

Microbiologia E Imunologia Médica: Desenvolvimento E Eficácia De Vacinas De Mrna Contra Variantes Emergentes Do Sars-Cov-2

Raquel Angélica Andrade Corrêa De Albuquerque

Universidade Do Estado Do Rio De Janeiro

Euller Fernandes Lopes

Universidade De Brasília - Campus Ceilândia

Magno Oliveira Ramos

Universidade Do Estado Da Bahia

Mirian Vieira Teixeira

Universidade Federal De Goiás

Stanley Wilker Trindade Bandeira

Universidade Federal Do Maranhão

Alexandre Bicalho Do Amaral

Universidade Federal De Uberlândia

Arlan Silva Freitas

Estácio - São Luis-Ma

Odaize Do Socorro Ferreira Cavalcante Lima

Universidade Federal Do Pará

Agnaldo Braga Lima

Universidade Federal Do Pará

Resumo

A pandemia de COVID-19 impôs à comunidade científica um desafio sem precedentes na busca por vacinas eficazes para combater o vírus SARS-CoV-2 e suas variantes emergentes. Nesse contexto, a tecnologia de mRNA surgiu como uma ferramenta inovadora e promissora, oferecendo uma nova abordagem para o desenvolvimento rápido de vacinas seguras e eficazes. Este artigo analisa o desenvolvimento de vacinas baseadas em mRNA, com foco em sua eficácia contra variantes emergentes do SARS-CoV-2. O uso dessa tecnologia permitiu uma resposta rápida à pandemia, proporcionando um alto grau de proteção em curto período. No entanto, o surgimento de novas variantes do vírus, como a Delta e a Ômicron, desafiou a eficácia dessas vacinas, exigindo adaptações contínuas nas formulações e estratégias de vacinação. Este estudo revisa os mecanismos de ação das vacinas de mRNA, o desenvolvimento de novos imunógenos específicos para variantes emergentes, e as barreiras logísticas e imunológicas associadas à administração dessas vacinas em larga escala. Além disso, são discutidas as perspectivas futuras para o uso de vacinas de mRNA em outras doenças infecciosas e suas implicações na imunologia médica. A análise inclui dados recentes sobre a eficácia das vacinas em diferentes faixas etárias e populações vulneráveis, além de explorar os desafios relacionados à produção, distribuição e hesitação vacinal.

Palavras-chave: Vacinas de mRNA, variantes do SARS-CoV-2, eficácia vacinal, imunologia médica, desenvolvimento de vacinas.

Date of Submission: 29-09-2024

Date of Acceptance: 09-10-2024

I. Introdução

A emergência da pandemia de COVID-19, causada pelo coronavírus SARS-CoV-2, trouxe desafios inéditos para a saúde pública mundial e colocou à prova a capacidade da ciência em responder rapidamente a crises sanitárias globais. Desde o primeiro surto relatado em Wuhan, na China, em dezembro de 2019, a rápida disseminação do vírus resultou em milhões de casos e mortes, levando governos e cientistas a uma corrida contra o tempo para desenvolver vacinas eficazes. A necessidade de uma resposta rápida e robusta motivou a exploração de tecnologias emergentes, e uma das abordagens que se destacou foi o uso de vacinas baseadas em RNA mensageiro (mRNA).

A tecnologia de mRNA não era inteiramente nova, mas até então não havia sido utilizada em larga escala para o desenvolvimento de vacinas. A pandemia, no entanto, acelerou a adoção dessa técnica, dada a sua capacidade de proporcionar uma plataforma ágil e flexível para a produção de imunógenos específicos. Diferentemente das vacinas tradicionais, que utilizam formas inativadas ou atenuadas do vírus, as vacinas de mRNA contêm o código genético que instrui as células humanas a produzirem uma proteína viral — no caso do SARS-CoV-2, a proteína spike — capaz de desencadear uma resposta imunológica. Esse método permitiu a criação de vacinas em tempo recorde, contribuindo para o controle inicial da pandemia.

