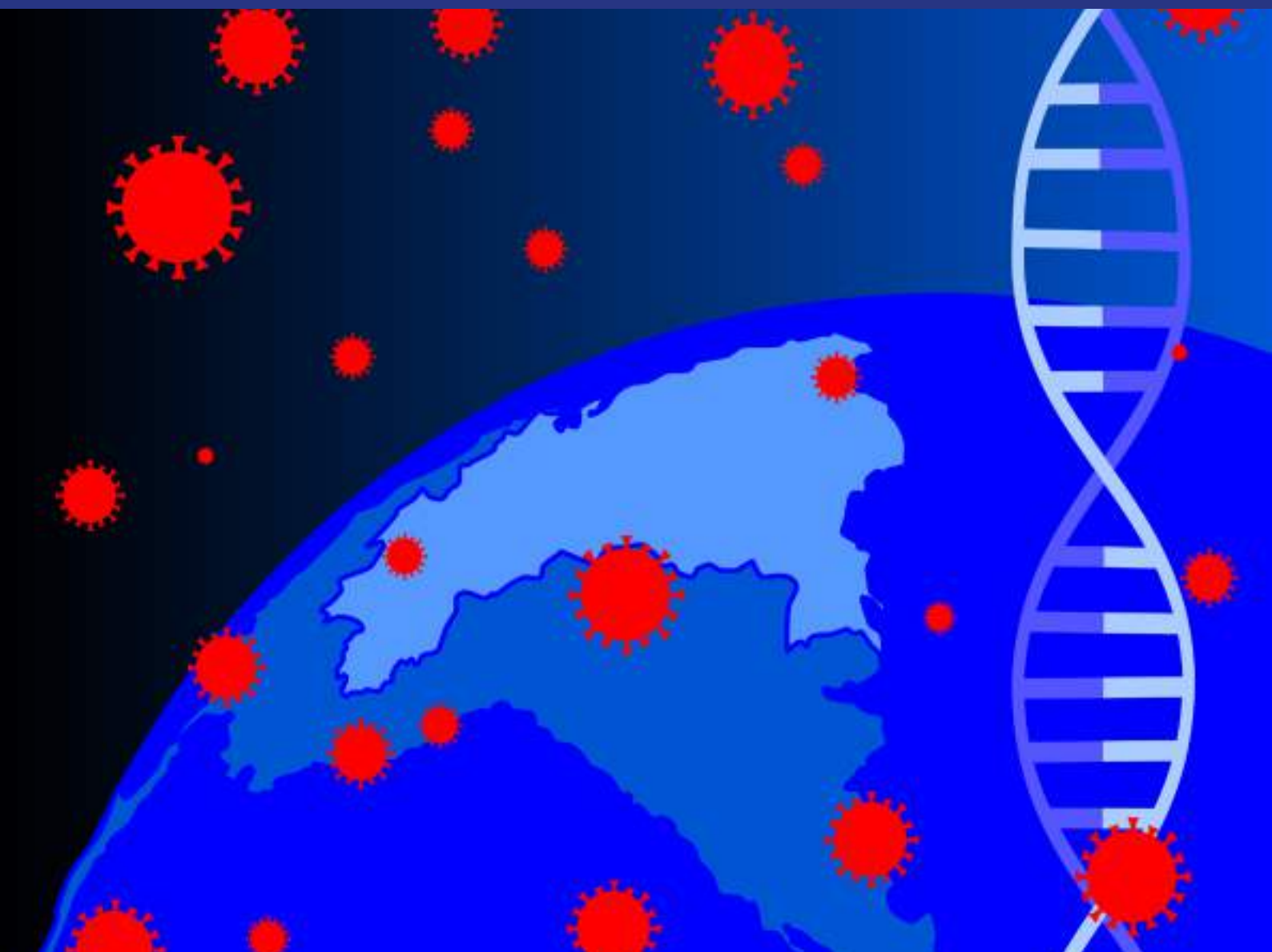


VACINAS

**HISTÓRIA, FUNDAMENTOS E COVID-19
NA PERSPECTIVA DE ACADÊMICOS DE MEDICINA**

ORGANIZAÇÃO:
MARILEIA CHAVES ANDRADE



FMIT | Afya

FACULDADE DE MEDICINA DE ITAJUBÁ / AFYA

VACINAS

HISTÓRIA, FUNDAMENTOS E COVID-19
NA PERSPECTIVA DE ACADÊMICOS DE MEDICINA

ORGANIZAÇÃO:
MARILEIA CHAVES ANDRADE



1ª Edição
Belo Horizonte
2021

V119 Vacinas [livro eletrônico]: história, fundamentos e COVID-19 na perspectiva de acadêmicos de medicina / Organizadora Marileia Chaves Andrade. – Belo Horizonte, MG: Tradição Planalto, 2021.

150 p.: il.
ISBN 978-65-86268-18-8 (PDF)

1. Vacina (Medicina). 2. Imunologia. 3. COVID-19. I. Andrade, Marileia Chaves.

CDD: 614.47

Elaborado por: Maurício Amormino Júnior – CRB6/2422
Informação bibliográfica deste livro, conforme a NBR 6023:2002 da
Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT)

Copyright © 2021

Todos os direitos reservados e protegidos pela Lei 9.610 de 19/02/1998.
É permitida a reprodução parcial ou total desta obra desde que citada a fonte.

Editor Executivo

Ricardo S. Gonçalves

Coordenadora e Organizadora

Marileia Chaves Andrade

Projeto Gráfico

Tradição Planalto Produções Visuais e Editoriais

Ilustrações

Wilyan Pereira

Produção

Tradição Planalto Produções Visuais e Editoriais

www.tradicaoplanalto.com.br

Tel.: +55 (31) 3226-2829

Apresentação	7
---------------------------	----------

Prefácio	8
-----------------------	----------

CAPÍTULO 1

Breve História da Vacinação no Brasil.....	10
---	-----------

Ana Flávia Silvério Costa
Angelo de Souza Ramos Filho
Kelly Christina da Mota
Mariana Colosso Cotia Barreto
Tatiana Capistrano de Paula
Thaissa Aline Ribeiro

CAPÍTULO 2

Criação do Plano Nacional de Imunização e Histórico da Cobertura Vacinal	18
---	-----------

Ana Beatriz Lopes Soares
Gabriela Martins Fernandes
João Pedro Lambert Pereira
Julio Salomon Benfatti
Maria Clara Vieira Mattos
Rafaela Sewaybricker Barradas

CAPÍTULO 3

Movimento Antivacina: Entenda os Motivos Científicos que Invalidam essa Prática	29
--	-----------

Caio de Azevedo Oliveira
Carolina Teixeira Capellini
Giovanna Leone Silva Guedes
Luana Gonçalves Cury
Rafaela Tarallo Reis
Yane Valois Souza Ferreira

CAPÍTULO 4

Fundamentos Imunológicos da Vacinação - Parte I:

Ativação de Linfócitos39

Ana Clara De Souza Pereira
Beatriz Tassi Coutinho
Giulia Dakhil Moyzes Zanin
Igor Oliveira Ribeiro
Júlia Rocha Morão
Laura Silveira Lacerda de Mesquita Aquino

Capítulo 5

Fundamentos Imunológicos da Vacinação - Parte II:

O que é a Memória do Sistema Imune?47

Eloise Capucho Forster
Helena de Andrade Nogueira Lucena
João Vitor Dias Vasconcelos
Laura Cristina de Oliveira Ferreira
Pedro Maciel Ballassini
Yasmin Dias Ribeiro

CAPÍTULO 6

Fundamentos Imunológicos da Vacinação - Parte III -

Correlatos de Proteção: Anticorpos Neutralizantes55

Ana Júlia Abreu Bolina da Silva
Jade Diniz Sakai
Gabriel Ferreira Macêdo
Pedro Henrique Galvão Santana
Isis Beatriz Castro Veloso Rodrigues
Pietro Ghattas Bou Karim Lopes

CAPÍTULO 7

Imunidade Coletiva: Perspectivas, Implicações e Benefícios.... 63

João Valadão de Mello Neto
Victor Hugo Silva
Matheus Motta Quesada Fortes
Pedro Rosa Blanco
Emerson Afonso da Silva
Vincenzo Parreira Candiotto

CAPÍTULO 8

Resposta Imune Vacinal na COVID-19: como Neutralizar o SARS-CoV-2? 71

Carla Benedita da Silva Tostes
Clara Ferreira Claudino Chiaradia
Izabela Silva Brito
Maria Clara Parra Cintra
Raissa Monteiro Silva
Rodrigo Petrim Cruz

CAPÍTULO 9

COVID-19 e Vacinas: O Que Sabemos? 81

André Azzi Veneroso
Guilherme Balster Avelar
João Marceo Defanti Zonaro
Pedro Henrique Brandão Auad
Thales Henrique do Prado Orlandi
Thiago Salomon Domingues

CAPÍTULO 10

COVID-19 e Vacinas: O que Esperamos? 90

Ana Carolina de Souza Paula
Fernanda Ribeiro Guida
Isabella Venturini de Abreu Ferreira
Luiz Blanco Toledo Neto
Mateus Lopes de Lima Falsarella
Rubens Balsachi Neto

Capítulo 11

Entenda como são Produzidas as Vacinas98

Aline Lopes de Paula
Gabriela Gonzaga
Gustavo Gomes Duarte
Nicolle Germiniani Calvo
Tamara Gomes
Vitor Neves Chinellato de Lima

CAPÍTULO 12

Plataformas Vacinais na COVID-19 113

Isadora Loiola Franco
Fernanda de Siqueira Silveira
Laura Voelzke Gaspari
Luana Moreira Resende Nunes
Luana Santos Faustino
Marcela Pereira de Toledo
Nathália Lima Ruza

CAPÍTULO 13

Perfil de Proteção Imune das Vacinas contra a COVID-19 Aprovadas no Brasil..... 123

Ana Flávia Dionísio Silveira
Brendha Carvalho Pontes Duarte
Gabrielle Damalio Luis
Karen Evelyn Rezende de Souza
Laura Luiza Pereira Silveira
Pablo Pereira Carvalho

CAPÍTULO 14

Gestantes e Vacina contra a COVID-19: Entenda o Fundamento Imunológico da Atenção com esse Grupo Vulnerável 134

Eduarda Ribeiro da Silva Dantas
Isadora Rita Carvalho
Loiane Robles de Moura Arguelho
Maria Carolina de Oliveira
Pedro Henrique Aleixo Margi
Rafaela Gonçalves de Moraes

CAPÍTULO 15

Novas Variantes do SARS-CoV-2 e Resposta Imune Vacinal 144

Hellen Oliveira Rosa
Isabele Teles Cortez
Lara de Oliveira Gouveia
Luiza Gamba Gomes
Luiza Garcia de Luca
Sara Aguiar Mendonça
Vitória Kallás Mendes

CAPÍTULO 16

Vacina Contra a COVID-19 Versus Vacina Contra Gripe. O que Precisamos Saber? 154

Anna Julia Hashizume de Paiva
Alice Pereira Avellar
Emiliana Junqueira Paganelli Silva
Izabella Andrade Castro
Lívia Paiva Ferreira
Mariana Reis Rodrigues dos Santos
Nathalia Nascimento Consorte

Apresentação

Prezado leitor,

Seja muito bem-vindo à leitura deste e-book, realizado pelos acadêmicos do 4º. ano de medicina da Faculdade de Medicina de Itajubá (FMIT), ao término do módulo sobre vacinas na disciplina de Imunologia Clínica. Sob minha coordenação como professora da disciplina e contando com o apoio da Coordenação e Direção do curso, os alunos aceitaram o desafio de aprofundarem-se no conhecimento científico de um tema historicamente importante afluído na pandemia da COVID-19.

Cada capítulo traz curtas revisões narrativas embasadas na literatura científica nacional e internacional, delineando uma trajetória das vacinas com conteúdos históricos, fundamentos, mecanismos, dentre outros, culminando na pandemia da COVID-19 abordando variantes do SARS-CoV-2 e resposta imune vacinal.

A produção de um material de divulgação científica ajuda na aplicação do conhecimento, conduzindo os acadêmicos no amadurecimento da pesquisa científica de qualidade, na construção e organização das ideias, capacidade de síntese, e o mais elementar: a descentralização do ensino através do estabelecimento de uma ponte entre a Instituição de Ensino Superior e a população, com linguagem acessível sem perder o academicismo. A percepção pelo acadêmico da sua importância no desenvolvimento do conteúdo e compromisso na condução da atividade fortalece seu papel como multiplicador do conhecimento.

Desejamos uma leitura prazerosa e produtiva!

Marileia Chaves Andrade

Professora & Organizadora

Prefácio

Este e-book que aborda o tema de vacinas na perspectiva de acadêmicos de medicina, reúne textos desenvolvidos por alunos da Faculdade de Medicina de Itajubá ressaltando a importância desse conteúdo nos dias atuais.

Em tão pouco tempo, a pandemia do novo coronavírus virou o mundo de cabeça para baixo. Nossas rotinas foram transformadas, preocupações surgiram e a vida se mostrou frágil e incerta. O surgimento das primeiras vacinas abriu um horizonte de esperança, ao passo que também nos trouxe discussões, incertezas e preconceitos.

Os temas deste e-book nos ajudam a entender melhor esse cenário, do histórico da vacinação no Brasil ao movimento antivacina, dos fundamentos imunológicos da vacinação à resposta vacinal contra as novas variantes do SARS-CoV-2, o que sabemos e o que esperamos das novas vacinas, além de outros temas que reforçam sua importância e nos auxiliam na busca pelo conhecimento.

***Luciana Yara Bonaldi de Biaggi
& Rodolfo Souza de Faria***

Coordenadora e Coordenador Adjunto
do curso de medicina da FMIT



Breve História da Vacinação no Brasil

Breve História da Vacinação no Brasil

Ana Flávia Silvério Costa

Angelo de Souza Ramos Filho

Kelly Christina da Mota

Mariana Colosso Cotia Barreto

Tatiana Capistrano de Paula

Thaissa Aline Ribeiro

Introdução

A primeira vacina foi desenvolvida no século XVIII, por Edward Jenner na Inglaterra, após cerca de 20 anos dedicando estudos a respeito da varíola (PONTE, 2020).

Edward Jenner percebeu que pessoas que ordenhavam vacas contaminadas com uma doença chamada cowpox se tornavam imunes ao vírus da varíola. Além disso, identificou semelhança na formação de pústulas entre a cowpox e a varíola humana. Em um de seus experimentos, inoculou pus presente em uma lesão de uma ordenhadora, diagnosticada com cowpox em um garoto de 8 anos, James Phipps. O garoto adquiriu a infecção de forma branda e após dez dias estava curado. Posteriormente, Jenner inoculou no menino a secreção purulenta oriunda de uma pessoa contaminada com varíola e o garoto não ficou doente. Surgiu então a primeira imunização com o termo “vacina” de origem do latim que significa “de vaca”, referenciando a forma como foi criada. (PONTE, 2020)

No Brasil, a vacinação foi introduzida no século XIX, em 1804, trazida pelo marquês de Barbacena. A prática visava imunizar a população e prevenir a contaminação pelo vírus. (FERNANDES, 1999)

Entre 1900 e 1901 houve a criação do Instituto Soroterápico do Rio de Janeiro, o qual originou a Fiocruz e também do instituto Serumtherápico em São Paulo, originando, posteriormente, o Instituto Butantan, os quais se tornaram referência para a produção de vacinas nacionais. (STEVANIM, 2019)

A Revolta da Vacina: um Marco Histórico

A revolta da vacina teve seu início no começo do século XX, com a implementação de medidas sanitárias no Rio de Janeiro. Seu estopim decorre da lei de obrigatoriedade à vacinação instituída desde 1837 e que nunca foi aplicada. (SEVCENKO, 2018)

Em 1902, Rodrigues Alves assumiu a presidência com a promessa de promover o saneamento básico e modernizar a zona portuária da capital. Para que tal atividade pudesse ser feita, casas e cortiços foram demolidos. A população local acabou por se refugiar nos morros ou em bairros distantes, na periferia. Vale ressaltar que, todas as reformas levaram a uma elevação nos preços dos aluguéis, inflação e desemprego. Com isso, o descontentamento por parte da população ao governo da época foi aumentando. (SEVCENKO, 2018)

O estopim da revolta se iniciou com a nova campanha de vacinação do governo, realizada pelo Diretor Geral da Saúde Pública, Oswaldo Cruz. O objetivo era controlar 3 doenças que se alastravam pela cidade: peste bubônica, varíola e a febre amarela. (PORTO, 2003)

Para o combate das doenças, foi proposto o extermínio dos vetores: o mosquito, no caso da febre amarela, e os roedores, no caso da peste. Já com a varíola, era necessária uma ampla campanha de vacinação, sendo apresentado, em junho de 1904, um projeto de lei que tornava a vacina obrigatória em todo Brasil. (PORTO, 2003)

Assim, a população começou a ser vacinada de forma autoritária, tendo casas invadidas para o cumprimento da lei vigente. O baixo conhecimento da população sobre as vacinas, aliado ao descontentamento em massa da população do Rio de Janeiro e a compulsoriedade da vacina, em 11 de novembro de 1904 culminaram no motim popular, conhecido como a “Revolta da Vacina”. (PORTO, 2003)

Por fim, o Governo suspendeu temporariamente a vacinação obrigatória para revisão, para tornar as ações menos invasivas e principalmente, reverter o desconhecimento da população referente à vacinação. (SEVCENKO, 2018)

As Campanhas Nacionais de Imunização

A história recente das campanhas de imunização no Brasil tem como marco o ano de 1973, visto que a Campanha de Erradicação da Varíola, que teve início no ano de 1962, finalizou e houve a criação do Programa Nacional de Imunização, tema do próximo capítulo.

A partir do sucesso da Campanha de Erradicação da Varíola (CEV) e com a certificação da Organização Mundial da Saúde em 1973, uma grande parte dos profissionais que estavam engajados na campanha, puderam se dedicar a outras campanhas de doenças evitáveis por imunização. (PORTO; PONTE, 2003)

Assim, como primeira tentativa de controlar doenças que podem ser evitáveis por vacina no país, tem-se em 1971, a instituição do Plano Nacional de Controle da Poliomielite, devido a surtos. Todavia, em 1979, ocorreu uma epidemia em alguns estados do sul do país e, desse modo, criou-se uma estratégia de vacinação em crianças de zero a cinco anos: Dias Nacionais de Vacinação. A partir disso, houve uma grande queda no número de casos da doença no Brasil e, no ano de 1994, o país recebeu a certificação internacional de erradicação da poliomielite. Contudo, desde 1980, a campanha de vacinação contra a poliomielite ocorre em duas etapas no país. (PORTO; PONTE, 2003)

Outra campanha de grande relevância é a contra o Sarampo, que durante a década de 70, acometeu de 2 a 3 milhões de crianças em epidemias. No ano de 1990, houve um novo surto de sarampo e pensou-se em uma estratégia para eliminar a doença, assim, em 1992 vacinaram-se crianças e adolescentes de 9 meses a 14 anos e teve uma taxa de 96% de cobertura. Entretanto, a campanha não teve continuidade e, em 1996, um novo surto atingiu 18 estados e, dessa forma, em 1997 foi implementada uma nova Campanha de Vacinação Contra o Sarampo que atingiu uma cobertura vacinal acima de 95% (PORTO; PONTE, 2003). Infelizmente, após um período sem transmissão no Brasil, no ano de 2016, perdeu-se a certificação de erradicação que fora fornecida pela Organização Pan-Americana de Saúde (Opas) e surtos eclodiram no país, principalmente, nos locais que fazem fronteira com a Venezuela.

Em 1999, outra campanha de grande importância passou a ser realizada no país, a Campanha Nacional de Vacinação para terceira idade, e tinha como objetivo imunizar contra gripe, tétano e difteria pessoas com 65 anos ou mais. Devido à campanha de vacinação contra gripe houve um grande decréscimo no número de hospitalizações e mortalidade em decorrência da gripe. Em 2021, a campanha contra a gripe teve início em abril e tem como meta vacinar 90% dos grupos elencados como prioritários (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021).

Outra campanha que se deve elencar é a Campanha de Vacinação Contra a Rubéola, segundo a qual, teve início em 1992 com uma campanha infantil em São Paulo e com a implantação da vacina no calendário básico de imunização. Atualmente, com a pandemia da COVID-19, teve início a campanha de vacinação em 18 de janeiro de 2021, sendo um novo marco na história da saúde pública no Brasil. (SAÚDE, 2021)

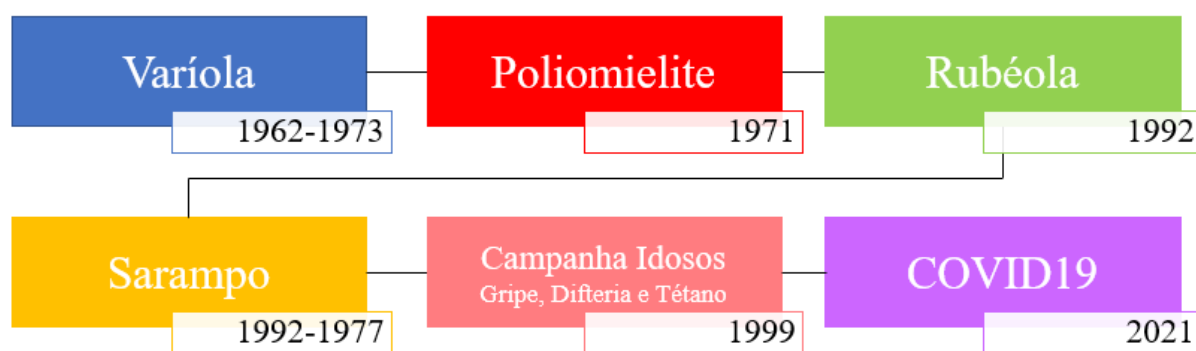


Figura 1 - Linha do Tempo das Campanhas de Vacinação no Brasil.

Fonte: Autoria própria, 2021.

Uma História Contada por Imagens

Durante as campanhas nacionais de imunização realizadas no país, a propaganda foi usada como ferramenta de comunicação com o intuito de atingir toda a população brasileira em sua diversidade regional, social e econômica. Transmitir essas informações é um dos fatores que influenciam o sucesso da campanha. (PORTO; PONTE, 2003)

Na década de 1970, visando a incorporação de novos hábitos de saúde na população, o Ministério da Saúde fez adequações na linguagem de suas propagandas de modo a disseminar as informações por todo território brasileiro. (PORTO; PONTE, 2003).

Com o objetivo de mobilizar a população quanto à importância da vacina contra a poliomielite em 1980, foram instaurados os dias nacionais de vacinação. Nesse novo modelo de comunicação as informações eram veiculadas em diferentes meios em forma de cartazes, folhetos informativos e manuais. O mineiro Darlan Rosa foi o responsável pela criação da logomarca conhecida como “Zé Gotinha”. Em 1993, o personagem icônico se tornou a marca das campanhas de multivacinação e foi um grande atrativo para as campanhas infantis. Sua imagem foi associada a um herói com características populacionais. Além disso, outras estratégias foram usadas, como a contratação de empresas especializadas em “marketing” e a participação de atores, jogadores de futebol e cantores famosos nas campanhas. (PORTO; PONTE, 2003).

No início, a ideia central era chocar o público-alvo com o medo da doença e suas sequelas. Em campanhas de vacinação contra a paralisia infantil foram usadas mensagens que desqualificam os portadores da doença. Com a polêmica do caso, os meios de informação passaram, então, a abordar sobre a responsabilidade individual e do coletivo durante as campanhas de imunização. (PORTO; PONTE, 2003)

Referências

FERNANDES, Tania. **Vacina antivariólica: seu primeiro século no Brasil (da vacina jenneriana à animal)**. Hist. cienc. saúde-Manguinhos, Rio de Janeiro, v. 6, n. 1, p. 29-51, Junho 1999. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-59701999000200002&lng=en&nrm=iso>. Acesso em 10 Mai. 2021

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Vacinação contra gripe começa nesta segunda-feira**. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/vacinacao-contragripe-comeca-nesta-segunda-feira>>. Acesso em 06 de Mai. 2021.

PONTE, Gabriella. **Conheça a História das Vacinas**. Fiocruz, 2020. Disponível em <<https://www.bio.fiocruz.br/index.php/br/noticias/1738-conheca-a-historia-das-vacinas>>. Acesso em 10 de Mai. 2021

PORTO, Ângela; PONTE, Carlos Fidelis. **Vacinas e campanhas: as imagens de uma história a ser contada**. Hist. cienc. saúde-Manguinhos, Rio de Janeiro, v. 10, supl. 2, p. 725-742, 2003. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-59702003000500013&lng=en&nrm=iso>. Acesso em 04 Mai. 2021.

PORTO, Mayla Yara. **Uma revolta popular contra a vacinação**. Cienc. Cult., São Paulo, v. 55, n. 1, p. 53-54, Jan. 2003. Disponível em: <http://cienciaecultura.bvs.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0009-67252003000100032&lng=en&nrm=iso>. Acesso em 10 Mai. 2021.

REVISTA DA VACINA. **Campanhas de Vacinação**. Disponível em: <<http://www.ccms.saude.gov.br/revolta/campanhas.html>>. Acesso em 06 de Mai. 2021.

REVISTA DA VACINA. **Personalidades - Edward Jenner**. Disponível em: <<http://www.ccms.saude.gov.br/revolta/personas/jenner.html>>. Acesso em 10 de Mai. de 2021

SAÚDE, Abril. **Campanha nacional de vacinação para COVID-19 é inaugurada com indefinições**. 18 de jan. 2021. Disponível em: <<https://saude.abril.com.br/medicina/campanha-nacional-de-vacinacao-para-covid-19-e-inaugurada-com-indefinicoes/>>. Acesso em 06 de Mai. 2021.

SEVCENKO, Nicolau. **A revolta da vacina: mentes insanas em corpos rebeldes**. SciELO-Editora UNESP, 2018.

STEVANIM, Felipe. **Linha do Tempo: Vacinação no Brasil**. Fiocruz, 2019. Disponível em <SANTOS, Vanessa Sardinha dos. História da Vacina. Brasil Escola, [S. l.]. Disponível em: <<https://brasilestola.uol.com.br/biologia/a-historia-vacina.htm>>. Acesso em: 10 de Mai. 2021.

TEMPORÃO, José Gomes. **Programa Nacional de Imunizações (PNI): Origens e desenvolvimento**. Hist. cienc. saúde-Manguinhos, Rio de Janeiro, v. 10, 2003. Disponível: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-59702003000500008>. Acesso em 06 de Mai. 2021.

AUTORES



Ana Flávia Silvério Costa

Acadêmica do 4º ano da Faculdade de Medicina de Itajubá. Filiação: Faculdade de Medicina de Itajubá. Graduanda em Medicina pela Faculdade de Medicina de Itajubá (2018-2023). Atualmente, é membro da diretoria do projeto Humanizarte (2021-2021), das Ligas de Ginecologia e Obstetrícia (2020-2021) e também da Liga de Pediatria (2019-2021). Membro do projeto de extensão Pequenas Lentes, Grandes Futuros (2019-2021) e da ONG Médicos do Mundo (2018-2021).



Angelo de Souza Ramos Filho

Acadêmico do 4º ano da Faculdade de Medicina de Itajubá. Filiação: Faculdade de Medicina de Itajubá. Graduando em Medicina pela Faculdade de Medicina de Itajubá (2018-2023). Atualmente membro da Liga Acadêmica de Urgência e Emergência, Diretor do Projeto de Extensão Podcast Resumed e atua na pesquisa intitulada "Impacto do racismo na saúde mental do brasileiro".



Kelly Christina da Mota

Acadêmica do 4º ano da Faculdade de Medicina de Itajubá. Filiação: Faculdade de Medicina de Itajubá. Graduada em Relações Internacionais pela Escola Superior de Propaganda (2014/2) e Marketing e acadêmica de Medicina pela Faculdade de Medicina de Itajubá (2018-2023). Atualmente é membro da Liga Acadêmica de Simulação Realística, representante de turma e atua na pesquisa intitulada de "Investigação sobre as relações entre a Sonata K448 de Mozart com extinção da memória de medo ao ambiente."



Mariana Colosso Cotia Barreto

Acadêmica do 4º ano da Faculdade de Medicina de Itajubá. Filiação: Faculdade de Medicina de Itajubá. Graduanda em Medicina pela Faculdade de Medicina de Itajubá (2018-2023). Formada em Biotecnologia pelo Instituto de Tecnologia ORT - RJ em 2016. Atualmente é membro das Ligas Acadêmicas de Ortopedia e Traumatologia (desde 2018) e Urgência e Emergência (desde 2020).



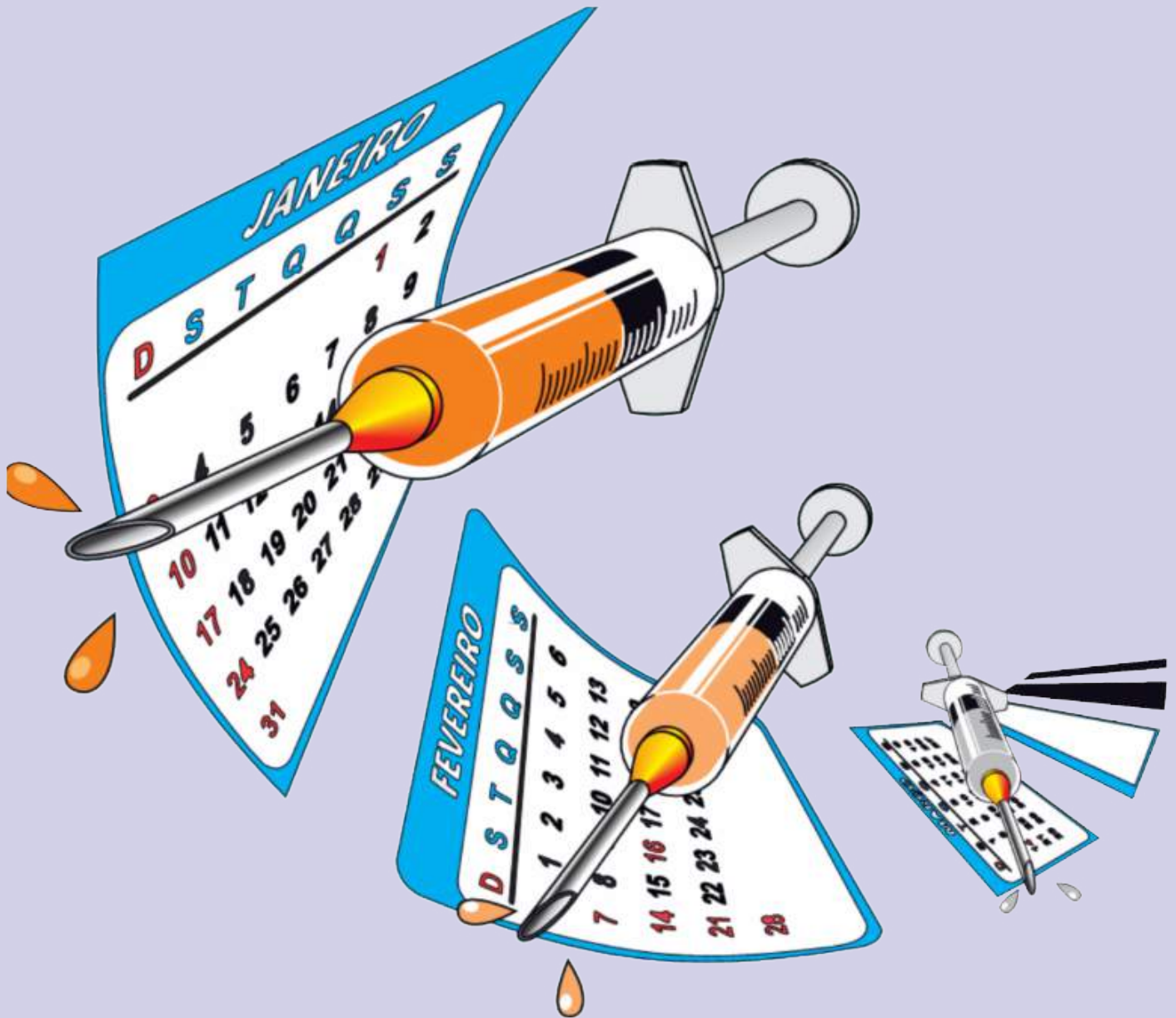
Tatiana Capistrano de Paula

Acadêmica do 4º ano da Faculdade de Medicina de Itajubá (2018-2023). Membro da diretoria do projeto de extensão MedEduca (2018-2020) e do projeto de extensão Academic Experience (2020-2021). Membro da diretoria das Ligas de Dermatologia e Neurocirurgia (2021-2021). Atualmente atua na pesquisa intitulada “Alterações na microbiota intestinal causadas pela depressão em ratos e possíveis efeitos de probióticos *lactococcus lactis* no seu restabelecimento”.



Thaissa Aline Ribeiro

Acadêmica do 4º ano da Faculdade de Medicina de Itajubá (2018-2023). Membro da Liga Acadêmica de Ginecologia e Obstetrícia (2021-2021) e Liga Acadêmica de Psiquiatria e Saúde Mental (2021-2021). Membro da diretoria dos projetos de extensão Humanizarte (2018-2020), MedEduca (2018-2020) e Academic Experience (2020-2021). Atua na pesquisa intitulada “Alterações na microbiota intestinal causadas pela depressão em ratos e possíveis efeitos de probióticos *lactococcus lactis* no seu restabelecimento”.



Criação do Plano Nacional de Imunização e Histórico da Cobertura Vacinal

Criação do Plano Nacional de Imunização e Histórico da Cobertura Vacinal

Ana Beatriz Lopes Soares

Gabriela Martins Fernandes

João Pedro Lambert Pereira

Julio Salomon Benfatti

Maria Clara Vieira Mattos

Rafaela Sewaybricker Barradas

O que é o Plano Nacional de Imunização - PNI?

Apesar da diferença de aproximadamente 70 anos entre as ações para imunizar a população brasileira contra a varíola, o Programa Nacional de Imunização (PNI) foi inspirado nas ações de Oswaldo Cruz, sanitarista que tinha como objetivo controlar a doença. É necessário muito planejamento e uma estratégia eficaz para realizar a vacinação de um país com as dimensões continentais e com 211 milhões de habitantes (IBGE, 2019).

Criado em 18 de setembro de 1973, o PNI tem como objetivo controlar ou erradicar doenças imunopreveníveis por meio da vacinação da população residente no Brasil, independente de fatores sociais, econômicos e geográficos. Através de campanhas com variados métodos, erradicou a febre amarela urbana em 1942, a varíola em 1973 e a poliomielite em 1989 e controla diversas outras doenças, como a forma grave da tuberculose e a coqueluche. Talvez a parte mais importante dos objetivos do Programa, proporciona conscientização social da cultura em saúde, fator determinante e estimulante da Revolta da Vacina em 1904 (BRASIL, 2003; DOMINGUES, 2019).

Com o contexto da sua criação, o PNI apresentava como finalidade apenas o desenvolvimento e a coordenação de ações esporádicas, geralmente por iniciativas estatais, que abrangiam pequenas áreas e não apresentavam continuidade. Porém, com o decorrer do tempo, e das suas conquistas, as suas competências foram atualizadas (BRASIL, 2003).

→ Quais são as atuais competências do PNI?

- implantar e implementar as ações relacionadas com as vacinações de caráter obrigatório;
- estabelecer critérios e prestar apoio técnico à elaboração, implantação e implementação dos programas de vacinação a cargo das secretarias de saúde das unidades federadas;
- estabelecer normas básicas para a execução das vacinações;
- supervisionar, controlar e avaliar a execução das vacinações no território nacional, principalmente o desempenho dos órgãos das secretarias de saúde, encarregados dos programas de vacinação;
- centralizar, analisar e divulgar as informações referentes ao PNI. (BRASIL, 2003, p.24)

Além do trabalho realizado em seu país de origem, o PNI serve como instituição internacional auxiliando na organização de campanhas internacionais, treinamentos e capacitação de países que não possuem tal modelo de trabalho. Sob seu planejamento, Timor Leste e Palestina tiveram sua população imunizada. Possui ainda a responsabilidade técnica de cooperação com países das Américas, África e Ásia (SILVA JUNIOR, 2013).

Marcos Históricos Institucionais do PNI

A Tabela 1 apresenta uma série histórica destacando os principais marcos do PNI.

SÉCULO XX		SÉCULO XXI	
1973-1980	1984-1993	2000-2004	2008-2012
1973 Sucesso da Campanha de Erradicação da Varíola abriu portas para a aprovação do Plano Nacional de Imunização (PNI) 1974 FEESP passa a coordenar o PNI e o Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica 1975 Formalização do PNI pela Lei nº 6.259 1977 MS institui, por meio da portaria nº 452/1977, o primeiro calendário de vacinação obrigatória a menores de 1 ano 1980 Introdução dos "Dias Nacionais de Vacinação Contra a Poliomielite" gerando resultados imediatos observados a partir da involução dos casos da doença	1984 Implantação do sistema de registro de dados de vacinação (SIS-F19) e dados relativos aos produtos utilizados pelo PNI (SIS-F18) 1987 Introdução do Projeto de Divulgação para o Programa de Imunizações com o objetivo de erradicar a poliomielite. No mesmo ano houve a escolha do Zé Gotinha como símbolo da vacinação 1990 Início da informatização do PNI e financiamento para treinamento de pessoal de sala de vacinação 1991 Portaria nº 389 institui o Comitê Técnico Assessor em Imunizações, responsável pelo auxílio técnico-científico ao PNI 1993 Publicação da 2ª edição do Manual de Vacinação do PNI	2000 3ª Campanha Nacional de Seguimento contra Sarampo, atingindo 100% de cobertura vacinal Confirmação do último caso autóctone de Sarampo no Brasil 2001 Elaboração da 4ª edição do Manual de Procedimentos para Vacinação Publicação de nova versão do Manual do Usuário do SI-PNI/API 2004 Instituição do Calendário Básico de Vacinação da Criança, do Adolescente, do Adulto e do Idoso	2008 Operação Gota realizou missões aéreas para vacinação em massa em áreas de difícil acesso 2010 Instituição do Calendário de Vacinação para povos indígenas 2012 Inserção da vacina pentavalente no calendário de vacinação da criança

Tabela 1 - Principais marcos institucionais do Plano Nacional de Imunização (PNI) durante os séculos XX e XXI, contando com normas técnicas e eventos realizados.

Fonte: Ministério da Saúde, Programa Nacional de Imunizações (PNI): 40 anos. 2013.

Quais as Ações do PNI?

De acordo com dados do Ministério da Saúde, no ano de 2019 já existiam mais de 36 mil salas de vacinação espalhadas por todo o território nacional. Além disso, o PNI conta com um portfólio de mais de 40 imunobiológicos, os quais estão disponíveis para as necessidades de toda a população de forma gratuita. E, para tanto, conta com o apoio de diversos laboratórios como o Instituto Bio-Manguinhos, o Instituto Vital Brazil (IVB), o Instituto Butantan, entre outros (SILVA JÚNIOR, 2013; DOMINGUES et al., 2020).

→ Dentre os diversos imunobiológicos disponibilizados pelo PNI, temos atualmente:

- 27 vacinas (exemplos: BCG, hepatite B, influenza, HPV, DTP, etc)

- 13 soros heterólogos (imunoglobulinas animais → por exemplo o soro anti-tetânico)
- 4 soros homólogos (imunoglobulinas humanas) (KOEHLER e DOS SANTOS, 2017)

O Programa também é responsável pelo planejamento e implementação de estratégias de imunização que envolvem campanhas para a erradicação e prevenção/controle de doenças - principalmente as imunopreveníveis como o tétano acidental, a difteria e a hepatite B. Além disso, o desenvolvimento de suas atividades se dá por meio do calendário de vacinações, normatizado pela esfera federal através de portarias do Ministério da Saúde (DOMINGUES et al, 2020).

→ Mas afinal, o que é o calendário de vacinações?

- É o conjunto de vacinas consideradas prioritárias à saúde pública, recomendadas à população desde o nascimento até a terceira idade.

Cobertura Vacinal ao Longo dos Anos

Sendo uma referência mundial, o PNI abrange os 5.570 municípios brasileiros, fazendo do Brasil um dos países com a maior oferta de vacinas gratuitas no mundo. Atualmente o PNI conta com um calendário vacinal composto por 5 vacinas para adultos e idosos, 9 para adolescentes e 15 para crianças. Estas, vem a oferecer proteção contra um total de mais de 20 doenças das quais devemos destacar o sucesso que foram a eliminação da rubéola e da síndrome da rubéola congênita, a eliminação do tétano neonatal e também a erradicação da poliomielite. Desta enorme abrangência podemos retirar dados relativos à cobertura vacinal, que pode ser calculada através da seguinte fórmula:

- *Cobertura vacinal (CV) = doses aplicadas de determinada vacina em uma população alvo X 100. Sendo que o valor obtido no cálculo representa a proporção da população alvo vacinada.*

Ao longo dos anos de atuação do PNI, inúmeros dados foram colhidos a respeito da cobertura vacinal em nosso país, os quais ao serem analisados mostram uma queda preocupante na imunização nos últimos anos, principalmente quanto às vacinas infantis. Pela primeira vez no século XXI, o Brasil foi incapaz de atingir suas metas de cobertura vacinal, que costumam permanecer acima de 90%, como demonstrado nas Tabelas 2 e 3.

Imuno	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	Total
Total	74,32	76,52	74,66	85,31	77,32	73,29	86,31	95,07	90,44	72,93	77,13	75,21
BCG	108,91	108,71	108,71	107,94	105,89	107,42	107,28	105,08	96,55	97,98	90,72	104,81
Hepatite B em crianças até 30 dias	-	-	-	-	-	-	88,54	90,93	81,75	85,88	88,40	72,59
Rotavírus Humano	81,18	85,99	83,04	87,00	80,37	93,52	93,44	95,35	88,98	85,12	91,33	88,30
Meningococo C	-	-	26,88	105,66	96,18	99,70	95,36	98,19	91,68	87,44	88,49	79,25
Hepatite B	96,06	100,20	98,00	97,71	96,67	100,58	98,42	97,74	105,19	94,40	88,53	96,33
Penta	-	-	-	-	24,89	95,89	94,85	96,30	89,27	84,24	88,49	82,08
Pneumocóccico	-	-	24,02	81,65	88,39	93,57	93,45	94,23	95,00	92,15	96,25	84,28
Poliomielite	100,18	103,66	99,35	101,33	96,55	100,71	96,70	98,29	84,43	84,74	89,54	96,91
Poliomielite 4 anos	-	-	-	-	-	-	-	-	-	62,26	63,62	62,94
Febre Amarela	47,09	49,69	49,25	48,99	49,31	51,50	40,80	40,31	44,59	47,37	59,50	49,11
Hepatite A	-	-	-	-	-	-	60,13	97,07	71,58	78,94	82,69	65,06
Pneumocócica(1º ref)	-	-	-	-	-	93,11	87,95	80,35	84,10	76,31	81,99	85,27
Meningococo C (1º ref)	-	-	-	-	-	92,35	88,55	87,85	93,86	78,58	80,22	88,91
Poliomielite(1º ref)	-	-	-	-	-	92,82	86,31	84,52	74,36	73,57	72,83	80,72
Tríplice Viral D1	99,81	103,74	99,93	102,39	99,59	107,46	112,80	96,07	95,41	89,24	92,61	99,60
Tríplice Viral D2	-	-	-	-	-	68,87	92,88	70,94	76,71	72,94	76,69	78,01
Tetra Viral(SRC+VZ)	-	-	-	-	-	34,19	90,19	77,37	79,04	35,44	33,26	50,38
DTP	97,98	101,71	98,01	99,61	93,81	97,85	95,48	96,90	89,53	-	-	96,74
DTP RFF (4 e 6 anos)	-	-	-	-	-	-	2,41	-	2,73	66,08	68,52	26,79
Tríplice Bacteriana(DTP)(1º ref)	-	-	-	-	-	90,90	88,30	85,78	64,28	72,40	73,27	78,78
Dupla adulto e tríplice acelular gestante	-	-	-	-	-	50,73	43,60	45,57	31,53	34,73	44,99	41,79
dTpa gestante	-	-	-	-	-	2,00	9,34	44,97	33,81	42,40	60,23	32,40
Tetranavalente (DTP+Hib) (TETRA)	97,82	101,39	97,68	99,00	98,83	98,11	95,50	95,49	5,21	-	-	84,27
Ignorado	70,67	72,38	72,88	75,73	70,51	53,87	160,00	196,58	16,44	-	-	69,53

Tabela 2 - Coberturas vacinais de 2008 a 2018, segundo imunologia.

Fonte: Dados segundo Datasus. <http://www2.datasus.gov.br/>

Imuno ▼	Coberturas Vacinais
dTpa gestante	45,43
Tríplice Viral D2	62,74
Tríplice Viral D1	79,48
Tríplice Bacteriana(DTP)(1º ref)	76,05
Tetra Viral(SRC+VZ)	20,67
Rotavírus Humano	77,00
Poliomielite(1º ref)	68,25
Poliomielite 4 anos	67,11
Poliomielite	75,85
Pneumocócica(1º ref)	71,23
Pneumocócica	81,02
Penta	76,93
Meningococo C (1º ref)	75,70
Meningococo C	78,22
Hepatite B em crianças até 30 dias	62,81
Hepatite B	76,93
Hepatite A	74,90
Febre Amarela	57,10
Dupla adulto e tríplice acelular gestante	22,40
DTP REF (4 e 6 anos)	72,97
BCG	73,23
Total	66,59

Tabela 3 - Coberturas vacinais no ano de 2020.

