

VACINAÇÃO: SUA HISTÓRIA E RELEVÂNCIA PARA A SAÚDE HUMANA

VACCINATION: ITS HISTORY AND IMPORTANCE FOR HUMAN HEALTH ***

MAGDALENA NASCIMENTO RENNÓ^I

ÁUREO LUSTOSA GUÉRIOS^{II}

^IDoutora em Ciências em Química pelo Instituto Militar de Engenharia. Professora Associada do Instituto de Biodiversidade e Sustentabilidade (NUPEM/UFRJ) da Universidade Federal do Rio de Janeiro. E-mail: mnrenno@macae.ufrj.br. Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-7194-6798>

^{II}Doutor em Humanidades Médicas pela Universidade de Pádua, Itália. Professor de Humanidades Médicas e História da Saúde na Academia Médica. E-mail: aureolgneto@gmail.com, Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-0531-969X>.

*Publicação original.

**Trabalho especialmente convidado para este número.

RESUMO

O presente trabalho procura apresentar um panorama informativo dedicado às vacinas. Inicialmente, discute-se a história sucinta das vacinas desde a variação no século XI até as numerosas conquistas do século XX e XXI. Em seguida, descrevem-se os tipos de vacinas, as diferentes plataformas de desenvolvimento, a centralidade das vacinas para a saúde pública e as políticas de distribuição e regulamentação no Brasil. Particular importância é dada às vacinas usadas no combate à atual pandemia causada pelo coronavírus e aos problemas criados pelas *fake news* e pelo movimento antivacina.

PALAVRAS-CHAVE

Vacinas; Vacinação, Saúde Pública

ABSTRACT

This paper seeks to present an informative panorama about vaccines. It starts with a brief history of vaccines from the appearance of variolation at around the 11th century to the numerous achievements of the 20th and 21st centuries. Next, it examines the different types of vaccines, the possible development platforms, the importance of vaccines for public health, as well as the regulation and distribution policies of Brazil. Particular emphasis is given to the vaccines used to curb the current pandemic and to the problems created by fake news and the anti-vaccine movement.

KEYWORDS

Vaccines; Vaccination; Public Health

INTRODUÇÃO

O aparecimento de novos agentes patogênicos causadores de doenças e o ressurgimento de doenças de etiologia infecciosa, devem ser preocupações constantes em um mundo em que o clima e a ecologia passam por transformações drásticas. Nas últimas décadas, inúmeros patógenos foram identificados pela primeira vez, e muitos deles de origem zoonótica (UNITED NATIONS ENVIRONMENT PROGRAMME, 2020; QUAMMEN, 2020). Somente no grupo dos coronavírus, por exemplo, três novos patógenos surgiram em décadas recentes: o SARS-CoV, responsável pela Síndrome respiratória aguda grave ou SARS (*Severe Acute Respiratory Syndrome*), descoberto na década de 1960; o coronavírus MERS-CoV, causador da síndrome respiratória do Oriente Médio ou MERS (*Middle East Respiratory Syndrome*), identificado em 2012; já o novo coronavírus SARS-CoV-2, agente etiológico causador da COVID-19 (*Coronavirus Disease 2019*), descoberto em 2020 (LUDWIG e ZARBOCK, 2020; MACKAY e ARDEN, 2015; BERMINGHAM et al., 2012; PEIRIS et al., 2004). Há ainda outros exemplos de vírus isolados nas últimas décadas que podem causar infecções de alta letalidade em seres humanos e outros animais: vírus Ebola, identificado em 1976, o Hendra em 1994 e o Nipah em 1999 (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2021; FIELD et al., 2001).

Estas novas doenças causam grande sofrimento e numerosas perdas e são o resultado de uma série complexa de fatores naturais, muitos deles influenciados pela ação humana. A forma de controlar e prevenir, tais doenças é complexo e envolve várias medidas, e a vacinação e o desenvolvimento de vacinas ocupam um lugar de destaque (QUAMMEN, 2020). A vacinação é uma forma simples, segura e eficaz de proteger o indivíduo e a comunidade contra as infecções que podem ser nocivas à saúde (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2020a).

Segundo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), as "vacinas são medicamentos imunobiológicos que contêm uma ou mais substâncias antigênicas que, quando inoculadas, são capazes de induzir imunidade específica ativa, a fim de proteger contra, reduzir a severidade ou combater a(s) doença(s) causada(s) pelo agente que originou o(s) antígeno(s)." (BRASIL, 2017a). A vacinação é o ato de introduzir uma vacina no corpo do indivíduo, para produzir proteção contra uma infecção específica. O termo imunização é o processo pelo qual a pessoa fica protegida contra a infecção por meio da vacinação (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2021) e também inclui todo o processo de produção, de transporte, de manuseio, da prescrição e administração deste produto. A imunização pode induzir a resposta imunológica, de forma natural ou

artificial, e a vacinação provoca uma resposta imunológica artificial (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2021; SANTOS et al., 2005).

O desenvolvimento de vacinas envolvem diferentes tecnologias, dentre elas: as tradicionais que são desenvolvidas com microrganismos inativados ou vivos atenuados, as que utilizam vírus ou suas subunidades proteicas como vetores, as que empregam tecnologias emergentes de vacinas não virais – como vacinas de DNA ou RNA - que contém partículas e nanopartículas semelhantes ao vírus, entre outras. Hoje, o desenho de vacinas oferece abordagens inovadoras para enfrentar os desafios impostos tanto pelas doenças já conhecidas, quanto pelos patógenos emergentes. Ainda que o desenvolvimento de vacinas seja complexo e árduo, a compreensão sobre a imunologia das vacinas aumentou significativamente nas últimas décadas, possibilitando o seu desenvolvimento extraordinariamente rápido, como acontece para a COVID-19 (BRISSE et al., 2020; RAUCH et al., 2018; PLOTKIN, 2014; LIU, 2010).

As vacinas foram responsáveis por diminuir significativamente a transmissão e a incidência de numerosas doenças. Programas globais de vacinação geraram uma diminuição significativa na morbimortalidade de diversas infecções, como a poliomielite, o sarampo, a difteria, a forma invasiva do *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) e infecções pneumocócicas. Campanhas globais de vacinação foram responsáveis pela erradicação da varíola após a extinção do vírus *Orthopoxvirus variolae* (LEVINE e SZTEIN, 2004). Os países parceiros da Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Econômico, exigem em seu calendário nacional a vacinação contra a difteria, tétano, coqueluche e sarampo. Esses países estabeleceram programas com base em sua interpretação de riscos e benefícios de cada vacina. A cobertura vacinal e o percentual de crianças protegidas contra essas doenças podem ser considerados como um indicador de qualidade do programa de vacinação infantil (ORGANIZATION FOR ECONOMIC CO-OPERATION AND DEVELOPMENT, 2013). Graças ao combate às infecções imunopreveníveis, a vacinação é considerada uma das maiores conquistas de saúde pública no século XX. Hoje, estima-se que mais de 100 milhões de crianças sejam vacinadas anualmente, resultando na prevenção de aproximadamente 2,5 milhões de mortes a cada ano (BÄRNIGHAUSEN et al., 2014).

Os hábitos saudáveis, a higiene e a vacinação são as melhores e mais abrangentes estratégias de saúde pública. Desde a criação do Programa Nacional de Imunizações (PNI), o perfil epidemiológico das doenças no Brasil mudou radicalmente. Doenças foram erradicadas no país e mortes foram evitadas (BRASIL, 2019). Além de ser a melhor forma de prevenção contra infecções, a vacinação também contribui na redução

de gastos com a saúde na medida em que protege idosos, crianças e gestantes quanto às complicações e agravamento de doenças (BRASIL, 2019; BÄRNIGHAUSEN et al., 2014; COUNCIL OF THE EUROPEAN UNION, 2014; ORGANIZATION FOR ECONOMIC CO-OPERATION AND DEVELOPMENT, 2013).

Há alguns anos, diferentes países da União Europeia reformularam seus orçamentos para privilegiar a saúde preventiva e, assim, ações contra o tabagismo, redução do alcoolismo, melhoria da nutrição, incentivo às atividades físicas e extensa vacinação da população tornaram-se muito importantes. Neste sentido, o Conselho Europeu reiterou em 2015 a centralidade da “vacinação como uma ferramenta eficaz na saúde pública” que, sendo segura, eficiente e baseada em evidências científicas, revela-se como parte integrante para o bom funcionamento de um sistema de saúde (BRASIL, 2019; BÄRNIGHAUSEN et al., 2014; COUNCIL OF THE EUROPEAN UNION, 2014; ORGANIZATION FOR ECONOMIC CO-OPERATION AND DEVELOPMENT, 2013). A promoção da saúde baseada na prevenção oferece resultados significativos em longo prazo e impacta a sociedade, a economia e a cultura das mais variadas formas. Quando melhoram os indicadores gerais de saúde da população produz-se um impacto positivo no bem estar econômico e social, através do aumento da longevidade, da inclusão social, da eficiência, dos níveis de felicidade e satisfação, etc (BÄRNIGHAUSEN et al., 2014).

Estima-se que até 2060 o número de pessoas com oitenta anos ou mais irá triplicar (ECONOMIC POLICY COMMITTEE AND EUROPEAN COMMISSION, 2011), o que certamente deverá gerar impactos profundos para os sistemas de saúde ao redor do globo. Para garantir a qualidade de vida de um número crescente de pessoas idosas é indispensável evitar as doenças preveníveis, para que os cidadãos mantenham-se saudáveis pelo maior tempo possível (REMY et al., 2014). No Brasil, o modelo adotado para o controle de doenças imunopreveníveis busca uma ampla cobertura vacinal para todas as faixas etárias, promovendo assim a imunidade em massa (DE MORAES et al., 2003). O objetivo desta revisão é descrever a história do surgimento das vacinas e sua importância para a saúde pública, considerando o contexto da pandemia da COVID-19.

