso em: 12 novembro 21.

ZHAO, L. *et al.* Nanoparticle vaccines. **Vaccine**, [s.l.], v. 32, n. 3, p. 327–337, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.11.069>. Acesso em: 24 outubro 21.