Fonte: Dados segundo Datasus. <http://www2.datasus.gov.br/>

Analisando os dados mostrados nas tabelas em questão e tendo em vista o atual cenário brasileiro de pandemia e menor cobertura vacinal, temos como necessidade de consolidar conquistas passadas, a fim de enfrentar os novos desafios mundiais de vacinação e garantir a segurança e saúde pública da população brasileira na atual e possíveis futuras crises sanitárias.

Contexto Atual: Movimento Vacina Brasil (2019) e COVID-19

O programa nacional de imunização (PNI), desde a sua implantação, obteve muito sucesso. Porém, da mesma maneira, surgiram obstáculos para a manutenção das coberturas vacinais adequadas. À medida que a população não mais convivia com as doenças e mortes evitáveis pela imunização, a mesma passava a ignorar os riscos eminentes. Analogamente, surgiram as *Fake News* relacionadas a vacinação e os efeitos adversos dos imunizantes. Dessa forma, nasceu o movimento anti-vacina que, apesar de não muito ativo no Brasil, vem ganhando força, divulgando informações sem princípios científicos e aterrorizando a população em relação aos imunizantes e seus efeitos. Ainda, o PNI passou a enfrentar dificuldades, como o restrito horário de funcionamento das UBS e o sub-registro das doses aplicadas. Esses fatores passaram a dificultar o acesso da população às vacinas e o monitoramento das doses aplicadas, respectivamente.

Entre 2018 e 2019, o Brasil viu a volta da circulação do vírus do sarampo, totalizando mais de 10 mil casos da doença, sendo que o intenso movimento migratório contribui para a propagação deste vírus. No entanto, a volta da doença demonstrou que eram necessários maiores esforços para melhora da cobertura vacinal no país. Diante deste cenário, em 09/04/2019, o Ministério da Saúde criou o Movimento Vacina Brasil, com a finalidade de melhorar a queda da cobertura vacinal no país. A comunicação social foi a principal estratégia do movimento, a fim de alertar sobre a importância da vacinação e divulgar campanhas. Além disso, o movimento busca ampliar o horário de funcionamento dos postos de saúde, realizar a procura ativa dos não vacinados, parcerias com escolas e universidades, entre outros (DOMINGUES et al, 2019).

No início de 2020, ao deparar com os primeiros casos de COVID-19 no Brasil, as políticas públicas de saúde foram mais uma vez testadas, principalmente o PNI, e assim foi possível perceber que essas estratégias, construídas durante muitos anos, podem ser rapidamente fragilizadas. Primeiramente, foram planejadas as fases de vacinação e quais grupos se enquadravam em cada uma delas. Logo após a definição, essas informações foram passadas à imprensa para que pudessem ser difundidas por toda a população (MACIEL, 2021).

No entanto, com a escassez das vacinas e a não preparação inicial da equipe de enfermagem, fez com que muita matéria fosse perdida e/ou desviada. Logo, começaram a circular nas mídias informações e notícias sobre doses sendo desperdiçadas, pessoas fora da população de risco iminente recebendo vacinas, vendas dos imunizantes, entre outras. Dessa maneira, fez-se necessário um melhor treinamento e regras mais rígidas quanto a manipulação, aplicação e armazenamento com as devidas punições a quem venha descumprir as regras.

A partir desses acontecimentos, pode-se perceber que políticas rígidas e bem estruturadas se fazem extremamente necessárias para o bom funcionamento dos estabelecimentos e estratégias voltadas para a saúde, principalmente se tratando do cenário pandêmico no qual recursos são escassos e as demandas são imensas (MACIEL, 2021; DOMINGUES, 2021).

Referências

DOMINGUES, Carla Magda Allan Santos et al. **Vacina Brasil e estratégias de formação e desenvolvimento em imunizações**. Epidemiol. Serv. Saúde, Brasília, v. 28, n. 2, e20190223, 2019. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2237-96222019000200100&lng=pt&nrm=iso>. Acesso em 07 maio 2021. Epub 03-Out-2019. <http://dx.doi.org/10.5123/s1679-49742019000200024>.

DOMINGUES, Carla Magda Allan Santos et al. **46 anos do Programa Nacional de Imunizações: uma história repleta de conquistas e desafios a serem superados**. Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro ,v.36, supl. 2, e00222919,2020.Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102311X2020001402003&lng=en&nrm=iso>. Acessos em 07 maio 2021a. Epub Oct 26, 2020. <http://dx.doi.org/10.1590/0102-311x00222919>.

DOMINGUES, Carla Magda Allan Santos. **Desafios para a realização da campanha de vacinação contra a COVID-19 no Brasil**. Cadernos de Saúde Pública, v. 37, n. 1, 2021b.

KOEHLER, Marta Casagrande; DOS SANTOS, Evelin Plácido. **O calendário de vacinação brasileiro e as estratégias para imunização da população**. Rede de frio, p. 47, 2017. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/csp/a/KzYXRtNwy4fZjTXsgwSZvPr/?lang=pt>>. <https://doi.org/10.7476/9786557080962.0004>.

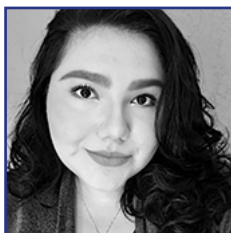
MACIEL, Ethel Leonor Noia. **A campanha de vacinação contra covid-19 no Brasil: oportunidades e desafios**. Revista Nursing, v. 24, 2021.

MINISTERIO DA SAUDE, **Programa Nacional de Imunizações**. 30 anos. 2003. Série C. Projetos e Programas e Relatórios. BRASIL, Ministerio da Saude, Programa Nacional de Imunizações. 30 anos. Serie C. Projetos e Programas e Relatorios. Disponível em <<http://revistas.mpmcomunicacao.com.br/index.php/revistanursing/article/view/1317>>.

MINISTERIO DA SAUDE. **Banco de dados do Sistema Único de Saúde-DATASUS**. Disponível em <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/livro_30_anos_pni.pdf>. Acesso em 08 maio 2021.

SILVA JUNIOR, Jarbas Barbosa da. **40 anos do Programa Nacional de Imunizações: uma conquista da Saúde Pública brasileira**. Epidemiol. Serv. Saúde, Brasília, v. 22, n. 1, p. 7-8, mar. 2013. Disponível em <http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-49742013000100001&lng=pt&nrm=iso>. Acesso em 07 maio 2021. <http://dx.doi.org/10.5123/S1679-49742013000100001>.

AUTORES



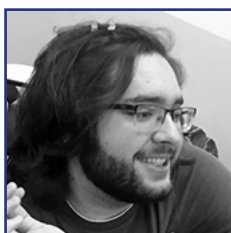
Ana Beatriz Lopes Soares

22 anos, natural de Niterói - RJ, acadêmica do 4º ano de Medicina da Faculdade de Medicina de Itajubá. Possui participação em eventos acadêmicos e extracurriculares.



Gabriela Martins Fernandes

20 anos, natural de Pouso Alegre - MG, acadêmica do 4º ano de Medicina da Faculdade de Medicina de Itajubá. Possui participação em eventos acadêmicos e extracurriculares.



João Pedro Pereira Lambert

20 anos, natural de São Paulo - SP, acadêmico do 4º ano de Medicina da Faculdade de Medicina de Itajubá. Possui participação em eventos acadêmicos e extracurriculares.



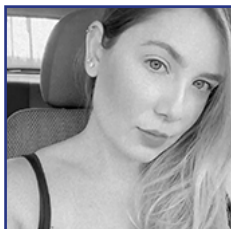
Julio Salomon Benfatti

35 anos, natural de Campinas - SP, formado pela Universidade Federal de Itajubá em Engenharia de Controle e Automação em 2009, graduado no Curso de Formação de Gerentes pelo Chartered Management Institute (CMI - UK) em 2014 e acadêmico do 4º ano de Medicina da Faculdade de Medicina de Itajubá.



Maria Clara Vieira Mattos

21 anos, natural de São Paulo - SP, acadêmica do 4º ano de Medicina da Faculdade de Medicina de Itajubá. Possui participação em eventos acadêmicos e extracurriculares.



Rafaela Sewaybricker Barradas

23 anos, natural de Sorocaba - SP, acadêmica do 4º ano de Medicina da Faculdade de Medicina de Itajubá. Possui participação em eventos acadêmicos e extracurriculares.



Movimento Antivacina: Entenda os Motivos Científicos que Invalidam essa Prática

CAPÍTULO 3

Movimento Antivacina: Entenda os Motivos Científicos que Invalidam essa Prática

Caio de Azevedo Oliveira

Carolina Teixeira Capellini

Giovanna Leone Silva Guedes

Luana Gonçalves Cury

Rafaela Tarallo Reis

Yane Valois Souza Ferreira

Recentemente, a antivacinação foi incluída entre os dez maiores riscos à saúde global no relatório da Organização Mundial de Saúde (OMS). De acordo com a Organização, essa prática é tão perigosa quanto os vírus que estão nessa lista dos riscos, pois podem ameaçar a reversão do progresso alcançado no combate a doenças evitáveis por vacinação. Além disso, as razões pelas quais as pessoas escolhem não se vacinar incluem falta de confiança e dificuldades no acesso a elas, sendo que, a OMS afirma que a vacina “é considerada atualmente uma das formas mais eficientes, em termos de custo, para evitar doenças, já que evita de dois a três milhões de mortes por ano”. (LUZ et al, 2019)

É importante dizer que os movimentos antivacinas são campanhas polêmicas de resistência, nas quais a população se posiciona contra a distribuição de vacinas e se mostra desconfiada sobre a eficácia dessas. O principal obstáculo enfrentado, a respeito da ideologia presente nos movimentos antivacina, é o não domínio das informações verídicas sobre a vacinação e o sentimento negativista presente no que se refere ao esquema vacinal. (BELTRÃO et al, 2020)

Neste sentido, vale ressaltar que a maior manifestação contra a campanha de vacinação obrigatória ocorrida no Brasil foi a Revolta da Vacina. A repercussão de tal movimento no Rio de Janeiro em 1904 foi base para rebeliões futuras, se tornou um marco histórico e teve como motivação a insatisfação com a vacinação obrigatória contra a varíola, implantada pelo médico Oswaldo Cruz,

que foi nomeado diretor da saúde pública, com o objetivo de urbanizar e sanear a cidade. Os agitadores incitavam a massa urbana a enfrentar os funcionários da Saúde Pública que invadiam as casas e vacinavam as pessoas à força e, com isso, a população, sem muitas informações sobre o processo de vacinação, transformou o centro da cidade em um cenário de guerra. O movimento teve fim com a suspensão pelo governo do processo de vacinação obrigatória e com a declaração de Estado de Sítio. Após um tempo, com a situação sob controle, reiniciou-se o processo de vacinação, e a varíola foi erradicada da região. (PASSOS et al, 2020)



Figura 1 - Charge: Oswaldo Cruz “O Napoleão de seringa e a lanceta”

Fonte: O Malho 24/10/1904, charge de Leonidas. Disponível em: https://www.institutoclaro.org.br/wp-content/uploads/legado/fckeditor/image/Plano_de_aula_revvacina02.png

Desta forma, fica claro que os mitos existentes sobre a real função das vacinas se transformaram em motivos de diversos conflitos religiosos, políticos e legais. Um exemplo de posicionamento antivacinal, que atualmente circula nas redes sociais, é o médico britânico Andrew Wakefield que, em 1998, fraudou um estudo, alterando laudos e forjando resultados. Esse médico afirmou que a vacina era a causa de autismo de seus pacientes e, anos depois, foi julgado culpado e teve sua licença médica cassada. Porém, como os mitos de sua fraude perpetuam até a atualidade, reforça-se a ideia de que a falta de informações contribui de forma significativa para a reemergência de patologias infecto contagiosas e que a disseminação de “fake news” pelas influentes mídias digitais induz a um novo movimento antivacina e, conseqüentemente, gera impactos negativos epidemiológicos em todo o mundo. (CARDOSO et al, 2021)

É possível notar que as mídias sociais têm grande influência na decisão da população, que geralmente busca informações na internet ou na televisão. Tais notícias, em grande parte, não possuem embasamento científico, fazendo com que

a população acredite em notícias falsas e aumentando a adesão aos movimentos antivacina. Segundo dados do Ministério da Saúde, a meta estipulada em 2016 para a segunda dose da vacina tríplice viral era de 95%, apenas 76,7% da população foi imunizada, o país enfrentou um surto de caxumba e registrou a menor cobertura vacinal contra a poliomielite, doença erradicada do Brasil desde 1994, com uma imunização de 84%. Sendo assim, essa adesão é preocupante, devido a notável queda no índice de cobertura de alguns imunizantes ofertados pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Há necessidade, portanto, de disseminar informações para que se alcance a vacinação segura e a erradicação de doenças, através da chamada imunidade coletiva ou de rebanho, que é a porcentagem da população que precisa estar vacinada para garantir que todos os indivíduos estejam seguros de um vírus ou bactéria.

Outro fator importante é a queda na cobertura vacinal nacional, profissionais da área da saúde, acentuando a necessidade de intervir em quaisquer circunstâncias que reforcem essa realidade. Como consequência disso, existe a lógica do “efeito guarda-chuva”, que é a proteção indireta do indivíduo não vacinado devido à vacinação de outras pessoas e isso se deve à não transmissão do patógeno. Quando um grupo de pessoas deixa de ser vacinado, torna-se possível a circulação de agentes infecciosos, podendo afetar outras pessoas que optaram por não se vacinar ou os que não puderam ser vacinados.

É possível relacionar, portanto, o movimento antivacina ao surgimento de casos isolados de doenças já consideradas erradicadas. Em 2013, por exemplo, houve uma queda da vacinação do sarampo no nordeste do Brasil, resultando na proliferação da doença e em um surto com mais de mil vítimas. Desta forma, pode-se dizer que a vacinação ultrapassa uma escolha pessoal, é questão de saúde pública. (PASSOS et al, 2020)



Figura 2 - Vacinação caxumba, Sarampo, Rubéola. Fonte: Organização Mundial de Saúde.

Para refutar as falsas associações criadas desde as décadas de 90, relacionadas a doenças como o Transtorno do Espectro Autista (TEA) com os efeitos colaterais da vacinação, diversos estudos foram desenvolvidos. O artigo “Adverse Effects of Vaccines: Evidence and Causality” comprova, por meio de estudos de vacinas específicas e através de análises epidemiológicas e biológicas sobre seus efeitos colaterais, que estes efeitos são pouco frequentes e não estão relacionados à comorbidades. Além disso, foi publicado na Revista de Pediatria um estudo realizado em 2004 pelo Instituto de Medicina americano, no qual pesquisadores compararam o número de proteínas e polissacarídeos estimuladores de anticorpos de 321 crianças diagnosticadas com autismo com mais de 700 crianças sem o diagnóstico, sendo que ambos os grupos foram expostos por vacinas do nascimento até os 2 anos de idade. O objetivo do estudo era verificar se as crianças diagnosticadas com Transtorno do Espectro Autista foram expostas a mais antígenos que o outro grupo de crianças. Concluiu-se que não houve conexão alguma entre o quadro vacinal e a exposição de polissacarídeos estimuladores de anticorpos com o risco do desenvolvimento de um quadro de autismo em nenhuma fase até os 2 anos de idade. (STRATTON et al, 2011)

Ainda, em contradição ao argumento de alguns movimentos antivacinas de que a vacinação pode comprometer o desenvolvimento neuropsicomotor infantil, um artigo de um trabalho realizado pelo governo dos Estados Unidos, publicado no Centro Nacional de Informações sobre Biotecnologia em 2013, comprova que não há associação entre reações adversas dos antígenos vacinais e os resultados do desenvolvimento neuropsicológico de crianças. Os autores do artigo “Number of antigens in early childhood vaccines and neuropsychological outcomes at age 7-10 years” aplicaram testes padronizados, que abordavam domínios específicos como atenção, fala, linguagem, função intelectual geral, memória, capacidade visual e comportamental, em mais de mil participantes com a faixa etária de 7 a 10 anos, pertencentes à quatro organizações de cuidado e saúde. O histórico de vacinação das crianças participantes foi obtido através de prontuários médicos e notou-se que as crianças receberam, em média, aproximadamente de 7.000 a 10.300 antígenos até os 24 meses de idade. Após a análise, nenhuma contagem de antígeno foi associada a quaisquer efeitos adversos, ademais, crianças com contagem de antígenos mais altas tiveram melhor desempenho nos testes de atenção e função executiva. Concluiu-se, então, que não houve relação entre os antígenos vacinais e o comprometimento neuropsicomotor infantil. (THOMPSON et al, 2013).

Até 2018, não havia sido realizado nenhum teste ou estudo na população dos Estados Unidos sobre a associação da exposição de antígenos de diversas vacinas com infecções não direcionadas às imunizações, levando em consideração o esquema atual de vacinação. Assim, foi realizado um estudo de caso em 6 organizações de saúde dos EUA, com o objetivo de comparar e analisar a possível

relação entre adquirir uma infecção a qual não há prevenção por vacinação, e a exposição a antígenos por meio de vacinas. Foram estudadas mais de 900 crianças, sendo que aproximadamente 19% foi atendida por uma infecção que não era alvo de vacina e cerca de 81% das crianças não contraiu tais infecções. Como resultado, notou-se que as crianças com infecções não direcionadas foram expostas a cerca de 220 antígenos vacinais, e as crianças que não desenvolveram tais infecções foram expostas a uma média de 240 antígenos. Desta forma, comprovou-se que não há nenhuma relação significativa entre a exposição de antígenos vacinais e o risco de desenvolver quaisquer outras infecções que não sejam direcionadas à vacinas, reforçando a informação de que a vacinação é a forma mais eficaz para se diminuir ou erradicar doenças infectocontagiosas. (GLANZ et al, 2018)

Diante do exposto, é essencial dizer que o assunto Movimento Antivacina, apesar de ter se iniciado há muito tempo, ainda é assunto recorrente. Essas afirmações trazem diversas discussões contra e a favor da vacinação. É necessário se reforçar a ideia de que, simultaneamente ao fato de existirem as *fake news* cada vez mais disseminadas nos meios de comunicação, é possível que se tenha acesso também a fontes confiáveis, para que haja divulgação de informações fidedignas e embasamento científico a respeito da eficácia da vacinação.

Com a pandemia do novo coronavírus e as recentes vacinas aprovadas pela OMS para uso emergencial, um novo movimento antivacina vem surgindo nas redes sociais. Entretanto, reverter essa onda de movimentos antivacinas é possível, desde que se criem mecanismos a favor disso, tal como as redes sociais como *Twitter*, *Facebook* e *Instagram*, que criaram mecanismos para que seja possível remover postagens e advertir publicações com o objetivo de combater a disseminação de informações falsas a respeito da COVID-19 (MESCHI et al, 2020).

De forma conclusiva, tendo em vista os fundamentos científicos citados ao longo do texto, entende-se que para a ciência, existir movimentos antivacinas é um retrocesso, já que atrapalha o progresso científico. É possível afirmar isso, pois as *fake news* sobre as vacinas contra a COVID-19 por exemplo e o movimento antivacina em torno disso têm tido consequências sérias para a saúde pública mundial, haja visto que este vírus já matou mais de 3 milhões de pessoas no mundo (RITCHIE et al, 2021) e a única medida eficaz conhecida e comprovada cientificamente até o momento é a vacinação. Portanto, é preciso ter em mente que a vacina é uma das formas mais eficazes para evitar doenças e que a falta de informações acerca do assunto contribui para o surgimento de patologias infectocontagiosas já antes erradicadas. Logo, todas as pessoas devem apurar as informações disponibilizadas nos meios de comunicação, visando a compreensão da importância da vacina, com o objetivo de se alcançar a tão esperada imunidade coletiva.



Figura 2 - Combate à fake news para Vacinação Eficaz.

Fonte: <https://portal.fiocruz.br/noticia/com-fake-news-discurso-antivacina-se-espalha-nas-redes>

Referências

BELTRÃO, Renata Paula Lima, et al. **Perigo do movimento antivacina: análise epidemio-literária do movimento antivacinação no Brasil**. Revista Eletrônica Acervo Saúde/Electronic Journal Collection Health. v. 12, n. 6, p. e3088. 30 abr. 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.25248/reas.e3088.2020>>. Acesso em: 5 mai. 2020.

CARDOSO, Vivian Michele Vieira de Souza, et al. **Vacinas e movimentos anti vacinação: origens e consequências**. Revista Eletrônica Acervo Científico, v. 21, p. e6460, 18 fev. 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.25248/reac.e6460.2021>>. Acesso em: 6 mai. 2021.

COELHO, Tatiana. **Com menor índice em 16 anos, vacinas que deveriam ser aplicadas em crianças ficaram fora da meta em 2017. A vacina que previne o sarampo, caxumba, rubéola e varicela apresenta o menor índice de cobertura**. Notícia G1. 19 jun. 2018. Disponível em: <<https://g1.globo.com/bemestar/noticia/com-menor-indice-em-16-anos-vacinas-que-deveriam-ser-aplicadas-em-criancas-ficaram-fora-da-meta-em-2017.ghtml>>. Acesso em: 7 mai. 2021.

GLANS, Jason M, et al. **Association Between Estimated Cumulative Vaccine Antigen Exposure Through the First 23 Months of Life and Non-Vaccine-Targeted Infections From 24 Through 47 Months of Age**. 6 mar. 2018. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29509866/>>. Acesso em: 9 mai. 2021.

IQBAL, Shahed, et al. **Number of antigens in early childhood vaccines and neuropsychological outcomes at age 7-10 years**. National Library of Medicine. PubMed. 12 jul. 2013. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/pds.3482>>. Acesso em: 7 mai. 2021.

LUZ, Dayse Christina Rodrigues Pereira, et al. **Movimento Antivacinação: uma ameaça à humanidade**. <<http://www.revistafjn.com.br/revista/index.php/eciencia/article/view/885>>.

MESCHI, Melória; KANABAR, Ravi; EASTWOOD, David. **The real-world effects of “fake news”. The spread of anti-vaccination misinformation on social media, implications for public health and the global fight against COVID-19.** FTI Consulting. p1029. jun. 2020. Disponível em: <<https://www.fticonsulting.com/-/media/files/emea--files/insights/articles/2020/jun/covid-19-real-world-effects-fake-news.pdf?rev=77110dae4b384926b59ec35c79865210&hash=78831D3D094CE990E19D288FDE25E033>>. Acesso em: 13 mai. 2021.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Surto de sarampo no Amazonas reforça importância da vacinação.** 02 julho, 2018. Disponível em: <<http://www.saude.gov.br/noticias/agencia-saude/43761-surto-de%20sarampo-noamazonas-reforca-importancia-de-vacinacao-3>>. Acesso em: 10 mai. 2021.

NASSARALLA, Anna Paula Amaral, et al. **Dimensões e consequências do movimento antivacina na realidade brasileira.** Anais XVI Mostra de Saúde. Revista Educação em Saúde. v.7, suplemento 1. p. e2358-9868. 2019. Disponível em: <<http://periodicos.unievangelica.edu.br/index.php/educacaoemsaude/article/view/3813>>. Acesso em: 7 mai. 2021.

PASSOS, Flavia da Trindade; FILHO, Marciano de Moraes. **Movimento Antivacina: Revisão Narrativa da Literatura Sobre Fatos de Adesão e não adesão à vacinação.** Revista JRG de estudos acadêmicos, v. 3, n. 6, p. 170–181. 20 mar. 2020. Disponível em: <<http://doi.org/10.5281/zenodo.3891915>>. Acesso em: 5 mai. 2020.

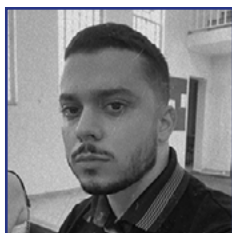
RITCHIE, Hanna H, et al. **Coronavirus Pandemic (COVID-19) – the data.** Our World in data. 12 mai. 2021. Disponível em: <<https://ourworldindata.org/coronavirus-data>>. Acesso em: 12. mai. 2021.

SCHAFER, Marcos Guilherme, et al. **Movimento Antivacina: Sua origem e os impactos negativos na sociedade atual.** 6 Congresso Internacional em Saúde CISAúde. Vigilância em Saúde: Ações de Promoção, Diagnóstico e Tratamento. Disponível em: <<https://www.publicacoeseventos.unijui.edu.br/index.php/conintsau/article/view/11389>>. Acesso em: 7 mai. 2021.

SILVA, Daniel Neves. **Revolta da Vacina.** Disponível em: <<https://mundoeducacao.uol.com.br/historiadobrasil/revolta-vacina.htm>>. Acesso: 11 mai. 2021.

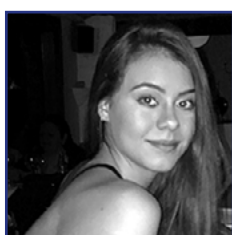
STRATTON, Kathleen, et al. **Adverse Effects of Vaccines: Evidence and Causality Committee to Review Adverse Effects of Vaccines.** Institute of Medicine. Washington (DC): National Academies Press (US); August 25, 2011. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24624471/>>. Acesso em: 8 mai. 2021.

AUTORES



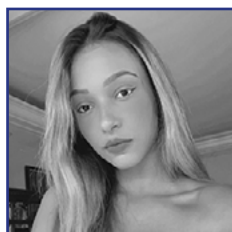
Caio de Azevedo Oliveira

É acadêmico do 4º ano da Faculdade de Medicina de Itajubá (FMIIt). Filiação: Faculdade de Medicina de Itajubá. Graduando em Medicina pela Faculdade de Medicina de Itajubá (2018-2023). Faz parte das Ligas Acadêmicas de Cardiologia e Anestesiologia desde 2020. Tem como título de Pesquisa Científica “Hérnia Diafragmática Congênita” na área de Cirurgia Pediátrica. Atualmente faz estágio extracurricular na Unidade Respiratória - COVID-19 do Hospital das Clínicas de Itajubá (HCI).



Carolina Teixeira Capellini

Acadêmica do 4º ano da Faculdade de Medicina de Itajubá. Filiação: Faculdade de Medicina de Itajubá. Graduanda em Medicina pela Faculdade de Medicina de Itajubá (2018-2023). Participante da comissão organizadora da atividade extensionista intitulada “Workshop Medicina Itajubá” em 2019, na qualidade de colaboradora da Liga de Cirurgia Plástica. Participante das Ligas Acadêmicas de Cirurgia Plástica, Dermatologia e Cirurgia Vascular, sendo nesta última membro da diretoria. Coordenadora do Projeto de Extensão BIDION-VASC, biblioteca digital que tem como objetivo divulgar materiais didáticos na área de Cirurgia Vascular, através de publicações em website e mídias sociais, para auxiliar acadêmicos, docentes e profissionais da saúde na aquisição de conhecimento sobre temas da especialidade. Participante dos estágios extracurriculares nas áreas de Cirurgia Geral (2020) e Cirurgia Vascular (2020) e na Unidade Respiratória (2021) do Hospital das Clínicas de Itajubá, atuando na área do Covid-19 e tem como título de pesquisa científica “Perfil clínico e epidemiológico de pacientes idosos portadores de úlceras nos membros inferiores”.



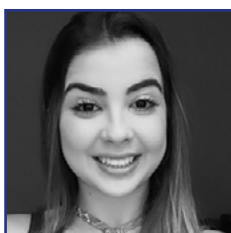
Giovanna Leone Silva Guedes

É acadêmica do 4º ano da Faculdade de Medicina de Itajubá (FMIIt). Filiação: Faculdade de Medicina de Itajubá. Graduando em Medicina pela Faculdade de Medicina de Itajubá (2018-2023). Participa do projeto de extensão Estudos Translacionais em Neurociências, o qual objetiva disseminar conhecimento em neurociências à comunidade. Ademais, desenvolve pesquisa científica abordando o efeito modulatório da música sobre a memória, intitulada “Investigação sobre as relações entre a sonata K448 de Mozart com a extinção da memória ao som”, é monitora da disciplina de Semiologia, realiza estágio extracurricular na Unidade de Síndromes Respiratórias - COVID-19 do Hospital de Clínicas de Itajubá (HCI), é membro atuante do Diretório Acadêmico 8 de Outubro desde 2018 e já participou de outras atividades extracurriculares como o Projeto de Extensão A Arte do Cuidar; ligas acadêmicas de Neurologia (LAN - FMIIt) e Medicina Legal (LAMEL - FMIIt), nesta sendo presidente; e organização de eventos científicos.



Luana Gonçalves Cury

Acadêmica do 4º ano da Faculdade de Medicina de Itajubá. Filiação: Faculdade de Medicina de Itajubá. Graduanda em Medicina pela Faculdade de Medicina de Itajubá (2018-2023). Participante da organização de eventos científicos e acadêmicos, como o VII Congresso Sul Mineiro de Ortopedia e Traumatologia e o I Simpósio do Humanizarte. Participou da Liga Acadêmica de Cirurgia Plástica, sendo nesta membro da diretoria, Ligas Acadêmicas de Psiquiatria, Ortopedia e Traumatologia e Medicina Legal. Participante do Projeto de Extensão Humanizarte, que tem como objetivo transformar o ambiente hospitalar através do lúdico e desenvolver habilidades de comunicação e empatia nos membros participantes, sendo ex-diretora de marketing do projeto. Participante do estágio extracurricular na Unidade Respiratória do Hospital das Clínicas de Itajubá, atuando na área do Covid-19 e realiza pesquisa científica intitulada “Nefropatias Diabéticas - Incidência e Fatores de Risco”.



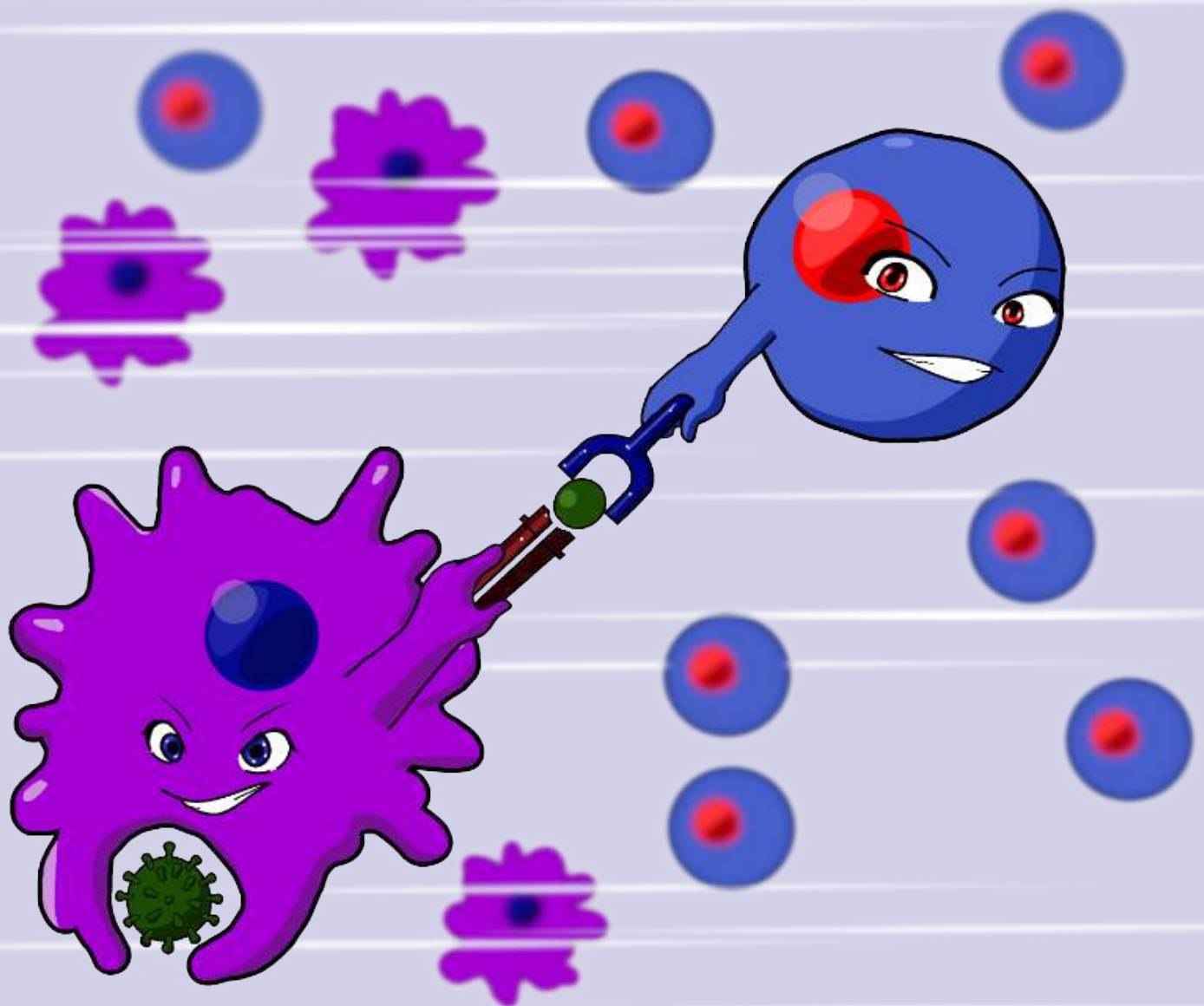
Rafaela Tarallo Reis

É acadêmica do 4º ano da Faculdade de Medicina de Itajubá (FMIIt). Filiação: Faculdade de Medicina de Itajubá. Graduando em Medicina pela Faculdade de Medicina de Itajubá (2018-2023). Faz parte da liga acadêmica de Pediatria como diretora científica e é membro do diretório acadêmico 8 de outubro desde 2019. Além disso, já participou do comitê de organização de eventos como “TEAcolhe” e “Jornada Interligas de HAS”. Realizou também estágios extracurriculares nas áreas de cuidados paliativos e pronto socorro. Atualmente tem como título de Pesquisa Científica “Hérnia Diafrágica Congênita” na área de Cirurgia Pediátrica.



Yane Valois Souza Ferreira

Acadêmica do 4º ano da Faculdade de Medicina de Itajubá (FMIIt). Filiação: Faculdade de Medicina de Itajubá. Graduando em Medicina pela Faculdade de Medicina de Itajubá (2018-2023). Realiza pesquisa ainda em andamento intitulada “Perfil clínico e epidemiológico de pacientes idosos portadores de úlceras nos membros inferiores” na área de Cirurgia Vascular. Participou do comitê organizador do XVII Congresso Médico Acadêmico - XI Semana Médica. É ex-membro da Liga Acadêmica de Medicina do Esporte (LAME - FMIIt) e da Liga Acadêmica de Anatomia (LAA - FMIIt). Fez parte dos Projetos de Extensão “Curso de Gestante para profissionais de saúde” e “MedMaker”. Atualmente faz parte do projeto de Extensão “Ação Emergencial de Apadrinhamento dos Pacientes com Síndrome Gripal”. Realiza estágio extracurricular na Unidade Respiratória - COVID19 - no Hospital das Clínicas de Itajubá (HCI). Tem experiência na área social, educativa e esportiva.



Fundamentos Imunológicos da Vacinação - Parte I: Ativação de Linfócitos

Fundamentos Imunológicos da Vacinação - Parte I: Ativação de Linfócitos

Ana Clara De Souza Pereira

Beatriz Tassi Coutinho

Giulia Dakhil Moyzes Zanin

Igor Oliveira Ribeiro

Júlia Rocha Morão

Laura Silveira Lacerda de Mesquita Aquino

Conceitos Gerais

A atividade imunológica que garante a proteção concedida pelas vacinas envolve a complexidade da atividade celular adaptativa que envolve imunidade, regulação e memória. A resposta imune às vacinas depende de fatores inerentes a elas e fatores que têm relação com o próprio organismo (MS., 2014).

Os fatores intrínsecos às vacinas estão relacionados com o mecanismo de ação, que variam de acordo com seus elementos antigênicos, podendo ser pela plataforma de bactérias atenuadas, mortas, ou até mesmo, avirulentas; componentes de bactérias; toxinas isoladas em culturas de bactérias e modificadas por fontes químicas ou de calor; vírus vivos atenuados, tendo como exemplo a vacina para o novo coronavírus, SARS-CoV-2, criada em parceria entre a AstraZeneca e Oxford; vírus inativados, como é o caso da CoronaVac; e por fim, frações de vírus.

Já os fatores relacionados ao corpo humano envolvendo os mecanismos básicos da resposta imune que podem interferir no desempenho imune compreende a idade, doença crônica ou intercorrente e tratamento imunossupressor. Os mecanismos básicos da imunidade são divididos em inespecíficos e específicos (MINISTERIO DA SAUDE, 2014).

Os mecanismos inespecíficos abrangem tanto superficiais quanto profundos e prejudicam a penetração e multiplicação dos agentes infecciosos, são eles: a barreira mecânica realizada pela pele e mucosa íntegras; secreções cutâneas, como as produzidas pelas glândulas sudoríparas e sebáceas, que contém ácidos graxos; secreção da mucosa e células ciliadas do aparelho respiratório; lágrimas, saliva, urina e a bile; acidez gástrica e duodenal; peristaltismos; suco pancreático alcalino; ações de enzimas; componentes sanguíneos; inflamação e fagocitose realizadas pela ativação da imunidade inata (MINISTERIO DA SAUDE, 2014).

Os mecanismos específicos, por sua vez, estão ligados à evolução biológica dos organismos com um aperfeiçoamento imune, garantindo uma resposta específica, seletiva e duradoura contra os agentes infecciosos. Esses agentes, que pode ser composta de vírus, bactérias, dentre outros, são formados por várias estruturas como proteínas que tem potencial de funcionar como antígenos. Assim que entram no organismo são captados por algumas células da imunidade inata, atingem a corrente sanguínea e os órgãos linfóides secundários, são fragmentados e apresentados para os linfócitos, que são células presentes nos órgãos linfóides e na corrente sanguínea que possuem um papel importante na imunidade específica, envolvidas na fase efetora da imunização (MINISTERIO DA SAUDE, 2014).

Os linfócitos se formam nos órgãos linfóides primários, linfócitos T no timo e linfócitos B na medula óssea, com funções distintas, e migram para os órgãos linfóides periféricos. Logo que esses dois tipos de linfócitos entram em contato com antígenos inicia-se a fase de reconhecimento que se seguirá à fase de ativação. Como resultado da ativação dos linfócitos B, há a produção de imunoglobulinas, proteínas que têm função de anticorpos para o organismo, que são conhecidas como IgG, IgM, IgA e IgE. Os linfócitos B estão relacionados com a imunidade humoral, sendo ela responsável pela destruição de toxinas e vírus pela ação neutralizante ao se ligarem aos antígenos específicos que induziram a sua formação. Já com a ativação dos linfócitos T, originam-se vários subtipos dessas células com funções distintas dependendo do perfil de moléculas efectoras da imunidade que produzem, como citocinas. Essas subpopulações que constituem a imunidade celular anti-infecciosa são: linfócitos T-memória, linfócitos T-supressores, linfócitos T-citotóxicos, linfócitos T-auxiliares. Dessa forma, a imunidade humoral e a imunidade celular trabalham de forma sinérgica para potencializar as ações do sistema imunológico (MINISTERIO DA SAUDE, 2014).

A Ativação dos Linfócitos

Há diversos tipos de plataformas vacinais mas todas relacionadas com o objetivo de induzir uma imunidade artificial induzida pela ação de linfócitos T e B.

Resultam assim na produção e a consequente presença de células de memória no organismo, que respondem prontamente a uma infecção natural (MINISTERIO DA SAUDE, 2014; ALBERTO, 2021).

O mecanismo de atuação das vacinas é basicamente “simular” uma infecção no organismo, induzindo a ativação de células apresentadoras de antígenos como macrófagos que fagocitam fragmentos de células mortas repletas do antígeno vacinal. Em seguida, esses fragmentos fagocitados são apresentados aos linfócitos T que são ativados e assim contribuem com a ativação de linfócitos B e conseguinte produção de anticorpos específicos (MESQUITA et al., 2010).

Novas exposições aos antígenos, como exemplo quando o organismo entra em contato com o agente causador de uma doença para a qual ele está vacinado, funcionam como lembretes dessa invasão, induzindo a rápida proliferação e atividade de células de memória previamente formadas, tornando a resposta imune vigorosa e eficiente. Dependendo do antígeno vacinal e da infectividade do agente causador da doença, algumas vacinas precisam ser aplicadas em mais de uma dose, como se lembrasse ao sistema imune: nós precisamos funcionar, crescer, ficar fortes, reforçar as barreiras (MESQUITA et al., 2010).

A resposta imune celular se relaciona com a atividade dos linfócitos T, que se dividem em dois subtipos celulares com funções diferentes. Um deles é o linfócito T citotóxico ou CD8+ (Tc), que é responsável por identificar e destruir células anormais ou infectadas com microrganismos intracelulares, e o outro tipo de linfócito T é o T helper (Th, ou auxiliar) CD4+ que tem a função de produzir várias citocinas que terão diferentes ações, dentre elas, participar da ativação dos linfócitos B e Tc. (MESQUITA et al., 2010).

De uma forma prática, os linfócitos T identificam peptídeos derivados dos antígenos, sendo esses exógenos ou endógenos, reconhecidos pelos linfócitos Th e Tc, respectivamente. O linfócito Th, após ativação, pode se diferenciar em Th1 e Th2, favorecendo a imunidade celular ativando Tc, macrófagos, neutrófilos, dentre outras células. Já o linfócito Tc possui função matar células infectadas pela indução de apoptose (MESQUITA et al., 2010).

Em último lugar, a subpopulação Th2 ativada contribui com a ativação dos linfócitos B, estimulando sua diferenciação em plasmócitos que produzirão anticorpos neutralizantes específicos. Também ativa mastócitos e eosinófilos, células que auxiliam na resposta imune exercendo várias funções, a citar, produção de citocinas (MESQUITA et al., 2010; LAGES, 2020).

Os linfócitos B são responsáveis pela imunidade humoral como já citamos anteriormente, e se caracterizam pela produção de anticorpos capazes de neutralizar e, em alguns casos, destruir antígenos contra os quais foram gerados, ou seja, atuam de forma específica. A ativação dos linfócitos B inicia um processo de proliferação e diferenciação em plasmócitos que irão produzir de imunoglobulinas

com alta afinidade para o epítopo antigênico que originou a resposta. Para que ocorra sua ativação é preciso que o BCR (*B Cell Receptor*, receptor de antígenos das células B) faça a ligação em uma determinada região do antígeno, chamada epítopo, o que desencadeia uma sequência de eventos intracelulares. Além do reconhecimento do antígeno, a ativação dos linfócitos B depende também de outros sinais ativadores (FREIRE, 2016; SAVOY, 2019; ALBERTO, 2009). A Figura 1 ilustra a dinâmica de ativação da imunidade mediada pelos linfócitos.

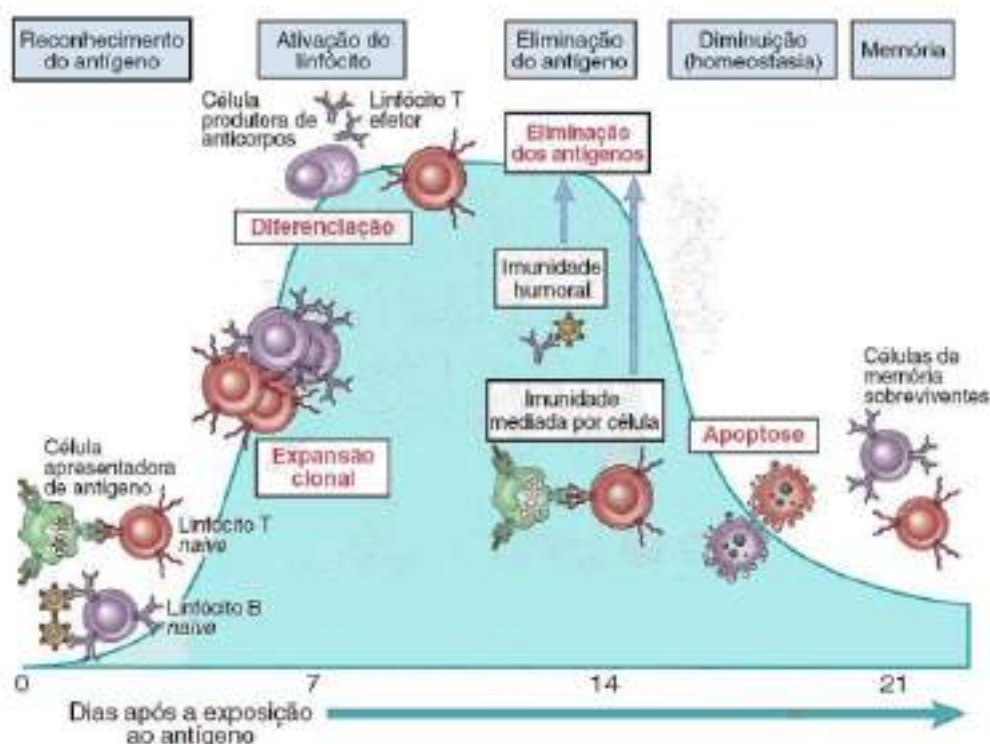


Figura 1 - Dinâmica da resposta imune adaptativa, mediada pela atividade de linfócitos T e B. Fonte: UFPel, 2019

Conclusão

Em suma, o sucesso da resposta vacinal é garantido através do conjunto de fatores externos (plataforma, potencial imunogênico do antígeno vacinal, etc), e internos ao organismo. Ao contrário do que muitos pensam, esta versão fragilizada do agente causador da doença usado como antígeno na vacinação, não é capaz de causar a doença na pessoa que é vacinada! Pelo contrário, ela atua 'desafiando' o sistema imune a reagir como faria se entrasse em contato, pela primeira vez, de fato com o patógeno. E, a partir daí os 'soldados' do sistema imune começam a agir!

