



BOLETIM MICROVITA

5ª Edição

REDE CO-VITA BAHIA

A **Rede Co-Vita Bahia** é um projeto colaborativo do Instituto de Ciências da Saúde (ICS) da Universidade Federal da Bahia (UFBA). O grupo de colaboradores é composto por professores pesquisadores e acadêmicos de diferentes áreas que atuam no desenvolvimento de pesquisas em prol da saúde coletiva.

As ações da Rede CoVita são desempenhadas mediante colaboração multidisciplinar, interinstitucional e internacional, englobando as áreas de saúde, matemática, geografia e comunicação.



**Rede Co-Vita
Bahia**



**UFBA
Universidade
Federal da Bahia**



**ICS
Instituto de
Ciências da Saúde**

REDE CO-VITA BAHIA

Prof.Dra Danielle Dantas Lima
Faculdade de Medicina Zarns
Médica Veterinária da Secretaria Municipal de Saúde de Salvador

O Boletim MicroVita, nesta edição, traz pontos importantes de algumas doenças de notificação obrigatória como febre amarela, hepatite B e COVID-19. As doenças de notificação compulsória pertencem a uma lista de enfermidades e agravos de interesse em saúde pública. O Ministério da Saúde capta as informações dessas enfermidades através do SINAN (Sistema de Informação de Agravos de Notificação) que é alimentado por profissionais da área de saúde das redes públicas e privadas para subsidiar rápidas intervenções no campo da assistência e vigilância em saúde. A lista de agravos consta na Portaria GM/MS Nº 217, de 1º de março de 2023, onde 53 doenças ou agravos de relevância para a saúde pública são notificadas semanalmente ou com prazo de até 24 horas. Todas essas informações são importantes para o desenvolvimento de medidas de políticas públicas, intervenções e prevenção de possíveis surtos ou epidemias.

O preenchimento correto das fichas do SINAN é um componente importante para a análise dos dados, pois tais informações servem de ferramentas para uma rápida intervenção ou investigação de ocorrências de doenças.

As informações coletadas servem também como objeto de estudo para análises epidemiológicas e também para a implementação de medidas preventivas, como a imunização em massa que tivemos na pandemia do COVID-19 que visou a diminuição do risco de transmissão entre as pessoas.

Qualquer caso suspeito ou confirmado de febre amarela, hepatites virais e Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) associada a coronavírus, devem ser informadas de suas ocorrências para as autoridades competentes por apresentarem risco de transmissão para a população de uma determinada região do território brasileiro.

SUMÁRIO

FEBRE AMARELA NO BRASIL: UM CONTRASTE ENTRE A REGIÃO NORTE E NORDESTE	05
ANÁLISE EPIDEMIOLÓGICA DA INFECÇÃO POR HEPATITE B NAS REGIÕES NORTE E SUL DO BRASIL	14
UTILIZAÇÃO DO PEG NA COMPOSIÇÃO DE VACINAS DE MRNA PARA PREVENÇÃO DA COVID-19	27
DIABETES MELLITUS TIPO 2: PROPENSÃO À COVID-19	39
UM GUIA PRÁTICO PARA VIGILÂNCIA GENÔMICA DE SARS-COV-2: DESENVOLVENDO HABILIDADES PARA ENFRENTAMENTO DE PANDEMIAS	42
NOTÍCIAS: POR DENTRO DA MICROBIOLOGIA	49
CONSELHO EDITORIAL	50

FEBRE AMARELA NO BRASIL: UM CONTRASTE ENTRE A REGIÃO NORTE E NORDESTE.

Diego Leiro Boness 1 – 1 autor

Biotecnologia, Instituto de Ciências da Saúde (ICS)
Universidade Federal da Bahia (UFBA)

Artur Costa Rebouças Nascimento 2 – 2 autor

Bacharelado Interdisciplinar em Saúde
Universidade Federal da Bahia (UFBA)

Natalie Silva Romeu 3 – 3 autor

Biotecnologia, Instituto de Ciências da Saúde (ICS),
Universidade Federal da Bahia (UFBA)

Andréa Mendonça Gusmão Cunha (Orientadora)

Biotecnologia, Instituto de Ciências da Saúde (ICS),
Universidade Federal da Bahia (UFBA) e Faculdade de Medicina ZARNS

RESUMO

Este estudo aborda a epidemiologia da febre amarela (FA) no Brasil, investigando sua distribuição geográfica, casos humanos e animais, bem como os fatores subjacentes aos surtos. Em vista disso, utilizou-se dados públicos de vigilância epidemiológica obtidos através da plataforma Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde Data SUS (TABNET), especificamente, dos casos ocorridos entre 1994 e 2021 nas regiões Norte e Sudeste. Através da análise dos dados, notou-se um surto da febre amarela no Sudeste entre 2017 e 2018, enquanto na região Norte a maior incidência de casos ocorreu entre 1998 e 1999. Além disso, inferiu-se uma provável subnotificação na região Norte que, apesar de ser endêmica para FA, apresenta uma taxa de casos por habitante ínfimo comparado à região Sudeste. Ademais, a taxa de letalidade na região Norte (58% do total de casos) está muito superior à média global, logo, pressupõe-se que apenas casos agudos que necessitam de hospitalização estejam sendo notificados. Com isso, este trabalho revela o contraste socioeconômico entre os dois territórios e a necessidade de uma maior cooperação entre estados e municípios na vigilância epidemiológica da FA e na atualização dos dados públicos.

Palavras-chave: Febre amarela, Epidemiologia, Norte, Sudeste, Subnotificação.

SUMMARY

The present study addresses the epidemiology of Yellow Fever (YF) in Brazil by investigating geographical distribution, human and animal cases, as well as factors underlying outbreaks. In view of this, public epidemiological surveillance data obtained through the platform Department of Informatics of the Unified Health System DataSUS (TABNET) was used, specifically, from cases that occurred between 1994 to 2021 in the North and Southeast regions. Through data analysis, an outbreak of YF was noted in the Southeast between 2017 and 2018, while in the North region the highest incidence of cases occurred between 1998 and 1999. A probable underreporting in the North was deduced since, despite it being an endemic region for YF, exhibits a very low rate of cases per capita compared to the Southeast region. Furthermore, the fatality rate in the North region (58% of all cases) is much higher than the global average, hence it is assumed that only acute cases requiring hospitalization are being reported. Thus, this paper reveals the socioeconomic contrast between the two territories and the need for greater cooperation between states and municipalities in epidemiological surveillance of YF and in the updating of public data.

Keywords: Yellow Fever, Epidemiology, North, Southeast, Underreporting.

INTRODUÇÃO:

A febre amarela é uma doença de notificação compulsória no Brasil com importância para a saúde pública. Essa patologia é causada por um vírus do gênero *Flavivirus*, família *Flaviviridae*. A partícula íntegra possui 40-50 nm e geometria icosaédrica, é envelopada e o seu genoma é formado por uma fita simples de RNA não segmentada com polaridade positiva (VASCONCELOS, 2003). A transmissão do vírus da febre amarela ocorre em dois ciclos distintos, silvestre e urbano. No ciclo silvestre ocorre a transmissão horizontal por intermédio de mosquitos, mais especificamente, os do gênero *Haemagogus* e *Sabethes*. Este vírus é mantido na natureza através da infecção de macacos e pela transmissão transovariana do próprio mosquito. Quando um humano suscetível adentra áreas de floresta também é capaz de ser infectado. Já o ciclo urbano é transmitido pelo *Aedes aegypti*, um vetor comum de outras doenças virais. Os mosquitos não infectados picam humanos infectados que passaram por zona rurais, passando a adquirir o vírus e a transmiti-lo para pessoas saudáveis. Além disso, o vírus também pode ser transmitido através do contato com o sangue, outros fluidos corporais e através do transplante de órgãos de uma pessoa infectada para uma não infectada, porém, estes casos são raros. (SANTOS et al., 2015).

Esta doença é de grande importância para a epidemiologia brasileira devido ao seu impacto na saúde pública. O Brasil é um país com regiões endêmicas para a febre amarela e apresenta áreas de circulação viral, em especial no Norte do país, na região amazônica (SIQUEIRA et al., 2021). É uma doença que representa um desafio para o sistema de saúde visto que não há tratamento antiviral específico, sendo possível tratar apenas os seus sintomas e prevenir por meio da vacinação. O programa nacional de imunização brasileiro disponibiliza a vacina para regiões específicas, é uma vacina comprovadamente segura, composta por vírus vivo atenuado.

O Brasil implementa ativamente programas de vigilância epidemiológica, fortalece a capacidade laboratorial para diagnóstico e monitoramento, realiza campanhas de vacinação em áreas de risco e mantém medidas de controle do *Aedes aegypti*.

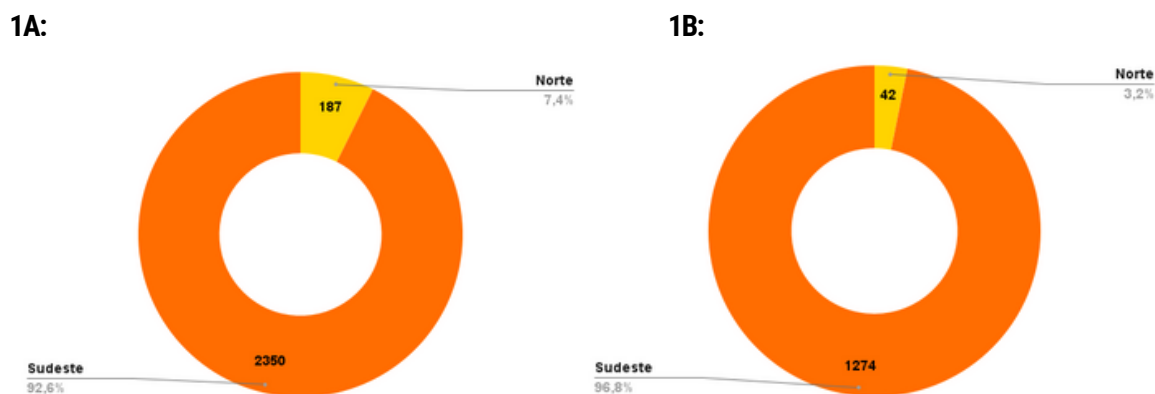
Contudo, estudos relacionados à análise epidemiológica da febre amarela nas diferentes regiões brasileiras são fundamentais para entender a evolução e distribuição da doença no Brasil. Este trabalho propõe-se a analisar as regiões Norte e Sudeste, do período de 1994 a 2021, com o intuito de identificar a frequência de casos nas regiões e analisar as razões dos surtos. Em paralelo, também foi analisada a notificação de animais infectados durante períodos de elevação de casos.

METODOLOGIA:

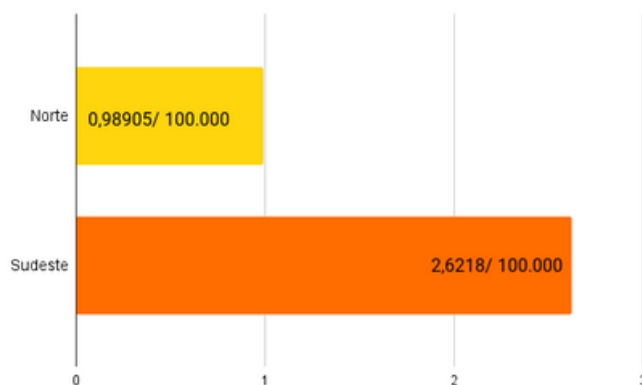
Trata-se de um estudo ecológico descritivo que investiga casos confirmados de febre amarela em humanos e animais considerando as regiões Norte e Sudeste. A coleta de dados para conduzir o estudo foi realizada no Tabnet, plataforma online do Departamento de Informática do SUS (DATASUS), que permite o acesso a dados de doenças de notificação compulsória. Também foi utilizado para fins deste estudo dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) para comparar as escalas populacionais das duas regiões. Houve a construção de gráficos no Excel a partir da consideração das seguintes variantes de ambas regiões estudadas: casos totais da doença, população total, casos por ano em humanos, frequência por sexo, número de óbitos e casos em animais. Todos os dados são disponibilizados publicamente, sendo desnecessário a submissão para a aprovação do estudo ao Comitê de Ética em Pesquisa.

RESULTADOS E DISCUSSÃO:

Durante os anos de 1994 a 2021, foram registrados 2.537 casos em humanos (100%), sendo 2.350 na região Sudeste (92,6% do total de casos em humanos) e 187 na região Norte (7,4% do total de casos em humanos) (figura 1A). Também foram registrados 1316 casos em macacos (100%), com 1274 na região Sudeste (96,8% do total de casos) e 42 casos na região Norte (3,2% do total de casos) (figura 1B). Segundo dados do IBGE (2020) coletados no Censo Demográfico de 2020, a população total da região Sudeste é de 89.632.912 pessoas, enquanto a população total da região Norte consiste em 18.906.962 pessoas. Logo, a média de casos por 100.000 habitantes em ambas regiões são, respectivamente, 2,62 e 0,98 (figura 2). Vale ressaltar que esse resultado é apenas uma estimativa calculada a partir do último Censo disponível, porém, assume-se que não houve variações muito discrepantes na taxa de população das duas regiões.

Figura 1 - Casos confirmados na região Norte e Sudeste (1994-2021). (A) casos em humanos; (B) casos animais.

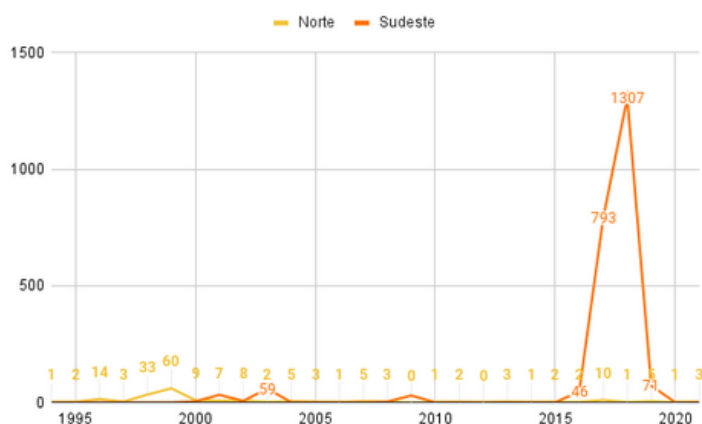
Fonte: Plataforma Datasus (TabNet). Elaborado em: 2023, de autoria própria.

Figura 2 - Casos por 100.000 habitantes na região Norte e Sudeste

Fonte: IBGE (2020) Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/pt/inicio.html>. Elaborado em: 2023, de autoria própria.