As primeiras vacinas de mRNA aprovadas para uso emergencial, como as desenvolvidas pelas empresas Pfizer-BioNTech e Moderna, mostraram taxas de eficácia superiores a 90% nos ensaios clínicos iniciais, o que representou um marco significativo no combate ao SARS-CoV-2. No entanto, a eficácia dessas vacinas passou a ser desafiada com o surgimento de variantes do vírus, como a Alfa, Beta, Gama, Delta e, mais recentemente, a Ômicron. As mutações na proteína spike dessas variantes alteraram sua capacidade de escapar, parcial ou totalmente, da resposta imune induzida pelas vacinas, o que exigiu ajustes nas formulações e novas campanhas de vacinação.

Além disso, a natureza dinâmica do SARS-CoV-2 e sua capacidade de sofrer mutações rapidamente trouxeram à tona questões sobre a duração da imunidade proporcionada pelas vacinas de mRNA e a necessidade de doses de reforço para manter altos níveis de proteção. A resposta imunológica gerada por essas vacinas, apesar de robusta, mostrou-se insuficiente para garantir uma proteção prolongada contra infecções, especialmente em populações vulneráveis, como idosos e indivíduos imunocomprometidos. Esses fatores destacam a importância de continuar pesquisando e desenvolvendo novas abordagens para enfrentar as variantes emergentes.

O desenvolvimento de vacinas de mRNA contra variantes emergentes do SARS-CoV-2 também levanta questões sobre as barreiras logísticas e éticas na produção e distribuição global dessas vacinas. O armazenamento em baixas temperaturas, necessário para preservar a estabilidade do mRNA, representa um desafio significativo, particularmente em regiões de baixa renda e com infraestrutura limitada. Além disso, a hesitação vacinal, amplamente difundida em várias partes do mundo, continua a ser um obstáculo à imunização em massa, comprometendo os esforços para controlar a pandemia de forma eficiente.

Este artigo tem como objetivo analisar o desenvolvimento e a eficácia das vacinas de mRNA contra variantes emergentes do SARS-CoV-2, explorando as inovações tecnológicas envolvidas, os desafios enfrentados e as oportunidades futuras no campo da imunologia médica. A revisão da literatura existente permitirá uma visão abrangente sobre como essas vacinas se comportam diante de um vírus altamente mutável e os esforços necessários para adaptar as tecnologias às novas realidades epidemiológicas.

II. Metodologia

O presente estudo adota uma abordagem qualitativa e descritiva para analisar o desenvolvimento e a eficácia das vacinas de mRNA contra variantes emergentes do SARS-CoV-2. Para alcançar os objetivos propostos, foi realizada uma revisão sistemática da literatura científica disponível sobre vacinas de mRNA, com foco nas seguintes etapas metodológicas: a seleção de estudos relevantes, a análise de dados relacionados à eficácia vacinal, a avaliação dos efeitos adversos reportados e uma síntese crítica sobre a resposta imune gerada em diferentes faixas etárias e populações. A metodologia adotada garante uma análise detalhada das vacinas de mRNA no contexto das variantes emergentes e a eficácia em populações diversas.

1. Pesquisa de Literatura

O primeiro passo na metodologia foi a realização de uma pesquisa extensa nas principais bases de dados acadêmicas, incluindo PubMed, Scopus, Web of Science e Google Scholar. Foram incluídos artigos publicados entre 2020 e 2024, com foco específico nas vacinas de mRNA utilizadas contra o SARS-CoV-2 e suas variantes. As palavras-chave utilizadas na pesquisa incluíram: "vacinas de mRNA", "SARS-CoV-2", "COVID-19", "variantes emergentes", "eficácia vacinal", "imunologia médica" e "tecnologia de mRNA". Além disso, foram incluídos revisões sistemáticas, ensaios clínicos, relatórios técnicos de agências de saúde, como a Organização Mundial da Saúde (OMS), e dados fornecidos por empresas farmacêuticas.

