

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica

Imunogenicidade e perfil de segurança das vacinas de gripe

Julio Cesar Souza de Freitas

São Paulo

2022

JULIO CESAR SOUZA DE FREITAS

Imunogenicidade e perfil de segurança das vacinas de gripe

Trabalho de Conclusão do Curso de
Farmácia-Bioquímica da Faculdade
de Ciências Farmacêuticas da
Universidade de São Paulo

Orientador: Prof^o. Dr. Marco Antonio
Stephano

São Paulo

2022

RESUMO

FREITAS, J.C.S. de. **Imunogenicidade e perfil de segurança das vacinas de gripe.** 2022. 40p. f. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia-Bioquímica – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2022

A gripe representa um dos maiores desafios de saúde pública do mundo. A forma mais eficaz hoje de prevenção é a vacinação. As vacinas de gripe disponíveis mundialmente hoje podem ser classificadas principalmente quanto a diversidade de cepas presentes em sua formulação – em trivalente e quadrivalente – e quanto à tecnologia de fabricação - Inativada (IIV), viva atenuada (LAIV) ou recombinante (RIV). Diferentes processos de produção afetam a imunogenicidade e perfil de segurança do imunizante, e assim direcionam a aplicação em diferentes populações. Este almejou analisar a imunogenicidade e perfil de segurança oriundos das vacinas de gripe quanto às suas diferentes tecnologias de fabricação e indicação de uso. Realizou-se uma leitura exploratória através de revisão da literatura acerca de conceitos básicos sobre as diferentes respostas imunes, a estrutura e particularidades do vírus influenza, conceitos gerais de imunogenicidade e segurança, para que torna-se possível fazer uma associação quanto as particularidades existentes nas vacinas de gripe e seu processo da fabricação. As vacinas de gripe disponíveis hoje possuem bom equilíbrio risco x benefício, pois proporcionam uma resposta imune robusta com bom perfil de segurança. A imunidade humoral possui maior enfoque por tornar possível correlacionar numericamente a imunogenicidade proporcionada pelo imunizante com uma proteção adequada. Houve maior compreensão acerca da influência da tecnologia de fabricação nos tipos de resposta imune e reações adversas associadas. A tendência de desenvolvimento tecnológico e sua aplicação em vacinas parece guiar o surgimento de imunizantes cada vez mais imunogênicos, com maior proteção cruzada e seguros para as diferentes populações. Neste aspecto, a criação de uma “vacina universal” pode contornar algumas das barreiras enfrentadas atualmente. Aspectos promissores e que merecem maior atenção incluem a maior compreensão do uso da neuraminidase, de proteínas estruturais e a resposta imune celular, uma vez que há evidências favoráveis acerca de seu desempenho nas vacinas de gripe.

Palavras-chave: gripe, imunogenicidade, segurança, tecnologia, vírus Influenza.

LISTA DE ABREVIATURAS

NA	Anticorpos anti-Neuraminidase
ccIIV	<i>Cell-Culture Inactivated Influenza Vaccine</i>
CdP	Correlação de Proteção
EAPV	Evento Adverso Pós-Vacinação
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
INF	Interferon
HA	Hemaglutinina
HRS	Hemólise Radial Simples
IH	Inibição da Hemaglutinação
IIV	<i>Inactivated Influenza Vaccine</i>
IIV-HD	<i>Inactivated Influenza Vaccine – High Dose</i>
LAIV	<i>Live Attenuated Influenza Vaccine</i>
NA	Neuraminidase
NV	Neutralização Viral
OMS	Organização Mundial da Saúde
PNI	Programa Nacional de Imunização (PNI)
RIV	<i>Recombinant Influenza Vaccine</i>
SCR	Soroconversão
SEBV	Sistema de Expressão de Baculovírus
SPR	Soroproteção
TMG	Título Médio Geométrico

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	7
2. OBJETIVO	9
3. METODOLOGIA	9
4. REVISÃO DA LITERATURA	10
4.1 O sistema imune	10
4.1.1 Imunidade humoral	11
4.1.2 Imunidade celular.....	11
4.2 O vírus Influenza	12
4.3 As vacinas contra a gripe	13
4.3.1 O papel das vacinas no sistema imune	14
4.3.2 Vacina de vírus inativado (IIV)	14
4.3.3 Vacina de vírus vivo atenuado (LAIV).....	16
4.3.4 Vacina recombinante (RIV).....	17
4.4. Imunogenicidade	18
4.4.1 Ensaios que avaliam a imunogenicidade das vacinas de gripe	18
4.4.1.1 Baseados na resposta humoral	19
4.4.1.1.1 Obstáculos dos testes sorológicos.....	20
4.4.1.1.2 Ensaios baseados na resposta celular	21
4.4.2 Aspectos regulatórios	22
4.4.3 Imunogenicidade das vacinas de gripe.....	22
4.5 Segurança	25
4.5.1 Eventos adversos pós-vacinação (EAPV)	27
4.5.2 Contraindicações e precauções.....	28
4.5.3 Perfil de segurança das vacinas de gripe	29
4.5.3.1 Em crianças	29
4.5.3.2 Em adultos e idosos.....	30
4.5.3.3 Em mulheres grávidas	31
4.5.3.4 Em portadores de doenças crônicas.....	31
4.5.3.5 Em alérgicos ao ovo	32
4.6 Novas abordagens para o desenvolvimento de vacinas contra a gripe	32
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS	33

BILIOGRAFIA	34
--------------------------	-----------

1. INTRODUÇÃO

A gripe ou influenza (em inglês “flu”) é uma doença respiratória causada pelo vírus Influenza que afeta o nariz, garganta e pulmões. É uma doença contagiosa, que pode causar sintomas leves à graves, com potencial de levar à hospitalização e morte. Os sintomas associados a gripe surgem de forma repentina e geralmente incluem: febre, tosse, garganta inflamada, fadiga, nariz escorrendo ou entupido. A propagação do vírus entre humanos se dá principalmente pela exposição de não-infectados à pequenas gotículas que carregam o vírus no ar, provenientes do ato de falar, espirrar ou tossir de infectados que estejam próximos. Desta forma, as partículas virais podem se depositar na boca ou nariz, e assim, iniciam o processo infeccioso (CDC, 2022).

A gripe é um dos maiores desafios de saúde pública do mundo. À partir do século XX, o mundo vem enfrentando devastadoras pandemias da doença. A “gripe espanhola” de 1918 ocasionou mais de 50 milhões de óbitos (CDC, 2020). A “gripe asiática” (1957) e “gripe de Hong Kong” (1968) também tiveram alta letalidade, sendo juntas responsáveis por mais de 5 milhões de mortes (Costa et al., 2016). A mais recente “gripe suína” (2009) se espalhou por mais de 70 países, com mais 650 mil casos identificados e provocou aproximadamente 18.400 mortes (INSTITUTO BUTANTAN, 2022).

O vírus Influenza pode ser classificado em tipos A, B, C e D, sendo os dois primeiros alvos de preocupação por apresentarem capacidade de ocasionar epidemias de gripe em humanos (CDC, 2021). A gripe é uma doença sazonal que predomina durante os meses de inverno, e, portanto, atinge os hemisférios norte e sul em períodos diferentes do ano. Entre dezembro de 2021 e fevereiro 2022, o Brasil enfrentou um surto atípico de gripe no verão em meio a pandemia da COVID-19, estimulado pelo surgimento de uma nova cepa do subtipo A/H3N2, nomeada Darwin (RIBEIRO, 2022);(ALVES, [s.d.]).

Meios de evitar o contágio do vírus Influenza incluem a higienização das mãos e o distanciamento de pessoas infectadas. Entretanto, a forma mais eficaz de prevenção contra a gripe é a vacinação (KANDEL & HARTSHORN, 2001). As vacinas de gripe disponíveis mundialmente hoje podem ser classificadas principalmente

quanto à diversidade de cepas presentes em sua formulação: em trivalente e quadrivalente, e quanto à tecnologia de fabricação: em vacina de vírus inativado (*Inactivated Influenza Vaccine* - IIV), produzida à partir do uso de ovos embrionados ou cultura de células; vacina de vírus vivo atenuada (*Live Attenuated Influenza Vaccine* - LAIV); ou vacina recombinante (*Recombinant Influenza Vaccine* - RIV) (CDC, 2022). A Organização Mundial de Saúde (OMS) anuncia anualmente a recomendação das cepas para composição dos imunizantes da próxima campanha vacinal, com base em dados de vigilância globais e coleta e análise genética dos vírus predominantes (WHO, 2022). A revisão e potencial atualização constante dos antígenos que compõe as vacinas de gripe é necessária devido à constante evolução do vírus Influenza, ocasionada pela sua alta capacidade de mutação (KRAMMER et al., 2018). Desta forma, a fim de produzir imunizantes efetivos, a fabricação das vacinas pelas indústrias farmacêuticas deve ser ajustada periodicamente para atender as recomendações da OMS.

A eficácia da vacina, isto é, a capacidade de criar uma resposta imune forte e duradoura está associada, entre outras razões, à sua tecnologia de fabricação (MINOZZI et al., 2022). Diferentes processos de produção também afetam o perfil de segurança do imunizante, e assim direcionam a aplicação em diferentes populações (CROSS et al., 2020);.

A vacina da gripe está listada no documento “WHO model list of essential medicines”, publicado pela Organização Mundial da Saúde (OMS), como “recomendada para programas de vacinação com certas características” (OMS, 2021). No Brasil estão disponíveis as formulações trivalente e quadrivalente inativadas. O imunizante faz parte do Programa Nacional de Imunização (PNI). Em 2021, 69,68 milhões de brasileiros foram imunizados (INSTITUTO BUTANTAN, 2022). Desse modo, dada a sua tamanha importância para humanidade e a sua vasta utilização atual, torna-se relevante nos aprofundarmos quanto a imunogenicidade e perfil de segurança das vacinas de gripe e suas diferentes tecnologias de produção.

2. OBJETIVO

O presente trabalho teve como objetivo analisar a imunogenicidade e perfil de segurança oriundos das vacinas de gripe quanto às suas diferentes tecnologias de fabricação e indicação de uso.

3. METODOLOGIA

As referências utilizadas para o desenvolvimento deste trabalho compreenderam trabalhos acadêmicos, artigos científicos, páginas web sites de Agências e Autoridades de Saúde e de entidades governamentais pública. As pesquisas bibliográficas de trabalhos acadêmicos e artigos científicos empreendidas foram provenientes de bases de dados como SciELO, Science Direct e Pubmed sob os descritores: gripe, imunogenicidade, segurança, tecnologia, vacina contra gripe, vírus Influenza.

