REVISTA TÓPICOS
ISSN 2965-6672 | Qualis A2

ASPECTO GENÉTICO E MICROBIOLÓGICO DA VACINA DE RNA NO MECANISMO DE IMUNIZAÇÃO E NA EFETIVIDADE CONTRA A COVID-19 FRENTE À VARIANTE GAMA (P.1): O CONTEXTO DO AMAZONAS DURANTE A PANDEMIA

GENETIC AND MICROBIOLOGICAL ASPECTS OF MRNA VACCINES IN THE IMMUNIZATION MECHANISM AND IN EFFECTIVENESS AGAINST COVID-19 CAUSED BY THE GAMMA VARIANT (P.1): THE AMAZONAS CONTEXT DURING THE PANDEMIC

Ciências Biológicas, Ciências da Saúde • 13/11/2026

REGISTRO DOI: 10.70773/revistatopicos/794525480

Camille Victória Lima Dias[1]

Maiandra Ohana de Souza Nascimento[2]

Gabriel de Oliveira Rezende[3]

RESUMO

Esta revisão integrativa descreve o desenho e o mecanismo de ação das vacinas de RNA mensageiro (RNAm) e analisa como a variabilidade genética do *SARS-CoV-2* (coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2) influenciou o escape imunológico e a efetividade dessas vacinas no contexto epidemiológico do Amazonas, com destaque para a variante Gama (P.1). A busca ocorreu nas bases PubMed e SciELO, complementada pelo Google Scholar, com publicações de 2020 a 2026, e os estudos foram organizados em eixos temáticos e analisados de forma qualitativa e descritiva. A Gama reuniu 17 mutações, entre elas K417T, E484K e N501Y no domínio de ligação ao receptor da proteína Spike, e foi estimada, conforme o modelo, como 1,7 a 2,4 ou cerca de 2,6 vezes mais transmissível que as linhagens anteriores; reinfecções foram documentadas em Manaus. Soros de vacinados com RNAm apresentaram redução dos títulos neutralizantes contra a Gama, com manutenção de neutralização significativa, e a reatividade de células T foi pouco afetada. Fora do Brasil, estudos canadenses estimaram a efetividade de uma dose de RNAm contra a Gama entre 61% e 89%. No Brasil, a vacinação durante a onda Gama baseou-se sobretudo em CoronaVac e ChAdOx1, e o RNAm foi empregado principalmente como reforço, com alta efetividade em dados nacionais. Conclui-se que compreender a evolução genética do *SARS-CoV-2* e seus efeitos sobre a resposta imunológica orienta a vacinação e a vigilância epidemiológica, e que estudos locais sobre a efetividade das vacinas de RNAm ainda precisam ser realizados no Amazonas.

Palavras-chave: Vigilância Genômica; Vacinas de RNAm; Variante Gama; Amazonas; Anticorpos Neutralizantes.

ABSTRACT

This integrative review describes the design and mechanism of action of messenger RNA (mRNA) vaccines and analyzes how the genetic variability of *SARS-CoV-2* (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) influenced immune escape and the effectiveness of these vaccines in the epidemiological context of Amazonas, Brazil, with emphasis on the Gamma variant (P.1). The search covered the PubMed and SciELO databases, supplemented by Google Scholar, for publications from 2020 to 2026, and the studies were organized into thematic axes and analyzed qualitatively and descriptively. Gamma carried 17 mutations, including K417T, E484K and N501Y in the *receptor-binding domain* of the Spike protein, and was estimated, depending on the model, to be 1.7 to 2.4 or about 2.6 times more transmissible than earlier lineages; reinfections were documented in Manaus. Sera from mRNA-vaccinated individuals showed reduced neutralizing titers against Gamma while retaining significant neutralization, and T-cell reactivity was little affected. Outside Brazil, Canadian studies estimated the effectiveness of one mRNA dose against Gamma at 61% to 89%. In Brazil, vaccination during the Gamma wave relied mainly on CoronaVac and ChAdOx1, and mRNA vaccines were used mostly as boosters, with high effectiveness in national data. The review concludes that understanding the genetic evolution of *SARS-CoV-2* and its effects on the immune response guides vaccination and epidemiological surveillance, and that local studies on the effectiveness of mRNA vaccines remain to be conducted in Amazonas.

Keywords: Genomic Surveillance; mRNA Vaccines; Gamma Variant; Amazonas; Neutralizing Antibodies.

1. INTRODUÇÃO

A pandemia da doença do coronavírus 2019 (COVID-19), causada pelo coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (*SARS-CoV-2*), atingiu o Amazonas com intensidade particular. Em outubro de 2020, estimava-se que cerca de 76% da população de Manaus já tivesse sido infectada (Buss *et al.*, 2021); ainda assim, as internações e os óbitos aumentaram de forma expressiva a partir de meados de dezembro de 2020 (Sabino *et al.*, 2021). O ressurgimento coincidiu com a emergência da linhagem P.1, batizada de Gama pela Organização Mundial da Saúde (OMS), derivada da B.1.1.28 e identificada em Manaus (Faria *et al.*, 2021; Naveca *et al.*, 2021).

A Gama acumulou 17 mutações, dez delas na proteína Spike, entre as quais K417T, E484K e N501Y, localizadas no domínio de ligação ao receptor (Faria *et al.*, 2021). É pela Spike que o vírus entra nas células, ligando-se ao receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) (Lan *et al.*, 2020), e ela é também o principal antígeno viral (Harvey *et al.*, 2021). Modelos epidemiológicos estimaram que a Gama foi de 1,7 a 2,4 vezes mais transmissível (Faria *et al.*, 2021), ou cerca de 2,6 vezes (Coutinho *et al.*, 2021). Em laboratório, soros de convalescentes e de vacinados neutralizaram menos a variante (Dejnirattisai *et al.*, 2021; Wang *et al.*, 2021; García-Beltrán *et al.*, 2021), e um estudo com doadores de sangue de Manaus estimou que 13,6% das infecções presumidamente por Gama em 2021 (8 de 59) eram reinfecções pelo critério sorológico estrito (Prete Junior *et al.*, 2022).

As vacinas de RNA mensageiro (RNAm) BNT162b2 e mRNA-1273 mostraram alta eficácia contra a COVID-19 sintomática nos ensaios de fase 3 (Polack *et al.*, 2020; Baden *et al.*, 2021). No Brasil, porém, a vacinação iniciada em janeiro de 2021 recorreu sobretudo à CoronaVac e à ChAdOx1; em Manaus, a CoronaVac correspondeu a

mais de 97% das doses aplicadas em profissionais de saúde (Hitchings *et al.*, 2021b). No país, a BNT162b2 foi empregada principalmente como dose de reforço (Cerqueira-Silva *et al.*, 2022). Daí o problema que orienta este trabalho: como a variabilidade genética do *SARS-CoV-2*, em especial a da Gama, influenciou o escape imunológico e a efetividade das vacinas de RNAm no Amazonas? A resposta só pode ser montada a partir de fontes de natureza distinta: dados genômicos locais, estudos de neutralização e estudos de efetividade.

Justifica-se o estudo pela necessidade de reunir, em uma leitura crítica, evidências dispersas que embasam a vigilância genômica e a definição de estratégias de reforço em regiões onde variantes surgem sob alta circulação viral, e de mostrar onde estão as lacunas sobre o contexto amazonense.

Neste trabalho, o aspecto genético compreende a sequência e o desenho do RNAm vacinal e as mutações do *SARS-CoV-2*, e o aspecto microbiológico compreende as propriedades do vírus e a resposta imune que ele e a vacina provocam, como a neutralização por anticorpos e a ação dos linfócitos T. O objetivo geral é analisar os aspectos genéticos e microbiológicos das vacinas de RNAm, em seu mecanismo de imunização, e como a variabilidade genética do *SARS-CoV-2* influenciou o escape imunológico e a efetividade dessas vacinas contra a COVID-19 frente à variante Gama, no contexto epidemiológico do Amazonas durante a pandemia.

Para isso, busca-se descrever as principais mutações da proteína Spike associadas à evasão imunológica; descrever o desenho e o mecanismo de ação das vacinas de RNAm; reunir evidências sobre o efeito dessas mutações na neutralização por anticorpos induzidos

por vacinas de RNAm; examinar o que a literatura registra sobre a circulação de variantes no Amazonas e suas possíveis repercussões na resposta imunológica vacinal; e sintetizar o que a literatura registra sobre a efetividade clínica das vacinas de RNAm contra a Gama e sobre o uso do RNAm no Brasil. O texto organiza-se em fundamentação teórica, metodologia, resultados e discussão e considerações finais, nas quais se indica o que a literatura permite afirmar e o que ainda falta investigar no estado.

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1. A Spike e a Variabilidade Genética do *SARS-CoV-2*

O *SARS-CoV-2* é um vírus de RNA de fita simples e polaridade positiva, cujo envelope abriga a proteína estrutural Spike (S). A Spike medeia a infecção ao ligar-se ao receptor ACE2 das células humanas por meio do domínio de ligação ao receptor (*receptor-binding domain* – RBD) (Lan *et al.*, 2020). Por estar exposta na superfície viral, é o principal alvo dos anticorpos neutralizantes induzidos tanto pela infecção natural quanto pela vacinação (Harvey *et al.*, 2021). O acúmulo contínuo de mutações ao longo da replicação viral deu origem a linhagens que, classificadas como variantes de preocupação (*Variants of Concern* – VOC), reuniram alterações associadas a maior transmissibilidade ou à capacidade de evasão imunológica (Harvey *et al.*, 2021).