2. Critérios de Inclusão e Exclusão

Foram definidos critérios rigorosos de inclusão e exclusão para a seleção de estudos. Os critérios de inclusão englobaram artigos que abordassem vacinas de mRNA especificamente contra o SARS-CoV-2, bem como aqueles que investigassem a eficácia dessas vacinas frente às variantes emergentes, como Alfa, Beta, Delta e Ômicron. Ensaios clínicos com amostras populacionais representativas de diferentes faixas etárias e grupos de risco também foram considerados essenciais. Por outro lado, foram excluídos estudos focados em outras tecnologias de vacinas, como as baseadas em vetores virais ou proteínas recombinantes, e aqueles que não apresentassem dados robustos sobre a eficácia vacinal.

3. Análise de Dados

Após a seleção dos estudos, foi realizada uma análise comparativa das taxas de eficácia das vacinas de mRNA em diferentes contextos epidemiológicos. Foram examinados os dados sobre a eficácia das vacinas contra infecção sintomática, hospitalização e morte causadas pelas variantes emergentes do SARS-CoV-2. Além disso, foram analisados os resultados de estudos que investigaram a resposta imunológica gerada pelas vacinas, incluindo a produção de anticorpos neutralizantes e a ativação de células T específicas para a proteína spike do vírus. Essa análise buscou identificar variações na eficácia vacinal de acordo com a idade, condições de saúde preexistentes e o tempo decorrido desde a vacinação inicial.

4. Avaliação dos Efeitos Adversos

Outro aspecto central da metodologia foi a avaliação dos efeitos adversos reportados nos ensaios clínicos e na vigilância pós-comercialização das vacinas de mRNA. Os dados sobre reações adversas, como febre, fadiga, dor no local da injeção e efeitos mais graves, como miocardite e pericardite, foram analisados. Esses efeitos foram comparados entre as diferentes formulações de vacinas e entre as doses de reforço administradas para combater as variantes emergentes.

5. Síntese e Discussão Crítica

A metodologia inclui uma síntese dos principais achados da literatura revisada, com ênfase nos desafios e oportunidades para o uso contínuo de vacinas de mRNA contra o SARS-CoV-2. A eficácia das vacinas frente às variantes emergentes, a necessidade de doses de reforço e as implicações logísticas para a administração dessas vacinas em escala global foram discutidas de forma crítica. Além disso, foram abordados os desafios éticos e sociais relacionados à equidade no acesso às vacinas, particularmente em países de baixa renda.

A metodologia empregada neste estudo garante uma análise abrangente e detalhada sobre o desenvolvimento e a eficácia das vacinas de mRNA no combate ao SARS-CoV-2 e suas variantes emergentes, fornecendo uma base sólida para as discussões e conclusões subsequentes.

III. Resultados E Discussão

Os resultados obtidos a partir da análise da literatura revisada revelam que as vacinas de mRNA, especificamente aquelas desenvolvidas pela Pfizer-BioNTech (BNT162b2) e pela Moderna (mRNA-1273), demonstraram inicialmente uma eficácia notável contra a infecção pelo SARS-CoV-2. Ensaios clínicos de fase 3 indicaram que essas vacinas ofereceram mais de 90% de proteção contra a infecção sintomática e quase 100% de proteção contra hospitalização e morte nas populações estudadas. No entanto, com o surgimento de variantes do vírus, como a Alfa, Delta e Ômicron, houve uma queda gradual na eficácia vacinal, especialmente em relação à prevenção de infecções leves a moderadas.

1. Eficácia das Vacinas Contra Variantes Emergentes

Os estudos sobre a eficácia das vacinas de mRNA contra as variantes emergentes, como a Delta e a Ômicron, revelaram uma redução significativa na proteção contra a infecção sintomática. A variante Delta, que se tornou dominante em meados de 2021, foi associada a uma queda na eficácia vacinal, particularmente alguns meses após a segunda dose. Dados provenientes de Israel, Reino Unido e Estados Unidos mostraram que a eficácia das vacinas de mRNA contra a infecção pela variante Delta caiu para cerca de 60-70% após seis meses. No entanto, a proteção contra hospitalização e morte permaneceu elevada, com taxas superiores a 90%, mesmo em indivíduos idosos ou imunocomprometidos.

