

Imunologia no diagnóstico, patogênese, tratamento e prevenção pelas vacinas para a covid-19

Inmunología en el diagnóstico, patogénesis, tratamiento
y prevención por las vacunas contra el COVID-19

*Immunology in diagnosis, pathogenesis, treatment
and prevention by vaccines for COVID-19*

AUTORES

Aldina Barral*

[abarral@bahia.
fiocruz.br](mailto:abarral@bahia.fiocruz.br)

**Manoel Barral-
Netto****

[manoel.barral@
fiocruz.br](mailto:manoel.barral@fiocruz.br)

* Professora titular de Patologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia (UFBA, Brasil) e pesquisadora titular do Centro de Pesquisa Gonçalo Moniz da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz, Brasil).

** Professor titular (aposentado) de Imunologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia (UFBA, Brasil) e pesquisador titular do Centro de Pesquisa Gonçalo Moniz da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz, Brasil).

RESUMO:

A pandemia de covid-19 causada pelo SARS-CoV-2 destacou os riscos cada vez mais frequentes das mudanças significativas na Terra. Tanto o aquecimento global, por alterar os ecossistemas, quanto o aumento da mobilidade, promovendo o contato rápido e regular entre as populações em diferentes regiões, estão implicados no surgimento de surtos epidêmicos e pandemias. Ao longo deste evento, a ciência desempenhou um papel proeminente, evidente em vários campos. A biologia promoveu o rápido conhecimento sobre o SARS-CoV-2 e a epidemiologia, ao estudar os padrões de transmissão do vírus e na disseminação da infecção. A matemática e a física contribuíram para a elaboração de modelos para prever a evolução da doença e o impacto das medidas não farmacológicas de contenção, e.g. Em múltiplas especialidades, as ciências da saúde como medicina, fisioterapia e enfermagem também estiveram em evidência. Neste texto, destacamos a contribuição da imunologia por meio de seu papel no campo do diagnóstico, na compreensão dos mecanismos da doença, que levam a métodos de tratamento mais eficazes, e no desenvolvimento de vacinas capazes de proteger contra o mencionado vírus.

RESUMEN:

La pandemia de COVID-19, causada por el SARS-CoV-2, puso de relieve los riesgos, cada vez más frecuentes, de los cambios significativos en la Tierra. Tanto el calentamiento global, al alterar los ecosistemas, como el aumento de la movilidad, promoviendo un contacto rápido y regular entre poblaciones de diferentes regiones, están implicados en la aparición de brotes epidémicos y pandemias. Durante la pandemia de COVID-19, la ciencia jugó un papel destacado en varios campos. La biología permitió el rápido conocimiento del SARS-CoV-2 y la epidemiología el estudio de los patrones de transmisión de virus y propagación de la infección. Las matemáticas y la física aportaron la elaboración de modelos para predecir la evolución de la enfermedad y el impacto de las medidas de contención no farmacológicas, e.g. Las múltiples especialidades de las ciencias de la salud, como la medicina, la fisioterapia, o la enfermería, entre otras, también desempeñaron un papel evidente. En este texto, destacamos la contribución de la inmunología a través de su papel en los campos del diagnóstico, la comprensión de los mecanismos de la enfermedad, que conducen a métodos de tratamiento más eficientes, y el desarrollo de vacunas capaces de proteger contra el COVID-19.

ABSTRACT:

The COVID-19 pandemic, caused by SARS-CoV-2, highlighted the risks, more and more frequently, from the significant changes on Earth. Global warming, which alters ecosystems, and increased mobility by promoting rapid and regular contact between populations in different regions, are implicated in the emergence of

epidemic outbreaks and pandemics. Throughout the COVID-19 pandemic, science played a prominent role. The role of science has been very much in evidence in several fields. In biology, it promoted the rapid knowledge of SARS-CoV-2, in epidemiology, by studying patterns of virus transmission and spread of infection. Mathematics and physics contributed to the elaboration of models to predict the evolution of the disease and the impact of non-pharmacological measures of containment, e.g. In multiple specialties, the health sciences such as medicine, physiotherapy, and nursing, among others, were in evidence. In this text, we highlight the contribution of immunology through its role in the fields of diagnosis, understanding the mechanisms of disease, which lead to more efficient treatment methods, and the development of vaccines capable of protecting against COVID-19.

1. O conhecimento científico na pandemia

Uma busca na *Web of Sciences* (WoS) em 7 de agosto de 2021 com os termos $(TS=(COVID-19 OR SARS-CoV-2)) AND AD=(Brazil)$ resultou 5.143 itens. Dentre aqueles listados, 3.098 são artigos científicos, 715 artigos de revisão, 627 cartas (*letters*), 560 editoriais e 331 itens com acesso antecipado. No mesmo período, a produção mundial no tema atingiu 159.403 itens, ou seja, a produção brasileira representa 3,2% do período, o 11º país. Os Estados Unidos publicaram 44.665 itens, a China 16.457, a Inglaterra 15.530, a Itália 10.382, enquanto a Espanha foi o sexto país em produção com 7.371. As publicações brasileiras receberam 32.924 citações (6,4 por item) e atingiram um fator H de 69 enquanto as espanholas receberam 37.651 citações, conferindo uma média de 8,53 citações por item e um fator H de 96.

Consideradas as categorias estabelecidas na WoS, os artigos com pelo menos um endereço no Brasil se situam principalmente nas áreas de Saúde Pública, Ambiental ou Ocupacional (12%), Medicina Interna Geral (8,9%), Doenças Infecciosas (5,2%), Natureza Interdisciplinar (3,8%) e Imunologia (3,6%). Comparativamente à produção global é saliente a diferença relativa na produção da área de Medicina Interna (18,3% globalmente) e de Saúde Pública, Ambiental ou Ocupacional (8,6% globalmente). Por outro lado, as áreas de Doenças Infecciosas (4,9% globalmente e 5,2% no Brasil) e de Imunologia (3,8% globalmente e 3,6% no Brasil) tiveram proporções muito semelhantes.

A imensa quantidade de informação produzida em curto espaço de tempo também gerou problemas importantes para a população, com a divulgação de notícias falsas intencionalmente ou não (Garcia & Duarte, 2020), mesmo entre profissionais de saúde (Love, Blumenberg, & Horowitz, 2020). O alto volume de publicações com grande variação na qualidade e a divulgação de notícias falsas criam um ambiente facilitador da desinformação da sociedade.