HISTÓRIA DAS VACINAS

Variola e variolação

A história das vacinas está profundamente ligada à variola, doença que, ao lado da malária e da peste negra, figurava entre as mais mortais da história humana. Em seres humanos, a doença era causada por duas variantes virais, a *Variola major* e *Variola minor*. A primeira constituía a forma mais comum e mais letal da doença, resultando na morte de cerca de 30% das vítimas. Já a segunda – conhecida como alastrim – gerava sintomas mais moderados e resultava em cerca de 1% de óbitos. Ainda que houvesse grande disparidade em letalidade, uma infecção causada pela *Variola minor* conferia imunidade também à mais agressiva *Variola major*, de modo que, fazia sentido expor-se voluntariamente a uma variante para proteger-se da outra (HOPKINS, 2002).

Ainda que não tenha deixado traços documentais, este tipo de inoculação foi certamente utilizada por diversas sociedades ao longo da história, resultando na imediata antecessora das vacinas: a técnica da “variolação”. A variolação consistia em coletar a casca das feridas dos doentes com casos moderados da doença e deixá-las secar por alguns dias. Estas crostas eram então transformadas em pó e inaladas por um indivíduo saudável, o que resultava em uma infecção um pouco mais leve, mas ainda assim potencialmente mortal em alguns casos. Mesmo que o primeiro documento a mencionar a variolação seja da China do século XVI, acredita-se que ela já fosse usada na Ásia possivelmente desde o século XI (HOPKINS, 2002). Há indícios de que a técnica também foi praticada na África desde o século XVII, e que, ao longo do século seguinte, foi importada à Europa, onde ganhou lentamente popularidade entre a aristocracia, mas não sem causar grande relutância e numerosas controvérsias (HOPKINS, 2002).

Foi justamente buscando entender se a técnica era vantajosa ou não que o médico e matemático Daniel Bernoulli (1700-1782) produziu um dos primeiros estudos de epidemiologia da história. Em seu *Ensaio sobre a mortalidade causada pela variola e sobre as vantagens da variolação para preveni-la* (1760), Bernoulli produz um modelo matemático que descreve os padrões de contágio da doença e chega à conclusão de que a variolação aumentaria a expectativa média de vida em mais de três anos: de 26 anos e 7 meses para 29 anos e 9 meses – além de um crescimento populacional de 14% (GANI, 2001). No entanto, seu artigo tornou-se obsoleto em apenas três décadas, graças ao surgimento de uma nova técnica de imunização (GANI, 2001)

Jenner e a descoberta da vacina

Um dos mais importantes eventos na história das vacinas ocorreu em 1798, quando o médico inglês Edward Jenner publicou seu primeiro tratado sobre uma nova forma de imunização. Em *Uma investigação sobre as causas e efeitos da Vacina da Varíola*, Jenner descreve a série de observações que o levaram a desenvolver a nova técnica. A ideia surgiu após o médico ouvir que pessoas que contraíam varíola bovina tornavam-se imunes à varíola em geral. A informação era de conhecimento popular, já que a infecção com a variante bovina era comum entre os trabalhadores que extraíam o leite das vacas. Jenner conjecturou que o pus talvez fosse o responsável pelo contágio e resolveu conduzir um experimento que, embora tenha impactado profundamente a história da ciência e da saúde, é problemático do ponto de vista ético. Em maio de 1796, Jenner infectou o filho de seu jardineiro, um menino de oito anos de idade chamado James Phipps, com a varíola bovina – não está claro se pai ou filho concordaram com o procedimento ou entendiam seu propósito. A criança apresentou sintomas moderados e recuperou-se sem problemas. Sucessivamente, contaminou Phipps com varíola humana, mas ele não contraiu a doença: o menino havia se tornado imune de fato. Então prosseguiu com os experimentos e repetiu seus resultados iniciais ao imunizar outras vinte e duas pessoas – entre elas seu próprio filho. Seguindo a sugestão de um amigo, ele decidiu batizar o procedimento de *vaccine* e *vaccination*, termos que foram derivados da palavra “vaca” em latim (*vacca*) (HOPKINS, 2002).

Ainda que ocupe um espaço central na história das vacinas, é importante notar que Jenner não foi o primeiro a observar o fenômeno e a usá-lo a seu favor. A relação entre varíola bovina e humana era conhecida pela população do meio rural e há notícias de indivíduos que usaram voluntariamente este tipo de imunização antes de 1796. O fazendeiro inglês Benjamin Jesty (1737-1816), por exemplo, vacinou seus familiares com sucesso em 1774 sem, no entanto, divulgar o feito – é possível que Jenner soubesse disso, mas não há documentação que o comprove (PLETT e SCHMIDT, 2006). Já o professor alemão Peter Plett (1766-1823), vacinou seus alunos e apresentou seus resultados favoráveis em duas palestras na Universidade de Kiel em 1790 e em 1791-92 (PLETT e SCHMIDT, 2006). As apresentações ocorreram cerca de sete anos antes da publicação de Jenner, mas foram ignoradas naquele momento. Há ainda outros exemplos similares que, no entanto, não despertaram interesse (THURSTON e WILLIAMS, 2015).

Após a descrição de Jenner, diversos estados percebem imediatamente o potencial da técnica. Maria Feodorovna, a Imperatriz da Rússia, determina já em 1801 que a primeira criança russa vacinada seja órfã e receba educação gratuita e uma pensão vitalícia – porém, ela deveria passar a chamar-se “Vacinoff” (HOPKINS, 2002). A irmã de Napoleão Bonaparte tenta instituir a vacinação obrigatória em seus domínios italianos já em 1805. Em 1806, o presidente dos Estados Unidos, Thomas Jefferson, envia uma carta a Jenner em que considera a vacina uma descoberta mais importante do que a da circulação sanguínea feita por William Harvey. Já a *Real Expedición Filantrópica de la Vacuna* foi organizada pela coroa espanhola para distribuir a vacina entre seus territórios. Assim, entre 1803 e 1806 a expedição visitou, entre outros, o México, o Caribe, o Chile, a Colômbia, Filipinas e a China (PERIGÜELL e AÑÓN, 2003).

Neste momento histórico, a única forma de vacinação disponível era a de braço a braço, ou seja, era necessário que o pus da varíola bovina fosse recolhida de uma pessoa infectada para ser então ministrado a outra pessoa. Isto gerava uma série de problemas como a diminuição do poder de imunização com o tempo e a transmissão de doenças contagiosas. Além disso, a distribuição impunha claros problemas éticos. Para possibilitar a expedição espanhola, por exemplo, vinte duas crianças órfãs (com idades de três a nove anos) foram sistematicamente infectadas para que o pus antivariólico estivesse sempre disponível. Uma situação análoga ocorreu no Brasil em 1804, quando o futuro Marquês de Barbacena enviou sete crianças escravizadas para Lisboa para que fossem infectadas e, assim, importassem a vacina ao voltar ao país (CHALHOUB, 1996). Somente em 1866, após uma série de desenvolvimentos ocorridos na Itália e França, a transmissão direta de animais a humanos é adotada e a chamada “linfa de Beaugency” torna-se a vacina padrão em diversas partes do mundo (DAMASO, 2018).

No entanto, comportamentos e reações sociais e culturais nunca são homogêneos. Embora certos grupos tenham acolhido a vacina antivariólica com entusiasmo, outros a receberam com suspeita ou até mesmo rechaço. Curiosamente, a resistência às vacinas precede a descoberta de Jenner, dirigindo-se, inicialmente, contra a prática da variolação. Infectar-se com alastrim visando escapar à varíola parecia ilógico, temerário e contraintuitivo para muitos indivíduos. Por que alguém saudável deveria adoecer para escapar a outra doença? Além disso, a variolação era entendida por alguns como uma interferência no plano divino, portanto uma ofensa à religião. Além disso, sua taxa de letalidade era estatisticamente significativa e de fato impunha riscos consideráveis. Tais visões a respeito da variolação continuaram a existir após a descoberta da vacina e, em muitos casos, intensificaram-se. Neste momento, um dos

principais motivos para a relutância estava ligado à inoculação feita com material de origem animal, já que a infecção através do pus originalmente extraído de vacas transgrediu tabus culturais e religiosos. Muitos encaravam a prática como dessacralizante, um ataque à especificidade humana que os igualava a animais. Neste sentido, a resistência às vacinas é similar à que seria causada pela Teoria da Evolução a partir de 1859. Inúmeras outras razões motivaram o comportamento: complacência, desconfiança da medicina, ressentimento contra o estado, medo de contrair doenças, desconhecimento ou confusão acerca do que é ciência, entre muitas outras (SEVCENKO, 2018).

Não obstante as vozes de descontentamento, a vacina torna-se pouco a pouco obrigatória: em 1853 na Inglaterra, em 1874 na Alemanha, em 1902 na França. No Brasil, ela tornou-se obrigatória relativamente cedo: para crianças já em 1837 e para adultos em 1846. Entretanto, não havia larga produção de vacinas em território nacional e a lei era ignorada em sua maior parte. Em 1904, a tentativa de implementá-la de forma abrupta e sem considerar sensibilidades socioculturais induziu à famosa Revolta da Vacina no Rio de Janeiro. Para além da controvérsia a respeito da vacinação em si, o tumulto resultou de uma complexa série de fatores econômicos, sociais e até mesmo urbanísticos que foi amplamente estudada por historiadores brasileiros (SEVCENKO, 2018; BENCHIMOL, 1992; BUENO, 1992).