Foi observado que, de 1994 a 2021, a maioria dos registros de casos em humanos da FA ocorreram na região Sudeste, principalmente nos anos de 2017 e 2018, com 2100 casos (89% dos casos de todo o período estudado na região Sudeste) concentrados nesses dois anos. Em contraste, o período com o maior número de registros na região Norte foi nos anos de 1998 e 1999, com um total de 93 casos (49% dos casos identificados na região Norte por todo o período estudado). (Figura 3).

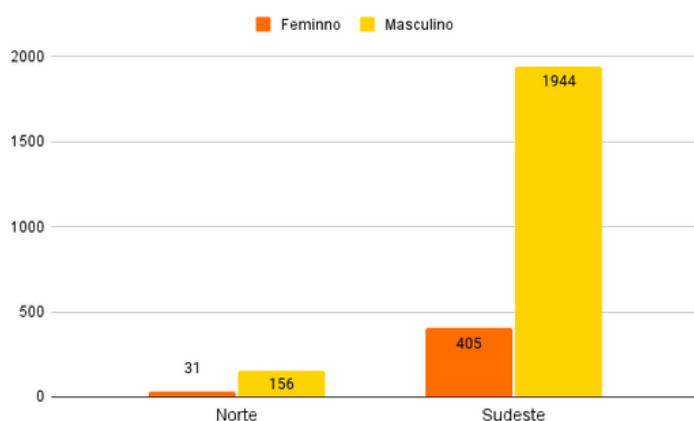
Figura 3 - Casos confirmados por ano em humanos na região Norte e Sudeste (1994-2021).



Fonte: Plataforma Datasus (TabNet). Elaborado em: 2023, de autoria própria.

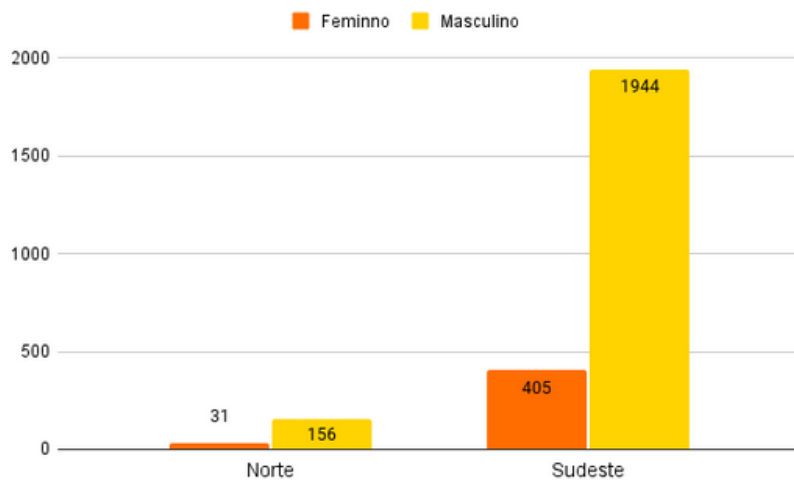
É válido ressaltar que, entre 1994 e 2021 na região Sudeste, 1944 do total de infectados pertenciam ao sexo masculino (83% do total na região Sudeste) e 156 ao sexo feminino (17% do total da região Sudeste). Na região Norte, 405 infectados pertenciam ao sexo masculino (83% do total da região Norte) e 31 ao sexo feminino (17% do total da região Norte). A proporção de casos por sexo observada é a mesma nas duas regiões. (Figura 4).

Figura 3 - Casos confirmados por ano em humanos na região Norte e Sudeste (1994-2021).



Fonte: Plataforma Datasus (TabNet). Elaborado em: 2023, de autoria própria.

Figura 4 - Frequência por sexo dos casos em humanos na região Norte e Sudeste (1994-2021).

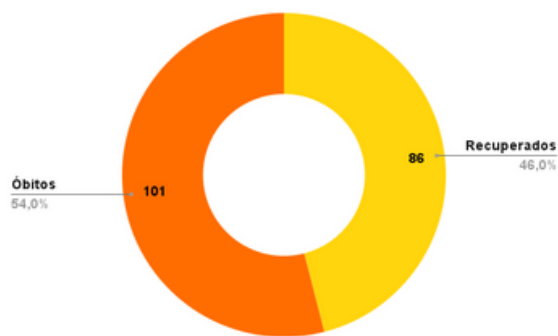


Fonte: Plataforma Datasus (TabNet). Elaborado em: 2023, de autoria própria.

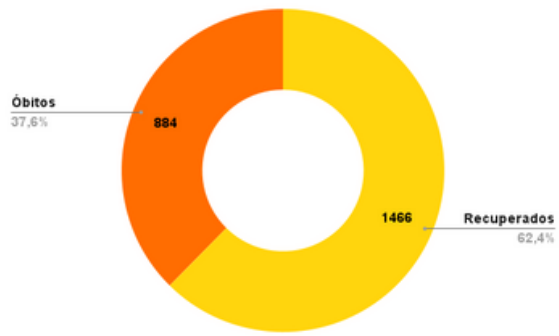
O número total de óbitos também foi analisado, de 1994 a 2021, as regiões Norte e Sudeste apresentaram 985 óbitos, representando 39% do total de infectados pela doença. Desse total de óbitos, 884 eram da região Sudeste (37,6% do total de casos da região Sudeste) (figura 5A), enquanto 101 eram da região Norte (54% do total de casos da região Norte) (figura 5B).

Figura 5 - Número de óbitos em casos humanos (1994-2021). (A) Casos da região Norte; (B) Casos da região Sudeste.

1A:

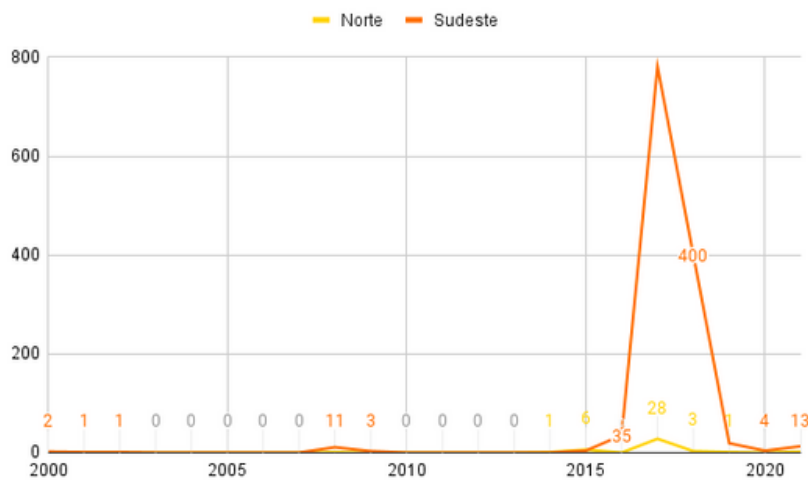


1B:



Fonte: Plataforma Datasus (TabNet). **Elaborado em:** 2023, de autoria própria.

Na figura 6 é possível inferir uma provável subnotificação, visto que os vetores do vírus são primatólogos, ou seja, os macacos são os hospedeiros preferenciais para o repasto sanguíneo e, secundariamente, o homem (VASCONCELOS, 2002). A região Norte é classificada como endêmica para a febre amarela, entretanto, a maioria dos casos confirmados em animais foram registrados no Sudeste no surto de 2017 e 2018. O contraste fica ainda mais evidente se comparado aos casos em animais infectados na região Norte, durante 2000 até 2021, apenas 42 casos foram registrados na região (3% do total de casos registrados em animais nas duas regiões).

Figura 6 - Casos confirmados em animais na região Norte e Sudeste (2000-2021).

Fonte: Plataforma Datasus (TabNet). Elaborado em: 2023, de autoria própria.

É importante discutir o grande número de casos na região Sudeste durante o surto de 2017 e 2018 sem precedentes naquela região e com rápida disseminação (VIEIRA et al., 2020). Em dezembro de 2016, o Brasil registrou o início do maior surto de transmissão silvestre da sua história, principalmente, em Minas Gerais e Espírito Santo (CAVALCANTE; TAUILL, 2017). Uma urbanização acelerada, elevado crescimento populacional e a maior circulação de pessoas entre zonas rurais e urbanas potencializam a transmissão do vírus, aumentando as chances de desencadear novos surtos de FA (FALLS, 2017)

É notório a maior prevalência de casos e óbitos em indivíduos do sexo masculino, provavelmente relacionado ao trabalho em áreas rurais que, normalmente, são os homens que sofrem uma maior exposição a infecção (CAVALCANTE; TAUILL, 2016). Destaca-se o trabalho em atividades agropecuárias e de extração de madeira, onde os homens adentram regiões de floresta sem ter sido vacinados e sem o uso adequado de equipamentos de proteção (VASCONCELOS, 2002).

É válido ressaltar que a amostragem de dados apresenta poucos casos notificados, principalmente a região Norte, que é a região endêmica para a doença, o que abre margem para inferir uma provável subnotificação. Entre 2000 a 2012, foram registrados apenas 326 casos confirmados de FA e 156 óbitos no Brasil, resultando em uma taxa média de letalidade de 47,8% (CAVALCANTE; TAUILL, 2016). É interessante abordar que a letalidade global da febre amarela varia entre 5% a 10%, porém em casos graves que precisam ser hospitalizados a letalidade varia entre 40% a 60% (VASCONCELOS, 2002).

CONCLUSÃO E CONSIDERAÇÕES FINAIS:

Diante dos fatos apresentados neste trabalho, fica evidente a maior ocorrência de casos de infecção e óbitos em indivíduos do sexo masculino. Ademais, é possível inferir uma provável subnotificação tanto em humanos quanto em macacos, devido a grande diferença de casos notificados entre a região Norte, que é uma região endêmica da doença, e Sudeste do país, assim como pela taxa média de letalidade dos casos estar muito acima da global.

É necessário uma ação conjunta dos governos estaduais e municipais, tanto do Norte como do Sudeste, a fim de melhorar a vigilância e mapeamento. Dessa forma, será possível analisar a prevalência do vírus de forma mais completa e assertiva, impedindo assim, futuros surtos de febre amarela tão devastadores como os que ocorreram no Sudeste entre 2017 e 2018. É importante lembrar que se trata de uma doença sem tratamento antiviral específico, logo, é possível apenas tratar seus sintomas. Isso torna o combate à febre amarela mais desafiador para as autoridades de saúde pública, pois não há uma intervenção direta para combater o vírus em indivíduos já infectados, o que resulta em uma alta letalidade da doença. Por isso, é necessário um grande esforço preventivo para identificar áreas que possam vir a ser afetadas pela doença e tomar medidas adequadas de controle, como por exemplo, a vacinação, campanhas de combate à desinformação e controle dos vetores.

REFERÊNCIAS:

- CAVALCANTE, K.; TAUIL, P. Características epidemiológicas da febre amarela no Brasil, 2000-2012. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, v. 25, n. 1, p. 10–1, jan. 2016.
- CAVALCANTE, K.; TAUIL, P. Risco de reintrodução da febre amarela urbana no Brasil. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, v. 26, n. 3, p. 617–620, jul. 2017.

- FALLS, V. **Quadro de implementação da estratégia mundial para eliminar as epidemias de febre-amarela** (eye), 2017-2026, na região africana. [s.l.: s.n.]. Disponível em: <<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/334312/AFR-RC67-8-por.pdf>>. Acesso em: 6 jun. 2023.
- Febre amarela. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/f/febre-amarela#:~:text=O%20Programa%20de%20Vigil%C3%A2ncia%20da>>. Acesso em: 31 maio. 2023.
- GATO, A. et al. Vacinação contra a febre amarela nos Estados da Região Norte do Brasil: uma análise entre 2010 e 2019. v. 13, p. 1–12, jul. 2021.
- IBGE, Diretoria de Pesquisas, Coordenação de População e Indicadores Sociais, Estimativas da população residente com data de referência 1 de julho de 2020. Disponível em: <<https://www.ibge.gov.br/pt/inicio.html>>.
- Informações de Saúde (TABNET) – DATASUS. Disponível em: <<https://datasus.saude.gov.br/informacoes-de-saude-tabnet/>>.
- PINTO, C.; TONI, J.; IMAMURA, K. FEBRE AMARELA: Principais Aspectos. **Educação Sem Distância - Revista Eletrônica da Faculdade Unyleya**, v. 1, n. 6, 20 dez. 2022.
- SANTOS, Norma et al. Febre Amarela e Dengue. In: SANTOS, Norma; ROMANOS, Maria; WIGG, Marcia. *Virologia Humana*. 3. ed. Rio de Janeiro: GUANABARA KOOGAN LTDA, 2015. cap. 18, ISBN 978-85-277-2736-5.
- SIQUEIRA, P. C. et al. Difusão espaço-temporal da Febre Amarela silvestre em um estado do Sudeste do Brasil, 2017. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 37, n. 9, 2021.
- VASCONCELOS, P. F. DA C. Febre amarela: reflexões sobre a doença, as perspectivas para o século XXI e o risco da reurbanização. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, v. 5, n. 3, p. 244–258, dez. 2002.
- VASCONCELOS, Pedro. Febre Amarela. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, [S. l.], p. 1-1, 10 jun. 2003. DOI <https://doi.org/10.1590/S0037-86822003000200012>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rsbmt/a/3dpcS3SXsMPVt6LrTZVgtj/?format=html&lang=pt>. Acesso em: 22 maio 2023.
- VIEIRA, Y. P. et al. Descrição epidemiológica da febre amarela no brasil: alerta sobre a expansão da doença / Epidemiological description of yellow fever in brazil: alert on the spansion of the disease. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 3, n. 5, p. 13383–13395, 2020

ANÁLISE EPIDEMIOLÓGICA DA INFECÇÃO POR HEPATITE B NAS REGIÕES NORTE E SUL DO BRASIL

Amanda Mota Ribeiro Maioral Coelho – 1º autor

Biociências, Instituto de Ciências da Saúde (ICS)
Universidade Federal da Bahia (UFBA)

Helen Regina de Souza Silva – 2º autor

Bacharelado Interdisciplinar em Saúde
Universidade Federal da Bahia (UFBA)

Rafaela dos Santos Pimenta – 3º autor

Biociências, Instituto de Ciências da Saúde (ICS),
Universidade Federal da Bahia (UFBA)

Natalie Romeu – 4º autor

Biociências, Instituto de Ciências da Saúde (ICS),
Universidade Federal da Bahia (UFBA)

Andréa Mendonça Gusmão Cunha (Orientadora)

Biociências, Instituto de Ciências da Saúde (ICS),
Universidade Federal da Bahia (UFBA) e Faculdade de Medicina ZARNS

RESUMO

Este estudo realizou uma análise sobre a epidemiologia da hepatite B em duas importantes regiões geográficas do Brasil: a região Norte e a região Sul. A hepatite B é uma doença de notificação compulsória no país e as principais vias de transmissão ocorrem mediante atividade sexual, compartilhamento de objetos perfurocortantes e transmissão vertical da gestante para o feto/neonato. Essa infecção é causada pelo Vírus da Hepatite B (HBV), cujo tropismo é por células hepáticas. Apesar da prevenção fundamentada em vacinação e o uso de preservativos, a incidência da doença persiste em território brasileiro. Foram analisados dados do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde DataSUS (TABNET), que revelam números significativos dessa infecção, com semelhança entre as regiões Norte e Sul do país. Os resultados revelaram um padrão predomi-

Palavras-chave: Hepatite B, HBV, Brasil, Epidemiologia.

nante de transmissão por meio de relações sexuais, com a faixa etária mais afetada compreendendo indivíduos de 20 a 59 anos de idade, muitos dos quais possuíam ensino médio completo. É importante destacar que, apesar das diferenças socioeconômicas e das heterogeneidades regionais, ambas as regiões compartilham um perfil de infecção semelhante. Portanto, é imperativo intensificar a ênfase sobre o combate e prevenção da Hepatite B em ambas as regiões, visando a redução da incidência e o fortalecimento das medidas de controle da doença.