Realizou-se uma leitura exploratória através de revisão da literatura acerca de conceitos básicos sobre as diferentes respostas imunes, a estrutura e particularidades do vírus influenza, conceitos gerais de imunogenicidade e segurança, para que torna-se possível fazer uma associação quanto as particularidades existentes nas vacinas de gripe e seu processo da fabricação.

Os critérios de inclusão abrangeram estudos relacionados ao perfil de segurança e de imunogenicidade das vacinas de gripe, publicações acerca do processo de fabricação das vacinas de gripe, diretrizes de entidades de saúde quanto à indicação, contra-indicação e precauções e orientações gerais à população geral e profissionais de saúde.

Os critérios de exclusão compreendem aspectos como imunogenicidade e segurança de outras doenças que não a gripe, relações de imunogenicidade e perfil de segurança das vacinas de gripe quando administradas concomitantemente com outras vacinas e estudos publicados a mais de 20 anos.

4. REVISÃO DA LITERATURA

4.1 O sistema imune

O sistema imune é dividido em dois componentes: a imunidade inata e a imunidade adaptativa, que agem em sinergia de modo a promover uma eficaz resposta contra agentes invasores. A imunidade inata trabalha de modo contínuo e oferece uma primeira barreira de resistência a agentes patogênicos. Pode-se subdividir os componentes da imunidade inata em anatômicos, fisiológicos e celulares. Componentes anatômicos incluem a pele (e seu pH) e as mucosas, e componentes fisiológicos, que incluem o ácido gástrico, a microbiota, a lisozima e interferon (INF). Os componentes celulares auxiliam na associação da respostas inata a resposta adaptativa e são representados por fagócitos mononucleares, como monócitos e macrófagos, e granulócitos, como os neutrófilos. Ainda dentro da imunidade inata, é importante mencionar a resposta inflamatória e o Sistema Complemento, o segundo age na formação de um complexo de ataque a membrana de microorganismos invasores, levando a formação de poros e sua conseqüente destruição. A resposta imune inata é geral e não específica a um determinado patógeno, se atentando a padrões moleculares encontrados em todos os microorganismos, além de não possuir memória (CLEM, 2011).

A resposta imune adaptativa é o segundo componente do sistema imune e apresenta, ao contrário da resposta inata, a propriedade de fornecer um ataque específico a um determinado patógeno. Outra grande diferença é que a resposta adaptativa inicial não ocorre de maneira imediata, necessitando de um tempo maior que a resposta para que seja efetiva. Entretanto, por possuir memória, a segunda resposta ao patógeno específico ocorrerá mais rapidamente em cada exposição sucessiva. A resposta imune adaptativa é composta pelas imunidade humoral ou mediada por anticorpos, formada pelos linfócitos B e anticorpos; e imunidade celular, representada pelos linfócitos T. As imunidades humoral e celular atuam de modos distintos (CLEM, 2011).

4.1.1 Imunidade humoral

A imunidade humoral atua através dos linfócitos B (ou células B) e anticorpos (ou imunoglobulinas) contra patógenos extracelulares e toxinas. Ao contrário dos linfócitos T, as células B são autossuficientes quanto à capacidade de reconhecer antígenos em sua forma natural, não dependendo que estes sejam processados e apresentados por células apresentadoras de antígenos. A ativação das células B pode ocorrer com ou sem o estímulo de células *T-Helper*, sendo o segundo cenário o objetivo principal dos imunizantes por proporcionar uma resposta imune mais duradoura e promover a criação de células de memória. Após o contato do antígeno com receptores presentes nas membranas dos linfócitos B, é observada uma hipermutação somática numa região do receptor denominada Fab e sua consequente modulação, ocorrendo uma melhoria no ajuste correspondente entre a região Fab e o antígeno. Este estímulo promove a multiplicação dos linfócitos B e maturação em células plasmáticas, que por fim produzem anticorpos ou células de memória contra o antígeno específico. O processo de clonagem leva diversos dias para ocorrer, e o primeiro tipo de anticorpo a ser produzido é o IgM, seguido por IgG, tendo este segundo maior capacidade de neutralização. Outras imunoglobulinas que também podem ser produzidas por células plasmáticas são a IgA, que é encontrada em secreções como a saliva, muco e lágrimas; a IgD, que age como receptor encontrado na superfície de células B maduras; e a IgE, que age em reações alérgicas e parasitárias. As células de memória produzidas nesse primeiro contato com o antígeno proporcionam uma resposta mais rápida, abrangente e efetiva num novo contato com o patógeno. Essa segunda resposta é composta principalmente por IgG (CLEM, 2011).

4.1.2 Imunidade celular

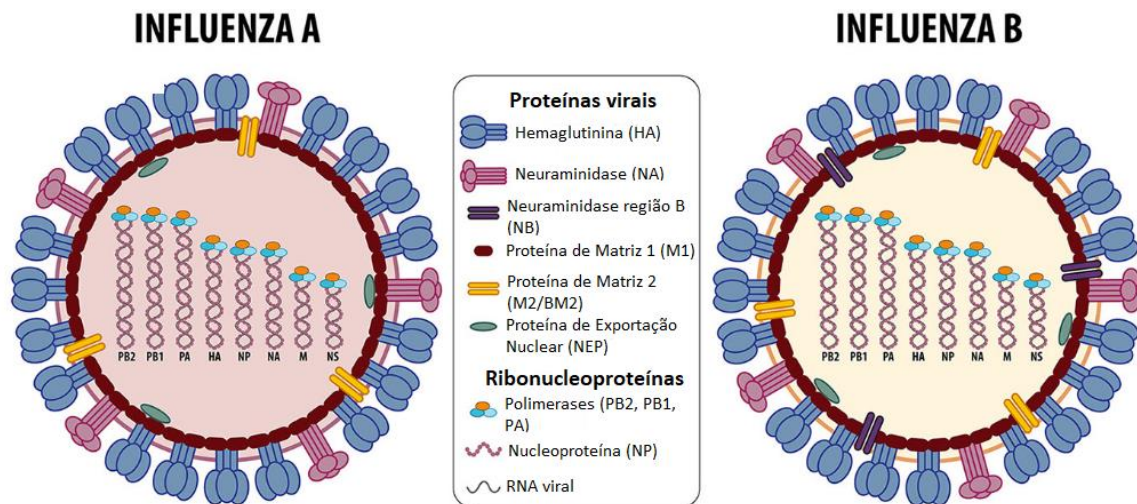
A resposta imune celular atua principalmente contra agentes patogênicos extracelulares. É composta pelos linfócitos T (ou células T), que são subdivididos em linfócitos T CD4+ e linfócitos T CD8+. As células CD4+ também são denominadas *T-helper*, e tem grande importância nas respostas imune humoral e no auxílio a linfócitos

B no combate a patógenos extracelulares. Há dois subtipos de células T CD4+: Th1, que atua na resposta celular, e Th2, que por sua vez está relacionada a resposta de anticorpos. Os linfócitos T CD4+ reconhecem apenas MHC de classe II, uma proteína encontrada em todas as células imunes e tem função de marcador. Os linfócitos T CD8+, também chamados de células T-citotóxicas apenas reconhecem MHC de classe I, um marcador presente na maioria das células nucleadas do nosso corpo, e tem função primordial no controle de patógenos intracelulares. Ao contrário das células B, as células T reconhecem somente antígenos que foram processados e apresentados por células apresentadoras de antígenos, processo que ocasiona ativação dos linfócitos T. Após ativadas, estas células entram em processo de expansão clonal, com a liberação de células T efetoras, que auxiliam no combate ao patógeno presente, e células T de memória, que auxiliarão nosso sistema imune em um próximo combate ao mesmo invasor (CLEM, 2011).

4.2 O vírus Influenza

O vírus Influenza apresenta 4 tipos distintos: Influenza A, B, C e D, sendo os tipos A e B responsáveis por epidemias anuais de gripe em humanos. O tipo A também infecta majoritariamente aves e mamíferos, como porcos, cavalos e animais domésticos, e foi responsável pelo surgimento de diversas pandemias globais devido ao surgimento de uma cepa com potencial zoonótico e antigenicamente muito distinta das que circularam anteriormente (KRAMMER et al., 2018). O tipo B, por sua vez, apresenta transmissão principalmente entre humanos (RAJÃO & PÉREZ, 2018). Os vírus A e B (Figura 1) pertencem a família *Orthomyxoviridae* e são compostos por 8 fitas simples de RNA de sentido negativo, que apresentam um genoma segmentado envelopado e codificam diversas proteínas virais, incluindo a RNA polimerase (genes PB2, PB1 e PA), as glicoproteínas hemaglutinina (HA) e neuraminidase (NA), nucleoproteína (NP), proteína de matriz (M1) e de membrana (M2), proteína não estrutural (NS) e a proteína de exportação nuclear (NEP). Para o influenza B também é codificada a glicoproteína de membrana denominada neuraminidase região B (NB) (KRAMMER et al., 2018).

Figura 1 - Estrutura esquemática das partículas virais de Influenza tipos A e B



Fonte: (Rajão & Pérez, 2018)

As principais proteínas responsáveis pela infecção viral são a HA, que facilita a entrada do vírus na célula hospedeira através da mediação da ligação ao ácido siálico, e a NA, responsável pela externalização e liberação das partículas virais da célula hospedeira e consequente disseminação (KRAMMER et al., 2018).

O caráter segmentado do genoma viral permite o rearranjo e troca de segmentos genômicos entre dois vírus que infectaram uma mesma célula, o que pode ocasionar o surgimento de novos genes de HA e NA. A existência de diferentes reservatórios para o tipo A potencializa um aumento no surgimento e diversidade de novas cepas, que ao fim podem dar início a novas pandemias. Ao todo, já foram identificados mais de 15 sorotipos ou subtipos de HA (H1-H18) e 9 de NA (N1-N11) antigenicamente diferentes (KRAMMER et al., 2018). Já com relação ao Influenza tipo B, por ser mais restrito a humanos, sua classificação não é feita em subtipos. Duas linhagens antigenicamente distintas circulam: B/Victoria e B/Yamagata (RAJÃO & PÉREZ, 2018).

4.3 As vacinas contra a gripe

4.3.1 O papel das vacinas no sistema imune

A vacinação é um meio de imunização ativa artificial. Isto é, a exposição do indivíduo não imunizado ao patógeno é intencional e controlada. Seu principal objetivo é estimular o sistema imune com a criação de memória contra um determinado antígeno sem provocar a doença associada. Após inoculação do imunizantes e reconhecimento de um agente invasor pela imunidade inata, a resposta se inicia com a opsonização (ou marcação) desse patógeno, ação mediada pelas células apresentadores de antígenos, como macrófagos e monócitos, que fazem o processamento e apresentação do antígeno em sua superfície através do MHC, classe I ou II, e posteriormente promoverão as respostas imune humoral/mediada por anticorpos e celular (CLEM, 2011).