Os linfócitos T têm um papel importante neste processo. Como já visto anteriormente eles são divididos em grupos linfócitos Tc e Th. Os Tc são os

linfócitos T citotóxicos que ativam os macrófagos e neutrófilos que destroem as células infectadas, são considerados nossos “soldados”. Já os Th são os linfócitos auxiliares que ativam os linfócitos B. O linfócito B é responsável por se diferenciar em plasmócitos que liberaram anticorpos para neutralizar os antígenos. Ele seria como um médico que sabe a quantidade e o remédio exato para cada doença.

E, assim, com a associação do sucesso de cada um desses fatores - desde a fabricação da vacina, até sua atuação no corpo - se obtém uma resposta imunológica suficiente para a proteção do organismo.

Referências

ALBERTO C., Charles. **Introduzindo a imunologia: Vacinas**. 2009. Dissertação (Pós-graduação) - Universidade estadual de Londrina, Apucarana, 2009. Disponível em: <<http://www.diaadiaeducacao.pr.gov.br/portals/pde/arquivos/1816-6.pdf>>. Acesso em: 11 maio 2021.

L. SAVOY, Margot. **Considerações gerais sobre a imunização**. [S. l.]: MSD, Agosto 2019. Disponível em: <<https://www.msdmanuals.com/pt-br/casa/infec%C3%A7%C3%B5es/imuniza%C3%A7%C3%A3o/considera%C3%A7%C3%B5es-gerais-sobre-a-imuniza%C3%A7%C3%A3o>>. Acesso em: 11 maio 2021.

LAGES, Luiza. **Sistema imunológico e vacinas: Informações sobre o sistema imunológico, a resposta do organismo a vírus e sobre como funcionam vacinas**. Belo Horizonte: Minas faz ciência, 30 mar. 2020. Disponível em: <<https://minasfazciencia.com.br/2020/03/30/sistema-imunologico-e-vacinas/>>. Acesso em: 11 maio 2021.

MANUAL de normas de vacinação. 3. ed. Brasília: Assessoria de Comunicação e Educação em Saúde - Ascom, Agosto 2001. 1-58 p. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/funasa/manu_normas_vac.pdf>. Acesso em: 11 maio 2021.

MESQUITA JÚNIOR, Danilo, et al. **Sistema imunitário - parte II. fundamentos da resposta imunológica mediada por linfócitos T e B**. Revista Brasileira de Reumatologia, [S. l.], v. 50, n. 5, p. 1-1, 20 out. 2010. Disponível em <https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0482-50042010000500008>. Acesso em: 11 maio 2021.

MINISTERIO DA SAUDE. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_procedimentos_vacinacao.pdf>. 2014

UFPel. **Resposta do sistema imunológico à vacinas**. Universidade Federal de Pelotas. p. 13. 2019. Notas de aula. Disponível em: <<https://wp.ufpel.edu.br/labvir/files/2019/11/Resposta-a-vacina-v-prova.pdf>>.

AUTORES



Ana Clara De Souza Pereira

Acadêmica do 4º ano da Faculdade de Medicina de Itajubá, 22 anos, natural de Pouso Alto - MG. Possui participação em eventos acadêmicos e extracurriculares e trabalho voluntário.



Beatriz Tassi Coutinho

Acadêmica do 4º ano da Faculdade de Medicina de Itajubá, 22 anos, natural de Poços de Caldas - MG. Possui participação em eventos acadêmicos e extracurriculares e trabalho voluntário.



Giulia Dakhil Moyzes Zanin

Acadêmica do 4º ano da Faculdade de Medicina de Itajubá, 21 anos, natural de Campinas - SP. Possui participação em eventos acadêmicos e extracurriculares e trabalho voluntário.



Igor Oliveira Ribeiro

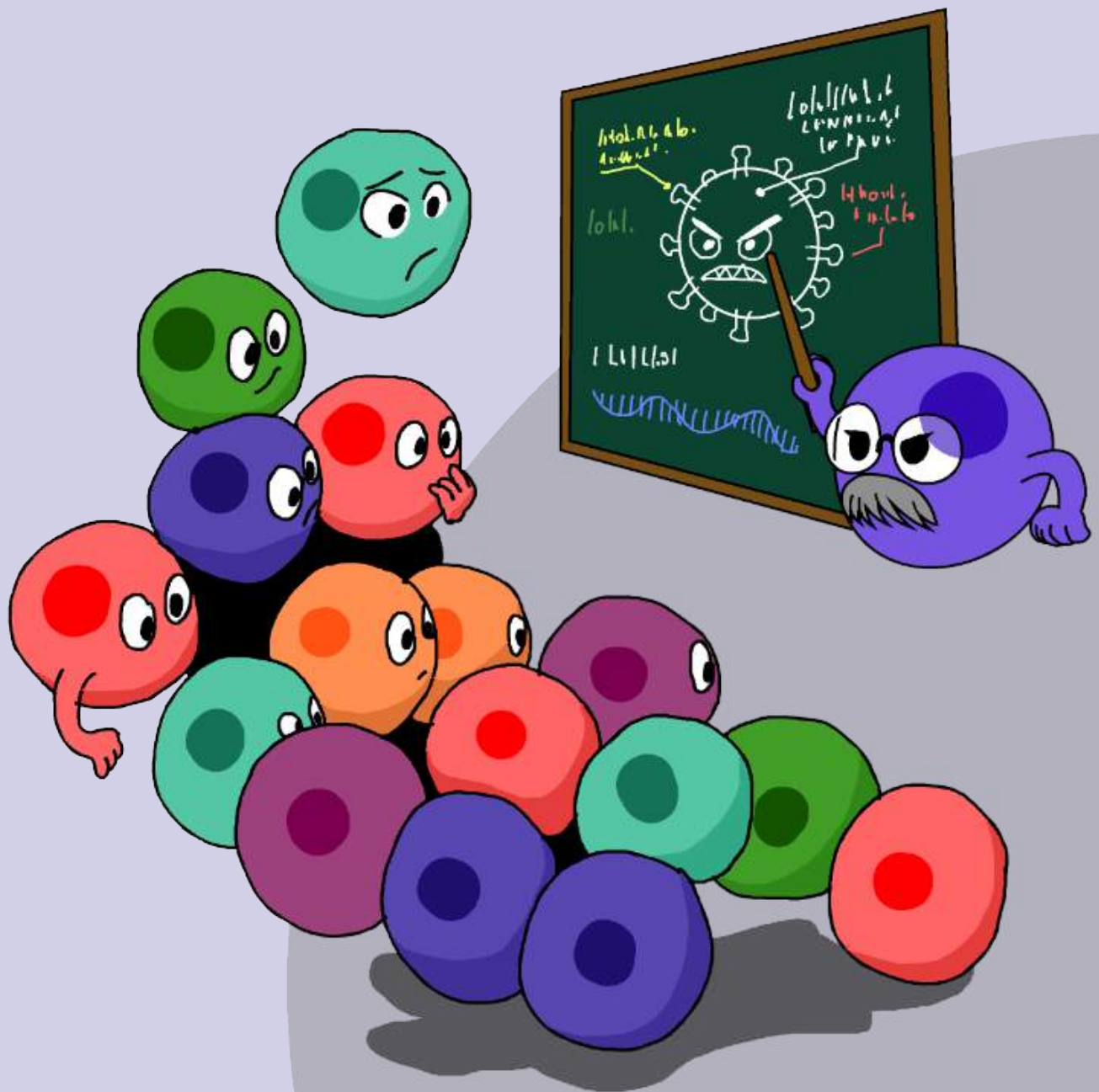
Acadêmico do 4º ano da Faculdade de Medicina de Itajubá, 21 anos, natural de Bom Repouso - MG. Possui participação em eventos acadêmicos e extracurriculares e trabalho voluntário.

**Júlia Rocha Morão**

Acadêmica do 4º ano da Faculdade de Medicina de Itajubá, 21 anos, natural de Guaratinguetá - SP. Possui participação em eventos acadêmicos e extracurriculares e trabalho voluntário.

**Laura Silveira Lacerda De Mesquita Aquino**

Acadêmica do 4º ano da Faculdade de Medicina de Itajubá, 23 anos, natural de Três Pontas - MG. Possui participação em eventos acadêmicos e extracurriculares e trabalho voluntário.



Fundamentos Imunológicos da Vacinação - Parte II: O que é a Memória do Sistema Imune?

Fundamentos Imunológicos da Vacinação - Parte II: O que é a Memória do Sistema Imune?

Eloise Capucho Forster

Helena de Andrade Nogueira Lucena

João Vitor Dias Vasconcelos

Laura Cristina de Oliveira Ferreira

Pedro Maciel Ballassini

Yasmin Dias Ribeiro

Imunidade Inata

A imunidade pode ser dividida em duas frentes principais, sendo estas as imunidades inata e adaptativa. A imunidade inata, presentes em todos os indivíduos, não promove o surgimento de memória imunológica, tem ação rápida e está pronta para agir desde o nascimento do indivíduo, sendo sua primeira linha de defesa. Ela independe de contato prévio com imunógenos ou agentes agressores, e não sofre alterações - qualitativas ou quantitativas - após o contato. Seus mecanismos de defesa compreendem barreiras físicas, como a pele, químicas, incluindo a saliva, por exemplo, e biológicas, como os componentes celulares.

As principais células efetoras da imunidade inata são: macrófagos, neutrófilos, eosinófilos, células dendríticas e células *Natural Killer* - NK e, quando algum microrganismo consegue penetrar as barreiras físicas e químicas do corpo, alguns mecanismos da imunidade inata são ativados através de ações dessas células (CRUVINEL et al., 2010). Entre esses mecanismos, tem-se, principalmente, fagocitose, liberação de mediadores inflamatórios, ativação de proteínas do sistema complemento, bem como síntese de proteínas de fase aguda, citocinas e quimiocinas (RIBEIRO et al., 2019).

Imunidade Adaptativa

No local da infecção há células dendríticas que captam vírus e antígenos, entrando nos vasos linfáticos e se movendo em direção ao linfonodo mais próximo para apresentarem estes componentes para os linfócitos T. Tais células dendríticas são chamadas “células apresentadoras de antígenos” (CRUVINEL et al., 2010).

Existem 2 tipos de linfócitos (auxiliares e citotóxicos), cada um com uma função diferente, sendo específico para um tipo de antígeno, que ficam armazenados nos linfonodos e no baço, aguardando a entrada do antígeno no corpo. Quando tais células dendríticas apresentam o antígeno para os linfócitos, eles se ativam, iniciando a resposta imune adaptativa (RIBEIRO et al., 2019).

O sistema imune adaptativo representa as tropas de elite do sistema imune, podendo desencadear um ataque que foi especificamente adaptado à natureza do agente infeccioso, utilizando defesas sofisticadas, como os anticorpos. A imunidade adaptativa depende da ação inicial da imunidade inata, sendo consideravelmente mais complexa e mais lenta, levando cerca de 4 a 5 dias após a resposta imune inata para atingir sua importância funcional, tendo, no entanto, uma ação muito mais específica e eficiente no combate a patógenos e infecções. De maneira resumida, a alta especificidade deste sistema é atingida através de um rearranjo de receptores, que por meio da recombinação genética aleatória, é capaz de produzir um grande número de receptores de antígenos específicos (CRUVINEL et al., 2010).

Fases da Resposta Imunológica

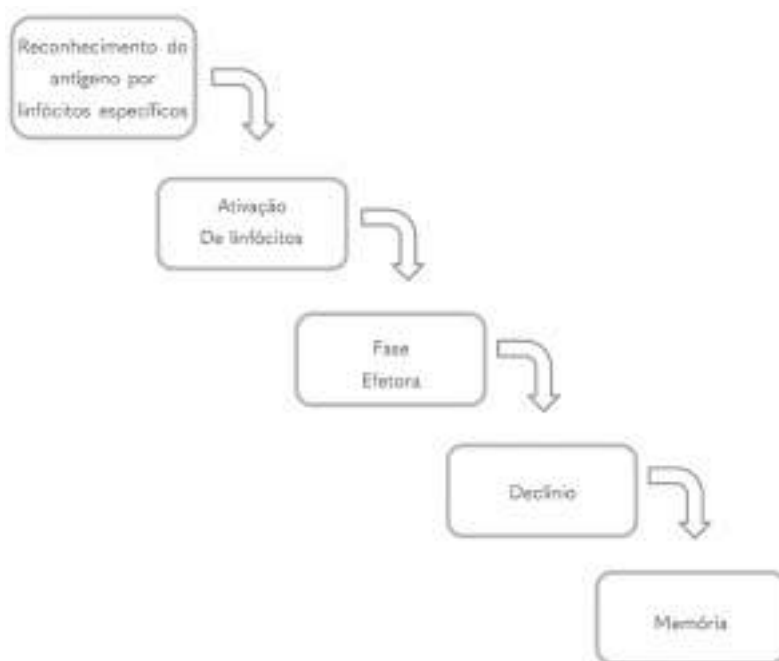


Figura 1 - Etapas da Resposta Imune. Fonte: autoria própria.

Na primeira fase, os linfócitos específicos localizam e reconhecem os antígenos do patógeno. Tal sistema compreende, principalmente, Linfócitos T CD 4+ (auxiliares), Linfócitos T CD8+ (citotóxicos), Linfócitos B e plasmócitos. Durante a ativação, os linfócitos são formados a partir de sua proliferação e diferenciação em células efetoras. Em seguida, tem-se a eliminação do antígeno, que é denominada fase efetora. Nessa ordem, após a eliminação da infecção, algumas células (maioria dos linfócitos T e B) que foram ativadas pelo antígeno começam a sofrer apoptose - em razão da sua inatividade realizam um "auto-extermínio"- e são prontamente fagocitadas sem desencadear uma reação nociva. Ao cessar a resposta imunológica e seus estímulos, os linfócitos de memória se tornam as células predominantes, podendo subsistir durante anos. Caso ocorra um segundo contato com este mesmo tipo de antígeno, tais células se multiplicam velozmente e combatem o invasor com maior facilidade (JUNIOR et al., 2010).

Memória Imunológica

O sistema imunológico é capaz de reagir a um grande número e a uma enorme variedade de patógenos e antígenos estranhos. No entanto, não reage contra substâncias potencialmente antigênicas do hospedeiro, conhecidas como autoantígenos. A resposta à primeira exposição a um antígeno, chamada resposta imunológica primária, é mediada por linfócitos virgens. Tal denominação advém do fato de que essas células são imunologicamente inexperientes, ou seja, nunca encontraram ou responderam a um antígeno antes.

Conforme o sistema imunológico entra em contato repetidas vezes com o mesmo antígeno, as respostas deste se tornam mais acentuadas e mais eficientes, levando às chamadas "respostas imunológicas secundárias", que são mais rápidas na eliminação do antígeno. Esta resposta resulta da ativação dos linfócitos de memória, células de longa duração criadas durante a fase da resposta imunológica primária (JUNIOR et al., 2010).

Com a memória imunológica, o organismo é otimizado para combater infecções persistentes e recorrentes, pois a cada encontro, mais células de memória são criadas junto com a ativação daquelas geradas anteriormente. Essa memória é também uma das razões pela qual as vacinas conferem proteção duradoura contra as infecções. As respostas imunológicas adquiridas (como aquelas recebidas por vacinas, por exemplo) são especializadas e respostas variadas são projetadas para oferecer a melhor defesa (RIBEIRO et al., 2019).

Todas as respostas imunológicas são autolimitadas, diminuindo conforme a infecção é eliminada, permitindo assim, que o sistema retorne ao seu estado de repouso, estando preparado para responder a outra infecção.

Vacinação e o Surgimento da Memória Imunológica

O êxito das vacinas advém da imunidade adaptativa e da memória imune. A memória de anticorpos se divide em dois blocos:



- **Anticorpos já existentes no sangue e nos tecidos:** Esse bloco é conhecido como a primeira linha de defesa do organismo, porque mesmo na ausência da estimulação celular, os anticorpos preexistentes estão prontamente preparados para combater o patógeno invasor.
- **Células B de memória:** Enquanto o bloco anterior corresponde à primeira linha de defesa do organismo, as células B de memória são formadas após uma infecção primária. Nesse caso, o contato com patógenos estimula a propagação e a diferenciação dessas células, que começam a produzir grandes quantidades de anticorpos.

Do mesmo modo, o contato das células B de memória com patógenos pode ser valioso para reforçar o número de plasmócitos, assim como a concentração sérica de anticorpos para o eventual próximo encontro com o patógeno. De modo semelhante, a memória das células T também existe em dois compartimentos. Tais células são encontradas nos tecidos periféricos, local onde podem responder imediatamente ao contato de células infectadas por patógenos com atividades efectoras. Por outro lado, células T de memória centrais são encontradas principalmente nos linfonodos, onde respondem ao contato de patógenos por meio de expansão e diferenciação em efetores (DELVES, 2018).

São duas células que são responsáveis pela memória das células T: T CD8+ e CD4+. São mais efetivas quanto a infecções causadas por bactérias intracelulares, vírus e parasitas. Dessa forma, a vacina consegue ser extremamente pertinente nos dias atuais, pois com o anticorpo criado contra o antígeno oferecido pelas injeções, o corpo poderá induzir uma importante resistência à doenças (POLLARD, 2020). Durante a primeira infecção, as células T vão ser as principais ao atuar na contribuição para uma imunidade viral, possibilitando que os anticorpos possam trabalhar em cima disso durante a próxima infecção do mesmo patógeno (JUNIOR et al., 2010).

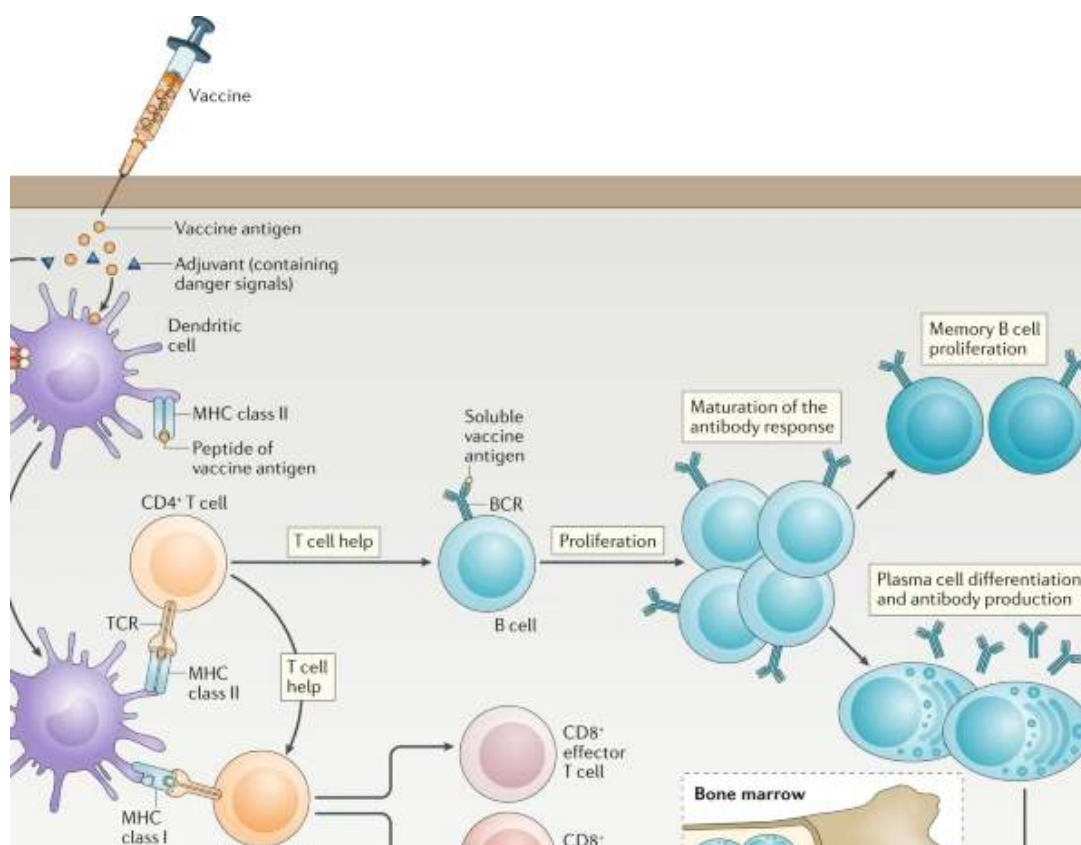


Figura 2 - Geração de uma resposta imune vacinal. Fonte: A guide to vaccinology: from basic principles to new developments, 2020.

Necessário frisar que todas as vacinas possuem os mesmos mecanismos de proteção, dependendo especificamente dos antígenos, das diferentes doses que o indivíduo será exposto, de particularidades do organismo e também das variadas vias de exposição. A capacidade de obter a imunidade desejada não é a única condição necessária para que a vacina atinja seu objetivo. São necessários desde uma preparação estável e segura, com custo acessível até a disposição dos antígenos. O objetivo da vacina não é prejudicar o indivíduo de forma alguma, focando principalmente em evitar efeitos adversos patogênicos que uma infecção poderia causar, mantendo também os imunógenos protetores.

Referências

CRUVINEL, Wilson de Melo, *et al.* **Sistema imunitário - Parte I. Fundamentos da imunidade inata com ênfase nos mecanismos moleculares e celulares da resposta inflamatória.** Revista Brasileira de Reumatologia, [S. l.], v. 50, p. -, 18 maio 2010. Disponível em: <https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0482-50042010000400008&lng=pt&nrm=iso&tlng=en>. Acesso em: 4 maio 2021.

DELVES, Peter J. ROITT. **Fundamentos de Imunologia.** [S. l.]: Guanabara Koogan, 2018. v. 13.

JUNIOR, Danilo Mesquita et al. **Sistema imunitário - parte II. fundamentos da resposta imunológica mediada por linfócitos T e B**. Scielo, [S. l.], p. -, 23 set. 2010. Disponível em: <https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0482-50042010000500008>. Acesso em: 29 abr. 2021.

POLLARD, Andrew J.; BIJKER, Else M. **A guide to vaccinology: from basic principles to new developments**. Nature Reviews Immunology, [S. l.], p. 83–100, 22 dez. 2020. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/s41577-020-00479-7>>. Acesso em: 4 maio 2021.

RIBEIRO, Helem Ferreira et al. **Imunologia Clínica**. [S. l.]: Porto Alegre, SAGAH, 2019, ed1.

AUTORES



Eloise Capucho Forster

Acadêmica do 4º ano da Faculdade de Medicina de Itajubá (FMIT)



Helena de Andrade Nogueira Lucena

Acadêmica do 4º ano da Faculdade de Medicina de Itajubá (FMIT)



João Vitor Dias Vasconcelos

Acadêmico do 4º ano da Faculdade de Medicina de Itajubá (FMIT)



Laura Cristina de Oliveira Ferreira

Acadêmica do 4º ano da Faculdade de Medicina de Itajubá (FMIT)



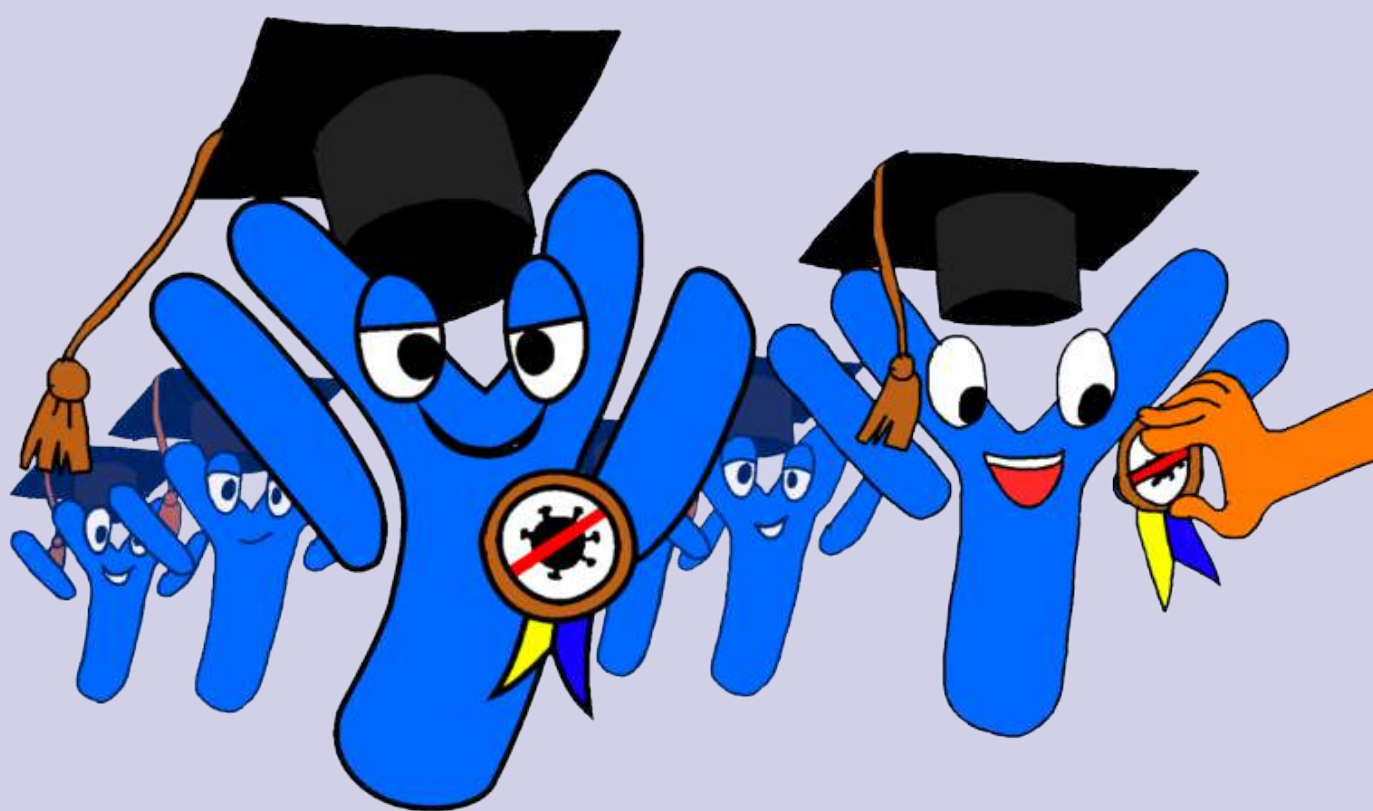
Pedro Maciel Ballassini

Acadêmico do 4º ano da Faculdade de Medicina de Itajubá (FMIT)



Yasmin Dias Ribeiro

Acadêmica do 4º ano da Faculdade de Medicina de Itajubá (FMIT)



Fundamentos Imunológicos da Vacinação - Parte III - Correlatos de Proteção: Anticorpos Neutralizantes

Fundamentos Imunológicos da Vacinação - Parte III - Correlatos de Proteção: Anticorpos Neutralizantes

Ana Júlia Abreu Bolina da Silva

Jade Diniz Sakai

Gabriel Ferreira Macêdo

Pedro Henrique Galvão Santana

Isis Beatriz Castro Veloso Rodrigues

Pietro Ghattas Bou Karim Lopes

Generalidades da Resposta Imune Vacinal

De acordo com VanBarglan (2016), a cascata imune em resposta à infecção compreende a produção de anticorpos capazes de reconhecer uma gama diversa de antígenos, incluindo proteínas e carboidratos que são integrados às partículas virais; a neutralização de antígenos ou toxinas bacterianas, impedindo-os de ligarem-se às células-alvo; a marcação dos antígenos extracelulares (opsonização), a fim de facilitar o trabalho dos fagócitos que, posteriormente, destruirão esses agentes; a ativação das proteínas do complemento, que favorece a destruição de certos microrganismos; e a participação em reações imunes alérgicas. A ativação do sistema imune pode ser mediada tanto pelo contato direto com o patógeno quanto por indução, como ocorre na vacinação.

O desenvolvimento das vacinas baseia-se no conhecimento do curso natural das infecções e na compreensão dos mecanismos e etapas que geram uma resposta imune protetora (SCHATZMAYR, 2003). Mas quais seriam esses mecanismos da resposta imune na vacinação? E por que eles nos protegem? Vamos discutir isso neste capítulo, com foco nos mecanismos de criação, efeitos dos anticorpos neutralizantes e correlatos de proteção.

Os correlatos são marcadores biológicos que determinam a eficácia do sistema imune, após a produção de anticorpos, estimulada pela presença de antígenos, como explicado por Plotkin (2010). Pode-se dizer que é a medida da eficiência do sistema imune.

O principal objetivo da vacinação é induzir a resposta imune de longa duração. De acordo com Ayres (2017), a vacina expõe o sistema imune ao antígeno, que entrará em contato com as células dendríticas, responsáveis por capturar os antígenos e os apresentarem para os linfócitos T. Estes, por sua vez, ativam as células B (chamadas de virgens, pois ainda não foram expostas a nenhum antígeno), as quais podem se diferenciar em plasmócitos, células B de memória, células B-1 e B-2.

A função dos plasmócitos é secretar uma grande quantidade de anticorpos, os quais auxiliarão no combate aos microrganismos ligando-se a eles e tornando-os um alvo facilmente identificável para os fagócitos (MESQUITA JUNIOR, 2010).

Ayres (2017), ainda dispõe sobre as células B de memória, as quais são formadas na resposta imune primária, e são específicas para cada antígeno, assim, respondem rapidamente à uma segunda exposição. Por conta deste mecanismo, seu desenvolvimento é um dos principais objetivos da vacinação.

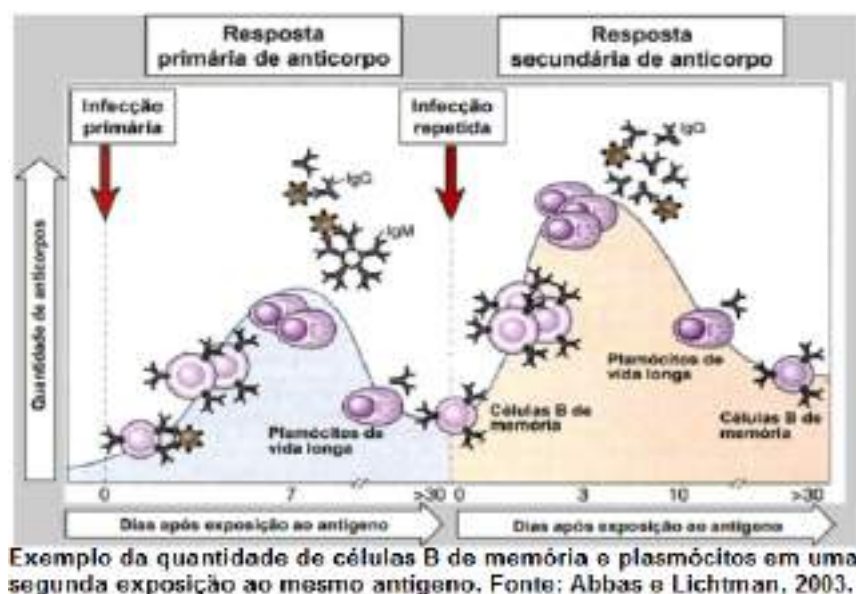


Figura I - Dinâmica da ativação e indução da resposta imune de linfócitos B, formação de plasmócitos e células de memória. Fonte: Abbas e Lichtman, 2003.

Reconhecimento do Antígeno pelo Anticorpo

De acordo com VanBlargan (2016), os anticorpos são glicoproteínas pertencentes ao sistema imunológico humoral cuja superfície é capaz de reconhecer

agentes invasores. A estrutura dos anticorpos é tipicamente composta por duas cadeias de poliproteínas, codificadas por uma matriz complexa de segmentos gênicos, que conferem uma identidade particular a cada anticorpo.

Após o contato do organismo com o antígeno, ocorrem mutações nos genes dos anticorpos e a ativação do processo de seleção baseado em afinidade, o que leva à produção de anticorpos, os quais ligam-se com alta afinidade aos antígenos virais.

Como ainda descrito por VanBlargan (2016), as proteínas presentes nas membranas virais fazem a mediação da entrada do vírus nas células-alvo, a qual ocorre por meio de endocitose mediada por receptor, seguida por fusão dependente de pH. Sendo assim, as proteínas de membrana virais são os principais alvos dos anticorpos neutralizantes e estes foram mapeados para se ligar a essas proteínas.

Ainda segundo a autora, uma resposta viral potente pode selecionar variantes que permitem escapar da neutralização do anticorpo e/ou funções efetoras (VANBLARGAN, 2016). Somado a isso, Cordi (2013), coloca que os mecanismos de escape da neutralização dos patógenos são diversos e incluem a seleção da variação de aminoácidos em pequenas partes do antígeno, que são responsáveis por carregar tanto seus aspectos físicos, quanto químicos, os epítomos, bem como a modulação de características estruturais para evitar a ligação de anticorpos.

O limiar de neutralização para grupos estruturalmente distintos de vírus frequentemente correlaciona-se com o tamanho do vírus, porém os fatores que determinam o número de anticorpos necessários para a neutralização podem variar entre vírus com estruturas diferentes, composições e mecanismos de entrada.

Ativação das Proteínas do Complemento: A Cascata de Reações que Precede a Opsonização.

O sistema complemento precede a opsonização dos patógenos. É formado por proteínas que, apesar de serem produzidas no fígado, estão espalhadas por toda parte do corpo, principalmente no plasma sanguíneo.

Sarma (2011) e Stahl (1998) descrevem que, ao ser ativado, o sistema gera uma cascata sequencial de reações enzimáticas: as vias de ativação do complemento. Todas as vias convergem para a proteína C3, que se divide nas anafilatoxinas C3a e C5a, que acarretarão as posteriores respostas fisiológicas do organismo contra a infecção.

Além de participar da resposta imune inata, o complemento exerce papel essencial na imunidade adaptativa - resposta imune gerada ao longo da vida após o contato com antígenos patogênicos. Esta última função envolve as células T e B,

as quais contribuem com a eliminação dos patógenos e evitando que haja uma re-infecção.

Sarma (2011) descreve ainda as diferentes vias de ativação do complemento, que são três: alternativa, clássica e lectina. Estas vias envolvem a presença de precursores enzimáticos inativos, os quais requerem uma alteração bioquímica para prosseguirem com o processo.

A ativação alternativa é estimulada quando reconhecem carboidratos e lipídeos em territórios estranhos e não-próprios. Ou seja, quaisquer uma dessas substâncias presentes nas membranas de moléculas estranhas ao sistema imune irá ativá-lo. Já a via da lectina, envolve uma proteína de fase aguda, chamada manose, na superfícies de patógenos. O caminho clássico é ativado quando as imunoglobulinas IgG ou IgM se ligam a agentes patogênicos.

Os Anticorpos Neutralizantes e a Inibição Direta da Infecção

Os anticorpos neutralizantes são aqueles capazes de bloquear (neutralizar) efetivamente a interação do agente patogênico com a célula hospedeira, eles trabalham ao lado de anticorpos de ligação que sinalizam a presença de um patógeno no corpo, para que os glóbulos brancos possam localizá-lo e matá-lo. São produzidos na medula óssea através das células B, que, ao sofrerem uma recombinação genética aleatória, produzem diversos anticorpos que têm afinidade por diferentes antígenos (SILVA, 2020).

No caso específico da COVID-19, para Silva (2020), o alvo principal dos anticorpos neutralizantes é a proteína *Spike* (S), ou seja, esses anticorpos bloqueiam a ligação entre a proteína S do vírus ao receptor ECA2 (Enzima Conversora de Angiotensina 2) das células humanas, impedindo a entrada do vírus na célula e, consequentemente, sua capacidade de multiplicar-se no organismo.

Segundo Yaochite (2020), quando o organismo reconhece um agente invasor, uma série de reações é ativada a partir da ligação do antígeno ao anticorpo da membrana do linfócito B. Como já dito, essas reações culminam na liberação de anticorpos secretores específicos para o antígeno que foi apresentado. A neutralização dos vírus, mediada por anticorpos, representa a inibição direta da infecção viral.

Provocar a resposta dos anticorpos neutralizantes (*Nabs - neutrality antibodies*) é um correlato de proteção presente em muitas vacinas, e contribui efetivamente com a proteção de longa duração contra infecções virais, como descreve Baxter (2007). É um exemplo de imunização ativa, já que o sistema imune participa diretamente na produção dos anticorpos.

Ainda segundo o autor (BAXTER, 2007), um outro uso comum dos *Nabs* é na imunização passiva. Este é o processo pelo qual uma pessoa que não está imune à doença recebe anticorpos de uma pessoa que já está imune. Essa proteção não dura muito, mas protege contra a infecção imediatamente. A imunidade passiva pode ser transmitida naturalmente por meio da amamentação durante os primeiros meses de vida do bebê.

De acordo com Klasse (2014), apesar dos *Nabs* serem a primeira opção de correlato de proteção, após a vacinação, por principalmente prevenirem de forma efetiva que o patógeno se instale no organismo, é importante ressaltar que a presença desses anticorpos neutralizantes se dá, em vias gerais, a partir do 10º dia após constatação da presença do antígeno no corpo.

Uma vez que um patógeno tenha sido neutralizado por um *Nab*, o patógeno é degradado pelos glóbulos brancos e o baço filtra o patógeno, para que ele seja excretado pela urina ou fezes.

Referências

ABBAS, AK; LICHTMAN, AH. **Imunologia Celular e Molecular**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005. Acesso em: 08/05/2021.

AYRES, ARG. **Noções de imunologia: sistema imunológico, imunidade e imunização**. In: SILVA, MN; FLAUZINO, RF; GONDIM, GMM; eds. Rede de frio: fundamentos para a compreensão do trabalho [online]. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 2017, pp. 239-256. ISBN: 978-65-5708-091-7. Acesso em: 28/06/2021.

BARGIERI, DY.; BOSCARDIN, SB. **Sobre anticorpos neutralizantes e a CoronaVac**. Jornal da USP; 2021. Artigo Online. Disponível em: <<https://jornal.usp.br/artigos/sobre-anticorpos-neutralizantes-e-a-coronavac/>>. Acesso em: 08/05/2021.

BAXTER, D. **Active and passive immunity, vaccine types, excipients and licensing**. Oxford University Press. 2007 Dec 01; DOI 10.1093/occmed/kqm110. Disponível em: <https://academic.oup.com/occmed/article/57/8/552/1474357>. Acesso em: 27/06/2021.

CORTI, D; LANZAVECCHIA, A. **Broadly neutralizing antiviral antibodies**. Annu. Rev. Immunol. 2013; 31: 705 - 742. doi: 10.1146 / annurev-immunol-032712- 095916. Acesso em: 08/05/2021.

KLASSE, PJ. **Neutralization of Virus Infectivity by Antibodies: Old Problems in New Perspectives**. Advances in Biology, 2014. Disponível em: <<https://www.hindawi.com/journals/ab/2014/157895/>>. Acesso em: 11/05/2021. <https://doi.org/10.1155/2014/157895>

MESQUITA JUNIOR, D; et al. **Sistema imunitário - parte II: fundamentos da resposta imunológica mediada por linfócitos T e B**. Rev. Bras. de Reumatol.; 2010, v. 50, n. 5, pp. 552-580. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0482-50042010000500008>>. ISSN 1809-4570. Acesso em: 27/06/2021.

PLOTKIN, SA. **Correlatos de proteção induzida pela vacinação.** Clin. Immunol. Vacina 2010; 17: 1055 - 1065. doi: 10.1128 / CVI.00131-10. Acesso em: 09/05/2021.

SARMA, JV; WARD, PA. **O sistema de complemento.** Cell Tissue Res 343, 227-235 (2011). Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s00441-010-1034-0>>. Acesso em: 10/05/2021.

SCHATZMAYR, HG. **Novas perspectivas em vacinas virais.** História, Ciências, Saúde-Manguinhos [online]. 2003, v. 10, suppl 2, pp. 655-669. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0104-59702003000500010>>. ISSN 1678-4758. Acesso em: 27/06/2021.

SILVA, CN; CEIA, F; TAVARES, M. **Imunidade na Infecção pelo SARS-CoV-2: O que Sabemos.** Medicina Interna [online]. 2020, vol.27, suppl.1, pp.97-104. ISSN 0872-671X. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.24950/rspmi/COVID19/CHUSJ/S/>> 2020. Acesso em: 10/05/2021.

STAHL, PD; EZEKOWITZ, RA. **The mannose receptor is a pattern recognition receptor involved in host defense.** Curr Opin Immunol. 1998; Feb; 10(1):50-5. doi: 10.1016/s0952-7915(98)80031-9. PMID: 9523111. Acesso em: 08/05/2021.

VANBLARGAN, LA.; GOO, L; PIERSON, TC. **Deconstructing the Antiviral Neutralizing-Antibody Response: Implications for Vaccine Development and Immunity.** Microbiology and Molecular Biology Reviews, v. 80, p. 989 – 1010, Out 2016. Disponível em: <<https://mmbr.asm.org/content/80/4/989>>. Acesso em: 08/05/2021. DOI: 10.1128

YAOCHITE JNU, ANDRADE MF. **Mecanismos da imunidade adaptativa.** Programa de Pós-Graduação em Imunologia Básica e Aplicada: Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto; 2020. Disponível em: <https://www.fcav.unesp.br/Home/_departamentos/patologia/HELIOJOSEMONTASSIER/ed-11-mecanismos-de-imunidade-contra-agentes-infecciosos.pdf>. Acesso em: 27/06/2021

AUTORES



Ana Júlia Abreu Bolina da Silva

Graduanda do 4º ano de Medicina pela Faculdade de Medicina de Itajubá - AFYA.



Gabriel Ferreira Macêdo

Graduando do 4º ano de medicina pela Faculdade de Medicina de Itajubá - AFYA.



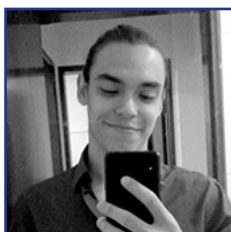
Isis Beatriz Castro Veloso Rodrigues

Graduanda do 4º ano de Medicina pela Faculdade de Medicina de Itajubá - AFYA.



Jade Diniz Sakai

Graduanda do 4º ano de Medicina pela Faculdade de Medicina de Itajubá - AFYA.



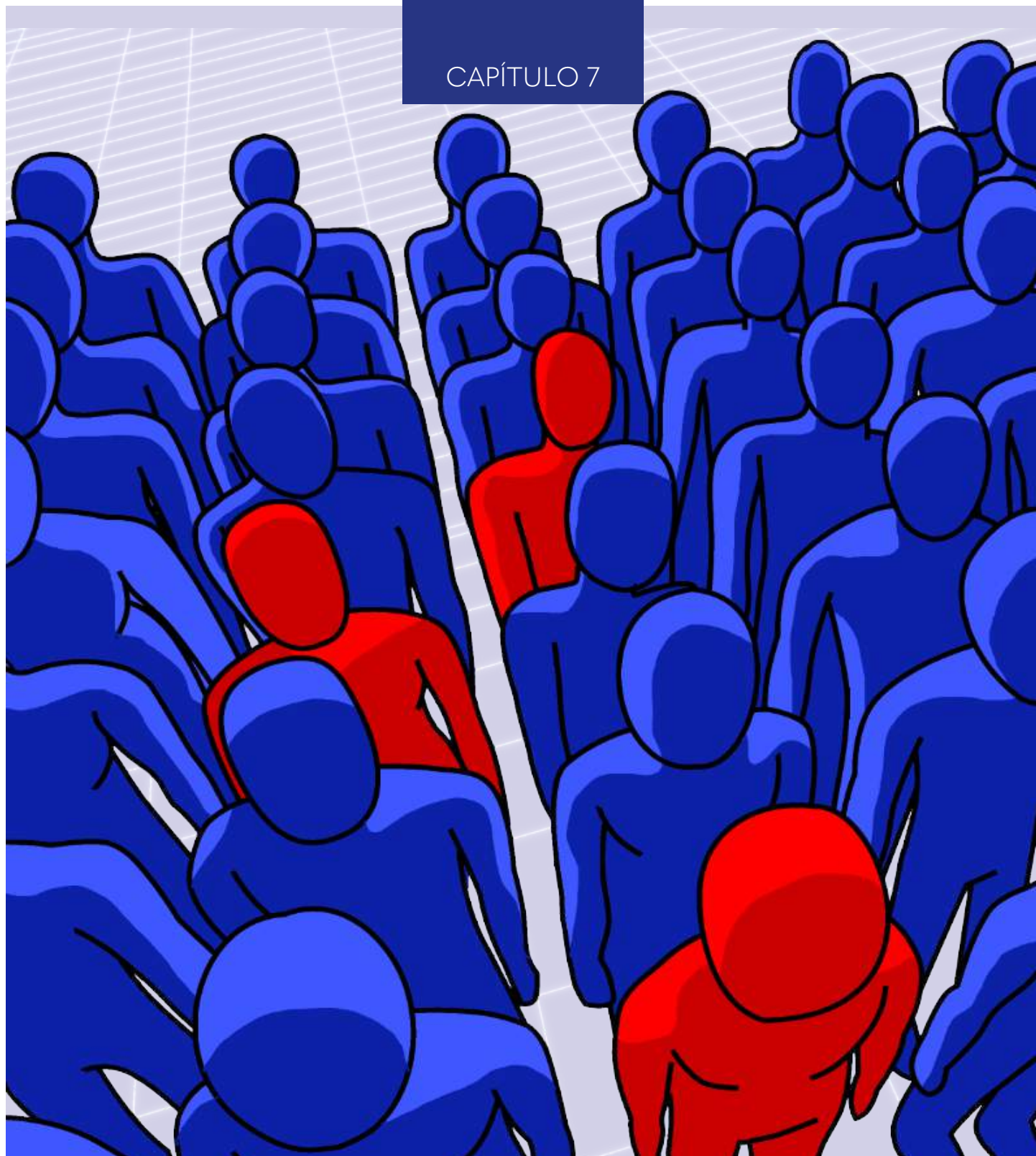
Pedro Henrique Galvão Santana

Graduando do 4º ano de Medicina pela Faculdade de Medicina de Itajubá - AFYA.