SUMMARY

The present work carried out a comprehensive analysis of the epidemiology of hepatitis B in two important geographic areas of Brazil, the North and South regions. This disease is notifiable in Brazil, being transmitted mainly through sexual activity, sharing sharp objects and via vertically, from pregnant woman to fetus/newborn. This infection is caused by the Hepatitis B Virus (HBV), whose tropism is for liver cells. Despite current prevention methods based on vaccination and the use of condoms, the incidence of the disease persists in Brazil. Data from the Department of Informatics of the Unified Health System DataSUS (TABNET) were analyzed, which showed a significant number of cases of this infection, with similarity between the North and South regions of the country. The result was characterized by the following pattern: form of transmission mostly through sexual intercourse, the age group was composed mainly of individuals aged between 20 and 59 years, and who have completed high school. After detailed investigation and evaluation, it was verified that remarkably distinct areas converge into similar groups, allowing a deeper understanding of the dynamics of this pathology. It is notable that, despite the socioeconomic differences and their heterogeneity, both national territories have maintained a similar infection profile, making it necessary to increase the emphasis on combating and preventing Hepatitis B in both regions.

Keywords: Hepatitis B, HBV, Brazil, Epidemiology.

INTRODUÇÃO:

A hepatite B é uma doença de notificação compulsória no Brasil, de acordo com a Portaria GM/MS Nº 420 de 2022, do Ministério da Saúde (MS), tornando obrigatória a comunicação à autoridade de saúde sobre suspeitas ou casos confirmados da doença. Esta enfermidade é causada pelo Vírus da Hepatite B (HBV), cujo tropismo é por células hepáticas e a principal via de transmissão ocorre por relações sexuais, sendo, portanto, classificada como uma Infecção Sexualmente Transmissível (IST) (BERTOLINI et al., 2018). Além disso, a hepatite B pode ser transmitida por compartilhamento de obje-

tos perfurocortantes de uso pessoal, por via vertical, da mãe para o filho durante o parto e, preocupantemente, pelo compartilhamento de agulhas e seringas (RAPPARINI et. al., 2012).

Na classificação taxonômica, o HBV é um vírus pertencente à família Hepadnaviridae, gênero Orthohepadnavirus e é constituído por um uma fita dupla de DNA incompleta com intermédio de RNA. A estrutura do vírus inclui um capsídeo icosaédrico marcado pela presença da Proteína C e um envelope viral composto pela proteína S de superfície. O antígeno viral E é detectado no sangue do indivíduo infectado apenas durante a replicação viral ativa. A partir da presença dessas proteínas virais e da resposta imune com a produção de anticorpos específicos, é possível identificar marcadores sorológicos que são utilizados para o diagnóstico e monitoramento da infecção pelo HBV. Entre esses marcadores, destacam-se a pesquisa dos antígenos AgHBs e AgHBc e a pesquisa de anticorpos Anti-HBs, Anti-HBc e Anti-HBe (IARC, 2012). No entanto, devido à complexidade na interpretação dos resultados dos testes sorológicos, existe a possibilidade de erros de diagnóstico, levando a resultados falsos negativos ou falsos positivos (CRUZ, 2014).

Em termos clínicos, a hepatite B é, em sua maioria, assintomática ou oligossintomática durante a fase aguda, com manifestações clínicas inespecíficas que se assemelham a infecções gripais. Isso dificulta o diagnóstico clínico e resulta em um número significativo de portadores crônicos, que podem disseminar o vírus por longos períodos. Nesse contexto, o diagnóstico laboratorial e clínico da hepatite B muitas vezes é tardio, ocorrendo quando já há danos irreversíveis no fígado, frequentemente fibrose, cirrose e até mesmo carcinoma hepatocelular (FIGUEIREDO et. al, 2005; Secretaria de Vigilância em Saúde/MS, 2007).

Para o controle da doença, a vacinação é a principal forma de profilaxia contra a hepatite B, disponível gratuitamente pelo Sistema Único de Saúde do Brasil (SUS) desde 1992, sem restrições de idade. Entretanto, evidências indicam que nem todos os indivíduos vacinados desenvolvem soroconversão, resultando em uma janela de infecção na população vacinada (MEIRA et al., 2006;

MOREIRA et al., 2007). Medidas como o uso de preservativos, não compartilhamento de objetos perfurocortantes de uso pessoal e o acompanhamento pré-natal de gestantes, oferecido pelo SUS, são consideradas importantes estratégias medidas de prevenção da hepatite B (Secretaria de Vigilância em Saúde/MS, 2007).

Apesar dos esforços para o controle da hepatite B, em 2018, esta infecção foi responsável por 32,8% dos casos de hepatites notificados no Brasil, causando mais de 20% das mortes relacionadas às hepatites entre os anos 2000 e 2017 (DE OLIVEIRA et al., 2019). Considerando a gravidade dessa doença e a necessidade de uma vigilância eficaz, este estudo tem como objetivo analisar a epidemiologia da hepatite B na população brasileira, com foco nas regiões Norte e Sul do país, que, apesar de suas diferenças, apresentam os maiores índices de casos da doença.

METODOLOGIA

Foi utilizado um modelo de estudo ecológico descritivo, o qual permite examinar associações entre exposição e doença/condição relacionada à coletividade.

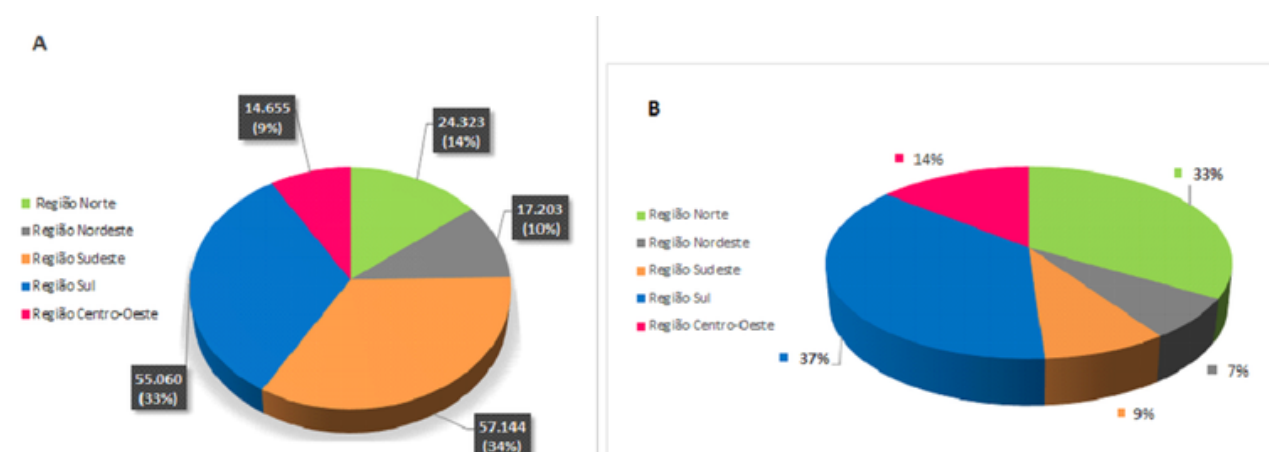
Os dados utilizados no trabalho foram coletados do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde DataSUS (TABNET). Trata-se de dados públicos, logo, não houve a necessidade da aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa.

Para a condução da análise, foram construídas tabelas e gráficos utilizando o software Excel. A população estudada englobou indivíduos de ambos os sexos, diagnosticados HBV nas regiões Norte e Sul do Brasil durante o período compreendido entre os anos de 2007 a 2019. Dentre as variáveis analisadas, incluíram-se sexo, etnia/raça, nível de escolaridade, modalidade de exposição ao vírus e faixa etária.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Com base nos dados coletados e considerando as características demográficas distintas das regiões do Brasil, foi possível observar uma maior frequência em casos de hepatite B nas regiões Norte e Sul ao longo do período de 2007 a 2019, em comparação com as demais regiões brasileiras. De todos os 168.385 casos registrados de hepatite B nesse intervalo de tempo, 14% pertencem à região Norte, enquanto 33% estão associados à região Sul (Figura 1A). Além disso, ao considerar o ano de 2019 como referência para a coleta de dados demográficos e a análise do número de casos por região, nota-se que as regiões Norte e Sul apresentam as maiores frequências em número de casos por habitante, representando, respectivamente, 33% e 37% (Figura 1B). Esses achados corroboram com um estudo publicado em 2022 por Grandi et al., o qual revelou que em 2011, a região Norte ocupava a primeira posição em número de infectados por HBV, com uma taxa de 53,01 casos por 100.000 habitantes. A partir de 2016, a região Sul assumiu a liderança nesse aspecto (GRANDI et al., 2022).

Figura 1 - : (A) Casos de hepatite B no Brasil durante o período de 2007 a 2019; (B) Incidência do número de casos de hepatite B/habitante em 2019.



Diante das notórias diferenças, especialmente culturais e econômicas, entre as regiões Norte e Sul do Brasil, foi realizada uma análise comparativa dos dados epidemiológicos relacionados à hepatite B. Os resultados revelaram que não houve diferença significativa na taxa de infecção entre os sexos, com aproximadamente 50% de infectados em cada grupo em ambas as regiões, conforme os dados do TABNET. Esses estão em consonância com outros estudos epidemiológicos acerca da hepatite B, incluindo um estudo conduzido na China e publicado por Tian et al. em 2020, que relatou uma variação mínima nos casos confirmados de hepatite B entre homens (54,3%) e mulheres (45,7%) (TIAN et al., 2020).

No que se refere à faixa etária, na região Norte, observou-se uma maior frequência de casos entre os indivíduos de 20 a 39 anos (51,9%) em comparação com aqueles de 40 a 59 anos (31,7%), enquanto na região Sul, os números entre esses dois grupos são mais homogêneos, com 41,4% e 42,9%, respectivamente (Figura 2A e 2B). Essas discrepâncias, embora pequenas, sugerem variações nas faixas etárias dos afetados pelo vírus HBV nas regiões Norte e Sul. Esses resultados estão alinhados com um estudo publicado em 2021 por Cathianne Pinto et al. no Brasil, que também apontou maior prevalência de infecção em indivíduos entre 20 a 39 anos (45,2%) e 40 a 59 anos (43,3%), seguindo o padrão (PINTO et al, 2021).

Figura. 2: (A) Número de casos de hepatite B por faixa etária na região Norte;

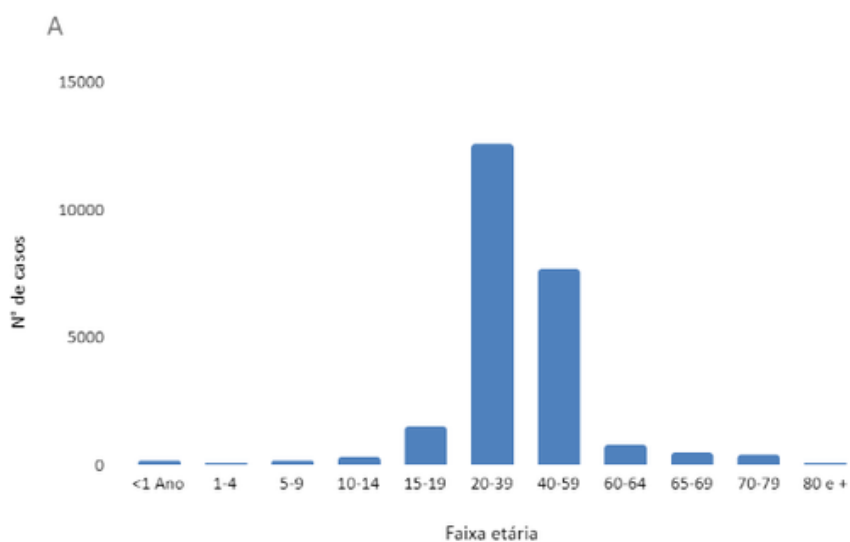
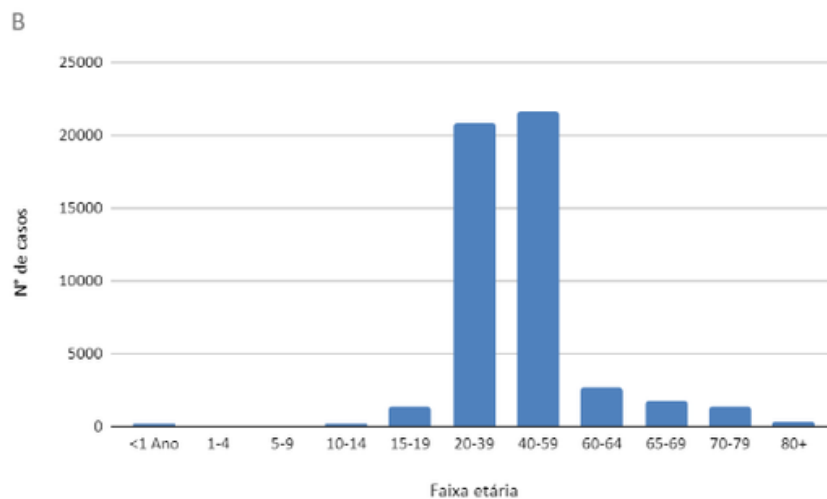