Com o surgimento da variante Ômicron no final de 2021, a eficácia vacinal contra a infecção sintomática foi ainda mais reduzida, com algumas análises mostrando uma proteção de apenas 30-40% após a segunda dose. A alta capacidade de mutação da variante Ômicron, particularmente nas regiões da proteína spike, dificultou a neutralização do vírus pelos anticorpos gerados pelas vacinas. Em resposta a isso, campanhas de doses de reforço foram implementadas em muitos países, e os dados demonstraram que a terceira dose (ou dose de reforço) elevou novamente a eficácia vacinal para cerca de 75-80% contra a infecção sintomática pela variante Ômicron, além de manter uma alta eficácia contra hospitalizações.

2. Resposta Imunológica e Duração da Proteção

A duração da resposta imunológica induzida pelas vacinas de mRNA também foi um ponto central de discussão na literatura. Estudos mostraram que, após a administração das vacinas de mRNA, houve uma resposta robusta, com produção de altos níveis de anticorpos neutralizantes e ativação de células T. No entanto, essa resposta tende a diminuir com o tempo, o que explica a necessidade de doses de reforço, especialmente diante de variantes mais resistentes. Pesquisas indicam que, enquanto a imunidade celular (mediada por células T) parece ser mais duradoura, a resposta humoral (anticorpos) cai significativamente após seis meses da segunda dose, o que levou à recomendação de reforços periódicos.

Além disso, observou-se uma variabilidade na resposta imunológica entre diferentes grupos populacionais. Indivíduos idosos, por exemplo, tendem a apresentar uma resposta imune mais fraca, o que aumenta sua vulnerabilidade a infecções mesmo após a vacinação completa. Da mesma forma, pessoas com condições de saúde pré-existentes ou imunocomprometidas também exibiram respostas mais limitadas, reforçando a importância de estratégias adicionais de vacinação para esses grupos.

3. Efeitos Adversos das Vacinas de mRNA

Os efeitos adversos associados às vacinas de mRNA foram amplamente monitorados tanto nos ensaios clínicos quanto na vigilância pós-comercialização. A maioria dos efeitos relatados, como febre, fadiga e dor no local da injeção, foi de natureza leve a moderada e desapareceu em poucos dias. No entanto, efeitos adversos mais graves, embora raros, foram observados, incluindo casos de miocardite e pericardite, principalmente em homens jovens após a segunda dose das vacinas de mRNA. A miocardite é uma inflamação do músculo cardíaco que, em alguns casos, requer hospitalização, mas estudos mostraram que a maioria dos casos relatados foram leves e os pacientes se recuperaram sem sequelas significativas.

A análise comparativa dos efeitos adversos também mostrou que a terceira dose (dose de reforço) apresentou um perfil de segurança semelhante ao observado nas primeiras doses, com a maioria dos eventos adversos sendo leves. Isso reforça a segurança das vacinas de mRNA, mesmo em campanhas de vacinação contínua para lidar com variantes emergentes.

4. Desafios e Oportunidades Futuras

Apesar do sucesso das vacinas de mRNA na contenção inicial da pandemia, muitos desafios permanecem, principalmente no que diz respeito ao surgimento contínuo de variantes e à necessidade de adaptação das vacinas. Uma das principais questões é a rapidez com que as variantes podem escapar da imunidade gerada pelas vacinas atuais. O desenvolvimento de vacinas de segunda geração, específicas para novas variantes, ou de vacinas universais que ofereçam proteção contra uma gama mais ampla de coronavírus, está em andamento. Além disso, as vacinas de mRNA abriram portas para o uso dessa tecnologia em outras doenças infecciosas e até mesmo em doenças não transmissíveis, como o câncer.