Pietro Ghattas Bou Karim Lopes

Graduando do 4º ano de Medicina pela Faculdade de Medicina de Itajubá - AFYA.



Imunidade Coletiva: Perspectivas, Implicações e Benefícios

Imunidade Coletiva: Perspectivas, Implicações e Benefícios

João Valadão de Mello Neto

Victor Hugo Silva

Matheus Motta Quesada Fortes

Pedro Rosa Blanco

Emerson Afonso da Silva

Vincenzo Parreira Candiotto

O termo “vacina” surgiu no ano de 1798, após o médico Edward Jenner recolher relatos de moradores da zona rural que afirmavam não serem agredidos pela Varíola, porque já haviam tido contato com a *Varíola Vaccinae*, a qual ataca os bovinos e não é tão impactante nos humanos. Posteriormente, Edward Jenner desenvolveu um experimento no qual aplicava as duas variantes da Varíola (Humana e Bovina) em um jovem de 8 anos, e constatou que o boato tinha fundo científico (PONTES,2016).



Figura 1 - Vacinas: as origens, a importância e os novos debates sobre seu uso.

Fonte: site Fiocruz. Acesso em: 12 maio. 2021.

A segunda geração de vacinas surgiu em 1881, ano em que o cientista Louis Pasteur iniciou o desenvolvimento de compostos voltados para prevenção da cólera aviária e o carbúnculo, Louis sugeriu manter o nome “Vacina” em homenagem a Jenner (LESSA et al, 2016).



Figura 2 - Louis Pasteur. Fonte: Revista Galileu: <https://www.google.com/amp/s/revistagalileu.globo.com/amp/Cultura/noticia/2020/1/exposicao-interativa-emsp-celebra-vida-de-louis-pasteur.html>.

A partir dessas duas importantes pesquisas, inúmeras outras vacinas vieram a ser desenvolvidas, e conselhos de qualidade e laboratórios especializados foram criados a fim de proteger a população e produzir vacinas suficientes para todo o mundo (LESSA et al., 2016).

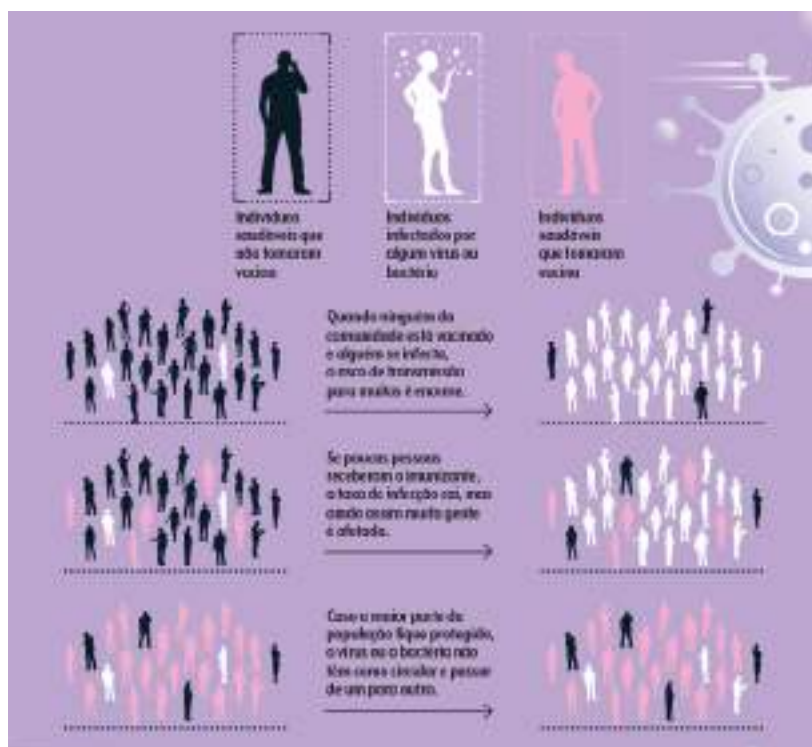


Figura 3 - O que significa a tal da imunidade de rebanho. Fonte: <https://saude.abril.com.br/especiais/o-que-significa-a-tal-da-imunidade-de-rebanho/>

A imunidade coletiva, também chamada de imunidade de rebanho ocorre quando muitas pessoas já estão imunes a uma determinada infecção, geralmente 60 a 67% da população, e assim dificulta a ampla transmissão do vírus. Portanto há uma diminuição drástica do número de hospedeiros suscetíveis levando a uma diminuição do número de casos (DUTRA e CHAIMOVICH, 2021).

Podendo ser atingida de duas maneiras, na primeira a doença irá se espalhar na população e haverá indivíduos que se recuperarão dela e a segunda por meio das vacinas contra o agente. Vale ressaltar que a propagação da doença diminui pelo fato da menor probabilidade de uma pessoa suscetível ter contato com uma infectada, e não pela diminuição da patogenicidade do agente (SCHUELER, 2021).

Atualmente, o mundo está passando por uma pandemia, a Covid-19 é uma infecção respiratória aguda causada pelo coronavírus SARS-CoV-2 com um potencial elevado de transmissibilidade. Devido a isso, os países estão realizando a imunidade comunitária, para diminuir a propagação da doença. O termo “imunidade comunitária” é amplamente usado, mas carrega uma variedade de significados. Alguns autores usam para descrever a proporção imune entre os indivíduos de uma população (RASHID et al, 2012). Outros o usam com referência a uma determinada proporção limite de indivíduos imunes que deve levar a um declínio na incidência de infecção. Outros ainda o usam para se referir a um padrão de imunidade que deve proteger uma população da invasão de uma nova infecção. Uma implicação comum do termo é que o risco de infecção entre indivíduos suscetíveis em uma população é reduzido pela presença e proximidade de indivíduos imunes (isso às vezes é referido como “proteção indireta ” ou um “ efeito de manada ”).

Um benefício convincente da vacinação existe no nível da população na forma de imunidade comunitária. A imunidade comunitária ocorre quando pessoas suscetíveis em uma população são indiretamente protegidas da infecção graças à difusão da imunidade na população. Identificar formas de comunicar de modo otimizado sobre este benefício pode ser importante, porque algumas evidências sugerem que a comunicação eficaz sobre a imunidade comunitária pode aumentar as intenções de vacinação.

Muitas vacinas protegem contra doenças não apenas prevenindo infecção naqueles que recebem a vacina, mas também evitando que a infecção seja transmitida de uma pessoa para outra. Os termos “imunidade coletiva e imunidade comunitária” referem-se à proteção indireta de pessoas não vacinadas, obtida pela elevação da difusão da imunidade dentro de uma população. Tal elevação da imunidade quebra a cadeia de transmissão e diminui a probabilidade de contato com um agente infeccioso.

Pesquisas sugeriram que os benefícios potenciais e danos em nível individual são mais influentes do que aqueles em nível da comunidade nas decisões das

peças de se imunizar ou não. No entanto, não está claro se os benefícios no nível da comunidade são bem compreendidos, se simplesmente não são importantes para as pessoas, ou se os benefícios a nível da comunidade não influenciam nas decisões do indivíduo porque tais benefícios são mal comunicados.

Comunicar bem sobre a importância da imunidade da comunitária é uma tarefa complexa, porque se uma determinada população atinge ou não imunidade comunitária depende de muitas variáveis, incluindo eficácia da vacina, cobertura da vacina, padrões de distribuição da infecção entre as populações, tempo de administração da vacina e substituição do sorotipo.

Dada a complexidade subjacente da imunidade da comunidade como um conceito, é plausível que sua falta de influência observada nas decisões de vacinação possa resultar, pelo menos em parte, da falta de clareza sobre o conceito entre os membros do público. Portanto, comunicar isso à população é uma tarefa árdua e muito importante, dependendo de medidas governamentais de incentivo e custeio de campanhas de fomento a esse entendimento (HAKIM et al, 2019).

A vacina é o método mais eficaz para erradicação e redução do risco de adoecimento de certas doenças infecciosas, e é acompanhada de diversas polêmicas, uma vez que sua importância não se dá apenas pela proteção individual, mas também na de toda uma população. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a vacinação evita de dois a três milhões de mortes anualmente (SOCIEDADE BRASILEIRA DE IMUNIZAÇÕES, 2021).

Mas por que a vacinação ajuda no coletivo? Se um indivíduo não vacinado e consequentemente suscetível a determinada doença é infectado, ele pode transmiti-la para outras pessoas também não imunizadas, como por exemplo na COVID-19, e assim por diante. A imunização, então, trabalha não apenas para evitar o adoecimento de um indivíduo, mas também evitar a propagação da doença em questão, evitando surtos, sobrecarga do sistema de saúde e mortes (FIOCRUZ, 2018).

Como atualmente vivemos em tempos de pandemia da COVID-19, debates sobre a vacinação em massa da população vem tomando cada vez mais espaço. Estima-se que para a obtenção da imunidade coletiva no Brasil, deve-se atingir cerca de 70 a 80% de cobertura vacinal (exceto a população infantil) (SOCIEDADE BRASILEIRA DE IMUNIZAÇÕES, 2021).

O Brasil possui um fato histórico marcante no início do século XX em relação à vacinação em massa, no qual aconteceu uma rebelião popular contra a vacina anti-varíola, chamada revolta da vacina, ocorrida no Rio de Janeiro, em novembro de 1904. A vacinação foi obrigatória para todos os brasileiros e as informações a respeito da vacina eram escassas. Devido ao autoritarismo em relação à vacinação, uma grande parte da população enfrentou os funcionários da Saúde Pública,

que com a ajuda dos policiais, invadiam as casas e vacinavam as pessoas à força (CARVALHO, 2017).

Atualmente, mesmo com maior acesso à saúde e à informação, o receio de tomar vacina prevalece em parte da população. A vacinação em massa possui grandes benefícios para a população, como já visto, porém, a imunização pode gerar efeitos que contribuem para o aumento das dúvidas sobre a segurança e efetividade da vacina na vida dos brasileiros.

Os principais fatores a serem considerados para a motivação da não vacinação são as crenças pessoais de que com as vacinas, a população está sendo infectada pela doença, além do medo das reações que podem ser causados no organismo, através da presença de componentes que podem gerar efeitos adversos, como reações inflamatórias locais, efeitos sistêmicos e alergias. Além disso, outro grande problema enfrentado é a escassez de acesso às informações a população de baixa renda, o que gera uma recusa e hesitação na hora da vacinação. Ademais, a falta de informações seguras e suas divulgações de forma não efetiva colaboram para um maior risco de contaminação e de aumento dos casos de doenças já controladas (BEZERRA, 2018). Tais pensamentos são observados em uma parcela da população brasileira, fortalecendo o movimento antivacina no país.

Referências

TOLEDO, P. **"A importância da vacinação não está somente na proteção individual, mas porque ela evita a propagação em massa de doenças que podem levar à morte ou a sequelas graves"** (José Augusto Alves de Britto, IFF/ Fiocruz). Disponível em: <https://www.incqs.fiocruz.br/index.php?option=com_content&view=article&id=1721:a-importancia-da-vacinacao-nao-esta-somente-na-protecao-individual-mas-porque-ela-evita-a-propagacao-em-massa-de-doencas-que-podem-levar-a-morte-ou-a-sequelas-graves&catid=42&Itemid=132>. Acesso em: 12 maio. 2021.

USER, S. **Benefícios da vacinação** - SBIm. Disponível em: <[https://sbim.org.br/covid-19/1412-beneficios-da-vacinacao#:~:text=A%20vacina%C3%A7%C3%A3o%20elimina%20ou%20reduz,Mundial%20da%20Sa%C3%BAde%20\(OMS\)](https://sbim.org.br/covid-19/1412-beneficios-da-vacinacao#:~:text=A%20vacina%C3%A7%C3%A3o%20elimina%20ou%20reduz,Mundial%20da%20Sa%C3%BAde%20(OMS))>. Acesso em: 12 maio. 2021.

BEZERRA, A. C. M. **Utilização de círculos de cultura sobre vacinas para promoção da educação em saúde dos adolescentes**. 2018. Disponível em: <<https://www.semanticscholar.org/paper/Utiliza%C3%A7%C3%A3o-de-c%C3%ADrculos-de-cultura-sobre-vacinas-da-Bezerra/f97ef50447e497077a67743f90123fd900fb3b03>>.

DUTRA Lacerda, C.; CHAIMOVICH, H. **O que é imunidade de rebanho e quais as implicações?**. Disponível em: <<https://jornal.usp.br/artigos/o-que-e-imunidade-de-rebanho-e-quais-as-implicacoes/>>. Acesso em: 12 maio. 2021.

SCHUELER, P. **Imunidade de grupo - proteção de todos**. Disponível em: <<https://www.bio.fiocruz.br/index.php/br/noticias/1698-imunidade-de-grupo-protecao-de-todos>>. Acesso em: 12 maio. 2021.

BIERNATH, A. **O que significa a tal da imunidade de rebanho?**. Disponível em: <<https://saude.abril.com.br/especiais/o-que-significa-a-tal-da-imunidade-de-rebanho/>>. Acesso em: 12 maio. 2021.

LESSA, Sérgio de Castro; SCHRAMM, Fermin Roland. **Proteção individual versus proteção coletiva: análise bioética do programa nacional de vacinação infantil em massa**. Ciência & Saúde Coletiva, [S.L.], v. 20, n. 1, p. 115-124, jan. 2015. FapUNIFESP (SciELO).

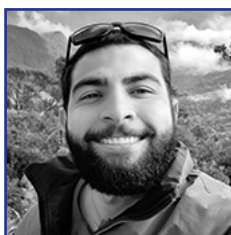
PONTE, G. **Vacinas: as origens, a importância e os novos debates sobre seu uso**. Disponível em: <<https://www.bio.fiocruz.br/index.php/br/noticias/1263-vacinas-as-origens-a-importancia-e-os-novos-debates-sobre-seu-uso?showall=1&limitstart=#:~:text=Foi%20em%201798%20que%20o,menor%20impacto%20no%20corpo%20humano>>. Acesso em: 12 maio. 2021.

RASHID, Harunor, et al. **Vaccination and herd immunity: what more do we know?**. Current opinion in infectious diseases, v. 25, n. 3, p. 243-249, 2012. Doi: 10.1097/QCO.0b013e328352f727

HAKIM, Hina, et al. **Interventions to help people understand community immunity: a systematic review**. Vaccine, v. 37, n. 2, p. 235-247, 2019. Doi: 10.1016/j.vaccine.2018.11.016

FINE, Paul; EAMES, Ken; HEYMANN, David L. **"Herd immunity": a rough guide**. Clinical infectious diseases, v. 52, n. 7, p. 911-916, 2011. Doi: <https://doi.org/10.1093/cid/cir007>

AUTORES



João Valadão de Mello Neto

Acadêmico do quarto ano da Faculdade de Medicina de Itajubá-MG.



Victor Hugo Silva

Acadêmico do quarto ano da Faculdade de Medicina de Itajubá-MG.



Matheus Motta Quesada Fortes

Acadêmico do quarto ano da Faculdade de medicina de Itajubá – MG.



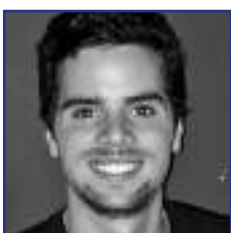
Pedro Rosa Blanco

Acadêmico do quarto ano da Faculdade de Medicina de Itajubá – MG.



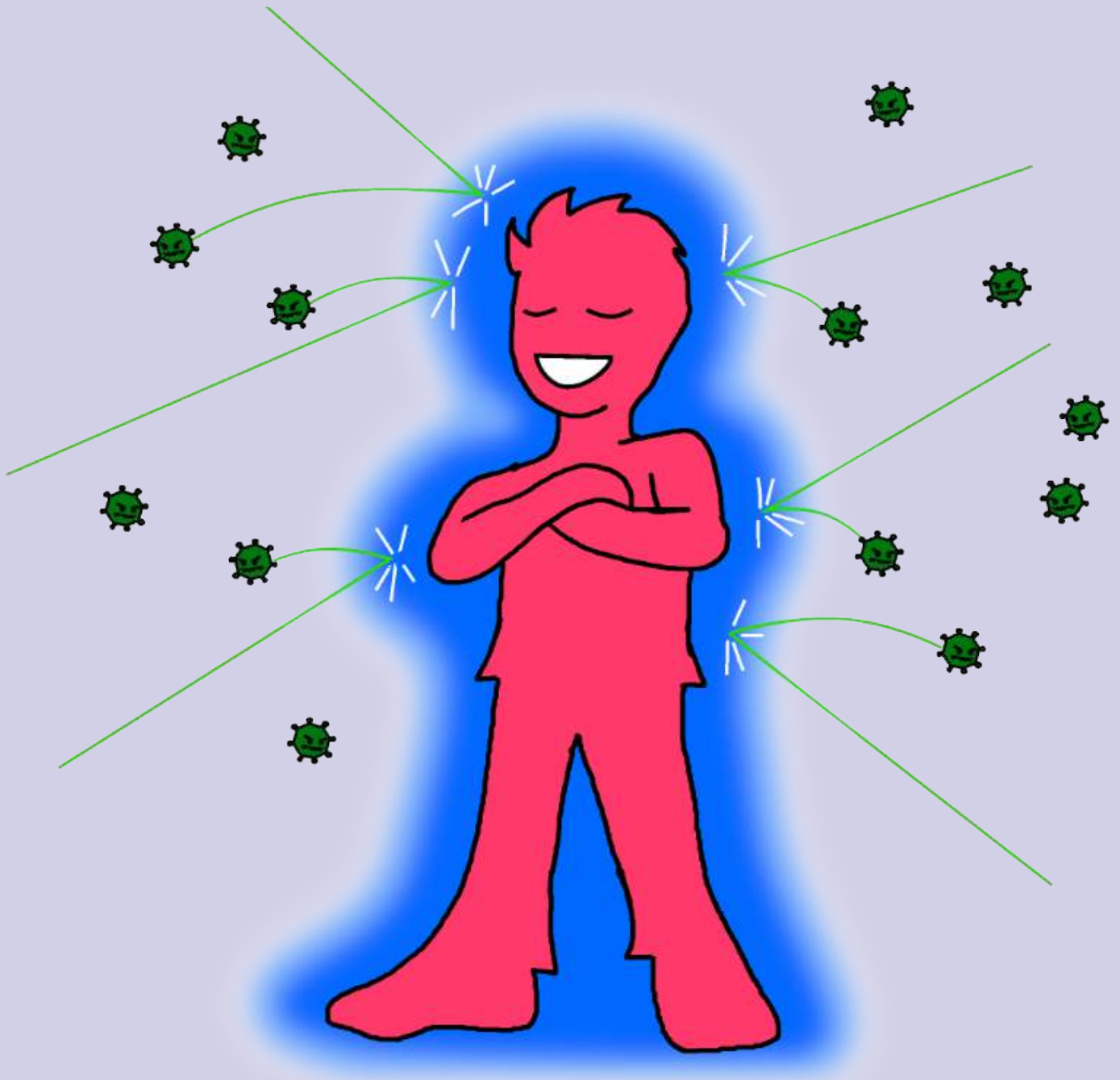
Emerson Afonso da Silva

Acadêmico do quarto ano da Faculdade de Medicina de Itajubá – MG.



Vincenzo Parreira Candiottto

Acadêmico do quarto ano da Faculdade de Medicina de Itajubá-MG.



Resposta Imune Vacinal na COVID-19: como Neutralizar o SARS-CoV-2?

Resposta Imune Vacinal na COVID-19: como Neutralizar o SARS-CoV-2?

Carla Benedita da Silva Tostes

Clara Ferreira Claudino Chiaradia

Izabela Silva Brito

Maria Clara Parra Cintra

Raissa Monteiro Silva

Rodrigo Petrim Cruz

O Coronavírus possui em sua membrana uma glicoproteína *Spike* (S), formada por duas subunidades, S1 e S2. A subunidade S2 possui um domínio chamado de Domínio de Ligação ao Receptor (RBD, *Receptor Binding Domain*), o qual interage com uma proteína denominada Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ACE2, *Angiotensin Converting Enzyme 2*) presente na superfície de células do corpo humano, por exemplo, células do sistema respiratório (SUTHAR et al, 2020). A formação do imunocomplexo RBD-ACE2 que permite a fixação e invasão da célula pelo vírus, como exemplificado na Figura 1A.

Nesse sentido, uma das estratégias pensadas para combater o vírus é a indução de produção de anticorpos pelos monócitos que sejam capazes de neutralizar, de forma efetiva, a interação entre RBD da glicoproteína S e o receptor ACE2 da célula hospedeira, assim, o vírus não invade as células e não se replica (SUTHAR et al, 2020). Portanto, a grande dificuldade na formulação de vacinas refere-se ao potencial de estimular nosso sistema imune a produzir um tipo específico de anticorpo contrário à SARS-CoV-2, conhecido como neutralizante (Figura 1.B), medido pela magnitude dos anticorpos à proteína S, bem como a qualidade dessas respostas (GRIGORYAN e PULENDRAN, 2020).

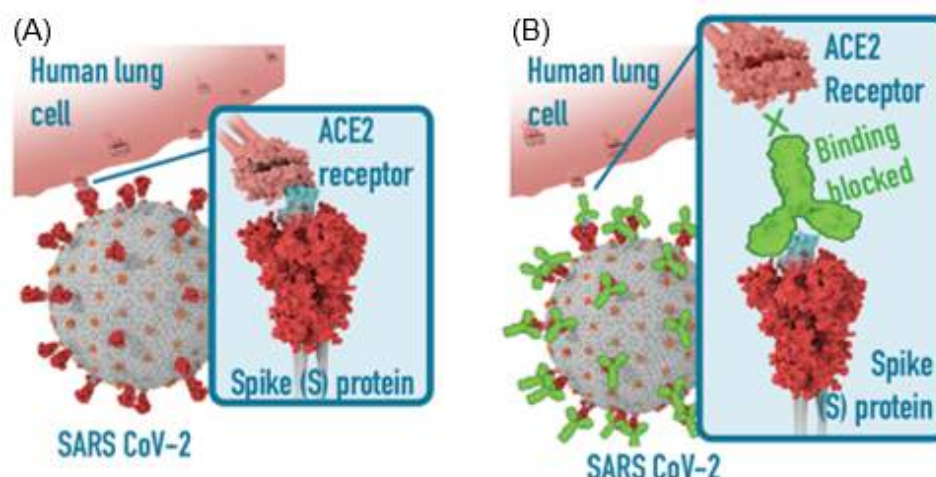


Figura 1 - (A) demonstração da interação do receptor ACE2, presente em células pulmonares humanas, com a proteína S, à qual possui a subunidade RBD, presentes na membrana do vírus. (B) demonstração da possível estratégia de bloqueio quanto à formação do imunocomplexo RBD-ACE2. Fonte: Rapid Generation of Neutralizing Antibody Responses in COVID-19 Patients. Doi: 10.1016/j.xcrm.2020.100040.

Descomplica aí!

Bom, imagine que o Coronavírus tem uma chave que vamos chamar de chave Spike (S), enquanto o Corpo Humano tem uma fechadura chamada ACE2. Para que ocorra a infecção do vírus é preciso conectar a chave à fechadura.

Glicoproteína Spike (S) do vírus, a qual possui o Domínio de Ligação ao Receptor (RBD)	Receptor Enzima Conversora do Angiotensina 2 (ACE2), localizado na célula do humano	Permite entrada do vírus na célula o início da infecção
---	--	--

Do ponto de vista estrutural e de classificação, os anticorpos neutralizantes constituem as mesmas classes e subclasses das imunoglobulinas IgG, IgM, IgA, IgE e IgD, que compõem a imunidade humoral. No entanto, os anticorpos neutralizantes são mais específicos que os anticorpos IgG pelo fato de serem específicos na neutralização da interação entre RBD e ACE2. (SUTHAR et al, 2020)

Descomplica aí!

Se a gente precisa que a chave (Spike) se ligue à fechadura (ACE2) para que ocorra a infecção, que tal criar uma fechadura falsa (anticorpos)?

Chamaremos essa fechadura falsa de neutralizante (nAB).



Glicoproteína Spike (S) do vírus, a qual possui o Domínio de Ligação ao Receptor (RBD)

Anticorpo neutralizante (nAB) produzido através da indução vacinal pelo próprio organismo humano

Células humanas sem fixação e sem infecção viral

Descomplica aí!

A gente sabe que a principal forma de infecção do vírus no corpo humano se dá pela chave Spike, mas é claro que o Coronavírus se assemelha mais a um "chaveiro", repleto de outras chaves, as quais podemos chamar de M, E e N. Dessa forma, para que o corpo humano tenha uma resposta mais efetiva, espera-se que ele também produza outros tipos de fechaduras falsas (anticorpos) específicos para cada uma dessas chaves.



Várias outras moléculas expressas na membrana ou no interior do vírus

Produção de anticorpos que sejam capazes de identificar outras características virais

Células humanas mais protegidas, sem fixação e sem infecção viral

Especialistas acreditam que para haver um bloqueio mais efetivo da infecção é necessário que haja diferentes tipos de anticorpos, como os do tipo IgA, que podem ser encontrados nas superfícies das mucosas das vias respiratórias, portas de entrada do vírus no organismo. Além disso, espera-se que o organismo tenha capacidade de reconhecer o vírus de outras formas, ou seja, além da proteína S, como aqueles que reconhecem as proteínas de membrana (M), de envelope (E) ou até mesmo o nucleocapsídeo (N) do agente (Figura 2). Nesse âmbito, tais fatores reforçam a importância da vacina induzir a produção desses anticorpos para uma melhor resposta neutralizante. (SUTHAR et al, 2020)

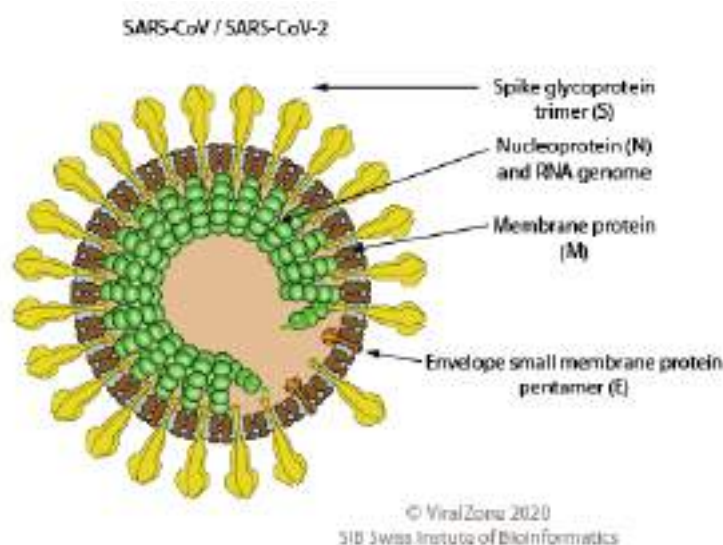


Figura 2 - Estrutura do vírion de SARS-CoV/SARS-CoV-2. Fonte: ViralZone 2021. Disponível em: https://viralzone.expasy.org/764?outline=all_by_species.

Esse processo de anticorpos neutralizantes inibirem a formação do imunocomplexo RBD-ACE2 foi observado através de testes de neutralização por placa (PRNT), a qual é considerada padrão-ouro. É importante deixar claro que a presença de anticorpos neutralizantes impede a replicação do antígeno, podendo, mesmo assim, haver transmissão dele. Ademais, é possível que em determinado momento haja uma mutação viral capaz de driblar os anticorpos neutralizantes. (WESIBLUM, 2020)

Por fim, outra forma da neutralização viral se dá pela indução de produção de linfócitos T citotóxicos (Th1 CD4 e Th2 CD8). Estudos apontam que essas respostas são variáveis em função das plataformas vacinais, entretanto, espera-se que os linfócitos T citotóxicos sejam capazes de destruir as células infectadas (Figura 3). Portanto, percebe-se que nesta ocasião a ação do linfócito T citotóxico se dá em uma célula já infectada, enquanto o linfócito B seria responsável por evitar a fixação e infecção viral através dos anticorpos. (SUTHAR et al, 2020)

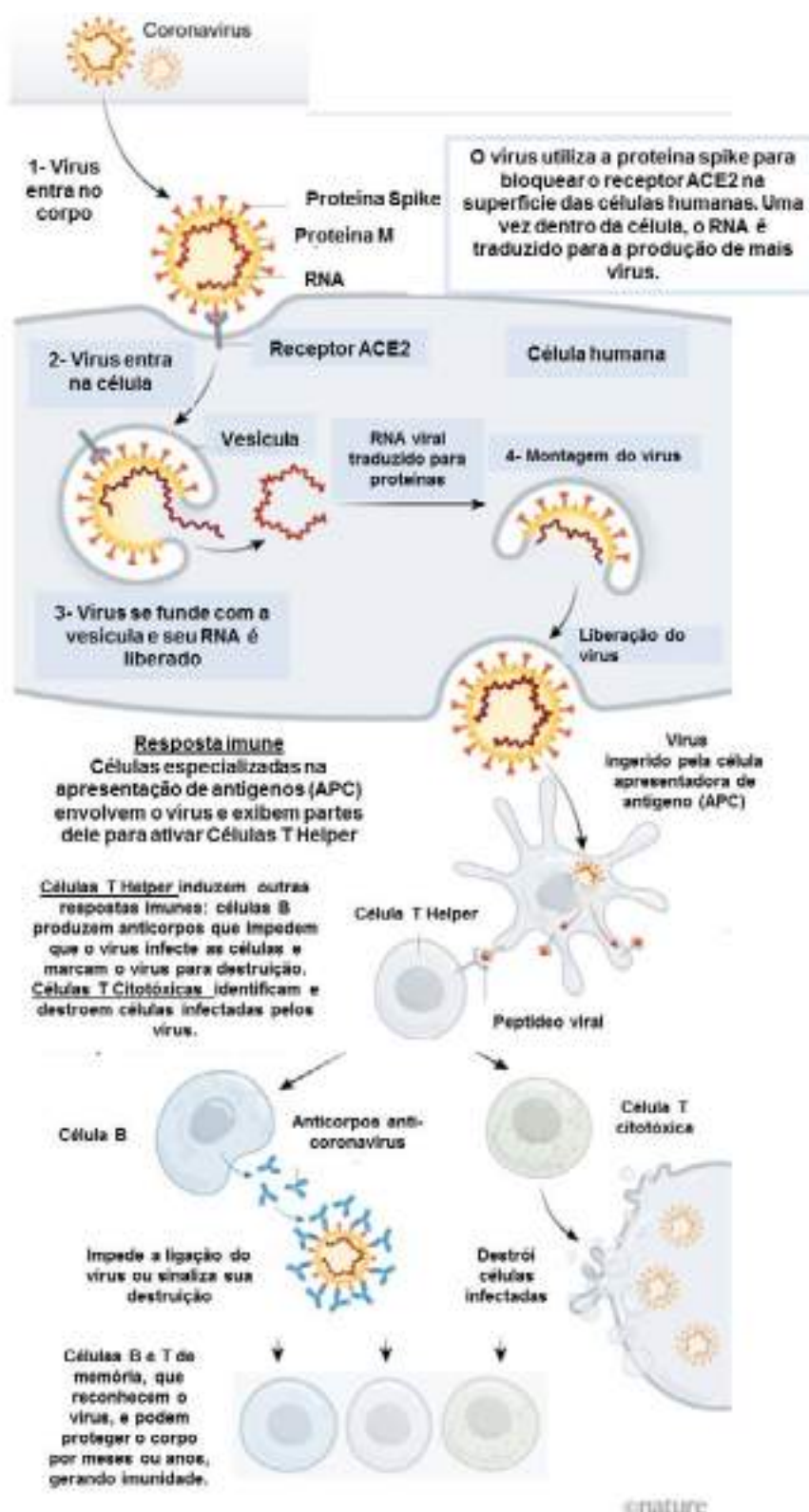


Figura 3 - Resposta imunológica após a infecção pelo coronavírus. Fonte: Revista Nature 2021 adaptado por Profissão Biotec. Disponível em: https://www.nature.com/articles/d41586-020-01221-y?utm_source=Nature+Briefing&utm_campaign=8952c41133-briefing-dy-20200428_COPY_01&utm_medium=email&utm_term=0_c9dfd39373-8952c41133-45326074.

Descomplica aí!

Agora, ao contrário do que foi falado até agora, pense que o vírus já tenha se fixado e entrado na célula humana. É preciso de outra estratégia para combater essas células, já que criar fechaduras falsas (anticorpos) não será mais suficiente. Para isso, existem os linfócitos T citotóxicos, os quais chamaremos de martelos T. Esses martelos vão ser responsáveis por quebrar, ou seja, destruir essas células que possuem o vírus dentro.



Linfócitos
citotóxicos T,
também induzidos
pela aplicação da
vacina



Célula humana
infectada pelo vírus



Destruição celular
que será reparada
por outras células
humanas

O SARS-CoV-2, assim como todas suas consequências e sequelas, reforçam a importância e a necessidade de compreender os aspectos imunológicos do organismo humano, em especial aqueles associados à vacinação. Nunca, na história, foram promovidas tantas pesquisas sobre o mesmo assunto ao mesmo tempo, nem produzidas tantas vacinas em tempo tão curto. Isso se deve ao progresso científico no conhecimento da complexidade do corpo humano. Ademais, a pandemia COVID-19 reforça a ideia de que a sociedade deve reexaminar os próprios fundamentos sociais, políticos, econômicos, científicos e ambientais.

Referências

GRIGORYAN, Lilit; PULENDRAN Bali. **The immunology of SARS-CoV-2 infections and vaccines**. Seminars in Immunology, Epub, v.50, agost 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.smim.2020.101422>>. Acesso em 03 de maio de 2021.

SUTHAR, Mehul S, et al. **Rapid Generation of Neutralizing Antibody Responses in COVID-19 Patients**. Cell Rep Med, Epub, v.1, jun.2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2020.100040>>. Acesso em 03 de maio de 2021.

WESIBLUM, Yiska, et al. **Escape from neutralizing antibodies by SARS-CoV-2 spike protein variants**. Elife, Epub, v.9, out. 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.7554/eLife.61312>>. Acesso em 03 de maio de 2021.

AUTORES



Carla Benedita da Silva Tostes

Acadêmica do 4º ano da Faculdade de Medicina de Itajubá (2018-2023). Graduado em Fisioterapia pelo Centro Universitário de Itajubá (2002-2006). Especialista em Medicina Tradicional Chinesa pelo Centro de Estudos Firval (2008-2010). Diretora científica da Liga de Cardiologia (2020-2021). Membro da coordenação do Monitoramento Voluntário de pacientes com síndromes gripais no município de Itajubá (2021).



Clara Ferreira Claudino Chiaradia

Acadêmica do 4º ano da Faculdade de Medicina de Itajubá (2018-2023). Membro Organizadora da I JORNADA ONCOPATO realizada na Faculdade de Minas-BH (2019). Membro da diretoria da Liga de Cirurgia Vascular (2020-2021). Membro da diretoria do Projeto de extensão Biblioteca Digital de Aulas Online - Cirurgia Vascular (BIDION-VASC) (2021). Monitora da disciplina de Habilidades e Atitudes Médicas do 3º período (2021).



Izabela Silva Brito

Acadêmica do 4º ano da Faculdade de Medicina de Itajubá (2018-2023). Presidente Liga de cirurgia geral (2020). Monitora de Patologia (2020). Membro da diretoria do projeto de extensão MEDEduca (2018 - 2019) e do projeto de extensão Academic Experience (2020-2021).



Maria Clara Parra Cintra

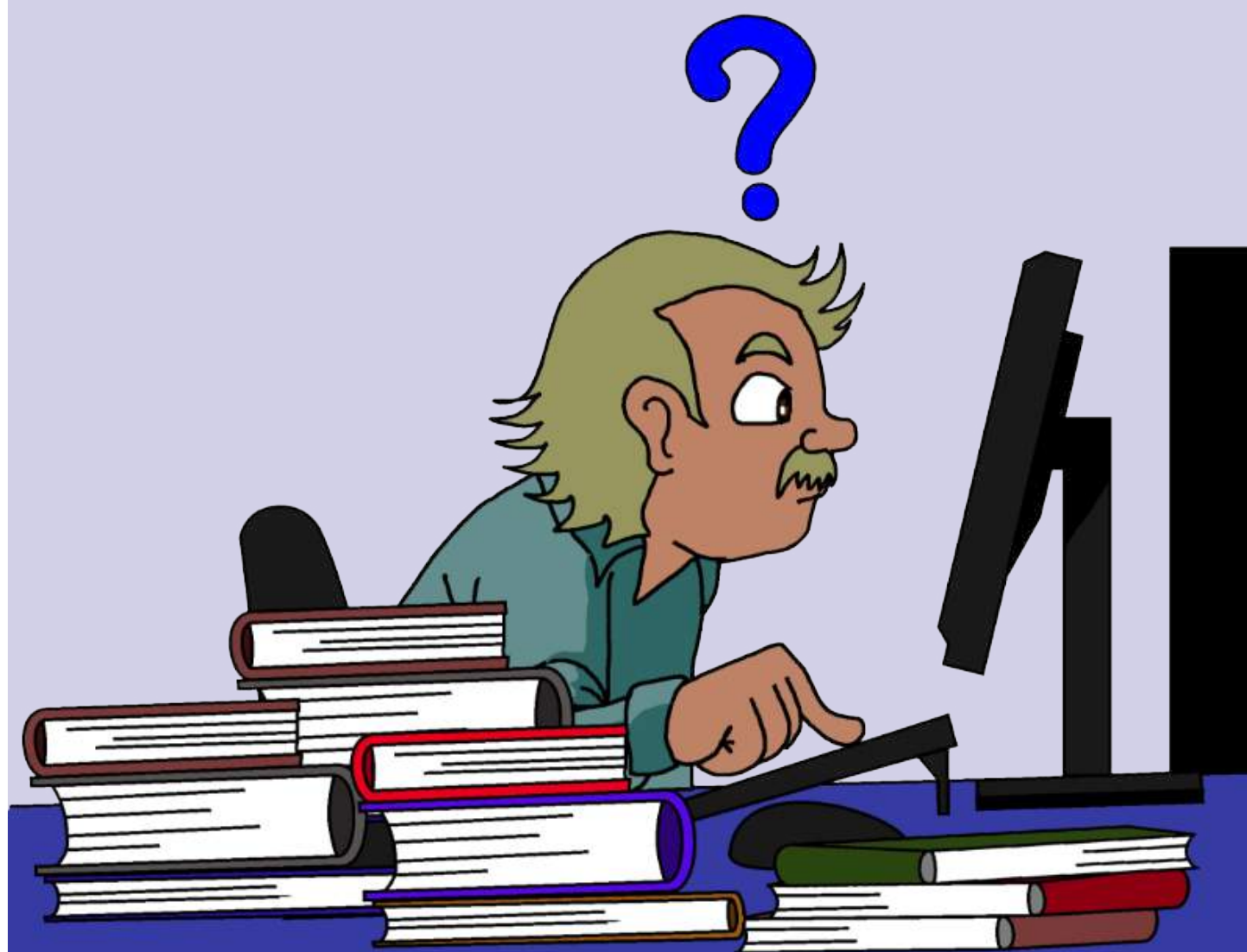
Acadêmica do 4º ano da Faculdade de Medicina de Itajubá (2018-2023). Membro da Liga de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Itajuba (2020). Autora do projeto de pesquisa intitulado “Comparativo de medidas antropométricas a partir do uso prolongado de ômega 3 em ratos” (2019 - 2020). Membro projeto de extensão “Pequenas Lentes, Grandes Futuros” (2019-2020).

**Raissa Monteiro Silva**

Acadêmica do 4º ano da Faculdade de Medicina de Itajubá (2018-2023). Membro da diretoria do projeto de extensão MedEduca (2018-2019). Monitora da disciplina de Patologia (2020) e Habilidades e Atitudes Médicas do 4º período (2021). Presidente da Liga de Dermatologia (2021).

**Rodrigo Petrim Cruz**

Acadêmico do 4º ano da Faculdade de Medicina de Itajubá (2018-2023). Representante Discente no Núcleo de Extensão (2019-2020) e do Núcleo de Responsabilidade Social (2019). Fundador de dois projetos extensionistas: MedEduca (2018-2020) e Academic Experience (2020-2021). Monitor da disciplina de Habilidades e Atitudes Médicas do 4º período (2021).



COVID-19 e Vacinas: O Que Sabemos?

COVID-19 e Vacinas: O Que Sabemos?

André Azzi Veneroso

Guilherme Balster Avelar

João Marceo Defanti Zonaro

Pedro Henrique Brandão Auad

Thales Henrique do Prado Orlandi

Thiago Salomon Domingues

Panorama Global das Vacinas para COVID-19

Desde o início da pandemia da COVID-19, em todo o mundo se iniciaram pesquisas em larga escala para a produção de vacinas. O investimento de diversos países para obtenção da vacina no menor tempo possível foi gigantesco. É importante ressaltar que a segurança das vacinas é um dos principais pontos que devem ser priorizados durante sua produção. Milhões de pessoas já receberam vacinas da COVID-19, e todas as vacinas aprovadas foram cuidadosamente testadas e continuam a ser monitoradas. Como todas as vacinas, a vacina da COVID-19 passa por processos rigorosos de teste que incluem dezenas de milhares de pessoas, visando sempre averiguar qualquer problema na segurança da vacina.

Algumas das vacinas desenvolvidas utilizam o RNA mensageiro do vírus em sua produção, tecnologia que foi estudada por décadas no desenvolvimento das vacinas da gripe (influenza) e do zika, por exemplo. É importante ressaltar que as vacinas que utilizam o RNA mensageiro não contêm o vírus vivo e não interferem com o DNA humano, além de terem sido rigorosamente testadas, o que mostrou que apresentam uma imunidade duradoura contra o vírus. (WHO, 2021)

As vacinas foram todas testadas em grandes grupos de pessoas, que continham grande variedade de idade, etnias e sexo, incluindo pessoas com doenças crônicas como hipertensão, diabetes, asma ou outras doenças renais, pulmonares e no fígado. As vacinas se mostraram seguras e eficazes em todas as populações (WHO, 2021)

As vacinas previamente ativam o sistema imune para reconhecer o vírus e criar anticorpos para combater a doença, sem desenvolver a doença. Após a vacinação, caso o corpo seja exposto ao vírus, estará preparado para combatê-lo, impedindo a doença de se instalar no corpo.

Assim como qualquer vacina, as vacinas para COVID-19 podem causar leves a moderados efeitos colaterais, como febre baixa, dores de cabeça, dores no corpo ou desconforto e vermelhidão no local de aplicação da vacina. Todos esses efeitos devem desaparecer naturalmente em poucos dias.

Algumas das vacinas necessitam de duas doses para promoverem sua eficácia adequada. A primeira dose contém antígenos, que são proteínas que estimulam a produção de anticorpos. A primeira dose é o primeiro contato do corpo com os antígenos do vírus, já a segunda dose age dando uma força extra ao sistema imune, garantindo que o sistema crie uma memória imunológica contra o vírus. (WHO, 2021)

Vacinas seguras e eficazes vêm trazendo contribuições extremamente significativas na prevenção de casos graves e óbitos devido a COVID-19. Enquanto a vacinação em massa ocorre e a imunidade da população vai se fortalecendo, é muito importante que a todas as medidas de segurança recomendadas sejam mantidas visando diminuir o contágio e transmissão do Coronavírus, como o distanciamento social, a utilização de máscaras, realizar lavagem frequente das mãos e a abertura de janelas em ambientes fechados.

Muitas vacinas serão analisadas e testadas até que possam ser consideradas eficazes e seguras. Sendo assim, a cada 100 vacinas estudadas em laboratório e testadas em animais, apenas aproximadamente 7 devem evoluir para teste em humanos, e dentre essas testadas em humanos, apenas 1 em cada 5 terá sucesso. O fato de haver diversas vacinas em desenvolvimento garante que as chances de haver uma vacina segura e eficaz aumentem consideravelmente.