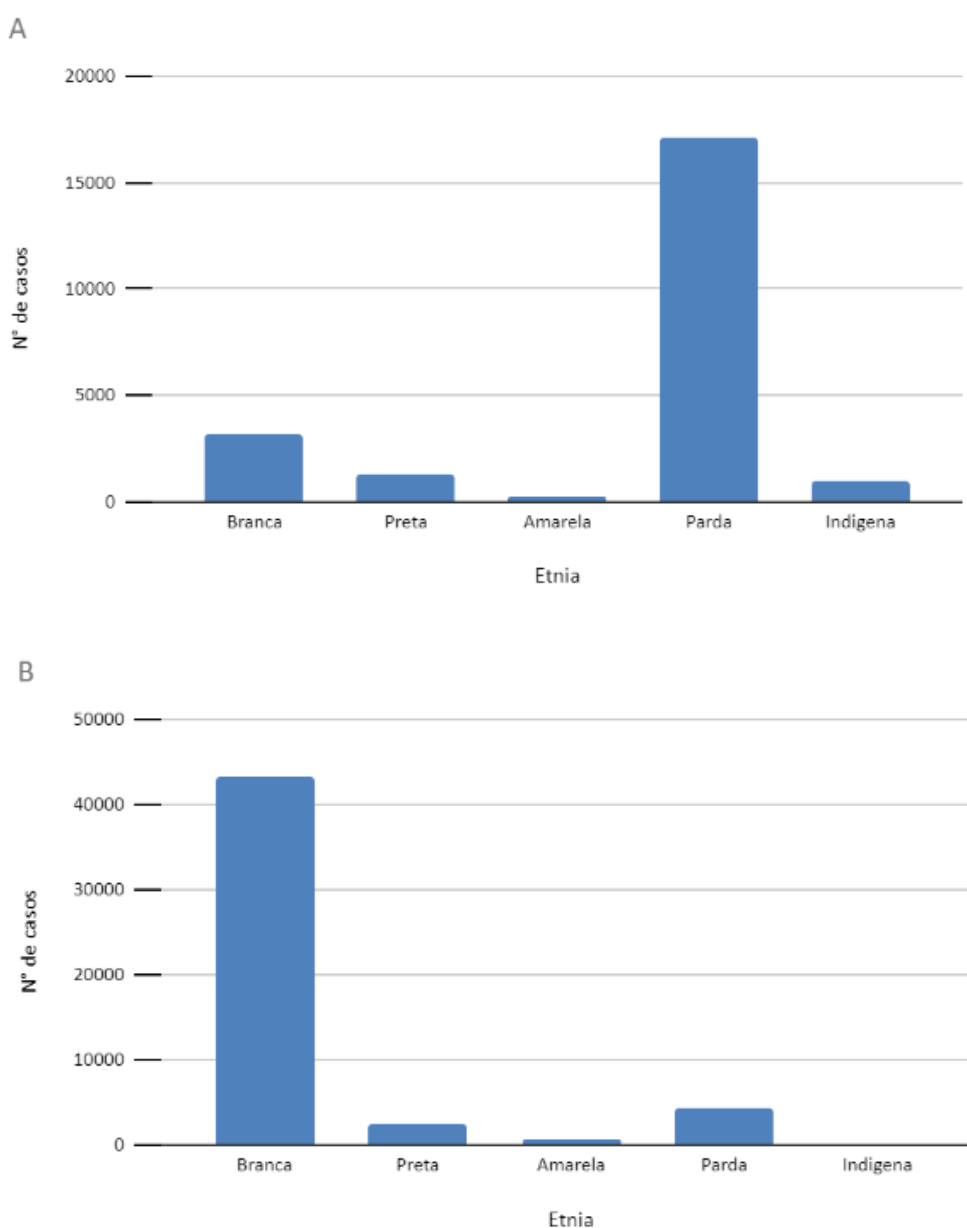
Figura. 2: (B) Número de casos de hepatite B por faixa etária na região Sul.

No que diz respeito a etnias, a infecção por hepatite B na região Norte é predominantemente identificada em indivíduos que se autodeclararam pardos. Por outro lado, na região Sul, a maior predominância dessa infecção ocorre na população de indivíduos que se autodeclararam brancos (Figuras 3A e 3B). Esses resultados estão em concordância com o perfil étnico regional traçado pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), que retrata a composição percentual dos grupos étnicos em cada região. De acordo com o IBGE, a região Sul é composta por aproximadamente 75,1% de indivíduos brancos, enquanto a região Norte tem uma maior representatividade de indivíduos pardos, correspondendo a 73,4% da população (IBGE, PNAD, 2022).

Essa correlação entre a predominância da infecção por hepatite B e o perfil étnico regional é um achado importante, pois ressalta a influência de fatores demográficos e culturais na distribuição da doença. Essa relação pode estar relacionada a diferenças no acesso a serviços de saúde, comportamentos de risco, bem como a variações genéticas que podem influenciar a suscetibilidade à infecção.

Esses resultados destacam a necessidade de abordagens personalizadas e culturalmente sensíveis para a prevenção e controle da hepatite B em diferentes regiões do Brasil. Além disso, enfatizam a importância de políticas de saúde que levem em consideração as disparidades étnicas e regionais na implementação de estratégias de saúde pública.

Figura. 3: (A) Números de casos de hepatite B por etnia na região Norte; (B) Número de casos de hepatite B por etnia na região Sul.



Foram analisados os dados relacionados à escolaridade da população e às formas de transmissão do vírus da hepatite B. Em ambos os casos, os resultados das regiões Norte e Sul apresentaram correlações semelhantes. Houve uma maior frequência de indivíduos com ensino médio completo, seguidos daqueles que cursaram de forma incompleta o ensino fundamental. Além disso, a via sexual foi a forma de transmissão majoritária, com mais de 50% dos casos atribuídos a essa modalidade.

Esses resultados revelam que, apesar das notáveis diferenças socioeconômicas entre as regiões Norte e Sul do Brasil, o perfil de infecção pelo HBV é semelhante. Isso sugere que, entre as regiões estudadas, a escolaridade não foi um fator determinante para a prevenção à infecção por HBV. Essa constatação contraria a crença comum de que o acesso à informação de qualidade e a educação são os principais meios para prevenir doenças. É importante notar que ambas as regiões apresentam uma alta frequência de casos por habitante, apesar das diferenças nas taxas de analfabetismo, com o Sul tendo a menor taxa de analfabetismo em 2019 e o Norte ocupando a segunda posição nesse parâmetro (IBGE, PNAD, 2020)

Esses resultados têm implicações significativas para o planejamento e a implementação de programas de prevenção e controle da hepatite B no Brasil. Eles sugerem que estratégias de conscientização e prevenção devem ser adaptadas para atender às necessidades específicas das regiões, considerando fatores socioeconômicos, culturais e comportamentais locais. Além disso, ressaltam a importância de uma abordagem holística e personalizada para a saúde pública, que leve em conta não apenas o nível de escolaridade, mas também outros determinantes sociais da saúde na prevenção e controle de doenças infecciosas, como a hepatite B.

CONCLUSÃO E CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base na análise dos dados epidemiológicos da hepatite B nas regiões Norte e Sul do Brasil, podemos concluir que não houve diferenças significativas entre essas regiões em relação aos fatores

de escolaridade, sexo e formas de transmissão do vírus. Mesmo as pequenas diferenças observadas na etnia/raça afetada estão alinhadas com as características sociodemográficas predominantes em cada região.

Podemos concluir que não houve diferenças significativas entre essas regiões em relação aos fatores de escolaridade, sexo e formas de transmissão do vírus. Mesmo as pequenas diferenças observadas na etnia/raça afetada estão alinhadas com as características sociodemográficas predominantes em cada região.

A análise da faixa etária revelou um perfil de infecção por hepatite B em indivíduos em idade sexualmente ativa, o que justifica a transmissão majoritária por meio da via sexual, em ambas as regiões. Portanto, a partir dos dados coletados neste estudo, podemos inferir que os elevados índices de infecção por hepatite B nas regiões Norte e Sul estão relacionados principalmente à falta de informação generalizada sobre a doença, suas formas de transmissão e prevenção em um contexto nacional.

Diante do elevado número de casos registrados no Brasil, é essencial fortalecer e implementar campanhas governamentais de conscientização, especialmente direcionadas a jovens adultos em idade sexualmente ativa, bem como em escolas e na comunidade em geral. Além disso, é importante promover a divulgação ampla do programa de vacinação contra a hepatite B, de forma semelhante ao que foi feito para a poliomielite com o personagem Zé Gotinha, que se tornou amplamente conhecido e contribuiu para o sucesso da vacinação e a redução dos casos, até a erradicação da doença.

Adicionalmente, é fundamental destacar a importância do pré-natal gratuito no SUS como medida preventiva contra a hepatite B. Durante o acompanhamento pré-natal, as gestantes têm a oportunidade de receber informações sobre a doença, realizar exames específicos e, se necessário, serem imunizadas, proporcionando uma abordagem preventiva tanto para a mãe quanto para o recém-nascido. Ademais, a promoção de campanhas educativas para o não compartilhamento de

objetos perfurocortantes, tanto de uso pessoal quanto em ambientes médicos e de tatuagem, é crucial para o controle e a prevenção do vírus da hepatite B.

No que diz respeito à pesquisa de dados, o acesso aos dados epidemiológicos no TABNET não apresentou dificuldades significativas, uma vez que o sistema fornece informações relevantes e atualizadas sobre a incidência e a distribuição geográfica da doença. No entanto, a obtenção de dados demográficos precisos representou um desafio devido a dificuldades de navegação no site do IBGE. A falta de clareza na organização dos dados demográficos dificultou o acesso às informações necessárias para uma análise mais abrangente da hepatite B em diferentes grupos populacionais. Essa limitação ressalta a importância de uma melhor estruturação e disponibilização de dados demográficos para facilitar a pesquisa e o entendimento dos fatores de risco e das disparidades relacionadas à doença nas diferentes regiões geográficas do Brasil.

A pesquisa de dados sobre o tema no TABNET não apresentou dificuldades significativas, uma vez que o sistema disponibiliza informações relevantes e atualizadas sobre a incidência e a distribuição geográfica da doença. No entanto, a obtenção de dados demográficos precisos foi um desafio devido à desorganização e dificuldades de navegação no site do IBGE. A falta de clareza na organização dos dados demográficos dificultou o acesso às informações necessárias para uma análise mais abrangente da hepatite B em diferentes grupos populacionais. Essa limitação ressalta a importância de uma melhor estruturação e disponibilização de dados demográficos, a fim de facilitar a pesquisa e o entendimento dos fatores de risco e das disparidades relacionadas à doença nas diferentes regiões geográficas do Brasil.

Este estudo epidemiológico sobre a hepatite B nas regiões Norte e Sul do Brasil revelou uma série de achados que contribuem significativamente para o entendimento da distribuição e dos fatores de risco associados a essa doença no país. Embora as regiões apresentem notáveis diferenças culturais e econômicas, nossos resultados indicam que, o perfil de infecção pelo Vírus da Hepatite B é notavelmente semelhante.

Essa descoberta ressalta a importância de estratégias de conscientização e prevenção adaptadas às necessidades específicas de cada região, considerando os fatores sociodemográficos, culturais e comportamentais locais. A análise também destaca a relevância de políticas de saúde pública que levem em conta as disparidades étnicas e regionais na implementação de estratégias eficazes de prevenção e controle da hepatite B. Em última análise, este estudo enfatiza a necessidade urgente de intensificar esforços na educação em saúde, campanhas de vacinação, educação sexual e acompanhamento pré-natal para reduzir a carga da hepatite B no Brasil e proteger a saúde de sua população.

REFERÊNCIAS

- BERTOLINI, Dennis Armando et al. **MANUAL TÉCNICO PARA O DIAGNÓSTICO DAS HEPATITES VIRAIS**. Secretaria de Vigilância em Saúde: Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais, Brasília/DF, ed. 2, 2018.
- CRUZ, H. M. **AVALIAÇÃO DO DESEMPENHO DE TESTES RÁPIDOS NA DETECÇÃO DE MARCADORES DA INFECÇÃO PELO VÍRUS DA HEPATITE B**. INSTITUTO OSWALDO CRUZ Mestrado em Programa de Pós-Graduação e Medicina Tropical, Rio de Janeiro-RJ, 2014.
- DE OLIVEIRA, Wanderson Kleber et al. **GUIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE**. MINISTÉRIO DA SAÚDE, Brasília – DF, v. Único, ed. 3, 2019.
- FIGUEIREDO, Gherusa et al. **A, B, C, D, E de Hepatites para Comunicadores**. Secretaria de Vigilância em Saúde, Brasília – DF, ed. 1, 2005.
- GRANDI, G.; LOPEZ, L. F.; BURATTINI, M. N. Regional differences and temporal trend analysis of Hepatitis B in Brazil. **BMC public health**, v. 22, n. 1, p. 1931, 2022.
- IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. **HEPATITIS B VIRUS**. International Agency for Research on Cancer, 2012
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE); Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios Contínua (PNAD). **Características gerais dos moradores 2020-2021 PNAD contínua**. 2022

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE); Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios Contínua (PNAD). **Educação 2019**. 2020.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (Brasil). Portaria GM/MS Nº 420, de 2 de março de 2022. Diário da União. 2022.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (Brasil). Secretaria de Vigilância em Saúde. **HEPATITES VIRAIS**. CID 10: B15 (Hepatite A); B16 (Hepatite B); B17.1 (Hepatite C); B17.8 (Hepatite D); B17.2 (Hepatite E), Brasília/DF, 2007.

MOREIRA, et al., **Soroprevalência da hepatite B e avaliação da resposta imunológica à vacinação contra a hepatite B por via intramuscular e intradérmica em profissionais de um laboratório de saúde pública**. *Journal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*. 2007.

PINTO, C. S. et al. Clinical, epidemiological aspects, and trends of Hepatitis B in Brazil from 2007 to 2018. **Scientific reports**, v. 11, n. 1, p. 13986, 2021.

RAPPARINI, Cristiane et al. **RECOMENDAÇÕES PARA ATENDIMENTO E ACOMPANHAMENTO DE EXPOSIÇÃO OCUPACIONAL A MATERIAL BIOLÓGICO: HIV E HEPATITES B e C**. Secretaria Municipal de Saúde RJ, Rio de Janeiro - RJ, 2012. **TABNET**. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinannet/cnv/hepabr.def>>.

