



**CURSO DE MEDICINA**

**MARIANA PEREIRA SILVA**

**EFETIVIDADE DA IMUNIZAÇÃO DE NEONATOS ATRAVÉS DA  
VACINAÇÃO DE GESTANTES COM VACINAS DE COVID-19 DE RNA: UMA  
REVISÃO SISTEMÁTICA.**

**SALVADOR**

**2023**

**Mariana Pereira Silva**

**EFETIVIDADE DA VACINA RNA NAS VACINAS DE COVID-19 EM  
GESTANTES: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA.**

Projeto de pesquisa apresentado ao Curso de Graduação  
em Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde  
Pública como trabalho de conclusão de curso.

Orientadora: Carolina Aguiar

**Salvador 2023**

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>4</b>
<b>2. OBJETIVO.....</b>	<b>6</b>
<b>3. REVISÃO DE LITERATURA.....</b>	<b>7</b>
<b>4. MÉTODOS.....</b>	<b>13</b>
<b>4.1 Tipo de estudo.....</b>	<b>13</b>
<b>4.2 Estratégia de busca.....</b>	<b>13</b>
<b>4.3 Critérios de inclusão e exclusão.....</b>	<b>13</b>
<b>4.4 Identificação e seleção dos estudos.....</b>	<b>13</b>
<b>4.5 Extração de dados.....</b>	<b>14</b>
<b>5. RESULTADOS.....</b>	<b>15</b>
<b>6. FIGURA 1.....</b>	<b>16</b>
<b>7. TABELA 1.....</b>	<b>18</b>
<b>8. TABELA 2 .....</b>	<b>20</b>
<b>9. DISCUSSÃO.....</b>	<b>21</b>
<b>6.1 Limitações.....</b>	<b>22</b>
<b>6.2 Conclusão.....</b>	<b>23</b>
<b>7. REFERÊNCIAS.....</b>	<b>24</b>

## 1. INTRODUÇÃO

A pandemia da COVID-19 (sigla em inglês para *coronavirus disease 2019*), é uma pandemia em curso, causada pelo vírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2). O vírus foi inicialmente localizado e identificado pela primeira vez a partir de um surto na cidade de Wuhan, localizada na região central da China, em dezembro de 2019 (1).

Entretanto, em 30 de janeiro de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) classificou o surto como Emergência de Saúde Pública de Âmbito Internacional e, em 11 de março de 2020, como pandemia. Até 12 de março de 2023, 676.609.955 casos foram confirmados em 228 países e territórios, com 6 881 955 mortes atribuídas à doença, tornando-se uma das mais letais já perpassadas pela história da humanidade. (1)

Um relatório atualizado do CDC (Centro de controles de Doença e Prevenção dos EUA) revisou os casos de 22 de janeiro a 3 de outubro de 2020, incluindo dados de mulheres em idade reprodutiva e sobre o estado de gravidez. No período mencionado, 461.825 mulheres em idade reprodutiva apresentaram resultados de teste positivos para SARS-CoV-2, sendo que 409.462 (88,7%) eram sintomáticas. Entre as mulheres sintomáticas, 23.434 (5,7%) estavam grávidas (2).

Em detrimento da inexistência de medidas preventivas ou terapêuticas específicas para a COVID-19, a OMS recomendou aos governos a adoção de intervenções não farmacológicas (INF), as quais incluíram medidas de alcance individual (higienização das mãos, uso de máscaras e restrição social), ambiental (assepsia de ambientes e superfícies) e comunitário (restrição ou proibição ao funcionamento de escolas e universidades, locais de convívio comunitário, transporte público, além de outros espaços onde pode haver aglomerações)(3). Em contraponto, nenhuma dessas medidas foram tão significantes a ponto de representar ações eficazes para frear e conter o avanço da doença.

O primeiro indício de vacina surgiu na China, no século X, contra a varíola, doença severa e não tinha cura. Mas o método usado era a transformavam cascas de feridas de varíola em um pó contendo o vírus já inativo, e espalhavam nos ferimentos das pessoas já contaminadas. Esse método ficou conhecido como variolação. Alguns séculos depois, em 1796, com as pesquisas de Edward Jenner, as vacinas passaram a ser semelhantes às atuais. Ao perceber que moradores de áreas rurais que haviam contraído cowpox, uma doença semelhante à varíola, não ficavam doentes com a varíola humana, Jenner fez um experimento e aplicou em um menino chamado James Phipps de oito anos, uma pequena dose de varíola bovina. O menino

ficou doente, mas manifestou uma forma branda da doença. Após sua recuperação, Jenner introduziu na criança o vírus da doença humana em sua forma mais fatal, retirado de uma ordenhadeira. Já imune, não desenvolveu a varíola. A palavra “vacina” vem de “vacca”, justamente pelo contexto histórico (4).

Já no que se refere às vacinas de RNA, Pesquisadores do Instituto Salk, universidade da Califórnia-San Diego e uma empresa de biotecnologia com sede nos EUA, Vical Incorporated, publicaram um trabalho em 1989 demonstrando que o mRNA, usando uma nanopartícula lipossômica para entrega de drogas, poderia transferir o mRNA em uma variedade de células eucarióticas. Surgindo, assim, os primeiros moldes da tecnologia da vacina de mRNA (5).

Nesse contexto, à imunização da população grávidas, há de se haver uma atenção mais precisa, haja vista que em decorrência das modificações fisiológicas da própria gestação, o sistema imunológico de quem está passando por uma gravidez sofre alterações como; o desencadeamento de uma série de eventos, nomeadamente alterações hormonais que precedem a implantação e que se mantêm ao longo da gravidez, nomeadamente o aumento de prostaglandinas (PGD) que promovem a supressão nas mucosas do tracto reprodutor feminino e o aumento de progesterona que suprime a resposta inata incluindo a atividade de macrófagos e células NK; sendo assim, mais debilitado (6), podendo não exercer uma boa passagem de imunização passiva ao seu bebê. Haja vista que, a imunidade do neonato é dependente da transferência materna passiva de anticorpos no início da vida fetal e neonatal. (7)

Então, no que diz respeito à população de gestantes e neonatos, faz-se imprescindível uma análise apurada de seus benefícios e riscos, a fim de melhor caracterizar a sua efetividade e eficácia no contexto da administração desta vacina às pessoas grávidas.

## **2. OBJETIVO**

- Avaliar a eficácia da imunização passiva em neonatos, através da aplicação da vacina de COVID-19, utilizando a tecnologia de mRNA, em gestantes.