Existem três métodos principais para a produção de uma vacina, em alguns casos será utilizado o vírus ou bactéria inteiro, utilizando agentes químicos calor ou radiação para matar ou inativar os mesmos. Outra possibilidade é a de utilizar partes dos vírus que podem ativar o sistema imune, que pode ser por exemplo uma proteína do vírus. E o outro método é o de utilizar material genético do vírus que irá fornecer instruções para a produção de proteínas específicas que serão reconhecidas pelo nosso sistema imune. (WHO, 2021)

Vírus e bactérias estão ao nosso redor o tempo todo, no ambiente e nos nossos corpos. Quando a pessoa se encontra suscetível e acaba tendo contato com um germe que possa ser danoso ao organismo isso poderá levar à doença ou à morte.

Vacinas no Brasil: Visão Geral

Atualmente temos duas vacinas registradas pela Anvisa (Agência Nacional de Vigilância Sanitária), são elas: a Vacina Comirnaty (Wyeth/Pfizer) e a vacina Covid-19 Recombinante (Fiocruz/Astrazeneca), porém apenas a Astrazeneca é liberada para vacinação. Além dela, a CoronaVac também é liberada para a vacinação. No Brasil temos atualmente um total de 48,2 milhões de doses aplicadas. Dentre essas doses, as pessoas totalmente vacinadas (2 doses), são 15,5 milhões, que representam um percentual populacional de 7,4 (* Até a data de 10/05/2021). (“Registros- ANVISA”, 2021)

Em relação à vacina da CoronaVac, ela possui um antígeno do vírus inativado SARS-CoV-2. Foi criada pelo instituto Butantan e é indicada para imunização ativa da população contra COVID-19, em indivíduos maiores de 18 anos, que sejam suscetíveis ao vírus. O esquema de imunização da vacina CoronaVac, é de 2 doses, intercaladas entre 2 e 4 semanas. (“Dizeres de Bula- Paciente”, 2021)

A vacina Comirnaty é baseada em mRNA, que usa RNA mensageiro sintético, que auxilia o organismo do indivíduo a gerar anticorpos contra o vírus, ou seja, possui apenas uma parte do material genético do vírus, assim não provocando a doença em quem a recebe. Como explicado anteriormente ela vai agir na imunização do indivíduo, provocando a criação de anticorpos contra o SARS-CoV-2.

Ela é recomendada para indivíduos com idade igual ou superior a 16 anos, desse modo contra-indicada a crianças e adolescentes.

Além disso, é contra-indicado o uso no mesmo dia ou junto com outro tipo de vacina.

Segue também outras recomendações antes de tomar a vacina:

- Se alguma vez teve uma reação alérgica grave ou problemas respiratórios após qualquer outra injeção de vacina ou após você ter recebido Comirnaty™ no passado.
- Se apresentou episódios de desmaio após aplicação de qualquer injeção.
- Apenas ser vacinado se apresentar febre baixa ou quadro leve de infecção.
- Se possui doenças relacionadas com hemorragias ou coagulação, como o uso de medicamentos para prevenir a formação de coágulos sanguíneos, ou qualquer tratamento para afinar o sangue.
- Se possui doenças autoimunes ou está fazendo algum tratamento imunossupressor.
- Se é diabético, pois a vacina contém açúcar na sua composição.

O esquema de vacinação é dividido em duas doses, com um intervalo igual ou superior a 21 dias (de preferência 3 semanas) entre as doses. Podendo ainda não estar protegido após 7 dias após a segunda aplicação.

Entre os sintomas adversos mais observados, estando presente em apenas 10% das aplicações, estão:

- Dor e inchaço no local de injeção, cansaço, dor de cabeça, diarreia, dor muscular, dor nas articulações, calafrios e febre.

Mais raramente pode ocorrer:

Aumento dos gânglios linfáticos, reações de hipersensibilidade [por exemplo, erupção cutânea (lesão na pele), prurido (coceira), urticária (alergia da pele com forte coceira), angioedema (inchaço das partes mais profundas da pele ou da mucosa)], sensação de mal estar, dor nos membros (braço), insônia e prurido no local de injeção ("After your covid vaccination - Pfizer", 2021).

A vacina Covid19 Recombinante foi desenvolvida pelos pesquisadores da Universidade de Oxford em colaboração com o laboratório britânico AstraZeneca. É uma vacina de vetor viral que tem como base um outro vírus, retirados de um chimpanzé, que foi debilitado e geneticamente modificado para impedir que o coronavírus se multiplique no nosso organismo.

Após sermos vacinados, esse vírus do chimpanzé penetra em algumas de nossas células, nosso corpo reconhece isso como algo estranho e produz anticorpos para combatê-los, nos deixando imunes ao coronavírus.

A vacina não é indicada nesses casos:

- Hipersensibilidade.
- Histórico de trombose venosa.
- A segunda dose da vacina não deve ser administrada a quem já teve anafilaxia com a primeira dose da vacina covid-19 (recombinante).
- Deve ser evitada caso esteja doente ou com febre alta.
- Gestantes

A comparação entre algumas vacinas contra covid-19

Empresa	Tipo	Doses	Eficácia	Armazenamento
 Oxford-Astra Zeneca	Vetor viral (vírus geneticamente modificado)	x2 	70,4%	2 a 8°C (6 meses)
 Moderna	RNA (parte do código genético do vírus)	x2 	94,1%	-25 a -15°C (7 meses)
 Pfizer-BioNTech	RNA	x2 	95%	-80 a -60°C (6 meses)
 Gamaleya (Sputnik V)	Vetor viral	x2 	91,4%*	-18,5°C (forma líquida); 2 a 8°C (forma seca)
 Sinovac (Coronavac)	Vírus inativado (enfraquecido)	x2 	50,4% a 78%*	2 a 8°C

*dados preliminares, ainda não revisado por pares

Figura 1 - Vacinas contra a COVID-19.

Fonte: BBC News (<https://www.bbc.com/portuguese/geral-54995983>)

Como com todas as vacinas injetáveis, o tratamento e a supervisão médica adequada devem estar prontamente disponíveis no caso de evento anafilático após a administração da vacina. Recomenda-se observação atenta por pelo menos 15 minutos após a vacinação.

O esquema de vacinação com a vacina covid-19 (recombinante) consiste de duas doses separadas de 0,5 mL cada. A segunda dose deve ser administrada entre 4 e 12 semanas após a primeira dose. ("Consultas- ANVISA", 2021)

De maneira geral, temos algumas vacinas em testes e aprovações, além das já citadas anteriormente. São elas: Moderna, desenvolvida em parceria com O Instituto Nacional de Alergia e Doenças Infecciosas dos Estados Unidos; Sputnik V, Covaxin, Covaxx, Clover Biopharmaceuticals, Syneos Health, CanSino.

Expectativas Acerca das Vacinas para COVID-19

A gama de conhecimento e descobertas provenientes de estudos nesse último ano é imensa e, por isso, esperançosa. A ciência conseguiu sintetizar o que demoraria anos, em apenas um, graças a grandes e incansáveis esforços em todas as partes do mundo. O único e exclusivo tratamento precoce para COVID-19 é a

vacinação, e essa já está começando a ser disponibilizada e estará disponível para toda a população em breve, com uma previsão de vacinação para toda a população brasileira até meados de 2022 (Mathieu, E et al., 2021)

No dia da realização do trabalho, na cidade de Itajubá-MG nos encontramos na faixa de vacinação para pessoas com até 60 anos. Por um lado, vê-se isso positivamente, já que é uma luz em meio a tanto caos. Entretanto, ao analisar em caráter mundial, vemos que o Brasil é um dos países que se encontra mais atrasado no que diz respeito a COVID no geral, uma vez que em países como Israel, uma grande parcela da população já foi vacinada e as atividades já retomaram em sua grande maioria.

Ademais, vale ressaltar que a vacinação não promove total imunização da pessoa, uma vez que não impede completamente de contrair a doença, nem de transmiti-la. Essa, atua diminuindo de forma drástica internações e mortes pela forma grave. Assim, é válido a manutenção de medidas de segurança como distanciamento social, o uso de máscaras conforme recomendação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), a higienização das mãos e dos ambientes domésticos de trabalho.

Ainda há uma necessidade de grandes metanálises para identificar descobertas inequívocas em relação à total eficácia da vacina e seus efeitos colaterais a longo prazo, entretanto, a mesma já encontra aprovada por todos os órgãos competentes da área. Cabe ao povo brasileiro continuar seguindo as normas de segurança e proteção, e ter paciência até que a vacina esteja disponível para todos, pois só assim será possível melhorar essa situação. (VACINAÇÕES contra Coronavírus (COVID-19), 2021)

Referências

After your COVID-19 vaccination – Pfizer – Australian Government Department of Health. Disponível em: <<https://www.health.gov.au/sites/default/files/documents/2021/03/covid-19-vaccination-ap-s-sua-vacina-o-contr-a-covid-19---pfizer-after-your-pfizer-vaccine.pdf>>. Acesso em: 3 jun. 2021.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. 2021. Registros. [online] Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/paf/coronavirus/vacinas-covid/registros>>. Acesso em: 12 mai. 2021.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consultas.anvisa.gov.br. Disponível em: <[https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=VACINA%20COVID-19%20\(RECOMBINANTE\)](https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=VACINA%20COVID-19%20(RECOMBINANTE))>. Acesso em: 06 maio 2021.

DIZERES DE TEXTO DE BULA – PACIENTE. **Vacina adsorvida covid-19 (inativada)**
APRESENTAÇÃO Suspensão injetável. Disponível em <[https://vacinacovid.butantan.gov.br/assets/arquivos/Bulas_Anvisa/Bula_Paciente_vacina%20adsorvida%20covid-19%20\(inativada\).pdf](https://vacinacovid.butantan.gov.br/assets/arquivos/Bulas_Anvisa/Bula_Paciente_vacina%20adsorvida%20covid-19%20(inativada).pdf)>.

MATHIEU, E., et al. **Coronavirus (COVID-19) Vaccinations - Statistics and Research.** Disponível em: <<https://ourworldindata.org/covid-vaccinations>>. Acesso em: 06 maio 2021.

WHO, 2021. **Safety of COVID-19 Vaccines.** [online] Who.int. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/safety-of-covid-19-vaccines>>. Acesso em: 18 maio 2021.

AUTORES



André Azzi Veneroso

Acadêmico cursando o quarto ano do curso de medicina na Faculdade de Medicina de Itajubá



Pedro Henrique Brandão Auad

Acadêmico cursando o quarto ano do curso de medicina na Faculdade de Medicina de Itajubá



Thales Henrique do Prado Orlandi Pereira

Acadêmico da faculdade de Medicina de Itajubá. Cursando o quarto ano.



Thiago Salomon Domingues

Acadêmico da Faculdade de Medicina de Itajubá. Cursando o quarto ano.



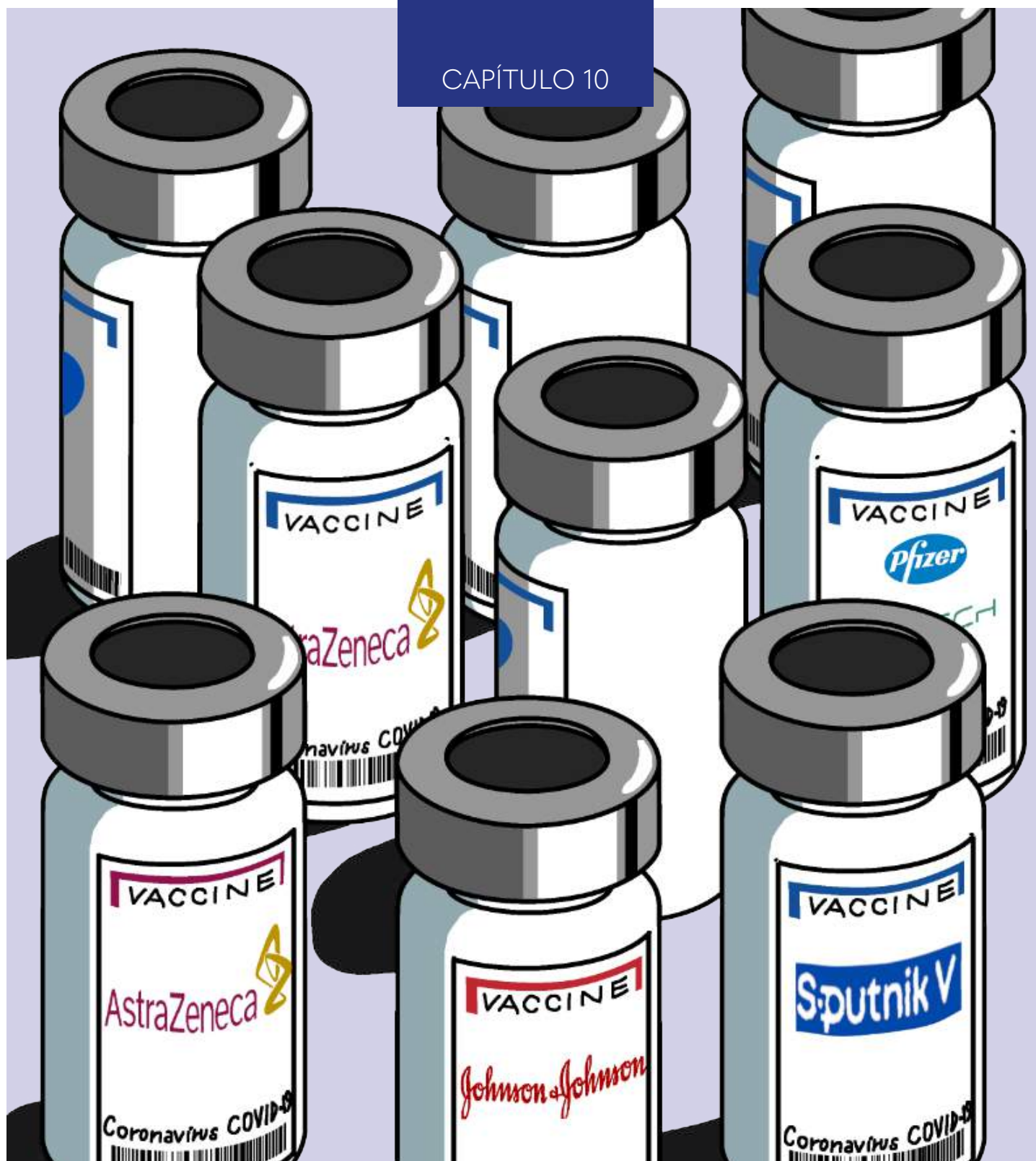
Guilherme Balster Avelar

Acadêmico cursando o quarto ano do curso de medicina na Faculdade de Medicina de Itajubá.



João Marcelo Defanti Zonaro

Acadêmico cursando o quarto ano do curso de medicina na Faculdade de Medicina de Itajubá



COVID-19 e Vacinas: O que Esperamos?

COVID-19 e Vacinas: O que Esperamos?

Ana Carolina de Souza Paula

Fernanda Ribeiro Guida

Isabella Venturini de Abreu Ferreira

Luiz Blanco Toledo Neto

Mateus Lopes de Lima Falsarella

Rubens Balsachi Neto

Introdução

Em uma corrida contra o tempo, a ciência luta contra a pandemia da Covid-19, síndrome sistêmica associada ao SARS-CoV-2, caracterizada por altas taxas de morbimortalidade mundialmente. O significativo avanço na biologia molecular, imunologia e insumo tecnológico na produção de vacinas, permitiram e ocasionaram o marco histórico do desenvolvimento rápido de vacinas, com o consequente início dos ensaios clínicos, em suas diferentes fases, em um período menor que 12 meses. Desde então, presenciamos, já em dezembro de 2020, o início da campanha vacinal em diferentes países do mundo, fator que proporcionou esperança diante de uma possível solução para controle da pandemia (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021).

Após a aprovação do uso emergencial pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), no dia 17 de janeiro de 2021, foi vacinada a primeira pessoa contra a Covid-19 no Brasil. A partir de então, deu-se início à vacinação no território nacional, que atualmente, é realizado através das vacinas Instituto Butantan/Sinovac e Fiocruz/Astrazeneca (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021). No início do ano de 2021, estimava-se que até outubro o país teria 75% da sua população vacinada; entretanto, houve interrupções na produção devido à necessidade de imunizantes, ademais da capacidade de produção limitada. Ao final de abril de 2021, cerca de 13,96% da população brasileira recebeu uma dose e 6,2% da população recebeu

a segunda dose, fatores que vão de encontro ao pressuposto do início do ano (G1, 2021).



A vacinação contra a Covid-19 é um tema bastante polêmico, visto que as vacinas foram desenvolvidas em tempo recorde, não antes visto, com o objetivo de tentar combater a pandemia mundial causada pelo novo coronavírus. Devido a esse motivo, muitas dúvidas e *fake news* têm surgido sobre a vacina, especialmente relacionados à sua segurança e eficácia. A seguir, as dúvidas mais frequentes serão explicadas e esclarecidas com base em evidência científica.

Pandemia da Desinformação: O Que as *Fake News* a Respeito das Vacinas Contra a COVID-19 Podem Implicar Futuramente?

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), em 2019, o tópico “hesitação em relação às imunizações” já fazia parte dos principais desafios de saúde pública global. Ao encontro do preconizado pela OMS, esta atitude é fruto da desinformação, além do compartilhamento das *fake news*, que ameaça reverter o progresso feito no combate às doenças que possuem vacinas. Enquanto o mundo passa por uma pandemia de uma doença grave e fatal, que muitos ao sobreviverem ficam com sequelas, estes grupos não retrocederam e continuam a propagar desinformação com *fake news*, gerando efeitos imediatos e futuros igualmente ameaçadores (DOMINGUES, 2021).

Em consonância com a pesquisa da Sociedade Brasileira de Imunologia e da Avaaz, aproximadamente sete em cada dez brasileiros acreditam em alguma alegação inverídica sobre as vacinas (AVAAZ, 2019). Algumas das notícias falsas mais comuns declaradas como razão para não se vacinar são: “as vacinas não são seguras”, “receio de tomar a vacina e ficar doente”, “a vacina altera o material genético e pode provocar outras doenças”, “vacinas contêm chips para estabelecer o controle populacional”, entre outras (AVAAZ, 2019; DOMINGUES, 2021).

Atualmente, seguindo a literatura científica, sabemos que as vacinas, associadas às boas práticas de saneamento básico e higienização, são as melhores estratégias para a saúde pública, bem como para a consequente atenuação da pandemia vivenciada. As vacinas serviram para erradicar inúmeras doenças antes existentes, como a poliomielite; além de que a atual vacina contra a COVID-19 já vem surtindo efeitos positivos, como evidenciado em Israel, como será dito neste capítulo. Portanto, a fim de alcançarmos a imunização massiva da população, acrescida da estabilização da pandemia, é fundamental estimular a população a vacinar, uma vez que não podemos correr o risco de perder décadas de avanços científicos e tecnológicos contra enfermidades que podem ser prevenidas com uma vacinação em massa, permitindo, assim, o possível controle (DOMINGUES, 2021).

As Novas Vacinas Conseguirão Erradicar a Pandemia da COVID-19?

Sabe-se que as vacinas desempenharão um papel fundamental no retorno do mundo à normalidade após a pandemia, como já vem acontecendo em Israel e em demais países. O estudo revelou que pouco mais de 2 meses após o início da campanha de vacinação, com 85% dos indivíduos maiores de 60 anos já vacinados com duas doses, houve uma queda de aproximadamente 77% nos casos, 45% na queda na porcentagem de teste positivo e uma queda de 68% das internações. Embora vários outros fatores além das vacinas possam ter influenciado nesses resultados, várias observações sugerem que esses padrões são provavelmente impulsionados, em um grau considerável, pelas vacinas (HOSSMAN et al., 2021).



Em consonância com as colocações da pesquisa realizada pela *Nature*, aproximadamente 90% dos entrevistados, dentre eles imunologistas, pesquisadores de doenças infecciosas e virologistas que trabalham com o coronavírus, acham que o SARS-CoV-2 se tornará endêmico, ou seja, continuará a circular na população global nos próximos anos. Entretanto, o infortúnio em erradicar o vírus não significa que as mortes, o número de transmissão ou o isolamento social continuarão nas escalas vistas até agora. O futuro dependerá muito da imunidade que os indivíduos

irão adquirir através da infecção/vacinação e das mutações virais, as quais dificultam a eficiência das vacinas (PHILLIPS, 2021).

Ademais, a maioria dos cientistas que responderam à pesquisa, acreditam que o declínio da imunidade será um dos principais fatores para que o vírus se torne endêmico (PHILLIPS, 2021). Ainda não há estudos comprobatórios quanto à imunidade acerca das vacinas, entretanto, um grande estudo de pessoas que tiveram COVID-19 sugere que seus níveis de anticorpos neutralizantes, que auxiliam a bloquear a reinfecção, diminuem após cerca de seis a oito meses, após a tomada da vacina. Outro fator relevante é que ainda não se sabe a eficácia das vacinas contra as variantes já existentes do coronavírus e as que possivelmente possam existir, visto que o vírus é extremamente mutável (LEDFOORD, 2021).

O futuro do SARS-CoV-2, além de depender de todas variáveis ditas anteriormente, também dependerá se ele se estabelecerá em uma população de animais selvagens. Várias doenças controladas persistem, pois existem reservatórios de animais, como insetos, que fornecem oportunidades para que os patógenos se espalhem novamente para as pessoas (PHILLIPS, 2021).

Por fim, é cedo ainda para obter qualquer resposta, mesmo que as vacinas contra o SARS-CoV-2 tenham sido produzidas em tempo recorde, não podemos afirmar com certeza qual será o futuro; se como a vacina do sarampo, na qual com duas doses ocorre a proteção pela vida toda, ou como a da Influenza, na qual se deve tomar uma dose de reforço todo ano. Observa-se, a partir de então, que o questionamento a respeito das novas vacinas e a erradicação da COVID-19 é mais uma incerteza, que só poderá ser respondida ao longo dos próximos anos (PHILLIPS, 2021).

Inovação Tecnológica na Vacinologia

Dentre todos assuntos pesquisados, a nanotecnologia merece destaque, principalmente no que tange ao desenvolvimento das vacinas COVID-19. Essa tecnologia desempenha um papel significativo em várias etapas do desenvolvimento e aplicação da medicina baseada em mRNA, utilizada para a confecção das vacinas a qual permite o sequenciamento e edição direcionada do genoma, e assim, montar matéria com tamanho e forma necessária para fornecer substrato às vacinas e terapêuticas avançadas. Meio aos desafios urgentes da saúde global atual, as características da nanotecnologia - rapidez, flexibilidade e acessibilidade - faz com que o desenvolvimento e adaptação de uma vacina, devido às mutações virais, tenham sua produção significativamente ampliada, ademais de serem mais rápidas do que as vacinas tradicionais (FRIEDRICHS, 2021).



Outrossim, salienta-se que, num futuro próximo, outras tecnologias, além das vacinas, estarão disponíveis, como as seguintes: a empresa Symvivo, no Canadá, está realizando pesquisas com probiótico, administrado por via oral, projetado para transportar o DNA que codifica a proteína Spike. Já a Immunomonitor, no Canadá, está desenvolvendo uma terapêutica com plasma inativado pelo calor de doadores com COVID-19; ambos com o objetivo de combater o atual causador da pandemia global, de modo direto ou indireto (LEDFOORD, 2021).

As duas primeiras vacinas contra o SARS-CoV-2 que tiveram sua eficácia divulgada - Moderna e Pfizer-Biontech - foram baseadas em mRNA, nunca utilizado em vacinas e contrária à técnica mais bem conhecida que utiliza o vírus atenuado ou um projeto de vacina inativada. Esse marco pode significar uma nova era na "vacinologia"; entretanto, isso não quer dizer que as nanotecnologias associadas às vacinas que utilizam mRNA sejam a solução para todos os problemas, nem que as vacinas produzidas com a técnica usual de vírus atenuado não funcionem mais (FRIEDRICHS, 2021). Destaca-se, assim, que os novos tipos de tecnologia devem ter seus estudos e pesquisas ampliados e incentivados, para que sejam eficientes e úteis para doenças que já existem ou para aquelas que por ventura possam vir a surgir.

Enfim, o Que nos Espera?



A partir dos tópicos descritos acima, infere-se que não haverá apenas uma medida ou mesmo o ataque a uma das dimensões descritas que seja capaz de resolver, por si só, o período pandêmico e a consequente erradicação do vírus. O seu enfrentamento deve ser organizado a partir de ações articuladas nas múltiplas dimensões: vacinação, uso de máscaras e isolamento social. Deduz-se, a partir dessa assertiva, que vacinas eficientes serão importantíssimas na contribuição do enfrentamento da COVID 19; entretanto, é pouco provável que possam, de modo

isolado, resolver o problema em sua totalidade (GUIMARÃES, 2020). Embora tenhamos inúmeros questionamentos e incertezas em relação ao futuro, temos a certeza que caso os países abandonem as estratégias para reduzir a propagação e deixarem o vírus reinar sem controle, os dias mais sombrios da pandemia ainda estarão à nossa frente (PHILLIPS, 2021).

Referências

AVAAZ. **As Fake News estão nos deixando doentes?** 2019. Disponível em: <<https://sbim.org.br/images/files/po-avaaz-relatorio-antivacina.pdf>>.

DOMINGUES, Carla Magda Allan Santos. **Desafios para a realização da campanha de vacinação contra a COVID-19 no Brasil.** Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro, v. 37, n. 1, e00344620, 2021. Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2021000100101&lng=en&nrm=iso>. access on 29 Apr. 2021. Epub Jan 11, 2021. <https://doi.org/10.1590/0102-311x00344620>.

FRIEDRICHS, S., BOWMAN, D.M. **COVID-19 may become nanomedicine's finest hour yet.** Nature, 04 2021. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/s41565-021-00901-8#citeas>>.

G1. **Mapa da vacinação contra Covid-19 no Brasil.** 04 2021. Disponível em: <<https://especiais.g1.globo.com/bemestar/vacina/2021/mapa-brasil-vacina-covid/>>.

GUIMARAES, Reinaldo. **Vacinas Anticovid: um Olhar da Saúde Coletiva.** Ciênc. saúde coletiva, Rio de Janeiro, v. 25, n. 9, pág. 3579-3585, setembro de 2020. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232020000903579&lng=en&nrm=iso>. acesso em 27 de abril de 2021. Epub 28 de agosto de 2020. <https://doi.org/10.1590/1413-81232020259.24542020>

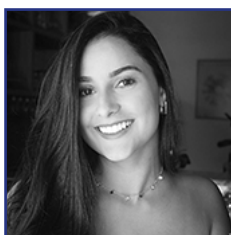
LEDFOORD, H. **How 'killer' T cells could boost COVID immunity in face of new variants.** Nature, 02 2021. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/d41586-021-00367-7>>.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Plano Nacional de Operacionalização da Vacinação Contra a Covid 19.** 03 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/media/pdf/2021/marco/23/plano-nacional-de-vacinacao-covid-19-de-2021>.

PHILLIPS, N. **The coronavirus is here to stay — here's what that means.** Nature, 02 2021. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/d41586-021-00396-2?utm_source=Nature+Briefing&utm_campaign=fb0b28397e-briefing-dy-20210216&utm_medium=email&utm_term=0_c9dfd39373-fb0b28397e-43849953>.

ROSSMAN, H., et al. **COVID-19 dynamics after a national immunization program in Israel.** Nature Medicine; v.27; 2021. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/s41591-021-01337-2>>.

AUTORES



Ana Carolina de Souza Paula

Acadêmica do 4º ano da Faculdade de Medicina de Itajubá. Filiação: Faculdade de Medicina de Itajubá. Graduando Medicina pela Faculdade de Medicina de Itajubá (2018-2023). Natural da cidade de Pouso Alegre-MG.



Fernanda Ribeiro Guida

Acadêmica do 4º ano da Faculdade de Medicina de Itajubá. Filiação: Faculdade de Medicina de Itajubá. Graduando Medicina pela Faculdade de Medicina de Itajubá (2018-2023). Natural da cidade de Itanhandu-MG.



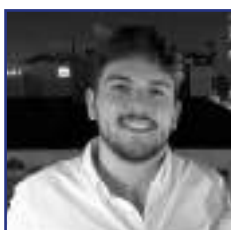
Isabella Venturini de Abreu Ferreira

Acadêmica do 4º ano da Faculdade de Medicina de Itajubá. Filiação: Faculdade de Medicina de Itajubá. Graduando Medicina pela Faculdade de Medicina de Itajubá (2018-2023). Natural da cidade de Campinas-SP.



Luiz Blanco Toledo Neto

Acadêmico do 4º ano da Faculdade de Medicina de Itajubá. Filiação: Faculdade de Medicina de Itajubá. Graduando Medicina pela Faculdade de Medicina de Itajubá (2018-2023). Natural da cidade de Boa Esperança-MG.



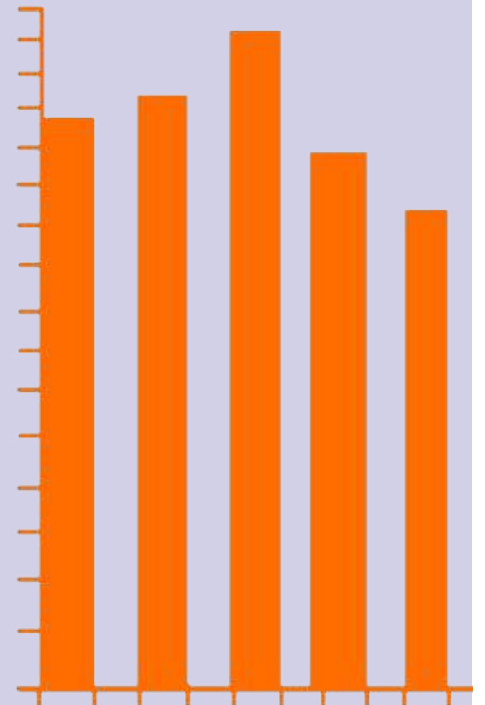
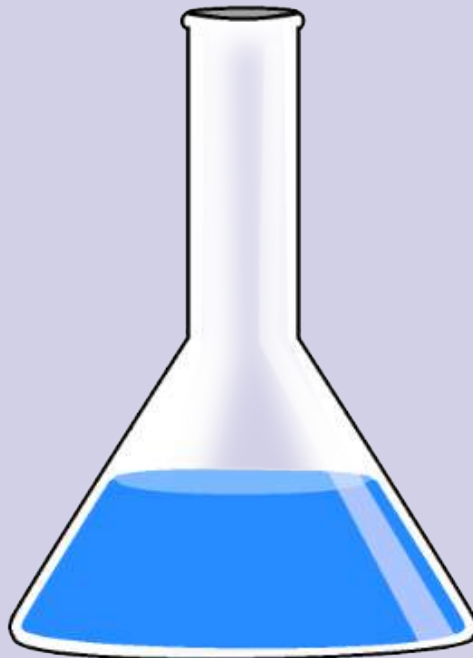
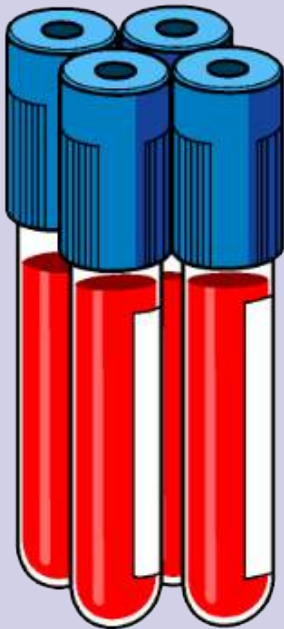
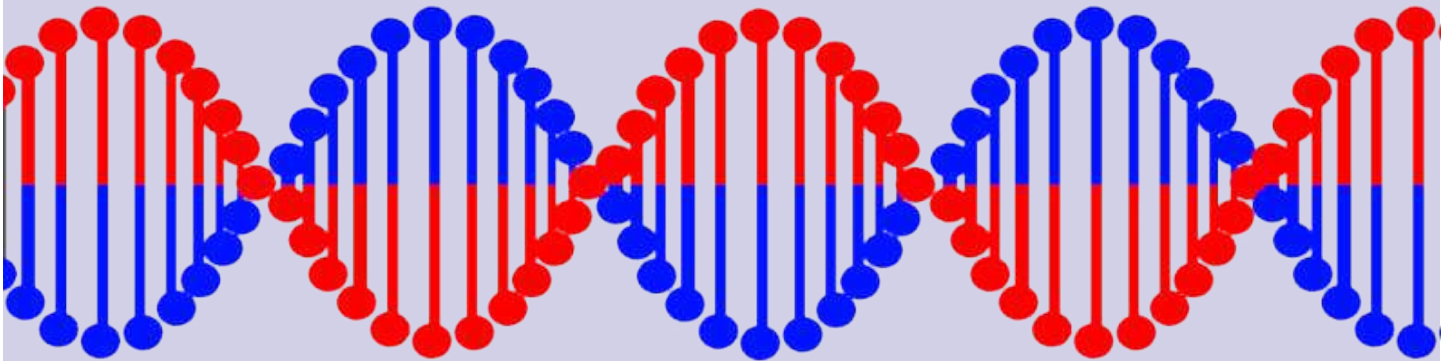
Mateus Lopes de Lima Falsarella

Acadêmico do 4º ano da Faculdade de Medicina de Itajubá. Filiação: Faculdade de Medicina de Itajubá. Graduando Medicina pela Faculdade de Medicina de Itajubá (2018-2023). Natural da cidade de Campinas-SP.



Rubens Balsachi Neto

Acadêmico do 4º ano da Faculdade de Medicina de Itajubá. Filiação: Faculdade de Medicina de Itajubá. Graduando Medicina pela Faculdade de Medicina de Itajubá (2018-2023). Natural da cidade de Itajubá-MG.



**Entenda como são Produzidas
as Vacinas**

Entenda como são Produzidas as Vacinas

Aline Lopes de Paula

Gabriela Gonzaga

Gustavo Gomes Duarte

Nicolle Germiniani Calvo

Tamara Gomes

Vitor Neves Chinellato de Lima

Introdução

Desde o inusitado e revolucionário experimento de Edward Jenner publicado no trabalho *Variolae Vaccinae*, em 1798 que houve o surgimento e subsequente aprimoramento das vacinas (FEIJO et al, 2006). Os últimos anos apresentaram uma crescente publicação de trabalhos, debates sobre as vacinas. Sobretudo dentro do contexto de uma pandemia do SARS-CoV-2, o assunto foi potencializado (PORTO et al, 2003). No Brasil o assunto ganhou destaque a partir da década de 1960, gerando fatos históricos como a Revolta da Vacina, tendo nomes como Oswaldo Cruz, Emílio Ribas, Vital Brazil envolvidos em esforços para a erradicação da varíola.

Diante da importância brasileira quando o assunto são as vacinas, serão abordados nos tópicos seguintes os mecanismos e etapas envolvidos na produção das vacinas, os tipos de imunizantes, um panorama de como são produzidas as vacinas.

Obtenção do Antígeno e suas Plataformas Vacinais

Ao longo dos anos as plataformas vacinais foram se adequando para melhorar a eficácia e para reduzir os efeitos colaterais. A origem de uma vacina é caracterizada pela produção do concentrado vacinal. De um modo geral, algumas formas de se obter um concentrado, são:

Agente atenuado: Tem como antígeno o próprio causador da doença após ser manipulado para perder sua patogenicidade. As estratégias para se atenuar um agente, podem variar de acordo com seu tipo (vírus, bactéria, fungo, etc) e do mecanismo de patogenicidade.

Agente morto ou inativado: Sua eficácia tende a ser menor do que a anterior, visto que, esse vírus morto não desencadeará uma resposta imunológica vigorosa.

Toxinas: Algumas doenças possuem seu mecanismo de ação pela liberação de toxinas provocadas pelos agentes causadores, sendo esta então utilizadas para promover a produção de anticorpos.

Subunidades: A partir de 1970, novas plataformas vacinais buscavam a identificação de partes ou subunidades do vírus que eram importante e serviam para uma resposta imune, um exemplo de subunidade seria a proteína do vírus, que por conseguinte, é utilizada no caso do COVID-19, ou seja, a imunização ocorre pela indução de resposta imunológica através da presença da proteína S. Pode-se também produzir uma proteína sintética em laboratório, diminuindo os riscos de infecção e transmissão. Após a extração ou produção desta proteína do vírus, esta é introduzida em uma região de alta transcrição em genoma bacteriano (AMORETTI et al, 2002).

Vale ressaltar, que a plataforma de vírus morto e subunidades têm uma eficácia menor que a com vírus atenuado.

Partículas semelhantes ao vírus (VLP): Utiliza-se uma partícula (nanopartícula ou polímero) a qual se adicionam proteínas e moléculas capazes de gerar resposta imune, produzindo uma estrutura semelhante ao vírus.

Bactéria com partículas semelhantes ao vírus: Utilizando também estruturas específicas de uma bactéria não patogênica, como veículo carreador, que gera mais benefício do que quando comparado ao modo VLP, levando em consideração que a bactéria é um microrganismo vivo e gera uma resposta imunológica mais vigorosa.

Conjugação de proteína-polissacarídeo: Plataforma utilizada em doenças bacterianas por ação de toxinas ou proteínas. Ela tem como estratégia a indução do sistema imune, utilizando uma proteína ou um polissacarídeo como carreador.

Vetores vivos virais: Recente e que promove a inserção de parte do material genético do patógeno em um vírus não patogênico também.

Ácido nucleico: Consiste em introduzir diretamente, através das vacinas, conteúdo RNA e DNA viral no organismo para indução de produção de anticorpos pelo sistema imune.

Tipos de Vacina	DNA ou RNA	Vivo atenuado	Inativado	Subunidades	Vetor viral
					
Exemplos existentes	Nenhum	Sarampo, Caxumba, Rubéola e Catapora	Poliomielite	Hepatite B, HPV e Coqueluche	Ebola
Grupos testando esta plataforma para COVID-19	Moderna (RNA) Inovio (DNA)	Codagen Indian Immunologicals Ltd.	Sinovac Sinopharm	Novavax AdaptVax	Universidade de Oxford e AstraZeneca CanSino Biologics Johnson & Johnson

Figura 1 - Resumo dos mecanismos vacinais.

Fonte: <https://labtest.com.br/a-imunizacao-e-a-covid-19/>

Estágios para Desenvolvimento e Teste de Vacinas

Para se desenvolver e testar uma vacina segue-se um conjunto padrão de etapas. Os estágios iniciais tem um objetivo exploratório sendo que a regulamentação e a supervisão aumentam durante o processo. No início tem-se estudos em laboratório e em animais. A seguir a fase exploratória conto com pesquisa laboratorial básica, cientistas acadêmicos e governamentais, que identificam antígenos naturais ou sintéticos que possam ajudar a prevenir ou tratar a doença. Nestes antígenos podem estar inclusos vírus ou bactérias enfraquecidos, partículas que se assemelham a vírus, toxinas bacterianas enfraquecidas e outras

substâncias advindas de patógenos. Passando ao estágio pré-clínico composto por estudos de sistemas de cultura de tecidos, cultura de células. Testes em animais são utilizados para avaliar a segurança da vacina candidata e sua imunogenicidade (capacidade de provocar uma resposta imune). A intenção é fornecer aos pesquisadores uma ideia das possíveis respostas celulares que podem ocorrer em humanos, podendo sugerir uma dose inicial segura para realizar a próxima fase da pesquisa, além de sugerir um método seguro para administrar a vacina. A vacina pode sofrer modificações durante o estágio pré-clínico com intenção de torná-la mais eficaz. Ao cabo destas etapas podem ser iniciados os estudos clínicos com seres humanos (INSTITUTO BUTANTNA, 2018).

Ensaio de vacinas fase I: Primeira tentativa para avaliar a vacina estudada em humanos, consiste num pequeno grupo de adultos, normalmente de 20-80 indivíduos. Caso seja uma vacina infantil, primeiro será testada em adultos, para posteriormente reduzir gradualmente a idade dos participantes, até que se atinja o objetivo. A meta dos testes na Fase I **são a avaliação da segurança e determinar qual tipo e extensão da resposta imune provocada pela vacina. Os participantes são monitorados cuidadosamente e as condições meticulosamente controladas. Em certos casos, é utilizado uma versão atenuada ou modificada do patógeno, para o teste vacinal.**

Ensaio de vacinas fase II: Participam maiores grupos, com várias centenas de indivíduos. Nestes estudos os ensaios são randomizados, bem controlados, e incluem um grupo com placebo. Possui como metas estudar a segurança, imunogenicidade, propor doses, cronograma de imunizações e o método de aplicar a vacina.

Ensaio de vacinas fase III: São realizados testes maiores, envolvendo milhares a dezenas de milhares de pessoas. Os testes Fase III são randomizados e duplo-cegos de modo que a vacina experimental é testada contra um placebo. Serve para avaliar a segurança da vacina num grande grupo de pessoas. Também é testada a eficácia da vacina. A vacina só pode ser distribuída em um país, após a análise dos resultados da fase III pela agência regulatória nacional. No Brasil, as vacinas que apresentam resultados favoráveis, antes de serem oferecidas à população, devem ser aprovadas e registradas pela Anvisa.

Monitoramento após aprovação de Vacinas: Diversos sistemas monitoram as vacinas após serem aprovadas, incluindo os estudos de Fase IV. O acompanhamento também é feito pelo Ministério da Saúde, através do Sistema de Vigilância de Eventos Adversos Pós-vacinação (EAPV) e do Programa Nacional de Imunizações (PNI). Seu objetivo é quantificar e qualificar a ocorrência de efeitos adversos, para que não existam dúvidas que os riscos de complicações graves advindas das vacinas sejam nulos ou muito inferiores aos que os ocasionados pelas doenças que elas protegem (INSTITUTO BUTANTAN, 2018).

Testes Fase IV: Após a aprovação pela Anvisa, o laboratório recebe o registro que permite a produção e distribuição da vacina no território nacional. Devido ao fato dos estudos clínicos serem realizados em um número de pessoas inferior ao número que vai receber a vacina, o laboratório deve continuar acompanhando os resultados, com objetivo de monitorar a ocorrência de efeitos adversos. Todos eventos adversos após a vacinação, graves e/ou não esperados são considerados de agravo e de notificação compulsória, devem ser notificados em até 24h ao sistema de vigilância local ou para o nível hierárquico superior (INSTITUTO BUTANTAN, 2018).

Isolamento e Purificação do Antígeno: RNA, Vírus, Vírus Inativado

Uma vez que o agente foi identificado, obtido e cultivado, inicia-se a etapa de isolamento e purificação do antígeno. Estas etapas estão diretamente ligadas ao que é conhecido como “Plataformas Vacinais”, isso porque cada vacina possui uma estratégia de produção, podendo ser: agente atenuado, agente morto, toxinas, por unidades, partículas semelhantes ao vírus (VLP), bactérias com partículas semelhantes aos vírus e até mesmo por ácido nucleico (ALVES et al, 2021).

A primeira plataforma vacinal, datada em 1798, teve como conduta o uso do próprio causador da doença como o antígeno vacinal, de modo que o agente foi manipulado e submetido a diversas estratégias de atenuação, a fim de que a aplicação da vacina não ocasionasse de fato a doença. Na produção de vacinas contra febre amarela, por exemplo, essa atenuação viral é realizada através dos vários cultivos que são realizados com o mesmo vírus, de modo que ao final dessa sequência ele perda a capacidade de reprodução (ALVES et al, 2021).

Ao contrário da primeira plataforma vacinal em 1896, a estratégia mudou e passaram a utilizar o vírus morto, com isso tornaram possível a aplicação das vacinas sem que houvesse reações fortes. Entretanto, a eficácia dessas vacinas tende a ser menor, porque o vírus morto não é capaz de desencadear uma resposta imunológica vigorosa (ALVES et al, 2021).

Já em 2020 uma nova plataforma vacinal foi aprovada: com base nos ácidos nucleicos. Consiste basicamente em introduzir diretamente, através das vacinas, conteúdo RNA e DNA viral no organismo para indução de produção de anticorpos pelo sistema imune. À exemplo tem-se as vacinas para COVID-19. No caso do COVID-19, sabe-se que a responsável pela entrada do vírus no organismo e, conseqüentemente, a estimuladora da resposta imune é a proteína S (*Spike*). Dessa forma, as vacinas possuem informações genéticas (RNA e DNA) virais que são responsáveis pela transcrição e produção desta proteína (ALVES et al, 2021).

Portanto, o isolamento e a purificação do antígeno estão diretamente relacionados com as plataformas vacinais. De modo que as plataformas vacinais que possuem como estratégia a utilização de vírus atenuado ou morto possuem como antígeno o próprio vírus, enquanto a plataforma vacinal com base nos ácidos nucleicos tem como antígeno o conteúdo genético (RNA ou DNA), capaz de estimular a produção da proteína viral pelo corpo humano.

A estratégia de purificação – conjunto e ordem das técnicas – deve buscar a pureza necessária, com o maior rendimento e o menor custo possíveis. Isso significa não acrescentar etapas sem absoluta necessidade e evitar o uso de substâncias que precisam estar ausentes no produto (INSTITUTO BUTANTAN, 2018).