TIAN, T. et al. Hepatitis B vírus infection and the risk of câncer among the Chinese population. **International journal of cancer**. *Journal internation*

VIEIRA, T. B. et al., Soroconversão após a vacinação para hepatite B em acadêmicos da área da saúde. **Disciplinarum Scientia**, v. 7, n. 1, p. 13-21. 2006.

UTILIZAÇÃO DO PEG NA COMPOSIÇÃO DE VACINAS DE MRNA PARA PREVENÇÃO DA COVID-19

USE OF PEG IN THE COMPOSITION OF MRNA VACCINES TO PREVENT COVID-19

Angelica Alves Pereira

Biotecnologia, Instituto de Ciências da Saúde (ICS)

Universidade Federal da Bahia (UFBA)

Andrea Mendonça Gusmão Cunha

Biotecnologia, Instituto de Ciências da Saúde (ICS),

Universidade Federal da Bahia (UFBA) e Faculdade de Medicina ZARNS

Tonya Azevedo Duarte

Universidade Federal da Bahia (UFBA)

RESUMO

Polietilenoglicol (PEG) é um polímero bastante utilizado em diversas aplicações biotecnológicas. Devido sua versatilidade, o PEG pode ser aplicado como veículo em medicamentos; mediante a PEGuilação pode atuar no melhoramento dos perfis farmacocinéticos de diversos agentes terapêuticos; ser útil na indústria cosmética, pelas propriedades emulsificantes, lubrificantes e umectantes, e ser empregado na indústria alimentícia como aditivo ou estar entre as composições de embalagens de alimentos. No contexto mais atual, o polímero PEG está presente nas vacinas Pfizer e Moderna, sendo empregado como excipiente, atuando no sistema de entrega de lipídios para garantir a estabilidade das nanopartículas lipídicas (LNP), cujo está contido material genético viral. Nesta revisão da literatura, observou-se a importância e o uso do PEG em diversos setores da indústria, sua aplicação mais recente no desenvolvimento das vacinas de mRNA para prevenção da COVID-19, bem como os efeitos adversos relatados que podem estar associados não somente ao uso das vacinas. A metodologia de busca foi realizada em duas bases de dados: SciELO e Medline via portal PubMed, utilizando a seguinte estratégia de busca: (PEG) OR (Pegylation) OR (Polyethylene glycol) AND (COVID-19) AND (Vaccines) AND (mRNA). Como resultado, pode-se constatar que o uso de PEG na indústria não é algo recente, mas tornou-se bastante mencionado em diversos estudos, nos últimos anos, devi-

Palavras-chave: Polietilenoglicol, COVID-19, Vacinas, mRNA

do ser associado a casos de reações alérgicas após a vacinação contra a COVID-19, que apesar de apresentar uma atuação bem proveitosa, os relatos de hipersensibilidade pós-vacinação, provocaram, de uma certa forma, uma preocupação no meio científico quanto à segurança das vacinas. . A conclusão desta revisão aponta que o PEG tem um potencial incrível e que seu uso nas vacinas de mRNA proporcionou a constituição de uma vacina segura e eficaz contra a COVID-19, ainda que haja os relatos de reações adversas por PEG. Assim, constata-se que são necessários maiores estudos para poder entender o mecanismo de desenvolvimento dessas reações. De todo modo, conclui-se que os efeitos adversos apontados não suplantam todos os benefícios que o polímero PEG tem demonstrado.

ABSTRACT

Polyethylene glycol (PEG) is a polymer widely used in various biotechnological applications. Due to its versatility, PEG can be applied as a vehicle in medicines; through PEGylation it can improve the pharmacokinetic profiles of various therapeutic agents; it can be useful in the cosmetics industry due to its emulsifying, lubricating and moisturizing properties, and it can be used in the food industry as an additive or as part of food packaging. In the most current context, the PEG polymer is present in the Pfizer and Moderna vaccines, being used as an excipient, acting in the lipid delivery system to guarantee the stability of the lipid nanoparticles (LNP), which contain viral genetic material. This literature review looked at the importance and use of PEG in various sectors of industry, its most recent application in the development of mRNA vaccines to prevent COVID-19, as well as the adverse effects reported that may be associated not only with the use of vaccines. The search methodology was carried out in two databases: SciELO and Medline via the PubMed portal, using the following search strategy: (PEG) OR (Pegylation) OR (Polyethylene glycol) AND (COVID-19) AND (Vaccines) AND (mRNA). As a result, it can be seen that the use of PEG in industry is not something recent, but it has been mentioned in several studies in recent years, due to its association with cases of allergic reactions after vaccination. The search methodology was carried out in two databases: SciELO and Medline via the PubMed portal, using the following search strategy: (PEG) OR (Pegylation) OR (Polyethylene glycol) AND (COVID-19) AND (Vaccines) AND (mRNA). As a result, it can be seen that the use of PEG in industry is not something recent, but it has become widely mentioned in several studies in recent years, due to being associated with cases of allergic reactions after vaccination against COVID-19, which despite having a very beneficial performance, the reports of post-vaccination hypersensitivity have, in a way, caused concern in the scientific community about the safety of vaccines. The conclusion of this review

is that PEG has incredible potential and that its use in mRNA vaccines has led to the creation of a safe and effective vaccine against COVID-19, even though there have been reports of adverse reactions to PEG. Further studies are therefore needed to understand the mechanism behind these reactions. In any case, it can be concluded that the adverse effects pointed out do not outweigh all the benefits that the PEG polymer has demonstrated.

Keywords: Polyethylene glycol, COVID-19, Vaccine, mRNA.

INTRODUÇÃO:

Há um considerável período em que o Polietilenoglicol (PEG) tem estado presente na indústria. Sua ampla aplicação engloba funções como anticongelante, lubrificante para dispositivos médicos, aditivo em alimentos e veículo em produtos dermatológicos e medicamentos. Além disso, o PEG evoluiu para desempenhar o papel de estabilizador de agentes terapêuticos, demonstrando a capacidade de superar a barreira imunológica (SANTOS, 2019; BIGINI et al., 2021; KONG & DREADEN, 2022).

No cenário mais contemporâneo, o polímero PEG desempenha o papel de excipiente em duas vacinas desenvolvidas contra a COVID-19, tendo como objetivo fundamental assegurar a estabilidade das nanopartículas lipídicas (LNP) que alojam o RNA viral (DINIZ et al., 2021; SCHOENMAKER et al., 2021). No entanto, a questão da segurança foi submetida a um escrutínio mais rigoroso à medida que surgiram relatos de reações de hipersensibilidade após a administração das vacinas baseadas em mRNA (ácido ribonucleico mensageiro) (KRAMMER, 2020; TURK, 2021; COX; KHALIB; CONLON, 2021; MEO et al., 2021; SHIMABUKURO, COLE, SU, 2021; WOLFSON et al., 2021). Efetivamente, as notificações de hipersensibilidade desencadearam preocupações substanciais, resultando em certos países, em um primeiro momento, o desaconselhando a administração das vacinas baseadas em mRNA (CABANILLAS & NOVAK, 2021). Essas inquietações culminaram em um aumento significativo de investigações relacionadas ao PEG (ALHMUAID et al., 2021; IBRAHIM et al., 2022; JU et al., 2022), com o propósito de compreender tanto o fenômeno quanto o mecanismo subjacente à hipersensibilidade após a administração dessas vacinas. Embora a literatura atual não tenha completamente esclarecido o mecanismo, pesquisadores identificaram duas possíveis abordagens: hipersensibilidade mediada por IgE e hipersensibilidade não mediada por IgE, como a pseudoalergia relacionada à ativação do complemento (CARPA) (ALSALEH; BROWN, 2020; WARREN et al., 2021; PADÍN-GONZÁLEZ et al., 2022; IBRAHIM et al., 2022).

OBJETIVOS

O objetivo deste estudo consistiu em descrever o papel do Polietilenoglicol (PEG) na Biotecnologia e no desenvolvimento das vacinas de mRNA (RNA mensageiro) para prevenção da COVID-19. Dentre desse contexto buscou-se apresentar as principais aplicações do PEG na Biotecnologia, bem como as suas principais formulações, além de demonstrar as funções do PEG na formulação das vacinas de mRNA, apresentando os principais efeitos adversos relacionados ao uso do PEG na formulação das vacinas de mRNA para prevenção da COVID-19, observando se havia algum comparativo entres os principais efeitos adversos observados nas duas formulações de vacinas (Pfizer e Moderna) utilizadas para prevenção da COVID-19.

METODOLOGIA

A metodologia empregada neste estudo consistiu em conduzir uma investigação bibliográfica abrangente sobre o tema, englobando fontes nacionais e internacionais, através de plataformas online. A busca e seleção bibliográficas foram realizadas nas bases de dados SciELO (Scientific Electronic Library Online) e Medline via portal PubMed da National Library of Medicine. A estratégia de pesquisa incluiu os termos-chave "PEG", "PEGylation", "Polyethylene glycol", "COVID-19", "mRNA" e "vaccines". Esses termos foram combinados utilizando os operadores booleanos para construir a estratégia de busca final: (PEG) OR (Pegylation) OR (Polyethylene glycol) AND (COVID-19) AND (Vaccines) AND (mRNA). Esses termos de pesquisa deveriam aparecer no título ou resumo dos estudos. Inicialmente, foram identificados 379 artigos, entretanto, após a aplicação de critérios de inclusão e exclusão pré-definidos, um total de 110 artigos foram considerados satisfatórios e adequados para este estudo.

O POLÍMERO PEG E SUAS APLICAÇÕES

O PEG, também conhecido como Macrogol ou E1521, é um polímero derivado do óxido de etileno amplamente empregado na indústria devido à sua versatilidade em termos de propriedades físico-químicas e ao seu reconhecido perfil de segurança (WENANDE, GARVEY, 2016). O PEG e seus derivados podem apresentar estruturas lineares ou ramificadas (KOZMA et al., 2020), com pesos moleculares abrangendo a faixa de 200 a 35.000 g/mol (STONE et al., 2019; TURK, 2021). A sua função pode variar de acordo com a aplicação específica do produto em que é incorporado (IBRAHIM et al., 2022).

Com uma fórmula química representada como $H-(O-CH_2-CH_2)_n-OH$, o PEG é obtido da polimerização do óxido de etileno com água (JANG, SHIN, KIM, 2015; GUPTA et al., 2018; IBRAHIM et

al., 2022). Não volátil, possui estabilidade e resistência à hidrólise (FRUIJTIER-PÖLLOTH, 2005). Além disso, possui uma alta solubilidade em água e solventes orgânicos como clorofórmio, etanol, acetonitrila e acetona (IBRAHIM et al., 2022).

Devido às suas notáveis propriedades de solubilidade, flexibilidade e biocompatibilidade, além de prolongar a meia-vida de medicamentos, o PEG tem sido amplamente empregado em diversos setores industriais, como alimentos, cosméticos e farmacêuticos (EKLADIOUS; COLSON; GRINSTAFF, 2018; SANTOS, 2019; BIGINI et al., 2021; KONG; DREADEN, 2022). Também, o PEG é utilizado como dispersante e estabilizador (JOKERST et al., 2011), encontrando aplicações em produtos como laxantes, cremes dentais, condicionadores capilares, cremes dermatológicos, colírios e formulações em comprimidos. (JANG, SHIN, KIM, 2015; IBRAHIM et al., 2022).

O PEG NAS VACINAS DE MRNA

No ano de 2020, ocorreu uma das mais significativas pandemias desencadeadas por Coronavírus. Caracterizada por sua alta transmissibilidade, a Doença Coronavírus 2019 (COVID-19), causada pelo coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave 2 (SARS-CoV-2), propagou-se rapidamente, alcançando uma grande amplitude espacial e afetando uma proporção significativa de indivíduos (HUI et al., 2020; WU, LEUNG, LEUNG, 2019).

Dada a alta transmissibilidade da COVID-19, medidas não farmacológicas desempenharam um papel crucial na tentativa de conter a disseminação da doença. Entretanto, o fator que proporcionou um declínio no número de casos foi a imunização em larga escala (KRAMMER, 2020; MATHIEU et al., 2021; TREGONING et al., 2021).

Durante a implementação das vacinas contra COVID-19, relataram-se eventos adversos associados às vacinas de mRNA fabricadas pela Pfizer/BioNTech (Comirnaty®) e Moderna (Spikevax®). Esses relatos destacaram riscos de ocorrência de miocardites e pericardites (GODDARD et al., 2022), além de sintomas graves de anafilaxia (FRONTLINER, 2020; SHIMABUKURO, COLE, SU, 2021).

Em dezembro de 2020, as agências regulatórias Food and Drug Administration (FDA) e Centers for Disease Control and Prevention (CDC) iniciaram a investigação acerca de casos de anafilaxia ocorridos após a vacinação contra a COVID-19. O PEG, componente presente nas vacinas da Pfizer e Moderna, emergiu como o principal suspeito como agente alérgeno nessas ocorrências (FRONTLINER, 2020).

Ambas as vacinas de mRNA (Pfizer/BioNTech e Moderna) apresentam formulações estruturais similares, sendo constituídas por mRNA modificado por nucleotídeos que codifica a proteína Spike do

vírus SARS-CoV-2. Essas vacinas incorporam lipídios ionizáveis e não-ionizáveis, formando a estrutura central de nanopartículas lipídicas (LNP). Adicionalmente, incluem componentes como 1,2-diestearoil-sn-glicerol-3-fosfocolina [DSPC], colesterol e lipídios PEGuilados (polietileno glicol [PEG] 2000 dimiristoil glicerol e 2 [(polietilenoglicol)-2000]-N, N -ditetradecilacetamida), os quais desempenham funções estabilizadoras na bicamada lipídica superficial dessas nanopartículas (BUSCHMANN et al., 2021; CARREÑO et al., 2022; KHALID & FRISCHMEYER-GUERRERIO, 2022; ZHANG et al., 2022).

Tanto na vacina da Pfizer/BioNTech quanto Moderna, o PEG é incorporado com um peso molecular aproximado de 2000 (PEG2000) (Tabela 1). Sua função essencial reside em assegurar a estabilidade das LNP, nas quais o material genético viral está contido (DINIZ et al., 2021; SCHOENMAKER et al., 2021).

Tabela 1. Composição da vacina de mRNA Pfizer/BioNTech (Comirnaty®) e Moderna (Spikevax®) contra a COVID-19.