Do ponto de vista logístico, a distribuição global dessas vacinas continua a enfrentar obstáculos significativos, especialmente em países de baixa renda. O armazenamento em temperaturas ultrabaixas representa um desafio em regiões com infraestrutura de saúde limitada, embora esforços estejam sendo feitos para desenvolver vacinas de mRNA mais estáveis que possam ser armazenadas em temperaturas mais elevadas. A equidade no acesso às vacinas permanece uma prioridade crítica, com iniciativas como o COVAX buscando garantir que vacinas eficazes estejam disponíveis globalmente, independentemente das condições econômicas.

Além dos desafios técnicos e logísticos, a hesitação vacinal continua sendo um obstáculo significativo. A disseminação de desinformação sobre as vacinas, especialmente nas redes sociais, tem levado a uma relutância generalizada em alguns segmentos da população. Isso exige uma abordagem integrada de comunicação, educação e envolvimento da comunidade para aumentar a confiança nas vacinas e garantir a alta cobertura vacinal necessária para controlar a pandemia.

5. Considerações Éticas e Regulatórias

O desenvolvimento rápido das vacinas de mRNA também levanta importantes questões éticas e regulatórias. A rapidez com que essas vacinas foram desenvolvidas e aprovadas para uso emergencial foi um feito sem precedentes, mas também gerou preocupações sobre a adequação dos processos regulatórios e a transparência na divulgação de dados. Embora os ensaios clínicos tenham seguido rigorosos padrões científicos, a percepção pública sobre a segurança das vacinas continua a ser um fator crucial para o sucesso das campanhas de vacinação.

Além disso, a implementação de mandatos vacinais, em alguns países, levantou questões sobre a autonomia individual e os direitos coletivos de saúde pública. Embora as vacinas sejam amplamente reconhecidas como uma ferramenta essencial para o controle da pandemia, a imposição de vacinas obrigatórias tem sido um ponto de debate acalorado em diversas regiões.

IV. Conclusão

As vacinas de mRNA representaram uma verdadeira revolução no campo da microbiologia e imunologia médica, especialmente no combate à pandemia de COVID-19. Com a tecnologia de mRNA, foi possível desenvolver, testar e aprovar vacinas em tempo recorde, o que contribuiu significativamente para a mitigação dos impactos devastadores causados pelo SARS-CoV-2. No entanto, o surgimento de novas variantes do vírus, como a Delta e a Ômicron, desafiou a eficácia inicial dessas vacinas e destacou a necessidade de estratégias de vacinação mais adaptativas e contínuas.

A revisão da literatura e a análise dos dados apresentados ao longo deste artigo revelam que, embora as vacinas de mRNA tenham se mostrado altamente eficazes na prevenção de casos graves de COVID-19, hospitalizações e mortes, sua eficácia contra a infecção sintomática sofreu quedas com o surgimento de variantes mais transmissíveis. Isso levou à implementação de doses de reforço, que se mostraram eficazes para restaurar a proteção, mas também levantou questões sobre a duração da imunidade e a frequência com que essas doses de reforço deverão ser administradas no futuro.

1. Avanços Tecnológicos e Perspectivas Futuras

Um dos aspectos mais promissores das vacinas de mRNA é a sua flexibilidade. A plataforma de mRNA permite que as vacinas sejam ajustadas rapidamente para enfrentar novas variantes do vírus, o que é uma vantagem crucial no cenário de rápida evolução do SARS-CoV-2. A capacidade de editar o código genético do mRNA para produzir proteínas específicas das novas variantes significa que, em teoria, as vacinas podem ser atualizadas continuamente, proporcionando proteção contra as formas mais recentes do vírus.

Além disso, a tecnologia de mRNA está sendo estudada para uma série de outras aplicações além do SARS-CoV-2. Pesquisas já estão em andamento para o uso de vacinas de mRNA no combate a outras doenças infecciosas, como influenza e HIV, bem como no desenvolvimento de terapias para doenças crônicas e câncer. Essa versatilidade sugere que as vacinas de mRNA podem desempenhar um papel central na medicina do futuro, tanto na prevenção quanto no tratamento de doenças.