Pasteur e a produção de vacinas em laboratório

Ainda que a vacina antivariólica tenha sido adotada com rapidez e tenha salvado incontáveis vidas, seu mecanismo não era compreendido. Os experimentos de Jenner demonstravam que a varíola bovina conferia imunidade à varíola humana, no entanto, eles nada revelavam sobre como e por qual motivo isto acontecia. A ideia de que doenças infecciosas pudessem ser causadas pela invasão de agentes microscópicos (Teoria dos Germes) ganha lentamente espaço apenas a partir de 1850. Ademais, a existência de vírus só começaria a ser discutida após as pesquisas de Martinus W. Beijerinck (1851-1931) em 1898 e eles só passariam a ser observados após a invenção do microscópio eletrônico na década de 1930 (RÜDENBERG, 2010). Isto significa que não era possível desenvolver novas vacinas: a vacina antivariólica revelava-se única já que é inabitual que um agente infeccioso animal confira imunidade ampla a seres-humanos. Este cenário perdurou por

cerca de oitenta anos, sendo alterado somente após os avanços da Teoria dos Germes (BAZIN, 2011).

Desde 1878, Louis Pasteur (1822-1895) e colegas dedicavam-se ao estudo da *Pasteurella multocida*, umas das poucas bactérias que, sabia-se na época, era o patógeno causador de uma doença – no caso, a cólera aviária. Em 1879, o grupo de pesquisa observou que pássaros infectados com colônias de bactérias que haviam sido deixadas em contato com o ar levavam mais tempo para morrer (BAZIN, 2011). A hipótese dos pesquisadores era que o contato com o oxigênio diminuiu a virulência da amostra. Realizaram, uma série de experimentos com amostras de baixa e alta virulência e averiguaram que galinhas inoculadas com a versão mais leve, sobreviviam posteriormente à versão mais virulenta, que deveria ser mortal. Então, Pasteur e seus colegas haviam obtido a segunda vacina da história e a primeira a ser desenvolvida por seres humanos – lembremos que Jenner não elaborou vacina alguma, ele apenas percebeu um fenômeno natural de imunização cruzada entre duas doenças diferentes. A técnica de Pasteur não oferecia muitas vantagens na prática, pois havia efeitos colaterais e a imunidade induzida durava pouco tempo, mas ainda assim seu valor foi imenso. O processo comprovou que era possível atenuar a virulência de microrganismos e, por conseguinte, que era possível desenvolver vacinas contra outras doenças. Efetivamente, a vacina de Pasteur contra a cólera aviária seria a primeira ‘vacina atenuada’, uma estratégia de desenvolvimento que é usada até hoje, por exemplo, em vacinas com vírus atenuado contra a poliomielite (aplicada por via oral, conhecida como vacina Sabin), sarampo, febre amarela (MELLO et al., 2014; CAMPOS et al., 2013; BAZIN, 2011; FERREIRA et al., 2011), entre outras.

Enquanto isso, Henry Toussaint (1847-1890) – que enviou a Pasteur as colônias de *Pasteurella multocida* utilizadas em sua descoberta – procurava desenvolver uma vacina contra o patógeno causador do carbúnculo (*Bacillus anthracis*). Toussaint empregava um método físico-químico: filtrando o sangue contaminado e desfibrinado e depois aquecendo-o por dez minutos a 55 °C juntamente com uma baixa concentração de um antisséptico. Seu objetivo era descobrir a possibilidade de produzir uma vacina que conferisse imunidade sem, no entanto, conter o patógeno responsável pela infecção. Assim, Toussaint buscava desenvolver uma vacina inativada. Após seus estudos, ele apresentou em junho de 1880, um relatório promissor à Academia de Ciências e, dois meses depois, conduziu um experimento supervisionado pelos pares (CHEVALLIER-JUSSIAU, 2010). Vinte ovelhas foram vacinadas com a preparação de Toussaint, sendo que dezesseis sobreviveram. Ainda que não fosse perfeita, a vacina conferia um grau de

imunidade não muito inferior daquela que seria desenvolvida posteriormente por Pasteur (BAZIN, 2011).

Em paralelo, Pasteur e seu time também procuravam produzir uma vacina contra o carbúnculo. Os pesquisadores levaram em consideração o método e os resultados de Toussaint, adicionando-lhe outras etapas. A bactéria não era atenuada com oxigênio, conforme previa a técnica de Pasteur, mas com um antisséptico, à maneira de Toussaint, mas usando outra substância. O produto final foi testado publicamente no famoso experimento de Pouilly-le-Fort, em maio de 1881. Na ocasião, um grupo de vinte cinco ovelhas, uma cabra e cinco vacas receberam duas doses da vacina, enquanto um grupo equivalente de animais não foi vacinado como controle. Ao serem infectados com o carbúnculo, os animais do grupo controle morreram ou adoeceram gravemente, enquanto que todos os animais vacinados sobreviveram – com exceção de uma ovelha, cuja morte foi atribuída a problemas de gestação. O experimento foi mais um grande triunfo na carreira de Pasteur. No entanto, ele se recusou por toda a vida a reconhecer o mérito de Toussaint e, na verdade, o atacou em repetidas ocasiões (WROTNOWSKA THÉODORIDÈS, 1978). Entre historiadores, não há consenso sobre quanto da conquista de Pasteur seja devido aos estudos de Toussaint: alguns os consideram indispensáveis⁴⁰, outros os veem como triviais (BAZIN, 2011).

Em 1882, Pasteur e Louis Thuillier (1856-1883) começaram a trabalhar em uma vacina contra a bactéria *Erysipelothrix rhusiopathiae* que causa a erisipela suína. A doença normalmente não é perigosa para seres humanos, mas um surto entre porcos causava naquele momento grandes perdas econômicas no sul da França. Desta vez, os pesquisadores procuraram alterar a virulência da bactéria infectando diferentes espécies. Primeiro, perceberam que a virulência aumentava quando pombos eram infectados, para, em seguida, descobrir que o oposto ocorria quando utilizavam coelhos. Desta forma, Pasteur e Thuillier conseguiram desenvolver uma terceira vacina atenuada que encontrava-se à disposição da indústria já no ano seguinte (BAZIN, 2011). Infelizmente Thuillier não viveria o suficiente para colher os louros da descoberta, pois ele sucumbiu à cólera em 1883 no Egito, enquanto participava de uma missão de pesquisa enviada pelo Instituto Pasteur (HAMLIN, 2009).

Poucos anos depois, seria a vez de uma vacina contra o vírus da raiva. Em 1880, o médico veterinário Victor Galtier (1846-1908) publicou os resultados de uma série de experimentos que demonstrava ser possível infectar coelhos usando a saliva de cães acometidos pelo vírus. A descoberta foi de grande relevância já que cães infectados são agressivos e bastante perigosos – em seres humanos o vírus causa lesões no Sistema

Nervoso Central, paralisia dos membros inferiores e a ausência de tratamento é fatal. Galtier também descreveu no ano seguinte um método de vacinação contra a raiva em que a saliva de um coelho contaminado era injetada diretamente na veia jugular de ovelhas. O método conferiu imunidade aos animais inoculados – que, porém, não eram numerosos (THÉODORIDÈS, 1986). A partir de 1881, Pasteur também passou a pesquisar uma vacina, desta vez com a ajuda de seu braço direito, Émile Roux (1853-1895) – com quem Oswaldo Cruz estudaria anos depois, tornando-se o primeiro brasileiro a estudar no Instituto Pasteur e estabelecendo importantes parcerias de trabalho. Pasteur e Roux fizeram importantes mudanças na forma de estudar o vírus – que eles não eram capazes de observar –: em primeiro lugar, passaram a inocular animais usando tecido nervoso infectado ao invés da saliva; em segundo, a infecção era feita de forma intracraniana através de uma trepanação. O método garantia infecção em todos os casos, diminuía o período de incubação e minimizava infecções secundárias (BAZIN, 2011).

Em julho de 1885, Pasteur foi contatado depois que Joseph Meister, um menino de nove anos, foi atacado por um cão acometido com o vírus da raiva. Após deliberar com dois colegas médicos, o pesquisador decide inocular a criança, com injeção feita por um de seus assistentes, Jacques-Joseph Grancher. O menino reage bem à vacina e nunca desenvolve a doença. As notícias do feito circularam com velocidade e outro menino foi vacinado e logo vítimas chegam dos Estados Unidos, Rússia e até mesmo Vietnã (MELLO et al., 2014; CAMPOS et al., 2013; MURPHY e WASIK, 2013; BAZIN, 2011; FERREIRA et al., 2011, CHEVALLIER-JUSSIAU, 2010; HAMLIN, 2009; THÉODORIDÈS, 1986; WROTNOWSKA e THÉODORIDÈS, 1978). Mais tarde historiadores descobriram, ao consultar as notas pessoais de Pasteur que ele já havia inoculado meses antes duas outras pessoas: a primeira provavelmente não tinha raiva e não foi mais encontrada após receber alta no hospital, e segunda faleceu no dia seguinte à inoculação (GEISON, 1995).

As vacinas se multiplicam

Novos avanços ocorreram na década seguinte. Entre 1891 e 1893, o médico inglês Sydney Copeman (1862-1947) demonstrou que a glicerina poderia ser adicionada à linfa para esterilizá-la, resultando em vacinas com menor risco de contaminação e, mais seguras (COPEMAN, 2004). Em 1892, Waldemar Haffkine (1860-1930), um pesquisador ucraniano membro do Instituto Pasteur, desenvolveu uma vacina atenuada contra a

cólera – causada pela bactéria *Vibrio cholerae* –, testando-a em si próprio e, em seguida, em colegas. No ano seguinte, a convite do governo inglês, Haffkine testou sua vacina em larga escala na Índia em um ensaio clínico que envolveu mais de 40.000 participantes em múltiplas localidades. Ainda que os resultados tenham sido menos promissores do que o esperado, Haffkine foi o primeiro a utilizar testes humanos de forma controlada e com relevância estatística. O sistema de aprovação de vacinas moderno está diretamente ligado aos seus métodos. Poucos anos depois, Haffkine trabalharia também em uma vacina contra a peste bubônica (BORNSIDE, 1982).

