

Diferenças sexuais a respostas vacinais: uma revisão narrativa

Sex differences to vaccine responses: a narrative review

Diferencias de sexo en las respuestas a las vacunas: una revisión narrativa

Amanda Grazyella Fernandes Nascimento¹, Bárbara de Assis Macedo Costa¹, Marielle Mendes Linhares¹, Lucas Pereira Oliveira¹, Clarissa Leal Silva e Souza¹.

RESUMO

Objetivo: Analisar por meio de uma revisão narrativa as diferenças sexuais das respostas vacinais. **Revisão bibliográfica:** A vacina é usada em escala global com o intuito de prevenir casos graves de doenças imunoinfecciosas e garantir uma qualidade de vida a toda a população. Existem diversos tipos de vacinas que são eficazes contra patologias virais e bacterianas ofertadas em diferentes sistemas de saúde. Seu benefício é comprovado em diversos estudos e são poucos os efeitos adversos que podem ser gerados após a imunização. Sabe-se que ela pode se comportar diferentemente em variados fatores como sexo, idade, populações especiais e modulações genéticas que influenciam na capacidade de criar uma resposta imune adequada. **Considerações finais:** As reações imunológicas a vacinas em mulheres são mais robustas em algumas vacinas virais, e em alguns homens elas podem se manifestar diferente. O entendimento das diferentes reações às vacinas entre os sexos é de suma importância para a profissionais da saúde e futuros profissionais, uma vez que existe um aumento progressivo do medo e da descrença populacional em relação às vacinas e sua segurança.

Palavras-chave: Vacinas, Gêneros, Resposta imunológica, Efeitos adversos.

ABSTRACT

Objective: Analyze through a narrative review how sex differences in vaccine responses. **Bibliographic review:** The vaccine is used on a global scale in order to prevent serious cases of immunoinfectious diseases and guarantee a quality of life for the entire population. There are several types of vaccines that are effective against viral and bacterial pathologies offered in different health systems. Its benefit is proven in several studies and there are few adverse effects that can be generated after immunization. It is known that it can behave differently in different factors such as sex, age, special populations and genetic modulations that influence the ability to create an adequate immune response. **Final considerations:** Immune reactions to vaccines in women are more robust in some viral vaccines, and in some men they may manifest differently. Understanding the different reactions to vaccines between the sexes is of paramount importance for health professionals and future professionals, since there is a progressive increase in population fear and disbelief in relation to vaccines and their safety.

Keywords: Vaccines, Gender, Immune response, Adverse effects.

RESUMEN

Objetivo: Analizar a través de una revisión narrativa cómo difieren los sexos en las respuestas a las vacunas. **Revisión bibliográfica:** La vacuna se utiliza a escala mundial con el fin de prevenir casos graves de enfermedades inmunoinfecciosas y garantizar la calidad de vida de toda la población. Existen varios tipos de vacunas que son efectivas contra patologías virales y bacterianas que se ofrecen en los diferentes sistemas

¹ Faculdade de Saúde Santo Agostinho (FASA), Afya Educacional, Vitória da Conquista – BA.

de salud. Su beneficio está comprobado en varios estudios y son pocos los efectos adversos que se pueden generar tras la inmunización. Se sabe que puede comportarse de manera diferente en diferentes factores como sexo, edad, poblaciones especiales y modulaciones genéticas que influyen en la capacidad de generar una respuesta inmune adecuada. **Consideraciones finales:** las reacciones inmunitarias a las vacunas en las mujeres son más sólidas en algunas vacunas virales y en algunos hombres pueden manifestarse de manera diferente. Comprender las diferentes reacciones a las vacunas entre los sexos es de suma importancia para los profesionales de la salud y los futuros profesionales, ya que existe un aumento progresivo del miedo y la incredulidad de la población en relación con las vacunas y su seguridad.

Palabras clave: Vacunas, Género, Respuesta inmune, Efectos adversos.

INTRODUÇÃO

A primeira vacina foi criada a partir de experiências no século 18 realizada pelo médico Edward Jenner, que conseguiu criar imunidade contra a varíola, doença bastante disseminada na época. Posteriormente viria a vacina contra raiva, criada por Louis Pasteur, sendo essas as primeiras vacinas atenuadas do século 20, que são as vacinas contra tétano e difteria. Com os avanços tecnológicos, posteriormente vieram outras vacinas para erradicação de novas doenças como a gripe e febre amarela. Durante os anos 90 até os dias de hoje foram criadas ainda as de hepatite A, rotavírus, papilomavírus humano (HPV), ebola e a mais recentemente a vacina contra COVID-19 (SALEH A, et al., 2021).