Além da Spike, o envelope lipídico contém as proteínas de membrana (M) e de envelope (E), e o nucleocapsídeo (N) protege o material genético viral (Hu *et al.*, 2021). Das proteínas virais, a Spike é a mais relevante do ponto de vista clínico e epidemiológico: alterações nela podem aumentar a transmissibilidade, modificar a

gravidade da doença e reduzir a eficácia da resposta imune (Harvey *et al.*, 2021). Substituições como D614G, E484K e N501Y tiveram impacto na infectividade e na neutralização por anticorpos (Korber *et al.*, 2020; Jangra *et al.*, 2021; Dejnirattisai *et al.*, 2021).

2.2. Desenho e Funcionamento das Vacinas de RNA Mensageiro

O RNAm vacinal reúne uma estrutura cap na extremidade 5', regiões não traduzidas, a sequência que codifica o antígeno e uma cauda de poli(A), que ajuda a iniciar a tradução e retarda a degradação do RNA (Buschmann *et al.*, 2021). A substituição de nucleosídeos naturais por versões modificadas, como a 1-metilpseudouridina, torna o RNA indetectável por sensores imunes inatos, ao passo que o RNA não modificado desencadeia sinalização de interferon capaz de suprimir a tradução (Buschmann *et al.*, 2021).

A entrega do RNA depende de nanopartículas lipídicas compostas por um lipídio ionizável, o fosfolipídio DSPC, colesterol e um lipídio ligado ao polietilenoglicol (PEG). O lipídio ionizável é neutro no pH fisiológico e se protona no endossomo, o que favorece a liberação do RNA, e o lipídio-PEG controla o tamanho da partícula (Buschmann *et al.*, 2021). Essas nanopartículas expressam de forma eficiente o imunógeno codificado após a injeção intramuscular, e estudos pré-clínicos e clínicos relatam títulos de anticorpos neutralizantes e respostas de células T com perfil Th1 (linfócitos T auxiliares do tipo 1) (Buschmann *et al.*, 2021).

O antígeno escolhido nas vacinas contra a COVID-19 é a Spike, cuja estrutura na conformação de pré-fusão foi resolvida por crio-microscopia eletrônica em 2020 (Wrapp *et al.*, 2020). A BNT162b2 codifica uma Spike completa, ancorada à membrana e estabilizada

por duas prolinas, e a mRNA-1273 codifica uma Spike de pré-fusão também ancorada à membrana e estabilizada por duas prolinas (Buschmann *et al.*, 2021); na BNT162b2, as substituições estabilizadoras são K986P e V987P (Sahin *et al.*, 2021).

As vacinas de RNAm BNT162b2 (Pfizer/BioNTech) e mRNA-1273 (Moderna) usam nanopartículas lipídicas para entregar o código genético da Spike estabilizada na conformação de pré-fusão, de modo que as próprias células do hospedeiro produzem o antígeno (Corbett *et al.*, 2020; Sahin *et al.*, 2021). Como consequência, as vacinas induzem anticorpos neutralizantes e respostas de linfócitos T CD4+ e CD8+ dirigidas à Spike (Corbett *et al.*, 2020; Sahin *et al.*, 2021).

3. METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, de natureza qualitativa e descritiva, conduzida a partir da seguinte questão norteadora: como a variabilidade genética do *SARS-CoV-2*, em especial a da variante Gama (P.1), influenciou o escape imunológico e a efetividade das vacinas de RNAm no contexto do Amazonas? O percurso compreendeu a definição da questão, a busca e a seleção dos estudos, a extração dos dados, a análise crítica e a síntese narrativa (Mendes; Silveira; Galvão, 2008).

A busca foi realizada em 27 e 28 de outubro de 2026 nas bases PubMed e SciELO, com delimitação temporal de 2020 a 2026 e sem restrição de idioma, e foi complementada por busca no Google Scholar e nas listas de referências dos estudos selecionados. No PubMed, empregaram-se seis combinações de termos em inglês que associavam a variante Gama às vacinas de RNAm, inclusive pelos nomes das vacinas da Pfizer/BioNTech (BNT162b2) e da

Moderna (mRNA-1273), à COVID-19, a Manaus, ao Amazonas e ao Brasil; na SciELO, utilizaram-se as combinações mRNA vaccine, variant gamma, P.1 vaccine e vacina RNAm. As estratégias, os filtros e o número de registros recuperados em cada busca estão descritos no Quadro 1.

Quadro 1. Estratégias de busca, filtros e número de registros recuperados

Base	Estratégia de busca	Filtro	Registros sem filtro	Registros com filtro
PubMed	gamma variant AND mRNA	2020–2026	1.282	449
PubMed	covid-19 amazonas gamma	2020–2026	36	36
PubMed	Gamma variant covid 19 manaus	2020–2026	33	33
PubMed	Epidemiology covid19 manaus gamma	2020–2026	24	24
PubMed	Gamma p.1 vaccine rna	2020–2026	30	30
PubMed	(Pfizer OR BNT162b2 OR Moderna OR mRNA-1273) AND gamma AND Brazil	2020–2026	57	53
SciELO	mRNA vaccine	2020–2026	não registrado	53

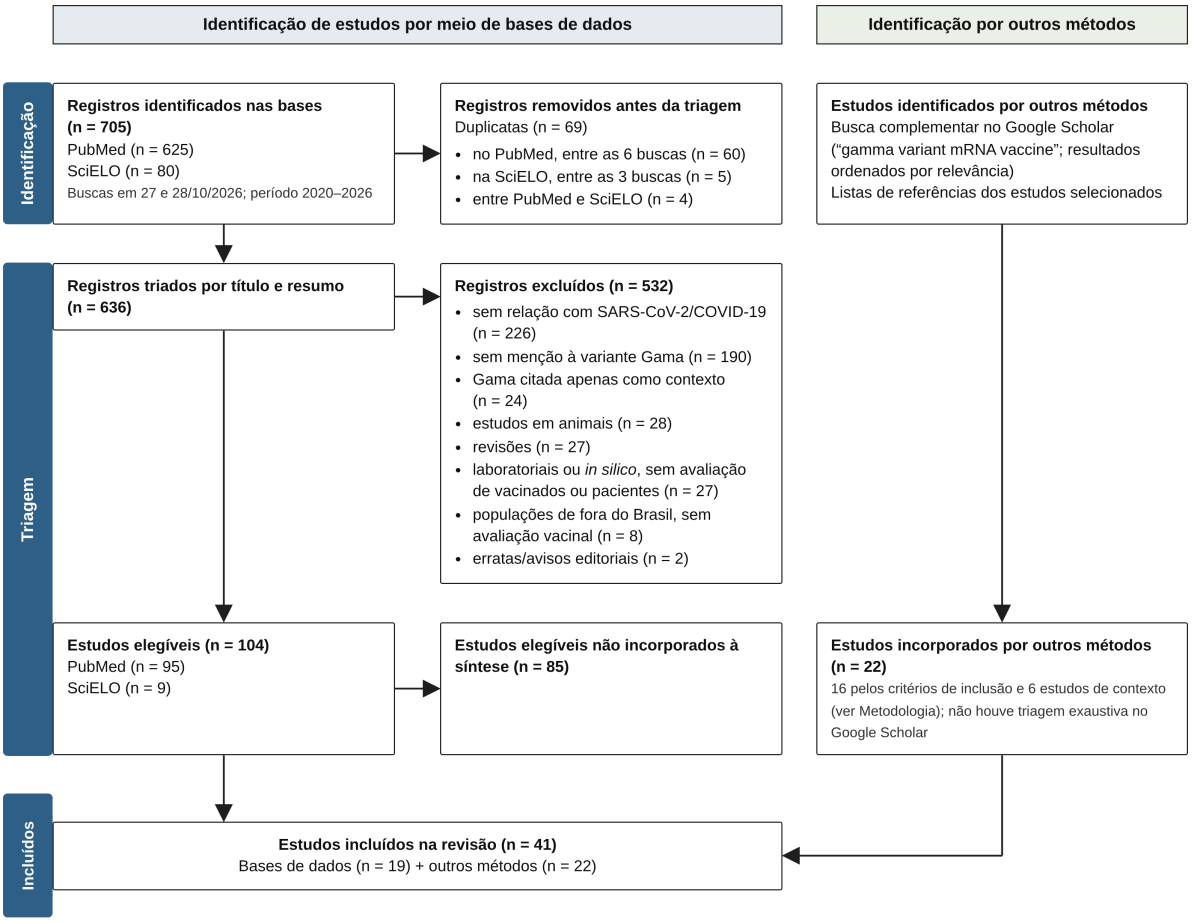
SciELO	variant gamma	2020–2026	não registrado	25
SciELO	P.1 vaccine	2020–2026	não registrado	2
SciELO	vacina RNAm	2020–2026	—	0
Total nas bases				**705**
Google Scholar	gamma variant mRNA vaccine	—	≈ 17.100	busca complementar

Fonte: elaborado pelos autores (2026), a partir das buscas realizadas em 27 e 28 de outubro de 2026.