Em 1896, Almroth Wright (1861-1947) e Richard Pfeiffer (1858-1945), trabalhando separadamente, desenvolveram uma vacina contra a febre tifoide inativada por calor (GRÖSCHEL e HORNICK, 1981). Em 1921, após treze anos de pesquisas, Albert Calmette (1863-1933) e Camille Guérin (1872-1961) atingiram a forma final da vacina do bacilo Calmette–Guérin (conhecida por BCG), um importantíssimo passo no combate contra a tuberculose que era então uma das principais causas de morte globais. Uma combinação de medidas de prevenção, vacinação e, a partir dos anos quarenta, tratamento com antibióticos terá o mérito de diminuir drasticamente a ameaça imposta pela doença. É importante notar que, bem como a vacina antivariólica, a BCG foi desenvolvida a partir de uma variante bovina, a *Mycobacterium bovis*, que causa tuberculose no gado (GHEORGIU, 2011). Além disso, diferente das vacinas anteriores, a BCG oferece proteção parcial contra outras doenças como a hanseníase e a úlcera de Buruli (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2018).

Evidentemente, como esperado e previsto pelo método científico, nem todos os projetos conseguiram chegar a um produto final viável e seguro. Este é o caso do desenvolvimento abandonado de vacinas contra pneumonia em 1911, a coqueluche em 1912, a influenza a partir de 1918 ou a poliomielite nos anos 30. Ainda assim, a história das vacinas no século XX nos oferece uma série de avanços admiráveis. Para citar apenas alguns dos principais: febre amarela (1936), poliomielite (1955 vacina de Salk, 1960 de Sabin), sarampo (1963), rubéola (1969), Hepatite A (1995), HPV (2006), entre muitas outras. Neste campo, é indispensável mencionar Maurice Hilleman (1919-2005), pesquisador responsável pelo desenvolvimento de mais de quarenta vacinas que, calcula-se, salvam mais de oito milhões de vidas a cada ano (DOVE, 2005).

A Erradicação da Varíola e o enorme legado das vacinas

A história das vacinas e a da varíola são inseparáveis, não apenas pela descoberta de Jenner em 1796, mas também pelo ambicioso e inaudito projeto de erradicação global da doença aprovado pela assembleia geral da Organização das Nações Unidas em 1959. A tarefa impunha-se como um desafio logístico sem precedentes, mas que foi executado de forma louvável. Durante dezoito anos, equipes de vacinadores percorreram o globo. Graças à imunidade de rebanho, não era necessário que todo indivíduo sem exceção fosse vacinado, mas ainda assim a maior parte da população e eventualmente comunidades inteiras receberam a vacina. Foi possível conceber e implementar o projeto graças a avanços, como o da vacina liofilizada desenvolvida nos anos 50 (que abolia a necessidade de uma cadeia fria de distribuição) ou o da agulha bifurcada em 1965 (que tornava a aplicação da dose mais fácil e eficiente) (RUBIN, 1980).

Inúmeras dificuldades tiveram de ser vencidas ao longo da campanha. Elas abrangiam desde tensões geopolíticas e sensibilidades socioculturais até a vacinação em zonas de conflito armado ou sofrendo com desastres naturais. Ainda assim, o último caso natural de *Variola major* foi registrado em 1975 e o último de *Variola minor* em 1977. Após três anos de espera dramática, a varíola foi finalmente decretada extinta em 1980, sendo a primeira doença a ser erradicada graças ao esforço humano. A implementação do projeto custou aproximadamente 300 milhões de dólares, enquanto que as perdas econômicas geradas pela varíola direta e indiretamente estão estimadas em cerca de 1,35 bilhões, apenas nos anos 60 (SEYMOUR, 2004). Além disso, calcula-se que, nos trinta e oito anos que separam 2018 e a extinção da varíola em 1980, aproximadamente cinco milhões de mortes foram evitadas anualmente. Em outras palavras, entre 150 e 200 milhões de vidas foram preservadas graças à erradicação da doença (VANDERSLOTT et al. 2013). Não é possível calcular o número total de seres humanos salvos pelas vacinas em geral, porém utrapassam a faixa dos bilhões.

AS VACINAS NO CONTEXTO ATUAL

A pandemia do SARS-CoV-2 evidenciou a importância das indústrias de biofármacos em termos de saúde pública e produção econômica. Essa indústria tem auxiliado de maneira vital na prevenção e no gerenciamento de doenças em humanos. Numerosas descobertas de grande relevância para a saúde foram feitas no século passado. Especialmente após a Segunda Guerra Mundial, a produção dos produtos farmacêuticos revolucionou a saúde em geral, através da introdução dos antibióticos, suplementos vitamínicos e de vacinas. Os benefícios socioeconômicos resultantes do desenvolvimento e da produção em larga escala de vacinas e terapias, resultaram em um drástico aumento da expectativa de vida ao nascer e uma melhora na qualidade de vida da população em geral (KINCH et al., 2020).

Não obstante o papel indispensável que as vacinas desempenham na saúde, a indústria de vacinas é relativamente pequena em comparação com a indústria farmacêutica dedicada à produção de outros medicamentos. As indústrias que fabricam vacinas encontram-se na sua maioria nos Estados Unidos da América e na Europa e nos últimos 20 anos, o setor farmacêutico de vacinas tem crescido notavelmente graças, em especial, às vacinas contra varicela, hepatite A, pneumocócica conjugada, *Herpes zoster*, rotavírus, conjugado meningocócico para A, C, Y, W e vacinas para o papilomavírus humano ou HPV (do inglês *Human Papilloma Virus*). Anteriormente à pandemia da COVID-19, a projeção era de que o crescimento da indústria de vacinas ficaria estabilizado, pois a criação de novas vacinas, contra doenças que ainda não foram controladas, era considerado um grande desafio (DOUGLAS e SAMANT, 2018).

Porém, a situação foi radicalmente alterada pela pandemia do novo coronavírus, servindo de incentivo para promover rápidos avanços no desenvolvimento de vacinas para a contenção da COVID-19. É importante ressaltar que estas vacinas têm sido desenvolvidas utilizando plataformas e modelos adquiridos nos estudos de vacinas contra outras doenças. A velocidade para o desenvolvimento dessas vacinas não tem precedente na história, e isso foi possível pela demanda urgente do mercado global, e a partir do conhecimento da sequência do genoma do novo coronavírus SARS-CoV-2 (agente etiológico da COVID-19), da disponibilidade das atuais tecnologias avançadas para produção de vacinas, ativa colaboração entre a comunidade científica mundial e financiamento de várias fontes (LI et al., 2021).

Os modelos utilizados para desenvolver e fabricar as vacinas contra a COVID-19 baseiam-se em múltiplas estratégias, dentre elas, o isolamento e produção de anticorpos neutralizantes, vacinas à base de ácido nucleico (DNA e RNA) e vetores vivos (BRISSE et al., 2020). Nesse contexto, é fundamental para a construção de vacinas compreender a inter-relação do vírus com o sistema imunológico (DRAPER e HEENE, 2010).

Diferentes vetores virais têm sido utilizados para o desenvolvimento de vacinas, para uso veterinário e humano. O adenovírus, que é o vírus que causa resfriado em humanos, tem sido utilizado como vetor viral para produzir vacinas contra o vírus influenza e outras infecções (DRAPER e HEENE, 2010). O vírus SARS-CoV-2 possui uma proteína *spike* em sua superfície, que é essencial para se ligar às células do hospedeiro e foram desenvolvidas vacinas usando o adenovírus, e o gene que codifica a proteína *spike* foi introduzido no neste vetor viral, que foi modificado geneticamente para não se replicar no organismo humano. Portanto, após a vacinação, o adenovírus modificado infecta as células do hospedeiro e, como possui em seu material o antígeno, acaba induzindo uma resposta imune contra o SARS-CoV-2, na pessoa vacinada (LIGTENBERG e BRAND, 2021; INSTITUTO BUTANTAN, 2021). Atualmente, as vacinas que utilizam o adenovírus como vetor viral (LIGTENBERG e BRAND, 2021), que estão sendo usadas no Brasil, são as seguintes: vacina da AstraZeneca, denominada de Oxford/Covishield, que foi desenvolvida pelo Instituto Jenner, da Universidade de Oxford, e licenciada para a indústria farmacêutica AstraZeneca, e que no Brasil também está sendo fabricada em parceria com a Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz/RJ) (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2021a; INSTITUTO BUTANTAN, 2021) e a vacina da Janssen, desenvolvida e fabricada Janssen-Cilag Farmacêutica, que é um braço farmacêutico da multinacional Johnson & Johnson (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2021a).

Também existem métodos tradicionais de desenvolvimento de vacinas com microrganismos vivos e atenuados, inativos ou com subunidades protéicas (BRISSE et al., 2020). No Brasil, diferentes vacinas são produzidas com vírus atenuados, com vírus inativados, tanto para uso humano como animal, tais como, a tríplice viral contra sarampo, caxumba e rubéola, produzida e fornecida por Bio-Manguinhos (Fiocruz), que é exemplo de vacina produzida com a tecnologia de vírus atenuados. Sua constituição é de uma mistura de vírus vivos atenuados do sarampo (cepa Schwarz), da rubéola (cepa Wistar RA27/3) e da caxumba (cepa RIT 4385 derivada da cepa Meryl-Lynn) (FUNDAÇÃO OSVALDO CRUZ, 2018). Atualmente aprovada pela Anvisa para uso emergencial, no Brasil, temos a vacina CoronaVac, produzida com a tecnologia de vacina adsorvida COVID-19

(inativada) pelo Instituto Butantan em parceria com a empresa Sinovac Research & Development (Sinovac Biotech Co., Ltd) (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2021a; INSTITUTO BUTANTAN, 2021).