### 3. REVISÃO DA LITERATURA

No início de dezembro de 2019, ocorreu um surto de pneumonia de etiologia desconhecida na cidade de Wuhan, província de Hubei, China. Em 31 de dezembro de 2019, pesquisadores do Instituto de Virologia de Wuhan realizaram uma análise metagenômica nas amostras de lavagem broncoalveolar usando o processo de sequenciamento de próxima geração (NGS), que levou à identificação do agente causador da doença, recebendo o nome de nCoV-2019 pela WHO (World Health Organization) (8).

Contudo, o Coronaviridae Study Group (CSG) nomeou o vírus como SARS-CoV-2 com base na filogenia, taxonomia e experiência comprovada (9). A rápida taxa de transmissão entre humanos do vírus contribuiu para a disseminação da doença para outros países ao redor do mundo sendo, formalmente, declarada como uma pandemia pela OMS em 12 de março de 2020 (10).

Ao que tange às características do SARS-CoV-2, pode-se dizer que pertence ao gênero Betacoronavirus e é membro da família Coronaviridae. As partículas do vírus têm um forma esférica ou pleomórfica, com um diâmetro de cerca de 60 a 140 nm. Os coronavírus têm um dos maiores genomas de RNA de fita simples com 27–32 kilobases (kb) (11).

Ademais, a organização do genoma do SARS-CoV-2 é semelhante à de outros coronavírus, composta principalmente pelos quadros de leitura aberta (ORFs). Que codificam poliproteínas não estruturais, proteínas acessórias e proteínas estruturais. O SARS-CoV-2 codifica pelo menos quatro proteínas estruturais principais que incluem proteína spike (S), proteína de membrana (M), uma proteína de envelope (E) e proteína de nucleocapsídeo (N). Essas proteínas estruturais são codificadas pelos genes S, M, E, N nas ORFs 10 e 11 em um terço do genoma próximo à extremidade 3'. Sendo as proteínas estruturais maduras responsáveis pela manutenção e replicação viral (12).

Uma vez que o vírus entra em uma célula hospedeira, a síntese de proteínas estruturais e acessórias começa com os processos de transcrição e tradução.

A afinidade de ligação do SARS-CoV-2 para o receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) é maior do que outros SARSSs, o que, por sua vez, facilita a transmissão rápida do SARS-CoV-2 (13).

Em relação ao seu trajeto no organismo e forma de contágio, a possível rota de transmissão do novo coronavírus é a transmissão por contato com as secreções mucosas nasal, oral e ocular do paciente infectado, bem como a transmissão direta por inalação de gotículas respiratórias; tosse, espirro e fala. Embora não haja sintomas oftalmológicos conhecidos, a exposição ocular pode fornecer uma maneira eficaz para o vírus entrar no organismo humano. Ademais,

evidências recentes também sugeriram que o COVID-19 pode ser transmitido para bebês em gestação, via transplacentária.

Nesse contexto, estudos mostraram cargas virais mais altas na garganta, enquanto nenhuma diferença significativa na carga viral foi observada ao comparar casos sintomáticos e assintomáticos.

É evidenciado, também, que gotículas de espirro ou tosse podem se espalhar até 6 pés, enfatizando os critérios de distanciamento social de 6 pés. O vírus pode se depositar em muitas superfícies e sobreviver por dias em condições favoráveis, dependendo da superfície em particular. Sendo o período de incubação do COVID-19 é de 3 a 14 dias, dependendo das condições imunológicas do paciente (14).

Ao que se refere a sua apresentação clínica, pode-se dizer que as manifestações do SARS-CoV-2 ainda não estão bem definidas, mas os sintomas variam de assintomáticos ou leves a graves. Em acometidos, idosos e jovens podem vir a óbito, dependendo de suas condições de saúde subjacentes, como doenças cardiovasculares, danos renais, disfunção hepática, diabetes e câncer (15), sendo a principal causa de morte a Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG). Em contraponto, indivíduos saudáveis podem se recuperar da infecção viral dentro de 2 a 4 semanas de tratamento (16).

Os sintomas mais comumente relatados em pacientes com COVID-19 são febre ou calafrios, dor de cabeça, tosse seca, mialgia ou fadiga, pneumonia e dispneia complicada. Já os sintomas menos comumente relatados, incluem disgeusia, diarreia, hemoptise, corrimento nasal, danos hepáticos, danos aos renais, náuseas e vômitos. Na maioria dos pacientes sintomáticos, os sintomas começam de 2 a 14 dias após a exposição viral (17). Por sua rápida transmissão, o COVID-19 foi designado como uma pandemia global pela Organização Mundial da Saúde. (18) A pandemia de COVID-19 resultou em > 585 milhões de casos confirmados e > 6,4 milhões de mortes atribuídas em todo o mundo até 12 de agosto de 2022 (19).

No que se refere ao percentual de acometimento de gestantes, um Relatório Semanal de Morbidade e Mortalidade de 22 de janeiro a 7 de junho de 2020 analisando dados nacionais dos EUA, de vigilância de infecções avaliou relatórios de 326.335 mulheres em idade reprodutiva (15 a 44 anos) que tiveram resultados positivos para SARS-CoV-2. Dados sobre estado de gravidez estavam disponíveis para 91.412 (28,0%) com infecções confirmadas por laboratório; entre elas, 8.207 (9,0%) estavam grávidas (20).

A porcentagem de mulheres em idade reprodutiva com resultados de teste positivos para SARS-CoV-2 foi maior do que o esperado, visto que aproximadamente 5% das mulheres com

idade entre 15 e 44 anos estão grávidas em algum momento desse tempo. Uma causa potencial para essa diferença foi o contato mais frequente com o sistema de saúde e maior frequência de triagem. Um relatório atualizado do CDC revisou os casos de 22 de janeiro a 3 de outubro de 2020 e incluiu 461.825 mulheres em idade reprodutiva com resultados de teste positivos para SARS-CoV-2 com dados sobre o estado de gravidez e descobriu que 6,6% estavam grávidas. Entre as 461.825 mulheres em idade reprodutiva, 409.462 (88,7%) eram sintomáticas. Entre todas as mulheres sintomáticas, 23.434 (5,7%) estavam grávidas (16). Esses achados sugerem amplamente que nos EUA a infecção por SARS-CoV-2 e a sintomatologia relacionada ocorreram em taxas semelhantes ou mais altas entre mulheres grávidas em comparação com mulheres em idade reprodutiva não grávidas.