O controle das doenças infecciosas se faz necessário para uma melhor qualidade de vida da população brasileira. Com isso foi instituído o Programa Nacional de Imunizações (PNI) que existe desde 1973 na qual várias estratégias são criadas para ter o controle e ampliar a rede de cobertura vacinal. Contudo, ainda existe um receio de parte da população em tomar vacinas devido as possíveis reações adversas e de informações errôneas na qual espalhadas por diversos meios de comunicação, o que atrapalha a adesão a imunização (MOURA ADA, et al., 2020; MORILLA J, et al., 2021).

A vacina é produzida de acordo com o mecanismo de patogenicidade das infecções, com o objetivo de produzir resistência a determinada patologia, promovendo um efeito preventivo ou terapêutico à cerca da mesma com fim de erradicar as doenças imunoinfecciosas em aspecto global (VILANOVA M, 2020).

As vacinas virais são classificadas como atenuadas, inativadas ou de subunidade, e incluem as de varíola, poliomielite, sarampo, varicela, febre amarela e entre outras. Seu custo é menor e há maior facilidade de produção e imunização, entretanto tem menor durabilidade. As vacinas inativadas são submetidos a agentes físicos ou químicos para inativação e, portanto, retira sua capacidade multiplicativa, trazendo menor eficiência, porém maior segurança. Dentre as vacinas virais, as mais comuns são as de hepatite A, influenza e raiva (BOUSADA GM e PEREIRA EL, 2017).

As vacinas bacterianas ajudam a prevenir infecções e são bastante eficazes, pois criam imunidade prolongada. Elas podem ser classificadas de acordo com o mecanismo de defesa contra bactérias extracelulares, como as vacinas de tétano, coqueluche, pneumococo, meningococo, contra *Haemophilus influenzae* tipo B (Hib) e BCG, e bactérias intracelulares, sendo elas a de febre tifóide e tuberculose (MAYER RL e IMPENS F, 2021).

É comprovado que as vacinas podem se comportar diferentemente em cada pessoa. Fatores como idade, gestação, estímulos genéticos, sexo e entre outros interferem na qualidade da resposta vacinal. Sabe-se que a imunidade aumenta na idade adulta e diminui quando envelhecemos, e esse mecanismo faz com que a população idosa e crianças estejam mais vulneráveis as doenças infectocontagiosas. Já nas gestantes, a vacina pode se comportar de diversas maneiras. A vacina da influenza pode ser benéfica tanto para mãe quanto para o bebê, as vacinas atenuadas devem ser evitadas (JIA S, et al., 2020).

As vacinas de influenza, hepatite A, Hepatite B, rubéola, difteria, sarampo, tétano, raiva e brucella vão desencadear maiores respostas de anticorpos em fêmeas do que em machos. Já as de polissacarídeo pneumocócica A, meningocócica C, encefalite equina venezuelana, febre amarela e difteria vão ter mais

resposta em machos do que em fêmeas. A diferença do sexo também influencia nas reações adversas às vacinas, sendo mais prevalentes em mulheres (JIA S, et al., 2020).

Fatores relacionados diretamente ao sexo como hormônios sexuais, genes codificados por cromossomos sexuais, e fatores ambientais podem provocar alterações no comportamento das células imunes de um hospedeiro fazendo com que as reações de variadas vacinas sejam diferentes para cada pessoa (RUGGIERI A, et al., 2016). Esse estudo narrativo teve como o objetivo analisar as diferenças sexuais às respostas vacinais, com foco na diferenciação das respostas imunológicas.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Tipos de vacinas

As vacinas são bastante úteis para o controle de doenças infecciosas que vem sendo desenvolvidas a anos. As vacinas virais podem se caracterizar em diferentes classes e tipos. A imunização pode ser passiva contendo imunoglobulinas e imunização ativa que contém o vírus atenuado ou o vírus inativado (SILVA ALD, et al., 2021).

As vacinas se resumem na utilização de sequências de ácidos nucleicos codificantes de proteínas de um organismo específico, em um organismo alvo onde a virulência em questão é negligenciável, mas que gera uma resposta imune satisfatória. Esse processo acontece devido a ativação do sistema inato e adaptativo imune do hospedeiro alvo em questão, e, pela ativação dos diversos ramos, que permeiam desde situações indiretas como nas células dendríticas e seu processo de apresentação as outras células imunes, ao reconhecimento direto do antígeno em questão pela partição complementar desse sistema (VILANOVA M, 2020).

As vacinas ativadas e inativadas utilizam formas diferentes para induzir a capacidade de uma doença viral se multiplicar. As ativadas vão ser produzidas de forma segmentada, isso faz com que o vírus seja diminuído. A vacina inativada é produzida de forma com que haja anulação do vírus. Esses dois tipos de vacinas vão ter o mesmo objetivo que é ativar a resposta inata e adaptativa, humoral e celular (VILANOVA M, 2020).