É vantajoso que existam diversas plataformas de desenvolvimento e fabricação de vacinas, pois isso aumenta nossas chances de encontrar uma solução para o problema. No entanto, a multiplicidade de caminhos pode ser uma desvantagem caso leve a dissipação de tempo e fundos da pesquisa (BRISSE et al., 2020; RAUCH et al., 2018; PLOTKIN, 2014; LIU, 2010). É importante ressaltar também que, mesmo durante a situação emergencial requerida por uma pandemia, os ensaios clínicos que atestam a segurança e eficácia das vacinas devem ser realizados. Sendo importante ressaltar que a tarefa é demorada e impõe limites temporais significativos ao processo de aprovação dessas vacinas (BRISSE et al., 2020).

Até o momento, quatro vacinas estão sendo utilizadas contra a COVID-19 no Brasil. Além das três mencionadas anteriormente, temos a vacina comumente conhecida como vacina da Pfizer, que é a Comirnaty (Pfizer/Wyeth) desenvolvida pelo Laboratório Pfizer/BioNTech e produzida com a tecnologia de RNA mensageiro sintético (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2021a).

A vacina Sputnik V, desenvolvida por laboratório da Rússia, também utiliza a tecnologia do vetor viral usando o adenovírus D-26 D-5 e, embora não tenha sido aprovada no Brasil, conta com autorização para importação excepcional (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2021a), com base Lei 14.124/2021 de 10 de março de 2021, que dispõe sobre as medidas excepcionais relativas à aquisição de vacinas e de insumos, entre outras medidas (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2021a; BRASI, 2021a; FUNDAÇÃO OSVALDO CRUZ, 2018). Para esta vacina, a Anvisa informa "que os aspectos de qualidade, segurança e eficácia foram atestados por meio do registro concedido pela autoridade sanitária da Rússia" (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2021a), já que a mesma ainda não passou, no Brasil, por todos os trâmites necessários para o seu registro. O Laboratório União Química, solicitou autorização da Anvisa para iniciar a pesquisa clínica de fase 3 da vacina Sputnik V (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2021a).

Também o pedido de importação foi feito para a vacina Covaxin, que utiliza a tecnologia do vírus inativado, e é desenvolvida pelo laboratório indiano Bharat Biotech, no Brasil com parceria para comercialização pelo laboratório Precisa Farmacêutica. O laboratório Precisa Farmacêutica solicitou a autorização de estudos de fase 3 no Brasil para a Covaxin contra a COVID-19. Entretanto, em julho de 2021, a Coordenação de

Pesquisa Clínica da Anvisa, que integra a Gerência Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos, determinou a suspensão cautelar dos estudos clínicos no Brasil, assim como a importação da Covaxin, em decorrência do comunicado feito pela empresa indiana Bharat Biotech informando que o laboratório Precisa Farmacêutica não possui mais autorização para representá-la no Brasil (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2021b, 2021c). No momento, esta vacina encontra-se com sua importação e ensaios clínicos suspensos no Brasil (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2021b).

Atualmente, as vacinas contra a COVID-19 que foram aprovadas pela Anvisa para estudos clínicos as seguintes vacinas contra a Covid-19: a INO-4800 (Icon Plc), do laboratório Inovio Pharmaceuticals, Inc./Patheon, TermoFisher Scientific, com tecnologia de vacina usando DNA com eletroporação (origem EUA); a AZD2816 (vacina variante da AZD1222), também da AstraZeneca (origem Brasil); a Butanvac, do Instituto Butantan, que é uma vacina de vírus quimérico e inativado (origem Brasil); a vacina COVLP, do laboratório Medicago R&D (origem Canadá), com tecnologia de partícula semelhante ao SARS-COV-2 ou CoVLP (*Coronavirus-Like-Particle*); a vacina inativada contra SARS-CoV-2, do laboratório Institute of Medical Biology Chinese Academy of Medical Sciences – IMBCAMS, cuja tecnologia é de vírus inativado (origem China); vacina SCB-2019, produzida pelo laboratório Clover Biopharmaceuticals AUS Pty Ltda, com tecnologia de vacina recombinante de subunidade da proteína S Trimérica do SARS COV-2 (origem China/Austrália); vacina de RNAm de SARS-CoV-2 (MRT1500 RNAm), do laboratório Sanofi Pasteur, com tecnologia de RNA encapsulado dentro de um nanoparticulado lipídico (origem EUA e Canadá); vacina RNA MCTI Cimatec HDT (HDT Biocorp/Cimatec-BA), do laboratório HDT Biocorp, com tecnologia de RNA auto replicante (origem EUA)(AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2021d).

Na Anvisa, atualmente, para as submissões formais para a COVID-19, constam as seguintes vacinas: a SpiNTec (UFMG), desenvolvida pela equipe do CTVACINAS da Universidade Federal de Minas Gerais em parceria com a Fundação Ezequiel Dias, com tecnologia de proteína SpiN recombinante; a Versamune® (USP), da ORPC (*start up*) Farmacore Biotecnologia Ltda, em consórcio composto pela empresa Farmacore, a empresa Americana PDS Biotechnology e a Faculdade de Medicina de da Universidade de São Paulo, de Ribeirão Preto e Ministério da Ciência e Tecnologia I, com tecnologia R-DOTAP (carreador Versamune®) mais a proteína S1 recombinante; a S-UFRJvac, do Instituto de Biofísica da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), com tecnologia usando a proteína “spike” recombinante do SARS-CoV-2 (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2021d).

A vacina com que, atualmente, consta no sítio da internet da Anvisa com o *status* de submissão prévia, é a vacina comercial contra bronquite infecciosa aviária (IBV), do Laboratório de Biotecnologia e Biologia Molecular (LBBM) da Universidade Estadual do Ceará (UECE), com Sorotipo Massachusetts H120 como imunizante contra a COVID-19 (H120 Defenser - vírus atenuado da Bronquite Infecciosa Aviária) (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2021d).

Brasil e o Programa Nacional de Imunizações (PNI)

O PNI do Brasil foi criado em 1973, por determinação do Ministério da Saúde, e visa proteger os cidadãos contra doenças imunopreveníveis. O PNI foi criado a partir da aprovação de uma proposta básica, elaborada por técnicos do Departamento Nacional de Profilaxia e Controle de Doenças do Ministério da Saúde e pela extinta Central de Medicamentos, em reunião com o Ministro da Saúde, sanitaristas, infectologistas e representantes de diversas instituições (NÓVOAet al.,2020).

Após a criação do PNI, em 1980, foi realizada a Primeira Campanha Nacional de Vacinação contra a poliomielite, com a meta de vacinar, em um único dia, todas as crianças menores de cinco anos. O projeto foi bem-sucedido e o último caso de poliomielite em território nacional foi registrado em menos de uma década em 1989. O Brasil receberia pouco depois a certificação da Comissão Internacional pela ausência de circulação autóctone do poliovírus selvagem nas Américas, documento que atesta a eliminação do vírus e da doença de nosso continente (NÓVOAet al.,2020; BRASIL, 2017b).

No decorrer dos anos, o PNI consolidou as estratégias de âmbito nacional e implementou consideráveis avanços apresentando competências e propostas estratégicas de vacinação de abrangência nacional, tais como, o cumprimento das metas de erradicação do sarampo, a eliminação do tétano neonatal e ao controle de inúmeras doenças imunopreveníveis, tais como, a difteria, a coqueluche e o tétano acidental, a hepatite B, meningites, febre Amarela, formas graves da tuberculose, rubéola e caxumba^{68,69}. É através do PNI que o Sistema Único de Saúde oferece aos brasileiros soros, imunoglobulinas e vacinas, de forma gratuita e igualitária. Para manter tal prática, o programa vislumbra a sustentabilidade e autossuficiência para a produção nacional de algumas vacinas e soros (NÓVOAet al.,2020; BRASIL, 2017b; DOMINGUES e TEIXEIRA, 2013;BRASIL, 2008). A amplitude, eficácia e o esforço conjunto entre governo e sociedade renderam ao PNI reconhecimento internacional (BRASIL, 2003). Ainda assim, o programa

enfrenta alguns desafios para manter e ampliar a cobertura vacinal, uma vez que o movimento antivacinas têm ganhado força no país nos últimos anos.

No contexto da pandemia, em 2020, foi criado o Plano Nacional de Operacionalização da Vacinação contra COVID-19 com o objetivo de controlar a disseminação do coronavírus no país, com ações de vacinação em três níveis de gestão e efetivada com a participação de trabalhadores civis e militares, dos setores públicos e privados e da sociedade como um todo (BRASIL, 2021b).

Fatores que influenciam na resposta vacinal

Nem todos os organismos reagem às vacinas da mesma forma e, em alguns casos, a imunidade desejada pode não ser atingida plenamente. Diversos são os fatores que podem influenciar na resposta imune de um indivíduo à vacinação: a idade, condições do sistema imunológico, gestação, amamentação, estado de nutrição, obesidade, uso de antitérmico, entre outros (PAINTER et al., 2015; BRASIL, 2014a).

Revisões sistemáticas demonstram que crianças em estado de desnutrição severa podem produzir poucos anticorpos após a vacinação e, portanto, apresentar taxas reduzidas de soroconversão para algumas vacinas (RYTTER et al., 2014). A eficácia da vacina também pode ser limitada em neonatos por conta da imaturidade de seu sistema imunológico, bem como, pela interferência de anticorpos maternos. Isto significa que neonatos podem ser vulneráveis às doenças infecciosas graves em seus primeiros dias de vida (HODGINS e SHEWEN, 2012).