Desde o início da pandemia, havia a preocupação de que as gestantes pudessem correr maior risco de morbidade e mortalidade graves devido à resposta imune atenuada durante a gravidez e maior vulnerabilidade a outras infecções respiratórias, como influenza (21). Embora relatórios menores, no início da pandemia, não tenham encontrado mulheres grávidas sob risco aumentado de doença grave em comparação com a população em geral (22), dados nacionais subsequentes demonstraram algum risco aumentado (8,23,24). Diversos estudos estimaram o risco de diagnóstico de COVID-19 durante a gravidez. Sendo exemplo disso, uma coorte internacional comparando 706 pacientes grávidas com diagnóstico de COVID-19 a 1.424 mulheres grávidas sem diagnóstico de COVID-19, aquelas com COVID-19 apresentavam um risco 5,04 vezes maior de internação na UTI, um risco relativo (RR) 22,3 vezes maior de mortalidade materna, bem como aumento do RR de pré-eclâmpsia (RR: 1,76), parto prematuro (RR: 1,34) e morbidade neonatal grave (RR: 2,66). É digno de nota que mesmo pacientes assintomáticos com COVID-19 apresentavam um risco aumentado de morbidade materna (RR: 1,24) (25).

Nesse contexto, o sistema imunológico do recém-nascido apresenta habilidade limitada em conformar uma resposta imune qualitativa e quantitativamente satisfatória, implicando em mais suscetibilidade a infecções. Sabe-se que quanto menor o período gestacional, menos desenvolvido será o sistema imunológico ao nascimento, de forma que recém-nascidos prematuros extremos (<28 semanas) apresentam risco 5-10 vezes mais alto de infecção que o recém-nascido a termo (26).

O neonato é altamente dependente da transferência materna passiva de anticorpos no início da vida fetal e neonatal. O desenvolvimento imunológico somente estará completo na infância tardia. O leite materno é um exemplo importante de transferência de imunidade passiva no período pós-natal. Ele possui funções antimicrobianas, anti-inflamatórias e

imunorreguladoras. Contém a IgA secretora, que coloniza o trato gastrointestinal e respiratório do neonato, células ativas (fagócitos, células *natural killer* e linfócitos), citocinas (IL-4, IL-6, IL-8, IL-10) além de lisozima, lactoferrina, peroxidase e lípidos antimicrobianos (27). Fazendo-se compreensível que o contato materno ao vírus ou a alguma parte do seu gene, traga repercussões à vida intra-uterina.

Assim, para frear as contaminações compulsórias muitas medidas, como a higienização de ambientes com mais avidade, uso de máscaras obrigatório e distanciamento social foram implementadas, com o fito de reduzir as contaminações e conter o espalhamento do vírus na sociedade. Em contraponto, essas medidas foram relativamente ineficientes de modo geral, uma vez que, por mais que tenha se reduzido o potencial de contaminação, o vírus ainda se espalhava de maneira exponencial, visto que os dados não apontam melhora na contenção.

Nesse contexto, a erradicação da varíola, causada pelo Orthopoxvirus, e da poliomielite, causada poliovírus, com o advento de uma vacina apropriada para sua restrição de propagação, fez-se notório a importância e a potência de uma vacina efetiva no controle de uma doença (28).

No que se refere às vacinas contra o Coronavírus-19, têm-se 3 principais tecnologias de produção. A abordagem de micro-vivos inteiros, sendo essa subdividida em 3; Vacina inativada: a qual toma-se o vírus ou bactéria portador da doença, ou uma muito semelhante a ela, e inativá-la ou matá-la usando químicos, calor ou radiação. Como no caso da vacina gripe ou da poliomielite. Vacina atenuada ao vivo: Uma vacina atenuada ao vivo usa uma versão viva, mais enfraquecida do vírus ou uma que é muito semelhante. A vacina contra sarampo, caxumba e rubéola (RMM) e a vacina contra varicela e telhas são exemplos desse tipo de vacina. Vacina vetorial viral: Esse tipo de vacina usa um vírus seguro para fornecer sub-partes específicas, proteína, do microvivo de interesse, com o objetivo de desencadear uma resposta imune sem causar doenças em estado grave. Para fazer isso, as instruções para fazer partes específicas do patógeno de interesse são inseridas em um vírus seguro, o vírus seguro, então, é capaz de desenvolver um serviço com uma plataforma ou vetor para entregar a proteína ao sistema imunológico. Com o fito de fazer a proteína desencadear a resposta imune. Tendo a vacina contra ebola como exemplo desse tipo de tecnologia.

Além das vacinas de micro-vivos, a abordagem de subunidades é outra forma de elaboração tecnológica da vacina, é aquela que só usa as partes específicas (as subunidades) de um vírus ou bactéria que o sistema imunológico precisa reconhecer. Não contém o micróbio inteiro ou usa um vírus seguro como vetor.

A maioria das vacinas no calendário infantil são vacinas subunidades, protegendo as pessoas de doenças como coqueluche, tétano, difteria e meningite meningocócica.

Por fim, a última abordagem é a abordagem genética, a qual usa apenas uma seção de material genético que fornece as instruções para proteínas específicas, não todo o micróbio.

Nas células, o DNA é primeiro transformado em RNA mensageiro.

Logo, uma vacina de ácido nucleico fornece um conjunto específico de instruções, seja como DNA ou mRNA, para que elas façam a proteína específica para a formulação de uma imunidade específica (29).

Em contrapartida, a vacina de RNA mensageiro levanta discussões, uma vez que a abordagem do ácido nucleico é uma nova forma de desenvolver vacinas. Antes da pandemia COVID-19, nenhuma ainda tinha passado pelo processo completo de aprovações para uso em humanos, embora algumas vacinas de DNA, incluindo para cânceres particulares, estivessem sendo submetidas a testes em humanos. Por causa da pandemia, a pesquisa nessa área progrediu muito rapidamente e algumas vacinas de mRNA para COVID-19 estão recebendo autorização de uso emergencial, o que significa que agora elas podem ser dadas a pessoas além de usá-las apenas em ensaios clínicos.

Apesar de ser uma tecnologia relativamente nova, alguns estudos que já analisaram quantitativa em aplicação sem restrição de idade (30).

A ideia de que as moléculas de mRNA podem ser entregues diretamente nas células para manipular a expressão gênica ou produzir proteínas de interesse foi testada pela primeira vez no final dos anos 1980 (31).