Os registros foram reunidos e as duplicatas, removidas por comparação do identificador PMID e do título. A triagem foi realizada pela leitura dos títulos e resumos. Incluíram-se estudos com seres humanos ou com amostras humanas que apresentassem resultados específicos para a variante Gama (P.1), seja quanto à sua emergência, circulação e epidemiologia no Amazonas e no Brasil, seja quanto à resposta imunológica ou à efetividade de vacinas contra a COVID-19 diante dessa variante. Excluíram-se registros sem relação com o *SARS-CoV-2* ou a COVID-19, estudos sem menção à variante Gama ou que a citavam apenas como contexto, estudos em animais, estudos laboratoriais ou *in silico* que não tinham como objetivo avaliar a resposta de vacinados ou de pacientes (como os de desenvolvimento de testes ou de novos candidatos vacinais), estudos com populações de fora do Brasil sem avaliação vacinal, artigos de revisão e erratas.

Dos estudos elegíveis, incorporaram-se à síntese aqueles que respondiam mais diretamente aos objetivos específicos desta revisão. Pelos mesmos critérios, outros estudos foram identificados na busca complementar no Google Scholar e nas listas de referências dos artigos selecionados; por essa via, incluíram-se também seis estudos sem resultados específicos para a Gama, mas necessários para contextualizar a epidemia no Amazonas antes da variante, o impacto inicial da vacinação no Brasil, o uso do RNAm como reforço, o efeito isolado da mutação E484K e a vigilância genômica após a Gama (Buss *et al.*, 2021; Jangra *et al.*, 2021; Victora *et al.*, 2021; Cerqueira-Silva *et al.*, 2022; Sgorlon *et al.*, 2023; Souza *et al.*, 2025). O processo de identificação, triagem e inclusão está representado na Figura 1, elaborada com base no modelo PRISMA 2020 (Page *et al.*, 2021). Artigos de revisão e estudos clássicos sobre a estrutura da proteína Spike, a plataforma de RNAm e a imunologia da COVID-19 foram utilizados apenas na fundamentação teórica e não integram a síntese.

Figura 1. Fluxograma de identificação, triagem e inclusão dos estudos



Fonte: elaborado pelos autores (2026), com base no modelo PRISMA 2020 (Page *et al.*, 2021).

Os estudos incluídos foram lidos na íntegra e organizados em eixos temáticos: emergência, genômica e epidemiologia da Gama; reinfecção; neutralização por anticorpos; imunidade celular; e efetividade e impacto da vacinação (Quadro 2). O desenho e o mecanismo de ação das vacinas de RNAm, objeto do segundo objetivo específico, são apresentados na fundamentação teórica (seção 2.2).

Por se tratar de um estudo baseado em revisão bibliográfica com dados secundários de acesso público, dispensou-se a submissão ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), conforme o art. 1º, parágrafo único, inciso VI, da Resolução nº 510/2016 do Conselho Nacional de Saúde (Brasil, 2016).

4. RESULTADOS E DISCUSSÕES

O Quadro 2 reúne os 41 estudos incluídos na síntese, agrupados por eixo temático, com o local, o delineamento e o principal achado utilizado na discussão.

Quadro 2. Estudos incluídos na síntese, segundo eixo temático

Autor (ano)	Local; delineamento	Principal achado utilizado
Emergência, genômica e epidemiologia da Gama		
Buss *et al.* (2021)	Manaus e SP; sorológico	~76% de Manaus infectados em out./2020
Sabino *et al.* (2021)	Manaus; análise epidemiológica	Ressurgimento apesar da alta soroprevalência
Freitas *et al.* (2021)	Amazonas; ecológico	Óbitos: mulheres 34% → 47%; letalidade 2,7× (20–39 anos)
Faria *et al.* (2021)	Manaus; genômica e modelagem	P.1: 17 mutações; 1,7–2,4× mais transmissível
Naveca *et al.* (2021)	Amazonas; vigilância genômica	P.1 substituiu linhagens endêmicas na 2ª onda
Fujino *et al.* (2021)	Japão (viajantes do AM); genômica	Detecção precoce da nova variante
Giovanetti *et al.* (2022)	Brasil; filogeografia	Origem em Manaus (~21/11/2020); AM como polo
Gräf *et al.* (2022)	Brasil; filogenética	Origem estimada em ~30/11/2020
Zimerman *et al.* (2022)	Amazonas; genômica comparativa	Mutações em todo o genoma

Coutinho *et al.* (2021)	Manaus; modelagem	~2,6× mais transmissível
Ferrante *et al.* (2022)	Manaus; modelagem	2ª onda: imunidade insuficiente e flexibilização
Naveca *et al.* (2022)	Amazonas; vigilância genômica	Sublinhagens P.1.3–P.1.6 sem maior escape vacinal
Sgorlon *et al.* (2023)	Rondônia; vigilância genômica	~96% Ômicron em 2021–2022
Souza, U. J. B. *et al.* (2025)	Brasil; vigilância genômica	AM com alta taxa de sequenciamento (2022–2024)
Reinfecção		
Prete Junior *et al.* (2022)	Manaus; sorológico (doadores)	13,6% a 39,3% de reinfecções
Naveca *et al.* (2023)	6 estados; série de casos	25 reinfecções (3 no AM), sem internações
Neutralização por anticorpos		
Souza, W. M. *et al.* (2021)	Brasil; laboratorial	P.1 menos neutralizada (convalescentes e CoronaVac)
Dejnirattisai *et al.* (2021)	Reino Unido; laboratorial	K417T/E484K/N501Y; menos resistente que B.1.351
Jangra *et al.* (2021)	EUA; laboratorial	E484K reduz a neutralização
Wang *et al.* (2021)	EUA; laboratorial	P.1 mais resistente à neutralização
García-Beltrán *et al.* (2021)	EUA; laboratorial	Neutralização reduzida em vacinados com RNAm
Hoffmann *et al.* (2021)	Alemanha; laboratorial	12/15 soros (BNT162b2) com menor inibição

Gidari *et al.* (2021)	Itália; laboratorial	Redução de ~3,3× (BNT162b2)
Choi *et al.* (2021b)	EUA; laboratorial	Redução de 2,1–3,4×; todos neutralizaram
Pegu *et al.* (2021)	EUA; laboratorial	Anticorpos persistiram por 6 meses (mRNA-1273)
Choi *et al.* (2021a)	EUA; ensaio fase 2a	Reforço restaurou títulos contra a Gama
Parry *et al.* (2021)	Reino Unido; laboratorial	Títulos ~14× menores (80–96 anos)
Vicenti *et al.* (2021)	Itália; laboratorial	Títulos contra a Gama maiores que contra B.1
Caetano *et al.* (2025)	Rio de Janeiro; observacional	~83% BNT162b2; 48% CoronaVac; 42% ChAdOx1 (diluições diferentes)
Cavalcante *et al.* (2026)	São Paulo; observacional	Reforço BNT162b2: título 26,3× maior
Siza *et al.* (2025)	Manaus; coorte	Queda em 50 dias; infectados com menor título prévio
Imunidade celular		
Tarke *et al.* (2021)	EUA; laboratorial	Resposta T preservada; epítopos conservados
Efetividade e impacto da vacinação		
Victora *et al.* (2021)	Brasil; ecológico	Queda da mortalidade proporcional de idosos
Orellana *et al.* (2022)	Manaus; ecológico	−62% internações e −63% óbitos (idosos)
Ranzani *et al.* (2021)	São Paulo; teste-negativo	CoronaVac ≥ 70 anos: 46,8% / 55,5% / 61,2%

Hitchings *et al.* (2021a)	São Paulo; teste-negativo	ChAdOx1 dose única: 33,4% / 55,1% / 61,8%
Hitchings *et al.* (2021b)	Manaus; teste-negativo	CoronaVac em profissionais: resultado misto
Parra *et al.* (2025)	Manaus; coorte	16 infecções; as 6 sequenciadas eram Gama
Nasreen *et al.* (2022)	Ontário; teste-negativo	1 dose: 63% (BNT162b2) e 89% (mRNA-1273)
Skowronski *et al.* (2022)	Colúmbia Britânica; teste-negativo	1 dose de RNAm: 61% (≥ 70 anos)
Cerqueira-Silva *et al.* (2022)	Brasil; teste-negativo	Reforço BNT162b2: 92,7% e 97,3% (período Delta)

Fonte: elaborado pelos autores (2026). AM: Amazonas; SP: São Paulo; teste-negativo: caso-controle com teste negativo; três valores de efetividade = contra COVID-19 / internação / óbito.