Além disso, o Sistema Imunológico passa por mudanças ao envelhecer que resultam, entre outras, em alterações nas células e na produção de citocinas, afetando a tolerância imunológica (TONET e NÓBREGA, 2008). Assim, o envelhecimento do sistema imunológico está associado ao progressivo declínio da função imunológica (imunossenescência), o que pode causar redução da resposta vacinal e, por conseguinte, o aumento da suscetibilidade para infecções, doenças autoimunes e câncer (HODGINS e SHEWEN, 2012; TONET e NÓBREGA, 2008). Para evitar um elevado número de mortes causadas por doenças infecciosas entre idosos é importante compreender quais fatores condicionam a resposta imunológica durante a senescência para, em seguida, buscar estratégias específicas para melhorar a eficácia das vacinas (MALAFAIA, 2008). Algumas destas estratégias envolvem empregar doses mais altas, doses de reforço, diferentes vias

de imunização ou usar adjuvantes na fabricação de vacinas (BORASCHI e ITALIANI, 2014; WESTENDORP, 2006; ROOS-VAN EIJNDHOVEN et al., 2001).

Eventos adversos pós-vacinação, farmacovigilância e contraindicações das vacinas

A Organização Mundial da Saúde (OMS) define reação adversa a medicamentos (RAM) como sendo "um efeito prejudicial suspeito por ter sido causado por um medicamento". O termo é usado para designar todos os tipos de eventos adversos, que são quaisquer ocorrências negativas ou prejudiciais que ocorram durante o tratamento. É importante notar que um resultado negativo pode ser causado por outros fatores, e ser erroneamente associado ao tratamento pelo paciente. Além disso, a ausência de efeito do medicamento também é considerada um efeito adverso (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2020b).

Como todos os medicamentos, as vacinas não estão isentas de causar reações adversas. No entanto, é importante notar que as possíveis reações pós-vacinação não possuem necessariamente uma relação causal com este imunobiológico. Por isso, no caso das vacinas, um evento adverso é definido como sendo qualquer ocorrência médica desagradável que segue a imunização e que não necessariamente é o resultado causal direto do uso da vacina. Isto pode incluir qualquer sinal desfavorável ou não intencional, como o aparecimento de sintomas, ou de resultados laboratoriais alterados ou até mesmo a própria doença em forma atenuada (BRASIL, 2014b, WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2012; SANTOS et al., 2005).

Contudo, as complicações ou riscos que podem ser causados pela vacinação são imensamente menores do que os que poderiam ocorrer da infecção contra a qual a vacina protege. Portanto, é preciso enorme cautela ao contraindicar uma vacina, uma vez que a pessoa não imunizada corre o risco individual de adoecer, além de representar um perigo à comunidade por transmitir potencialmente a infecção (BRASIL, 2014b, WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2012; SANTOS et al., 2005).

Os eventos adversos mais comuns são leves e não impedem a aplicação de doses posteriores da vacina: tratam-se de febre, dor e/ou edema no local da aplicação. Já eventos adversos considerados graves e raros são convulsões febris, episódio hipotônico

hiporresponsivo, reação anafilática e outras mais dependendo do indivíduo (BRASIL, 2014b).

Geralmente, as contraindicações para vacinação são orientadas para as vacinas bacterianas e virais atenuadas para pessoas portadoras de imunodeficiência adquirida ou congênita, pessoas com câncer, pessoas que fazem uso contínuo de corticoides (mais de duas semanas) ou imunossupressores, gestantes (salvo situações de alto risco de infecções e antitetânica), crianças desnutridas, pessoas com febre alta, ocorrência de hipersensibilidade, e outros (BRASIL, 2021b, 2014a).

As vacinas que atualmente são indicadas para a COVID-19 foram testadas em alguns grupos de pessoas e nesse sentido a aplicação é contraindicada para grupos não testados, no entanto, essa medida pode ser temporária, pois a partir do avanço dos estudos a aplicação pode atender aos grupos de pessoas não estudadas inicialmente (BRASIL, 2021b). É importante ressaltar que qualquer contraindicação prévia deve ser avaliada e a decisão da vacinação deve ser individualizada, sendo importante que cada caso seja avaliado pelo médico especialista que acompanha o histórico de saúde do indivíduo, evitando-se contraindicações inadequadas, pois o benefício da imunização de forma geral é muito mais favorável do que a sua contraindicaçãoe, além disso, a escolha do imunizante deve seguir as recomendações do órgão sanitário e regulatório (BRASIL, 2021b).

No Brasil, a farmacovigilância de vacinas e de outros imunobiológicos dedica-se ao processo de detecção, avaliação, compreensão, prevenção e comunicação de eventos adversos após a vacinação (BRASIL, 2014b). As possíveis reações adversas devem ser observadas e, caso ocorram sinais e sintomas inesperados e não descritos, o profissional de saúde deve notificar a Anvisa, assim como , quando houver indícios de desvio na qualidade do produto (BRASIL, 2014b). A farmacovigilância das vacinas contra a COVID-19 é vital no contexto atual, pois se trata de imunobiológicos novos cuja segurança deve ser continuamente monitorada. Isto é crucial para avaliar a segurança a partir da observação de eventos adversos pós-vacinação, como também, para detectar eventuais problemas de qualidade e auxiliar na implementação de estratégias e diretrizes de vigilância epidemiológica e sanitária (BRASIL, 2021b).

Fake news e o movimento antivacinas: um problema de saúde pública

As *fake news* são notícias falsas ou enganosas criadas propositalmente para confundir e desinformar, e sempre existiram na forma de rumores ou relatos apelativos e exagerados. No entanto, nos últimos anos atingiram novos patamares graças a uma complexa conjuntura de fatores políticos, sociais, econômicos e tecnológicos. As mídias sociais impulsionaram a difusão de notícias falsas, uma vez que todos podem compartilhá-las de modo instantâneo, anônimo e gratuito. Isto deu origem a verdadeiras campanhas de desinformação que são perniciosas na medida em que minam a credibilidade da ciência, do discurso de autoridade e até mesmo ameaçam as liberdades civis e instituições democráticas (LAZERet al., 2018).

Há uma profunda relação entre *fake news* e teorias da conspiração, como é o caso da teoria da "Big Pharma", que alega que a medicina, os profissionais da saúde, os agentes regulatórios e, especialmente, a indústria farmacêutica operam contra os interesses públicos (BLASKIEWICZ, 2013). De modo análogo, as vacinas têm sido um alvo constante das campanhas de desinformação que procuram disseminar desconfiança e medo entre a população questionando a necessidade, a eficácia e a segurança da vacinação. Uma notícia falsa que tem sido muito veiculada é a de que vacinas poderiam causar autismo, uma narrativa que está diretamente ligada a um estudo publicado na revista científica "The Lancet" em 1998, que posteriormente foi declarado fraudulento e mal-intencionado. Embora o estudo tenha sido retratado e criticado com veemência, muitos indivíduos e grupos continuam a desconfiar das vacinas, muitas vezes não vacinando seus filhos (DESTEFANO, 2007).

O movimento antivacinas, que teve início na Europa e encontrou solo fértil nos Estados Unidos, tem ganhado cada vez mais força no Brasil e no continente Americano de modo geral. O movimento é o resultado de uma série complexa de fatores econômicos, culturais, religiosos e psicológicos, e baseia-se na circulação de informações que causam apreensão e medo na população (NÓVOAet al., 2020). Durante a pandemia do novo coronavírus, o discurso antivacinas direcionou-se também às vacinas que combatem a COVID-19 e, sem dúvida, agravou a situação, induzindo sofrimento gratuito e perdas desnecessárias. As campanhas de desinformação custam vidas e impactam o bem-estar dos profissionais da saúde e da sociedade em geral (MERCHANT e ASCH, 2018;DESTEFANO, 2007).

O aumento significativo das *fake news* nos últimos anos impactou negativamente a saúde pública, também tornando-se evidente durante a pandemia da COVID-19, com

inúmeras notícias falsas propagadas nas redes sociais e em outros meios de comunicação. A desinformação se espalhando rapidamente nos meios de comunicação e nas mídias sociais, e o seu combate é tão essencial quanto às ações de prevenção de doenças. A OMS têm buscado criar mecanismos que permitam a diminuição dessa ameaça, mas há ainda muito a ser feito (ZAROCOSTAS, 2020; MERCHANT e ASCH, 2018)

No Brasil, o Ministério da Saúde criou o canal "Saúde sem Fake News", que de forma inovadora disponibiliza um número de telefone, de aplicativo para smartphones de troca de mensagens instantâneas, para receber da população mensagens de textos ou imagens, com o objetivo de verificar sua veracidade. Dessa forma, as mensagens e imagens enviadas são verificadas, por profissionais da comunicação que checam com as áreas técnicas e, posteriormente, fornecem a resposta quanto a veracidade da informação (BRASIL, 2019).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Não há dúvidas de que o desenvolvimento de medicamentos para a prevenção, tratamento e cura de doenças seja enormemente benéfico para a humanidade. Ao lado de outros fatores, tais produtos causaram nos últimos dois séculos um expressivo aumento na extensão e na qualidade de vida humana e animal. As vacinas são a grande responsável por esta conquista e o número de vidas salvas pelas campanhas de vacinação tem importante papel nas mudanças do perfil epidemiológico das enfermidades na sociedade. Em grande parte graças às vacinas, doenças que costumavam causar enorme sofrimento desapareceram completamente em alguns casos (varíola, peste bovina) ou tiveram sua incidência diminuída significativamente em outros.