Existem diferentes tecnologias de fabricação para as vacinas de gripe, sendo as três principais : IIV, LAIV e RIV, que serão discutidas à seguir.

4.3.2 Vacina de vírus inativado (IIV)

As vacinas do tipo IIV são produzidas à partir do vírus inativado e portanto, não ocorre multiplicação viral após a administração (OMS, 2010). Foram produzidas pela primeira vez em 1930 e correspondem a uma das tecnologias mais utilizadas no mundo hoje, tendo sido aliada na luta contra diversas pandemias (INSTITUTO BUTANTAN, 2022).

As vacinas inativadas podem ser subdivididas com relação a quantidade de cepas presentes na formulação: em trivalentes (IIV3) e quadrivalentes (IIV4) e são fabricadas à partir de ovos ou de cultura de células . Quando são produzidas à partir de cultura de células, utiliza-se o prefixo “cc”: cclIV (*cell culture Inactivated Influenza Vaccine*). A produção à partir de ovos se inicia com a inoculação do vírus em ovos de galinha embrionados, procedida pela encubação com o intuito de promover a multiplicação viral. É feita então a ovoscopia e coleta do fluído alantoide. É importante

ressaltar que a passagem do vírus por ovos possui o potencial de promover alterações na sequência genética de hemaglutinina, o que impacta significativamente na capacidade do imunizante em gerar anticorpos (WEN & SETTEMBRE, 2017). Já na tecnologia de produção com cultura de células, o processo se inicia com a replicação de células de mamíferos em meio de crescimento formulado. O vírus influenza é inoculado nas células juntamente com tripsina, uma enzima que auxilia na internalização do vírus nas células hospedeiras. Após encubação, a solução de cultura é submetida a processos de separação e filtração, procedidos da purificação do vírus (ZULKARNAIN et al., 2021).

As vacinas inativadas apresentam três tipos de formulação: vírus inteiro inativado, fracionada por “detergente” e de subunidades. A vacina de vírus inteiro inativado é preparada mediante a coleta do fluido alantoide contendo o vírus, que passa por uma etapa de inativação química com formalina ou β -propiolactona, e é finalmente concentrado e purificado com o intuito de remoção de contaminantes e proteínas não virais. A vacina de vírus fracionado contém uma etapa adicional no processo, correspondente a adição de um detergente para desagregar o envelope lipídico viral, o que ocasiona a exposição de proteínas e outros subelementos virais. O processo de formulação das vacinas de subunidades possui uma etapa complementar, com a concentração e purificação da hemaglutinina. As vacinas fracionadas e de subunidades têm sido as mais usadas desde a década de 70 por terem perfil imunogênico semelhante e apresentarem menos reações adversas em comparação a de vírus inteiro inativado (WONG & WEBBY, 2013).

Uma outra tecnologia também explorada é a inclusão de adjuvantes. De forma geral, a função do adjuvante é melhorar a capacidade do sistema imune em reconhecer os antígenos da vacina como invasores, potencializando assim a resposta imune. Entre os mecanismos envolvidos, pode-se destacar o aumento no recrutamento de células para o local da injeção. Seis adjuvantes já foram usados hoje em vacinas comercializadas: MF59, AS03, AF03, virosomas e enterotoxina termolábil (TREGONING et al., 2018). Existem também formulações denominadas “*High Dose*” (IIV-HD), que contem 4 vezes mais antígenos, 60 μ g (em vez de 15 μ g) de cada uma das 3 ou 4 cepas presentes. A IIV4-HD disponível atualmente é indicada somente para os idosos (65 anos ou mais) (CDC, 2022).

As vacinas do grupo IIV são indicadas à partir dos 6 meses de vida, compreendendo também as mulheres grávidas (a vacinação nesse grupo protege tanto a mãe quanto o bebê) e portadores de doenças crônicas. É administrada em dose única por via intramuscular, devendo ser injetada de preferência no músculo deltoide superior ou na região vasto-lateral da coxa (em crianças menores de 2 anos, por ser um músculo com grande desenvolvimento desde o nascimento (CONSELHO REGIONAL DE FARMÁCIA DE SP, 2020).

A tecnologia de uso de microrganismos inativados também é amplamente utilizada na produção de vacinas contra outras enfermidades, como difteria, tétano, coqueluche (tríplice bacteriana), meningite, poliomielite e hepatite A (CONSELHO REGIONAL DE FARMÁCIA DE SP, 2020).

4.3.3 Vacina de vírus vivo atenuado (LAIV)

A LAIV foi desenvolvida pela primeira vez em 1960 com objetivo de simular uma infecção real, e desta forma, estimular ambas imunidades celular e humoral (Wong & Webby, 2013). Nesta tecnologia, os vírus influenza foram adaptados a sobreviver em temperaturas mais baixas que o usual, em torno de 25°C, condição normalmente encontrado na região nasal, mas não a temperaturas maiores que 35°C. Desta forma, os vírus encontram dificuldade em seguir o trato respiratório e a replicação viral fica majoritariamente restrita a região nasal (WONG & WEBBY, 2013, 2013).

Assim como as vacinas inativadas, as LAIV's também podem ser subdividas em trivalentes (LAIV3) e quadrivalentes (LAIV4). A LAIV é uma vacina de aplicação via spray intranasal e é indicada dos 2 à 49 anos, em 1 dose. Crianças que não se vacinaram contra a gripe no ano anterior devem receber 2 doses, com intervalo de 4 semanas (OMS, 2010). Não tem indicação para indivíduos imunocomprometidos devido à possíveis riscos associados a inoculação de microrganismos vivos, e também à aqueles que tem contato próximo com imunossuprimidos (WONG & WEBBY, 2013). Também não é indicada a mulheres grávidas (CDC, 2021).

Apesar de conter o vírus influenza atenuado em sua formulação, a LAIV não provoca gripe, mas pode ocasionar sintomas leves, como coriza, febre e dor de garganta, geralmente mais brandos quando comparados à uma infecção por influenza. (OMS, 2010).

4.3.4 Vacina recombinante (RIV)

A Vacina Recombinante utiliza uma tecnologia de produção mais avançada: o uso de um sistema de expressão de baculovírus (SEBV). Os baculovírus são vírus que infectam artrópodes, principalmente insetos da espécie *Lepidoptera*. Durante o processo infeccioso, grandes quantidades de poliedrina, uma proteína viral, são produzidas. A poliedrina não é essencial para a replicação viral, e portanto pode ser substituída por um outro gene de interesse de um outro microorganismo. Assim, o SEBV é baseado em um baculovírus recombinante que possui notável capacidade de produzir uma proteína de interesse, como a HA, em grande escala (Wong & Webby, 2013). Processos de purificação por filtração e separação cromatográfica são realizados para isolar a proteína de interesse (WONG & WEBBY, 2013).

As opções de RIV disponíveis hoje apresentam uma dosagem maior de HA, 45µg, que corresponde a três vezes mais a quantidade de antígeno com relação a IIV (15µg). Entretanto, não possuem NA na formulação. A produção de RIV não depende do fornecimento de ovos, e portanto o processo de manufatura não é limitado pela sua capacidade de fornecimento, o que é bastante vantajoso, por exemplo, no caso de pandemias, onde a produção deve ocorrer de forma ágil e em grandes quantidades. Outras grandes vantagens da RIV incluem a sua adequação para a produção de vacinas contra vírus influenza altamente patogênicos, além de evitar mutações em vírus, o que pode ocorrer quando na produção de vacinas à partir de ovos (WONG & WEBBY, 2013).

Assim como IIV e LAIV, RIV também apresenta formulação trivalente (RIV3) e quadrivalente (RIV4). A RIV é uma vacina recombinante de aplicação intramuscular e é indicada para indivíduos com 18 anos ou mais (CDC, 2022).

4.4. Imunogenicidade

A imunogenicidade de uma vacina refere-se a sua capacidade de promover uma resposta imune em um indivíduo vacinado (BANASZKIEWICZ & RADZIKOWSKI, 2013). Essa capacidade é medida através de uma avaliação da resposta imune humoral e/ou celular gerada em um tempo estabelecido após a aplicação do imunizante. Existem diversos parâmetros utilizados na prática clínica para avaliar a imunogenicidade intrínseca proporcionada por uma vacina. O mais comumente utilizado para as vacinas de gripe é a avaliação do título de anticorpos, que busca prever proteção contra uma bacteremia ou viremia. É usualmente expresso em proporção e se refere a diluição máxima que uma amostra de soro ainda causa uma resposta positiva a um teste. Para algumas doenças, estudos tornaram possível o estabelecimento de um limiar quanto ao título de anticorpos relacionado ao potencial de promover uma resposta imune robusta. A esse limiar dá-se o termo de Correlação de Proteção (CdP). O CdP foi definido por Plotkin como “uma resposta imune que é responsável e estatisticamente inter-relacionada com a proteção” (PLOTKIN, 2010). O título de anticorpos universalmente aceito como CdP para as vacinas de gripe é de $\geq 1:40$, que indica 50% de redução no risco de adquirir gripe (DOMNICH et al., 2020). Pode-se entender por “1:40” como uma parte de soro diluída em 39 partes do diluente resulta na última diluição capaz de ainda identificar anticorpos na amostra. Assim, entende-se que quanto maior a razão soro/diluição, maior é o nível de anticorpos presentes na amostra. É importante ressaltar que o limiar de $\geq 1:40$ foi estabelecido em um ensaio conduzido na década de 70, e desde então estudos recentes buscam avaliar sua acurácia. Existem discussões acerca do tema, pois enquanto algumas investigações foram capazes de corroborar com este limiar como o CdP, alguns estudos indicam a possibilidade deste valor estar correlacionado à fatores do indivíduo imunizado, como a idade (DOMNICH et al., 2020).