Dessa forma, durante o desenvolvimento de uma determinada vacina, inúmeras técnicas de purificação estão à disposição, como:

- Separação: separa parte sólida do meio de cultura com a líquida
- Destoxificação: destoxifica com formaldeído as células de cultura
- Desintegração: rompimento das células de cultura
- Diafiltração e centrifugação: filtra e centrifuga o material tornando-o mais concentrado
- Ultracentrifugação: centrifuga o material agora concentrado em velocidade maior
- Cromatografia: filtra o material através de resina, separando-o por tamanho ou afinidade
- Filtração esterilizante: esteriliza todo o material, evitando contaminação



Figura 2 e 3 - Ilustração dos processos de purificação.

Fonte: Instituto Butantan. Sala de Vacinação: Desenvolvimento e Produção de Vacinas – Curso Online. Material de Vídeo Online, 2018. Acesso em 01 de maio de 2021. Disponível em: <https://www.youtube.com/watch?v=OZfgr90jn5k>

É claro que nem todos os processos passam por todos esses estágios. Certos antígenos podem ser purificados com um número bem menor de etapas. Em seguida, dá-se início à adição de adjuvantes.

Avanços e Novas Tecnologias para a Produção de Vacinas

A tecnologia atual consiste em buscar diversas opções que propiciem a produção de vacinas com uma melhor resposta imune e diminuição das reações adversas. Dentre as tecnologias usadas, podemos destacar a tecnologia tradicional, que corresponde a utilização de organismos atenuados ou inativados, e as tecnologias mais recentes, que englobam métodos como VLPs, vacinas de DNA e RNA, peptídeos e subunidades de microrganismos. É válido salientar, que algumas tecnologias tradicionais utilizam ovos durante a sua produção, como por exemplo a vacina da gripe. Porém, essa técnica pode causar reações adversas em pacientes que possuem alguma alergia a algum componente do ovo (ALVES et al, 2021).

Contudo, as tecnologias modernas são produzidas diretamente em células infectadas com o vírus do qual se quer elaborar a vacina. Nos procedimentos modernos, o vírus é replicado até ocorrer a lise celular e a recuperação dos microrganismos ocorre através de etapas de centrifugação e filtração. Após esse processo, o vírus é inativado por meio de tratamentos químicos, como por exemplo o formaldeído (ALVES et al, 2021).

Outrossim, é válido citar que há outras estratégias para a produção de vacinas, que **são métodos mais baratos com escalabilidade, flexibilidade e baixa complexidade. Esses métodos funcionam por si só, visto que são vacinas desenvolvidas a partir de proteínas recombinantes cultivadas em leveduras, como por exemplo as vacinas VLPs e RNA** (ALVES et al, 2021).

O processo descrito acima sobre as novas tecnologias que são desenvolvidas para a produção de vacinas atestam êxito no procedimento, como a estabilização da estrutura do antígeno, maior prazo de validade do produto, eficiência da vacina e a atenuação dos efeitos colaterais (ALVES et al, 2021).

Vacinas de DNA e RNA

Sabe-se que as vacinas feitas com DNA são superiores às vacinas produzidas com proteínas, pois a simplicidade do DNA proporciona um potencial para otimizar a estabilidade da vacina e melhorar os custos para a sua produção. Logo, englobam a indução de respostas celulares potentes em humanos e primatas não humanos. Sendo assim, vacinas de DNA, plasmídeos de DNA recombinantes codificam antígenos virais por tradução sequencial em células hospedeiras e permitem o estímulo do sistema imune e indução de resposta de células T e produção de anticorpos.

Dessa forma, sobre as vacinas DNA conclui-se que as vantagens são aumento da resposta imunológica humoral e celular, estável e de fácil preparação. Já a desvantagem **é a de** que a segurança e eficácia para uso em humanos ainda é desconhecida (INSTITUTO BUTANTAN, 2021).

As vacinas de RNA são atrativas, pois possuem a característica de produção flexível e indução de imunidade humoral e celular. Para a efetiva produção, a síntese do vetor RNA possui apenas algumas informações sobre a sequência do ácido nucleico. Então as vacinas **são produzidas com pequenas alterações no comprimento ou na composição da sequência do ácido nucleico. Essas vacinas elaboram antígenos virais no citoplasma por meio da tradução direta de proteínas. As vantagens da vacina RNA são: rápido desenvolvimento e baixo custo de produção**, e desvantagens, propriedades no RNAm podem afetar a entrega e distribuição celular e é desconhecida a sua eficácia em humanos.

Vacinas Inativadas

Doenças cuja prevenção usa vacinas inativadas consistem em raiva, poliomielite, hepatite, influenza e COVID-19. O seu processo expressa-se pelo uso de agentes químicos, o formaldeído. A vacina com o vírus inativado corresponde ao enfraquecimento ou inativação do vírus e, mesmo quando administrada no organismo, não causa malefício algum. Essa é a técnica mais tradicional usada para a produção de vacinas, e um exemplo de vacina recente utilizando essa técnica é a CononaVac, Sinovac (INSTITUTO BUTANTAN, 2021).

Vacinas de Vetor Viral

O processo de produção de uma vacina viral consiste na passagem do vírus para as células dos hospedeiros, levando em conta uma diversificação de fatores, como por exemplo a temperatura, com o objetivo de verificar o advento de novos mutantes menos virulentos, de forma a colocar em dúvida a sua eficácia.

A técnica dessa vacina constitui-se no manuseio de um vírus geneticamente enfraquecido e adulterado para transportar outras partes do código genético viral a ser usado em questão, como por exemplo, a SARS-CoV-2. Logo após a administração dessa vacina, o organismo será induzido a produzir as proteínas do coronavírus, de forma a incitar uma resposta imune (INSTITUTO BUTANTAN, 2021).

Vacinologia Reversa

É uma técnica recente, desenvolvida nos últimos três anos. O desenvolvimento dessa tecnologia consiste no sequenciamento do genoma do agente e a observação de suas proteínas, sendo analisada através de suas características hidrofóbicas e hidrofílicas, estabelecendo assim uma possível posição das proteínas dentro do microrganismo. Após todo esse processo, é examinada a sua potencial capacidade de produzir resposta imune (INSTITUTO BUTANTAN, 2021).

Adjuvantes

Na formulação são adicionados ao “concentrado vacinal”, os componentes que vão estabilizar a vacina e diluir a concentração do vírus, no caso de vacinas virais, ou dos polissacarídeos, no caso de vacinas bacterianas, na fração ideal para ser aplicada nas pessoas. Vacinas com potentes adjuvantes são capazes de melhorar o desempenho de antígenos purificados.

Mas o que são adjuvantes? São substâncias capazes de auxiliar o antígeno a uma resposta imune precoce, elevada e duradoura, aumentando, assim, a resposta imune específica (MOTA et al., 2006).

O termo adjuvante origina-se do latim *adjuvare* que significa ajudar. De maneira geral, toda substância com a capacidade de intensificar ou ampliar a cascata de eventos da resposta imune pode ser considerada um adjuvante (MOTA et al., 2006).

O adjuvante apresenta um papel quantitativo, promovendo uma elevada e prolongada resposta imune e modulando o sistema imune de maneira a levar a uma resposta biologicamente ativa, desenvolvendo uma resposta protetora, evitando a doença (MOTA et al, 2016).



Figura 4 - IFA + Componentes.

Fonte: Vídeo “Como se produz uma vacina”, no Canal do vídeo: biofiocruz. Data do vídeo: 09/10/2020 - 16:06 Disponível em: <https://portal.fiocruz.br/video/como-se-produz-uma-vacina>

EDELMAN & TACKETT (1990) propuseram uma classificação dos adjuvantes em três grupos:

- Adjuvantes propriamente ditos: sais de alumínio, muramil dipeptídeo, saponinas, monofosforil lipídeo A, Bordetella pertussis, citocinas, dentre outros;
- Carreadores: toxinas bacterianas, ácidos graxos e vetores vivos;
- Veículos: emulsões de óleos minerais, como o adjuvante incompleto de Freund; emulsões de óleos biodegradáveis, como emulsões contendo óleo de amendoim, esqualeno ou esqualano; surfactantes de blocos de polímeros não-iônicos, lipossomos e polímeros de microesferas biodegradáveis (MOTA et al, 2006).

Referências

ALVES, PS, et al. **Vacinas: história, tecnologia e desafios para terapia contra o SARS-CoV-2: vacina, covid-19, história**. UL Journal Med, Araraquara, v. 1, p. 125-141, 20 jul. 2020. Disponível em: <<http://revistas.unilago.edu.br/index.php/ulakes/issue/view/25>>. Acesso em: 2 maio 2021.

AMORETTI, M, et al. **Production and detection of cold antihydrogen atoms**. Nature 419, 456–459 2002. <https://doi.org/10.1038/nature01096>

INSTITUTO BUTANTAN. **Sala de Vacinação: Desenvolvimento e Produção de Vacinas** – Curso Online. Material de Vídeo Online, 2018. Acesso em 01 de maio de 2021. Disponível em: <<https://www.youtube.com/watch?v=0Zfgr90jn5k>>

INSTITUTO BUTANTAN. **Soros e Vacinas do Butantan**. 1.ed – São Paulo: Instituto Butantan, 2018. Acesso em 01 de maio de 2021. Disponível em: <https://publicacoeseducativas.butantan.gov.br/web/soros-vacinas/pages/pdf/soros_vacinas.pdf>.

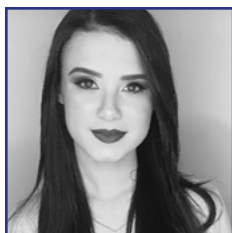
FEIJO et al. **Imunizações: três séculos de uma história de sucessos e constantes desafios.** J. Pediatr. (Rio J.), Porto Alegre, v. 82, n. 3, supl. p. s1-s3, July 2006. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0021-75572006000400001&lng=en&nrm=iso>. Acesso em 28 Abril. 2021.

MOTA, E.F., et al. **Immunological adjuvants: recent advances and perspectives.** Ciência Animal, 16(2):79-88, 2006. Disponível em: <<http://www.uece.br/cienciaanimal/dmdocuments/Artigo3.2006.2.pdf>>.

PORTO A, PONTE CF. **Vacinas e campanhas: as imagens de uma história a ser contada.** Hist. cienc. saude-Manguinhos, Rio de Janeiro, v. 10, supl. 2, p. 725-742, 2003. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-59702003000500013&lng=en&nrm=iso>. Acesso em 18 abril. 2021.

SILVA, T; ALMEIDA, E. **Vacinas sars-cov-2: principais características e perspectivas futuras: imunidade.** Vacinas sars-cov-2, Castelo Branco, v. 1, n. 35, ed. edição especial, p. 56-65, jun/dez 2021. Disponível em: <http://revistahigeia.ipcb.pt/edica_especial_covid19.pdf#page=57>. Acesso em: 2 maio 2021.

AUTORES



Aline Lopes de Paula

Acadêmica do 4º da Faculdade de Medicina de Itajubá (2018-2023). Membro do Projeto de Extensão A Arte do Cuidar (2019-2020). Membro da Liga de Cuidados Paliativos (2020). Membro da Liga de Urgência e Emergência (2020-2021).



Gabriela Gonzaga

Acadêmica do 4º ano da Faculdade de Medicina de Itajubá (2018-2023). Graduada em Engenharia Ambiental pela Universidade Federal de Itajubá (2011-2018). Vice-Presidente da Liga de Dermatologia pela Universidade Anhembí Morumbi (2019). Membro da Liga de Clínica Médica da Universidade Anhembí Morumbi (2019). Membro da Liga Acadêmica de Dermatologia da FMIT (2020-2021).



Gustavo Gomes Duarte

Possui graduação em Engenharia de Controle e Automação pela Universidade Federal de Itajubá (2016). Atualmente é acadêmico de medicina na Faculdade de Medicina de Itajubá.



Nicolle Germiniani Calvo

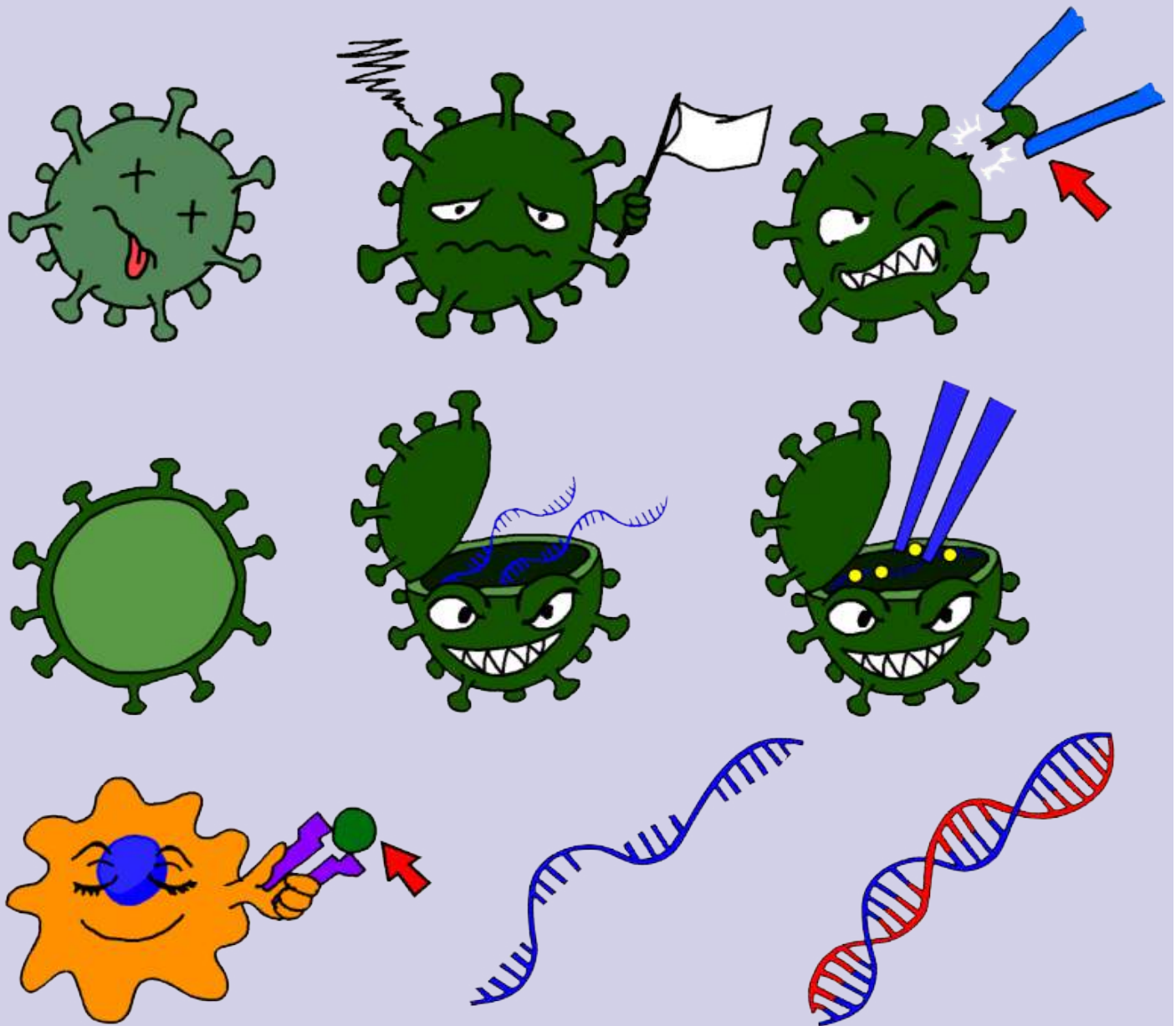
Acadêmica do 4º ano da Faculdade de Medicina de Itajubá (2018-2023). Graduada em Administração de Empresas pela Universidade Presbiteriana Mackenzie (2008-2011). Pós Graduada em Gestão da Produção e Gestão da Qualidade na FACESM (2014-2015). Vice-Presidente da Liga de Oncologia na FMIT (2021). Membro da Liga de Ginecologia e Obstetrícia da FMIT (2019-2021).

**Tamara Gomes**

Acadêmica do 4º ano da Faculdade de Medicina de Itajubá (2018-2023). Membro da liga acadêmica de Dermatologia da FMIT (2018). Vice-Presidente da Liga de Medicina Legal pela Faculdade de Medicina de Itajubá (2019) e membro (2018-2020). Membro da Liga Acadêmica de Cirurgia Vascular (2020).

**Vitor Neves Chinellato de Lima**

Acadêmico do 4º ano da Faculdade de Medicina de Itajubá (2018-2023).



Plataformas Vacinais na COVID-19

Plataformas Vacinais na COVID-19

Isadora Loiola Franco

Fernanda de Siqueira Silveira

Laura Voelzke Gaspari

Luana Moreira Resende Nunes

Luana Santos Faustino

Marcela Pereira de Toledo

Nathália Lima Ruza

Plataformas de Produção de Vacinas Usadas na COVID-19

Desde o surgimento da pandemia, novas vacinas contra a COVID-19 têm sido desenvolvidas e estudadas. Inúmeros países e equipes de todo o mundo buscam as possibilidades de produção visto que a necessidade de vacinação contra o vírus SARS-CoV-2 é de extrema urgência. Além da dificuldade em produzir uma vacina segura e eficaz, a fabricação, distribuição e sua administração podem também enfrentar grandes desafios.

No entanto, hoje já existem vacinas que atendem os requisitos necessários para serem disponibilizadas à população. Mas você sabe como elas são produzidas? Neste capítulo explicaremos os diferentes tipos de vacinas e como se dá sua respectiva produção.

As plataformas usualmente conhecidas para a fabricação de uma vacina englobam a utilização de vírus atenuado, subunidades proteicas, acelulares e vetores virais. Para o COVID, além dessas, também são utilizadas novas tecnologias de ácido nucleico (DNA e RNAm).(MAGDA, 2021)

Vacina de Vírus Atenuado

Nesse caso, o próprio vírus é utilizado para a produção da vacina. Aos poucos, é enfraquecido até que perca sua capacidade de causar a doença, mas

ainda consegue gerar uma resposta imunológica muito parecida àquela gerada pela própria infecção. Assim, esse tipo de vacina "engana" o sistema imune para que ele reconheça o vírus e produza os anticorpos necessários. (CALLAWAY, 2020)

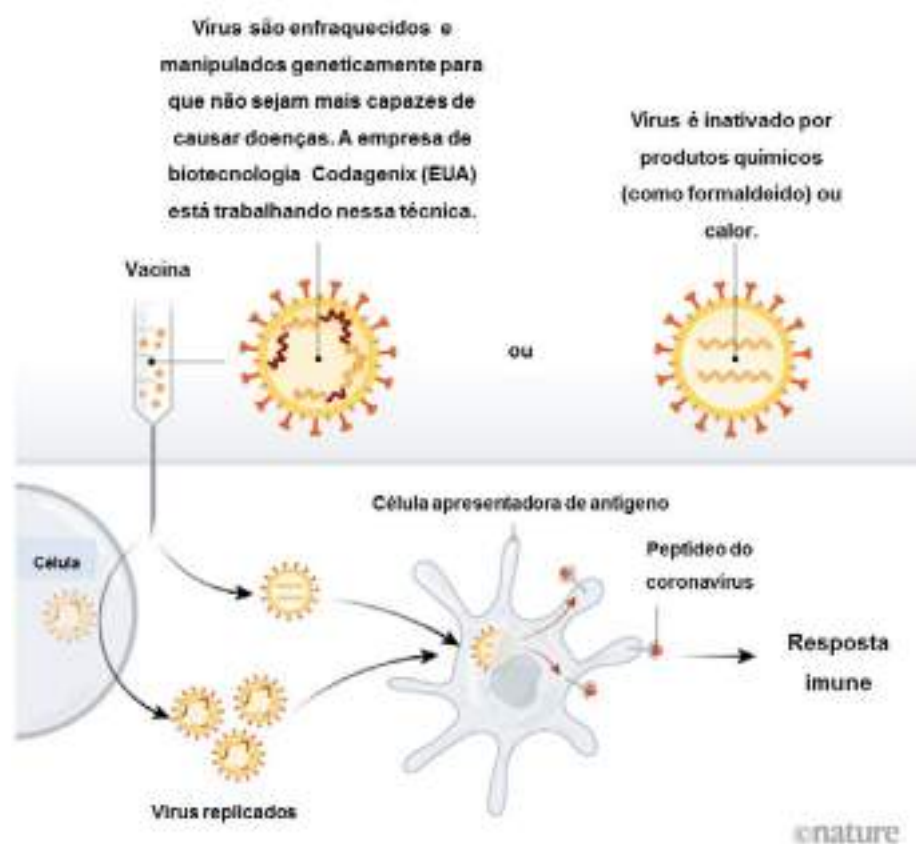


Figura 1 - Exemplos de tecnologias empregadas no desenvolvimento de vacinas para a COVID-19.
Fonte: CALLAWAY, 2020.

Essa técnica é usada na CoronaVac, a vacina desenvolvida pela farmacêutica Sinovac Biotech, testada no Brasil em parceria com o Instituto Butantan e que usa o coronavírus desativado. (LIMA, 2021)

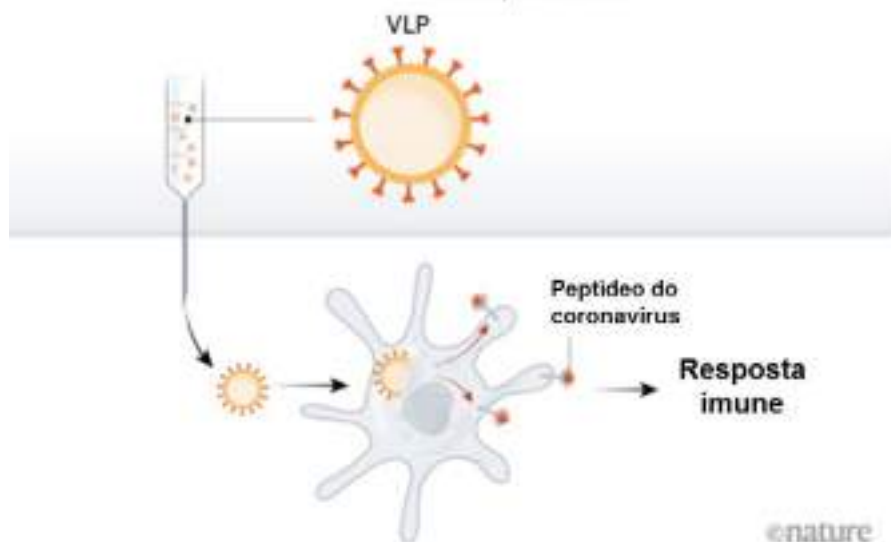
Vacina de Subunidade Proteica

São utilizados os componentes proteicos do vírus para a produção dessa vacina. Podem ser usados também, fragmentos ou invólucros de proteínas que imitam a estrutura viral. O maior foco encontra-se nas proteínas *spike* (proteína S), que ficam ao redor do coronavírus e permite que ele ataque o sistema imune.

Assim, as vacinas têm o potencial de desencadear a produção de anticorpos contra essas proteínas S impedindo que haja a infecção e conferindo proteção ao indivíduo. No entanto, esse tipo necessita de adjuvantes bem como múltiplas doses. (CALLAWAY, 2020)

Vacinas com partículas semelhantes ao vírus

Estruturas vazias de vírus imitam a estrutura do coronavírus, mas não são infecciosas porque não possuem material genético. Cinco equipes estão trabalhando nas chamadas vacinas *virus-like particle* (VLP), que possuem partículas semelhantes ao vírus e podem desencadear uma forte resposta imune, porém são mais difíceis de serem produzidas.



Vacinas de subunidades protéicas

Vinte e oito grupos de pesquisa estão trabalhando nessa tecnologia. A maioria está focada na proteína viral spike ou em uma região chamada domínio de ligação ao receptor. Vacinas similares contra SARS protegeram macacos contra infecção mas ainda não foram testadas em humanos. Essas vacinas podem necessitar de adjuvantes, moléculas que estimulam o sistema imune e são adicionadas às vacinas, bem como de múltiplas doses.

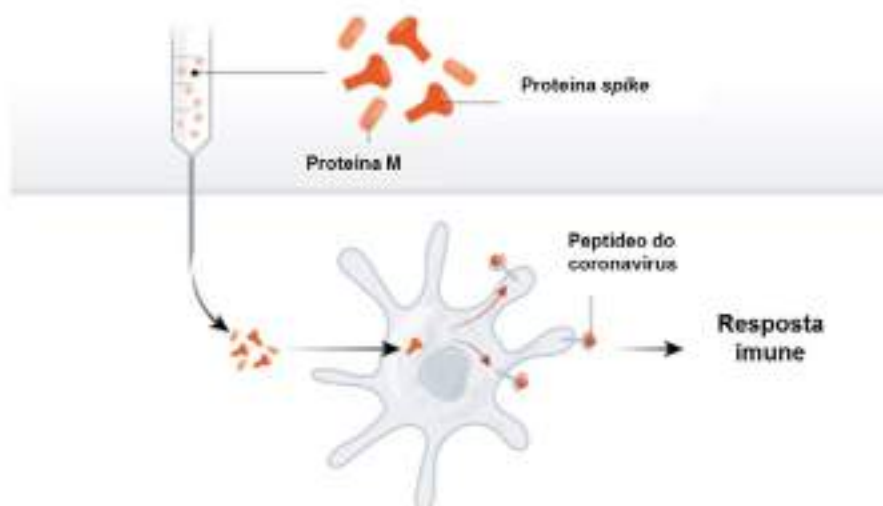


Figura 2 - Exemplos de tecnologias empregadas no desenvolvimento de vacinas para a COVID-19.
Fonte: CALLAWAY, 2020.

Vacina Acelular

A combinação de proteínas da superfície do coronavírus associada a vesículas de membrana externa são utilizadas para a produção dessas vacinas, já que elas imitam o vírus sem causar a doença. Tem como função servir de “isca” para o sistema imune atraindo células de defesa e, conseqüentemente, produzir a imunização. (CALLAWAY, 2020)

Um grupo de pesquisa do Instituto Butantan (SP) estuda a combinação de duas estratégias biotecnológicas para o desenvolvimento de uma vacina acelular. (LOPES, 2020)

Vacina de Vetores Virais

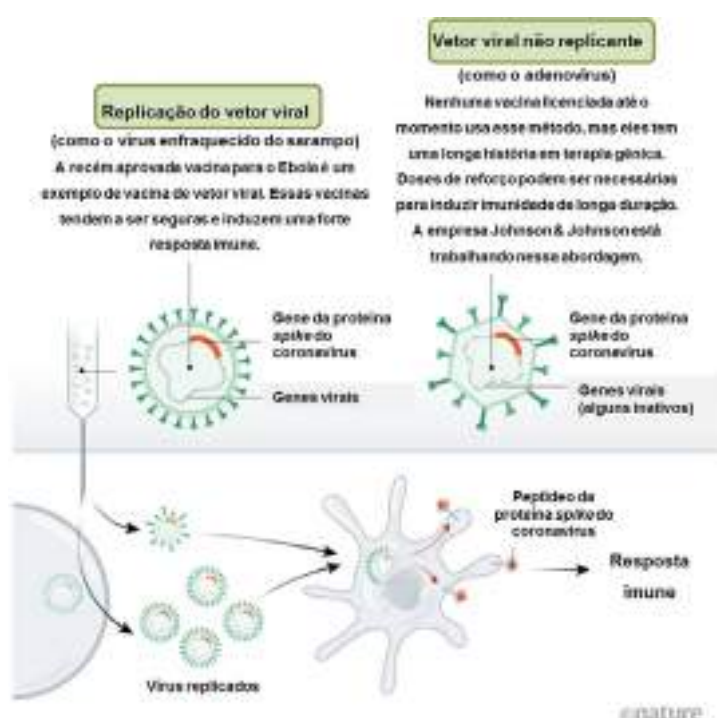


Figura 3 - Exemplos de tecnologias empregadas no desenvolvimento de vacinas para a COVID-19.
Fonte: CALLAWAY, 2020

Para elaborar essa vacina também é necessário enfraquecer o vírus. Nesse caso, a utilização de genes do próprio vírus, geneticamente modificados, são utilizados para estimular uma resposta imunológica sem induzir a doença. São os chamados vetores virais (CALLAWAY, 2020). Então, injeta-se o vetor viral que se replicará dentro das células fabricando as proteínas do Coronavírus necessárias para a produção de anticorpos.

A vacina do laboratório AstraZeneca, em parceria com a Universidade de Oxford; Janssen – braço farmacêutico da Johnson & Johnson; e a Sputnik

V, desenvolvida pelo Instituto Gamaleya de Moscou, também se aproveitam de adenovírus (vetor viral) modificados para provocar resposta imune contra a COVID-19. (DUARTE, 2021)

Vacina de Ácido Nucleico

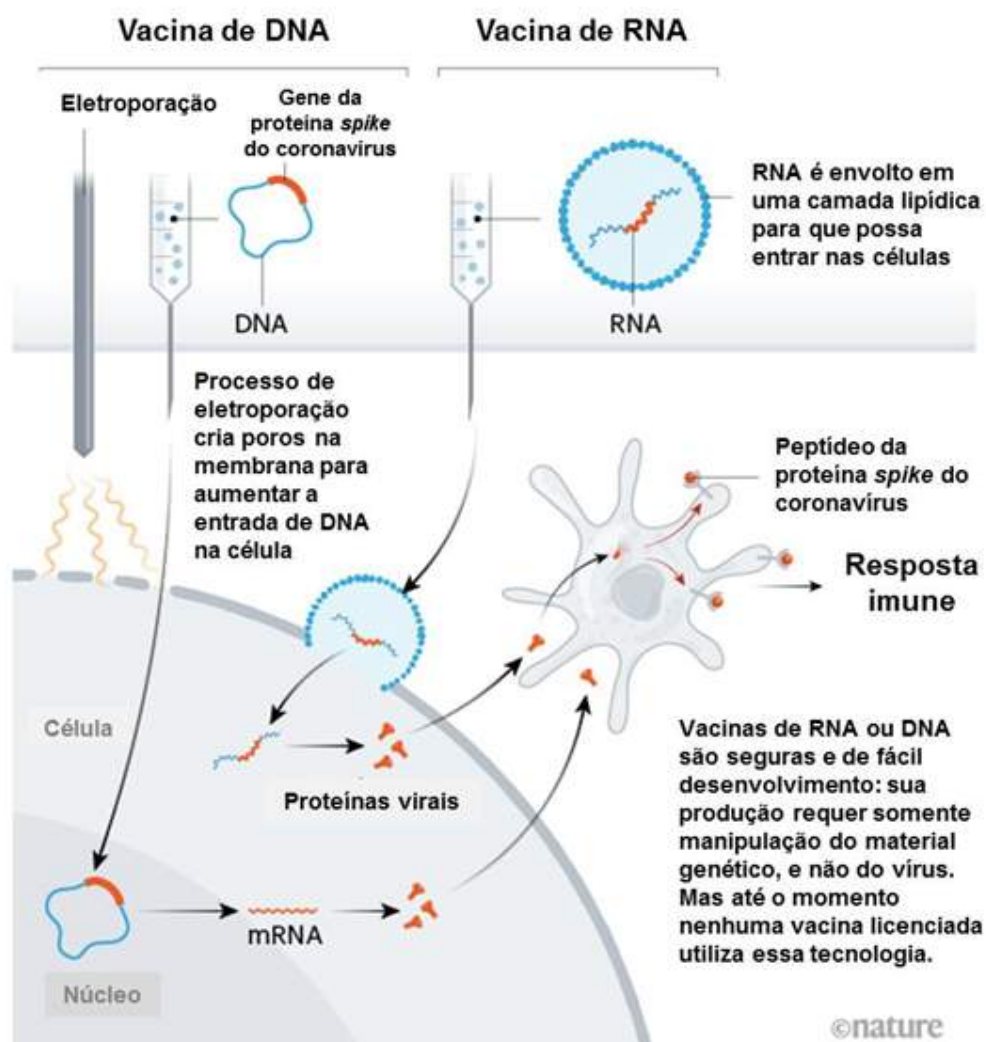
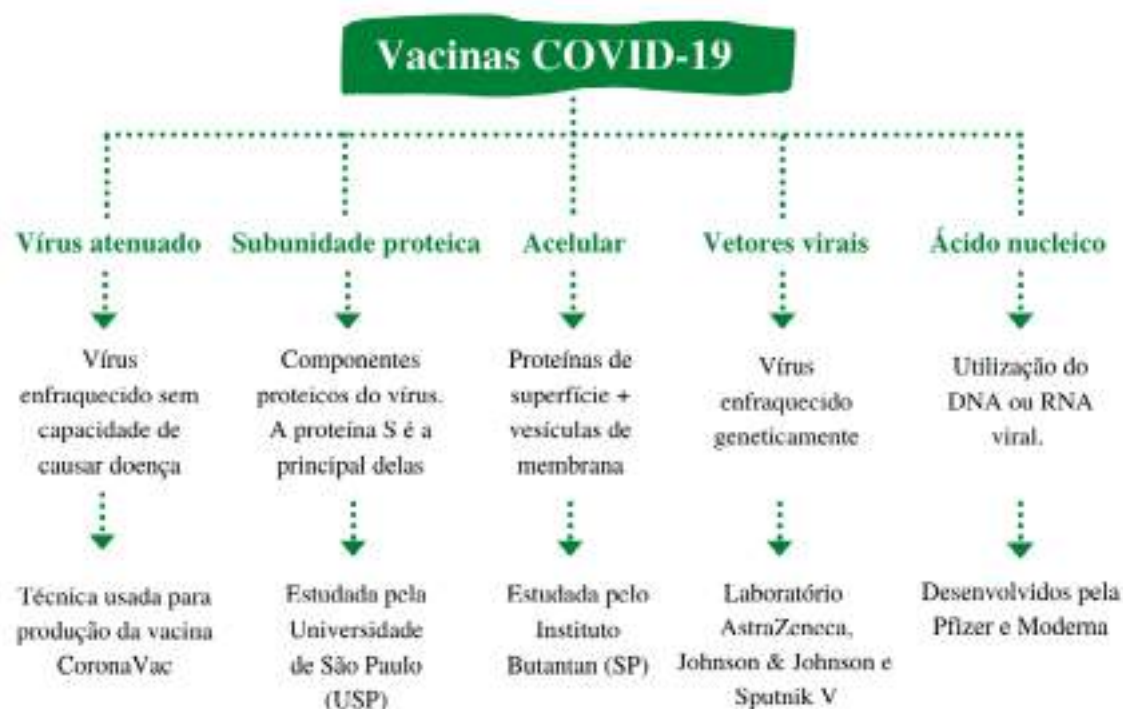


Figura 4 - Exemplos de tecnologias empregadas no desenvolvimento de vacinas para a COVID-19.
Fonte: CALLAWAY, 2020.

Esse tipo de vacina utiliza o próprio material genético do vírus, o DNA ou RNA, extraída de uma proteína do vírus. É capaz de induzir a produção de cópias da proteína do coronavírus pelas próprias células do indivíduo gerando a resposta imune. Nesse caso, a principal proteína utilizada para extração do material é, também, a proteína S. (CALLAWAY, 2020)

É uma tecnologia nova e fácil de desenvolver e entre os imunizantes que utilizam esta técnica estão os desenvolvidos pela Pfizer, em parceria com a BioNTech, e pela Moderna. (DUARTE, 2021)

Resumindo:



Atualmente, diversos países, inclusive o Brasil, estão começando a fabricação das suas próprias vacinas, o que tem aumentado a esperança e perspectiva de melhorar a situação da saúde no mundo. Alguns órgãos como a OMS, UNICEF, entre outros, estão trabalhando para ajudar os países nesse processo de produção (LIMA, 2021). Eles disponibilizam os subsídios necessários para que o país consiga produzir e fornecer a vacina para a população, além de treinamento para os profissionais envolvidos. No Brasil, a FIOCRUZ conseguiu a patente para a produção da vacina Astrazeneca.

Referências

CALLAWAY, E. **The race for coronavirus vaccines: a graphical guide.** Disponível em: <https://www.nature.com/articles/d41586-020-01221-y?utm_source=Nature+Briefing&utm_campaign=8952c41133-briefing-dy-20200428_COPY_01&utm_medium=email&utm_term=0_c9dfd39373-8952c41133-45326074>. Acesso em 03 de maio de 2021.

DOMINGUES, CMAS. **Desafios para a realização da campanha de vacinação contra a COVID-19 no Brasil.** Cad. Saúde Pública, [s. l.], 11 jan. 2021. Disponível em: <<https://scielosp.org/article/csp/2021.v37n1/e00344620/>>. Acesso em: 3 maio 2021.

DUARTE, R. **O menu de vacinas anti-Covid-19: quais as opções temos disponíveis até o momento?** PEBMED, [s. l.], 1 fev. 2021. Disponível em: <<https://pebmed.com.br/o-menu-de-vacinas-anti-covid-19-quais-as-opcoes-temos-disponiveis-ate-o-momento/>>. Acesso em: 5 maio 2021.

LIMA, EJF, et al. **Vaccines for COVID-19 - state of the art.** Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil, 24 fev. 2021. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1519-38292021000100013&tlng=en. Acesso em: 4 maio 2021

VACINA em desenvolvimento na USP usa partícula semelhante ao coronavírus. Jornal da USP, [S. l.], 18 mar. 2021. Disponível em: <<https://jornal.usp.br/ciencias/ciencias-da-saude/vacina-contracoronavirus-em-desenvolvimento-na-usp-e-diferente-da-americana/>>. Acesso em: 3 maio 2021.

AUTORES



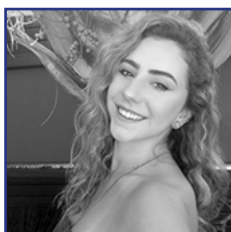
Fernanda de Siqueira Silveira

acadêmica do 4º ano da Faculdade de Medicina de Itajubá, 21 anos, natural de Passos - MG. Possui participação em eventos acadêmicos e extracurriculares como trabalho voluntário.



Isadora Loiola Franco

acadêmica da Faculdade de Medicina de Itajubá, hoje com 21 anos, mora atualmente em Itajubá mas é natural de Pouso Alegre. Possui participação em eventos acadêmicos e extracurriculares como trabalho voluntário.



Laura Voelzke Gaspari

discente da Faculdade de Medicina de Itajubá, 23 anos, natural de Jundiaí-SP. Possui participação em eventos acadêmicos e extracurriculares como trabalho voluntário e cursos de desenvolvimento pessoal.



Luana Santos Faustino

21 anos, natural de Santa Rita do Sapucaí-MG, acadêmica do 4º ano da Faculdade de Medicina de Itajubá. Possui participação em eventos acadêmicos e extracurriculares.



Luana Moreira Resende Nunes

20 anos, natural de Carmo do Paranaíba-MG, acadêmica do 4º ano da Faculdade de Medicina de Itajubá. Possui participação em eventos acadêmicos e extracurriculares.



Marcela Pereira de Toledo

22 anos, natural de Campos do Jordão, acadêmica do 4º ano da Faculdade de Medicina de Itajubá. Possui participação em eventos acadêmicos e extracurriculares.



Nathália Lima Ruza

22 anos, natural de Curitiba - PR, acadêmica do 4º ano da Faculdade de Medicina de Itajubá. Possui participação em eventos acadêmicos e extracurriculares.



Perfil de Proteção Imune das Vacinas contra a COVID-19 Aprovadas no Brasil

Perfil de Proteção Imune das Vacinas contra a COVID-19 Aprovadas no Brasil

Ana Flávia Dionísio Silveira

Brendha Carvalho Pontes Duarte

Gabrielle Damalio Luis

Karen Evelyn Rezende de Souza

Laura Luiza Pereira Silveira

Pablo Pereira Carvalho

Introdução

A vacina é um estímulo ao organismo para a produção de anticorpos, dirigida, especificamente, contra o agente infeccioso ou contra seus produtos tóxicos. Além disso, é capaz de promover uma resposta imune específica mediada por linfócitos, como também formar células de memória, as quais serão responsáveis por desencadear uma resposta imune de forma rápida e intensa nos contatos futuros (CORDOVA, 2021).

A vacinação é um meio de se adquirir imunidade ativa não contraindo uma doença infecciosa. A imunização ativa ocorre quando o sistema imune do indivíduo ao entrar em contato com uma substância estranha ao organismo, por exemplo, um patógeno, responde produzindo anticorpos e ativando células (CORDOVA, 2021).

De acordo com a Organização Mundial de Saúde, uma vacina com proteção acima de 50% é aceitável, pois esse índice é suficiente para diminuir a circulação do vírus quando altas coberturas vacinais forem alcançadas. (FOLEGATTI et al., 2021).

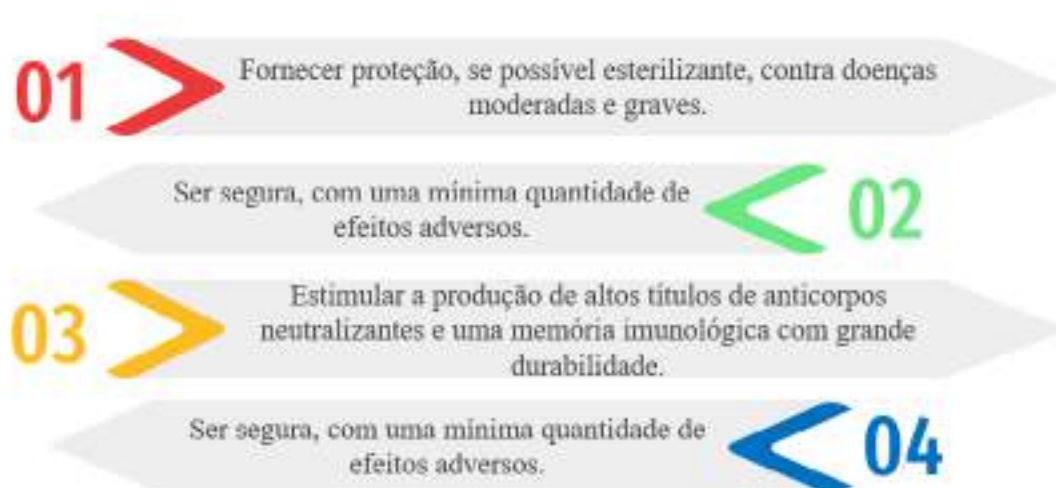


Figura 1 - Características de uma Vacina Ideal de acordo com a OMS.

Fonte: FOLEGATTI, 2021

Diante da criação de novas vacinas para a COVID-19, nota-se a importância de compreender mais acerca do perfil de proteção imunológica que elas oferecem. Na atual conjuntura o desenvolvimento das vacinas se encontram em 4 tipos diferentes de tecnologia, são elas: Vírus Atenuado ou Inativado, Vetor Viral, Baseada em Proteínas e de RNA e DNA (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2021).

Coronavac

A Coronavac é uma vacina produzida a partir do vírus SARS-CoV-2 inativado acrescido de substâncias químicas e hidróxido de alumínio, um adjuvante na sua constituição. Sua produção é de responsabilidade da empresa Sinovac Life Science Co. Ltd. (LIMA et al, 2021).

Os estudos de fase I e II desta vacina foram publicados em agosto de 2020, os quais experimentaram esquemas com duas doses, em diferentes quantidades e intervalos, sendo de 0 a 14 dias e de 0 a 28 dias (LIMA et al, 2021). Em ambas as fases clínicas, foram observados anticorpos com valor acima de 97% em grupos de pacientes entre 18 e 59 anos e também acima de 60 anos, principalmente com intervalos de 21 a 28 dias (VACINA ADSORVIDA COVID-19, 2021). A fase I ainda demonstrou indução de anticorpos de ligação e neutralizantes na maioria dos indivíduos voluntários (GRIGORYAN e PULENDRAN, 2020). Com relação a imunidade mediada pelas células T não foram coletados dados a respeito da mesma em fases clínicas e nem pré-clínicas.

Diante dos resultados obtidos, pode-se verificar que o uso da Coronavac foi bem tolerado e os desfechos de imunogenicidade foram satisfatórios, o que possibilitou com que seu uso emergencial fosse aprovado e permitisse o

seguimento para a fase clínica III em alguns países (LIMA et al, 2021). No Brasil, durante a fase III foi realizada a aplicação da vacina em profissionais de saúde acima de 18 anos que estavam em contato direto com pacientes infectados pelo vírus (VACINA ADSORVIDA COVID-19, 2021). O intervalo adotado foi de 14 a 28 dias, sendo observada uma eficácia geral de 50,38% de acordo com a ANVISA, além de ser evidenciada uma redução de 100% nos casos graves, moderados e nas hospitalizações (PROGRAMA RADIS, 2021).

Apesar dos resultados apontados, ainda não há dados definitivos a respeito da eficiência da vacina e se haverá necessidade de doses de reforço para a mesma (ALMEIDA, 2021). Vale lembrar também que, com relação aos estudos realizados no Brasil, os resultados não se mostraram eficazes em idosos (indivíduos acima de 60 anos), visto que a amostra desse público em análise era pequena (VACINA ADSORVIDA COVID-19, 2021).

AstraZeneca

A vacina ChAdOx1-S/nCoV-19 [recombinante], desenvolvida pela Universidade de Oxford em parceria com empresa biofarmacêutica AstraZeneca, é uma vacina baseada no vetor não replicante de adenovírus contra o COVID-19, mecanismo este considerado intenso indutor de resposta imune celular. A vacina expressa o gene da proteína da espícula do SARS-CoV-2, que induz a produção da proteína do antígeno S exclusivo do SARS-CoV-2, nas células hospedeiras, permitindo que o organismo produza uma resposta imunitária e desenvolva memória celular. A resposta apresentada pela mesma consiste em um aumento acentuado de células T efectoras, específicas contra a proteína spike do SARS-CoV-2, a qual pode ser visualizada precocemente no 7º dia, atingindo pico no dia 14 e mantendo-se até o 56º dia (FOLEGATTI et al, 2020).