De maneira específica as vacinas inativadas utilizam vírus inativados e são preparadas a partir de altas temperaturas ou é utilizada uma substancia como o formaldeído. Essas vacinas são mais estáveis, tem custo menor e pode ser usado em pessoas imunossuprimidas, são ofertadas em grande escala como as de poliovírus, hepatite, raiva, coqueluche, encefalite e vírus da influenza sazonal. Geralmente as vacinais virais inativadas precisam de mais de uma dose para reforço pois nem todos os vírus são imunogênicos após a realização de sua aplicação (VILANOVA M, 2020; CLEM AS, 2011).

Vacinas atenuadas são aquelas que são desenvolvidas quando ocorre a modificação de um microrganismo patogênico, ao enfraquecer a virulência de vírus ou bactérias. A sua resposta imune é formada pela vacina viva atenuada sendo diferenciadas quando são comparadas a vírus e bactérias. Em relação aos vírus, por serem microrganismos intracelulares, eles são recrutados linfócitos TC e linfócitos Th1 responsáveis por respostas imunes celulares específicas. E se descobriu que o antígeno está espalhado no tecido, os linfócitos Th2 podem reconhecê-lo e desencadear sua diferenciação de linfócitos B em células plasmáticas secretoras de anticorpos e linfócitos B de memória A resposta imune estimulada pela vacina de vírus vivo atenuado é a mesma que a resposta imune desencadeada pela infecção por vírus naturais (CHAGAS SR, et al., 2019).

Por sua vez, as vacinas de subunidades são caracterizadas por utilizar os fragmentos antigênicos de um respectivo microrganismo que são proteínas ou polissacarídeos do patógeno, sendo estudado se a inativação dessas moléculas são capazes de induzir uma imunização forte e eficaz. No entanto, como são menos potentes na indução de respostas imunes, são necessários adjuvantes e imunizações repetidas que são os reforços (VILANOVA M, 2020).

As vacinas antibacterianas convencionais são compostas de bactérias atenuadas (bactérias vivas, porém enfraquecidas), bactérias mortas, antígenos de subunidades bacterianas ou toxinas bacterianas inativadas,

tendo como objetivo prevenir inúmeras mortes em todo o mundo a cada ano proveniente das infecções bacterianas. As vacinas de bactérias atenuadas, mesmo possuindo uma alta e boa resposta imunológica, podem pôr em risco os imunocomprometidos. Em contrapartida, as vacinas antibacterianas inativadas possuem virulência baixa, mas podem ser, muitas vezes, menos imunogênicas e não estimular uma resposta protetora eficiente contra infecções. Da mesma forma, o antígeno de subunidade inativado e as vacinas toxóides também podem sofrer de antigenicidade abaixo do ideal. Como forma de reparar esses problemas que existem nas vacinas antibacterianas, estão sendo analisados novos parâmetros para que assim aumente a segurança e a eficácia para todos os indivíduos (ANGSANTIKUL P, et al., 2018).

Diferenças sexuais nos casos adversos vacinais

As reações adversas são umas das maiores preocupações para quem toma a vacina. Esse fenômeno se caracteriza por uma ocorrência que é após o uso da vacina, que pode estar relacionada ou não com o uso dela. No Brasil existe um programa de monitoramento dos efeitos adversos, o SI-EAPV (Sistema de Informação de Eventos Pós- Vacinação), com a finalidade de controlar e manter a segurança das vacinas para toda a população (VASCONCELOS MMR, et al., 2020; MOURA ADA, et al., 2020).

Dos casos notificados no SIEAPV, os EAPV (evento adverso pós-vacinação) que ocorrem com mais frequência são classificados como não grave (EANG) e ocorrem com mais frequência em mulheres. O evento adverso grave (EAG) é definido como qualquer alteração sistêmica ou local que requer hospitalização e que tenha risco de morte ao paciente. Os sinais e sintomas mais recorrentes são febre, vômitos, palidez, cianose, hipotonia e diarreia. Além desses podem aparecer sintomas mais graves como dispneia, desmaios, taquicardia e hipotensão, que são menos frequentes. Os eventos podem incluir diversas manifestações clínicas que são causados a partir das formulações vacinais, como também um conjunto de pessoas que possuem susceptibilidade para a ocorrência como por exemplo pacientes que tem alergia a ovo, leite e outros componentes (BRASIL, 2021; BRASIL, 2020; APS L, et al., 2018).