4.4.1 Ensaio que avaliam a imunogenicidade das vacinas de gripe

4.4.1.1 Baseados na resposta humoral

Existem diversos métodos para avaliar a resposta imune desencadeada por uma vacina da gripe. Um estudo publicado em 2020 avaliou 1164 estudos clínicos conduzidos em diferentes partes do mundo com o objetivo de identificar os diferentes métodos utilizados na prática clínica para determinar a resposta adaptativa imune desencadeada pela vacinação contra influenza e sua correlação com a proteção (DOMNICH et al., 2020). O mais utilizado e reconhecido é o ensaio de inibição da hemaglutinação (IH), utilizado em 81% dos ensaios avaliados. O IH é aplicado para verificar a titulação de anticorpos presentes no plasma que respondem a infecção de microorganismos capazes de promover hemaglutinação. Isto é, os anticorpos oriundos de vírus que possuem a habilidade de ligar hemácias formando uma “rede”. Para o ensaio são utilizadas placas de 96 poços, onde as amostras de soro são inseridas após diluição. Adiciona-se uma quantidade conhecida de partículas virais e a placa é encubada em temperatura ambiente por 90 minutos. Acrescenta-se as hemácias, e a placa é incubada por mais 30 minutos à temperatura ambiente. Caso a amostra possua anticorpos suficientemente capazes de neutralizar a atividade viral, a hemaglutinação não será observada, e o título de anticorpos que foram responsáveis por tal efeito por ser identificado. Algumas razões para a grande utilização do ensaio de IH nos estudos clínicos incluem: 1. É reconhecido e requisitado pelas principais agências regulatórias mundiais como a European Medicines Agency (EMA) a Food and Drug Administration (FDA) para o registro de vacinas da gripe, bem como a atualização anual de composição das cepas, 2. Possui um CdP universalmente aceito ($\geq 1:40$) e 3. É simples, rápido e barato comparado a outros métodos (DOMNICH et al., 2020).

O ensaio de Neutralização Viral (NV) foi utilizado em 22% dos ensaios. Busca quantificar anticorpos neutralizantes contra um determinado vírus, sendo um dos únicos testes disponíveis capazes de avalia-los. Os títulos de anticorpos de NV e IH apresentam alta correlação, mas este tipo de ensaio ainda carece de um CdP reconhecido universalmente, além de ser mais trabalhoso e vagaroso (DOMNICH et al., 2020). O amplamente conhecido teste ELISA esteve presente em 10% dos estudos. É um teste muito utilizado na prática clínica para auxiliar no diagnóstico de diversas infecções virais, como o HIV. É capaz de medir diferentes classes de

anticorpos específicos (como IgA, IgG e IgM) em amostras coletadas de soro e da região nasal/orofaríngea. Também apresenta uma ótima correção com o resultado de IH (DOMNICH et al., 2020). O teste de Hemólise Radial Simples (HRS) teve utilização em 5% dos ensaios e hoje é oficialmente reconhecido apenas pelo EMA. O ensaio de HRS possui CdP estabelecido e corresponde a uma zona de lise de $\geq 25 \text{ mm}^2$. Este resultado apresenta correlação aproximada com o CdP de $\geq 1:40$ do ensaio de IH (DOMNICH et al., 2020). Embora o antígeno da NA não tenha tido a mesma atenção clínica que o da HA nas últimas décadas, o ensaio de anticorpos anti-neuraminidase (AN) vem ganhando certa relevância e esteve presente em 2% dos estudos. Os AN oferecem uma proteção bastante valiosa e sua presença em quantidades adequadas pode proporcionar vantagens adicionais ao imunizante. Um grande exemplo pôde ser observado na pandemia de 1968, em que houve uma mudança no antígeno da hemaglutinina e anticorpos contra H2N2 contribuíram para proteção contra H3N2. Assim, pôde-se entender que os AN ofereceram uma proteção mais ampla (EICHELBERGER & MONTANO, 2019).

4.4.1.1.1 Obstáculos dos testes sorológicos

Apesar dos testes sorológicos possuírem grande aplicabilidade clínica, é importante ressaltar que possuem algumas limitações. De todos os testes descritos, apenas os ensaios sorológicos de IH e HRS possuem um CdP estabelecido, razão pela qual são determinados como “padrão ouro” para avaliação da imunogenicidade quanto a resposta humoral. Apesar disso, é importante ressaltar que este CdP foi estabelecido em populações saudáveis e não abrange integralmente, por exemplo, as diversas condições de saúde observadas na população. Estudos apresentam divergências quanto ao título de HI necessário para oferecer 50% de proteção. Alguns estudos sugerem que títulos maiores precisam ser atingidos em crianças <6 anos e idosos devido ao maior risco desse grupo em desenvolverem complicações decorrentes da doença (GIANCACCCHI et al., 2019). Além disso, o ensaio de IH apresenta baixa sensibilidade para cepas da linhagem B e vírus aviários e alta variabilidade de resultados dependendo do laboratório onde foi conduzido e ainda carece de um estabelecimento de protocolo padrão. O teste de HRS apresenta maior

sensibilidade para cepas da linhagem B. Contudo, um dos maiores desafios dos testes sorológicos para a avaliação da imunogenicidade desencadeada pelas vacinas de gripe é que se limitam a avaliar apenas um dos dois braços da resposta imune adaptativa, não sendo efetivamente capazes de considerar a resposta celular, e portanto não correspondem, por exemplo a uma maneira totalmente apropriada de avaliação da imunogenicidade proporcionada por LAIV (WIJNANS & VOORDOUW, 2016).

4.4.1.2 Ensaios baseados na resposta celular

Apesar da imunidade humoral nos fornecer evidências convencionalmente aceitas à cerca da proteção gerada pelos imunizantes, devemos também mencionar o papel da imunidade celular, que tem grande função no combate a agentes infecciosos. A avaliação da imunidade celular foi identificada em 23% dos estudos e é de suma importância, por exemplo, para obter uma visão da proteção gerada por LAIV. Apesar de ter comercialização iniciada em 2013, quase uma década atrás, ainda hoje não há informação completa para evidenciar os mecanismos específicos desencadeados na imunidade celular após a administração de LAIV (GIANCACCCHI et al., 2019). Os ensaios disponíveis que avaliam o funcionamento da imunidade celular após a administração do imunizante buscam avaliar a atividade das células T através das análise da atividade de citocinas como o INF- γ e interleucinas, marcadores de superfície celular e marcadores funcionais como a perforina. Mas ainda hoje, para os testes baseados na imunidade celular gerada pelas vacinas de gripe não há um CdP estabelecido (GIANCACCCHI et al., 2019). Apesar da imunidade celular mediada pela vacinação estar sendo alvo de maiores discussões, a magnitude da resposta mediada por células T não foi estabelecida até então. Pouco se sabe ainda sobre a duração das respostas e o seu papel no combate as mais diversas infecções. Maior estudo da imunidade celular e a atividade dos linfócitos T e seu maior enfoque na produção de futuros imunizantes pode surgir como uma eficiente barreira para superar obstáculos conhecidos das vacinais atuais, como por exemplo o fato de serem eficientes apenas contra uma cepa específica.(GIANCACCCHI et al., 2019)

4.4.2 Aspectos regulatórios

As autoridades de saúde estabelecem critérios de avaliação para garantir que a imunogenicidade intrínseca proporcionada por uma vacina é capaz de garantir uma proteção adequada. O EMA estabelece que para uma vacina de gripe possa ser aprovada, ou atualização das cepas anuais, os dados de imunogenicidade fornecidos pelo fabricante devem ser oriundos de estudos clínicos. As amostras devem ser coletadas pré e pós-vacinação (21 dias após o recebimento do imunizante) de dois grupos com pelo menos 50 indivíduos com idade entre 18 e 60 anos e para indivíduos >60 anos. Os resultados de imunogenicidade devem obedecer pelo menos um dos três critérios: 1. Taxa de soroproteção (SPR): definida como título de IH $\geq 1:40$ ou HRS ≥ 25 mm² em >70% na população de 18-60 anos e >60% na faixa >60 anos; 2. Taxa de soroconversão (SCR): definida como aumento de pelo menos 4 vezes no título de IH de >40% na população de 18-60 anos e >30% na faixa >60 anos; 3. Aumento do Título Médico Geométrico (TMG) de >2.5 na população de 18-60 anos e >2 na faixa de >60 anos. Para as vacinas pandêmicas, todos os três requisitos devem ser atendidos (GIANCACCCHI et al., 2019).

4.4.3 Imunogenicidade das vacinas de gripe

Diversos estudos demonstraram que a adição de uma quarta linhagem e o desenvolvimento da formulação quadrivalente IIV4 promoveu maior imunogenicidade sem impactar a resposta imune das demais três cepas (CDC, 2019). Alguns estudos sugerem também a existência de proteção cruzada, ao evidenciarem a proteção também para uma cepa da linhagem B/Yamagata que não estava presente na formulação trivalente do imunizante (Ohmit et al., 2014). Entretanto, infelizmente isso ainda é alvo de maiores discussões, uma vez que outros estudos evidenciam baixa ou ausência de proteção cruzada (SKOWRONSKI et al., 2014).

Um estudo conduzido no Brasil comparou a resposta imune por IIV4 em adultos (18-60 anos) e idosos (>60 anos) saudáveis e comprovou o seu grande potencial imunogênico. Após 21 dias da vacinação, as taxas de soroproteção (SPR)

com título de HI \geq 1:40 observadas em adultos foram de 100% contra A/H1N1, 98,4% contra A/H3N2, 100% contra B/Victoria e 100% contra B/Yamagata. Em idosos, as taxas corresponderam a 94,7% contra A/H1N1, 96,5% contra A/H3N2, 100% contra B/Yamagata e 100% contra B/Victoria (BERAN et al., 2013). A adição de adjuvantes em IIV pode amplificar a resposta imune em comparação a formulação padrão. Esse efeito adicional torna-se bastante interessante tratando-se de populações que tendem a apresentar respostas imunes mais brandas aos imunizantes, como os idosos. É o que demonstrou um estudo conduzido com 7082 participantes que comparou a imunogenicidade oriunda de uma vacina inativada adjuvantada contendo MF59 com a IIV3 “padrão”. A TMG razão e SCR pós-vacinação foram significativamente maiores no grupo que recebeu a vacina adjuvantada para as cepas homólogas A/H1N1 (TMG razão: 1.40; diferença de SCR: 9,2%), A/H3N2 (TMG razão: 1.61; diferença de SCR: 12,7%) e linhagem B (TMG razão: 1.15; diferença de SCR: 5,2%). É importante destacar a maior diferença observada na linhagem A/H3N2, pois geralmente IIV3 proporciona baixa resposta imune em idosos contra essa linhagem. Desta forma a adição do adjuvante torna possível contornar uma barreira enfrentada pela formulação padrão (FREY et al., 2014).