Em 2020 foram realizados ensaios clínicos com participantes que receberam a série completa da vacina (2 doses), independentemente do intervalo entre as doses, os quais apresentaram uma eficácia de 63,1% com base em um seguimento mediano de 80 dias, embora apresentasse a tendência para ser mais elevada quando este intervalo era mais longo. Os resultados preliminares mostraram que a vacina em dose única mostrou bom perfil de segurança e tolerabilidade. Nenhum evento adverso grave foi reportado, e a maioria dos observados foi de intensidade leve a moderada, auto-limitados (FOLEGATTI et al, 2020). Atualmente, os dados analisados apontam que os benefícios potenciais conhecidos da vacina ChAdOx1-S/nCoV-19 superam os riscos potenciais conhecidos (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2021).

No contexto da pandemia, uma dose única mais alta foi escolhida com a finalidade de promover rápida indução de anticorpos neutralizantes, ainda que com isto possa haver maior reação da vacina, o que pode ser atenuado com o uso de paracetamol profilático. O estudo citado anteriormente ainda mostrou que apenas uma dose foi capaz de produzir aumento de anticorpos específicos contra a proteína *Spike* no 28º dia após a vacinação. Semelhantemente, anticorpos capazes de neutralizar o SARS-CoV-2 foram produzidos no 28º dia. Apesar de ainda não se saber o principal mecanismo de defesa contra o vírus, estudos em macacos mostraram que anticorpos neutralizantes se associaram em proteção contra a COVID-19. Além disso, altos níveis desses anticorpos têm sido vistos em indivíduos convalescentes (FOLEGATTI et al, 2020).

Pfizer

A vacina desenvolvida pela Pfizer, BNT162b2, em parceria com o laboratório alemão BioNTech foi autorizada pela Anvisa a iniciar os testes clínicos no Brasil em 21 de julho de 2020, de acordo com LIMA e colaboradores (2021). Ela utiliza a tecnologia constituída por nano partículas de RNA mensageiro que codifica a glicoproteína *Spike* e tem eficiência em 95% dos casos contra COVID-19, nas faixas etárias superiores a 16 anos. Como incremento, a vacina ainda protege contra novas linhagens do vírus (CRUZ et al, 2021).

Essa técnica que utiliza o mRNA é conhecida e utilizada em outras imunizações que possuem estabilidade e eficiência na tradução de proteínas, e, consecutivamente promovem boas respostas do sistema imunológico (MENDONÇA et al.,2020; LIMA et al., 2021). Um dos desafios dessa vacina é seu armazenamento, que necessita de ambientes específicos que permitam seu congelamento (LIMA et al, 2021).

Pesquisas recentes demonstraram que a BNT162b2 foi efetiva em induzir a imunidade humoral e celular, nos estudos de fase 1 e 2, com anticorpos neutralizadores presentes em média de 1,8 a 4,6 vezes quando comparados aos soros de pacientes anteriormente infectados com COVID-19, a depender da faixa etária (MENDONÇA et al.,2020; WALSH et al., 2020; LIMA et al., 2021). Foi demonstrado também que essa vacina não gera efeitos colaterais graves nos pacientes (WALSH et al, 2020; CDC, 2021). Isso deu respaldo para que os estudos de fase 3 se iniciassem em agosto e envolvessem participantes em diversos países (MENDONÇA et al, 2020; LIMA et al, 2021).

Em pesquisa que analisou variadas doses da Pfizer, as respostas sorológicas evidenciadas com elevação de IgG e neutralização do vírus foram obtidas nas doses de 10 a 30 µg, resultados que foram impulsionados pela segunda dose em jovens

adultos e em idosos. Apesar disso, a vacina analisada produziu resposta mais baixa de IgG de ligação ao antígeno e neutralização do vírus em participantes de 65 a 85 anos em comparação aos de 18 a 55 anos. Quanto à análise da elevação da dose em relação com a resposta do organismo, a pesquisa obteve respostas de anticorpos proporcionais com o aumento do imunizante. Além de serem observadas neutralizações maiores 7 a 14 dias após a segunda dose e diminuírem a contagem de linfócitos pós-vacinação devido a redistribuição temporária dos linfócitos do sangue para tecidos linfóides (WALSH et al, 2020).

Janssen

A vacina Ad26.COV2.S produzida pela farmacêutica Janssen-Cilag é sintetizada por meio de vetores de adenovírus sorotipo 26 recombinante e incompetente para replicação. Os adenovírus são vírus de DNA que serão modificados para a produção da vacina, de modo a não causar mais infecções. Vale destacar que para a produção dessa vacina, o material genético da proteína Spike (S) do SARS-Cov-2 é inserida no adenovírus, de forma que, quando a vacina é aplicada, induz a produção de anticorpos contra a proteína S. Essa proteína é responsável pela entrada do vírus nas células humanas através da ligação em receptores da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) presente em células do trato respiratório (SADOFF et al, 2021a; SADOFF et al, 2021b; SADOFF et al, 2020).

Segundo estudos publicados no *The New England Journal of Medicine*, a vacina Ad26.COV2.S tem um perfil de segurança e reação aceitáveis em adultos jovens e idosos, sendo eficaz contra a forma grave da COVID-19, incluindo hospitalização e morte. Ressalta-se que única dose da vacina se mostrou imunogênica, resultando em uma forte resposta imune humoral com presença de anticorpos neutralizantes e de ligação à proteína Spike em mais de 90% dos participantes, independente da dose da vacina ou da faixa etária. Ademais, durante 71 dias de acompanhamento após a 1ª dose, os títulos de anticorpos aumentaram e se estabilizaram, indicando durabilidade da resposta imune induzida pela vacina (SADOFF et al, 2021).

De acordo com os dados de imunogenicidade e soroconversão, as respostas contra a proteína Spike produzidas pelas células TCD4+, Th1 e Th2 foram avaliadas, enfatizando seu potencial em induzir esse tipo de imunidade (SADOFF et al, 2021).

Um ponto importante é que a vacina se mostrou eficaz em uma população étnica e geograficamente diversa, incluindo participantes em regiões com variantes emergentes, assim como em pacientes com comorbidades associadas e contra novas linhagens do vírus. Apesar do surgimento dessas variantes, a eficácia da

vacina permaneceu alta, o que sugere uma proteção cruzada. Ademais, foram observadas respostas das células TCD8+ à proteína Spike, além de os epítomos reconhecidos pelas células T serem conservados entre as variantes de SARS-CoV-2 (SADOFF et al, 2021).

Conclusão

Podemos concluir que o desenvolvimento de uma proteção mediada por vacina é um desafio complexo, pois sua eficiência depende da avidéz, especificidade ou capacidade de neutralização dos anticorpos. Para que ocorra proteção em longo prazo é necessário persistência dos anticorpos da vacina acima da proteção limiar de células de memória imunológica, e que ainda sejam capazes de reativação rápida e eficaz com a exposição ao patógeno (SIEGRIST, 2017).

De acordo com o perfil imunológico das vacinas observadas em ensaios clínicos percebe-se que todas mostraram imunogenicidade promissora, boa capacidade na indução de anticorpos neutralizantes e uma eficácia satisfatória contra a forma grave de COVID-19, incluindo hospitalização e morte. Ademais mostram resposta celular e humoral significativa, dando destaque a vacinas como Ad26.COV2.S e BNT162b2 (YAN et al, 2021).

A necessidade de uma segunda dose prevalece em todas as vacinas, para que ocorra resposta imune mais robusta, apesar que vacinas como ChAdOx1 nCoV-19 mostraram que apenas uma dose foi capaz de produzir anticorpos específicos no 28º dia após a vacinação (FOLEGATTI et al 2020). Os efeitos colaterais grau 3 ou acima não são regulares até o momento nos ensaios clínicos e todas as vacinas mostram perfil de segurança aceitável (YAN et al, 2021).

Referências

ALMEIDA, SLACosta et al. **Uma análise crítica das vacinas disponíveis para Sars-cov-2.** Brazilian Journal of Health Review, v. 4, n. 2, p. 4537-4555, 2021. Disponível em: <<https://www.brazilianjournals.com/index.php/BJHR/article/view/25669>>.

CORDOVA MA, ALVAREZ-MON M. **O sistema imunológico (I): conceitos gerais, adaptação ao exercício físico e implicações clínicas.** Rev Bras Med Esporte, Niterói, v. 5, n. 3, p. 120-125, June 1999. Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1517-86921999000300010&lng=en&nrm=iso>. access on 28 Apr. 2021. <https://doi.org/10.1590/S1517-86921999000300010>.

CRUZ KAT, et al. **Principais aspectos do novo coronavírus SARS-CoV-2: uma ampla revisão.** Arquivos do Mudi, v. 25, n. 1, p. 73 – 90, 2021. Disponível em: <<https://periodicos.uem.br/ojs/index.php/ArgMudi/article/view/55455/751375151925>>.

OLEGATTI PM, et al. **Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial.** The Lancet, The Lancet, v. 396, p. 467 – 478, Ago 2020. Disponível em: <[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)31604-4/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)31604-4/fulltext)>. Acesso em: 07/05/21.

GUIMARÃES, R. **Vacinas anticovid: um olhar da saúde coletiva.** Ciência & Saúde Coletiva, v. 25, p. 3579-3585, 2020. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/csc/a/5SCFJbDTxb9SkmKn8k7dPKP/?lang=pt>>.

GRIGORYAN L, PULENDRAN B. **The immunology of SARS-CoV-2 infections and vaccines.** In: Seminars in immunology. Academic Press, 2020. p. 101422. Disponível em: <<https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S1044532320300385?token=97C06CA32C823EA892323D85948E17D81A6E33E9A39B4C7C6D49A874D1B2925590E16DA9272F148725CFB715720C13B1&originRegion=us-east-1&originCreation=20210809211714>>.

LIMA, E.J.F., et al. **Vacinas para COVID-19 - o estado da arte.** Rev. Bras. Saude Mater. Infant., Recife, v. 21, supl. 1, p. 13-19, Fev. 2021. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1519-38292021000100013&lng=en&nrm=iso>. Acesso em 03 Mai 2021. Epub Feb 24, 2021. <http://dx.doi.org/10.1590/1806-9304202100s100002>.

MENDONÇA SB, et al. **Tecnologias Globais na Produção de Vacinas Contra o COVID-19.** Revista Científica da FMC., v. 15, n. 2, 2020. Disponível em: <<http://www.fmc.br/ojs/index.php/RCFMC/article/view/373/222>>.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Os diferentes tipos de vacinas COVID-19.** 2021. Online. Disponível em: <<https://www.who.int/pt/news-room/feature-stories/detail/the-race-for-a-covid-19-vaccine-explained>>. Acesso em: 07/05/21.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **ChAdOx1-S [recombinante] Vacina contra a COVID-19.** 2021. Online. Disponível em: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/act-accelerator/covax/21105_portuguese_astrazeneca_vaccine-explainer.pdf?sfvrsn=70445997_5>. Acesso em: 07/05/21.

PROGRAMA RADIS DE COMUNICAÇÃO E SAÚDE. **Vacinômetro: o que já sabemos sobre vacinas contra a covid-19 no mundo.** RADIS: Comunicação e Saúde, n. 221, p.6-7, fev. 2021. Disponível em: <<https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/46783>>.

SADOFF J, et al. **Interim Results of a Phase 1–2a Trial of Ad26.COV2.S Covid-19 Vaccine.** The New England Journal of Medicine, p. 1 – 12, Janeiro 2021. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2034201?articleTools=true>.

SADOFF J, et al. **Safety and Efficacy of Single-Dose Ad26.COV2.S Vaccine against Covid-19.** The New England Journal of Medicine, p. 1 – 15, Abril 2021. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2101544?articleTools=true>.

SADOFF J, et al. **Safety and immunogenicity of the Ad26.COV2.S COVID-19 vaccine candidate: interim results of a phase 1/2a, double-blind, randomized, placebo-controlled trial.** MEDRXIV - THE PREPRINT SERVER FOR HEALTH SCIENCES, p. 1 – 28, Setembro 2020. Disponível em: <<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.09.23.20199604v1.full.pdf>>.

SIEGRIST C. **Vaccine Immunology.** In: SIEGRIST, C. (Ed.). Plotkin's Vaccines. 7. ed. [s.n.], 2017. p. 16 – 34. Disponível em: <https://www.who.int/immunization/documents/Elsevier_Vaccine_immunology.pdf>.

US DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES/CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **Allergic Reactions Including Anaphylaxis After Receipt of the First Dose of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine** — United States, December 14–23, 2020. Morbidity and Mortality Weekly Report, v. 70, n. 2, jan 2021. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7808711/pdf/mm7002e1.pdf>>.

VACINA ADSORVIDA COVID-19: injetável. Responsável técnico Instituto Butantan. São Paulo. Instituto Butantan, 2021. Bula de Vacina. 10 p. Disponível em Microsoft Word - 2021.04.23 - Bula profissional da saúde (butantan.gov.br)

WALSH EE, et al. **Safety and Immunogenicity of Two RNA-Based Covid-19 Vaccine Candidates.** The New England Journal of Medicine, v. 383, n. 25, p. 2439 – 2450, 2020. Disponível em: <<https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2027906?articleTools=true>>.

YAN Z, et al. **COVID-19 Vaccines: A Review of the Safety and Efficacy of Current Clinical Trials.** Pharmaceuticals (Basel). 2021 Apr 25;14(5):406. Doi: 10.3390/ph14050406. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8144958/pdf/pharmaceuticals-14-00406.pdf>>.

AUTORES



Ana Flávia Dionísio Silveira

Acadêmica do 4º ano da Faculdade de Medicina de Itajubá. Filiação: Faculdade de Medicina de Itajubá. Graduanda em Medicina pela Faculdade de Medicina de Itajubá (2018 - 2023). Monitora de Patologia I (2020). Primeira Secretária da Liga de Endocrinologia e Metabologia. Primeira Secretária do Projeto de Extensão A Arte do Cuidar (2021). Coordenadora do Projeto de Extensão MEDEduca (2021). Membro da Liga de Cuidados Paliativos (2019 - 2021).



Brendha Carvalho Pontes Duarte

Acadêmica do 4º ano do curso de Medicina da Faculdade de Medicina de Itajubá. Fundadora e Coordenadora Geral do Programa CORciente; Membro da liga de Neurocirurgia. Fundadora e Presidente da Liga Acadêmica de Saúde da Mulher (LASMU.FMIT). Representante Discente do Núcleo de Extensão (NEx) da Faculdade de Medicina de Itajubá. Representante Discente do Núcleo de Responsabilidade Social (NRS) da Faculdade de Medicina de Itajubá. Co-autora do Ebook "COVID-19, Uma Abordagem Multidisciplinar: Da Pesquisa À Prática. O Que Sabemos Com Um Ano De Pandemia" (2021)



Gabrielle Damalio Luis

Graduação em andamento em Medicina pela Faculdade de Medicina de Itajubá NRE-FMIT (2018-2023). Ex-Membro das Coordenadorias de Educação Médica e Assistência Social do Diretório Acadêmico 08 de Outubro da Faculdade de Medicina de Itajubá. Membro da ONG - Médicos de Rua. Presidente da Liga de Oncologia da Faculdade de Medicina de Itajubá. Segunda Secretária da Liga de Cirurgia Geral da Faculdade de Medicina de Itajubá e Monitora Bolsista de: "Propedêutica por imagem" aos alunos de SOI 3 na Faculdade de Medicina de Itajubá. Além disso, é autora de uma pesquisa voluntária, pelo NUP- Núcleo de Pesquisa da FMIT, na área de Microbiologia: "Efeito, in vitro, de metabólitos extracelulares de *Lactococcus lactis* na inibição do crescimento de cepas de *Candida albicans* isoladas de pacientes com infecção hospitalar"; e coautora de projetos no âmbito da Radioterapia: "Estudo de exequibilidade de sistema de ensino remoto em radioterapia em âmbito acadêmico" e "Avaliação de toxicidade em pacientes com câncer de próstata submetidos a radioterapia por hipofracionamento moderado".



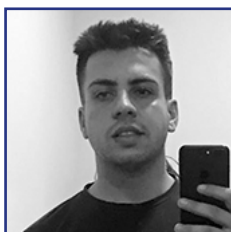
Karen Evelyn Rezende de Souza

Acadêmica do 4º ano da Faculdade de Medicina de Itajubá. Filiação: Faculdade de Medicina de Itajubá. Graduanda em Medicina pela Faculdade de Medicina de Itajubá (2018 - 2023). Monitora de Patologia (2020). Coordenadora do Projeto de Extensão MEDEduca (2020). Responsável pelo Marketing do Projeto de Extensão a Arte do Cuidar (2021). Primeira Secretária da Liga de Cuidados Paliativos (2021). Tesoureira da Liga Acadêmica de Cirurgia Geral (2021).



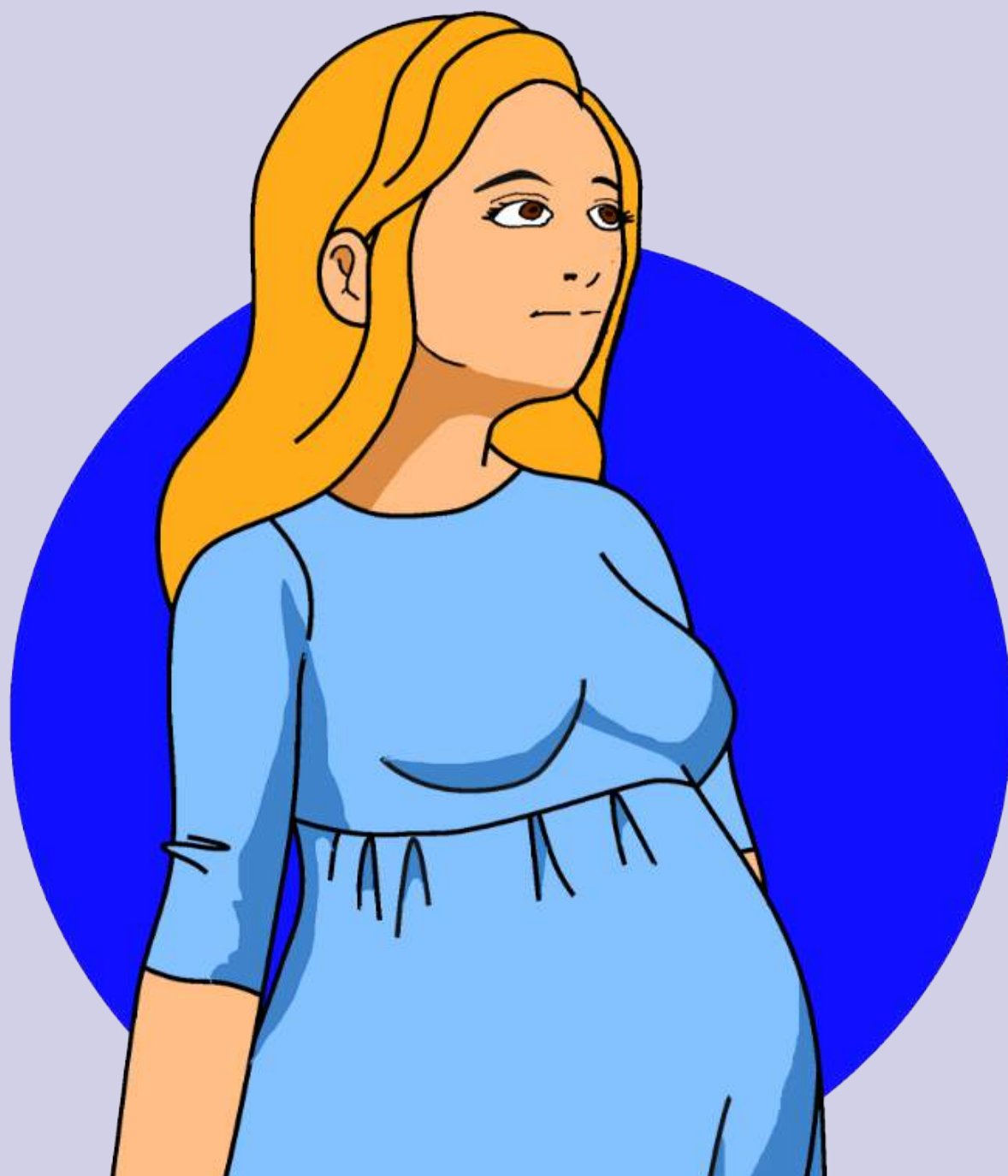
Laura Luiza Pereira Silveira

Graduanda de medicina pela Faculdade de Medicina de Itajubá NRE-FMIT. Responsável pela coordenação do Projeto de Extensão MedEduca (2021). Co-autora do Ebook "Simulação Realística" (2021). Diretora Científica da Liga Acadêmica de Simulação Realística (2021). Monitora de Patologia I (2020).



Pablo Pereira Carvalho

Graduando em Medicina pela Faculdade de Medicina de Itajubá - FMIT (2018-2023). Presidente da liga de medicina esportiva (2020). Coordenador do seminário MAPS interligas (Medicina Avançada na Prática de Esportes)(2020). Ex-Membro das Coordenadorias do Social do Diretório Acadêmico 08 de Outubro da Faculdade de Medicina de Itajubá(2018-2019).



Gestantes e Vacina contra a COVID-19

Gestantes e Vacina contra a COVID-19: Entenda o Fundamento Imunológico da Atenção com esse Grupo Vulnerável

Eduarda Ribeiro da Silva Dantas

Isadora Rita Carvalho

Loiane Robles de Moura Arguelho

Maria Carolina de Oliveira

Pedro Henrique Aleixo Margi

Rafaela Gonçalves de Moraes

Diante da atual situação da pandemia COVID-19, estima-se que cerca de 8 a 11% das gestantes e puérperas infectadas necessitam de hospitalização e 2 a 5% necessitam de atendimento por unidade de terapia intensiva, com real risco de morte. As mortes maternas associadas a COVID-19 ocorrem com maior frequência no 3º trimestre de gestação, e essas mortes são mais frequentes nas mulheres as quais apresentam comorbidades pré-existentes como obesidade, diabetes mellitus, doenças autoimunes, doenças cardiovasculares, asma brônquica e hipertensão arterial (BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO ESPECIAL, 2021).

Em 26 de abril de 2021, gestantes e puérperas foram incluídas pelo Programa Nacional de Imunizações (PNI) no grupo prioritário para o recebimento da vacina contra a COVID-19, devido ao risco aumentado de hospitalizações e óbitos decorrentes da doença. De acordo com dados epidemiológicos e evidências científicas apresentadas pela a Câmara Técnica Assessora em Imunização e Doenças Transmissíveis, constatou-se que esse grupo populacional é considerado de risco quanto a desfechos desfavoráveis da COVID-19, tanto referente a hospitalização quanto óbitos, bem como desfechos gestacionais desfavoráveis, como parto prematuro, abortamento, entre outros (NOTA TÉCNICA Nº 467, 2021). De acordo com o Boletim Epidemiológico Especial do Sistema de Vigilância do Ministério da Saúde, a incidência de Síndrome Respiratória Aguda (SRAG) grave em gestantes

foi 0,9% e ocorreram 199 óbitos por SRAG em gestantes. Em 135 (67,8%) desses óbitos, a SRAG foi causada pelo SARS-CoV-2. Destaca-se que 56,3% das gestantes que morreram estavam no 3º trimestre de gestação e 65% das gestantes (48,1%) apresentaram pelo menos um fator de risco ou comorbidade associada. Das gestantes que evoluíram para óbito por SRAG por COVID-19, 74 (54,8%) foram internadas em UTI. Destas, 73% fizeram uso de suporte ventilatório invasivo (NOTA TÉCNICA Nº1, 2021).

Embora a segurança e eficácia das vacinas contra COVID-19 não tenham sido avaliadas especificamente para esse grupo, ressalta-se que as vacinas atualmente disponíveis no Brasil são provenientes de plataformas de vírus inativados e de vetores virais não replicantes, plataformas as quais já são utilizadas tanto por gestantes quanto puérperas no Calendário Nacional de Vacinação. Ademais, um levantamento de evidências sobre recomendações em âmbito nacional e internacional de vacinação com vacina COVID-19 em gestantes, puérperas e lactantes, realizado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE), em sua maioria defende a vacinação das mulheres nessas condições, se pertencentes a algum grupo prioritário (NOTA TÉCNICA Nº1, 2021). Estudos defendem que as evidências disponíveis sobre as vacinas desenvolvidas em plataformas inativadas e sobre a segurança e o funcionamento desse tipo de imunobiológico contra outras doenças em gestantes, puérperas e lactantes seriam suficientes para recomendar a vacinação para estes grupos (RASMUSSEN, 2021).

Em estudo publicado pelo *The New England Journal of Medicine* em abril de 2021, demonstra dados preliminares favoráveis quanto à segurança da vacinação em gestantes que receberam vacinas de RNAm (RNA mensageiro) contra COVID-19. Nesse estudo foram avaliadas um total de 35.691 participantes, entre 16 e 54 anos, e os resultados demonstraram óbvios sinais de segurança para os casos. Porém, em sua conclusão, os autores ressaltam a necessidade de um acompanhamento longitudinal dessas mulheres (SHIMABUKURO, 2021). Nos EUA, O Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) reúne em sua plataforma dados que vão de encontro ao apresentado pelos órgãos brasileiros quanto à imunização de gestantes, puérperas e lactantes contra COVID-19. Os dados apresentados informam que, apesar do risco geral da forma grave da doença COVID-19 ser baixo, quando este ocorre nesses grupos de mulheres, oferecem um risco maior de morbidade e mortalidade quando comparado a mulheres não grávidas (CDC, 2021). A mesma plataforma informa que, estudos preliminares em animais gestantes que receberam a vacina mostram que não houve efeito prejudicial aos mesmos, nem aos respectivos bebês.



Figura 1 - Possível transferência de anticorpos maternos para o feto.

Fonte: Autoria própria

No calendário vacinal de gestantes, atualmente, inclui-se a imunização contra influenza e DTPa (difteria, tétano e coqueluche), que são vacinas com vírus inativado e acelular, respectivamente. Comprovadamente, a imunização contra essas doenças está associada à presença de anticorpos no recém-nascido, protegendo-o contra essas doenças. A probabilidade da imunização passiva do recém-nascido em resposta à vacina é outro fator de importância e acompanhamento levantado pelos pesquisadores. Num estudo publicado pela *JAMA Pediatrics* demonstrou que gestantes que receberam a vacina contra COVID-19, e não tiveram a doença antes de receberem as doses, após o nascimento de seus bebês foram detectados anticorpos IgG contra SARS-CoV-2 no cordão umbilical, confirmando a transferência de anticorpos maternos para o feto através da placenta. Apesar dessa demonstração, o estudo não quantificou os níveis de anticorpos no sangue materno, então não há indicação da eficiência da transferência de anticorpos e os pesquisadores não podem dizer se os anticorpos do bebê eram de fato protetores. (FLANNERY et al, 2021). Um outro estudo publicado na base de dados *Science Direct*, indicou que a presença de anticorpos IgM contra o vírus no leite materno, indica que as mães podem estar transmitindo imunidade aos recém-nascidos. Porém, o estudo reforça que a infecção natural por SARS-CoV-2 em mulheres grávidas parece conferir uma passagem de anticorpos ao feto abaixo do esperado, e que não foram estudadas a presença de anticorpos IgM no leite materno de mulheres que receberam a vacina, apesar dessa resposta ser esperada diante das evidências. (FOX et al, 2020)

A respeito da gestação em si, a literatura já descreve que, para que o corpo da mulher permita a implantação do embrião e evolução do feto até o nascimento, uma intrincada rede imunorregulatória precisa ser acionada (MICHELON, 2016). Conforme a gestação avança, há uma progressiva ativação do sistema imunológico inato da gestante, caracterizado pelo aumento de granulócitos circulantes, uma

maior atividade fagocítica dos mesmos, além de uma mudança importante no perfil de antígenos de superfície expressos pelos monócitos somados a produção seletiva de citocinas destas células (LUPPI, 2017). O sistema imunológico adaptativo também é alterado, ocorrendo uma supressão de sua atividade, que é marcada pela diminuição na ativação de linfócitos T, e consequente diminuição da produção de citocinas pró-inflamatórias. O somatório desse conjunto de fatores é que permite que a gestante torne-se tolerante aos antígenos provenientes do pai, que são expressos pelo feto, e isso faz com que ele possa se desenvolver durante o período gestacional (LUPPI, 2017). Acerca dessas alterações em prol da manutenção do feto no organismo materno, fatores imunomodulatórios favoráveis para a tolerância e regulação do desenvolvimento fetal e formação placentária, destacam-se os hormônios e citocinas que agem sobre o organismo materno, atuando em células *Natural Killer* uterinas (uNK), a atividade dos linfócitos T regulatórios e o reconhecimento do complexo de histocompatibilidade principal paterno, apresentado pelo embrião (MICHELON, 2016). No início da gestação, sob a influência dos esteróides sexuais, há um aumento acentuado de uma população específica das células NK, as uNK, que sofrem alterações no número, fenótipo e atividade. Foi demonstrado que essas células são reguladoras importantes da autoimunidade e da tolerância imune, pois segregam uma grande variedade de citocinas e exercem múltiplos efeitos no sistema imunológico da mulher. Há, além disso, um efeito inibitório na atividade dos linfócitos B e a diminuição da produção de autoanticorpos (NEVES, 2007).

O hormônio feminino progesterona é o que possui uma atividade particularmente peculiar sobre a interface materno-fetal e o sistema imune da gestante. A progesterona pode suprimir a função efetora de linfócitos T, exercendo um efeito direto na expressão gênica dessas células, devido a alteração na modulação dos canais de potássio da membrana celular. O mais importante efeito sobre o linfócito T causado pela progesterona é que, sob altas concentrações desse hormônio, tais linfócitos passam a sintetizar uma proteína imunomoduladora chamada de Fator Bloqueador Induzido pela Progesterona (*Progesterone Induced Blocking Factor* - PIBF). Isso ocorre pois, sob estímulo alógênico, linfócitos T passam a expressar receptores para progesterona (PASTORE, 2012). Essa proteína PIBF inibe a produção de ácido araquidônico, que diminui a inflamação, e inibe a atividade das células *Natural Killer* (NK), modificando todo o balanço de citocinas (SZEKERES-BARTHO, 2005).

Como já citado anteriormente, todas as alterações ocorrem para que ocorra uma tolerância do corpo materno ao desenvolvimento do conceito, proporcionando um certo equilíbrio. As células do sistema imune controlam os efeitos através da liberação de citocinas que vão atuar nos respectivos receptores, seja autócrina ou paracrinamente, para então promover esse ambiente favorável ao

desenvolvimento e homeostase do feto. De forma geral, as citocinas são produzidas por linfócitos do tipo T *helper* (Th) ou T CD4+, que têm um papel fundamental na criação de microambientes para um órgão ou tecido em particular. Esses linfócitos Th durante a gestação passam por uma diferenciação em Th 1 e Th 2, que agirão da seguinte maneira: os linfócitos Th1 liberam Interleucina 2 (IL-2) e Interferon- γ (IFN- γ), que propiciam um ambiente pró-inflamatório. Em contrapartida, os linfócitos Th2 liberarão Interleucina 4 (IL-4) e Interleucina 10 (IL-10), que agem de maneira anti-inflamatória, e estão envolvidos na produção de anticorpos para resposta do sistema imune (MOR, 2006). A ação desses dois tipos de linfócitos está interligada e, estudos comprovam que a Th1 está mais associada a rejeição, enquanto Th2 a tolerância, mas ambos interagem em ambas direções, como é visto no esquema abaixo da Figura 2:

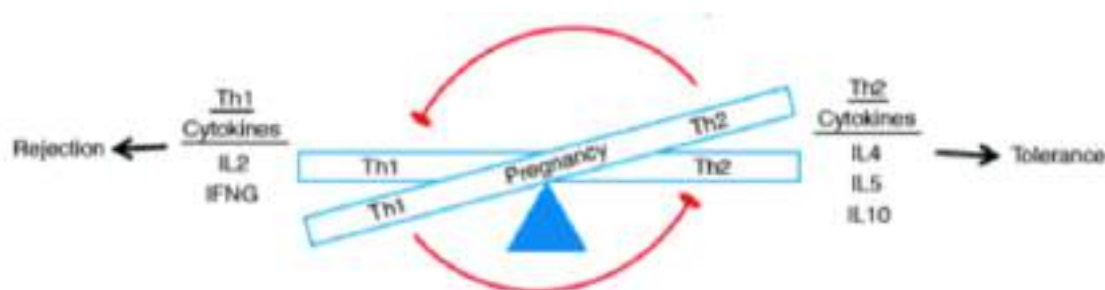


Figura 2 - Distintos perfis de citocinas na gestação associados à tolerância ou rejeição ao feto.
Fonte: Warning et al, 2011 (adaptado).

Embora gestantes não sejam consideradas tipicamente imunossuprimidas, diante do exposto, fica evidente que as mulheres em período gestacional apresentam uma importante alteração na resposta imunológica. Essas alterações podem induzir a um estado de maior susceptibilidade a infecções por vírus, bactérias e outros parasitas, e toda sua resposta sistêmica frente a infecção está afetada (MICHELON, 2016).

Todas essas modificações ocorridas no sistema imunológico das gestantes são particularmente acentuadas ao final da gestação, sendo que determinados hormônios, como o estrogênio, a prolactina e a progesterona, parecem influenciar nas mesmas (NEVES, 2007), evidenciando ainda mais o motivo pelo qual é no 3º trimestre que ocorrem mais complicações e mortes devido a COVID-19 nessas mulheres.

Não somente alterações imunológicas ocorrem no corpo da mulher durante a gestação, bem como ocorrem adaptações fisiológicas, sobretudo mecânicas e hormonais. Essas adaptações modificam inclusive o sistema cardiovascular da mulher, com um aumento da frequência cardíaca devido ao aumento da volemia do aporte sanguíneo para mãe e feto, e também o consumo de oxigênio aumenta para

dar suporte a todo o processo. A redução da capacidade pulmonar ocorre devido ao aumento do volume uterino em decorrência do crescimento do feto, sobretudo ao final da gravidez (PASTORE, 2012). Ocorre também o aumento do risco de edema pulmonar, graças à elevação desproporcional da massa eritrocitária e do volume plasmático, os quais levam a diminuição da pressão oncótica (BARRETO, 2006).

De modo geral, perante todas estas alterações e adaptações, às infecções virais se manifestam de forma mais grave quando adquiridas durante a gestação, especialmente na segunda metade da gravidez, tornando a gestante mais propensa a complicações, que tendem a acontecer mais no segundo e terceiro trimestres (PASTORE, 2012). Diante da infecção pelo Sars-CoV-2 não é diferente: gestantes e puérperas, devido às alterações imunológicas e adaptações fisiológicas estão mais susceptíveis a infecção e complicações num quadro de COVID-19.

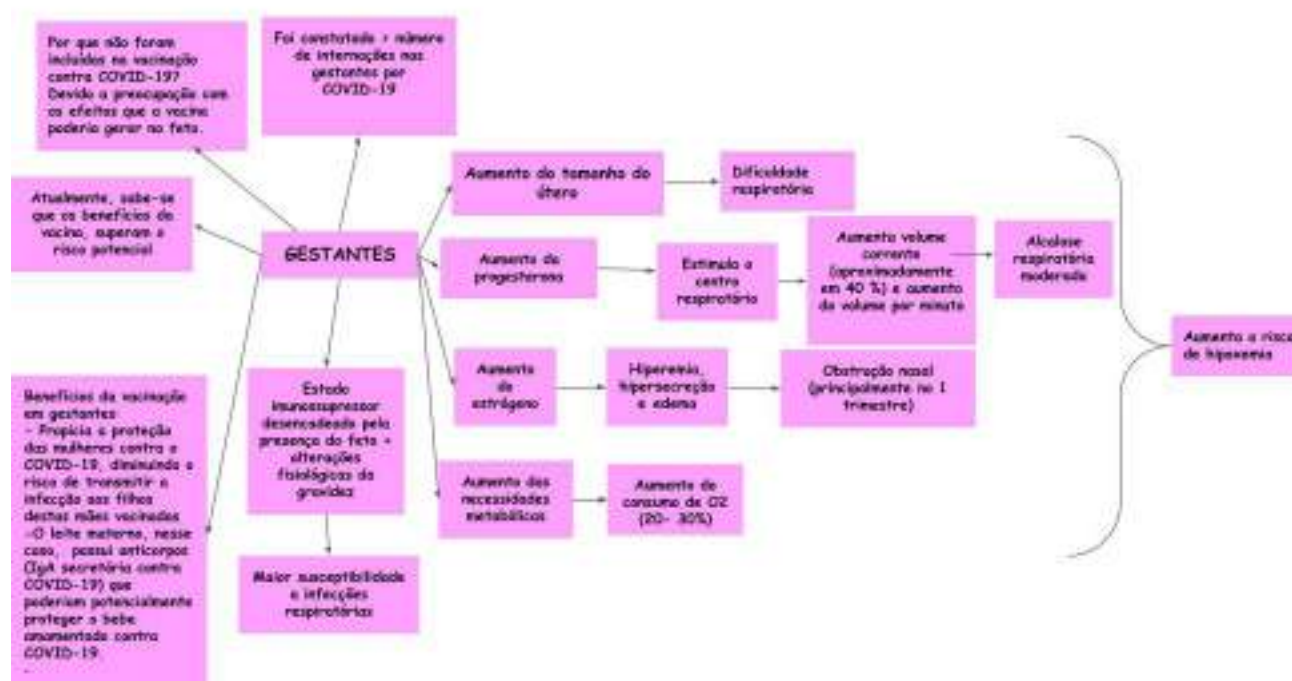


Figura 3 - Considerações sobre a Vacina da COVID-19 em gestantes.

Fonte: Autoria própria.

Referências

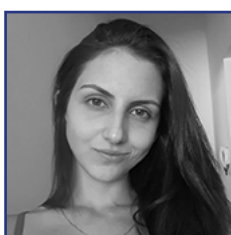
- BRASIL, Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. **Nota técnica N° 467**, 2021. 26 de abril de 2021. Disponível em: <<https://portaldeboaspraticas.iff.fiocruz.br/wp-content/uploads/2021/03/NT-vacinacao-gestantes-peurperas-e-lactantes.pdf>>. Acesso em: 09 de maio de 2021.
- CDC. **Vaccination Considerations for People Pregnant or Breastfeeding**. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/recommendations/pregnancy.html>>. Acesso em: 10 maio. 2021.
- FLANNERY DD, et al. **Assessment of Maternal and Neonatal Cord Blood SARS-CoV-2 Antibodies and Placental Transfer Ratios**. JAMA Pediatrics, 29 jan. 2021.
- FOX A, et al. **Robust and Specific Secretory IgA Against SARS-CoV-2 Detected in Human Milk**. iScience, v. 23, n. 11, p. 101735, nov. 2020.
- LUPPI P, et al. **Monocytes are progressively activated in the circulation of pregnant women**. Journal of Leukocyte Biology, v. 72, n. 5, p. 874–884, nov. 2002.
- MICHELON T, et al. **Imunologia da gestação**. Revista AMRIGS, v. 50, p. 145-151, 2006.
- MOR G. **Immunology of Pregnancy**. New York: Springer, 2006.
- NEVES, C., et al. **Alterações Endócrinas e Imuno-modulação na Gravidez**. Arquivos de Medicina, Porto, v. 21, n. 5-6, 2007.
- OLIVEIRA PP, et al. **Doenças Pulmonares na Gravidez** In: Rotinas em Obstetrícia ed. POA: Artmed, 2001, v.1, p. 481-515.
- SHIMABUKURO TT, et al. **Preliminary Findings of mRNA Covid-19 Vaccine Safety in Pregnant Persons**. New England Journal of Medicine, p. NEJMoa2104983, 21 abr. 2021. Disponível em: <<https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2104983?articleTools=true>>.
- SOUZA AI, et al. **Alterações hematológicas e gravidez**. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, v. 24, n. 1, mar. 2002. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S1516-84842002000100006>>.
- SZEKERES-BARTHO J, et al. **The Immunological Pregnancy Protective Effect of Progesterone Is Manifested via Controlling Cytokine Production**. American Journal of Reproductive Immunology, v. 35, n. 4, p. 348–351, abr. 1996.
- SZEKERES-BARTHO J, et al. **Progesterone as an immunomodulatory molecule**. International Immunopharmacology, v. 1, n. 6, p. 1037–1048, jun. 2001. Doi: 10.1111/j.1600-0897.1996.tb00492.x.
- WARNING JC, et al. **A balancing act: mechanisms by which the fetus avoids rejection by the maternal immune system**. Reproduction, 141, pp. 715-724. 2011.

AUTORES



Eduarda Ribeiro da Silva Dantas

Acadêmica do 4º ano da Faculdade de Medicina de Itajubá (2018-2023). Presidente da Liga Acadêmica de Ginecologia e Obstetrícia (2021). Presidente da Liga Acadêmica de Pediatria (2020). Monitora da disciplina de Patologia (2020). Presidente do Projeto de Extensão A Arte do Cuidar (2020). Membro da equipe de pesquisa "Expert system for differential diagnosis of COVID-19 using neural network" pela Mälardalen University, Suécia (2021). Membro da equipe de pesquisa "Scanning and classification of bone properties on *Ursus arctos*" pelo Karolinska Institutet, Suécia (2021).



Isadora Rita Carvalho

Acadêmica do 4º ano da Faculdade de Medicina de Itajubá. (2018- 2023). Membro da Liga Acadêmica de Anestesiologia (2019-2020). Membro da Liga de Farmacologia (2019). Secretária da Liga Acadêmica de Dermatologia (2021). Diretora Financeira do Projeto de Extensão A Arte do Cuidar (2020-2021).



Loiane Robles de Moura Arguelho

Acadêmica do 4º ano da Faculdade de Medicina de Itajubá. (2018- 2023) Membro da liga de Urgência e Emergência (2020-2021). Diretora Financeira da Liga Acadêmica de Saúde da Família e Comunidade (2018-2021). Membro do Projeto de Extensão A Arte de Cuidar (2019-2020). Membro da Assistência Social do DAMED (2018-2020). Monitora da disciplina de Semiologia (2021).



Maria Carolina de Oliveira

Acadêmica do 4º ano da Faculdade de Medicina de Itajubá (2018-2023). Presidente da Liga Acadêmica de Cuidados Paliativos (2019). Coordenadora do Grupo de Oração Universitário (GOU) Guido Schäffer (2019-2020). Tesoureira do Projeto de Extensão Humanizarte (2020). Secretária da Liga Acadêmica de Medicina da Saúde da Família e Comunidade (2021). Membro da Assistência Social do DAMED (2018-2021). Monitora da disciplina de Semiologia (2021).



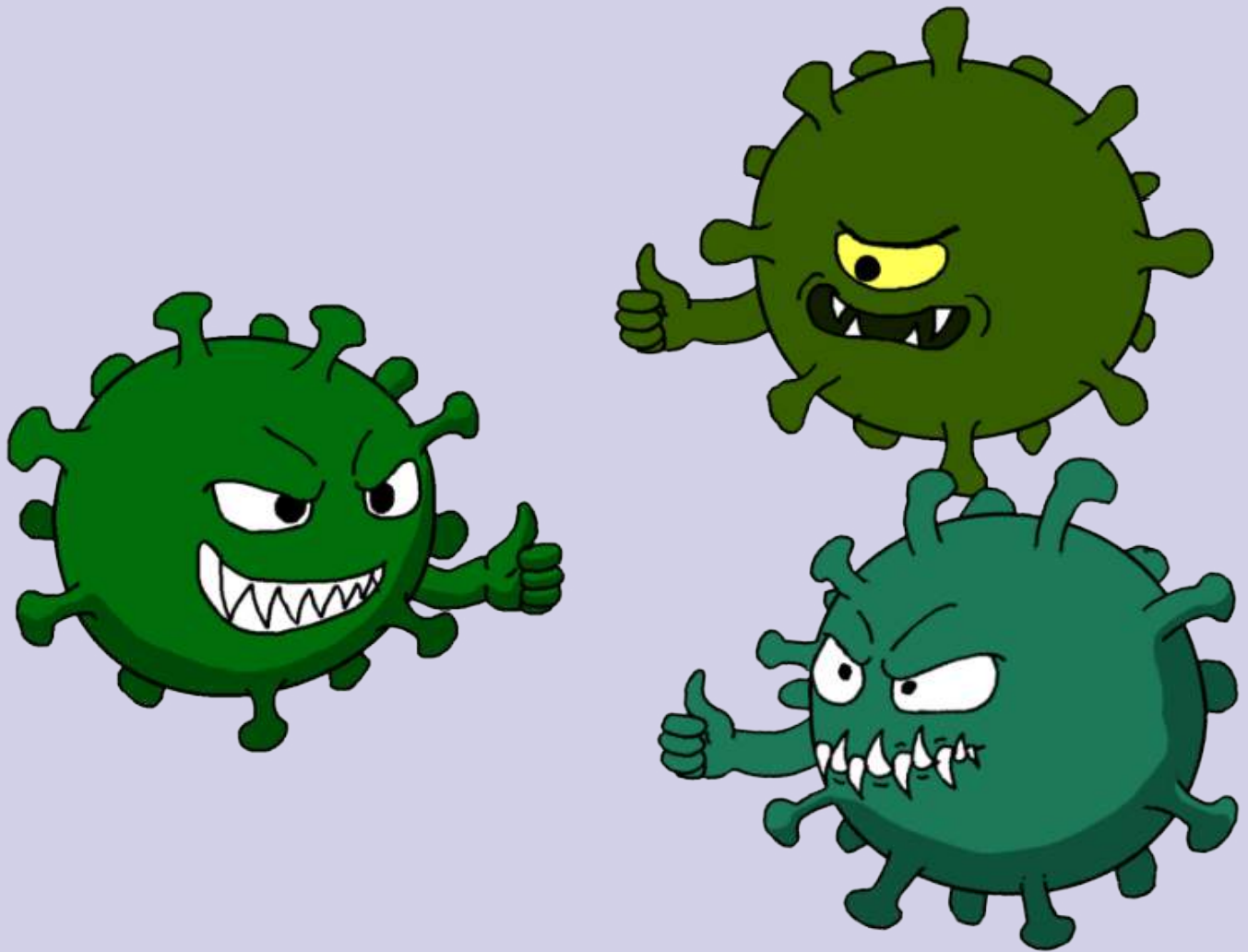
Pedro Henrique Aleixo Margi

Acadêmico do 4º ano da Faculdade de Medicina de Itajubá (2018-2023). Membro da Liga Acadêmica de Cuidados Paliativos (2018-2020). Diretor Financeiro da Liga Acadêmica de Cuidados Paliativos (2020). Membro do Projeto de Extensão A Arte do Cuidar (2019-2021). Membro da Liga Acadêmica de Cirurgia Geral (2021). Monitor bolsista da disciplina de Semiologia (2021).