No curso da epidemia de covid-19, observamos também a manipulação intencional de dados científicos na forma de pseudo-revisões sem consistência e intencionalmente voltadas para embasar afirmações realmente criadas para dar suporte a comportamentos orientados politicamente. A Rede CoVida, formada por profissionais da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz, Brasil) e da Universidade Federal da Bahia (UFBA, Brasil), entre outras atividades para colaborar no enfrentamento da pandemia, produziu o *e-book* de acesso aberto *Construção de conhecimento no curso da pandemia de covid-19: aspectos biomédicos, clínico-assistenciais, epidemiológicos e sociais* com o objetivo de sistematizar, sob a forma de textos acadêmicos, o conjunto de conhecimentos produzidos (Barral-Netto, Barreto, Pinto Junior, & Aragão, 2020; Barreto, Pinto Junior, Aragão, & Barral-Netto, 2021).

Os tópicos de destaque da ciência variaram a cada fase da epidemia. Inicialmente chamou muito a atenção a rapidez da produção do conhecimento sobre o SARS-CoV-2, tanto do ponto de vista genômico quanto no aspecto estrutural. Após um período de menor ênfase na atenção sobre o vírus, o interesse ressurgiu com o aparecimento das variantes virais. À medida que a infecção avançava em muitos países, se destacaram as inúmeras possibilidades de modelagem da pandemia em vários locais, inicialmente centradas na predição da expansão. Rapidamente, os modelos de predição se sofisticaram com a complexificação dos fatores utilizados como pela predição da intensidade da sobrecarga no sistema de saúde e falta de leitos de terapia intensiva, por exemplo, ou na predição de medidas não farmacológicas como o distanciamento social e redução da mortalidade, por exemplo (Oliveira *et al.*, 2021).

PALAVRAS-CHAVE

covid-19;
SARS-CoV-2;
Imunologia;
Brasil.

PALABRAS CLAVE

COVID-19;
SARS-CoV-2;
Inmunología;
Brasil.

KEYWORDS

COVID-19;
SARS-CoV-2;
Immunology;
Brazil.

Recibido:
02/11/2021

Aceptado:
01/09/2022

Neste texto, destacamos a contribuição da imunologia por meio de seu papel no campo do diagnóstico, na compreensão dos mecanismos da doença, que levam a métodos de tratamento mais eficazes, e no desenvolvimento de vacinas capazes de proteger contra o covid-19, com ênfase da literatura produzida no Brasil. Contudo, não se trata uma revisão científica tradicional.

Uma excelente revisão para um público interessado em aspectos mais aprofundados da contribuição da imunologia no enfrentamento deste coronavírus foi recentemente publicada (Carvalho, Krammer, & Iwasaki, 2021). O objetivo deste artigo não é analisar detalhes técnicos do papel da imunologia na covid-19. Aqui visamos tratar temas que ressaltam os dilemas da ciência entre seguir rigorosamente o método científico e as medidas de adaptação para acelerar a adoção das medidas necessárias no enfrentamento da maior emergência em saúde em mais de cem anos.

A doença causada pelo coronavírus SARS-CoV-2 tem uma apresentação clínica florida com uma ampla gama de sinais e sintomas. A sua evolução depende de fatores relacionados ao vírus e suas mutações, mas também de fatores do hospedeiro, como a idade, a presença de comorbidades, etnia, condições socioeconômicas, ambientais, entre outras.

A proteína S (*spike*) do SARS-CoV-2 se liga ao receptor ACE2 e à enzima proteolítica Serina Protease Transmembranar 2 (TMPRSS2), o que lhe permite invadir as células. Há uma expressão importante destes receptores nas células endoteliais e nos pneumócitos (dos alvéolos pulmonares), além dos macrófagos (Santos, Tavares, & Mengel, 2020). A maioria dos indivíduos infectados não desenvolve doença, mas uma parcela evolui para quadros leves e alguns desenvolvem pneumonia, que pode progredir para a síndrome respiratória aguda grave, necessitando de intubação em unidades de tratamento intensivo e, nestes casos, com elevado risco de desfecho fatal. Qual o papel da resposta imune na proteção contra a infecção? Por outro lado, a resposta imune participa do mecanismo de doença?

Os patógenos apresentam moléculas distintas das que compõem os mamíferos e estas moléculas estranhas ativam o sistema imune. O primeiro nível de reconhecimento, a resposta imune inata, opera através de reconhecimento de padrões moleculares. Ela promove uma proteção inespecífica, porém eficiente. No caso dos vírus, os Padrões Moleculares Associados aos Patógenos (PAMPs, da sigla em língua inglesa) levam à ativação de Receptores de Reconhecimento de Padrões (PRRs, da sigla em inglês), localizados no interior das células de mamíferos. A resposta inicial leva à ativação de células *Natural Killer* (NK) e à produção de moléculas como o Interferon (IFN) I e III. Também são produzidas moléculas pro-inflamatórias como o TNF-alfa e várias Interleucinas (IL) incluindo a IL1, IL-6 e IL-18. A resposta imune inata, embora inespecífica e não geradora de memória imunológica, prepara a resposta imune adquirida e pode alterar a resposta imune contra infecções subsequentes por outros patógenos, num mecanismo conhecido como “imunidade treinada”.

2. Resposta imune inata

Outro tipo celular que seria infectado pelo SARS-CoV-2 são os neutrófilos, identificados em lesões pulmonares de pacientes com covid-19 (Barnes *et al.*, 2020). Os neutrófilos são as principais células da resposta imune inata e outros coronavírus são capazes de infectá-los e induzir a morte dessas células por netose. Este mecanismo leva a liberação de redes de DNA e outras proteínas tóxicas que podem levar à contenção e eliminação de agentes infecciosos.