No entanto, o desenvolvimento contínuo de vacinas de mRNA contra variantes emergentes do SARS-CoV-2 requer uma colaboração global entre cientistas, governos, indústrias farmacêuticas e organizações de saúde pública. A velocidade com que novas variantes surgem e se espalham exige um monitoramento constante e a capacidade de resposta rápida. A criação de vacinas universais, que possam oferecer proteção ampla contra uma variedade de coronavírus, é uma área de pesquisa prioritária, que pode vir a reduzir a necessidade de atualizações frequentes das vacinas.

2. Desafios Logísticos e Distribuição Global

Apesar das inovações tecnológicas, a distribuição das vacinas de mRNA enfrenta desafios logísticos substanciais, particularmente em países de baixa e média renda. A necessidade de armazenamento em temperaturas extremamente baixas limita a capacidade de distribuição em regiões com infraestrutura de saúde menos desenvolvida. Esse desafio foi parcialmente mitigado com o desenvolvimento de vacinas de mRNA mais estáveis, que podem ser armazenadas a temperaturas mais elevadas, mas a desigualdade no acesso às vacinas continua a ser um problema crítico.

A equidade no acesso às vacinas é uma questão central na luta global contra a pandemia. Iniciativas como o COVAX têm desempenhado um papel importante na tentativa de garantir que países de renda baixa e média possam acessar vacinas eficazes. No entanto, os obstáculos à produção em larga escala e à distribuição global persistem, exacerbando as desigualdades na resposta à pandemia. A falta de vacinas em algumas regiões do mundo, combinada com a hesitação vacinal em outras, tem contribuído para a continuação da transmissão do vírus e o surgimento de novas variantes.

Esses desafios logísticos não apenas afetam a capacidade de vacinar rapidamente grandes populações, mas também influenciam o controle da pandemia em escala global. O fato de que o SARS-CoV-2 pode continuar a circular em regiões com baixa cobertura vacinal aumenta a probabilidade de que novas variantes surjam e, potencialmente, escapem à imunidade proporcionada pelas vacinas atuais. Portanto, uma resposta coordenada que aborde tanto os desafios logísticos quanto a equidade no acesso às vacinas é fundamental para garantir o sucesso a longo prazo.

3. Considerações Éticas e Regulatórias

O desenvolvimento e a distribuição rápida das vacinas de mRNA também levantaram questões éticas e regulatórias significativas. A velocidade com que essas vacinas foram desenvolvidas, testadas e aprovadas para uso emergencial foi sem precedentes, e embora isso tenha sido essencial para conter a pandemia, também gerou preocupações sobre a transparência e a segurança a longo prazo. As autoridades regulatórias precisaram equilibrar a urgência da situação com a necessidade de garantir que as vacinas fossem seguras e eficazes.

As campanhas de vacinação em massa e a implementação de mandatos vacinais em alguns países também suscitaram debates éticos sobre a autonomia individual e os direitos coletivos à saúde pública. A hesitação vacinal, amplamente influenciada pela desinformação e pela politização das vacinas, continua sendo um grande obstáculo à cobertura vacinal universal. Superar esses desafios requer não apenas um esforço contínuo de educação e comunicação eficaz, mas também políticas de saúde pública que equilibrem os direitos individuais com a necessidade de proteger a saúde da população como um todo.

As questões regulatórias também permanecem em destaque, uma vez que as vacinas de mRNA foram aprovadas inicialmente em caráter emergencial. Com o aumento do conhecimento sobre a eficácia e a segurança dessas vacinas, há uma necessidade contínua de atualizar as diretrizes regulatórias e garantir que os processos de aprovação futuros sejam robustos e baseados em evidências.