4.1. Variabilidade Genética do *SARS-CoV-2* e a Emergência da Variante Gama (P.1) No Amazonas

4.1.1. Emergência Genômica, Transmissibilidade e Dinâmica da Variante Gama no Amazonas

No Brasil, o quadro epidemiológico mudou de forma profunda no fim de 2020, com a emergência da linhagem P.1, depois denominada variante Gama pela OMS. Derivada da linhagem B.1.1.28, a Gama foi identificada primeiro em Manaus, após um período de intensa circulação viral, e substituiu rapidamente as linhagens preexistentes até se tornar dominante na Região Amazônica (Faria *et al.*, 2021; Naveca *et al.*, 2021). Análises filogeográficas posteriores situaram o surgimento da Gama em

Manaus entre meados e o fim de novembro de 2020, com estimativa de 21 de novembro (intervalo de 12 a 29 de novembro) em Giovanetti *et al.* (2022) e de 30 de novembro (intervalo de 14 de novembro a 3 de dezembro) em Gräf *et al.* (2022), e apontaram o Amazonas como o principal polo de disseminação da Gama para outras regiões do Brasil (Giovanetti *et al.*, 2022; Gräf *et al.*, 2022). A detecção da linhagem em viajantes procedentes do Amazonas, no início de 2021, mostrou que ela já estava estabelecida na região e começava a se espalhar (Fujino *et al.*, 2021; Faria *et al.*, 2021).

O sequenciamento revelou 17 substituições de aminoácidos, três delas reunidas no RBD: K417T, E484K e N501Y (Faria *et al.*, 2021). Esse trio foi associado a maior afinidade de ligação da Spike ao ACE2 (Dejnirattisai *et al.*, 2021), ao passo que a E484K reduz a neutralização por anticorpos policlonais (Jangra *et al.*, 2021). Estimativas de modelagem apontaram que a Gama foi de 1,7 a 2,4 vezes mais transmissível que as linhagens não P.1 (Faria *et al.*, 2021), ou cerca de 2,6 vezes (Coutinho *et al.*, 2021), o que se associou à segunda onda epidêmica no estado. No Amazonas, a onda da Gama coincidiu com mudança no perfil dos óbitos: em janeiro de 2021, a participação das mulheres nos óbitos passou de 34% para 47% em relação à primeira onda, e a letalidade entre hospitalizados de 20 a 39 anos foi cerca de 2,7 vezes maior (Freitas *et al.*, 2021). Os autores reconhecem a influência da sobrecarga do sistema de saúde, mas argumentam que ela, sozinha, não explicaria um aumento concentrado em mulheres e adultos jovens, e tratam a relação com a variante como hipótese.

Há mais na Gama do que a Spike. A caracterização genética identificou modificações ao longo do genoma, inclusive em proteínas não estruturais (Zimerman *et al.*, 2022), e as propriedades

da variante resultam da combinação dessas alterações, e não de uma única mutação; há evidência, inclusive, de que mudanças fora do RBD também influenciam a neutralização (Dejnirattisai *et al.*, 2021).

4.1.2. Escape de Anticorpos Neutralizantes e Repercussões na Resposta Imunológica Vacinal

Além de se transmitir mais, a Gama despertou preocupação quanto ao escape da imunidade prévia. O segundo pico de Manaus ocorreu em uma população com alta soroprevalência, estimada em cerca de 76% em outubro de 2020 (Buss *et al.*, 2021; Sabino *et al.*, 2021). Para dimensionar as reinfecções nesse cenário, Prete Junior *et al.* (2022) analisaram doadores de sangue da cidade e estimaram que 13,6% (intervalo de confiança de 95% [IC95%] 7,0–24,5%) das 59 infecções presumidamente por Gama em 2021 (sem sequenciamento) corresponderam a reinfecções pelo critério sorológico estrito, proporção que chegou a 39,3% (IC95% 29,5–50,0%) quando se incluíram casos prováveis e possíveis.

Vale notar que esse achado é compatível com os dados de laboratório, segundo os quais a Gama é menos neutralizada por anticorpos gerados por linhagens ancestrais, em particular pela ação da mutação E484K (Jangra *et al.*, 2021; Wang *et al.*, 2021; Dejnirattisai *et al.*, 2021; Souza *et al.*, 2021).

Quanto à gravidade, um estudo com 25 reinfecções confirmadas por sequenciamento genômico das duas infecções, em seis estados brasileiros (três delas no Amazonas), identificou a Gama em todos os segundos episódios; nenhuma reinfecção exigiu internação, quatro foram assintomáticas, e todos os 14 reinfectados testados

apresentaram anticorpos neutralizantes contra a Gama. Para os autores, o aumento abrupto de internações e óbitos no Amazonas durante a onda da Gama decorreu sobretudo de infecções primárias (Naveca *et al.*, 2023).

A vigilância genômica local registrou, além disso, sublinhagens (P.1.3 a P.1.6) com mutações adicionais na Spike, que, em amostra limitada de infecções pós-vacinação, não se mostraram mais eficientes em escapar da imunidade vacinal do que a Gama original (Naveca *et al.*, 2022). Esse dinamismo reforçou a necessidade de monitorar o impacto das novas sublinhagens sobre a imunidade vacinal. Ainda assim, avaliações sorológicas mostraram que vacinas de RNAm, como a BNT162b2 e a mRNA-1273, mantiveram capacidade significativa de neutralização cruzada contra a Gama, embora com redução nos títulos de anticorpos em relação à cepa de referência (Gidari *et al.*, 2021; Choi *et al.*, 2021b; Pegu *et al.*, 2021).

Somados, os achados indicam que a emergência da Gama no Amazonas esteve ligada a um conjunto de fatores genéticos e epidemiológicos que favoreceram sua disseminação durante a segunda onda, sem excluir o papel de mudanças no comportamento da população e nas medidas de controle (Naveca *et al.*, 2021). Um modelo matemático ajustado aos dados de internações e óbitos de Manaus chegou a atribuir a segunda onda sobretudo ao nível ainda insuficiente de imunidade da população, à perda dessa imunidade e à flexibilização precoce das restrições, e não à maior transmissibilidade da Gama, que, segundo os autores, surgiu no curso da onda (Ferrante *et al.*, 2022); as estimativas divergem, portanto, quanto ao peso da variante. Reinfecções e mecanismos de escape imunológico sugerem que a evolução viral podia representar um desafio para a imunidade previamente

adquirida (Prete Junior *et al.*, 2022; Souza *et al.*, 2021). Restava saber como essas alterações afetariam a resposta induzida pelas vacinas, em especial as de RNAm (García-Beltrán *et al.*, 2021).

4.2. Efetividade das Vacinas de RNAm e Mecanismos de Resposta Imunológica Contra a Variante Gama (P.1).

4.2.1. A Plataforma de Vírus Inativado (CoronaVac) E o Vetor Viral (AstraZeneca) No Contexto da Variante Gama

No Brasil, e entre os profissionais de saúde de Manaus em particular, a vacinação em massa apoiou-se de início em duas estratégias: a plataforma de vírus inativado CoronaVac (Sinovac/Instituto Butantan) e a vacina de vetor viral recombinante de adenovírus ChAdOx1 nCoV-19 (Oxford/AstraZeneca/Fiocruz) (Hitchings *et al.*, 2021a, 2021b; Victora *et al.*, 2021). Introduzidas no início de 2021 pelo Programa Nacional de Imunizações (PNI), no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), as duas vacinas coincidiram com a queda da mortalidade proporcional por COVID-19 entre idosos ao longo das primeiras 19 semanas de 2021 (Victora *et al.*, 2021). A Gama, porém, já circulava e impunha desafios imunológicos às plataformas primárias (Souza *et al.*, 2021). Ainda assim, em Manaus, em cenário de predomínio da Gama, um estudo ecológico observou, entre maio e junho de 2021, redução global de 62% (IC95% 52–69) na taxa de internação e de 63% (IC95% 43–75) na de óbito por COVID-19 em idosos vacinados com CoronaVac ou ChAdOx1, em comparação com semanas equivalentes de 2020, sem vacinação, ao passo que o risco aumentou entre adultos mais jovens ainda não vacinados; por se tratar de estudo ecológico, o resultado não permite atribuir a queda apenas à vacina (Orellana *et al.*, 2022).

Estudos de efetividade de vida real, do tipo caso-controle com teste negativo (*test-negative*), realizados sob alta circulação da Gama no Brasil, mostraram proteção consistente contra desfechos graves, porém moderada contra a infecção sintomática. Em adultos com 70 anos ou mais no estado de São Paulo, a efetividade da CoronaVac após o esquema completo foi de 46,8% contra a COVID-19 sintomática, 55,5% contra internação e 61,2% contra óbito (Ranzani *et al.*, 2021); em profissionais de saúde de Manaus, o resultado foi considerado misto e provavelmente afetado por vieses (Hitchings *et al.*, 2021b). Esse desempenho é compatível com a menor neutralização da Gama por anticorpos induzidos pela vacina inativada, observada em ensaios laboratoriais (Souza *et al.*, 2021), possivelmente relacionada ao trio de mutações no RBD (K417T, E484K e N501Y) (Dejnirattisai *et al.*, 2021). Observou-se também declínio progressivo da proteção (*waning immunity*) ao longo do tempo após o esquema primário com CoronaVac, com menor proteção em pessoas de 80 anos ou mais (Cerqueira-Silva *et al.*, 2022).