BNT62b2 vacina (Pfizer/BioNTech)	mRNA-1273 vacina (Moderna)
<p>Componente Ativo: mRNA codificante da glicoproteína de pico viral (S) de SARS-CoV-2</p> <p>Excipientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● ALC-0315 = (4-hidroxi-butil) azanedil bis (hexano-6,1-diil) bis(2-hexildecanoato) ● ALC-0159 = 2-[(polietilenoglicol) 2000] ● N,N-ditetradecilacetamida ● 1,2-diestearoil-sn-glicerol-3-fosfocolina ● Colesterol ● Cloreto de potássio ● Dihidrogenofosfato de potássio ● Cloreto de sódio ● Hidrogenofosfato dissódico di-hidratado ● Sacarose 	<p>Componente Ativo: mRNA codificante da glicoproteína de pico viral (S) de SARS-CoV-2</p> <p>Excipientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● SM-102 ● - 1,2-dimiristoil-rac-glicerol-3-metoxi polietilenoglicol-2000 [PEG2000 -DMG] ● - 1,2-diestearoil-sn-glicerol-3-fosfocolina ● - Colesterol ● - Trometamina ● - Cloridrato de trometamina ● - Ácido acético ● - Acetato de sódio ● - Sacarose

*Adaptado de Cabanillas & Novak (2021).

HIPERSENSIBILIDADE PÓS VACINA DE MRNA

Apesar da ampla presença dos PEG em uma variedade de produtos, desde medicamentos até produtos domésticos, além de serem considerados biologicamente inertes, há relatos de casos de hipersensibilidade associados ao seu uso (WENANDE, GARVEY, 2016; VRIEZE, 2020; NILSSON et al.,

2021; CARNEIRO et al., 2022).

A hipersensibilização pode comprometer tanto a eficácia quanto a segurança de produtos conjugados com PEG (ISHIDA et al., 2007). Além disso, pode suscitar incertezas entre a população a respeito da utilização das vacinas que incorporam nanopartículas lipídicas PEGuiladas (KRAMMER, 2020; TURK, 2021), uma vez que têm sido relatados vários casos de reações de hipersensibilização após a vacinação (COX; KHALIB; CONLON, 2021; MEO et al., 2021; SHIMABUKURO, COLE, SU, 2021; WOLFSON et al., 2021).

O mecanismo da hipersensibilidade pós vacinas de mRNA contra a COVID-19 ainda não foi completamente elucidado. No entanto, é descrito que todos os seres humanos possuem, mesmo em níveis baixos, anticorpos anti-PEG devido à exposição ambiental (JU et al., 2022). Esses níveis são atribuídos pela presença do polímero em uma ampla variedade de produtos, especialmente cosméticos. Assim, os níveis de anti-PEG podem não estar diretamente relacionada às vacinas (YANG et al., 2016; CABANILLAS & NOVAK, 2021; IGYÁRTÓ, JACOBSEN, NDEUPEN, 2021; KLIMEK et al., 2021; NDEUPEN et al., 2021; SOMIYA et al., 2021). Essas considerações poderiam explicar a ativação da hipersensibilidade do tipo I, ou seja, a hipersensibilidade imediata, caracterizada por reações anafiláticas mediadas por IgE, as quais requerem uma exposição prévia ao antígeno.

Além disso, tem-se relatado que a sensibilização ao PEG pode ocorrer por outras vias, envolvendo mecanismos não mediados por IgE. Nesse contexto, uma reação alérgica pode ser desencadeada sem a necessidade de exposição prévia ao antígeno. Essa resposta é deflagrada pela ativação do sistema complemento, logo no primeiro contato com o antígeno, resultando no surgimento de reações de hipersensibilidade. Esse fenômeno é amplamente conhecido como pseudoalergia relacionada à ativação do sistema complemento (CARPA) (KOZMA et al., 2019).

Importante ressaltar que diversos estudos também têm citado outros constituintes das vacinas com potenciais desencadeadores de reações alérgicas, o que de uma certa forma impele a não excluir os outros excipientes como possíveis agentes causadores de reações de hipersensibilidade (CABANILLAS; NOVAK, 2021; PADÍN-GONZÁLEZ et al., 2022).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As amplas possibilidades de uso do PEG nos mais diversos setores da indústria demonstram a pujança do polímero na Biotecnologia, bem como a extensão do seu uso em inovações tecnológicas. Suas características tornam o seu uso atrativo, de modo que o polímero vem ganhando maior visibilidade no campo da saúde, trazendo perspectivas de liberação controlada, aumento de meia-vida

e a garantia de estabilidade de um agente terapêutico, como foi o caso mais recente de sua aplicação nas vacinas de mRNA contra a COVID-19.

Dentre as vacinas aprovadas, duas com a tecnologia do mRNA, das fabricantes Pfizer/BioNTech e Moderna, chegaram com todo o seu aparato tecnológico, mostrando o potencial da biotecnologia na produção de fármacos. Dentro disso, vemos o uso do polímero PEG na tecnologia de nanopartículas lipídicas PEGuiladas (PEG-LNP) como sendo de grande importância para a constituição de uma vacina eficaz e segura contra a COVID-19. Contudo, desde as primeiras aplicações, relatos de casos de alergias foram mencionados, o que, de algum modo, pode ter gerado uma certa desconfiança da sociedade em relação às vacinas que estavam disponíveis no momento.

Em suma, a análise dos estudos enfatiza a complexidade associada à hipersensibilidade relacionada aos PEG, a qual pode apresentar desafios substanciais em termos de diagnóstico. Essa intrincada situação deriva do fato de que o PEG não apenas está presente nas vacinas, mas também é empregado como excipiente em uma variedade de produtos de uso diário. Deste modo, ressalta-se a necessidade de investigações mais abrangentes para uma compreensão mais profunda dos fatores subjacentes ao desenvolvimento das reações de hipersensibilidade associadas ao polímero PEG. Apesar de toda problemática, é imperativo reconhecer que os efeitos adversos associados ao PEG e relatados nesse estudo apresentam baixo risco e não eclipsam os significativos benefícios proporcionados pela vacinação no tocante à redução dos casos de COVID-19.

REFERÊNCIAS

ALHUMAID, Saad; MUTAIR, Abbas Al; ALAWI, Zainab Al; RABAAN, Ali A.; TIRUPATHI, Raghavendra; ALOMARI, Mohammed A.; ALSHAKHES, Aqeel S.; ALSHAWI, Abeer M.; AHMED, Gasmelseed Y.; ALMUSABEH, Hassan M.. Anaphylactic and nonanaphylactic reactions to SARS-CoV-2 vaccines: a systematic review and meta-analysis. **Allergy, Asthma & Clinical Immunology**, v. 17, n. 1, 16 out. 2021. Springer Science and Business Media LLC.

BIGINI, P.; GOBBI, M.; BONATI, M.; CLAVENNA, A.; ZUCCHETTI, M.; GARATTINI, S.; PASUT, G.. The role and impact of polyethylene glycol on anaphylactic reactions to COVID-19 nano-vaccines. **Nature Nanotechnology**, v. 16, n. 11, p. 1169-1171, nov. 2021. Springer Science and Business Media LLC.

ZHANG, Wanting; JIANG, Yuxin; HE, Yonglong; BOUCETTA, Hamza; WU, Jun; CHEN, Zhongjian; HE, Wei. Lipid carriers for mRNA delivery. **Acta Pharmaceutica Sinica B**, nov. 2022. Elsevier BV.

COX, Fionnuala; KHALIB, Khairin; CONLON, Niall. PEG That Reaction: a case series of allergy to polyethylene glycol. **The Journal Of Clinical Pharmacology**, v. 61, n. 6, p. 832-835, 28 fev. 2021. Wiley.

DINIZ, Lorena de C.; GIAVINA-BIANCHI, Pedro.; GOUDOURIS, Ekaterini S.; PRANDO, Carolina C. M.; VASCONCELOS, Dewton M.; MARINHO, Ana Karolina B. B. Alergias e vacinas contra a COVID-19. **Arq Asma Alerg Imunol**. 2021;5(1):30-32.

EKLADIOUS, Iriny; COLSON, Yolonda L.; GRINSTAFF, Mark W.. Polymer–drug conjugate therapeutics: advances, insights and prospects. **Nature Reviews Drug Discovery**. v. 18, n. 4, p. 273-294, 12 dez. 2018. Springer Science and Business Media LLC.

FRONTLINER. FDA and CDC investigate use of polyethylene glycol in Pfizer and Moderna vaccines.2020.

GODDARD, Kristin; LEWIS, Ned; FIREMAN, Bruce; WEINTRAUB, Eric; SHIMABUKURO, Tom; ZERBO, Ousseny; BOYCE, Thomas G.; OSTER, Matthew E.; HANSON, Kayla E.; DONAHUE James G.; ROSS, Pat; NALEWAY, Allison; NELSON, Jennifer C.; LEWIN, Bruno; GLANZ, Jason M.; WILLIAMS, Joshua T.B.; KHARBANDA, Elyse O.; YIH, W. Katherine; KLEIN, Nicola P. Risk of myocarditis and pericarditis following BNT162b2 and mRNA-1273 COVID-19 vaccination. **Vaccine**. v. 40, n. 35, p. 5153-5159, ago. 2022. Elsevier BV.

GUPTA, Vijayalaxmi; BHAVANASI, Sneha; QUADIR, Mohiuddin; SINGH, Kevin; GHOSH, GARAU; VASAMREDDY, Kritin; GHOSH, Arnab; SIAHAAN, Teruna J.; BANERJEE, Snigdha; BANERJEE, Sushanta K. Protein PEGylation for cancer therapy: bench to bedside. **Journal Of Cell Communication And Signaling**. v. 13, n. 3, p. 319-330, 29 nov. 2018. Springer Science and Business Media LLC.

HUI, David S.; AZHAR, Esam I; MADANI, Tariq A.; NTOUMI, Francine; KOCK, Richard; DAR, Osman; IPPOLITO, Giuseppe; MCHUGH, Timothy D.; MEMISH, Ziad A.; DROSTEN, Christian. The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health — The latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. **International Journal Of Infectious Diseases**. v. 91, p. 264-266, fev. 2020.

IBRAHIM, Mohamed; RAMADAN, Eslam; ELSADEK, Nehal E.; EMAM, Sherif E.; SHIMIZU, Taro; ANDO, Hidenori; ISHIMA, Yu; ELGARHY, Omar Helmy; SARHAN, Hatem A.; HUSSEIN, Amal K.. Polyethylene glycol (PEG): the nature, immunogenicity, and role in the hypersensitivity of pegylated products. **Journal Of Controlled Release**, v. 351, p. 215-230, nov. 2022. Elsevier BV.

IGYÁRTÓ, Botond Z; JACOBSEN, Sonya; NDEUPEN, Sonia. Future considerations for the mRNA-lipid nanoparticle vaccine platform. **Current Opinion In Virology**, v. 48, p. 65-72, jun. 2021. Elsevier BV.

- ANG, Hyun-Jun; SHIN, Chan Young; KIM, Kyu-Bong. Safety Evaluation of Polyethylene Glycol (PEG) Compounds for Cosmetic Use. **Toxicological Research**, v. 31, n. 2, p. 105-136, 30 jun. 2015. The Korean Society of Toxicology. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4505343/#B002>. Acesso em: 10 out 2022.
- JOKERST, Jesse V.; LOBOVKINA, Tatsiana; ZARE, Richard N.; GAMBHIR, Sanjiv S. Nanoparticle PEGylation for imaging and therapy. **Nanomedicine**, v. 6, n. 4, p. 715-728, jun. 2011. Future Medicine Ltd.
- JU, Yi; LEE, Wen Shi; PILKINGTON, Emily H.; KELLY, Hannah G.; LI, Shiyao; SELVA, Kevin J.; WRAGG, Kathleen M.; SUBBARAO, Kanta; NGUYEN, Thi H. O.; ROWNTREE, Louise C.. Anti-PEG Antibodies Boosted in Humans by SARS-CoV-2 Lipid Nanoparticle mRNA Vaccine. **Acs Nano**, v. 16, n. 8, p. 11769-11780, 27 jun. 2022. American Chemical Society (ACS).
- KHALID, Muhammad Bilal; FRISCHMEYER-GUERRERIO, Pamela A.. The conundrum of COVID-19 mRNA vaccine-induced anaphylaxis. **Journal Of Allergy And Clinical Immunology**: Global, dez. 2022. Elsevier BV.
- KLIMEK, Ludger; NOVAK, Natalija; CABANILLAS, Beatriz; JUTEL, Marek; BOUSQUET, Jean; AKDIS, Cezmi A.. Allergenic components of the mRNA-1273 vaccine for COVID-19: possible involvement of polyethylene glycol and igg_g mediated complement activation. **Allergy**, v. 76, n. 11, p. 3307-3313, 17 jun. 2021. Wiley.
- KONG, Yi Wen; DREADEN, Erik C. PEG: Will It Come Back to You? Polyethelyne Glycol Immunogenicity, COVID Vaccines, and the Case for New PEG Derivatives and Alternatives. **Front. Bioeng. Biotechnol.** 27 April 2022. Sec. Nanobiotechnology.
- KOZMA, Gergely Tibor; MÉSZÁROS, Tamás; VASHEGYI, Ildikó; FÜLÖP, Tamás; ÖRFI, Erik; DÉZSI, László; ROSIVALL, László; BAVLI, Yaelle; URBANICS, Rudolf; MOLLNES, Tom Eirik. Pseudo-anaphylaxis to Polyethylene Glycol (PEG)-Coated Liposomes: roles of anti-peg igm and complement activation in a porcine model of human infusion reactions. **Acs Nano**, v. 13, n. 8, p. 9315-9324, 26 jul. 2019. American Chemical Society (ACS).
- KOZMA, Gergely Tibor; SHIMIZU, Taro; ISHIDA, Tatsuhiro; SZEBENI, Janos. Anti-PEG antibodies: properties, formation, testing and role in adverse immune reactions to pegylated nano-biopharmaceuticals. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 154-155, p. 163-175, 2020. Elsevier BV.
- KRAMMER, Florian. SARS-CoV-2 vaccines in development. **Nature**, v. 586, n. 7830, p. 516-527, 23 set. 2020. Springer Science and Business Media LLC.

MATHIEU, Edouard; RITCHIE, Hannah; ORTIZ-OSPINA, Esteban; ROSER, Max; HASELL, Joe; APPEL, Cameron; GIATTINO, Charlie; RODÉS-GUIRAO, Lucas. A global database of COVID-19 vaccinations. **Nature Human Behaviour**. v. 5, n. 7, p. 947-953, 10 maio de 2021. Springer Science and Business Media LLC.