No âmbito da imunidade inata, foi demonstrada uma produção e atividade reduzidas de IFN tipo I e da atividade inflamatória em pacientes com formas graves da doença (Hadjadj *et al.*, 2020). Adicionalmente, em pacientes com covid-19 com elevado risco de morte, foram observados erros inatos na imunidade por IFN tipo I (Zhang *et al.*, 2020) e a presença de anticorpos anti-IFN tipo I (Bastard *et al.*, 2020). Ainda na direção de demonstrar a importância dos IFNs tipo I na resposta ao SRAS-CoV-2, foi descrito que os níveis endógenos de IFN-beta na mucosa nasal são capazes de prever o desfecho clínico de pacientes críticos, independentemente da carga viral (Menezes, Braz, Llorens-Rico, Wauters, & Weyenbergh, 2021).

3. Resposta imune adquirida

Além da resposta imune inata, também foram bastante estudadas as características da resposta imune adquirida, que opera em dois grandes segmentos interligados: a resposta humoral e a resposta celular. A resposta humoral é mediada pelos anticorpos e outros sistemas moleculares. O estímulo para início e o alvo da resposta humoral são segmentos moleculares extracelulares distintos das moléculas próprias do hospedeiro. A resposta celular é dirigida aos segmentos moleculares estranhos que se localizam intracelularmente. Ou seja, os dois grandes segmentos se complementam atingindo alvos localizados fora das células, no caso da resposta humoral, e os alvos intracelulares, no caso da resposta celular. Os vírus necessitam penetrar nas células do hospedeiro para se multiplicar e, uma vez produzido um grande número de cópias virais, as células infectadas se rompem e liberam vírus no ambiente extracelular para infectar novas células. No ambiente extracelular, os vírus são alvo dos anticorpos, os quais podem inibir a penetração viral em outras células, os anticorpos neutralizantes. Assim, nas infecções virais, como a covid-19, ambos os segmentos da resposta imune do hospedeiro operam de forma coordenada.

4. Papel e usos dos anticorpos na covid-19

Logo após a identificação do vírus SARS-CoV-2 como causador da COVID-19, foi caracterizado o genoma viral e produzido rapidamente um importante volume de conhecimento sobre a estrutura das proteínas virais, incluindo a identificação do domínio de ligação com o receptor (RBD, da sigla de *Receptor-binding domain*). Vários anticorpos se ligam ao RBD do SARS-CoV-2 e impedem a sua ligação ao ACE2, o que neutraliza a sua ação, pelo que são denominados anticorpos neutralizantes. Estes embasam várias abordagens protetoras, como o uso de soro de convalescentes em pacientes com formas clínicas graves (Kurtz *et al.*, 2021; Piechotta *et al.*, 2020). O uso de soro de convalescentes é uma abordagem antiga e foi utilizada já na epidemia de influenza de 1920, a gripe espanhola. Estudos clínicos controlados não mostraram efeito importante deste soro na mortalidade por covid-19 (RECOVERY, 2021). Abordagens mais modernas utilizando o efeito neutralizante de anticorpos dirigidos ao RBD, como o uso de misturas de vários anticorpos monoclonais anti-RBD, foram empregadas em testes terapêuticos e liberadas, no início de 2021 (Baum *et al.*, 2020). O uso de *cocktail* de anticorpos monoclonais, com um custo muito elevado, parece efetivo em casos hospitalizados graves.

No campo tecnológico, os anticorpos também tiveram uma grande relevância nas fases iniciais da pandemia, por serem a base de testes diagnósticos. Aqui devemos ressaltar as grandes diferenças entre as duas modalidades de testes amplamente utilizadas no diagnóstico na covid-19. Uma modalidade visa identificar a presença do RNA viral, ou seja, de diagnóstico etiológico, a Reação Quantitativa em Cadeia de Polimerase por Transcriptase Reversa (RT-qPCR). Este tipo de teste identifica o material genético do SARS-CoV-2 e, assim, um teste positivo indica que a pessoa testada apresenta material viral presente onde foi realizada a coleta da amostra, usualmente na faringe ou na saliva. Este tipo de teste não envolve a detecção de anticorpos. O outro grupo de testes, denominados testes sorológicos, visam detectar a presença de anticorpos, produzidos pelos indivíduos infectados, dirigidos às moléculas virais. São testes diagnósticos indiretos, pois não detectam diretamente o agente causal, mas sim a resposta do hospedeiro contra o organismo infectante.

Os testes sorológicos para a detecção de anticorpos séricos humanos contra o vírus SARS-CoV-2 foram desenvolvidos rapidamente e visam detectar principalmente a presença de anticorpos das classes imunoglobulina IgM e/ou IgG, embora haja também para a detecção de IgA, contra o SARS-CoV-2. Os primeiros testes sorológicos utilizados em massa durante a pandemia foram os imunocromatográficos em cartucho, comumente designados como “teste rápido”. Lamentavelmente, os primeiros autorizados em caráter emergencial pelas agências reguladoras, não apresentavam um bom desempenho e podem ter gerado usos e interpretações que mais confundiram do que contribuíram para o manejo da epidemia. Além dos testes em cartucho, outras técnicas como o ensaio imunoenzimático (ELISA) e a imunoquimioluminescência também são utilizadas.

Os resultados dos dois tipos de testes para detecção do vírus ou para detecção de anticorpos dirigidos ao vírus se complementam para entender o estágio de infecção e de resistência dos indivíduos. Quando utilizados em larga escala na população ou em grupos bem caracterizados, também fornecem informações importantes para entender a transmissão do vírus e o percentual de resposta antiviral desenvolvida nas populações (Boaventura *et al.*, 2020).

5. Resposta imunocelular

A resposta imune celular, embora de grande importância da proteção do hospedeiro, teve bem menos divulgação para o público. Além de ser fundamental para promover a maturação da resposta imune com produção de anticorpos, é importante por mediar a proteção contra os vírus localizados no interior das células onde são inacessíveis aos anticorpos. A resposta celular foi detectada mesmo em indivíduos não expostos, indicando uma resposta imune cruzada e, provavelmente, originada de exposição prévia a outros vírus. Células de memória T CD8 específicas para SARS-CoV foram observadas até seis anos após a infecção (Liu *et al.*, 2020). Elas atuam induzindo a morte da célula infectada e produzindo citocinas que estimulam outras células de defesa. Assim, vacinas que combinam respostas humorais e celulares deverão ser necessárias para promover proteção duradoura contra o SARS-CoV-2 cuja infecção induz uma resposta duradoura contra uma ampla gama de antígenos, vivenciada pela persistência de linfócitos T e B de memória (Cohen *et al.*, 2021).