No entanto, a possibilidade de usar mRNA como vacina não foi tão bem valorizada devido à fácil degradabilidade do RNA, à presença disseminada de ribonucleases e à falta de escalabilidade. Uma série de avanços ocorreu recentemente quando as vacinas de mRNA foram usadas para prevenir câncer de mama triplo negativo e carcinoma de pulmão usando mRNAs que codificam MUC1 e vírus herpes simplex I timidina quinase, respectivamente (32, 33). O aplicativo tem sido utilizado na prevenção de câncer e doenças infecciosas e no tratamento de alergias e outras doenças que necessitam de reposição de proteínas. Numerosas vacinas de mRNA estão em ensaios clínicos ou já estão disponíveis hoje contra patógenos infecciosos, como vírus Zika, citomegalovírus, vírus influenza, metapneumovírus e vírus parainfluenza, bem como câncer (33).

A primeira vantagem das vacinas de mRNA é a facilidade e rapidez de sua fabricação. O princípio central das vacinas de mRNA é fornecer um transcrito que codifica um antígeno ou imunógeno alvo. A síntese de RNA pode ser realizada imediatamente na mesma plataforma

assim que a sequência que codifica o imunógeno estiver disponível e o processo pode ser facilmente escalável e sem células, exigindo mudança mínima de plataforma durante a formulação e fabricação do mRNA (34).

Em segundo lugar, uma vacina de mRNA expressa a proteína alvo (antígeno) via tradução do mRNA rapidamente após sua transfecção. As vacinas de mRNA possuem uma biossegurança muito maior do que as vacinas baseadas em DNA, pois a tradução dos antígenos ocorre no citoplasma e não no núcleo, portanto, muito menos possível para o mRNA se integrar ao genoma do que uma vacina baseada em DNA. Além disso, o mRNA é um vetor mais seguro do que o DNA, pois o mRNA carrega uma sequência curta para ser traduzida, é uma molécula transitória e não interage com o genoma do hospedeiro. Em terceiro lugar, as vacinas baseadas em proteínas são frequentemente produzidas a partir de bactérias, enquanto as vacinas de mRNA são traduzidas pela maquinaria de tradução do hospedeiro, portanto, provavelmente formam um antígeno que imita a estrutura da proteína expressa a partir do genoma viral, incluindo as modificações pós-traducionais (35).

No entanto, o armazenamento e o transporte de vacinas de mRNA requerem temperaturas ultra baixas, enquanto as vacinas à base de proteínas podem ser armazenadas e transportadas em condições menos rigorosas. Foi testado que as principais vacinas de mRNA da COVID-19 permanecem estáveis por até 24 horas em temperatura ambiente.

Assim, é um enorme obstáculo técnico e fardo econômico armazenar e transferir milhões de vacinas de mRNA para e em países e regiões quentes. No entanto, com o desenvolvimento de tecnologias de nanopartículas lipídicas, a estabilidade das vacinas de mRNA pode ser mantida em condições menos rigorosas (36). Além das vacinas convencionais de mRNA, existe outro tipo de vacina de RNA chamada vacina de RNA auto-amplificadora (saRNA) que foi testada e avaliada. As vacinas de saRNA podem se replicar após a entrega, expressando assim mais antígenos-alvo em um hospedeiro em doses mais baixas do que as vacinas de mRNA convencionais (37). As vacinas de saRNA são replicações geneticamente modificadas derivados de vírus de RNA de fita simples auto-replicantes e podem ser entregues como partículas de replicon viral ou como um saRNA completamente sintético produzido após IVT. Eles foram desenvolvidos e testados em vários modelos animais e humanos contra doenças infecciosas como raiva, influenza, RSV, HIV e Ebola (38).

## **4. MÉTODOS**

### **4.1 Tipo de Estudo**

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura realizada seguindo as diretrizes preconizadas pelo protocolo *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA).

### **4.2 Estratégia de busca**

As buscas nas fontes de dados eletrônicos MEDLINE/ PubMed, Embase e Scopus foram realizadas por meio da combinação de descritores, incluindo termos do Medical Subject Headings (MeSH) e contrações de descritores. A revisão sistemática se restringiu a publicações em inglês. Foi utilizado o protocolo RevMan 5 como guia para a revisão sistemática. Os termos usados para a busca estavam relacionados à população analisada (“Pregnant” OR “neonate” OR “newborn”) e às intervenções, combinadas com os desfechos: (“mRNA vaccine” AND “BNT16b2 pfizer” AND “BNT162b2 mRNA vaccine” AND “RNA vaccine” AND “immunization” AND “efficacy” AND “transplacental immunization”). Referências presentes nos artigos identificados pela estratégia de busca também foram procuradas, manualmente, a fim de se somarem ao trabalho e à revisão da literatura.

### **4.3 Critérios de inclusão e exclusão**

Os critérios de inclusão foram: ensaios clínicos, ensaios comunitários nos quais um grupo intervenção é comparado a um grupo controle; estudos conduzidos em adultos do sexo feminino em situação de gestação. Os critérios para exclusão foram: estudos que comparem eficácia entre tecnologias de vacina distintas, estudos em animais, relatos de caso, capítulos de livros, cartas, resumos, estudos observacionais, estudos crossover e de conglomerados.

### **4.4 Identificação e seleção dos estudos**

A autora fez separadamente a leitura dos títulos e resumos de cada trabalho pré-selecionado com a ajuda da triagem por títulos da plataforma “Rayyan”, a fim de identificar somente os

estudos que preenchiam corretamente os critérios de inclusão. Prosseguiu-se com a leitura dos artigos, separadamente, a fim de assegurar os critérios da revisão sistemática.