Evidências demonstram que IIVs apresentam maior resposta imune em adultos enquanto LAIVs induzem maior proteção em crianças (Hoft et al., 2017). Um estudo realizado com adultos entre 18 e 49 anos buscou comparar a resposta imune humoral e celular desencadeadas por LAIV e IIV. Foram avaliados respostas pré e pós-vacinação de IH, linfócitos T (através da atividade de IFN- γ) e IgA (pelo teste de ELISA) contra vírus das linhagens H1N1, H3N2 e B/Yamagata. Com relação ao ensaio de IH, os indivíduos que receberam LAIV tiveram pouco ou nenhum aumento no título de HI. Por sua vez, os imunizados com IIV apresentaram um aumento significativo de TMG chegando a ser até 10 vezes maior contra A/H1N1 (TMG pré-vacinação: 11.76, TMG 45 dias pós-vacinação: 101.59) que o verificado no momento pré-vacinação (HOFT et al., 2017). Com relação as células T, o estudo verificou um aumento similar e transitório de linfócitos T de memória/efetores, entretanto os participantes que receberam LAIV foram mais propensos a apresentar um aumento de 4 vezes ou mais após 1 semana de vacinação. Os anticorpos IgAs desenvolvidos por LAIV também tenderam a persistir mais que os produzidos por IIV. Estas diferenças nas respostas imune humoral e celular podem estar relacionadas à tecnologia de fabricação utilizada

pelos imunizantes, uma vez que LAIV tende a promover maior estímulo das mucosas por necessitar de administração intranasal (HOFT et al., 2017). Um outro estudo realizado com crianças identificou que, em comparação a TIV, LAIV induz melhores respostas de linfócitos T em crianças maiores que 5 anos, e destaca que somente LAIV foi capaz de induzir respostas de linfócitos T CD4+ e T CD8+ efetivas em crianças de 6-35 meses (Hoft et al., 2011). A exigência de um ambiente propício para replicação viral e adequado funcionamento de LAIV gerou discussões sobre a existência de uma imunidade local pré-existente poder limitar a magnitude da imunogenicidade desencadeada por LAIV. Um estudo realizado com crianças publicado em 2021 concluiu que a existência de uma pré-imunidade nasal contendo IgA não promoveu efeitos significativos na imunogenicidade promovida pela administração de LAIV, reforçando assim a vacinação anual (COLE et al., 2021).

Estudos indicam que a maior quantidade de HA em RIVs pode promover uma maior imunogenicidade em comparação a IIV. É o que mostrou um estudo realizado com 727 profissionais de saúde nos EUA com idade na faixa de 18-64 anos que buscou comparar a resposta imune humoral induzida por cclIV4, IIV4 e RIV4 contra A/H1N1, A/H3N2 e B/Victoria. Em amostras coletadas 1 mês após vacinação, verificou-se que as respostas de cclIV4 foram similares à IIV4 quanto à parâmetros como SCR e GMT. Já quando comparados a formulação contendo o antígeno recombinante, RIV4 apresentou maiores SCR, TMG e TMG razão que IIV4 contra A/H1N1 (SCR: 29% vs 16% - $p < 0.01$, TMG: 99.7 vs 59.7, $p < 0.01$, TMG razão 1.5, IC 1.2-1.9, $p < 0.01$), e A/H3N2 (SCR: 55% vs 12% - $p < 0.01$, TMG: 339.2 vs 115.1, TMG razão 3.0, 95% IC: 2.4–3.7, $p < 0.01$). Em comparação a B/Yamagata, RIV4 se mostrou superior em SCR (20% vs 10% - $p < 0.01$) e TMG (85.7 vs 65.7 - $p = 0.01$), mas não em TMG razão (1.1, 95% IC: 0.9–1.4, $p = 0.21$). Em relação a linhagem B/Victoria, os participantes que receberam RIV4 apresentaram somente maior TMG. Após 6 meses de vacinação, não foi observada diferenças consistentes entre TMG e TMG razão nos participantes que receberam cclIV4 comparados com os que receberam IIV4 para as diferentes linhagens. Já os participantes que receberam RIV4, quando comparados aos que receberam IIV4, apresentaram maiores TMG comparados contra as linhagens A/H3N2 e B/Yamagata. Um viés que pode ser observado no estudo é que a maioria dos participantes havia sido vacinado contra a gripe nas 5 temporadas passadas, e portanto não foi possível avaliar a real magnitude da imunogenicidade devido a

possibilidade de existência de certa imunidade prévia. Além disso, analisou-se somente a resposta contra o antígeno da HA, enquanto se sabe que a NA também tem grande importância na resposta imune, e poderia promover uma grande diferença nos resultados considerando, por exemplo, que RIV4 não possuem o antígeno da neuraminidase (DAWOOD et al., 2021).

Um outro estudo fez uma grande comparação de 5 estudos pivotais utilizados para solicitar aprovação regulatória de uma vacina recombinante RIV3. Dentre os parâmetros avaliados, fez-se um comparativo entre a imunogenicidade desencadeada por IIV3, IIV3-HD e RIV3 contra as linhagens A (H1N1 e H3N2) e B. Os resultados indicaram que a formulação “*high-dose*” é mais imunogênica que IIV3 quando avaliados parâmetros de SCR (A/H1N1: 49 vs 23; A/H3N2: 69 vs 51; linhagem B: 42 vs 30) e TMG (A/H1N1: 116 vs 67 – razão: 1.7; A/H3N2: 609 vs 333 – razão 1.8; linhagem B: 69 vs 52 – razão 1.3). Quando comparadas IIV3 e RIV3, a vacina recombinante foi mais imunogênica que a inativada para as linhagens A quanto a SCR: (A/H1N1: 43 vs 33; A/H3N2: 78 vs 58) e TMG (A/H1N1: 177 vs 148 – razão: 1.2; A/H3N2: 339 vs 199 – razão 1.7), mas não para a linhagem B (SCR: 29 vs 39 e TMG: 150 vs 195 – razão 0.8) (COX et al., 2015).

4.5 Segurança

A vacina é uma das mais eficazes medidas de profilaxia contra a gripe (KANDEL & HARTSHORN, 2001). Através da imunização, a humanidade encontrou uma forma de controlar e prevenir grandes pandemias. O perfil de segurança das vacinas é avaliado nas diversas fases dos estudos clínicos, e permanece em monitoramento após o imunizante ser registrado e disponibilizado para a população. Os níveis de proteção e reatogenicidade, isto é, o surgimento de efeitos adversos desencadeados pela administração da vacina, variam de acordo com fatores como: público-alvo, pré-disposição genética da população e a tecnologia utilizada para a fabricação da vacina.

A OMS recomenda a vacinação anual contra gripe com maior prioridade à grupos que apresentam elevado risco de desenvolverem complicações associadas à

doença. Os grupos prioritários que devem ser atendidos pelos programas nacionais de imunização são (não em ordem de prioridade): idosos, portadores de determinadas doenças crônicas, mulheres grávidas e profissionais de saúde. Mas é importante destacar que a gripe apresenta morbidade mundial considerável em populações além dos grupos de alto risco, e por essa razão, a imunização de crianças podem ampliar a proteção da população, reduzir a transmissão e conseqüentemente evitar a sobrecarga dos serviços de saúde (OMS, 2022). Na 24ª Campanha Nacional de Vacinação contra Influenza – 2022, além dos grupos prioritários recomendados pela OMS, também estão presentes no programa brasileiro: as crianças (de 6 meses a menores de 5 anos de idade), puérperas (mulheres no período de até 45 dias após o parto), professores do ensino básico e superior, povos indígenas, profissionais das forças de segurança e salvamento, profissionais das forças armadas e pessoas com condições clínicas especiais (como os transplantados), pessoas com deficiência permanente, caminhoneiros, trabalhadores de transporte coletivo rodoviário para passageiros e urbanos e de longo curso, trabalhadores portuários e a população privada de liberdade, funcionários do sistema de privação de liberdade e adolescentes e jovens de 12 a 21 anos de idade sob medidas socioeducativas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022). Assim, entende-se que as vacinas contra a gripe são administradas em uma grande parcela da população incluindo indivíduos saudáveis, e portanto precisam obedecer aos rígidos padrões de segurança.

Uma vacina adequada é aquela que proporciona um balanço favorável entre imunogenicidade, eficácia (ou efetividade) e segurança. Em outras palavras, os benefícios proporcionados pela utilização do imunizante devem compensar potenciais riscos associados a sua administração (TROMBETTA, 2018). Os testes de segurança de uma vacina são realizados durante toda sua vida funcional. Se iniciam em laboratório, ainda na fase pré-clínica, seguem nos estudos clínicos e são também realizados após lançamento e comercialização, permanecendo em contínuo monitoramento pelas indústrias farmacêuticas e órgãos de vigilância em saúde. Assim, a avaliação do perfil de segurança das vacinas é realizado constantemente, de forma a garantir que os benefícios continuem sobrepondo potenciais riscos. O Ministério da Saúde disponibilizou em 2020 a 4ª edição do “Manual de Vigilância Epidemiológica de Eventos Adversos Pós-Vacinação” (EAPVs) buscando proporcionar aos profissionais de saúde e aos tomadores de decisões em saúde

pública uma ferramenta para facilitar o reconhecimento dos EAPVs, harmonizar as notificações e facilitar a disseminação de informações de alta qualidade sobre a segurança de vacinas humana (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020).

4.5.1 Eventos adversos pós-vacinação (EAPV)

Um EAPV é definido pela OMS como “qualquer ocorrência médica indesejada após a vacinação, não possuindo necessariamente uma relação causal com o uso de uma vacina. Um EAPV pode ser qualquer evento indesejável ou não intencional, isto é, sintoma, doença ou achado laboratorial anormal” (OMS, 2021). Pode ser necessária investigação adicional, incluindo testes patológicos ou laboratoriais, para confirmar a relação do EAPV com o imunizante, uma vez que grande parte dos eventos que parecem ter relação com a administração da vacina geralmente são apenas eventos coincidentes, devido principalmente à erros humanos e/ou de sistemas informatizados. Estes desvios são observados principalmente nos países em desenvolvimento. (OMS, [s.d.]).

O surgimento de eventos adversos durante a realização dos estudos clínicos são monitorados pelos organizadores do estudo e podem ser determinantes quanto à continuidade da condução do ensaio, principalmente se forem fatais ou coloquem a vida em risco. Nestes dois últimos casos, a notificação as agências regulatórias é compulsória (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020). Do mesmo modo, após inicialização da comercialização do imunizante, a notificação espontânea de EAPVs representa primeiro passo para continuar garantindo a oferta de imunizantes seguros. O gerenciamento adequado de EAPVs deve ser um dos pilares dos programas de imunização, de forma a garantir a confiabilidade da população quanto a segurança no recebimento do imunizante e conseqüente uma grande cobertura vacinal (OMS, [s.d.]).