A resposta imunológica antiviral é de grande importância para eliminar o patógeno, no entanto, uma resposta exacerbada e persistente pode causar uma produção excessiva de citocinas inflamatórias e produzir lesão tecidual. A hiperprodução de citocinas causada por uma resposta imunológica descontrolada é denominada “tempestade de citocinas”. Os casos graves de coronavírus, desde os casos de SARS, MERS e, agora com o SARS-CoV-2, apresentam um aumento significativo dos níveis de várias citocinas, com destaque para a IL-6. Níveis plasmáticos elevados de IL-6 estão presentes nas infecções graves em relação aos pacientes com formas mais brandas (Mehta *et al.*, 2020; Zhang *et al.*, 2020).

Por outro lado, pacientes com infecção pelo SARS-CoV-2, em especial os pacientes mais graves, apresentam elevação nas concentrações plasmáticas de IL-1, IL-6 e TNF-alpha entre outras citocinas (Chen *et al.*, 2020). É possível que linfócitos T citotóxicos estejam envolvidas nas lesões do tecido pulmonar, como demonstrado anteriormente com outros coronavírus (Dandekar & Perlman, 2005) e a exacerbção da resposta imune desregulada estejam implicadas nas lesões graves da covid-19 (Hammoudeh *et al.*, 2021).

O padrão de citocinas inflamatórias (assinatura molecular) pode prever a gravidade e sobrevivência na covid-19 (Valle *et al.*, 2020; Mathew *et al.*, 2020; Laing *et al.*, 2020) o que sinaliza muito fortemente o envolvimento da resposta inflamatória/imunológica na patogênese da doença.

6. Vacinas para a covid-19

A demonstração que os anticorpos anti-SARS-CoV-2 persistem por, pelo menos, alguns meses foi reconfortante, mas contrabalançada pela evidência de casos de reinfecção, evidenciando que a limitação da resposta imune. Neste quadro, foi muito auspicioso que várias vacinas, com grande eficácia na proteção, tenham sido desenvolvidas numa velocidade jamais conseguida anteriormente. Contudo, a lentidão na aplicação permite a seleção de muitas variantes virais com características preocupantes. Algumas destas variantes são causa de preocupação pela maior inventividade, por serem mais patogênicas ou por sua capacidade de escapar da resposta imune.

Todas as metodologias utilizadas na produção de vacinas visam o objetivo de expor o organismo a partículas virais capazes de causar uma resposta imunológica, porém, sem causar doença. A partir de

estudos conduzidos com os vírus SARS-CoV-1 e MERS-CoV, semelhantes ao SARS-CoV-2, sabe-se que a proteína S na superfície do vírus é um dos alvos mais promissores para a produção de uma vacina.

Uma forma de proteção promovida pelas vacinas decorre da sua capacidade de estimular a resposta imune inata, esta confere proteção inespecífica a agentes estranhos ao hospedeiro e é composta pelas barreiras físicas (como a mucosa), a microbiota e pelas células do sistema imune, como macrófagos. A ativação da resposta inata por um determinado agente pode modificar a infecção subsequente por outro tipo de patógeno, em um mecanismo conhecido como imunidade treinada. As células da imunidade inata experimentam alterações epigenéticas após a exposição a uma infecção que podem conferir vantagem numa exposição subsequente. Estudos epidemiológicos sugerem que a vacinação com o Bacillus Calmette-Guérin (BCG) podem ter efeito protetor contra a covid-19 (Escobar, Molina-Cruz, & Barillas-Mury, 2020; Pereira *et al.*, 2020).

A maioria das vacinas produzida contra vírus visa desenvolver a memória imunológica e induzir a produção de anticorpos capazes de neutralizar a atividade viral. No caso da covid-19, as vacinas induzem a produção de anticorpos contra o segmento da proteína *spike* do SARS-CoV-2, principalmente contra o RBD, região que se liga à molécula celular que permite a entrada do vírus. Os anticorpos capazes de perturbar ou impedir a invasão da célula do hospedeiro são denominados anticorpos neutralizantes. Para uma neutralização efetiva, precisam ser produzidos com grande capacidade de ligação RBD e em quantidade suficiente no local da infecção.

É conhecido também o papel da resposta imunocelular na proteção contra o SARS-CoV-2, com ativação de células T CD4 e CD8. A produção de anticorpos distintos da IgM depende da ativação de células T CD4+ agindo como células T auxiliaadoras. A partir desse estímulo, as células B produtoras de IgM passam a secretar também IgA e IgG. Adicionalmente, há vários mecanismos da resposta imunocelular envolvidos na proteção e recuperação da enfermidade pelo SARS-CoV-1 (Channappanavar, Fett, Zhao, Meyerholz, & Perlman, 2014; Ng *et al.*, 2016; Zhao *et al.*, 2016) e na covid-19 (Le Bert *et al.*, 2020).

Num curto espaço de tempo, foram desenvolvidas várias vacinas, o painel de acompanhamento do desenvolvimento de vacinas para a covid-19 do *New York Times* (Zimmer, Corum, Wee, & Kristoffersen, 2021), em 12 de agosto de 2021, registrava um total de 8 vacinas aprovadas para uso regular; 11 vacinas aprovadas para uso em caráter emergencial; 33 em testes de eficácia com grandes grupos de voluntários, 41 em testes avançados de segurança; 53 em testes iniciais de dosagem e segurança, além de cinco que foram abandonadas depois de testes. Praticamente todas as diversas tecnologias existentes para vacina foram utilizadas, desde as mais tradicionais até algumas com tecnologia pela primeira vez utilizadas em vacinas humanas. Foram desenvolvidas, ou estão em desenvolvimento das seguintes tecnologias: a) virais (com vírus inativado ou atenuado); b) com vetor viral (replicante ou não replicante); c) de ácidos nucleicos (RNA e DNA); e d) de base proteica (subunidade de proteína ou partículas semelhante ao vírus).

As grandes companhias farmacêuticas se envolveram na produção de vacinas, isoladamente ou em associação com instituições acadêmicas, como o caso da Universidade de Oxford com a AstraZeneca e a Pfizer em associação com o BioNTech, ou de forma isolada como a Johnson&Johnson. Além das grandes farmacêuticas ocidentais, várias vacinas foram produzidas na China e na Rússia e empregadas em diversos países.