Tais conquistas são o resultado de um esforço conjunto de diferentes esferas da sociedade (ciência, política, economia, cultura) que se esforçam para melhorar constantemente a qualidade da saúde pública. Estes vários atores interagem de forma complexa e, conforme demonstrado pela COVID-19, a ciência e a tecnologia não são capazes de oferecerem soluções em isolamento. *Fake news*, campanhas de desinformação e o movimento antivacinas fazem um desfavor à ciência e devem ser coletivamente enfrentados em nome do bem-estar da sociedade em geral. Incontáveis vidas são preservadas todos os dias graças às vacinas e continuar e ampliar esta conquista deve ser um objetivo prioritário de qualquer sociedade.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANVISA. Vacinas Covid-19. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária**, 2021a. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/paf/coronavirus/vacinas>. Acessado em: 05 de setembro 2021.

ANVISA. Anvisa suspende de forma cautelar estudo da Covaxin no Brasil. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária**, 23 de julho de 2021b. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/anvisa-suspende-de-forma-cautelar-estudo-da-covaxin-no-brasil>. Acessado em: 05 de setembro 2021.

ANVISA. Covaxin (suspensa) no Brasil. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária**, 14 de junho de 2021c. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/paf/coronavirus/vacinas/covaxin>. Acessado em: 05 de setembro 2021.

ANVISA. Estudos clínicos com vacinas. Estudos Aprovados. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária**, 2021d. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/paf/coronavirus/vacinas/estudos-clinicos>. Acessado em: 05 de setembro 2021.

BÄRNIGHAUSEN, Till et al. Valuing vaccination. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 111, n. 34, p. 12313-12319, 2014.

BAZIN, Hervé. Pasteur and the birth of Vaccines made in the Laboratory. In: PLOTKIN, Stanley A. (org.). **History of Vaccine Development**. Nova York: Springer Science & Business Media, 2011. p. 33-45.

BENCHIMOL, Jaime Larry. **Pereira Passos, um Haussmann tropical**: a renovação urbana da cidade do Rio de Janeiro no início do século XX. Rio de Janeiro: Biblioteca Carioca, 1992.

BERMINGHAM, Alison et al. Severe respiratory illness caused by a novel coronavirus, in a patient transferred to the United Kingdom from the Middle East, September 2012. **Eurosurveillance**, v. 17, n. 40, p. 20290, 2012.

BLASKIEWICZ, R. The Big Pharma conspiracy theory, **Medical Writing**, v. 22, n. 4, 259-261, 2013.

BORASCHI, Diana; ITALIANI, Paola. Immunosenescence and vaccine failure in the elderly: strategies for improving response. **Immunology Letters**, v. 162, n. 1, p. 346-353, 2014.

BORNSIDE, George H. WaldemarHaffkine's cholera vaccines and the Ferran-Haffkine priority dispute. **Journal of the history of medicine and allied sciences**, v. 37, n. 4, p. 399-422, 1982.

BRASIL. LEI Nº 14.124, de 10 de março de 2021. **Diário Oficial da União**, 2021a. Disponível em: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/lei-n-14.124-de-10-de-marco-de-2021-307745858>. Acessado em: 05 de setembro 2021.

BRASIL. Plano Nacional de Operacionalização da Vacinação contra Covid-19. **Ministério da Saúde**, 16 de julho de 2021b. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus/publicacoes-tecnicas/guias-e-planos/plano-nacional-de-vacinacao-covid-19/view>. Acessado em: 01 de setembro de 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Vacinação é a maneira mais eficaz para evitar doenças. **Agência de Saúde do Ministério da Saúde**, out. 2019. Disponível em: <https://antigo.saude.gov.br/noticias/agencia-saude/45875-vacinacao-e-a-maneira-mais-eficaz-para-evitar-doencas>. Acesso em: 09 de setembro 2021.

BRASIL. Resolução RDC Nº 197, de 26 de Dezembro de 2017, que dispõe sobre os requisitos mínimos para o funcionamento dos serviços de vacinação humana. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária**, 2017a. Disponível em: <https://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?data=28/12/2017&jornal=515&pagina=58&totalArquivos=214>. Acesso em: 10 de agosto de 2021.

BRASIL. Programa Nacional de Imunizações - Vacinação. **Ministério da Saúde**, 2017b. Disponível em: <https://antigo.saude.gov.br/acoes-e-programas/cebas/requerimento-online/693-acoes-e-programas/40594-programa-nacional-de-imunizacoes-vacinacao>. Acessado em: 05 de setembro de 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Manual de Normas e Procedimentos para Vacinação. **Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis**, Brasília, 2014a. 176 p.

BRASIL. Manual de vigilância epidemiológica de eventos adversos pós-vacinação. **Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis**, 3. ed. Brasília, 2014b. 250 p.

BRASIL. Portaria Nº 80, de 23 de setembro de 2008. **Ministério da Saúde**, 2008 Disponível em: https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/saudelegis/svs/2008/prt0080_23_09_2008.html. Acessado em: 01 de setembro de 2021.

BRASIL. Programa Nacional de Imunizações - 30 anos. **Ministério da Saúde**, Brasília, 2003. Disponível em: https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/livro_30_anos_pni.pdf. Acessado em: 01 de setembro de 2021.

BRISSE, Morgan et al. Emerging concepts and technologies in vaccine development. **Frontiers in immunology**, v. 11, p. 2578, 2020.

BUENO, Eduardo. **À sua saúde**: a vigilância sanitária na história do Brasil. Brasília: Editora Anvisa, 2005.

CAMPOS, A. L. V. de; NASCIMENTO, D. R. do e MARANHÃO, E.: A história da poliomielite no Brasil e seu controle por imunização. **História, Ciências, Saúde Manguinhos**, vol 10 (suplemento 2): 573-600, 2003.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Guinea Ebola virus disease outbreak. **National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases (NCEZID)**, jun. 2021. Disponível em: <https://www.cdc.gov/vhf/ebola/outbreaks/guinea/2021-february.html>. Acesso em: 10 de agosto de 2021.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. The Basics. Definition of Terms Immunization. **National Center for Immunization and Respiratory Diseases**, set. 2021. Disponível em: <https://www.cdc.gov/vaccines/vac-gen/imz-basics.htm>. Acesso em: 10 de agosto de 2021.

CHALHOUB, Sidney. **Cidade Febril**: cortiços e epidemias na corte imperial. São Paulo: Companhia das Letras, 1996. p. 107.

CHEVALLIER-JUSSIAU, Nadine. Henry Toussaint et Louis Pasteur - Une rivalité pour un vaccin. **Histoire des Sciences Médicales**, v. 44, n. 1, p. 55-64, 2010.

COPEMAN, Peter W. Monckton. Copeman, Sydney Arthur Monckton (1862-1947), medical scientist. **Oxford Dictionary of National Biography**. Oxford University Press. Disponível em: <https://www.oxforddnb.com/view/10.1093/ref:odnb/9780198614128.001.0001/odnb-9780198614128-e-63940>Acessoem: 30 ago. 2021.

COUNCIL OF THE EUROPEAN UNION. Council conclusions on vaccinations as an effective tool in public health. **Official Journal of the European Union**, 2014. Disponível em: [https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:52014XG1206\(01\)&from=IT](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:52014XG1206(01)&from=IT).

Acessado em: 09 de setembro 2021.

DAMASO, Clarissa R. Revisiting Jenner's mysteries, the role of the Beaugency lymph in the evolutionary path of ancient smallpox vaccines. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 18, n. 2, p. e55-e63, 2018.

DE MORAES, José Cássio et al. Qual é a cobertura vacinal real?. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 12, n. 3, p. 147-153, 2003.

DESTEFANO, Frank. Vaccines and autism: evidence does not support a causal association. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 82, n. 6, p. 756-759, 2007.

DOMINGUES, C.M.A.; TEIXEIRA, A.M.S. Coberturas Vacinais e doenças imunopreveníveis no Brasil no período de 1982 -2012: avanços e desafios no programa nacional de Imunizações. **Epidemiol Serv Saúde**, v.22, n.1, p. 9-27, 2013.

DOUGLAS, R. Gordon; SAMANT, Vijay B. The vaccine industry. **Plotkin's Vaccines**, p. 41, 2018.

DOVE, Alan. Maurice Hilleman. **Nature Medicine**, v. 11, n. 4, p. S2-S2, 2005.

DRAPER, Simon J.; HEENEY, Jonathan L. Viruses as vaccine vectors for infectious diseases and cancer. **Nature Reviews Microbiology**, v. 8, n. 1, p. 62-73, 2010.

ECONOMIC POLICY COMMITTEE AND EUROPEAN COMMISSION (EPC/EC). The 2012 Ageing Report: Underlying assumptions and projection methodologies. **European Economy, Directorate General Economic and Financial Affairs, European Commission**, No. 4, 2011. Disponível em: https://ec.europa.eu/economy_finance/publications/european_economy/2011/pdf/ee-2011-4_en.pdf. Acessado em: 10 de agosto 2021.

FERREIRA, Karla Vanessa et al. Histórico da febre amarela no Brasil e a importância da vacinação anti-amarela. **Arquivos Brasileiros de Ciências da Saúde**, v. 36, n. 1, 2011.

FIELD, Hume et al. The natural history of Hendra and Nipah viruses. **Microbes and infection**, v. 3, n. 4, p. 307-314, 2001.

FIOCRUZ. Tríplice Viral. **Fundação Oswaldo Cruz**, 14 Junho 2018. Disponível em: <https://www.bio.fiocruz.br/index.php/br/produtos/vacinas/triplice-viral>. Acessado em: 07 de setembro de 2021.

GANI, J. Daniel Bernoulli. In: HEYDE, Christopher Charles *et al.* **Statisticians of the Centuries**. Nova York: Springer, 2001. pp. 64-67.