#### **4.5 Extração de dados**

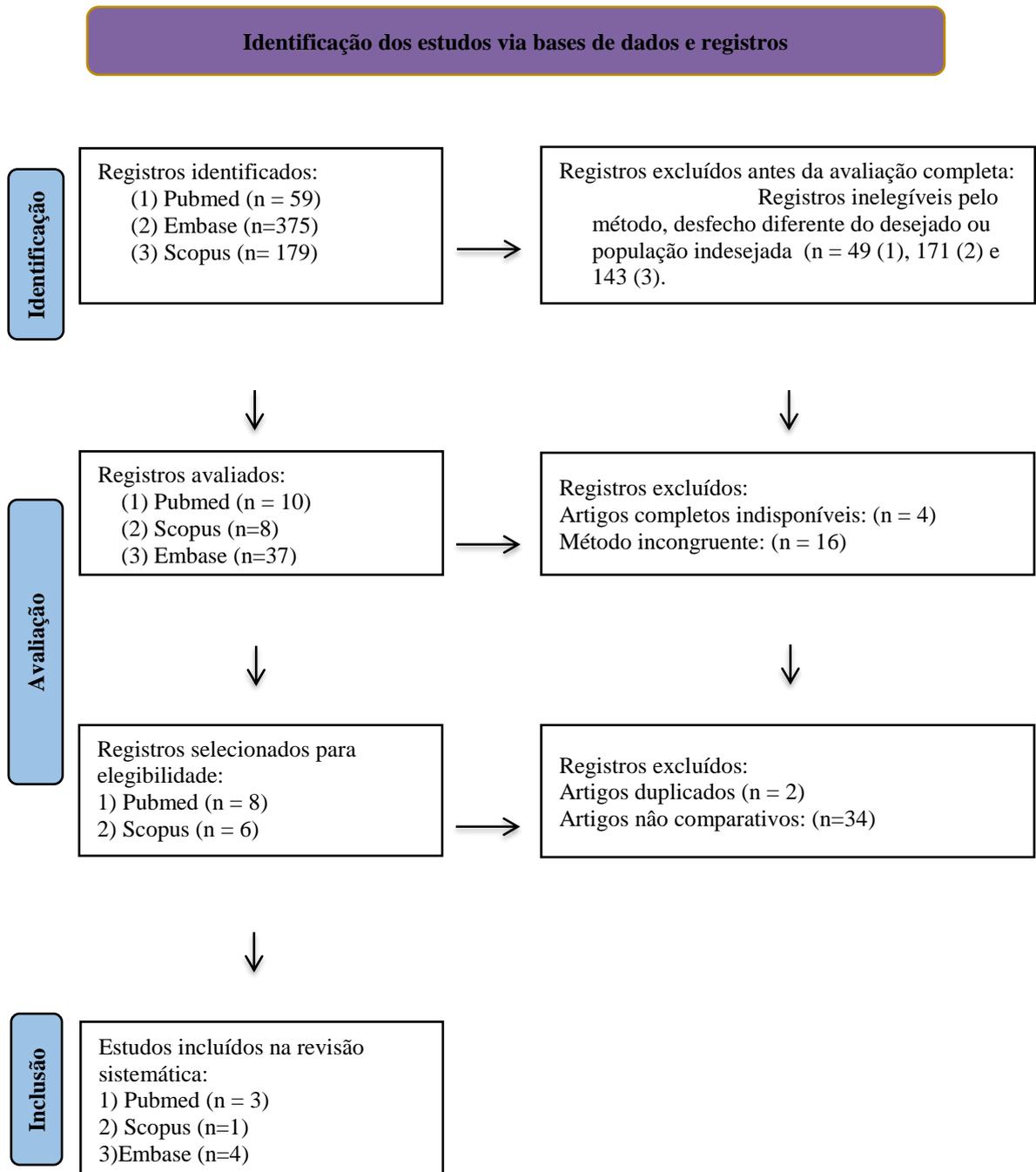
As características dos estudos extraídos incluíram: nome da publicação, número de pacientes, definição do estudo, idade média, idade gestacional, entre outros. Registraram-se dados sobre os participantes de cada trabalho, número de participantes e comorbidades.

## **5. RESULTADOS**

Como representado na figura 1, foram analisados nos bancos de dados Pubmed, Embase e Scopus, contando como alguns dos descritores seguintes como estratégia de busca; "passive immunity" AND "neonates" AND "mRNA vaccine" AND "immunogenicity". Após essa busca, teve-se como resultado 613 estudos, os quais foram desduplicados, feita a exclusão dos estudos que tinham desfechos ou populações indesejadas como estudos em subgrupos ou animais e estudos cuja o método não se adequava a busca; relatos de caso, revisões de literatura, entre outros.

O resultado da triagem resultou em 8 estudos, sendo 3 advindos da plataforma Pubmed, 1 do Scopus e 4 Embase.

## 6. Figura 1 (Processo de seleção dos estudos.)



Todos os estudos escolhidos para a análise são comparativos, analisando o resultado imunológico das mulheres em situação de gravidez, vacinadas com a vacina de RNA mensageiro, e a sua comparação com mulheres grávidas não vacinadas ou que a sua resposta imunológica tenha sido proveniente de uma infecção com o coronavírus.

Como características de base dos 8 estudos selecionados, teve-se que, todos os estudos eram do tipo observacional, contabilizando 28.705 pacientes, dentre esses 17.894 vacinados, 455 infectados e 10.606 pacientes não vacinados e nem infectados com o vírus. Ademais, 4.191 do total de pacientes, apresentava comorbidades durante a gestação como diabetes gestacional, pré-eclampsia/eclampsia e infecções urinárias. Enquanto a idade gestacional em que a gestante recebeu a vacina, não houve uniformidade na demonstração dos dados pelos estudos, uma vez que alguns estudos delimitaram uma faixa de semanas e quantas gestantes tiveram o seu parto naquela faixa ou fornecendo a média e o desvio padrão.

**7. Tabela 1 (Característica dos estudos)**

<b>Nome estudo</b>	<b>Tipo de estudo</b>	<b>Total de pacientes</b>	<b>Número de vacinados</b>	<b>Número de infectados</b>	<b>Número de não vacinados e não infectados</b>	<b>Idade gestacional da 1 dose</b>	<b>Comorb.</b>
<b>AY, Collier; 2021</b>	Observ.	103	46	-	22	<14 (5g) 14-28 (15g) >28 (10g)	-
<b>O, Beharier; 2021</b>	Observ.	213	86	65	68	* V (39+-1.3) In (39+-1.6) N (39+-1.4)	V) 19 In) 8 N) 15
<b>RN, Theiler; 2021</b>	Observ.	2002	140	212	1862	<24-32 (28g) 32-36 (144g) >37 (1830g)	V)23 N) 281
<b>Nir, O; 2022</b>	Observ.	75	64	11	-	* V (38.7+-1.3) N (39+-1.2)	V)10 In) 3
<b>Rottenstreich, M; 2022</b>	Observ.	1775	712	-	1063	-	V)156 N) 204
<b>Nevo, L; 2022</b>	Observ.	228	144	64		* V e In (39.3 +-1.9)	-
<b>Goldstein, I; 2022</b>	Observ.	24288	16697	-	7591	<37 (1057g) <32 (122g) 32-36 (934g)	V)2354 N)1118
<b>Olearo, F; 2022</b>	Observ.	21	5	16	-	V (39.9) N (39.4)	-

**Legenda:**

Observ. = Estudo observacional

V = Vacinados

In = Infectados

N = Não vacinado e não infectado

g = Gestantes

\* Média e desvio padrão

Comorb. = Comorbidade

- = Ausência de informação

No que se refere ao resultados comparativos trazidos pelos estudos, a Tabela 2 evidencia que, ainda que os estudos fornecem os dados em unidades de medidas distintas, o seus próprios comparativos revelam valores séricos de RBD-IgG significativamente mais alto do neonato e, também, na análise do seu cordão umbilical.