Com a ChAdOx1, o esquema de duas doses conferiu proteção significativamente maior do que a dose única contra desfechos leves e graves em idosos, durante a ampla circulação da Gama em São Paulo; a dose única teve efetividade de 33,4% contra a COVID-19, 55,1% contra internação e 61,8% contra óbito (Hitchings *et al.*, 2021a). No caso da CoronaVac, a queda da proteção ao longo do tempo reforçou, ainda, a necessidade de doses de reforço (Cerqueira-Silva *et al.*, 2022).

Dados locais ajudam a dimensionar essa queda. Em uma coorte de 771 profissionais de saúde de dois hospitais de Manaus, acompanhada entre março e maio de 2021, 98% (623 de 639) dos

vacinados haviam recebido a CoronaVac; os níveis de IgG anti-S1 e de anticorpos neutralizantes caíram de forma acentuada nos primeiros 50 dias após a vacinação, com declínio mais lento entre os que tinham infecção prévia, e os profissionais que se infectaram tinham, antes da infecção, títulos neutralizantes contra a Gama menores que os dos que permaneceram negativos (Siza *et al.*, 2025). Na mesma coorte, houve 16 infecções durante o seguimento, e as seis amostras sequenciadas eram da Gama; a diferença de risco entre vacinados e não vacinados não foi estatisticamente significativa, com poder estatístico limitado pelo pequeno número de casos, e os 12 vacinados com esquema completo que se infectaram tiveram teste negativo uma semana depois (Parra *et al.*, 2025).

4.2.2. Neutralização Humoral e a Tecnologia de Vacinas de RNA Mensageiro (RNAm)

Como a vacinação no Amazonas, durante a onda da Gama, apoiou-se sobretudo na CoronaVac, o que se sabe sobre o desempenho das vacinas de RNAm diante dessa variante provém de estudos realizados fora do estado. Esses dados interessam ao contexto amazonense por envolverem a mesma variante e a plataforma que, no Brasil, foi depois empregada principalmente como dose de reforço (Cerqueira-Silva *et al.*, 2022).

Diante da evasão imunológica das variantes de preocupação, as vacinas de RNAm BNT162b2 e mRNA-1273 firmaram-se como ferramentas de alta capacidade imunogênica e elevada eficácia contra a COVID-19 sintomática (Polack *et al.*, 2020; Baden *et al.*, 2021; Sahin *et al.*, 2021).

Em ensaios de neutralização *in vitro*, soros de vacinados com esquema completo de RNAm tiveram títulos reduzidos frente à Gama em relação à cepa de referência: cerca de 3,3 vezes com a BNT162b2 (Gidari *et al.*, 2021), e de 2,1 a 3,4 vezes para a Gama com soros do mRNA-1273, em estudo com 8 voluntários e vírus pseudotipado (Choi *et al.*, 2021b). Em outro estudo, a P.1 e a B.1.351 também tiveram a neutralização reduzida por soros de vacinados com RNAm (García-Beltrán *et al.*, 2021).

Há, no entanto, um contraponto importante. Diferentemente do observado em soros de infecção prévia por linhagens ancestrais, que podem conferir menor proteção (Gidari *et al.*, 2021; Souza *et al.*, 2021), todas as amostras de vacinados com RNAm continuaram neutralizando a Gama logo após o esquema primário (Choi *et al.*, 2021b), e anticorpos funcionais contra as variantes persistiram, ainda que em níveis reduzidos, seis meses após o esquema primário com mRNA-1273 (Pegu *et al.*, 2021). Soros policlonais de vacinados mantiveram neutralização parcial, e a Gama mostrou-se menos resistente que a B.1.351 a soros de infectados e vacinados, o que sugere que alterações fora do RBD também modulam a neutralização (Dejnirattisai *et al.*, 2021); soros com títulos elevados neutralizaram até um vírus com a mutação E484K isolada (Jangra *et al.*, 2021). A imunização por RNAm, portanto, manteve capacidade neutralizante frente à Gama, em coerência com a elevada eficácia contra a COVID-19 sintomática observada nos ensaios de fase 3 (Polack *et al.*, 2020; Baden *et al.*, 2021).

A neutralização, porém, diminui com o tempo. Cerca de seis meses após o esquema primário com mRNA-1273, os títulos contra a Gama estavam de 24 a 69 vezes abaixo do pico contra a cepa de referência e, em cerca de 30% das amostras, ficaram abaixo do limite de

detecção do ensaio; uma dose de reforço elevou os títulos contra a Gama a níveis estatisticamente equivalentes ao pico da cepa de referência após o esquema primário (Choi *et al.*, 2021a). Trata-se de um ensaio de fase 2a, com 20 participantes por grupo e vírus pseudotipado, de autoria majoritariamente vinculada à fabricante, e os autores ressalvam que não há correlato de proteção definido (Choi *et al.*, 2021a).

Os resultados variam entre os estudos. Com vírus vivo, em 20 vacinados com BNT162b2 de 80 a 96 anos, os títulos contra a Gama foram cerca de 14 vezes menores que os da cepa Victoria (isolado de referência do início da pandemia), com mediana de 180 e valores acima de 36 em todos os doadores (Parry *et al.*, 2021), ao passo que, em profissionais de saúde italianos, os títulos contra a Gama foram mais altos que contra a linhagem B.1 (Vicenti *et al.*, 2021). Em ensaio com pseudovírus, 12 de 15 soros de vacinados com BNT162b2 inibiram menos a entrada de partículas com a Spike da Gama, embora todos a tenham inibido por completo na menor diluição testada (Hoffmann *et al.*, 2021). Essa dispersão pode refletir diferenças de ensaio, de cepa de comparação e de amostra, e todos esses estudos são pequenos.

No Brasil, em voluntários do Rio de Janeiro, a atividade neutralizante contra a Gama após duas doses, medida por ensaio substituto que avalia a inibição da ligação do RBD ao receptor ACE2, foi de cerca de 83% com a BNT162b2, ante cerca de 48% com a CoronaVac e 42% com a ChAdOx1 (Caetano *et al.*, 2025); como o plasma foi diluído de forma diferente em cada grupo (10 vezes para a CoronaVac, 50 para a ChAdOx1 e 100 para a BNT162b2), os valores não são diretamente comparáveis, embora a BNT162b2 tenha alcançado o maior percentual mesmo com a maior diluição.

Convém ressalvar que a neutralização *in vitro* não equivale à proteção clínica e que os estudos diferem quanto ao ensaio, à amostra e ao desenho; além disso, nenhum dos estudos de neutralização com vacinas de RNAm aqui reunidos incluiu participantes do Amazonas.

4.2.3. Preservação da Resposta Imune Celular (Linfócitos T CD4+ e CD8+)

Os anticorpos neutralizantes concentram as análises de escape imunológico, mas a prevenção de formas graves, hospitalizações e óbitos parece depender também da imunidade celular adaptativa: respostas coordenadas de linfócitos T CD4+ e CD8+ e de anticorpos associaram-se a doença mais leve (Rydyznski Moderbacher *et al.*, 2020; Sette; Crotty, 2021), e a memória de células T persiste por meses após a infecção (Dan *et al.*, 2021). Em termos funcionais, os anticorpos neutralizantes atuam na linha de frente, enquanto a resposta coordenada de células T se associa a menor gravidade da doença (Rydyznski Moderbacher *et al.*, 2020; Sette; Crotty, 2021).

Chama a atenção a assimetria entre o escape de anticorpos e a preservação da resposta de células T diante das variantes de preocupação (Tarke *et al.*, 2021). As mutações da Spike das variantes, a Gama incluída, alteram sítios de ligação de anticorpos, mas tiveram impacto não significativo sobre o conjunto da reatividade de linfócitos T CD4+ (auxiliares) e T CD8+ (citotóxicos), com reduções de 10% a 22% em alguns ensaios, que ocorreram nas variantes B.1.351 e CAL.20C, sem diferença significativa para a P.1 (Tarke *et al.*, 2021). No mapeamento de epítopos publicado por Tarke *et al.* (2021) no periódico Cell Reports Medicine, 93% dos epítopos de células T CD4+ e 97% dos de células T CD8+ previamente descritos permaneceram

100% conservados nas variantes analisadas (B.1.1.7, B.1.351, P.1 e CAL.20C), em convalescentes e em vacinados com mRNA-1273 ou BNT162b2.

A BNT162b2 induziu células T CD4+ de perfil Th1 e células T CD8+ poliespecíficas, com epítopos conservados em variantes (Sahin *et al.*, 2021), e a mRNA-1273 induziu respostas de células T CD8+ em modelo murino (Corbett *et al.*, 2020). Isso sugere que, mesmo com neutralização humoral reduzida, os linfócitos T possam reconhecer células infectadas, o que pode contribuir para a proteção contra internações e óbitos observada em estudos brasileiros durante a circulação da P.1 (Ranzani *et al.*, 2021; Hitchings *et al.*, 2021a), embora a relação causal não tenha sido demonstrada. Nas fontes revisadas, não se identificaram estudos sobre a resposta de células T induzida por vacinas de RNAm em pessoas do Amazonas; os dados disponíveis provêm de populações de outros países (Tarke *et al.*, 2021; Sahin *et al.*, 2021).