Os eventos adversos desencadeados pelo uso das vacinas podem ser classificados em: locais (como vermelhidão no local da aplicação), sistêmicos (como febre) ou alérgicos (como choque anafilático) (CDC, 2022). As reações locais são mais frequentes e mais brandas, são autolimitadas e tendem desaparecer em até 48 horas.

As reações sistêmicas são observadas em menor proporção que as locais, também tendem a ser autolimitadas e geralmente podem persistir entre um e dois dias. As reações alérgicas, ou de hipersensibilidade, podem ser desencadeadas por qualquer componente da vacina e são observadas mais raramente. Pode-se acrescentar ainda a existência da categoria de manifestação neurológicas, que inclui a Síndrome de Guillain-Barré (SGB). A SGB pode ser observada em até 6 semanas após a aplicação de algumas vacinas, mas é considerado um evento de maior raridade (frequência de 1 caso em 1 milhão de indivíduos vacinados) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022).

Diferente das demais vacinas, a vacinação contra a gripe apresenta a particularidade da necessidade de readministração anual devido as mudanças das estruturas antigênicas do vírus, que exigem uma adaptação periódica dos antígenos presentes no imunizante. A escolha das cepas a serem incluídas na vacina é feita anualmente pela OMS para cada hemisfério, e uma vez publicada, os fabricantes dispõem de um curto período de tempo (cerca de 6 meses) para desenvolver, testar e adaptar a composição de suas vacinas, não havendo assim tempo hábil para realizar estudos clínicos em larga escala (Sullivan et al., 2019). Essas adaptações anuais na formulação das vacinas podem promover o surgimento de EAPVs, e por essa razão reforça-se a necessidade de constante vigilância pós-comercialização (TROMBETTA, 2018).

4.5.2 Contraindicações e precauções

O risco de surgimento de EAPVs pode ser reduzido tendo-se ciência das Contraindicações e Precauções do imunizante antes de sua administração. As Contraindicações referem-se as situações nas quais a vacina não deve ser administrada devido ao risco aumentado do indivíduo para o surgimento de EAPVs graves, ocasiões nas quais pode haver um consequente desbalanço na relação de riscos e benefícios. (CDC, 2022). Exemplos de contra-indicação incluem a não recomendação para pessoas com histórico de anafilaxia grave a doses anteriores e a não indicação das vacinas vivas atenuadas para imunocomprometidos. As precauções, por sua vez, correspondem a condições do indivíduo nas quais há a possibilidade de aumento do risco de surgimento de EAPVs graves, o que pode levar a confusões no diagnóstico ou comprometimento da capacidade da vacina em produzir uma resposta imune. Comparadas as contra-indicações, o risco de surgimento de

EAPVs graves nas condições listadas em precauções é menor. Por essa razão, nas condições de Precaução a indicação da vacina pode ser discutida, tomando-se por base que o benefício da imunização e proteção se sobreponha os riscos de surgimento de reações adversas (CDC, 2022).

4.5.3 Perfil de segurança das vacinas de gripe

4.5.3.1 Em crianças

A IIV é a única preparação injetável indicada para crianças à partir dos 6 meses de vida. Há diversos estudos disponíveis que buscaram avaliar a segurança de IIV3s em crianças. De forma geral, concluíram que IIV3s apresentam um bom perfil de segurança em crianças saudáveis e não promove o surgimento de EAPVs graves. Os EAPVs locais mais comuns nessa faixa etária são vermelhidão e dor no local da injeção, e os sistêmicos são irritabilidade, dor de cabeça e mal-estar (TROMBETTA, 2018). O surgimento destas reações sistêmicas são mais comuns em indivíduos que não tiveram contato prévio com os antígenos de influenza (CDC, 2022c). Com relação à tecnologia de fabricação quanto ao preparo em ovos embrionados ou cultura celular, ambas apresentam um bom perfil de segurança em crianças. As vacinas inativadas adjuvantadas apresentam reatogenicidade levemente superior, com o aparecimento também de sensibilidade e eritema (locais), diarreia e choro (sistêmicas), porém essas reações tendem ser leves e transitórias. (TROMBETTA, 2018). A adição de uma quarta cepa na formulação de IV4 também apresenta um bom perfil de segurança, semelhante ao IV3 (TROMBETTA, 2018).

LAIVs possuem indicação para indivíduos de 2 à 49 anos. Por apresentar administração intranasal, possíveis reações locais são esperadas dessa via de administração. Os EAPVs mais comuns incluem a congestão nasal e febre baixa. O CDC também lista vômito como possível efeito colateral. Quanto ao surgimento de reações sérias, alguns estudos reportaram asma nos participantes do ensaio, e portanto desaconselham a administração de LAIV em crianças e adolescentes com asma grave ou sibilância ativa (TROMBETTA, 2018).

RIVs não possuem indicação aprovada para crianças.

4.5.3.2 Em adultos e idosos

Os idosos são considerados como grupo prioritário na vacinação contra a gripe devido ao fato de serem mais vulneráveis a desenvolverem complicações. Embora os adultos não sejam considerados primariamente como público alvo, programas de imunização nacionais incluem algumas categorias, como profissionais de saúde, devido ao risco considerável de transmissão.

Os estudos que avaliaram o uso de IV3, IV4, produzidas à partir de ovos embrionados ou cultura de células, incluindo adjuvantadas, em adultos e idosos demonstraram um robusto perfil de segurança com reatogenicidade adequada (TROMBETTA, 2018). Os EAPVs locais mais comuns nessa faixa etária são o surgimento de dor no local da injeção, e os sistêmicos são fadiga, febre, dor de cabeça e mialgia. O surgimento de EAPVs foram observados em maior proporção em adultos em comparação aos idosos (TROMBETTA, 2018). Algumas reações adversas, como a nasofaringite e a tosse, não estavam inicialmente no escopo do aspectos avaliados de alguns estudos clínicos também foram notadas. Embora, de forma geral, o surgimento de EAPVs graves não sejam observados, alguns estudos relataram o surgimento de reações mais graves como acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio e arteriosclerose. (TROMBETTA, 2018). O surgimento de reações adversas foram reportados com uma maior frequência formulação “High Dose”, mas em sua grande maioria eram leves e se resolveram em poucos dias (CDC, 2022).

A administração de LAIV3 e LAIV4 em adultos apresenta um bom perfil de segurança. EAPVs incluem tosse, garganta inflamada, coriza, congestão nasal e diminuição do apetite. Alguns estudos reportaram o surgimento de infecções do trato respiratório inferior, sibilos, rinite e espirros (TROMBETTA, 2018). LAIV não possui indicação aprovada para idosos.

O CDC não descreve EAPV's específicos que sejam decorrentes do uso de RIVs, mas cita que, assim como outras vacinas contra a gripe, pode causar reações locais como dor, vermelhidão e inchaço no local da aplicação, e reações sistêmicas

como a febre, mialgia e mal-estar (CDC, 2022). Um estudo indicou menor tendência de surgimento de febre em pacientes vacinados com RIV3 (HANSEN et al., 2020).

4.5.3.3 Em mulheres grávidas

Mulheres grávidas apresentam risco elevado de desenvolverem complicações desencadeadas pela gripe. Diversos estudos mostram que a vacinação contra gripe pode proteger mulheres grávidas durante e após a gravidez e proteger o bebê da infecção por Influenza por vários meses após o nascimento (CDC, 2022). Evidências demonstram que a vacinação de mulheres grávidas não acarreta num maior risco de complicações na gravidez, como a pré-eclâmpsia, ou complicações associadas ao feto, incluindo natimorto, parto prematuro e restrição do crescimento fetal (SULLIVAN et al., 2019). Somente IIV e RIV possuem indicação aprovada para mulheres grávidas.

4.5.3.4 Em portadores de doenças crônicas

Indivíduos portadores de doenças crônicas como doenças respiratórias (incluindo asma), doenças do coração, diabetes, doenças renais e do sangue, portadores de câncer e imunocomprometidos estão inclusos nos grupos prioritários para o recebimento de vacina contra a gripe por apresentarem elevado risco de desenvolvimento de complicações graves provocadas pela infecção do vírus Influenza (OHMIT et al., 2014). É importante ressaltar que a pré-existência da condição médica crônica deve ser entendida como indicativo de priorização na imunização, e não como fator que acarretará necessariamente riscos adicionais provenientes da imunização (KEMPE et al., 2007). IIVs e RIVs tem maior aplicação para esse grupo por apresentarem um bom perfil de segurança. A segurança no uso de LAIVs nessas populações não foi ainda completamente estabelecida, por isso geralmente não são indicadas. LAIVs não são indicadas para imunocomprometidos (CDC, 2022).

4.5.3.5 Em alérgicos ao ovo

Com exceção das cclIVs e RIVs, as demais IIVs e LAIVs são fabricadas através da tecnologia de uso de ovos embrionados. Assim, a formulação final do imunizante pode conter, ainda que não intencionalmente, traços de proteínas do ovo, como a ovoalbumina. Apesar disso, estudos demonstram que a administração desses imunizantes em alérgicos ao ovo apresenta geralmente baixo risco de surgimento de reações adversas graves. Desta forma, o CDC mantém a recomendação de indicação para a administração de qualquer um dos tipos de vacina para pessoas com histórico de alergia ao ovo, com exceção dos indivíduos que tem histórico de desenvolver efeitos adversos ao ovo, situação em se deve ser avaliado e gerenciado por um profissional de saúde as alternativas disponíveis (como a possibilidade de administração de cclIVs e RIVs) (CDC, 2022).

4.6 Novas abordagens para o desenvolvimento de vacinas contra a gripe

A alta capacidade de mutação do vírus influenza representa uma grande barreira no desenvolvimento das vacinas contra a gripe. Novas abordagens vem sendo estudadas para buscar contornar esse obstáculo. Diversos estudos destacam a necessidade desenvolvimento de uma “vacina universal”, a qual ofereça proteção cruzada e que tenha grande capacidade neutralizante através do estímulo de ambas as imunidades humoral e celular. Para isso, os estudos estão buscando dar maior importância a resposta imune gerada contra epítomos que estejam conservados e presentes no vírus independente da cepa. Desse modo, a vacina universal isentaria, por exemplo, a necessidade de revacinação anual. Alguns potenciais candidatos que estão sob maiores estudos incluem epítomos conservados da HA (como os da haste), da NA e da proteína extracelular de membrana M2e, que atuam primariamente sobre a resposta de anticorpos, e também proteínas internas como a NP e M1, que tem maior enfoque na resposta imune celular (RAJÃO & PÉREZ, 2018).