Por outro lado, a análise das imunoglobulinas no leite materno, trouxeram resultados que apontam maiores RBD-IgG e IBD-IgA nas pacientes que não tomaram a vacina, contudo tiveram a sua imunidade mediada por uma infecção do vírus COVID-19.

**8. Tabela 2 (Desfechos)**

<b>Nome do estudo</b>	<b>VAC: RBD-IgG (Serum)</b>	<b>INF: RBD-IgG (Serum)</b>	<b>VAC: RBD-IgG (Cordão umbilical)</b>	<b>INFEC: RBD-IgG (Cordão umbilical)</b>	<b>VAC: RBD-IgG (Leite materno)</b>	<b>INFEC: RBD-IgG (Leite materno)</b>	<b>VAC: RBD-IgA (Leite materno)</b>	<b>INFEC: RBD-IgA (Leite materno)</b>
<b>AY, Collier; 2021</b>	27.601 RGD IgG	1321 RGD IgG	19.873 RGD IgG	635 RGD IgG	97 RGD IgG	203 RGD IgG	25 RGD IgA	1940 RGD IgA
<b>O, Beharier; 2021</b>	4,43 LOG 10 MFI	4,01 LOG 10 MFI	4,38 LOG 10 MFI	-	-	-	-	-
<b>RN, Theiler; 2021</b>	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Nir, O; 2022</b>	51,5 S/co	-	39,2 S/co	-	4,3 S/co	-	-	-
<b>Rottenstreich, M; 2022</b>	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Nevo, L; 2022</b>	VAC: 46.578 AU/ML	INF: 29031 AU/ML	-	-	-	-	-	-
<b>Goldstein, I; 2022</b>	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Olearo, F; 2022</b>	69365 U/ml	18132 U/ml	-	-	406,99 U/ml	272, 23 U/ml	406,99 U/ml	272, 23 U/ml

**Legenda:**

VAC = Vacinados

IN = Infectados

- = Ausência de informação

## 9. Discussão

A análise dos resultados e Tabela 2, destaca que, em todos os estudos que compararam RBD-IgG tanto em níveis séricos como no próprio cordão umbilical, a passagem de imunoglobulinas pelo cordão umbilical, como forma de imunização passiva para o neonato é eficiente e traz benefícios que sustentam a vacinação, até mesmo na gestação, como forma de proteção para o bebê e para a sua mãe, contra o COVID-19.

Em contraponto, os estudos que trazem os dados quantificando o RBD-IgG e RBD-IgA, como o AY, Collier e Olearo, F. apresentam resultados indicativos que, em comparação com as gestantes que não foram vacinadas mas que foram infectadas, o leite materno das vacinadas não possui taxas de imunoglobulinas RBD-IgG ou RBD-IgA mais altas. O que revela a maior imunogenicidade aderida às mães que foram infectadas, em contraponto às dosagens séricas e do cordão umbilical.

Portanto, após análise dos resultados de oito estudos, temos que, em concordância com o estudo F. Munhoz (39), o conceito de imunização materna para prevenir doenças infecciosas durante um período de maior vulnerabilidade das crianças é apoiado pela experiência histórica e por estudos cuidadosamente conduzidos de várias vacinas virais e bacterianas.

Além disso, para o suporte da tese, a análise sistemática de tais estudos, indica que os neonatos que tiveram a sua dosagem de imunização passiva por suas mães que receberam a vacina de RNA contra o coronavírus, de modo comparativo com os neonatos, cujas mães não receberam a vacina contra o COVID-19 ou o que foram infectadas com vírus, tiveram suas dosagens de títulos histórico e no cordão umbilical de anticorpo de ligação RBD-IgG medidos e apontando para um benefício trazido pela imunização.

Nesse contexto, SARS-CoV-2 é um betacoronavírus, que causa uma doença respiratória aguda (doença do coronavírus 2019, COVID-19). Esse vírus possui quatro proteínas estruturais: proteína S (spike), proteína M (membrana), proteína E (envelope) e proteína N (nucleocapsídeo). Entre as quatro proteínas estruturais do coronavírus, as proteínas S e N são os principais imunógenos. Em especial, a proteína S é um importante antígeno protetor que leva a produção de anticorpos neutralizantes altamente potentes e desempenham um papel essencial na fixação, fusão e transmissão viral. A proteína S compreende uma subunidade S1 responsável pela ligação do receptor do vírus e uma subunidade S2 responsável pela fusão da membrana da célula com a do vírus. S1 é dividido ainda em um domínio N-terminal (NTD) e um domínio de ligação do receptor (RBD), sendo que o RBD interage diretamente com os

receptores da célula. A enzima conversora de angiotensina humana 2 (ACE2) é o receptor no qual o Sars-CoV-2 se liga para entrar nas células hospedeiras. Os anticorpos neutralizantes são anticorpos capazes de impedir que um agente infeccioso infecte uma célula neutralizando ou inibindo seu efeito biológico. O RBD é algo principal dos anticorpos neutralizantes do coronavírus, podendo interromper a interação do RBD receptor ACE2. Assim o nível de anticorpos IgG para S-RBD do SARS-CoV-2 no ser humano está correlacionado com as respostas imunológicas protetoras e indivíduos que se recuperam da infecção por SARS-CoV-2 e pós-vacinação (40).

Portanto, podendo se inferir que as mães que tiveram acesso à imunização, através da vacina contra o covid 19, pela tecnologia de RNA mensageiro, puderam ter a sua imunização pessoal e ainda a imunização passiva do seu bebê, através da passagem placentária e vias hematogênicas.

Em contraponto, ainda que seja sabido que a vacinação materna resulta em imunoglobulinas específicas para o SARS-CoV-2 o leite humano que possam ser protetoras para o bebê, como explicitado no estudo J.K Baird (41), quando analisados os títulos de RBD-IgG e RBD-IgA nos leites maternos das mães imunizadas com a vacina e com a própria infecção, teve-se que as menores dosagens de imunoglobulinas foram relacionadas às mães que tiveram vacinação contra o vírus, tendo as genitoras que tiveram infecção, as maiores taxas de RBD-IgG e RBD-IgA.

Mas, de fato, a vacina também provocou anticorpos de ligação e neutralizantes no leite materno, embora as respostas de IgA tenham sido baixas no leite materno, com exceção do leite materno precoce de participantes que receberam uma vacina durante a gravidez, como no estudo AY, Collier.