4.2.4. Efetividade Clínica das Vacinas de RNAm Contra a Gama em Outros Países

Fora do Brasil, dois estudos canadenses separaram os casos de Gama dos demais e permitem estimar a efetividade do RNAm contra essa variante. Em Ontário, a efetividade contra a infecção sintomática por Gama, a partir de 14 dias após uma dose, foi de 63% (IC95% 54–70) com a BNT162b2 e de 89% (IC95% 76–95) com a mRNA-1273, e de 88% (IC95% 73–94) a partir de 7 dias após duas doses da BNT162b2 (Nasreen *et al.*, 2022). Na Colúmbia Britânica, em adultos com 70 anos ou mais, uma dose de vacina de RNAm teve efetividade de 61% (IC95% 45–72) contra a infecção por Gama confirmada por reação em cadeia da polimerase com transcrição

reversa (RT-PCR) (Skowronski *et al.*, 2022). Os estudos são observacionais, sujeitos a confundimento residual, e foram conduzidos em populações, esquemas e momentos epidemiológicos diferentes dos do Amazonas; indicam que o RNAm protegeu contra a Gama onde foi usado, mas não permitem afirmar que o mesmo efeito tenha ocorrido no estado (Nasreen *et al.*, 2022; Skowronski *et al.*, 2022).

4.2.5. O Impacto Epidemiológico do Reforço Heterólogo de RNAm no Brasil e a Resposta do SUS

Em meio ao declínio da proteção das vacinas inativadas e ao escape parcial da Gama, o PNI passou a adotar a vacinação heteróloga (combinação de plataformas distintas) no âmbito do SUS. O reforço com BNT162b2, avaliado seis meses após a segunda dose de CoronaVac, buscou restabelecer a proteção populacional no país (Cerqueira-Silva *et al.*, 2022).

Os dados de vida real vieram de um estudo de grande porte, com quase 14 milhões de pessoas, publicado por Cerqueira-Silva *et al.* (2022) na Nature Medicine. Entre vacinados com CoronaVac, a dose de reforço heteróloga com BNT162b2 elevou a efetividade contra infecção por *SARS-CoV-2* confirmada por RT-PCR para 92,7% (IC95% 91,0–94,0) e contra desfechos graves (hospitalização ou óbito) para 97,3% (IC95% 96,1–98,1), 14 a 30 dias após o reforço. Pessoas com 80 anos ou mais tiveram menor proteção após a segunda dose de CoronaVac, mas proteção semelhante após o reforço (Cerqueira-Silva *et al.*, 2022). A análise do efeito adicional do reforço foi feita no período de predominância da Delta (agosto a novembro de 2021), e não durante a onda da Gama (Cerqueira-Silva *et al.*, 2022).

Em laboratório, um estudo com 117 profissionais de saúde de um hospital de São Paulo mostrou que, cerca de sete meses após o esquema primário, 80% dos vacinados com CoronaVac sem infecção documentada não tinham neutralização detectável contra a Gama, e que o reforço com BNT162b2 elevou o título médio contra a Gama em 26,3 vezes em 67 participantes com amostras pareadas (Cavalcante *et al.*, 2026). Trata-se de estudo de um único centro, de amostra modesta e com grupos não randomizados, que mede anticorpos e não proteção clínica (Cavalcante *et al.*, 2026).

Embora Cerqueira-Silva *et al.* (2022) tenham demonstrado alta efetividade do reforço heterólogo em escala nacional, chama a atenção a ausência de dados específicos para o Amazonas, lacuna que limita a extrapolação desses resultados ao estado. No cenário amazonense, a vigilância genômica sugeriu que a imunidade da população, acumulada por infecções prévias e pela vacinação, provavelmente limitou a disseminação das sublinhagens da Gama (Naveca *et al.*, 2022), e os dados nacionais sugerem restabelecimento da proteção com o reforço de RNAm (Cerqueira-Silva *et al.*, 2022). Não se identificou, nas fontes revisadas, estudo de efetividade do RNAm específico para o Amazonas; os estudos com profissionais de saúde de Manaus avaliaram sobretudo a CoronaVac (Hitchings *et al.*, 2021b; Parra *et al.*, 2025; Siza *et al.*, 2025).

O conjunto das evidências indica que a variabilidade genética do *SARS-CoV-2* e a emergência da Gama tornaram relevante o uso de reforços, nos quais a tecnologia de RNAm teve papel importante no Brasil. Estender esse efeito ao desfecho da crise sanitária no Amazonas exigiria estudos próprios, pois a imunidade da população, acumulada por infecções prévias e pela vacinação em geral, provavelmente também contribuiu (Naveca *et al.*, 2022).

A história não terminou com a Gama. Em Rondônia, na Amazônia Ocidental, cerca de 96% das amostras analisadas entre dezembro de 2021 e dezembro de 2022 eram da variante Ômicron, com 27 subvariantes identificadas; a maioria dos participantes havia recebido ao menos duas doses (Sgorlon *et al.*, 2023). No país, a análise de mais de 55 mil genomas coletados entre 2022 e 2024 mostrou que o Amazonas teve taxa de sequenciamento elevada em relação ao número de casos notificados, o que os autores interpretam como vigilância proativa (Souza *et al.*, 2025).

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A literatura revisada indica que a variabilidade genética do *SARS-CoV-2* teve papel relevante na emergência e na disseminação da variante Gama (P.1) no Amazonas, sobretudo durante a segunda onda da COVID-19. A variante desafiou a imunidade previamente adquirida, como mostram as reinfecções, embora as documentadas por sequenciamento tenham sido, em geral, leves. Quanto às vacinas de RNA mensageiro, a redução dos títulos de anticorpos neutralizantes contra a Gama logo após o esquema primário não eliminou a capacidade de neutralização, e a manutenção das respostas de linfócitos T diante das variantes de preocupação sugere que a imunidade celular também pode contribuir para a proteção contra formas graves da doença. Em resposta à questão norteadora, a variabilidade genética da Gama reduziu, mas não anulou, a neutralização por anticorpos induzidos por RNAm; a efetividade clínica dessas vacinas contra a Gama está documentada fora do Brasil, e no Brasil o RNAm atuou sobretudo como reforço, sem dados específicos para o Amazonas.

Os objetivos específicos são atingidos: descrevem-se as principais mutações da Spike associadas à evasão imunológica e o desenho e o mecanismo de ação das vacinas de RNAm, reúnem-se as evidências sobre a neutralização por anticorpos induzidos por vacinas de RNAm, examina-se o que a literatura registra sobre a circulação de variantes no Amazonas e sintetizam-se a efetividade clínica das vacinas de RNAm contra a Gama e o seu uso no Brasil. O objetivo geral é atingido de forma parcial: a relação direta entre as vacinas de RNAm e o desfecho da Gama no estado depende de estudos locais, ainda inexistentes nas fontes revisadas.

O estudo tem limitações. Por ser uma revisão integrativa, está sujeito aos vieses de seleção da literatura disponível, e os trabalhos reunidos diferem em desenho, população e ensaio. Pesa, sobretudo, a escassez de estudos de efetividade vacinal com recorte estritamente local para o Amazonas: parte do que se sabe sobre o RNAm vem de ensaios laboratoriais internacionais e de análises nacionais, e não de dados amazonenses, o que impede relacionar de forma direta essas vacinas ao desfecho da Gama no estado. Além disso, nem todos os estudos elegíveis identificados nas buscas foram incorporados à síntese, o que é próprio de uma revisão integrativa sem pretensão de exaustividade, mas pode ter deixado de fora resultados complementares. Acrescenta-se que a busca empregou combinações de termos livres, sem descritores controlados (MeSH/DeCS), e que a triagem não contou com verificação independente por um segundo revisor, o que pode ter reduzido a sensibilidade da busca e introduzido viés de seleção.

Para as políticas públicas, os achados reforçam a importância de manter a vigilância genômica regional, capaz de identificar cedo sublinhagens emergentes, e de basear as estratégias de reforço em

dados do próprio território. Como caminho para pesquisas futuras, sugerem-se estudos de efetividade vacinal conduzidos no Amazonas, com recorte por faixa etária e por histórico de vacinação e infecção, e o acompanhamento das variantes que sucederam a Gama.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BADEN, Lindsey R. *et al.* Efficacy and safety of the mRNA-1273 *SARS-CoV-2* vaccine. **New England Journal of Medicine,** Boston, v. 384, p. 403-416, 2021. Disponível em: https://doi.org/10.1056/NEJMoa2035389. Acesso em: 23 out. 2026.

BRASIL. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 510, de 7 de abril de 2016. Dispõe sobre as normas aplicáveis a pesquisas em Ciências Humanas e Sociais. **Diário Oficial da União:** seção 1, Brasília, DF, n. 98, p. 44, 24 maio 2016. Disponível em: https://www.in.gov.br/materia/-/asset_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/22917581. Acesso em: 28 out. 2026.

BUSCHMANN, Michael D. *et al.* Nanomaterial delivery systems for mRNA vaccines. **Vaccines,** Basel, v. 9, n. 1, art. 65, 2021. Disponível em: https://doi.org/10.3390/vaccines9010065. Acesso em: 23 out. 2026.

BUSS, Lewis F. *et al.* Three-quarters attack rate of *SARS-CoV-2* in the Brazilian Amazon during a largely unmitigated epidemic. **Science,** Washington, v. 371, n. 6526, p. 288-292, 2021. Disponível em: https://doi.org/10.1126/science.abe9728. Acesso em: 23 out. 2026.