MEO, S.A.; BUKHARI, I.A.; AKRAM, J.; MEO, A.s.; KLONOFF, D.C.. COVID-19 vaccines: comparison of biological, pharmacological characteristics and adverse effects of pfizer/biontech and moderna vaccines. **European Review For Medical And Pharmacological Sciences**, v. 25, n. 3, p. 1663-1669, fev. 2021. Verduci Editore s.r.l.

NDEUPEN, Sonia; QIN, Zhen; JACOBSEN, Sonya; BOUTEAU, Aurélie; ESTANBOULI, Henri; IGYÁRTÓ, Botond Z.. The mRNA-LNP platform's lipid nanoparticle component used in preclinical vaccine studies is highly inflammatory. **Isience**, v. 24, n. 12, p. 103479, dez. 2021. Elsevier BV.

NILSSON, Lennart; CSUTH, Ágnes; STORSAETER, Jann; GARVEY, Lene H.; JENMALM, Maria C. Vaccine allergy: evidence to consider for COVID-19 vaccines. **Curr Opin Allergy Clin Immunol**. 2021 Aug 1;21(4):401-409.

PADÍN-GONZÁLEZ, E.; LANCASTER, P.; BOTTINI, M.; GASCO, P.; TRAN, L.; FADEEL, B.; WILKINS, T.; MONOPOLI, M.P.; Understanding the Role and Impact of Poly (Ethylene Glycol) (PEG) on Nanoparticle Formulation: Implications for COVID-19 Vaccines. *Front. Bioeng. Biotechnol.*

SANTOS, João Henrique Picado Madalena. PEGylation strategy to the development of analytical and therapeutic proteins. 2019. Tese (Doutorado em Tecnologia Químico-Farmacêutica) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2019.

SHIMABUKURO, Tom T.; COLE, Matthew; SU, John R. Reports of Anaphylaxis After Receipt of mRNA COVID-19 Vaccines in the US—December 14, 2020-January 18, 2021. **Jama**. v. 325, n. 11, p. 1101, 16 mar. 2021. American Medical Association (AMA).

SCHOENMAKER, Linde; WITZIGMANN, Dominik; KULKARNI, Jayesh A.; VERBEKE, Rein; KERSTEN, Gideon; JISKOOT, Wim; CROMMELIN, Daan J.A.. mRNA-lipid nanoparticle COVID-19 vaccines: structure and stability. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 601, p. 120586. 2021. Elsevier BV.

STONE, Cosby A.; LIU, Yiwei; RELLING, Mary V.; KRANTZ, Matthew S.; PRATT, Amanda L.; ABREO, Andrew; HEMLER, Jonathan A.; PHILLIPS, Elizabeth J.. Immediate Hypersensitivity to Polyethylene Glycols and Polysorbates: more common than we have recognized. **The Journal Of Allergy And Clinical Immunology: In Practice**, v. 7, n. 5, p. 1533-1540.8, maio 2019. Elsevier BV.

TREGONING, John S.; FLIGHT, Katie E.; HIGHAM, Sophie L.; WANG, Ziyin; PIERCE, Benjamin F. Progress of the COVID-19 vaccine effort: viruses, vaccines and variants versus efficacy, effectiveness and escape. **Nature Reviews Immunology**. v. 21, n. 10, p. 626-636, 9 ago. 2021. Springer Science and Business Media LLC.

TURK, Viktorija Erdeljić. Anaphylaxis associated with the mRNA COVID-19 vaccines: approach to allergy investigation. **Clinical Immunology**, v. 227, p. 108748, jun. 2021. Elsevier BV.

VRIEZE, Jop. Suspicions grow that nanoparticles in Pfizer's COVID-19 vaccine trigger rare allergic reactions. *Science*. 2020.

WARREN, Christopher Michael; SNOW, Theo Thomas; LEE, Alexandra S.; SHAH, Mihir Mukesh; HEIDER, Anja; BLOMKALNS, Andra; BETTS, Brooke; BUZZANCO, Anthony S.; GONZALEZ, Joseph; CHINTHRAJAH, R. Sharon. Assessment of Allergic and Anaphylactic Reactions to mRNA COVID-19 Vaccines With Confirmatory Testing in a US Regional Health System. **Jama Network Open**, v. 4, n. 9, p. 2125524-16, 17 set. 2021. American Medical Association (AMA).

WENANDE, E.; GARVEY, L. H. Immediate-type hypersensitivity to polyethylene glycols: a review. **Clinical & Experimental Allergy**. v. 46, n. 7, p. 907-922, 21 jun. 2016. Wiley.

WOLFSON, Anna R.; ROBINSON, Lacey B.; LI, Lily; MCMAHON, Aubree E.; COGAN, Amelia S.; FU, Xiaoqing; WICKNER, Paige; SAMARAKOON, Upeka; SAFF, Rebecca R.; BLUMENTHAL, Kimberly G.. First-Dose mRNA COVID-19 Vaccine Allergic Reactions: limited role for excipient skin testing. **The Journal Of Allergy And Clinical Immunology: In Practice**, v. 9, n. 9, p. 3308-3320.3, set. 2021. Elsevier BV.

WU, Joseph T; LEUNG, Kathy; LEUNG, Gabriel M. Nowcasting and forecasting the potential domestic and international spread of the 2019-nCoV outbreak originating in Wuhan, China: a modelling study. **The Lancet**. v. 395, n. 10225, p. 689-697, 16 fev. 2020.

YANG, Qi; JACOBS, Timothy M.; MCCALLEN, Justin D.; MOORE, Dominic T.; HUCKABY, Justin T.; EDELSTEIN, Jasmine N.; LAI, Samuel K. Analysis of Pre-existing IgG and IgM Antibodies against Polyethylene Glycol (PEG) in the General Population. **Analytical Chemistry**. v. 88, n. 23, p. 11804-11812, 16 nov. 2016. American Chemical Society (ACS).

DIABETES MELLITUS TIPO 2: PROPENSÃO À COVID-19

Larissa da Rocha Neres

Centro Universitário Maria Milza, Rodovia BR-101 - Km 215 - Governador Mangabeira/BA
e-mail: larissalrn2@gmail.com

Ciro Ribeiro Filadelfo

Centro Universitário Maria Milza, Rodovia BR-101 - Km 215 - Governador Mangabeira/BA
e-mail: cirorfiladelfo@gmail.com

Palavras-chave: Hiperglicemia, receptor ECA-2, SARS-CoV-2.

A glicose é a principal fonte de energia utilizada pelas células, na forma de Adenosina trifosfato (ATP). Quando essa molécula é encontrada em excesso na circulação sanguínea do indivíduo ocorre um quadro de hiperglicemia, característico da Diabetes Mellitus (DM). Para que haja o consumo da glicose dentro das células é necessária a insulina, hormônio que torna permeável a membrana plasmática à glicose. Esse hormônio é produzido no pâncreas pelas células betas pancreáticas¹.

A DM pode ser classificada como DM do tipo 1 e tipo 2. A DM do tipo 1 é uma doença geneticamente determinada e caracterizada pela falta de produção da insulina, devido à destruição das células betas do pâncreas pelo sistema imune, por isso denominada também como doença autoimune. Além da causa genética, a DM tipo 2 é frequentemente associada à obesidade, sedentarismo, entre outros fatores. Diferentemente da DM1, na DM2 há a produção de insulina, porém, ocorre uma resistência a esse hormônio a nível hepático e muscular, associada à obesidade e à síndrome metabólica². Muitos diabéticos são susceptíveis ao desenvolvimento de alguns tipos de doenças, como a Doença causada pelo Coronavírus 2 (COVID-19)^{3,4}.

A DM compromete o sistema imunológico do indivíduo deixando-o mais vulnerável a diversos patógenos, visto que, as células T, monócitos/macrófagos, células dendríticas e as Natural Killer (NK) apresentam diminuição em sua resposta a agressão de patógenos^{5,6}.

Na DM2 o risco apresentado às infecções pode estar vinculado ao déficit energético. A redução na produção de ATP leva a uma baixa produção de integritas em neutrófilos, declínio na síntese de algumas citocinas quimiotáticas oriundas de macrófagos, repercutindo em diminuição das respostas inata e adaptativa⁷.

A resistência à insulina na DM2 propicia um estado inflamatório crônico, em decorrência da modulação na imunidade inata, como redução do reconhecimento de corpos estranhos pelas células NK e inibição da fagocitose mediada por neutrófilos⁸. É possível que esse contexto esteja associado à cetoacidose, condição frequente em pessoas com diabetes tipo 2, onde o organismo produz grandes quantidades de corpos cetônicos, como o ácido β -hidroxibutírico, devido à falta de captação de glicose pelas células. Isso resulta em uma alteração no pH sanguíneo, o que tem sido associado à COVID-19.

A COVID-19, pandemia causada pelo vírus SARS-CoV-2 (Coronavirus 2 da Síndrome Respiratória Aguda Grave), causou milhões de óbitos em todo o mundo¹⁰. Achados importantes associam DM2 à COVID-19, provavelmente, em decorrência da depressão imunológica em diabéticos do tipo 2.

A obesidade, que está estreitamente ligada à DM2, contribui para o transporte e replicação do SARS-CoV-2. Isso ocorre, pois, o vírus pode se ligar às lipoproteínas de alta densidade (HDL) e, após entrar na célula do hospedeiro, o vírus utiliza vias e substratos oxidativos para se replicar. O estresse oxidativo agrava os processos inflamatórios de ambas as condições patológicas, devido ao aumento da produção de Espécies Reativas de Oxigênio (do inglês Reactive Oxygen Species - ROS) pelas mitocôndrias com o aumento do consumo de corpos cetônicos. Essas alterações interferem na atividade do modulador mitocondrial de ROS - 1 (ROMO-1)⁴.

Uma das alterações moleculares expressas em indivíduos com DM2, que favorece a invasão celular SARS-CoV-2, é o aumento na síntese do receptor ECA-2 (Enzima Conversora de Angiotensina). Assim, a promoção da infecção ocorre por meio da interação desse receptor com a proteína spike do vírus, expresso devido à ativação do sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (RAAS). A elevada produção desse receptor ocorre devido à alta produção de RNA mensageiro para a síntese de ECA-2 em células mesangiais, contexto característico da DM^{24,9-12}.

Na DM2, observa-se uma hiperatividade do sistema imunológico que ocorre em uma fase mais avançada da doença, especificamente na fase III. Isso acontece devido à ativação dos macrófagos, que desencadeiam uma inflamação acentuada, resultando em uma tempestade de citocinas em resposta ao aumento da produção de moléculas pró-inflamatórias, incluindo alguns eicosanoides. Essa resposta inflamatória é uma tentativa do hospedeiro de controlar a replicação viral. No entanto, nota-se que o processo de reparo tecidual é prejudicado nesse cenário, onde os indivíduos infectados pelo.

SARS-CoV-2 apresentam uma grande quantidade de citocinas pró-inflamatórias e uma produção reduzida de citocinas anti-inflamatórias, fundamentais na prevenção de danos teciduais¹³.

Portanto, a invasão viral em indivíduos diabéticos está associada à alta expressão de receptores de ECA-2, e a gravidade da doença pode estar relacionada ao contexto inflamatório encontrado na DM2

REFERÊNCIAS:

1. Demir, S. et al. Emerging Targets in Type 2 Diabetes and Diabetic Complications. *Advanced Science*, 8, 2100275 (2021).
2. Brandão, S. C. S., Godoi, E. T. A. M., Ramos, J. de O. X., Melo, L. M. M. P. de & Sarinho, E. S. C. COVID-19 grave: entenda o papel da imunidade, do endotélio e da coagulação na prática clínica. *J. Vasc. Bras.* 19, e20200131 (2020).
3. Critchley, J. A. et al. Glycemic Control and Risk of Infections Among People With Type 1 or Type 2 Diabetes in a Large Primary Care Cohort Study. *Diabetes Care* 41, 2127–2135 (2018).
4. Amini, M. A., Karimi, J., Talebi, S. S. & Piri, H. The Association of COVID-19 and Reactive Oxygen Species Modulator 1 (ROMO1) with Oxidative Stress. *Chonnam Med. J.* 1–5 (2022).
5. Ferrari, F., Bock, P. M., Motta, M. T. & Helal, L. Mecanismos Bioquímicos e Moleculares da Captação da Glicose Estimulada pelo Exercício Físico no Estado de Resistência à Insulina: Papel da Inflamação. *Arq. Bras. Cardiol.* 113, 1139–1148 (2019).
6. Daryabor, G., Atashzar, M. R., Kabelitz, D., Meri, S. & Kalantar, K. The Effects of Type 2 Diabetes Mellitus on Organ Metabolism and the Immune System. *Front. Immunol.* 11, 1582 (2020).
7. Guilherme, A., Virbasius, J. V., Puri, V. & Czech, M. P. Adipocyte dysfunctions linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 9, 367–377 (2008).
8. Suri, S. et al. Role of interleukin-2 and interleukin-18 in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *J. Basic Clin. Physiol. Pharmacol.* 33, 185–190 (2022).
9. Pérez-Martínez, P., Carrasco Sánchez, F. J., Carretero Gómez, J. & Gómez-Huelgas, R. Solving one of the pieces of the puzzle: COVID-19 and type 2 diabetes. *Rev. Clínica Esp. Engl. Ed.* 220, 507–510 (2020).
10. WHO Coronavirus (COVID-19). World Health Organization (WHO). Disponível em: <https://covid19.who.int/>. Acesso em: 10 out. 2023.
11. Maldonado, M. J. C., Caiza, J. A. R., Caiza, G. E. R. & Arteaga, M. E. B. Características hematológicas en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. *RECIMUNDO* 5, 20–31 (2021).
12. Pérez, P. C., Fernández, L. M., García-Cosío, M. D. & Delgado, J. F. Sistema renina-angiotensina-aldosterona y COVID19. Implicaciones clínicas. *Rev. Esp. Cardiol. Supl.* 20, 27–32 (2020).
13. Zhu, L. et al. Association of Blood Glucose Control and Outcomes in Patients with COVID-19 and Pre-existing Type 2 Diabetes. *Cell Metab.* 31, 1068-1077.e3 (2020)
13. Zhu, L. et al. Association of Blood Glucose Control and Outcomes in Patients with COVID-19 and Pre-existing Type 2 Diabetes. *Cell Metab.* 31, 1068-1077.e3 (2020).