A produção diferencial de anticorpos IgG e IgA no leite materno específicos para patógenos respiratórios foi descrita no contexto de infecção materna e vacinação (42) e trabalhos futuros devem se concentrar em delinear o momento da vacinação que otimiza a entrega de anticorpos do leite materno aos neonatos. Outros estudos relataram de forma semelhante anticorpos de ligações específicas para picos no leite materno após a vacinação, o que evidencia a importância do enfoque nessa temática.

### **9.3 Limitações**

O estudo conta com algumas limitações, sendo elas; o fato de todos os estudos selecionados serem estudos observacionais e não ensaios clínicos randomizados, conferindo maior

possibilidade de vieses, as respostas imunitárias foram avaliadas num curto intervalo Após a vacinação; portanto conclusões sobre a durabilidade não podem ser tiradas deste resultado e, por fim, os correlatos de imunogenicidade e proteção contra a infecção e doença po COVID-19 ainda não foram determinados.

## **9.2 Conclusões**

Em resumo, as análises sistemáticas e individualizadas de cada estudo, apontam uma correlação benéfica na imunização passiva de neonatos, através da vacinação materna com vacinas de RNA mensageiro contra COVID-19, apesar da dubiedade nos títulos colhidos nos leitos maternos.

Assim, efeito potencial sobre a incidência de doenças e suas repercussões nos recém-nascidos e nos lactentes só poderá aumentar à medida que mais vacinas candidatas que poderiam ser administradas durante a gravidez se tornem disponíveis. Para que no futuro, infecções comuns e outras doenças mais temidas, como a infecção pelo vírus herpes simplex, ou citomegalovírus e a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana, possam ser evitadas com esta intervenção. Mais investigações sobre a segurança e eficácia da imunização materna devem continuar, se objetiva-se a redução de ocorrência de doenças infecciosas graves em recém-nascidos e lactentes.

As vacinas candidatas devem ser minimamente reatogênicas, imunogênicas e seguras. A educação para saúde e o acesso à imunização devem ser uma prioridade para que a imunização materna tenha sucesso como estratégia de prevenção de doenças.

## REFERÊNCIAS

1. Rashid Nurshamimi Nor, The Pandemic of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), journal article, *Curr Mol Med.* 2022;22(9):761-765, doi:10.2174/1566524021666211117145216. Acesso em 14/03/2023
2. Zambrano LD, Ellington S, Strid P, et al.. Update: characteristics of symptomatic women of reproductive age with laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection by pregnancy status—United States, January 22–October 3, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69:1641–1647. Acesso em 21/03/2023.
3. Malta Deborah Carvalho, Szwarcwald Célia Landmann, Barros Marilisa Berti de Azevedo, Gomes Crizian Saar, Machado Ísis Eloah, Souza Júnior Paulo Roberto Borges de et al . A pandemia da COVID-19 e as mudanças no estilo de vida dos brasileiros adultos: um estudo transversal, 2020. *Epidemiol. Serv. Saúde* [Internet]. 2020 [citado 2023 Mar 14]; 29( 4): e2020407. Disponível em: [http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1679-49742020000400025&lng=pt](http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-49742020000400025&lng=pt). Epub 21-Set-2020. <http://dx.doi.org/10.1590/s1679-49742020000400026>. Acesso 14/03/2023
4. Portal do Butatã, 10/06/2021. Acesso em 19/04/2023. <https://butantan.gov.br/noticias/imunizacao-uma-descoberta-da-ciencia-que-vem-salvando-vidas-desde-o-seculo-xviii>
5. Soares M. S. Nuno. Gravidez e o Sistema Imunitário. 2014. Acesso em 19/ 04/2023. [https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/4829/1/PPG\\_17734.pdf](https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/4829/1/PPG_17734.pdf).
6. Vacina de RNA. (2022, janeiro 5). *Wikipédia, a enciclopédia livre*. Retrieved 00:20, janeiro 5, 2022 from [https://pt.wikipedia.org/w/index.php?title=Vacina\\_de\\_RNA&oldid=62754571](https://pt.wikipedia.org/w/index.php?title=Vacina_de_RNA&oldid=62754571). Acesso em 19/04/2023
7. Diniz M. O. Lílian. O sistema imunológico do recém nascido. *Revista Médica de Minas Gerais.* 24/04/23. Acesso em 02/05/23.
8. del Rio C, Malani PN (2020) 2019 Novel coronavirus—important information for clinicians. *JAMA* 323(11):1039–1040. Acesso em 06/04/23
9. Gorbalenya AE (2020) Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus—the species and its viruses, a statement of the Coronavirus Study Group. *BioRxiv.* <https://doi.org/10.1101/2020.02.07.937862>. Acesso em 06/04/23
10. Corman VM, Muth D, Niemeyer D, Drosten C (2018) Hosts and sources of endemic human coronaviruses. *Adv Virus Res* 100:163–188. Acesso em 06/04/23
11. Hobman, T.C.; Mittal, A.; Manjunath, K.; Ranjan, R.K.; Kaushik, S.; Kumar, S.; Verma, V. COVID-19 pandemic: Insights into structure, function, and hACE2 receptor