As vacinas disponíveis e comercializadas hoje tem enfoque na porção da cabeça de HA, que é responsável pela ligação do vírus a membrana celular e

consequente fusão. Assim, a ação de anticorpos contra esse domínio é capaz de impedir a infecção viral. Entretanto, estudos demonstraram que anticorpos específicos para haste da HA foram eficazes em inibir a entrada do vírus na célula e sua externalização. Um desafio para essa abordagem é que os anticorpos contra a haste da HA são produzidos normalmente em quantidades muito inferiores em comparação com o da cabeça (RAJÃO & PÉREZ, 2018). A NA se mostra uma outra abordagem potencial, por possuir menor capacidade de mutação com relação à HA e ter grande papel na liberação das partículas virais da célula do hospedeiro. As vacinas disponíveis atualmente não possuem níveis padrão de NA em sua formulação. Alguns estudos evidenciaram a contribuição de anticorpos contra a NA na proteção cruzada contra diferentes cepas (RAJÃO & PÉREZ, 2018). A M2 é uma proteína de membrana. Sua porção extracelular, denominada M2e, vem sendo bastante estudada como um potencial antígeno universal para o desenvolvimento de novas vacinas. Esta proteína está presente em baixas quantidades no vírus, e desta forma é pouco imunogênica, mas a adoção de estratégias como o uso de adjuvantes, a aplicação conjunta com outras vacinas da gripe ou sua administração com proteínas carreadoras podem ser alternativas viáveis para tentar contornar esse obstáculo. As proteínas internas NP e M1 são os alvos principais de linfócitos T CD8+, e desta forma são ótimas alternativas para a geração de uma proteção cruzada na resposta imune (RAJÃO & PÉREZ, 2018).

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

As vacinas de gripe disponíveis hoje possuem um bom equilíbrio risco x benefício, pois proporcionam uma resposta imune robusta com um bom perfil de segurança. Através desta análise, foi possível compreender o maior enfoque atual nas reações imunes associadas à imunidade humoral, sendo uma das principais razões a capacidade de correlacionar numericamente a imunogenicidade proporcionada pelo imunizante com uma proteção adequada (ainda que os métodos atuais gerem controvérsias), além de este ser um dos requisitos das agências sanitárias para aprovar uma nova vacina ou a atualização anual de cepas. Houve uma maior compreensão acerca da influência da tecnologia de fabricação nos tipos de

resposta imune e reações adversas associadas. A tendência de desenvolvimento tecnológico e sua aplicação em vacinas parece guiar o surgimento de imunizantes cada vez mais imunogênicos, com maior proteção cruzada e seguros para as diferentes populações. Neste aspecto, a criação de uma “vacina universal” pode contornar algumas das barreiras enfrentadas atualmente. Aspectos promissores e que merecem maior atenção incluem a maior compreensão do uso da neuraminidase, de proteínas estruturais e a resposta imune celular, uma vez que há evidências favoráveis acerca de seu desempenho nas vacinas de gripe.

BILIOGRAFIA

ALVES, B. ([s.d.]). *H3N2: Novo vírus influenza em circulação no país*. Biblioteca Virtual em Saúde MS. Disponível em: <<https://bvsmms.saude.gov.br/h3n2-novo-virus-influenza-em-circulacao-no-pais/>>. Acesso em: 16 de outubro de 2022.

BANASZKIEWICZ, A., & RADZIKOWSKI, A. (2013). *Efficacy, effectiveness, immunogenicity— Are not the same in vaccinology*. **World Journal of Gastroenterology** : **WJG**, 19(41), 7217–7218. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i41.7217>

BERAN, J., PEETERS, M., DEWÉ, W., RAUPACHOVÁ, J., HOBZOVÁ, L., & DEVASTER, J.-M. (2013). *Immunogenicity and safety of quadrivalent versus trivalent inactivated influenza vaccine: A randomized, controlled trial in adults*. **BMC Infectious Diseases**, 13, 224. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-13-224>

CDC. *Immunogenicity, Efficacy, and Effectiveness of Influenza Vaccines*. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/flu/professionals/acip/immunogenicity.htm>> Acessado em 12 de setembro de 2022

CDC. *1918 Pandemic (H1N1 virus) | Pandemic Influenza (Flu) | CDC*. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/flu/pandemic-resources/1918-pandemic-h1n1.html>>. Acessado em 16 de junho de 2022

CDC. *Influenza (Flu) Vaccine and Pregnancy | CDC*. Disponível em:<<https://www.cdc.gov/vaccines/pregnancy/hcp-toolkit/flu-vaccine-pregnancy.html>>. Acessado em 30 de junho de 2022

CDC. *Types of Influenza Viruses*. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/flu/about/viruses/types.htm>>. Acessado em 30 de junho de 2022

CDC. *ACIP Contraindications Guidelines for Immunization | CDC*. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/contraindications.html>>. Acessado em 01 de setembro de 2022

CDC. *Flu Vaccine and People with Egg Allergies*. Centers for Disease Control and Prevention. Disponível em: <<https://t.cdc.gov/2S4G>>. Acessado em 02 de setembro de 2022

CDC. *Recombinant Influenza (Flu) Vaccine | CDC*. Disponível em: <https://www.cdc.gov/flu/prevent/qa_flublok-vaccine.htm>. Acessado em 30 de setembro de 2022

CDC. *Fluzone High-Dose Seasonal Influenza Vaccine | CDC*. Disponível em: <https://www.cdc.gov/flu/prevent/qa_fluzone.htm>. Acessado em 30 de setembro de 2022

CDC. *Flu Vaccine Safety Summary for Clinicians*. Centers for Disease Control and Prevention. Disponível em: <https://www.cdc.gov/flu/professionals/vaccination/vaccine_safety.htm>. Acessado em 01 de setembro de 2022

CDC. *About Flu*. Centers for Disease Control and Prevention. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/flu/about/index.html>>. Acessado em 21 de setembro de 2022

CDC. *Key Facts About Influenza (Flu)*. Centers for Disease Control and Prevention. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/flu/about/keyfacts.htm>>. Acessado em 21 de setembro de 2022

CLEM, A. S. (2011). *Fundamentals of Vaccine Immunology*. **Journal of Global Infectious Diseases**, 3(1), 73–78. <https://doi.org/10.4103/0974-777X.77299>

COLE, M. E.; KUNDU, R.; ABDULLA, A. F.; ANDREWS, N.; HOSCHLER, K.; SOUTHERN, J.; JACKSON, D.; MILLER, E.; ZAMBON, M.; TURNER, P. J.; & TREGONING, J. S. (2021). *Pre-existing influenza-specific nasal IgA or nasal viral infection does not affect live attenuated influenza vaccine immunogenicity in children*. **Clinical and Experimental Immunology**, 204(1), 125–133. <https://doi.org/10.1111/cei.13564>

CONSELHO REGIONAL DE FARMÁCIA DO ESTADO DE SÃO PAULO. *Manual de Orientação ao farmacêutico: Vacina contra a Influenza*. 2020.

COSTA, L. M. C. da; MERCHAN-HAMANN, E.; COSTA, L. M. C. da; & MERCHAN-HAMANN, E. (2016). *Pandemias de influenza e a estrutura sanitária brasileira: Breve*

histórico e caracterização dos cenários. **Revista Pan-Amazônica de Saúde**, 7(1), 11–25. <https://doi.org/10.5123/s2176-62232016000100002>

COX, M. M. J.; IZIKSON, R., Post, P.; & DUNKLE, L. (2015). *Safety, efficacy, and immunogenicity of Flublok in the prevention of seasonal influenza in adults*. **Therapeutic Advances in Vaccines**, 3(4), 97–108. <https://doi.org/10.1177/2051013615595595>

CROSS, J. W.; JOY, M., MCGEE, C.; AKINYEMI, O.; GATENBY, P.; & de LUSIGNAN, S. (2020). *Adverse events of interest vary by influenza vaccine type and brand: Sentinel network study of eight seasons (2010–2018)*. **Vaccine**, 38(22), 3869–3880. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.03.034>

DAWOOD, F. S.; NALEWAY, A. L.; FLANNERY, B.; LEVINE, M. Z.; MURTHY, K.; SAMBHARA, S.; GANGAPPA, S.; EDWARDS, L.; BALL, S.; GRANT, L.; BELONGIA, E.; BOUNDS, K.; CAO, W.; GROSS, F. L.; GROOM, H.; FRY, A. M.; RENTZ HUNT, D.; JEDDY, Z.; MISHINA, M.; GAGLANI, M. (2021). *Comparison of the Immunogenicity of Cell Culture-Based and Recombinant Quadrivalent Influenza Vaccines to Conventional Egg-Based Quadrivalent Influenza Vaccines Among Healthcare Personnel Aged 18-64 Years: A Randomized Open-Label Trial*. **Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America**, 73(11), 1973–1981. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab566>

DOMNICH, A.; MANINI, I.; PANATTO, D.; CALABRÒ, G. E.; & MONTOMOLI, E. (2020). *Immunogenicity Measures of Influenza Vaccines: A Study of 1164 Registered Clinical Trials*. **Vaccines**, 8(2), 325. <https://doi.org/10.3390/vaccines8020325>

EICHELBERGER, M. C.; & MONTO, A. S. (2019). *Neuraminidase, the Forgotten Surface Antigen, Emerges as an Influenza Vaccine Target for Broadened Protection*. **The Journal of Infectious Diseases**, 219(Suppl 1), S75–S80. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiz017>

FREY, S. E.; Reyes, M. R. A.-D. L.; REYNALES, H.; BERMAL, N. N.; NICOLAY, U.; NARASIMHAN, V.; FORLEO-NETO, E.; & ARORA, A. K. (2014). *Comparison of the safety and immunogenicity of an MF59®-adjuvanted with a non-adjuvanted seasonal influenza vaccine in elderly subjects*. **Vaccine**, 32(39), 5027–5034. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.07.013>

GIANCIECCHI, E., Torelli, A., & Montomoli, E. (2019). *The use of cell-mediated immunity for the evaluation of influenza vaccines: An upcoming necessity*. **Human Vaccines & Immunotherapeutics**, 15(5), 1021–1030. <https://doi.org/10.1080/21645515.2019.1565269>

HANSEN, J.; GODDARD, K.; TIMBOL, J.; ZHANG, L., LEWIS, N.; DUNKLE, L., IZIKSON, R.; & KLEIN, N. P. (2020). *Safety of Recombinant Influenza Vaccine Compared to Inactivated Influenza Vaccine in Adults: An Observational Study*. **Infectious Diseases Society of America**.