CAETANO, Beatriz L. L. *et al.* Neutralizing antibody response to different COVID-19 vaccines in Brazil: the impact of previous infection and booster doses. **Frontiers in Immunology,** Lausanne, v. 16, art.

1603612, 2025. Disponível em: https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1603612. Acesso em: 28 out. 2026.

CAVALCANTE, Denis Tadeu Gomes *et al.* Neutralizing antibody responses in healthcare workers vaccinated against COVID-19 in Brazil: impact of primary regimens and an mRNA booster. **Vaccine: X,** Amsterdam, v. 33, art. 100906, 2026. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.jvacx.2026.100906. Acesso em: 24 out. 2026.

CERQUEIRA-SILVA, Thiago *et al.* Vaccine effectiveness of heterologous CoronaVac plus BNT162b2 in Brazil. **Nature Medicine,** London, v. 28, n. 4, p. 838-843, 2022. Disponível em: https://doi.org/10.1038/s41591-022-01701-w. Acesso em: 23 out. 2026.

CHOI, Angela *et al.* Safety and immunogenicity of *SARS-CoV-2* variant mRNA vaccine boosters in healthy adults: an interim analysis. **Nature Medicine,** London, v. 27, n. 11, p. 2025-2031, 2021a. Disponível em: https://doi.org/10.1038/s41591-021-01527-y. Acesso em: 24 out. 2026.

CHOI, Angela *et al.* Serum neutralizing activity of mRNA-1273 against *SARS-CoV-2* variants. **Journal of Virology,** Washington, v. 95, n. 23, e01313-21, 2021b. Disponível em: https://doi.org/10.1128/JVI.01313-21. Acesso em: 23 out. 2026.

CORBETT, Kizzmekia S. *et al. SARS-CoV-2* mRNA vaccine design enabled by prototype pathogen preparedness. **Nature,** London, v. 586, n. 7830, p. 567-571, 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1038/s41586-020-2622-0. Acesso em: 23 out. 2026.

COUTINHO, Renato Mendes *et al.* Model-based estimation of transmissibility and reinfection of *SARS-CoV-2* P.1 variant.

Communications Medicine, London, v. 1, art. 48, 2021. Disponível em: https://doi.org/10.1038/s43856-021-00048-6. Acesso em: 23 out. 2026.

DAN, Jennifer M. *et al.* Immunological memory to *SARS-CoV-2* assessed for up to 8 months after infection. **Science,** Washington, v. 371, n. 6529, eabf4063, 2021. Disponível em: https://doi.org/10.1126/science.abf4063. Acesso em: 23 out. 2026.

DEJNIRATTISAI, Wanwisa *et al.* Antibody evasion by the P.1 strain of *SARS-CoV-2*. **Cell,** Cambridge, v. 184, n. 11, p. 2939-2954.e9, 2021. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.03.055. Acesso em: 23 out. 2026.

FARIA, Nuno Rodrigues *et al.* Genomics and epidemiology of the P.1 *SARS-CoV-2* lineage in Manaus, Brazil. **Science,** Washington, v. 372, n. 6544, p. 815-821, 2021. Disponível em: https://doi.org/10.1126/science.abh2644. Acesso em: 23 out. 2026.

FERRANTE, Lucas *et al.* Dynamics of COVID-19 in Amazonia: a history of government denialism and the risk of a third wave. **Preventive Medicine Reports,** Amsterdam, v. 26, art. 101752, 2022. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.pmedr.2022.101752. Acesso em: 28 out. 2026.

FREITAS, André Ricardo Ribas *et al.* The emergence of novel *SARS-CoV-2* variant P.1 in Amazonas (Brazil) was temporally associated with a change in the age and sex profile of COVID-19 mortality: a population based ecological study. **The Lancet Regional Health – Americas,** Amsterdam, v. 1, art. 100021, 2021. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.lana.2021.100021. Acesso em: 28 out. 2026.

FUJINO, Takahisa *et al.* Novel *SARS-CoV-2* variant in travelers from Brazil to Japan. **Emerging Infectious Diseases,** Atlanta, v. 27, n. 4, p. 1243-1245, 2021. Disponível em: https://doi.org/10.3201/eid2704.210138. Acesso em: 23 out. 2026.

GARCÍA-BELTRÁN, Wilfredo F. *et al.* Multiple *SARS-CoV-2* variants escape neutralization by vaccine-induced humoral immunity. **Cell,** Cambridge, v. 184, n. 9, p. 2372-2383.e9, 2021. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.03.013. Acesso em: 23 out. 2026.

GIDARI, Anna *et al.* Cross-neutralization of *SARS-CoV-2* B.1.1.7 and P.1 variants in vaccinated, convalescent and P.1 infected. **Journal of Infection,** London, v. 83, n. 4, p. 467-472, 2021. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.jinf.2021.07.019. Acesso em: 23 out. 2026.

GIOVANETTI, Marta *et al.* Genomic epidemiology of the *SARS-CoV-2* epidemic in Brazil. **Nature Microbiology,** London, v. 7, n. 9, p. 1490-1500, 2022. Disponível em: https://doi.org/10.1038/s41564-022-01191-z. Acesso em: 24 out. 2026.

GRÄF, Tiago *et al.* Phylogenetic-based inference reveals distinct transmission dynamics of *SARS-CoV-2* lineages Gamma and P.2 in Brazil. **iScience,** Cambridge, v. 25, n. 4, art. 104156, 2022. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.isci.2022.104156. Acesso em: 24 out. 2026.

HARVEY, William T. *et al. SARS-CoV-2* variants, spike mutations and immune escape. **Nature Reviews Microbiology,** London, v. 19, n. 7, p. 409-424, 2021. Disponível em: https://doi.org/10.1038/s41579-021-00573-0. Acesso em: 23 out. 2026.

HITCHINGS, Matt D. T. *et al.* Effectiveness of ChAdOx1 vaccine in older adults during *SARS-CoV-2* Gamma variant circulation in São Paulo.

Nature Communications, London, v. 12, art. 6220, 2021a. Disponível em: https://doi.org/10.1038/s41467-021-26459-6. Acesso em: 23 out. 2026.

HITCHINGS, Matt D. T. *et al.* Effectiveness of CoronaVac among healthcare workers in the setting of high *SARS-CoV-2* Gamma variant transmission in Manaus, Brazil: a *test-negative* case-control study. **The Lancet Regional Health – Americas,** Amsterdam, v. 1, 100025, 2021b. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.lana.2021.100025. Acesso em: 23 out. 2026.

HOFFMANN, Markus *et al. SARS-CoV-2* variants B.1.351 and P.1 escape from neutralizing antibodies. **Cell,** Cambridge, v. 184, n. 9, p. 2384-2393.e12, 2021. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.03.036. Acesso em: 24 out. 2026.

HU, Ben *et al.* Characteristics of *SARS-CoV-2* and COVID-19. **Nature Reviews Microbiology,** London, v. 19, n. 3, p. 141-154, 2021. Disponível em: https://doi.org/10.1038/s41579-020-00459-7. Acesso em: 23 out. 2026.

JANGRA, Sonia *et al. SARS-CoV-2* spike E484K mutation reduces antibody neutralisation. **The Lancet Microbe,** London, v. 2, n. 7, p. e283-e284, 2021. Disponível em: https://doi.org/10.1016/S2666-5247(21)00068-9. Acesso em: 23 out. 2026.

KORBER, Bette *et al.* Tracking changes in *SARS-CoV-2* spike: evidence that D614G increases infectivity of the COVID-19 virus. **Cell,** Cambridge, v. 182, p. 812-827, 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.06.043. Acesso em: 23 out. 2026.

LAN, Jun *et al.* Structure of the *SARS-CoV-2* spike *receptor-binding domain* bound to the ACE2 receptor. **Nature,** London, v. 581, n. 7807, p. 215-220, 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1038/s41586-020-2180-5. Acesso em: 23 out. 2026.

MENDES, Karina Dal Sasso; SILVEIRA, Renata Cristina de Campos Pereira; GALVÃO, Cristina Maria. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. **Texto & Contexto Enfermagem,** Florianópolis, v. 17, n. 4, p. 758-764, 2008. Disponível em: https://doi.org/10.1590/S0104-07072008000400018. Acesso em: 28 out. 2026.

NASREEN, Sharifa *et al.* Effectiveness of COVID-19 vaccines against symptomatic *SARS-CoV-2* infection and severe outcomes with variants of concern in Ontario. **Nature Microbiology,** London, v. 7, n. 3, p. 379-385, 2022. Disponível em: https://doi.org/10.1038/s41564-021-01053-0. Acesso em: 24 out. 2026.

NAVECA, Felipe Gomes *et al.* COVID-19 in Amazonas, Brazil, was driven by the persistence of endemic lineages and P.1 emergence. **Nature Medicine,** London, v. 27, n. 7, p. 1230-1238, 2021. Disponível em: https://doi.org/10.1038/s41591-021-01378-7. Acesso em: 23 out. 2026.