- recognition by SARS-CoV-2. *PLoS Pathog.* 2020, *16*. [Google Scholar] [CrossRef] Acesso em 06/04/23
12. Cui, J.; Li, F.; Shi, Z.L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat. Rev. Microbiol.* 2019, *17*, 181–192. [Google Scholar] [CrossRef][Green Version]. Acesso em 06/04/23
  13. Sanders, W.; Fritch, E.J.; Madden, E.A.; Graham, R.L.; Vincent, H.A.; Heise, M.T.; Baric, R.S.; Moorman, N.J. Comparative analysis of coronavirus genomic RNA structure reveals conservation in SARS-like coronaviruses. *BioRxiv* 2020. [Google Scholar] [CrossRef]. Acesso em 06/04/23
  14. Chilamakuri R, Agarwal S. COVID-19: Characteristics and Therapeutics. *Cells* 2021;10:206. <https://doi.org/10.3390/cells10020206>. Acesso em 06/04/23
  15. Harcourt, J.; Tamin, A.; Lu, X.; Kamili, S.; Sakthivel, S.K.; Murray, J.; Queen, K.; Tao, Y.; Paden, C.R.; Zhang, J.; et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 from Patient with Coronavirus Disease, United States. *Emerg. Infect. Dis.* 2020, *26*, 1266–1273. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]. Acesso em 06/04/23
  16. Li, T.; Wei, C.; Li, W.; Hongwei, F.; Shi, J. Beijing Union Medical College Hospital on “pneumonia of novel coronavirus infection” diagnosis and treatment proposal (V2.0). *Med. J. Peking Union Med. Coll. Hosp.* 2020. Available online: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.5882.r.20200130.1430.002.html> (accessed on 20 January 2021). Acesso em 06/04/23
  17. Huang, C.; Wang, Y.; Li, X.; Ren, L.; Zhao, J.; Hu, Y.; Zhang, L.; Fan, G.; Xu, J.; Gu, X.; et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020, *395*, 497–506. [Google Scholar] [CrossRef][Green Version]. Acesso em 06/04/23
  18. World Health Organization (2020) Transmission of SARS-CoV-2: implications for infection prevention precautions: scientific brief, 09 July 2020. World Health Organization, Geneva. Acesso em 06/04/23
  19. World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Available online: <https://covid19.who.int/> Acesso em 06/04/23
  20. Ellington S, Strid P, Tong VT, et al.. Characteristics of women of reproductive age with laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection by pregnancy status-United States, January 22–June 7, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69:769–775 . Acesso em 06/04/23
  21. Sappenfield E, Jamieson DJ, Kourtis AP. Pregnancy and susceptibility to infectious diseases. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2013;2013:752852. Acesso em 06/04/23

22. Chen L, Li Q, Zheng D, et al.. Clinical characteristics of pregnant women with Covid-19 in Wuhan, China. *N Engl J Med*. 2020;382:e100. Acesso em 06/04/23
23. Knight M, Bunch K, Vousden N, et al.. Characteristics and outcomes of pregnant women admitted to hospital with confirmed SARS-CoV-2 infection in UK: national population based cohort study. *BMJ*. 2020;369:m2107 . Acesso em 06/04/23
24. Collin J, Byström E, Carnahan A, et al.. Public Health Agency of Sweden’s Brief Report: pregnant and postpartum women with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection in intensive care in Sweden. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2020;99:819–22. Acesso em 07/04/23
25. Villar J, Ariff S, Gunier RB, et al.. Maternal and neonatal morbidity and mortality among pregnant women with and without COVID-19 infection: The INTERCOVID Multinational Cohort Study. *JAMA Pediatr*. 2021;175:817–826.Acesso em 21/03/2023.
26. Holt PG, Jones CA. The development of the immune system during pregnancy and early life. *Allergy*. 2000;55:588-697. Acesso em 02/05/23.
27. Goldman AS. The immune system in human milk and the developing infant. *Breastfeed Med*. 2007;2(4):195-204. Acesso em 02/05/23.
28. Santos, Tereza, Variola: a única doença humana erradicada do planeta. [invivo.fiocruz.br, 30/08/2022. https://www.invivo.fiocruz.br/saude/variola-erradicacao/](https://www.invivo.fiocruz.br/saude/variola-erradicacao/)
29. Sharif N, Alzahrani KJ, Ahmed SN, Dey SK. Efficacy, Immunogenicity and Safety of COVID-19 Vaccines: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Immunol*. 2021;12:714170. Published 2021 Oct 11. doi:10.3389/fimmu.2021.714170
30. Malone RW, Felgner PL, Verma IM. Cationic Liposome-Mediated Rna Transfection. *P Natl Acad Sci USA*. 1989;86:6077-81. Acesso em 07/04/23
31. Liu L, Wang Y, Miao L, Liu Q, Musetti S, Li J. *et al*. Combination Immunotherapy of MUC1 mRNA Nano-vaccine and CTLA-4 Blockade Effectively Inhibits Growth of Triple Negative Breast Cancer. *Mol Ther*. 2018;26:45-55. Acesso em 07/04/23
32. Wang Y, Su HH, Yang Y, Hu Y, Zhang L, Blancafort P. *et al*. Systemic delivery of modified mRNA encoding herpes simplex virus 1 thymidine kinase for targeted cancer gene therapy. *Mol Ther*. 2013;21:358-67. Acesso em 07/04/23
33. Wadhwa A, Aljabbari A, Lokras A, Foged C, Thakur A. Opportunities and Challenges in the Delivery of mRNA-based Vaccines. *Pharmaceutics*. 2020 12. Acesso em 07/04/23
34. Jackson NA, Kester KE, Casimiro D, Gurunathan S, DeRosa F. The promise of mRNA vaccines: A biotech and industrial perspective. *npj Vaccines*. 2020;5:1-6. Acesso em 07/04/23

35. Crommelin DJA, Anchordoquy TJ, Volkin DB, Jiskoot W, Mastrobattista E. Addressing the Cold Reality of mRNA Vaccine Stability. *J Pharm Sci.* 2020. Acesso em 07/04/23
36. Reichmuth AM, Oberli MA, Jaklenec A, Langer R, Blankschtein D. mRNA vaccine delivery using lipid nanoparticles. *Ther Deliv.* 2016;7:319-34. Acesso em 07/04/23
37. Perri S, Greer CE, Thudium K, Doe B, Legg H, Liu H. *et al.* An alphavirus replicon particle chimera derived from Venezuelan equine encephalitis and Sindbis viruses is a potent gene-based vaccine delivery vector. *J Virol.* 2003;77:10394-403. Acesso em 07/04/23
38. Bloom K, van den Berg F, Arbuthnot P. Self-amplifying RNA vaccines for infectious diseases. *Gene Ther.* 2020. Acesso em 07/04/23
39. Munoz FM, Englund JA. Vaccines in pregnancy. *Infect Dis Clin North Am.* 2001;15(1):253-271. doi:10.1016/s0891-5520(05)70278-6
40. Tauzin A, Gendron-Lepage G, Nayrac M, Anand SP, Bourassa C, Medjahed H, Goyette G, Dubé M, Bazin R, Kaufmann DE, Finzi A. Evolution of Anti-RBD IgG Avidity following SARS-CoV-2 Infection. *Viruses.* 2022 Mar 4;14(3):532. doi: 10.3390/v14030532. PMID: 35336940; PMCID: PMC8949389.
41. Baird JK, Jensen SM, Urba WJ, Fox BA, Baird JR. SARS-CoV-2 Antibodies Detected in Mother's Milk Post-Vaccination. *Journal of Human Lactation.* 2021;37(3):492-498. doi:[10.1177/08903344211030168](https://doi.org/10.1177/08903344211030168).
42. Atyeo C, Alter G. The multifaceted roles of breast milk antibodies. Cellpress. March 18, 2021. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.02.031>