UM GUIA PRÁTICO PARA VIGILÂNCIA GENÔMICA DE SARS-COV-2: DESENVOLVENDO HABILIDADES PARA ENFRENTAMENTO DE PANDEMIAS

(A STUDENT GUIDE TO SARS-COV-2 GENOMIC SURVEILLANCE: BUILDING CAPACITY FOR PANDEMIC PREPAREDNESS)

Luiz Ricardo Fraser Silva(1)

Carolina dos Santos Silva(2)

João Vitor de Oliveira Cruz(2)

Felipe Gazetta Sacoda(2)

Luis G. C. Pacheco (1,2)

1 Programa de Pós-Graduação em Microbiologia, Instituto de Biologia, Universidade Federal da Bahia, Salvador-BA, Brasil;

2 Departamento de Biotecnologia, Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia, Salvador-BA, Brasil;

RESUMO

O material desenvolvido compreende um guia passo-a-passo para treinamento de estudantes de diferentes formações acadêmicas nas etapas essenciais dos protocolos de montagem de genomas virais de SARS-CoV-2, bem como de anotação das variantes virais. O objetivo desse material didático é disseminar o conhecimento sobre vigilância genômica de patógenos virais com potencial epidêmico e pandêmico, o que pode contribuir no futuro próximo para alcançar os objetivos da Estratégia Global da Organização Mundial da Saúde para Vigilância Genômica 2022-2032.

Palavras-chave: vigilância genômica; guia estudantil; enfrentamento de pandemias; SARS-CoV-2;

ABSTRACT

Herein, we present a step-by-step guide for training students from different backgrounds in essential tools used for SARS-CoV-2 genome assembly and analysis. We anticipate that this guide can improve student awareness regarding genomic surveillance of viral pathogens and can, therefore, contribute to achieving the goals of the Global Genomic Surveillance Strategy 2022-2032 of the World Health Organization.

Keywords: SARS-CoV-2; pandemic; genomic surveillance; student guide;

A Organização Mundial da Saúde (OMS) publicou recentemente uma estratégia de dez anos (2022-2032) para vigilância genômica de patógenos, com o objetivo de auxiliar o futuro enfrentamento de epidemias e pandemias (CARTER et al., 2022). Essa estratégia global surgiu como resposta à crescente relevância dos métodos de sequenciamento genômico e de análises bioinformáticas de genomas virais, ocorrida em decorrência da pandemia de COVID-19. Esses métodos foram importantes para permitir a identificação específica e o monitoramento das variantes de interesse (VOIs) e das preocupações (VOCs) do vírus SARS-CoV-2, o que foi essencial para a implementação de medidas eficientes de saúde pública (CHEN et al., 2022).

Um dos objetivos primários da estratégia 2022-2032 da OMS é fortalecer a formação de recursos humanos especializados trabalhando no campo da vigilância genômica, particularmente em países em desenvolvimento, a fim de democratizar o acesso a esse conhecimento (CARTER et al., 2022). De fato, estudos recentes, realizados no contexto da pandemia de COVID-19, têm demonstrado diferenças significativas nas competências para realização de vigilância genômica de agentes virais quando são comparados os países desenvolvidos e os países de baixa ou média renda (BRITO et al., 2022). É importante notar que a falta de profissionais com treinamento específico na área de bioinformática é considerada como um dos principais desafios para a implementação eficiente dos programas de vigilância genômica nos países em desenvolvimento (TOSTA et al., 2023). Portanto, é urgente que os estudantes nesses países sejam apresentados às novas tecnologias utilizadas para sequenciamento genômico e para análises bioinformáticas de dados, a fim de alcançar os objetivos globais de preparação para enfrentamento de pandemias na próxima década.

Neste contexto, nós desenvolvemos um guia estudantil simplificado que permite treinamento de estudantes nos protocolos de análises bioinformáticas de dados genômicos do vírus SARS-CoV-2, utilizando ferramentas de análises disponíveis livremente na internet, as quais não requerem conhecimento prévio em bioinformática ou qualquer outra habilidade específica em informática para sua utilização.

APRESENTAÇÃO DO MATERIAL DIDÁTICO

O material intitulado “Um Guia Prático para Determinar Variantes de SARS-CoV-2 em Amostras de Sequenciamento – Para não bioinformatas!” compreende um guia passo-a-passo para treinamento de estudantes com diferentes formações acadêmicas nas ferramentas essenciais usadas para montagem e análise de genomas do vírus SARS-CoV-2 (Figura 1). O guia completo está disponível em língua portuguesa (Anexo 1).

Figura 1 - Visão geral do passo-a-passo do protocolo para se determinar a variante do vírus SARS-CoV-2 a partir de análises de dados genômicos.

Visão Geral do Passo a Passo



de preocupação (VOCs) do vírus SARS-CoV-2, o que foi essencial para a implementação de medidas eficientes de saúde pública (CHEN et al., 2022).

Para desenvolvimento do material, nós primeiramente avaliamos o conjunto de ferramentas bioinformáticas disponíveis como plataformas Web para montagem de genomas de SARS-CoV-2 à partir de arquivos brutos de sequenciamento genômico (arquivos no formato .fastq). Adicionalmente, nós buscamos na literatura recente as ferramentas bioinformáticas de utilização mais fácil que podem ser empregadas para anotação das variantes virais do vírus SARS-CoV-2, partindo de arquivos brutos .fastq ou diretamente de genomas montados.

As plataformas Web selecionadas foram as seguintes:

(1) para rapidamente gerar a montagem dos genomas virais a partir dos dados de sequenciamento de DNA com tecnologias de nova geração (next-generation sequencing, NGS): BV-BRC (<https://www.bv-brc.org/>) (OLSON et al., 2022), CZ ID (<https://czid.org/>) (KALANTAR et al., 2020), e Genome Detective (genomedetective.com) (CLEEMPUT et al., 2020);

(2) para realizar a anotação das variantes virais de SARS-CoV-2: GISAID CoVsurver (<https://gisaid.org/database-features/covsurver-mutations>) (KHARE et al., 2021), Nextclade – Nextstrain (<https://clades.nextstrain.org/>) (HADFIELD et al., 2018), e Genome Detective (genomedetective.com).

Inicialmente, o guia estudantil apresenta um resumo das informações relevantes sobre a vigilância genômica das principais variantes virais de SARS-CoV-2. Posteriormente, é apresentado um roteiro passo-a-passo para análises bioinformáticas utilizando as plataformas Web mencionadas anteriormente (Figura 2). Dicas essenciais para utilização de cada ferramenta bioinformática são apresentadas em caixas específicas, a fim de garantir a usabilidade do guia por estudantes de diferentes áreas de formação básica. Os resultados esperados para cada plataforma bioinformática também são explicados, garantindo assim que os estudantes consigam compreender os achados que obtiverem ao seguir o roteiro proposto.

POTENCIAL EDUCACIONAL

O material didático não se propõe a apresentar uma revisão completa de todas as ferramentas bioinformáticas disponíveis atualmente para análises genômicas de SARS-CoV-2, que são muitas por sinal. O objetivo principal é servir como um material introdutório sobre os métodos de análises que contribuem para a vigilância genômica de patógenos virais emergentes. Ao utilizar esse guia estudantil em aulas práticas, os estudantes conhecerão uma sequência completa de análises bioinformáticas que podem ser úteis para implementação de um protocolo de vigilância genômica. Esse conhecimento adquirido, utilizando as análises genômicas de SARS-CoV-2 como exemplo, será potencialmente reutilizável em exercícios futuros com outros agentes virais de interesse.

Figura 2 - Representação esquemática do protocolo detalhado para analisar dados de sequenciamento genômico de SARS-CoV-2 utilizando uma das plataformas Web selecionadas.

Passo a Passo: BV-BRC

Lembre-se de criar uma conta!

- 1 Entre no site <https://www.bv-brc.org/>
- 2 Selecione "Tools & Services" e, em seguida, "SARS-CoV-2 Genome Assembly and Annotation"
- 3 Adicione seu arquivo .FASTQ em "Input File" e aguarde a barra de uploads, no fim da página, chegar a 100%
- 4 Selecione a plataforma de sequenciamento (Illumina, Ion Torrent, PacBio, Nanopore).
- 5 Parâmetros: mantenha a estratégia como "auto" (a ferramenta já está otimizada) e não altere a taxonomia.
- 6 Preencha uma marca para sua amostra em "My label" (isso é particularmente importante quando se trabalha com um alto número de amostras).

Single ou Paired-End Reads?
Escolha de acordo com o protocolo da sua biblioteca de sequenciamento

Parameters

STRATEGY: Auto
TAXONOMY NAME: Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2
TAXONOMY ID: 2697049
MY LABEL: My identifier 123
OUTPUT FOLDER: [Selecione pasta]
OUTPUT NAME: Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

REFERÊNCIAS:

1. CARTER LL, YU MA, SACKS JA, et al. Global genomic surveillance strategy for pathogens with pandemic and epidemic potential 2022-2032. *Bull World Health Organ.* 2022;100(4):239-239A. doi: 10.2471/BLT.22.288220.
2. CHEN Z, AZMAN AS, CHEN X, et al. Global landscape of SARS-CoV-2 genomic surveillance and data sharing. *Nat Genet.* 2022;54(4):499-507. doi: 10.1038/s41588-022-01033-y.
3. BRITO AF, SEMENOVA E, DUDAS G, et al. Global disparities in SARS-CoV-2 genomic surveillance. *Nat Commun.* 2022;13(1):7003. doi: 10.1038/s41467-022-33713-y.
4. TOSTA S, MORENO K, SCHUAB G, et al. Global SARS-CoV-2 genomic surveillance: What we have learned (so far). *Infect Genet Evol.* 2023;18:105405. doi: 10.1016/j.meegid.2023.105405.
5. OLSON RD, ASSAF R, BRETTIN T, et al. Introducing the Bacterial and Viral Bioinformatics Resource Center (BV-BRC): a resource combining PATRIC, IRD and ViPR. *Nucleic Acids Res.* 2022;9:gkac1003. doi: 10.1093/nar/gkac1003.
6. KALANTAR KL, CARVALHO T, DE BOURCY CFA, et al. IDseq-An open source cloud-based pipeline and analysis service for metagenomic pathogen detection and monitoring. *Gigascience.* 2020;9(10):giaa111. doi: 10.1093/gigascience/giaa111.
7. CLEEMPUT S, DUMON W, FONSECA V, et al. Genome Detective Coronavirus Typing Tool for rapid identification and characterization of novel coronavirus genomes. *bioRxiv.* 2020;2020.01.31.928796. doi: 10.1101/2020.01.31.928796.
8. KHARE S, GURRY C, FREITAS L, et al. GISAID's Role in Pandemic Response. *China CDC Wkly.* 2021;3(49):1049-1051. doi: 10.46234/ccdcw2021.255.
9. HADFIELD J, MEGILL C, BELL SM, et al. Nextstrain: real-time tracking of pathogen evolution. *Bioinformatics.* 2018;34(23):4121-4123. doi: 10.1093/bioinformatics/bty407

Um Guia Prático para Determinar Variantes de SARS-CoV-2 em Amostras de Sequenciamento

Para não bioinformatas!

BETA
B.1.351

ZETA P.2

DELTA B.1.617.2

ALPHA B.1.1.7

LAMBDA C.37

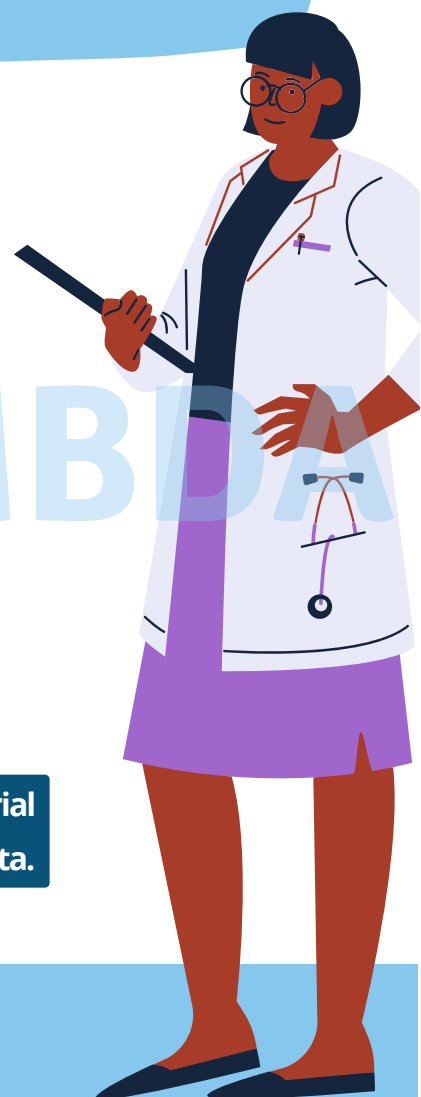
KAPPA B.1.617.1

GAMMA P.1

VOI

OMICRON B.1.1.529

Para leitura do Guia completo, acessar o material disponibilizado na página de periódicos do Boletim MicroVita.



NOTÍCIAS: POR DENTRO DA MICROBIOLOGIA

■ Pesquisa traça panorama da febre amarela no Brasil nos últimos sete anos.

[**Link de acesso.**](#)

■ Gripe aviária pode se tornar uma pandemia? Especialista do Butantan responde

[**Link de acesso.**](#)

■ Estudo aponta que vacinas contra Covid-19 são seguras para gestantes e bebês.

[**Link de acesso.**](#)

■ Toxoplasmose: pesquisa mostra impacto da infecção na formação de neurônios

[**Link de acesso.**](#)

■ Variante do vírus da raiva de saguis, mortal para humanos, é encontrada em morcegos no Brasil

[**Link de acesso.**](#)

■ SUS incorpora medicamento que reduz em 70% tempo de tratamento da tuberculose resistente

[**Link de acesso.**](#)

CONSELHO EDITORIAL

EDITOR GERAL

Andréa Mendonça Gusmão Cunha

Professora Associada da Universidade Federal da Bahia (UFBA)

Professora Ajunto do Centro Universitário UNIFTC

EDITOR CIENTÍFICO

Tonya Azevedo Duarte

Professora Ajunto da Universidade Federal da Bahia (UFBA)

ORGANIZADORES

Acácia Santos Lima

Acadêmica de Medicina Veterinária da Universidade Federal da Bahia (UFBA)

Amanda Oliveira dos Santos Melo

Mestre em Microbiologia e Doutoranda em Farmácia pela Universidade Federal da Bahia

Ana Tereza Fagundes de Souza

Acadêmica de Medicina Veterinária da Universidade Federal da Bahia (UFBA)

Manuela Prado Mascarenhas

Acadêmica de Medicina Veterinária da Universidade Federal da Bahia (UFBA)

Rafael Oliveira de Jesus

Acadêmico de Biotecnologia da Universidade Federal da Bahia (UFBA)