4. O Papel das Vacinas de mRNA na Pandemia e Além

As vacinas de mRNA provaram ser uma das ferramentas mais poderosas na luta contra a pandemia de COVID-19. No entanto, o cenário em evolução do SARS-CoV-2, com o surgimento de novas variantes, demonstra que o combate ao vírus está longe de ser concluído. As vacinas de mRNA continuarão a desempenhar um papel central na resposta à pandemia, mas precisarão ser complementadas por outras medidas, como terapias antivirais eficazes, diagnósticos rápidos e medidas de saúde pública para controlar a propagação do vírus.

Além da pandemia de COVID-19, as vacinas de mRNA representam uma inovação promissora no campo da imunologia médica. O potencial dessa tecnologia para tratar e prevenir uma ampla gama de doenças indica que ela continuará a ser uma área de intensa pesquisa e desenvolvimento nos próximos anos. A aplicação de vacinas de mRNA em outras áreas da medicina pode transformar o modo como abordamos doenças infecciosas, câncer e outras condições crônicas, marcando uma nova era na medicina personalizada.

As vacinas de mRNA tiveram um impacto transformador na resposta global à pandemia de COVID-19. Embora ainda existam desafios significativos, as oportunidades oferecidas por essa tecnologia são vastas e promissoras. À medida que avançamos, é essencial continuar a investir em pesquisa e desenvolvimento, garantindo que as vacinas de mRNA possam não apenas enfrentar as ameaças atuais, mas também preparar o caminho para futuras inovações na medicina.

Referências

- [1] World Health Organization (Who). Covid-19 Vaccines: Safety Surveillance Manual. Geneva: Who, 2021.
- [2] Polack, F. P.; Thomas, S. J.; Kitchin, N.; Et Al. Safety And Efficacy Of The Bnt162b2 Mrna Covid-19 Vaccine. *New England Journal Of Medicine*, V. 383, P. 2603–2615, 2020.
- [3] Baden, L. R.; El Sahly, H. M.; Essink, B.; Et Al. Efficacy And Safety Of The Mrna-1273 Sars-Cov-2 Vaccine. *New England Journal Of Medicine*, V. 384, P. 403–416, 2021.
- [4] Andrews, N.; Stowe, J.; Kirsey, F.; Et Al. Effectiveness Of Covid-19 Vaccines Against The Delta Variant. *The Lancet*, V. 397, N. 10282, P. 1812–1823, 2021.
- [5] Israel Ministry Of Health. Covid-19 Booster Vaccine Effectiveness Against The Delta Variant. [S.L.]: Ministry Of Health, 2021.
- [6] Hassan, A. O.; Feldman, R. A.; Hermanson, G.; Et Al. A Covid-19 Mrna Vaccine Elicits A Protective Immune Response Against Sars-Cov-2 In Mice. *Immunity*, V. 53, P. 859–871, 2020.
- [7] Voysey, M.; Costa Clemens, S. A.; Madhi, S. A.; Et Al. Single-Dose Administration And The Influence Of The Timing Of The Booster Dose On Immunogenicity And Efficacy Of Chadox1 Ncov-19 (Azd1222) Vaccine: A Pooled Analysis Of Four Randomised Trials. *The Lancet*, V. 397, N. 10277, P. 881–891, 2021.
- [8] Tanriover, M. D.; Doğanay, H. L.; Çolpak, I.; Et Al. Efficacy And Safety Of An Inactivated Whole-Virion Sars-Cov-2 Vaccine (Coronavac): Interim Results Of A Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial In Turkey. *The Lancet*, V. 398, N. 10296, P. 213–222, 2021.
- [9] Levy, Y.; Funkenstein, B.; Eldor, R.; Et Al. Real-World Effectiveness Of Covid-19 Vaccine Booster Against The Omicron Variant In Israel. *New England Journal Of Medicine*, V. 387, P. 616–618, 2022.
- [10] Centers For Disease Control And Prevention (Cdc). Interim Clinical Considerations For Use Of Covid-19 Vaccines. Atlanta: Cdc, 2021.