Nesse campo, os aspectos éticos são múltiplos. Envolvem, desde a primeira fase dos testes clínicos, com questões relativas à inclusão de grupos minoritários ou de risco elevado nos ensaios de novos produtos. Estes aspectos se repetem nos estudos de eficácia dos produtos promissores, já envolvendo grande número de participantes. Como exemplo, os primeiros estudos realizados não incluíram gestantes ou crianças, como medida protetora. Contudo, a ausência de dados sobre eficácia e efeitos adversos nestes grupos dificulta a inserção destes segmentos populacionais na campanha de vacinação. Adicionalmente, após superadas as fases de testes e iniciada a vacinação ampla da população, vários aspectos éticos ficaram salientes, envolvendo de forma muito evidente as questões relativas ao acesso igualitário aos produtos

disponíveis, também com várias implicações. É impossível de aceitar, do ponto de vista ético, que uma parte da população mundial, nos países de maior renda, esteja apta a completar a sua vacinação, e até de receber doses de reforço, enquanto uma grande parcela da humanidade, nos países de menor renda, sequer tenha tido a oportunidade de receber uma dose sequer da vacina. De forma mais branda, mas também indicativa do efeito das desigualdades no uso social da ciência, notamos que os países de baixa e média-renda têm utilizado primariamente vacinas que empregam tecnologia mais tradicional, como o uso de vírus inativado e.g., enquanto os países de renda elevada empregam majoritariamente as vacinas produzidas com tecnologias avançadas, como as de RNA.

O Brasil não desenvolveu testes diagnósticos próprios de maneira rápida e os projetos de desenvolvimento de vacina também não evoluíram de forma acelerada. A produção local de vacinas tem ocorrido através de acordos de licenciamento. A Fiocruz produz a Vaxzevria num acordo completo de transferência de tecnologia com a AstraZeneca e o Instituto Butantan produz a CoronaVac, com licença da Sinovac. Quanto a projetos de desenvolvimento nacional de vacinas, o mais avançado parece ser uma vacina desenvolvida pelo Butantan (Butanvac) com pedido de licença para testes clínicos submetido à agência reguladora do Brasil. As demais iniciativas ainda não chegaram na fase de testes clínicos.

Apesar do Brasil ser o 13º país em publicação de artigos científicos mundialmente, o ecossistema de inovação no país é bem menos dinâmico. Em 2016, segundo o *Global Innovation Index*, o Brasil se situava na 69ª posição. Vários fatores estão implicados nesta grande discrepância e uma análise mais aprofundada por ser consultada em Rosa *et al.* (2021).

7. Ciência e sociedade na pandemia

A pandemia atual tornou muito evidentes vários dos problemas da relação entre ciência e a sociedade. A comunidade científica se mobilizou de forma muito rápida e, eficientemente, produziu um elevado volume de informações fundamentais sobre o vírus causador da doença, dos mecanismos envolvidos na falta de proteção e os que levam aos efeitos danosos com o desenvolvimento de formas graves e óbitos. Nunca o conhecimento sobre uma enfermidade nova evoluiu tão rapidamente. Tudo isso foi utilizado para, também de forma muito célere, embasar condutas e gerar produtos necessários para o enfrentamento a pandemia e mitigação do dano. Neste item estão todas as informações sobre as medidas não-farmacológicas de controle e avaliação do seu impacto por modelagem com previsão dos efeitos. Os testes diagnósticos, medidas de manejo clínico de formas graves e vacinas também foram produzidos com rapidez e eficiência. Mesmo neste ambiente com evidências claras da contribuição relevante da ciência, persistem as manifestações de descrença, o negacionismo. Esta dissociação, contudo, não foi gerada pela pandemia, que apenas ressalta, em cores muito fortes, um problema já latente.

Para compreender o negacionismo, mesmo quando a ciência demonstra sua capacidade de entender e abordar situações desafiadoras como esta pandemia, devemos procurar lembrar alguns aspectos importantes. A ciência tem avançado rapidamente e o seu método e limitações são mal compreendidos pela sociedade. As posições ingênuas, mesmo entre profissionais da saúde, sobre medidas de limitação de mobilidade, de circulação viral e a falta de crítica sobre promessas de efeitos quase milagrosos por medicamentos ineficientes, expõe a limitada compreensão real do fazer ciência. Se os cientistas não se preocuparem mais firmemente em divulgá-la apropriadamente, inclusive as suas limitações, o problema tende a se agravar. Ademais, este esforço de comunicação com a sociedade não pode ser pontual, limitado aos períodos de crise ou de grandes avanços. É necessária a capacitação de cientistas para uma adequada comunicação de forma continuada e em todos os níveis.

Reconhecido o problema crítico de comunicação, devemos ponderar os aspectos agravantes do quadro atual. No campo genuinamente científico, a rapidez do avanço do conhecimento gera mudanças das informações científicas também de forma rápida. No passado, com o avanço mais lento da ciência, as “verdades” científicas pareciam mais duradouras. Hoje, a mesma geração recebe múltiplas informações

e recomendações distintas sobre determinado tema. Numa sociedade que busca certezas, a ciência traz o sentido das verdades que mudam gradualmente. Entender esta progressiva aproximação da verdade pode parecer trivial para os cientistas, mas é um desafio para um cidadão que deseja estabilidade. Ilustrativamente, devemos recordar quantas mudanças houve no período de menos de um ano sobre as medidas não-farmacológicas de controle da covid-19. A recomendação inicial de não usar máscaras foi substituída pelo uso de máscaras simples e posteriormente por máscaras mais eficientes. Embora estas modificações tenham decorrido do avanço do conhecimento sobre as formas de transmissão do vírus e do poder de proteção das máscaras, para muitos estas alterações foram vistas como ineficiência ou incapacidade da ciência.