HOFT, D. F.; BABUSIS, E.; WORKU, S.; SPENCER, C. T.; LOTTENBACH, K.; TRUSCOTT, S. M.; ABATE, G.; SAKALA, I. G.; EDWARDS, K. M.; CREECH, C. B.; GERBER, M. A.; BERNSTEIN, D. I.; NEWMAN, F.; GRAHAM, I.; ANDERSON, E. L.; & BELSHE, R. B. (2011). *Live and Inactivated Influenza Vaccines Induce Similar Humoral Responses, but Only Live Vaccines Induce Diverse T-Cell Responses in Young Children*. **The Journal of Infectious Diseases**, 204(6), 845–853. <https://doi.org/10.1093/infdis/jir436>

HOFT, D. F.; LOTTENBACH, K. R.; BLAZEVIC, A.; TURAN, A.; BLEVINS, T. P.; PACATTE, T. P.; YU, Y., MITCHELL, M. C.; HOFT, S. G.; & BELSHE, R. B. (2017). *Comparisons of the Humoral and Cellular Immune Responses Induced by Live Attenuated Influenza Vaccine and Inactivated Influenza Vaccine in Adults*. **Clinical and Vaccine Immunology** : CVI, 24(1), e00414-16. <https://doi.org/10.1128/CVI.00414-16>

INSTITUTO BUTANTAN. *Baixa cobertura da vacina da gripe em 2021 e desinformação influenciaram o surto no Brasil*. 2022. Disponível em: <<https://butantan.gov.br/noticias/baixa-cobertura-da-vacina-da-gripe-em-2021-e-desinformacao-influenciaram-o-surto-no-brasil>>. Acesso em 02 de fevereiro de 2022.

INSTITUTO BUTANTAN. *Vacinas de vírus inativado controlaram outras pandemias, como a H1N1, lembram pesquisador da USP e vice-presidente da Sinovac*. 2022. Disponível em: <<https://butantan.gov.br/noticias/vacinas-de-virus-inativado-controlaram-outras-pandemias-como-a-h1n1-lembram-pesquisador-da-usp-e-vice-presidente-da-sinovac>>. Acesso em 02 de fevereiro de 2022.

KANDEL, R.; & HARTSHORN, K. L. (2001). *Prophylaxis and treatment of influenza virus infection*. **BioDrugs: Clinical Immunotherapeutics, Biopharmaceuticals and Gene Therapy**, 15(5), 303–323. <https://doi.org/10.2165/00063030-200115050-00003>

KEMPE, A.; DALEY, M. F.; CRANE, L. A.; BARROW, J.; CHANDRAMOULI, V.; BEATY, B. L.; ALLRED, N. J.; & BERMAN, S. (2007). *Misperceptions regarding influenza vaccine safety for individuals with chronic medical illness*. **Preventive Medicine**, 45(1), 80–82. <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2006.12.001>

Krammer, F.; SMITH, G. J. D.; FOUCHIER, R. A. M.; PEIRIS, M.; KEDZIERSKA, K.; DOHERTY, P. C.; PALESE, P.; SHAW, M. L.; TREANOR, J.; WEBSTER, R. G.; & GARCÍA-SASTRE, A. (2018). *Influenza*. **Nature Reviews Disease Primers**, 4(1), Art. 1. <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0002-y>

MINISTÉRIO DA SAÚDE. *Manual para Notificação de Eventos Adversos e Monitoramento de Segurança em Ensaios Clínicos—1ª Edição.pdf—Português (Brasil)*. 2022. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/medicamentos/pesquisa-clinica/manuais-e-guias/manual-para-notificacao-de-eventos-adversos-e-monitoramento-de-seguranca-em-ensaios-clinicos-1a-edicao.pdf/view>>. Acessado em 04 de maio de 2022.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. *Informe da 24ª Campanha Nacional de Vacinação contra a Influenza (março 2022)—Português (Brasil)*. 2022. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/c/calendario-nacional-de-vacinacao/arquivos/informe-da-24a-campanha-nacional-de-vacinacao-contr-a-influenza.pdf/view>> Acessado em 04 de maio de 2022.

MINOZZI, S.; LYTRAS, T.; GIANOLA, S.; GONZALEZ-LORENZO, M.; CASTELLINI, G.; GALLI, C.; CEREDA, D.; BONOVAS, S.; PARIANI, E.; & MOJA, L. (2022). *Comparative efficacy and safety of vaccines to prevent seasonal influenza: A systematic review and network meta-analysis*. **EClinicalMedicine**, 46. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2022.101331>.

OHMIT, S. E.; THOMPSON, M. G.; PETRIE, J. G.; THAKER, S. N.; JACKSON, M. L.; BELONGIA, E. A.; ZIMMERMAN, R. K.; GAGLANI, M.; LAMERATO, L.; SPENCER, S. M.; JACKSON, L.; MEECE, J. K.; NOWALK, M. P.; SONG, J.; ZERVOS, M.; CHENG, P.-Y.; RINALDO, C. R.; CLIPPER, L.; SHAY, D. K.; MONTO, A. S. (2014). *Influenza Vaccine Effectiveness in the 2011–2012 Season: Protection Against Each Circulating Virus and the Effect of Prior Vaccination on Estimates*. **Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America**, 58(3), 319–327. <https://doi.org/10.1093/cid/cit736>.

PLOTKIN, S. A. (2010). *Correlates of Protection Induced by Vaccination*. **Clinical and Vaccine Immunology : CVI**, 17(7), 1055–1065. <https://doi.org/10.1128/CVI.00131-10>.

RAJÃO, D. S.; & PÉREZ, D. R. (2018). *Universal Vaccines and Vaccine Platforms to Protect against Influenza Viruses in Humans and Agriculture*. **Frontiers in Microbiology**, 9. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2018.00123>.

RIBEIRO, V. 2022. *Boletim Fiocruz afirma que epidemia da gripe se encerrou no país*. **Agência Brasil**. Disponível em: <<https://agenciabrasil.ebc.com.br/radioagencia-nacional/saude/audio/2022-02/boletim-fiocruz-afirma-que-epidemia-da-gripe-se-encerrou-no-pais>>. Acesso em 10 de outubro de 2022.

SKOWRONSKI, D. M.; JANJUA, N. Z.; SABAIUDUC, S.; De SERRES, G.; WINTER, A.-L.; GUBBAY, J. B.; DICKINSON, J. A.; FONSECA, K.; CHAREST, H.; BASTIEN, N.; LI, Y.; KWINDT, T. L.; MAHMUD, S. M.; VAN CAESELEE, P.; KRAJDEN, M.; &

PETRIC, M. (2014). *Influenza A/subtype and B/lineage effectiveness estimates for the 2011-2012 trivalent vaccine: Cross-season and cross-lineage protection with unchanged vaccine*. **The Journal of Infectious Diseases**, 210(1), 126–137. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiu048>.

SULLIVAN, S. G.; PRICE, O. H.; & REGAN, A. K. (2019). *Burden, effectiveness and safety of influenza vaccines in elderly, paediatric and pregnant populations*. **Therapeutic Advances in Vaccines and Immunotherapy**, 7, 2515135519826481. <https://doi.org/10.1177/2515135519826481>.

TREGONING, J. S.; RUSSELL, R. F., & KINNEAR, E. (2018). *Adjuvanted influenza vaccines*. **Human Vaccines & Immunotherapeutics**, 14(3), 550–564. <https://doi.org/10.1080/21645515.2017.1415684>.

TROMBETTA, C. M.; GIANCIECCHI, E.; MONTOMOLI, E. (2018). *Influenza vaccines: Evaluation of the safety profile*. **Human Vaccines & Immunotherapeutics**. 657-670, DOI: 10.1080/21645515.2017.1423153.

WEN, Y.; & SETTEMBRE, E. C. (2017). *Influenza vaccine production technologies: Past, present and future*. **MICROBIOLOGY AUSTRALIA**, 3.

OMS. *Adverse events following immunization (AEFI)*. Disponível em: <<https://www.who.int/teams/regulation-prequalification/regulation-and-safety/pharmacovigilance/health-professionals-info/aefi>>. Acesso em 11 de setembro de 2022.

OMS. *Causality assessment of an adverse event following immunization (AEFI): User manual for the revised WHO classification, 2nd ed., 2019 update*. 2021. Disponível em: <<https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789241516990>>. Acesso em 17 de agosto de 2022.

OMS. *Recommendations announced for influenza vaccine composition for the 2022-2023 northern hemisphere influenza season*. Disponível em: <<https://www.who.int/news/item/25-02-2022-recommendations-announced-for-influenza-vaccine-composition-for-the-2022-2023-northern-hemisphere-influenza-season>>. Acessado em 04 de outubro de 2022.

OMS. *Types of seasonal influenza vaccine*. (2010). Disponível em: <<https://www.who.int/europe/news-room/fact-sheets/item/types-of-seasonal-influenza-vaccine>>. Acessado em 10 de outubro de 2022.


OMS. *WHO model list of essential medicines—22nd list, 2021*. 2021. Disponível em: <<https://www.who.int/publications-detail-redirect/WHO-MHP-HPS-EML-2021.02>>. Acesso em 10 de setembro de 2022.

OMS. *WHO issues updated influenza vaccines position paper*. 2022. Disponível em:< <https://www.who.int/news/item/01-06-2022-who-issues-updated-influenza-vaccines-position-paper>>. Acesso em 04 de outubro de 2022.

WIJNANS, L.; & VOORDOUW, B. (2016). *A review of the changes to the licensing of influenza vaccines in Europe*. **Influenza and Other Respiratory Viruses**, 10(1), 2–8. <https://doi.org/10.1111/irv.12351>

WONG, S.-S.; & WEBBY, R. J. (2013). *Traditional and New Influenza Vaccines*. **Clinical Microbiology Reviews**, 26(3), 476–492. <https://doi.org/10.1128/CMR.00097-12>

ZULKARNAIN, N. N.; ANUAR, N.; Abd. RAHMAN, N.; SHEIKH ABDULLAH, S. R.; ALIAS, M. N.; YAACOB, M.; MA, Z.; & DING, G. (2021). *Cell-based influenza vaccine: Current production, halal status assessment, and recommendations towards Islamic-compliant manufacturing*. **Human Vaccines & Immunotherapeutics**, 17(7), 2158–2168. <https://doi.org/10.1080/21645515.2020.1865044>



13 de dezembro de 2022

Data e assinatura do aluno



14 de dezembro de 2022

Data e assinatura do orientador