Rafaela Gonçalves de Moraes

Acadêmica do 4º ano da Faculdade de Medicina de Itajubá (2018-2023). Membro da Liga Acadêmica de Patologia (2018-2019). Membro da Liga Acadêmica de Pediatria. Diretoria Financeira da Liga Acadêmica de Cuidados Paliativos (2019). Membro do Projeto de Extensão A Arte de Cuidar (2019-2021). Membro da Assistência Social DAMED (2019).



Novas Variantes do SARS-CoV-2 e Resposta Imune Vacinal

Novas Variantes do SARS-CoV-2 e Resposta Imune Vacinal

Hellen Oliveira Rosa

Isabele Teles Cortez

Lara de Oliveira Gouveia

Luiza Gamba Gomes

Luiza Garcia de Luca

Sara Aguiar Mendonça

Vitória Kallás Mendes

Todos os vírus se replicam de forma acelerada e não há forma de fazer correções em seu material genético, de modo que mutações, recombinações e reagrupamentos podem aparecer e o patógeno vir a se tornar uma grande ameaça potencialmente causadora de epidemias ou pandemias (SANTOS, 2015). Tais fatos foram importantes para o aparecimento das variantes do SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2*), o qual é um betacoronavírus, agente etiológico da COVID-19 (*CoronaVirus Infection Disease 2019*), que originou a atual pandemia. Devido ao grau de infectividade e transmissibilidade desse agente, novas mutações têm sido observadas ao longo da epidemia, e as variantes possuem grande relevância científica em relação às vacinas emergenciais produzidas para conter a disseminação e agravamento da doença (KHALIL et. al, 2020).

Mutações podem aparecer a cada replicação genética viral, mas grande parte delas são irrelevantes ou prejudiciais para a própria manutenção do vírus, o que é conhecido como pressão seletiva negativa. Em contrapartida, outras alterações não tão comuns podem melhorar o mecanismo de infectividade, a patogenicidade e a virulência do SARS-CoV-2, o que configura a pressão seletiva positiva (FREITAS, 2021). Assim, cada alteração representa uma nova linhagem viral, também chamada de variante.

Ao longo da pandemia, foram identificadas inúmeras mutações do SARS-CoV-2. As mais relevantes são as que podem afetar a eficácia das vacinas, ou seja, especialmente as mutações que afetam a proteína S (*Spike*). Essa proteína, alvo

da maioria dos anticorpos neutralizantes induzidos pelos imunizantes produzidos atualmente contra a COVID-19, é expressa na superfície viral e intermedeia a invasão do vírus nas células hospedeiras através do receptor celular ECA 2 (Enzima Conversora de Angiotensina 2) (MOORE; OFFIT, 2021).

Logo, tendo em vista a função proteica de invasão da proteína S, alvo dos anticorpos neutralizantes de vírus (*Neutralizing Antibodies*-NAbs), mutações nessa estrutura podem vir a acarretar em aumento da replicação e transmissibilidade viral, como por exemplo as mutações D614G e E484K. Como mutações neste sítio são benéficas para a replicação viral, essas novas linhagens tendem a predominar e substituir as originais (FREITAS, 2021).

Pesquisas apontam que os NAbs induzidos pela vacinação, quando conectados à proteína S, agem de forma neutralizante contra o SARS-CoV-2. Os NAbs geralmente se ligam próximo ou no domínio de ligação ao receptor (*Receptor Binding Domain*, RBD), que tem grande papel na invasão viral celular. Dessa forma, impede-se que o vírus se ligue, por meio do RBD, ao receptor ECA 2 nas células humanas, dificultando sua invasão. Algumas mutações na proteína S podem aumentar sua afinidade para o receptor ECA 2, além de prejudicar os locais de ligação do NAb (MOORE; OFFIT, 2021). Como o RBD é alvo predominante de anticorpos neutralizantes, mutações nessa parte da proteína podem impactar na eficácia dos anticorpos neutralizantes monoclonais (específicos para essa região da proteína), já aprovados e em desenvolvimento na terapêutica contra a COVID-19, bem como de anticorpos policlonais induzidos por infecção natural ou vacinação na neutralização do vírus (WU et al., 2021).

Até o segundo semestre de 2021, existem quatro variantes importantes no cenário atual, nomeadas pela Organização Mundial da Saúde (OMS), como variantes de preocupação e denominadas por Rambaut e colaboradores, como: i) B.1.1.7 (ou N501Y VUI – 202012/01), ii) B.1.351 (ou 501Y.V2) e iii) P.1, iv) B.1.617.2, as quais estão ganhando destaque no cenário epidemiológico mundial, devido a um conjunto de mutações que as tornou mais transmissíveis. Apesar de terem origem, respectivamente, no Reino Unido, na África do Sul, em Manaus, no Brasil, e na Índia, compartilham mutações que oferecem a elas vantagens em detrimento das demais (FARIA, 2021). Por recomendação da OMS, em maio de 2021, as variantes passaram a ser designadas por letras do alfabeto grego para simplificar a comunicação científica e tornar neutra a referência à região geográfica de origem, sendo assim designadas: i) Alfa, ii) Beta, iii) Gama e iv) Delta.

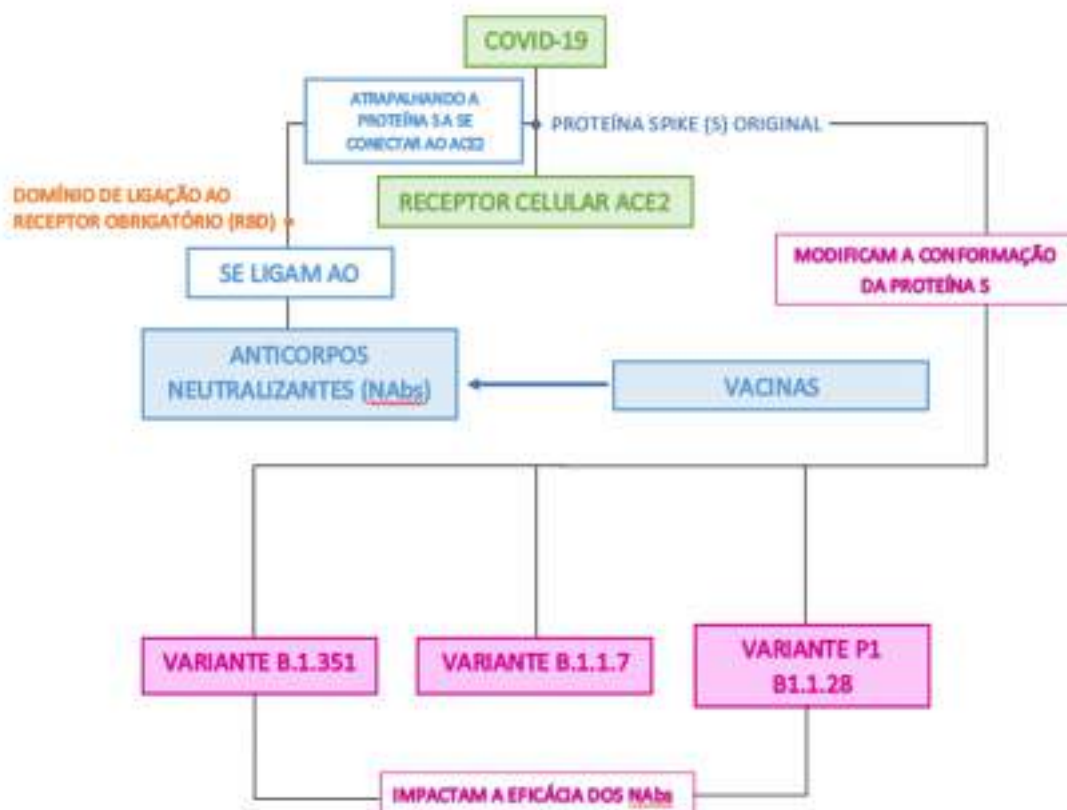


Figura 1 - Diagrama: Entenda como as variantes impactam na eficácia das vacinas.

Fonte: Autoria própria.

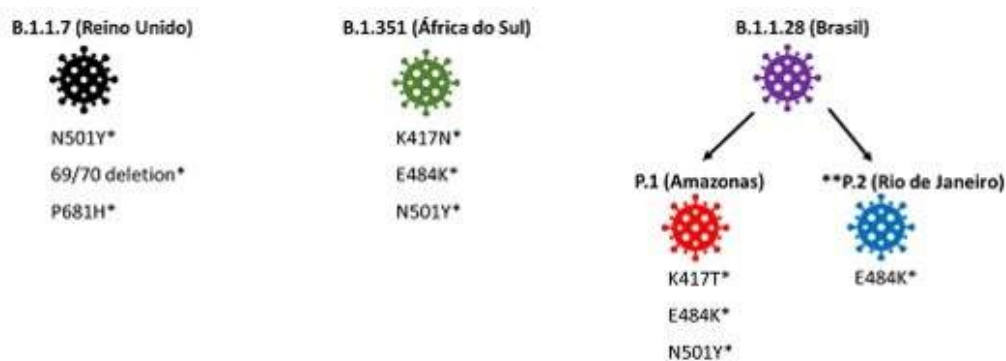


Figura 2 - Variantes epidemiologicamente mais significantes no cenário mundial.

Fonte: Fiocruz, 2021.

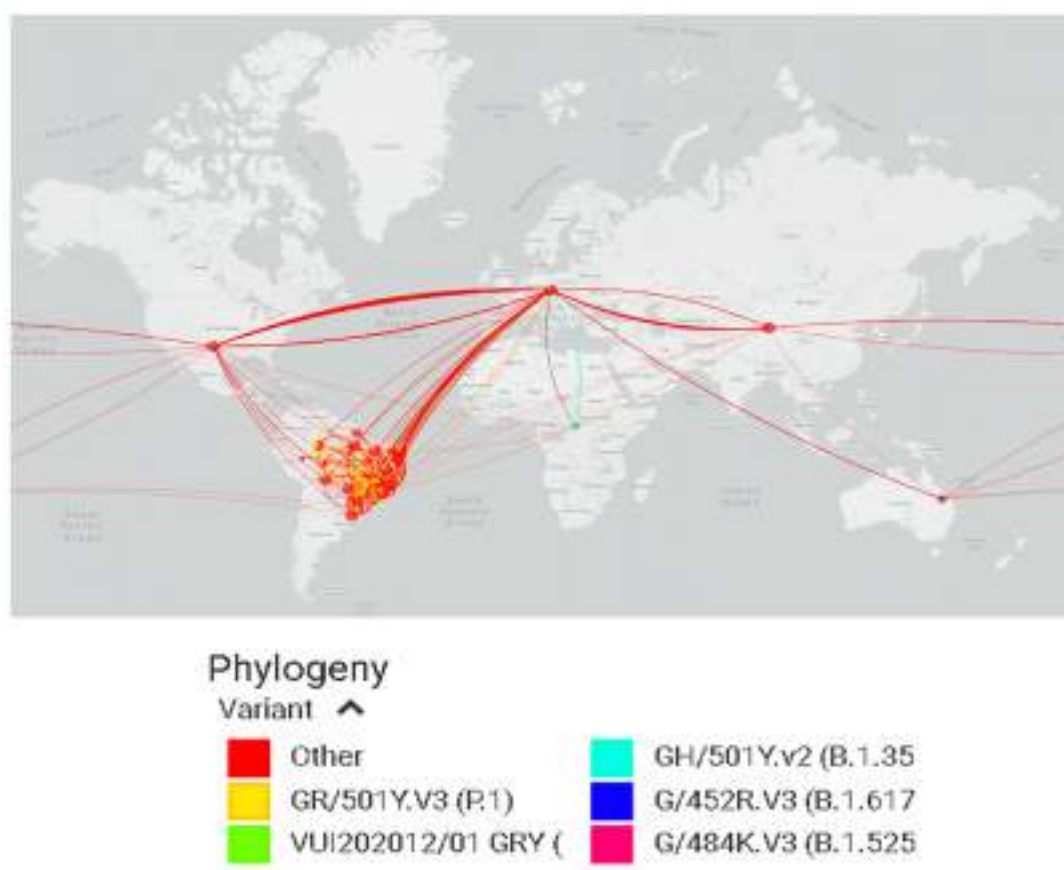


Figura 3 - Filodinâmica do coronavírus pandêmico no Brasil. Neste infográfico é possível acompanhar as linhagens do coronavírus causadoras da pandemia de COVID-19 que estão circulando. Fonte: Genomahcov - Fiocruz, 2021.

A variante Alfa, que possui variação na localização N501Y, contém mutações que provavelmente não afetam a ligação da proteína spike com o receptor. No entanto, as variantes Beta e Gama apresentam mutações importantes, pois suas localizações no RBD ou próximo a ele reduzem a ação dos anticorpos neutralizantes do vírus. A mudança N501Y na variante Alfa, assim como na Beta é suficiente para eliminar quase toda a atividade dos nMAbs (Anticorpos monoclonais neutralizantes) (MOORE; OFFIT, 2021).

A variante Delta é uma sublinhagem da variante B.1.617 que surgiu em outubro de 2020 na Índia. Em 2021 nos meses de abril/maio durante uma severa onda da COVID-19, surge a variante Delta que espalhou-se rapidamente pelo país e em todo mundo, tornando-se dominante em muitos países.

O surgimento de novas variantes e a capacidade do vírus de superar parcialmente a imunidade natural ou induzida por vacinas apontam a necessidade de esforços contínuos para vacinar com regimes de RNAm (RNA mensageiro), atualmente aprovados, com a finalidade de prevenir o surgimento de mais variantes. A plataforma de RNAm permite o desenho rápido de antígenos vacinais que incorporam mutações importantes. Vacinas podem ser desenvolvidas em resposta

a essas variantes, seja para entender como podemos evoluir a resposta imune induzida por meio do reforço, seja para avaliar a proteção cruzada promovida por uma série primária (WU et al., 2021).

Mediante tais questões, as empresas produtoras de vacinas de DNA, RNA ou recombinantes iniciaram ajustes nas estratégias vacinais futuras que devem envolver o uso de doses de reforço com componentes vacinais contendo sequências gênicas das variantes emergentes. Curiosamente, sugere-se que as vacinas, compostas por partículas virais completas inativadas, venham a ser uma melhor solução para gerar imunidade ampla para as diferentes variantes (Callaway, 2021a, b; Callaway & Ledford, 2021; Finkelstein et al., 2021; Mascola et al., 2021).

Atualidades

Dentre as vacinas em circulação até o momento: Pfizer, AstraZeneca, Coronavac e Moderna apresentam testes laboratoriais que demonstram eficácia diante da variante Alfa, identificada na Inglaterra em setembro de 2020 (WU et al., 2021; XIE et al., 2021).

Já em relação à variante Gama, originada no Brasil no estado do Amazonas, as evidências não são decisivas. O Instituto Butantan anunciou que a Coronavac é capaz de neutralizar essa variante, baseado em testes feitos com anticorpos de 35 indivíduos vacinados. A pesquisa não foi publicada e ainda está sendo realizada com aumento de amostras para análise, o que demanda mais tempo para conclusão sobre os dados (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2021). No entanto, experimentos laboratoriais conduzidos na Universidade Estadual de Campinas (Unicamp) demonstram que no plasma sanguíneo de pessoas que foram vacinadas com a Coronavac, há baixa quantidade de anticorpos neutralizantes contra a variante P.1 (SOUZA et al., 2021).

A Covishield (Oxford/AstraZeneca), fabricada pela Fiocruz, e a Cominarty, da Pfizer, passaram pela mesma prova e demonstraram também uma eficácia reduzida frente à Gama. O trabalho em questão ainda não foi publicado, ou seja, não há informações conclusivas (DEIJNIRATTISAI et al., 2021).

No entanto, a respeito da variante Beta, que surgiu na África do Sul, um estudo com mais de 2 mil pessoas, publicado no *New England Journal of Medicine* (NEJM), conduzido pela Universidade de Witwatersrand, de Johannesburg, revelou que a Covishield não foi capaz de impedir casos leves e moderados de COVID-19, tanto que o governo suspendeu seu uso no país (OMS, 2021).

Referências

- BRASIL. Ministério da Saúde. Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz). **Filodinâmica do Sars-CoV-2 no Brasil: GISAID: Linhas do Sars-CoV-2 em circulação**. Genomahcov - Fiocruz. Disponível em: <<http://www.genomahcov.fiocruz.br/gisaid/>>. Acesso em: 12 maio de 2021.
- DE SOUZA WM, et al. Levels of SARS-CoV-2 Lineage P.1 Neutralization by Antibodies Elicited after Natural Infection and Vaccination. **SSRN Electronic Journal**, 2021. Disponível em: <<https://www.ssrn.com/abstract=3793486>>. Acesso em: 11 maio de 2021.
- DEJNIRATTISAI W, et al. **Antibody evasion by the Brazilian P.1 strain of SARS-CoV-2**. [s.l.]: Microbiology, 2021. Disponível em: <<http://biorxiv.org/lookup/doi/10.1101/2021.03.12.435194>>. Acesso em: 12 maio de 2021.
- FARIA NR, et al. **Genomic characterisation of an emergent SARS-CoV-2 lineage in Manaus: preliminary findings - SARS-CoV-2 coronavirus / nCoV-2019 Genomic Epidemiology**. Virological, 2021. Disponível em: <<https://virological.org/t/genomic-characterisation-of-an-emergent-sars-cov-2-lineage-in-manaus-preliminary-findings/586>>. Acesso em: 11 maio de 2021.
- GADELHA J. **Fiocruz identifica novas linhagens do Sars-Cov-2 em Rondônia**. Fiocruz. Disponível em: <<https://portal.fiocruz.br/noticia/fiocruz-identifica-novas-linhagens-do-sars-cov-2-em-rondonia>>. Acesso em: 12 maio de 2021.
- KHALIL OAK, KHALIL SS. **SARS-CoV-2: taxonomia, origem e constituição**. Revista de Medicina, v. 99, n. 5, p. 473–479, 2020. Disponível em: <<https://www.revistas.usp.br/revistadc/article/view/169595/166346>>. Acesso em: 11 maio de 2021.
- MOORE JP, OFFIT PA. **SARS-CoV-2 Vaccines and the Growing Threat of Viral Variants**. JAMA, v. 325, n. 9, p. 821, 2021. Disponível em: <<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2776039>>. Acesso em: 11 maio de 2021.
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Atualização Epidemiológica Semanal - 2 de março de 2021**. Disponível em: <<https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update---2-march-2021>>. Acesso em: 11 maio de 2021.
- RAMBAUT A, et al. **A dynamic nomenclature proposal for SARS-CoV-2 lineages to assist genomic epidemiology**. Nature Microbiology, v. 5, n. 11, p. 1403–1407, 2020. Disponível em: <<http://www.nature.com/articles/s41564-020-0770-5>>. Acesso em: 11 maio de 2021.
- RIBAS-FREITAS AR, et al. **Variantes emergentes do SARS-CoV-2 e suas implicações na saúde coletiva**. InterAmerican Journal of Medicine and Health, v. 4, 2021. Disponível em: <<https://iajmh.com/iajmh/article/view/181>>. Acesso em: 11 maio de 2021.
- SANTOS NSO, et al. **Virologia humana (3a. ed.)**. São Paulo: Grupo Gen - Guanabara Koogan, 2015, p. 26. Disponível em: <<http://public.ebookcentral.proquest.com/choice/publicfullrecord.aspx?p=4311015>>. Acesso em: 11 maio de 2021.

WU K, et al. **mRNA-1273 vaccine induces neutralizing antibodies against spike mutants from global SARS-CoV-2 variants.** [s.l.]: Immunology, 2021. Disponível em: <<http://biorxiv.org/lookup/doi/10.1101/2021.01.25.427948>>. Acesso em: 11 maio de 2021.

XIE X, et al. **Neutralization of N501Y mutant SARS-CoV-2 by BNT162b2 vaccine-elicited sera.** [s.l.]: Microbiology, 2021. Disponível em: <<http://biorxiv.org/lookup/doi/10.1101/2021.01.07.425740>>. Acesso em: 11 maio de 2021.

AUTORES



Hellen Oliveira Rosa

Acadêmica do quarto ano da Faculdade de Medicina de Itajubá - FMIT (2018-2023). Atualmente é Diretora Financeira da Associação Atlética Acadêmica Enio Capucho - AAAEC, na qual foi Presidente no ano de 2020. Membro da Liga de Bioquímica Clínica durante o ano de 2018 e membro do Projeto de Extensão A Arte do Cuidar durante os anos de 2018 e 2019.



Isabele Teles Cortez

Acadêmica do quarto ano da Faculdade de Medicina de Itajubá - FMIT (2018-2023). Membro da Assistência Social no ano de 2018. Membro da Liga de Patologia durante o ano de 2018 e Secretária durante o ano de 2019. Vice-presidente da Liga de Pediatria no ano de 2020. Atualmente, é membro da Liga de Pediatria e da Associação Atlética Acadêmica Enio Capucho - AAAEC.



Lara de Oliveira Gouveia

Acadêmica do quarto ano da Faculdade de Medicina de Itajubá - FMIT. Filiação: Faculdade de Medicina de Itajubá (2018-2023) Fundadora e Presidente da Liga Acadêmica de Simulação Realística e Treinamento de Habilidades, organização voltada para a melhoria do ensino médico. Presidente da Coordenadoria de Finanças e Patrimônio do Diretório Acadêmico Oito de Outubro (DAMED). Membro da liga de Cardiologia da Faculdade de Medicina de Itajubá



Luiza Gamba Gomes

Acadêmica do 4º ano da Faculdade de Medicina de Itajubá (FMIT). Atualmente, é Vice presidente da Liga Acadêmica de Simulação Realística e Treinamento de Habilidades, Coordenadora Geral do Diretório Acadêmico Oito de Outubro (DAMED) e Membro do projeto de extensão Medicina Humanizada - Humanizarte. Em 2020 foi membro da Liga de Oncologia Clínica. Em 2019 foi Vice-presidente da Liga de Cuidados Paliativos, membro da Liga de Pediatria e membro da ONG médicos de rua. Em 2018 foi membro da Liga de Bioquímica Clínica.



Luiza Garcia de Luca

Acadêmica do 4º ano da Faculdade de Medicina de Itajubá (FMIT). Atualmente é diretora financeira da Liga de Ginecologia e Obstetrícia. Diretora esportiva da Atlético Acadêmica Enio Capucho. Membro da Liga Acadêmica de Simulação Realística. Coordenadora do Projeto Saúde em Questão. De 2018 a 2019 foi participante do Projeto de extensão Humanizarte. No segundo semestre de 2018 foi coordenadora do Cultura e Arte, coordenadoria do Diretório Acadêmico Oito de Outubro (DAMED).



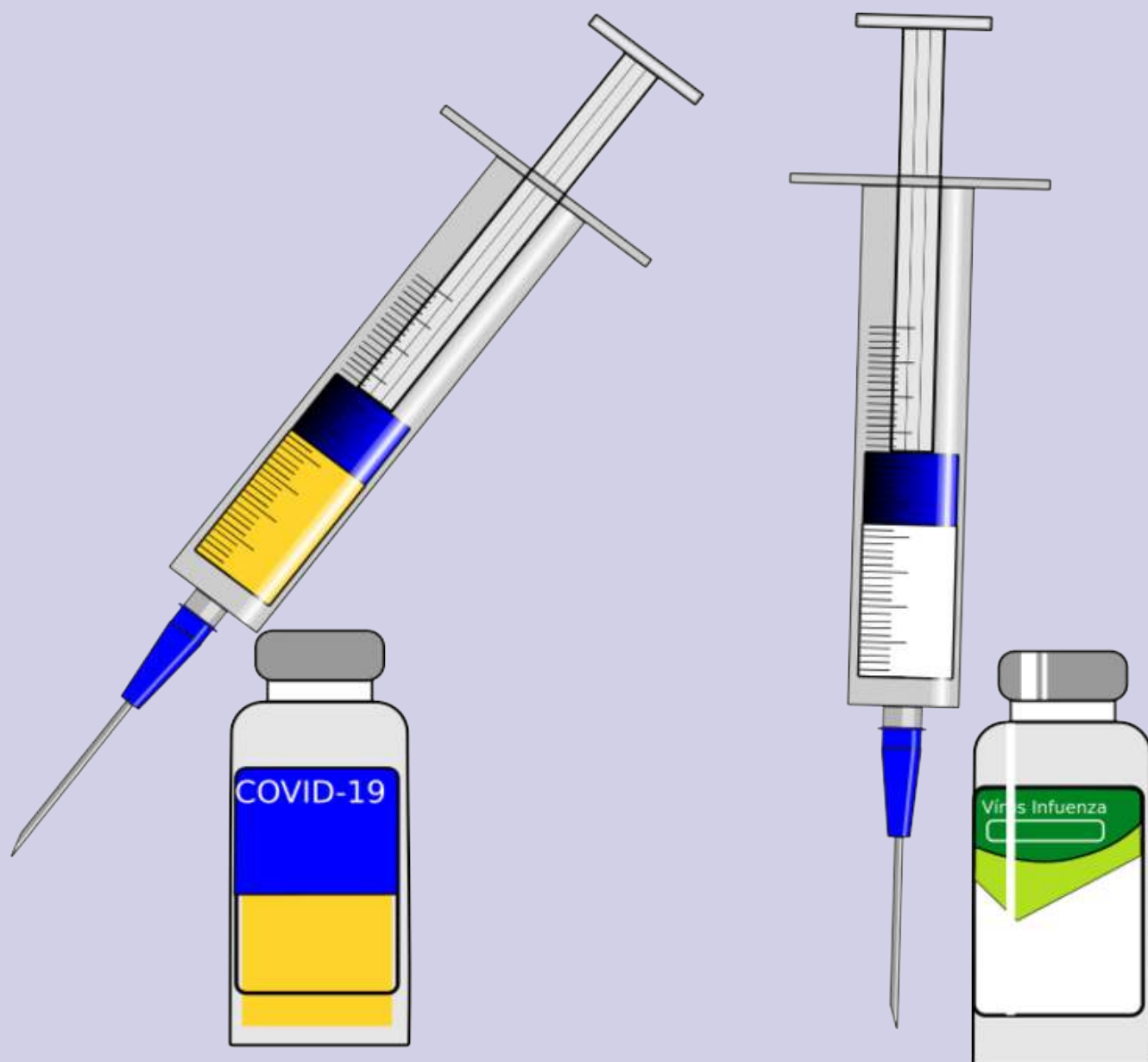
Sara Aguiar Mendonça

Estudante do 4º ano da Faculdade de Medicina de Itajubá - Fmit. Diretora científica da Liga Acadêmica de Farmacologia no ano de 2019. Presidente da Liga Acadêmica de Fisiologia no ano de 2019. Vice-presidente da Liga Acadêmica de Cirurgia Geral em 2020.



Vitória Kallás Mendes

Discente do quarto ano da Faculdade de Medicina de Itajubá (FMIT). Filiação: Faculdade de Medicina de Itajubá. Graduando em Medicina pela Faculdade de Medicina de Itajubá (2018-2023). Membro da Liga Acadêmica de Saúde da Família (LASF - FMIT) em 2018. Secretária da Liga Acadêmica de Farmacologia (LAFC-FMIT) em 2019. Vice-presidente da Liga Acadêmica de Anatomia (LAA-FMIT) em 2019. Organizadora do I Congresso Sul Mineiro de Anatomia em 2019. Membro executor do projeto de extensão “Saúde na Feira” em 2019. Atualmente, executa o projeto de extensão “MedEduca” da Faculdade de Medicina de Itajubá desde 2019 e é monitora de HAM (habilidades e atitudes médicas) módulo IV.



Vacina Contra a COVID-19 Versus Vacina Contra Gripe. O que precisamos saber?

Vacina Contra a COVID-19 Versus Vacina Contra Gripe. O que Precisamos Saber?

Anna Julia Hashizume de Paiva

Alice Pereira Avellar

Emiliana Junqueira Paganelli Silva

Izabella Andrade Castro

Lívia Paiva Ferreira

Mariana Reis Rodrigues dos Santos

Nathalia Nascimento Consorte

Introdução

O Sistema Único de Saúde (SUS) iniciou em 2021 sua 23ª campanha de vacinação contra a gripe comum ao mesmo tempo em que promove a vacinação em massa contra a COVID-19 em todo o país. Com isso, surgiram as dúvidas sobre essa vacinação em conjunto.

Como faltam estudos que comprovem a segurança e a eficácia das vacinas contra COVID-19 nessa situação e também para evitar possíveis eventos adversos pós-vacinação, o Programa Nacional de Imunizações, do Ministério da Saúde, começou a vacinação contra a gripe com grupos que não são os prioritários para COVID-19 e, também, estipulou que o período entre a tomada de uma vacina e outra deveria ser de 14 dias.



Figura 1 - Interação de anticorpo neutralizante com o imunógeno.
 Fonte: file:///Users/marileia/Downloads/ip7oabcd%20(1).pdf.

Vacina Contra a Gripe

Segundo o infectologista do Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira (IFF/Fiocruz), as vacinas da gripe podem ser trivalentes ou quadrivalentes. No Brasil, a quadrivalente é aplicada na rede privada e possui dois subtipos do vírus Influenza (dois subtipos A), normalmente H1N1 e o vírus da gripe sazonal (H3N2) e dois subtipos B que dependem do vírus circulante no ano anterior. Já a vacina aplicada pelo SUS é a vacina trivalente, que possui os dois tipos da Influenza A (H1N1 e o H3N2) e um vírus da Influenza B. O que diferencia as duas é a cepa adicional de Influenza B, no entanto, como praticamente não existe a circulação dessa cepa no Brasil, a vacina trivalente supre o papel (XAVIER JULIANA, 2017).

A composição da vacina é recomendada anualmente pela Organização Mundial da Saúde (OMS), de acordo com as informações recebidas de todo o mundo sobre a prevalência das cepas circulantes. Assim, a cada ano a vacina da gripe muda, para proteger contra os tipos mais comuns de vírus da gripe naquela época (XAVIER JULIANA, 2017).

De acordo com o CVA (Centro de Vacinações de Adultos) da UFRJ, a vacina da gripe é elaborada a partir de vírus influenza cultivados em ovos de galinha. Ela tem componentes de várias cepas do vírus influenza, inativados e fracionados. Ainda, existem na sua composição pequenas quantidades de timerosal (Mertiolate) e de neomicina (antibiótico). É importante salientar que, por ser produzida a

partir de vírus inativado, a vacina não gera a doença após ser tomada e pode ser administrada com segurança em pessoas com deficiência do sistema imunológico e gestantes (FERNANDES GUILHERME et al, 2004).

A proteção proporcionada pela vacina é baseada na indução da produção de anticorpos neutralizantes do vírus, principalmente contra a hemaglutinina viral contida na vacina. A imunidade desenvolve-se após 15 dias da vacinação, com o pico máximo de anticorpos entre 4 a 6 semanas e garante proteção de 6 a 8 meses (SBIm, 2016).

Vacinas Contra a COVID-19

Atualmente, em junho de 2021 no Brasil é possível se vacinar contra a COVID-19, doença causada pelo vírus SARS-CoV-2, através de três vacinas: a CoronaVac, Astrazeneca/Oxford, Pfizer.

A primeira foi desenvolvida pela Sinovac Life Sciences Co., LTD, na China, que, segundo a solicitação de Autorização de Uso Emergencial de Vacinas contra a COVID-19 (ANVISA, 2020,), utiliza como método de imunização o antígeno do vírus inativado SARS-CoV-2 e, devido à presença apenas das moléculas que permitem o reconhecimento do vírus pelo sistema imune, ele torna-se incapaz de infectar as células humanas, não se multiplicando e não causando a doença (NINOMIYA YUKIO VITOR, 2021). Os dados apresentados pela SBIM (SBIM, 2021,) mostram que no Brasil a vacina mostrou eficácia geral de 50,39%, sendo necessário aplicá-la em duas doses, com intervalo de 2 a 4 semanas.

A segunda, também de acordo com a Sociedade Brasileira de Imunização (SBIM, 2021), é produzida pelo grupo farmacêutico britânico AstraZeneca em parceria com a Universidade de Oxford e contém nela organismos geneticamente modificados, tendo como destaque as partículas virais do vetor adenovírus recombinante de chimpanzé, deficiente para replicação. Essa vacina se mostrou eficiente em diferentes lugares do mundo, incluindo no Brasil. Estudos realizados mostram uma eficácia geral de 70,42%. A AstraZeneca ou vacina de Oxford, como é popularmente conhecida, é igualmente aplicada em duas doses, tendo entre elas um intervalo de 4 a 12 semanas.

Ambas são indicadas para adultos a partir de 18 anos, com aplicação intramuscular, e, devido à necessidade imediata de vacinação, ainda não há informações suficientes que esclarecem a capacidade das vacinas prevenirem a infecção e transmissão da COVID-19. O que é sabido é que a quantidade de anticorpos suficiente contra a doença é obtida aproximadamente 15 dias após a segunda dose (SBIM, 2021).

Comparativo Entre as Vacinas

Com a temporada de influenza chegando, há interesse em explorar a relação entre a vacinação contra influenza e a suscetibilidade a COVID-19 e a gravidade da doença. Vários estudos epidemiológicos sugeriram proteção cruzada entre a vacinação contra influenza e COVID-19 durante a pandemia atual. No entanto, o mecanismo por trás de tal efeito ainda é desconhecido (DEBISARUN PRYA et al, 2020).

Além do efeito de reatividade cruzada, segundo o artigo “SARS-CoV-2 Receptor ACE2 Is an Interferon-Stimulated Gene in Human Airway Epithelial Cells and Is Detected in Specific Cell Subsets across Tissues”, as respostas imunes anti-Influenza podem induzir ativação de células imunocompetentes (conhecida como ativação espectadora), e consequentemente aumentar a imunidade contra outras infecções virais, como pelo SARS-CoV-2. A vacinação contra a gripe também geraria imunidade sustentada, que poderia favorecer a imunidade contra a COVID-19 (ZIEGLER CGK et al, 2020).

Em concordância, o artigo “The possible beneficial adjuvant effect of influenza vaccine to minimize the severity of COVID-19” relata também ser possível que os indivíduos que receberam vacinação contra a gripe anterior apresentem gravidade moderada de COVID-19 por causa do efeito observador induzido pela gripe das respostas imunológicas geradas, que por sua vez podem ter uma reação cruzada contra a SARS-CoV-2 (MOHAMED LABIB SALEM, and DINA EL-HENNAWY, 2020). Além disso, segundo estudos do *American Journal of Infection Control* “a vacinação contra influenza não apresenta efeito prejudicial sobre a suscetibilidade a COVID-19 ou aumento da gravidade da doença, e aponta para uma possível associação entre a vacina e a diminuição do risco de COVID-19 e melhores resultados clínicos” (CONLON ANNA et al, 2021).

Nessa perspectiva, enquanto o maior benefício para a saúde da vacina contra influenza vem da prevenção da influenza, o benefício potencial auxiliar da proteção contra COVID-19 pode fornecer ímpeto suficiente para pacientes hesitantes se vacinarem (CONLON ANNA et al., 2021).

Dessa forma, devido à segurança da vacina contra a gripe em adultos, Salem e El-Hennawy (2020) sugerem o uso da vacina contra a gripe, pelo menos em parte, como adjuvante para minimizar a gravidade da COVID-19 (ZIEGLER CGK et al, 2020).

Nesse sentido, os estudos mais recentes vêm reafirmando essa suposição e argumentando a favor de um efeito benéfico entre a vacinação contra a influenza e a doença do SARS-CoV-2. Porém na literatura ainda são escassas as pesquisas que correlacionam a vacina contra a influenza e as vacinas contra a COVID-19,

levantando hipóteses de confusão imune. Apesar da grande relevância dessa comparação, a lacuna existente se dá supostamente pela recente circulação das vacinas contra a COVID-19, assim como a restrita cobertura vacinal no território brasileiro. Portanto, ainda existem dúvidas quanto a segurança e a eficácia dessas vacinas aplicadas concomitantemente. Diante disso, conclui-se que é necessário maior esclarecimento acerca desse tema, tanto para a comunidade científica, quanto para a população geral.

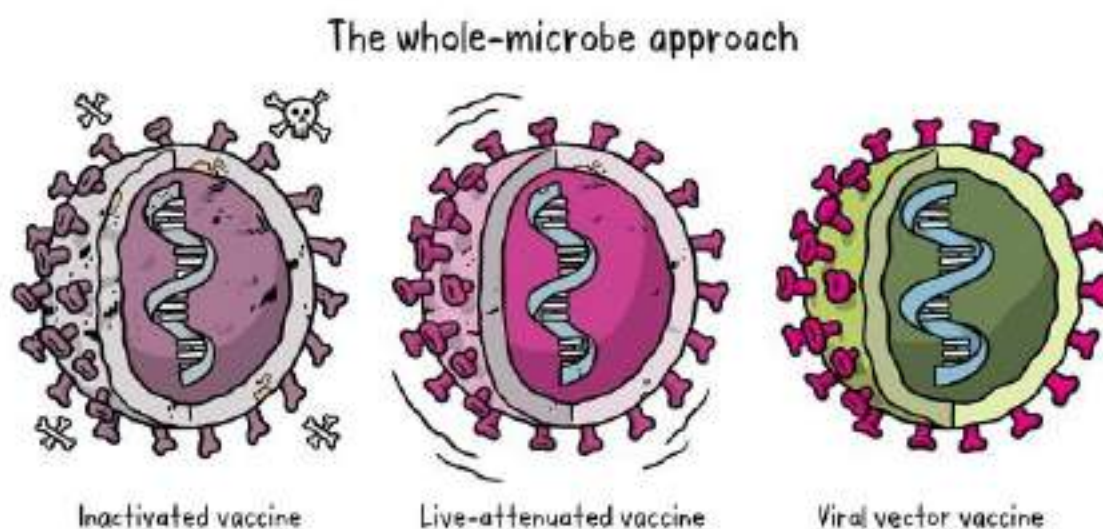


Figura 2 - Exemplos de plataformas vacinais. Fonte: WHO (<https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/the-race-for-a-covid-19-vaccine-explained>).

Referências

XAVIER J. **Entenda a vacina da gripe**. In: INSTITUTO NACIONAL DE SAÚDE DA MULHER, DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE FERNANDES FIGUEIRA. Entenda a vacina da gripe. Rio de Janeiro, 2020. Disponível em: <<http://www.iff.fiocruz.br/index.php/8-noticias/332-vacinagripe>>. Acesso em: 12 maio 2021.

FERNANDES GC, et al. **Vacina contra a gripe**. In: UNIVERSIDADE DO BRASIL. Centro de Vacinação de Adultos. [S. l.], 31 out. 2004. Disponível em: <<http://www.cva.ufrj.br/informacao/vacinas/gripe-pr.html>>. Acesso em: 12 maio 2021.

OSELKA G, et al. **Guia de Vacinação Geriatria**. Rio de Janeiro: Magic RM, 2017. Disponível em: <<https://sbim.org.br/images/files/guia-geriatria-sbim-sbgg-3a-ed-2016-2017-160525-web.pdf>>. Acesso em: 12 maio 2021.

ANVISA. **Autorização de Uso Emergencial de Vacinas contra a COVID-19.** In: ANVISA. Autorização de Uso Emergencial de Vacinas contra a COVID-19. [S. l.], 2021. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/confira-materiais-da-reuniao-extraordinaria-da-dicol/1-apresentacao-ggmed-coronavac.pdf>>. Acesso em: 12 maio 2021

SOCIEDADE BRASILEIRA DE IMUNIZAÇÃO. **COVID-19.** In: SOCIEDADE BRASILEIRA DE IMUNIZAÇÃO. COVID-19. [S. l.], 2021. Disponível em: <<https://sbim.org.br/covid-19>>. Acesso em: 12 maio 2021.

NINOMIYA VY. **VACINAÇÃO COVID-19: CORONAVAC E ASTRAZENECA/OXFORD.** In: SECRETARIA DE SAÚDE DE MINAS GERAIS. Blog Coronavirus. [S. l.], 2021. Disponível em: <<https://coronavirus.saude.mg.gov.br/blog/229-vacinacao-coronavac-astrazeneca-oxford>>. Acesso em: 12 maio 2021.

DEBISARUN PA, et al. **The effect of influenza vaccination on trained immunity: impact on COVID-19.** Medrxiv, [s. l.], 25 nov. 2020. Disponível em: <<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.10.14.20212498v1>>. Acesso em: 12 maio 2021.

INFLUENZA x Covid-19. Conecta Saanofi, [s. l.], julho 2020. Disponível em: <<https://www.sanoficonecta.com.br/artigos/influenza-x-covid-19>>. Acesso em: 12 maio 2021.

SALEM ML, EL-HENNAWY D. **The possible beneficial adjuvant effect of influenza vaccine to minimize the severity of COVID-19.** NCBI, [s. l.], julho 2020. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7194943/>>. Acesso em: 12 maio 2021.

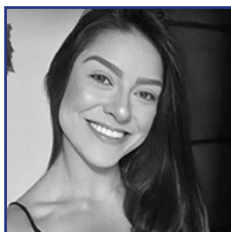
CONLON A, et al. **Impact of the influenza vaccine on COVID-19 infection rates and severity.** AJIC, [S. l.], p. 1-1, 22 fev. 2021. Disponível em: <[https://www.ajicjournal.org/article/S0196-6553\(21\)00089-4/fulltext#seccesectitle0011](https://www.ajicjournal.org/article/S0196-6553(21)00089-4/fulltext#seccesectitle0011)>. Acesso em: 12 maio 2021.

AUTORES



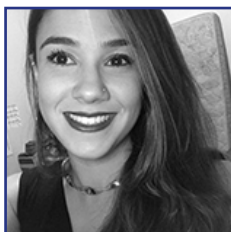
Alice Pereira Avellar

21 anos, natural de Três Corações-MG, acadêmica do 4º ano da Faculdade de Medicina de Itajubá. Possui participação em eventos acadêmicos e extracurriculares.



Anna Julia Hashizume de Paiva

21 anos, natural de Pouso Alegre-MG, acadêmica do 4º ano da Faculdade de Medicina de Itajubá. Possui participação em eventos acadêmicos e extracurriculares.



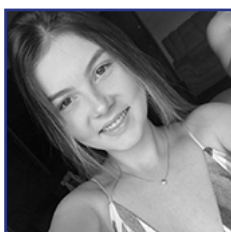
Emiliana Junqueira Paganelli Silva

23 anos, natural de Cruzília-MG, acadêmica do 4º ano da Faculdade de Medicina de Itajubá. Possui participação em eventos acadêmicos e extracurriculares.



Izabella Andrade Castro

25 anos, natural de São Lourenço-MG, acadêmica do 4º ano da Faculdade de Medicina de Itajubá. Possui participação em eventos acadêmicos e extracurriculares.



Lívia Paiva Ferreira

21 anos, natural de Varginha-MG, acadêmica do 4º ano da Faculdade de Medicina de Itajubá. Possui participação em eventos acadêmicos e extracurriculares.

**Mariana Reis Rodrigues dos Santos**

20 anos, natural de Uberlândia-MG, acadêmica do 4º ano da Faculdade de Medicina de Itajubá. Possui participação em eventos acadêmicos e extracurriculares.

**Nathalia Nascimento Consorte**

22 anos, natural de Capão Bonito-SP, acadêmica do 4º ano da Faculdade de Medicina de Itajubá. Possui participação em eventos acadêmicos e extracurriculares

VACINAS

HISTÓRIA, FUNDAMENTOS E COVID-19
NA PERSPECTIVA DE ACADÊMICOS DE MEDICINA

ORGANIZAÇÃO:
MARILEIA CHAVES ANDRADE