Ainda no campo científico, algumas alterações que já estavam em curso, como a publicação de *preprints*, também contribuíram para tornar aparentemente menos segura a comunicação científica. Num ambiente de menor interesse do público leigo sobre as publicações acadêmicas, a publicação de textos científicos antes da revisão por pares, contribui para receber críticas mais amplas que somente aquelas oferecidas pelos revisores e permite a circulação antecipada dos achados e da sua contribuição para o avanço do conhecimento. Contudo, devemos reconhecer que, por outro lado, aumenta o risco de uso de uma informação que pode não se mostrar valiosa após uma cuidadosa análise por colegas do mesmo campo. Num ambiente na qual ocorrem muitas consultas por pessoas de fora do seu campo científico, ou mesmo de não cientistas, o risco de repercutir uma ideia que apresenta fragilidade metodológica ou limitações de interpretação, a divulgação dos *preprints* pode gerar ruídos desnecessários.

Fora do campo científico, devemos lembrar o ambiente geral de ampla circulação de informações em redes sociais também permite uma circulação abundante e rápida de notícias não verdadeiras, em ocorrência tão frequente que já se constitui um fenômeno social, designado como *fake news* com a utilização desnecessária de sua denominação em inglês. Sem grande surpresa, a circulação de notícias falsas se nutriu também de informações pseudocientíficas, ou mesmo claramente mirabolantes ou tresloucadas, mas com mensagem pretensamente científica, ou atribuída, ainda que indevidamente, a cientistas. Neste ambiente, há também informações incorretas transmitidas, inclusive por profissionais da saúde e por cientistas, oriundas tanto de desinformação como de má-fé, visando alguma vantagem política ou mesmo pecuniária.

Um dos elementos mais perturbadores da relação entre ciência e sociedade decorre da coincidência da ocorrência da pandemia num momento histórico caracterizado por extrema polarização política. Em vários aspectos as informações e recomendações científicas foram encaradas de forma totalmente diversa entre políticos mais progressistas e os mais conservadores. É possível imaginar que as visões políticas possam influenciar a interpretação de mensagens científicas que têm reflexo mais imediato sobre a economia, como as restrições de mobilidade e de atividades sociais. Mais difícil é entender como a recomendação de tratamentos claramente não benéficos, como a hidroxiclороquina e outros, ou de resistência à vacinação sejam tão influenciados por visões políticas. Convém recordar que a ciência, como uma atividade cultural, é influenciada pelo conjunto de valores e crenças sociais humanas e que a compreensão de sua influencia na sociedade é bastante complexa e transcende a visão exclusiva dos benefícios trazidos pelo atividade científica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Barnes, B. J., Adrover, J. M., Baxter-Stoltzfus, A., Borczuk, A., Cools-Lartigue, J., Crawford, J. M., DaBler-Plenker, J., Guerci, P., Huynh, C., Knight, J. S., Loda, M., Looney, M. R., McAllister, F., Rayes, R., Renaud, S., Rousseau, S., Salvatore, S., Schwartz, R.E., Spicer, J. D., Yost, C. C., Weber, A., Zuo, Y., & Egeblad, M. (2020). Targeting potential drivers of COVID-19: neutrophil extracellular traps. *Journal of Experimental Medicine*, 217(6). Recuperado em 21 de novembro de 2021 de <https://doi.org/10.1084/jem.20200652>.
- Barral-Netto, M., Barreto, M. L., Pinto Junior, E. P. & Aragão, E. (Orgs.) (2020). *Construção de conhecimento no curso da pandemia de covid-19: aspectos biomédicos, clínico-assistenciais, epidemiológicos e sociais. Aspectos biomédicos* (Vol. 1). Salvador: EDUFBA. Recuperado em 21 de novembro de 2021 de <https://repositorio.ufba.br/ri/handle/ri/32370>.
- Barreto, M. L., Pinto Junior, E. P., Aragão, E. & Barral-Netto, M. (Orgs.) (2021). *Construção de conhecimento no curso da pandemia de COVID-19: aspectos biomédicos, clínico-assistenciais, epidemiológicos e sociais. Aspectos assistenciais, epidemiológicos e sociais* (Vol. 2). Salvador: EDUFBA. Recuperado em 21 de novembro de 2021 de <https://repositorio.ufba.br/ri/handle/ri/32942>.
- Bastard, P., Rosen, L. B., Zhang, Q., Michailidis, E., Hoffmann, H.-H., Zhang, Y., ... Casanova, J.-L. (2020). Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. *Science*, 370(6515). Recuperado em 21 de novembro de 2021 de <https://doi.org/10.1126/science.abd4585>.
- Baum, A., Fulton, B. O., Wloga, E., Copin, R., Pascal, K. E., Russo, V., Giordano, S., Lanza, K., Negron, N., Ni, M., Wei, Y., Atwal, G. S., Murphy, A. J., Stahl, N., Yancopoulos, G. D., & Kyrtatsous, C. A. (2020). Antibody cocktail to SARS-CoV-2 spike protein prevents rapid mutational escape seen with individual antibodies. *Science*, 369(6506), 1014-1018. Recuperado em 21 de novembro de 2021 de <https://doi.org/10.1126/science.abd0831>.
- Boaventura, V., Cerqueira-Silva, T., Santos, L. A., Oliveira, M. S., Khouri, R., Barral, A., & Barral-Netto, M. (2020). Testes diagnósticos na Covid-19. In Barral-Netto, M., Barreto, M. L., Pinto Junior, E. P. & Aragão, E. (Orgs.). *Construção de conhecimento no curso da pandemia de covid-19: aspectos biomédicos, clínico-assistenciais, epidemiológicos e sociais. Aspectos biomédicos* (Vol. 1, Cap. 8). Salvador: EDUFBA. Recuperado em 21 de novembro de 2021 de <https://doi.org/10.9771/9786556300443.008>.
- Carvalho, T., Krammer, F., & Iwasaki, A. (2021). The first 12 months of COVID-19: a timeline of immunological insights. *Nature Reviews Immunology*, 21, 245-256. Recuperado em 21 de novembro de 2021 de <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00522-1>.
- Cerqueira-Silva, T., Andrade, A. B. M. D. G. de, Barral-Netto, M., Boaventura, V. (2020). Vacinas contra a infecção pelo SARS-CoV-2. In Barral-Netto, M., Barreto, M. L., Pinto Junior, E. P. & Aragão, E. (Orgs.). *Construção de conhecimento no curso da pandemia de covid-19: aspectos biomédicos, clínico-assistenciais, epidemiológicos e sociais. Aspectos biomédicos* (Vol. 1, Cap. 9). Salvador: EDUFBA. Recuperado em 21 de novembro de 2021 de <https://doi.org/10.9771/9786556300443.009>.
- Chen, H., Wang, J., Su, N., Bao, X., Li, Y., & Jin, J. (2020). Simplified immune-dysregulation index: a novel marker predicts 28-day mortality of intensive care patients with COVID-19. *Intensive Care Medicine* 46, 1645-1647. Recuperado em 21 de novembro de 2021 de <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06114-2>.
- Channappanavar, R., Fett, C., Zhao, J., Meyerholz, D. K. & Perlman, S. (2014). Virus-specific memory CD8 T cells provide substantial protection from lethal severe acute respiratory syndrome coronavirus infection. *Journal of Virology* 88, 11034-11044 (2014).
- Cohen, K. W., Linderman, S. L., Moodie, Z., Czartoski, J., Lai, L., Mantus, G., Norwood, C., Nyhoff, L. E., Edara, V. V., Floyd, K., Rosa S. C. de, Ahmed, H., Whaley, R., Patel, S. N., Prigmore, B., Lemos M. P., Davis, C. W., Furth, S., O'Keefe, J. B., Gharpure, M. P., Gunisetty, S., Stephens, K., Antia, R., Zarnitsyna, V., Stephens, D. S., Edupuganti, S., Roupael, N., Anderson, E. J., Mehta, A. K., Wrarmert, J., Suthar, M. S., Ahmed, R., & McElrath, M. J. (2021). Longitudinal analysis shows durable and broad immune memory after SARS-CoV-2 infection with persisting antibody responses and memory B and T cells. *Cell Reports Medicine*, 2(7). Recuperado em 21 de novembro de 2021 de <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2021.100354>.
- Dandekar, A. A., & Perlman, S. (2005). Immunopathogenesis of coronavirus infections: implications for SARS. *Nature Reviews Immunology*, 5(12), 917-927. Recuperado em 21 de novembro de 2021 de <https://doi.org/10.1038/nri1732>.
- Escobar, L. E., Molina-Cruz, A., & Barillas-Mury, C. (2020). BCG vaccine protection from severe coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 177(30), 17720-17726. Recuperado em 21 de novembro de 2021 de <https://doi.org/10.1073/pnas.2008410117>.
- Garcia, L. P., & Duarte, E. (2020). Infodemia: excesso de quantidade em detrimento da qualidade das informações sobre a COVID-19. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, 29(4). Recuperado em 21 de novembro de 2021 de <https://doi.org/10.1590/s1679-49742020000400019>.
- Hadjadj, J., Yatim, N., Barnabei, L., Corneau, A., Boussier, J., Smith, N., Péré, H., Charbit, B., Bondet, V., Chenevier-Gobeaux, C., Breillat, P., Carlier, N., Gauzit, R., Morbieu, C., Pène, F., Marin, N., Roche, N., Szwebel, T.-A., Merklings, S. H., Treluyer, J.-M., Veyer, D., Mouthon, L., Blanc, C., Tharoux, P.-L., Rozenberg,