GEISON, Gerald L. **The Private Science of Louis Pasteur**. Princeton: Princeton University Press, 1995. p. 198-205.

GHEORGIU, Marina. Antituberculosis BCG Vaccine: Lessons from the Past. In: PLOTKIN, Stanley A. (org.). **History of Vaccine Development**. Nova York: Springer Science & Business Media, 2011. p. 47-55.

GRÖSCHEL, Dieter H. M.; HORNICK, Richard B. Who Introduced Typhoid Vaccination: Almroth Wright or Richard Pfeiffer?. **Reviews of Infectious Diseases**, v. 3, n. 6, p. 1251-1254, 1981.

HAMLIN, Christopher. **Cholera: the biography**. Oxford University Press, 2009.

HODGINS, D.C.; SHEWEN, P.E. Vaccination of neonates: problem and issues. **Vaccine**, v. 30, n. 9, p. 1541-59, 2012.

HOPKINS, Donald R. **The Greatest Killer: Smallpox in History**. Chicago: University of Chicago Press, 2002.

INSTITUTO BUTANTAN. Vacina de Oxford usa vírus engeheirado para proteger contra COVID-19. **Instituto Butantan**, 2021. Disponível em: <https://coronavirus.butantan.gov.br/ultimas-noticias/vacina-de-oxford-usa-virus-engeheirado-para-proteger-contra-covid-19>. Acessado em: 05 de setembro 2021.

KINCH, Michael S.; KRAFT, Zachary; SCHWARTZ, Tyler. Sources of innovation for new medicines: Questions of sustainability. **Drug Discovery Today**, 2020.

LAZER, David MJ et al. The science of fake news. **Science**, v. 359, n. 6380, p. 1094-1096, 2018.

LEVINE, Myron M.; SZTEIN, Marcelo B. Vaccine development strategies for improving immunization: the role of modern immunology. **Nature immunology**, v. 5, n. 5, p. 460-464, 2004.

LI, Yingzhu et al. A comprehensive review of the global efforts on COVID-19 vaccine development. **ACS Central Science**, v. 7, n. 4, p. 512-533, 2021.

LIGTENBERG, A. J. M.; BRAND, H. S. What are the differences between the various covid-19 vaccines?. **Nederlands tijdschrift voor tandheelkunde**, v. 128, n. epub ahead of print, 2021.

LIU, Margaret A. Immunologic basis of vaccine vectors. **Immunity**, v. 33, n. 4, p. 504-515, 2010.

LUDWIG, Stephan; ZARBOCK, Alexander. Coronaviruses and SARS-CoV-2: a brief overview. **Anesthesia and analgesia**, 2020.

MACKAY, Ian M.; ARDEN, Katherine E. MERS coronavirus: diagnostics, epidemiology and transmission. **Virology journal**, v. 12, n. 1, p. 1-21, 2015.

MALAFAIA, Guilherme. Implicações da imunossenescência na vacinação de idosos. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, v. 11, n. 3, p. 433-441, 2008.

MELLO, Jurema Nunes et al. Panorama atual do sarampo no mundo. **Risco de surtos nos grandes eventos no Brasil**, v. 102, n. 1, 2014.

MERCHANT, Raina M.; ASCH, David A. Protecting the value of medical science in the age of social media and “fake news”. **Jama**, v. 320, n. 23, p. 2415-2416, 2018.

MURPHY, Monica; WASIK, Bill. **Rabid: a cultural history of the world's most diabolical virus**. Nova York: Penguin, 2013.

NÓVOA, Thaís d'Avila et al. Cobertura vacinal do programa nacional de imunizações (PNI). **Brazilian Journal of Health Review**, v. 3, n. 4, p. 7863-7873, 2020.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE et al. BCG vaccines: WHO position paper–February 2018–Vaccins BCG: Note de synthèse de l’OMS–Février 2018. **Weekly Epidemiological Record = Relevé épidémiologique hebdomadaire**, v. 93, n. 08, p. 73-96, 2018.

ORGANIZATION FOR ECONOMIC CO-OPERATION AND DEVELOPMENT (OECD). Health at a glance 2013: OECD indicators. **OECD Publishing**, 2013. Disponível em: https://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/health-at-a-glance-2013_health_glance-2013-en. Acessado em: 10 de agosto de 2021.

PAINTER, Scott D.; OVSYANNIKOVA, Inna G.; POLAND, Gregory A. The weight of obesity on the human immune response to vaccination. **Vaccine**, v. 33, n. 36, p. 4422-4429, 2015.

PEIRIS, Joseph SM; GUAN, Yi; YUEN, Kwok Y. Severe acute respiratory syndrome. **Nature Medicine**, v. 10, n. 12, p. S88-S97, 2004.

PERIGÜELL, Emili Balaguer i; AÑÓN, Rosa Ballester. **En el nombre de los niños: La Real Expedición Filantrópica de la Vacuna (1803-1806)**. Madrid: Asociación Española de Pediatría, 2003.

PLETT, Peter C.; SCHMIDT, J. G. Peter Plett und die übrigen Entdecker der Kuhpockenimpfung vor Edward Jenner. **Sudhoffs Archiv**, v. 90, n. 2, p. 219-232, 2006.

PLOTKIN, Stanley. History of vaccination. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 111, n. 34, p. 12283-12287, 2014.

QUAMMEN, David. **Contágio: Infecções de origem animal e a evolução das pandemias**. São Paulo: Companhia das Letras, 2020.

RAUCH, Susanne et al. New vaccine technologies to combat outbreak situations. **Frontiers in immunology**, v. 9, p. 1963, 2018.

REMY, V. et al. The economic value of vaccination: why prevention is wealth. **Value in Health**, v. 17, n. 7, p. A450, 2014.

ROOS-VAN EIJNDHOVEN, D. G. et al. Randomized controlled trial of seroresponses to double dose and booster influenza vaccination in frail elderly subjects. **Journal of medical virology**, v. 63, n. 4, p. 293-298, 2001.

RUBIN, B. A. A note on the development of the bifurcated needle for smallpox vaccination. **WHO chronicle**, v. 34, n. 5, p. 180-181, 1980.

RÜDENBERG, Reinhold. Origin and background of the invention of the electron microscope. **Advances in Imaging and Electron Physics**, v. 160, p. 171-205, 2010.

RYTTER, Maren Johanne Heilskov et al. The immune system in children with malnutrition—a systematic review. **PloS one**, v. 9, n. 8, p. e105017, 2014.

SANTOS, Zélia Maria de Sousa Araújo; ALBUQUERQUE, Vera Lúcia Montenegro;

SAMPAIO, Francisco Hadson Sidor. Vacinação—o que o usuário sabe. **Revista Brasileira em Promoção da Saúde**, v. 18, n. 1, p. 24-30, 2005.

SANTOS, Zélia Maria de Sousa Araújo; ALBUQUERQUE, Vera Lúcia Montenegro;

SAMPAIO, Francisco Hadson Sidor. Vacinação—o que o usuário sabe? **Revista Brasileira em Promoção da Saúde**, v. 18, n. 1, p. 24-30, 2005.

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

SEYMOUR, Jane. Eradicating smallpox. **Millions saved: Proven successes in global health**, v. 1, 2004.

THÉODORIDÈS, Jean. **Histoire de la rage: cave canem**. Paris: Masson, 1986.

THURSTON, L.; WILLIAMS, Gareth. An examination of John Fewster's role in the discovery of smallpox vaccination. **The journal of the Royal College of Physicians of Edinburgh**, v. 45, n. 2, p. 173-179, 2015.

TONET, Audrey Cecília; NÓBREGA, Otávio de Tolêdo. Imunossenescência: a relação entre leucócitos, citocinas e doenças crônicas. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, v. 11, p. 259-273, 2008.

UNITED NATIONS ENVIRONMENT PROGRAMME AND INTERNATIONAL LIVESTOCK RESEARCH INSTITUTE. Preventing the Next Pandemic: Zoonotic diseases and how to break the chain of transmission. **United Nations Environment Programme**. 2020. Disponível em: <https://www.cbd.int/doc/c/084c/e8fd/84ca7fe0e19e69967bb9fb73/unep-sa-sbstta-sbi-02-en.pdf>. Acesso em: 10 de agosto de 2021.

VANDERSLOTT, Samantha; DADONAITE, Bernadeta; ROSER, Max. Vaccination. **Our World in Data**, 2013. Disponível em: <https://ourworldindata.org/vaccination> Acesso em: 30 ago. 2021.

WESTENDORP, Rudi GJ. What is healthy aging in the 21st century?. **The American journal of clinical nutrition**, v. 83, n. 2, p. 404S-409S, 2006.

WHO. Glossary of pharmacovigilance terms, **World Health Organization**, 10 nov. 2020b. Disponível em: <https://www.who-umc.org/global-pharmacovigilance/publications/glossary/>. Acessado em: 05 de set. 2021.

WHO. Vaccines and immunization: What is vaccination? Q&A on Vaccines. **World Health Organization**, dec. 2020a. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/q-a-detail/vaccines-and-immunization-what-is-vaccination>. Acesso em: 10 de agosto de 2021.

WHO. Working Group on vaccine pharmacovigilance: definition and application of terms for vaccine pharmacovigilance. **World Health Organization**. Geneva: WHO, 2012.

WROTNOWSKA, Denise; THÉODORIDÈS, J. Le Vaccin Anti-Charbonneux Pasteur Et Toussaint, d'après Des Documents inédits. **Histoire des Sciences Médicales**, v. 12, n. 1, p. 12-14, 1978.

ZAROCOSTAS, John. How to fight an infodemic. **The Lancet**, v. 395, n. 10225, p. 676, 2020.