NAVECA, Felipe Gomes *et al. SARS-CoV-2* intra-host diversity, antibody response, and disease severity after reinfection by the variant of concern Gamma in Brazil. **Scientific Reports,** London, v. 13, art. 7306, 2023. Disponível em: https://doi.org/10.1038/s41598-023-33443-1. Acesso em: 28 out. 2026.

NAVECA, Felipe Gomes *et al.* Spread of Gamma (P.1) sub-lineages carrying Spike mutations close to the furin cleavage site and

deletions in the N-terminal domain drives ongoing transmission of *SARS-CoV-2* in Amazonas, Brazil. **Microbiology Spectrum,** Washington, v. 10, n. 1, e02366-21, 2022. Disponível em: https://doi.org/10.1128/spectrum.02366-21. Acesso em: 23 out. 2026.

ORELLANA, Jesem Douglas Yamall *et al.* Mudanças no padrão de internações e óbitos por COVID-19 após substancial vacinação de idosos em Manaus, Amazonas, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública,** Rio de Janeiro, v. 38, n. 5, PT192321, 2022. Disponível em: https://doi.org/10.1590/0102-311XPT192321. Acesso em: 28 out. 2026.

PAGE, Matthew J. *et al.* The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **BMJ,** London, v. 372, art. n71, 2021. Disponível em: https://doi.org/10.1136/bmj.n71. Acesso em: 28 out. 2026.

PARRA, Gemma *et al.* Incidence of and risk factors for *SARS-CoV-2* infection among vaccinated healthcare workers during emergence of *SARS-CoV-2* Gamma variant in the Amazon Region, Brazil, 2021. **Clinical Infectious Diseases,** Oxford, v. 81, n. 3, p. 451-458, 2025. Disponível em: https://doi.org/10.1093/cid/ciaf339. Acesso em: 28 out. 2026.

PARRY, Helen *et al.* mRNA vaccination in people over 80 years of age induces strong humoral immune responses against *SARS-CoV-2* with cross neutralization of P.1 Brazilian variant. **eLife,** Cambridge, v. 10, art. e69375, 2021. Disponível em: https://doi.org/10.7554/eLife.69375. Acesso em: 24 out. 2026.

PEGU, Amarendra *et al.* Durability of mRNA-1273 vaccine-induced antibodies against *SARS-CoV-2* variants. **Science,** Washington, v. 373,

n. 6561, p. 1372-1377, 2021. Disponível em: https://doi.org/10.1126/science.abj4176. Acesso em: 23 out. 2026.

POLACK, Fernando P. *et al.* Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. **New England Journal of Medicine,** Boston, v. 383, p. 2603-2615, 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1056/NEJMoa2034577. Acesso em: 23 out. 2026.

PRETE JUNIOR, Carlos Augusto *et al.* Reinfection by the *SARS-CoV-2* Gamma variant in blood donors in Manaus, Brazil. **BMC Infectious Diseases,** London, v. 22, art. 127, 2022. Disponível em: https://doi.org/10.1186/s12879-022-07094-y. Acesso em: 23 out. 2026.

RANZANI, Otavio T. *et al.* Effectiveness of the CoronaVac vaccine in older adults during a gamma variant associated epidemic of covid-19 in Brazil: test negative case-control study. **BMJ,** London, v. 374, n2015, 2021. Disponível em: https://doi.org/10.1136/bmj.n2015. Acesso em: 23 out. 2026.

RYDYZNSKI MODERBACHER, Carolyn *et al.* Antigen-specific adaptive immunity to *SARS-CoV-2* in acute COVID-19 and associations with age and disease severity. **Cell,** Cambridge, v. 183, n. 4, p. 996-1012.e19, 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.09.038. Acesso em: 23 out. 2026.

SABINO, Ester C. *et al.* Resurgence of COVID-19 in Manaus, Brazil, despite high seroprevalence. **The Lancet,** London, v. 397, n. 10273, p. 452-455, 2021. Disponível em: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00183-5. Acesso em: 23 out. 2026.

SAHIN, Ugur *et al.* BNT162b2 vaccine induces neutralizing antibodies and poly-specific T cells in humans. **Nature,** London, v. 595, n. 7868,

p. 572-577, 2021. Disponível em: https://doi.org/10.1038/s41586-021-03653-6. Acesso em: 23 out. 2026.

SETTE, Alessandro; CROTTY, Shane. Adaptive immunity to *SARS-CoV-2* and COVID-19. **Cell,** Cambridge, v. 184, n. 4, p. 861-880, 2021. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.01.007. Acesso em: 23 out. 2026.

SGORLON, Gabriella *et al.* The emergence of Omicron VOC and its rapid spread and persistence in the Western Amazon. **PLoS ONE,** San Francisco, v. 18, n. 8, e0285742, 2023. Disponível em: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0285742. Acesso em: 23 out. 2026.

SIZA, Charlene *et al.* Antibody response in healthcare workers during the *SARS-CoV-2* Gamma variant outbreak in Manaus, Brazil. **Clinical Infectious Diseases,** Oxford, v. 81, n. 2, p. 239-247, 2025. Disponível em: https://doi.org/10.1093/cid/ciaf318. Acesso em: 28 out. 2026.

SKOWRONSKI, Danuta M. *et al.* Single-dose mRNA vaccine effectiveness against severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (*SARS-CoV-2*), including Alpha and Gamma variants: a test-negative design in adults 70 years and older in British Columbia, Canada. **Clinical Infectious Diseases,** Oxford, v. 74, n. 7, p. 1158-1165, 2022. Disponível em: https://doi.org/10.1093/cid/ciab616. Acesso em: 24 out. 2026.

SOUZA, Ueric José Borges de *et al.* Two years of *SARS-CoV-2* Omicron genomic evolution in Brazil (2022–2024): subvariant tracking and assessment of regional sequencing efforts. **Viruses,** Basel, v. 17, n. 1, art. 64, 2025. Disponível em: https://doi.org/10.3390/v17010064. Acesso em: 23 out. 2026.

SOUZA, William Marciel de *et al.* Neutralisation of *SARS-CoV-2* lineage P.1 by antibodies elicited through natural *SARS-CoV-2* infection or vaccination with an inactivated *SARS-CoV-2* vaccine: an immunological study. **The Lancet Microbe,** London, v. 2, n. 10, p. e527-e535, 2021. Disponível em: https://doi.org/10.1016/S2666-5247(21)00129-4. Acesso em: 23 out. 2026.

TARKE, Alison *et al.* Impact of *SARS-CoV-2* variants on the total CD4+ and CD8+ T cell reactivity in infected or vaccinated individuals. **Cell Reports Medicine,** Cambridge, v. 2, n. 7, 100355, 2021. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2021.100355. Acesso em: 23 out. 2026.

VICENTI, Ilaria *et al.* BNT162b2 *SARS-CoV-2* vaccination elicits high titers of neutralizing antibodies to both B.1 and P.1 variants in previously infected and uninfected subjects. **Life,** Basel, v. 11, n. 9, art. 896, 2021. Disponível em: https://doi.org/10.3390/life11090896. Acesso em: 24 out. 2026.

VICTORA, Cesar G. *et al.* Estimating the early impact of vaccination against COVID-19 on deaths among elderly people in Brazil: analyses of routinely-collected data on vaccine coverage and mortality. **eClinicalMedicine,** London, v. 38, 101036, 2021. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101036. Acesso em: 23 out. 2026.

WANG, Pengfei *et al.* Increased resistance of *SARS-CoV-2* variant P.1 to antibody neutralization. **Cell Host & Microbe,** Cambridge, v. 29, n. 5, p. 747-751.e4, 2021. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.chom.2021.04.007. Acesso em: 23 out. 2026.

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

1260-1263, 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1126/science.abb2507. Acesso em: 23 out. 2026.

ZIMERMAN, Ricardo Ariel *et al.* Comparative genomics and characterization of *SARS-CoV-2* P.1 (Gamma) variant of concern from Amazonas, Brazil. **Frontiers in Medicine,** Lausanne, v. 9, 806611, 2022. Disponível em: https://doi.org/10.3389/fmed.2022.806611. Acesso em: 23 out. 2026.

---

[1] Discente do Curso de Biomedicina da Faculdade Metropolitana de Manaus (Fametro), *Campus* Leste. Endereço: Av. Autaz Mirim, nº 8565, Tancredo Neves/Novo Aleixo, Manaus, AM, CEP 69087-215. E-mail: acesse o artigo original para visualizar o e-mail

[2] Discente do Curso de Biomedicina da Faculdade Metropolitana de Manaus (Fametro), *Campus* Leste. Endereço: Av. Autaz Mirim, nº 8565, Tancredo Neves/Novo Aleixo, Manaus, AM, CEP 69087-215. E-mail: acesse o artigo original para visualizar o e-mail

[3] Biomédico. Mestre em Biotecnologia e Recursos Naturais da Amazônia pela Universidade do Estado do Amazonas (UEA). Coordenador do Curso de Biomedicina da Faculdade Metropolitana de Manaus (Fametro), *Campus* Leste. Endereço: Av. Autaz Mirim, nº 8565, Tancredo Neves/Novo Aleixo, Manaus, AM, CEP 69087-215. E-mail: acesse o artigo original para visualizar o e-mail