F., Finscher, A., Duffy, D., Rieux-Laucat, F., Kernéis, S., & Terrier, B. (2020). Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. *Science*, 369(6504), 718-724. Recuperado em 21 de novembro de 2021 de <https://doi.org/10.1126/science.abc6027>.

Hammoudeh, S. M., Hammoudeh, A. M., Bhamidimarri, P. M., Safar, H. A., Mahboub, B., Künstner, A., Busch, H., Halwani, R., Hamid, Q., Rahmani, M., & Hamoudi, R. (2021). Systems Immunology Analysis Reveals the Contribution of Pulmonary and Extrapulmonary Tissues to the Immunopathogenesis of Severe COVID-19 Patients. *Frontiers in Immunology*, 12. Recuperado em 21 de novembro de 2021 de <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.595150>.

Kurtz, P., Righy, C., Gadelha, M., Bozza, F. A., Bozza, P. T., Gonçalves, B., Bastos, L. S. L., Vale, A. M., Higa, L. M., Castilho, L., Monteiro, F. L., Charris, N., Fialho, F., Turon, R., Guterres, A., Miranda, R. L., Lima, C. H. de A., Caro, V. de, Prazeres, M. A., Ventura, N., Gaspari, C., Miranda, F., Mata, P. J. da, Pêcego, M., Mateos, S., Lopes, M. E., Castilho, S., Oliveira, Á., Boquimpani, C., Rabello, A., Lopes, J., Conceição Neto, O., Ferreira Jr., O. da, Tanuri, A., Niemeyer Filho, P., & Amorim, L. (2021). Effect of convalescent plasma in critically ill patients with COVID-19: An Observational Study. *Frontiers in Medicine*, 8. Recuperado em 21 de novembro de 2021 de <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.630982>.

Laing, A. G., Lorenc, A., Barrio, I. del M. del, Das, A., Fish, M., Monin, L., Muñoz-Ruiz, M., McKenzie, D. R., Hayday, T. S., Francos-Quijorna, I., Kamdar, S., Joseph, M., Davies, D., Davis, R., Jennings, A., Zlatareva, I., Vantourout, P., Wu, Y., Sofra, V., Cano, F., Greco, M., Theodoridis, E., Freedman, J. D., Gee, S., Chan, J. N. E., Ryan, S., Bugallo-Blanco, E., Peterson, P., Kisand, K., Haljasmägi, L., Chadli, L., Moingeon, P., Martinez, L., Merrick, B., Bisnauthsing, K., Brooks, K., Ibrahim, M. A. A., Mason, J., Gomez, F. L., Babalola, K., Abdul-Jawad, S., Cason, J., Mant, C., Seow, J., Graham, C., Doores, K. J., Di Rosa, F., Edgeworth, Shankar-Hari, M., & Hayday, A. C. (2020). A dynamic COVID-19 immune signature includes associations with poor prognosis. *Nature Medicine*, 26, 1623-1635. Recuperado em 21 de novembro de 2021 de <https://doi.org/10.1038/s41591-020-1038-6>.

Le Bert, N. et al. (2020). SARS-CoV-2-specific T cell immunity in cases of COVID-19 and SARS, and uninfected controls. *Nature* 584, 457-462.

Liu, J., Li, S., Liu, J., Liang, B., Wang, X., Wang, H., Li, W., Tong, Q., Yi, J., Zhao, L., Xiong, L., Guo, C., Tian, J., Luo, J., Yao, J., Pang, R., Shen, H., Peng, C., Liu, T., Zhang, Q., Wu, J., Xu, L., Lu, S., Wang, B., Weng, Z., Han, C., Zhu, H., Zhou, R., Zhou, H., Chen, X., Ye, P., Zhu, B., Wang, L., Zhou, W., He, S., He, Y., Jie, S., Wei, P., Zhang, J., Lu, Y., Wang, W., Zhang, L., Li, L., Zhou, F., Wang, J., Diftmer, U., Lu, M., Hu, Y., Yang, D., & Zheng, X. (2020). Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. *EBioMedicine*, 55. Recuperado em 21 de novembro de 2021 de <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102763>.

Love, J. S., Blumenberg, A., & Horowitz, Z. (2020). The parallel pandemic: medical misinformation and COVID-19. *Journal of General Internal Medicine*, 35(8), 2435-2436. Recuperado em 21 de novembro de 2021 de <https://doi.org/10.1007/s11606-020-05897-w>.

Mathew, D. et al. (2020). Deep immune profiling of COVID-19 patients reveals distinct immunotypes with therapeutic implications. *Science* 369(6508). Recuperado em 21 de novembro de 2021 de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32669297/>.

Menezes, S. M., Braz, M., Llorens-Rico, V., Wauters, J., & Weyenbergh, J. Van (2021). Endogenous IFN β expression predicts outcome in critical patients with COVID-19. *The Lancet Microbe*, 2(6), e235–e236. Recuperado em 21 de novembro de 2021 de [https://doi.org/10.1016/s2666-5247\(21\)00063-x](https://doi.org/10.1016/s2666-5247(21)00063-x).

Mehta, P., McAuley, D. F., Brown, M., Sanchez, E., Tattersall, R. S., Manson, J. J., & UK, HLH Across Speciality Collaboration (2020). COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The Lancet*, 39(10229), 1033-1034. Recuperado em 21 de novembro de 2021 de [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0).

Ng, O.-W. et al. (2016). Memory T cell responses targeting the SARS coronavirus persist up to 11 years post-infection. *Vaccine* 34, 2008-2014.

Oliveira, J. F., Jorge, D. C. P., Veiga, R. V., Rodrigues, M. S., Torquato, M. F., Silva, N. B. da, & Andrade, R. F. S. (2021). Mathematical modeling of COVID-19 in 14.8 million individuals in Bahia, Brazil. *Nature Communications*, 12(1), 333. Recuperado em 21 de novembro de 2021 de <https://doi.org/10.1038/s41467-020-19798-3>.

Pereira, M., Paixão, E., Trajman, A., Souza, R. A. de, Natividade, M. S. da, Pescarini, J. M., Pereira, S. M., Barreto, F. R., Ximenes, R., Dalmcomo, M., Ichihara, M. Y., Nunes, C., Barral-Netto, M., & Barreto, M. L. (2020). The need for fast-track, high-quality and low-cost studies about the role of the BCG vaccine in the fight against COVID-19. *Respiratory Research*, 21(1), 178. Recuperado em 21 de novembro de 2021 de <https://doi.org/10.1186/s12931-020-01439-4>.

Piechotta, V., Chai, K. L., Valk, S. J., Doree, C., Monsef, I., Wood, E. M., Lamikanra, A., Kimber, C., McQuilten, Z., So-Osman, C., Estcourt, L. J., & Skoetz, N. (2020). Convalescent plasma or hyperimmune immunoglobulin for people with COVID-19: a living systematic review. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 7(7). Recuperado em 21 de novembro de 2021 de <https://doi.org/10.1002/14651858.cd013600.pub2>.

RECOVERY (2021). *RECOVERY trial closes recruitment to convalescent plasma treatment for patients hospitalised with COVID-19*. Recuperado em 21 de novembro de 2021 de <https://www.recoverytrial.net/news/statement-from-the-recovery-trial-chief-investigators-15-january-2021-recovery-trial-closes-recruitment-to-convalescent-plasma-treatment-for-patients-hospitalised-with-covid-19>.

Rosa, M. F. F., Silva, E. N. da, Pacheco, C., Diógenes, M. V. P., Millett, C., Gadelha, C. A. G., & Santos, L. M. P. (2021). Direct from the COVID-19 crisis: research and innovation sparks in Brazil. *Health Research Policy and Systems*, 19(1), 10. Recuperado em 21 de novembro de 2021 de <https://doi.org/10.1186/s12961-020-00674-x>.

Santos, T, de A., Tavares, N. M., & Mengel, J. (2020). Imunopatogênese da COVID-19. In Barral-Netto, M., Barreto, M. L., Pinto Junior, E. P. & Aragão, E. (Orgs.). *Construção de conhecimento no curso da pandemia de covid-19: aspectos biomédicos, clínico-assistenciais, epidemiológicos e sociais*. Aspectos biomédicos (Vol. 1, Cap. 9). Salvador: EDUFBA. Recuperado em 21 de novembro de 2021 de <https://doi.org/10.9771/9786556300443.005>.

Valle, D. M. D. *et al.* (2020). An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival. *Nat Med* 26, 1636-1643 (2020). Recuperado em 21 de novembro de 2021 de [10.1038/s41591-020-1051-9](https://doi.org/10.1038/s41591-020-1051-9)

Zhang, Q., Bastard, P., Liu, Z., Pen, J. Le, Moncada-Velez, M., Chen, J., ... Casanova, J.-L. (2020). Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19. *Science*, 370(6515). Recuperado em 21 de novembro de 2021 de <https://doi.org/10.1126/science.abd4570>.

Zhao, J. *et al.* (2016). Airway memory CD4 + T cells mediate protective immunity against emerging respiratory coronaviruses. *Immunity*, 44, 1379-1391.

Zimmer, C., Corum, J., Wee, S.-L., & Kristoffersen, M. (2021). *Coronavirus vaccine tracker*. Recuperado em 21 de novembro de 2021 de <https://www.nytimes.com/interactive/2020/science/coronavirus-vaccine-tracker.html>.