O grupo de pessoas que normalmente apresenta um maior número de reações às vacinas, são os grupos dos idosos e crianças de até um ano. A vacina da febre amarela é um exemplo de vacina que mais causa efeitos adversos (SATO A, et al., 2018).

Como as mulheres tendem a ter maior prevalência de reações autoimunes em comparação aos homens, é possível que os efeitos adversos locais e sistêmicos após vacinação afetem mais o público feminino. (KLEIN SL e FLANAGAN KL, 2016; MENNI C, et al., 2021).

Nesse contexto, mulheres não grávidas, comparativamente em relação as grávidas apresentam de forma mais comum dor no local da aplicação da vacina e de maneira menos frequentemente, cefaleia, dores musculares, calafrios e febre. Os efeitos adversos a curto prazo das vacinas contra o covid-19 são de frequência moderada, gravidade leve e curta duração, sendo mais frequentes em indivíduos mais jovens, mulheres e naqueles que já tiveram a doença. Os sintomas após a vacinação, sistêmicos e locais, geralmente duram de 1 a 2 dias depois de administrada a vacina (JENSEN A, et al., 2022; MENNI C, et al., 2021).

O público feminino geralmente responde de forma distinta em relação aos homens a muitas vacinas e manifestam mais efeitos adversos após sua aplicação, que podem ocorrer devido à sua resposta imune ampliada, sendo evidenciado isso também nas vacinas que combatem o SARS-CoV-2. Logo, uma maior magnitude de respostas imunes em mulheres adultas é observada em uma série de vacinas, incluindo as contra influenza, febre amarela, rubéola, sarampo, caxumba, hepatite A e B, herpes simples 2, raiva, dengue e varíola (JENSEN A et al., 2022; KLEIN SL, et al., 2015; KLEIN SL, et al., 2010).

A vacina contra influenza trivalente inativada é descrita como uma das mais reatogênicas em mulheres, cujos efeitos colaterais costumam ser autolimitados, de baixa gravidade e similares aos que ocorrem na população geral, após o processo de vacinação (ENGLER RJ, et al., 2008).

Já que as mulheres tendem a relatar de forma mais frequente seus sintomas em relação aos homens, essa também pode ser uma possível explicação pelo maior número de reações adversas descritas após o procedimento de vacinação na população. Ademais, em relação às reações alérgicas anafiláticas e não

anafiláticas, embora pouco frequentes, temos que a maioria delas são relatadas também em mulheres. Isso provavelmente pode ser influenciado pelo maior percentual de mulheres vacinadas em relação aos homens (HIMMELSTEIN MS e SANCHEZ DT, 2016; SHIMABUKURO TT, et al., 2021).

A influência dos hormônios sexuais na resposta imunológica

Os androgênios, derivados do colesterol, são hormônios produzidos pelos testículos e pelo córtex suprarrenal, nos homens, e são capazes de fazer as características sexuais masculinas. Sendo que nas mulheres, a testosterona é produzida pelos ovários e pelas glândulas suprarrenais, podendo gerar o desejo sexual nelas (LIMA SMRR, 2021).

A partir da hipófise e órgãos como o ovário, testículos e glândulas dos rins a progesterona é produzida e tem funções fisiológicas no controle do ciclo menstrual, manutenção da gravidez e processo imunológico que vai ser modulado através de receptores próprios do hormônio que podem estar presentes em células de tecidos sexuais ou não sexuais (TAN IJ, et al., 2014).

A progesterona e estrogênio são hormônios que vão atuar na ativação das células B a partir do expressor BAFF, essas células são capazes de ativar o sistema imunológico humoral. Quando há presença do hormônio estrógeno a expressão do BAFF é maior tanto no sexo masculino quanto no feminino, mas em comparação a progesterona as mulheres vão apresentar expressão maior enquanto nos homens vai ser diminuída (DREHMER MN, et al., 2016).

A progesterona, de maneira geral vai diminuir a produção de anticorpos, que são essenciais para a proteção contra corpos estranhos. Além disso ela vai agir diminuindo a ativação e produção dos linfócitos, aumenta a capacidade de apoptose de células linfáticas B e T, inibe a produção das células natural killer e favorece a duração de sobrevivência de um enxerto (AVILA AV, et al., 2019).

A quantidade de informações sobre como o ciclo menstrual afeta o sistema imune é escasso, porém há indícios de que há correlação. Há evidência de maior quantidade de células T durante a fase folicular e de células B pode aumentar durante o período periovulatório. Na fase lútea do ciclo ovariano, há evidência também de aumento de TNF α e baixa de IL-1. Ainda sobre a atividade das células natural killers (NK) tem na literatura informações contraditórias, porém há indícios em estudos que correlacionam as NK com a progesterona, portanto a citotoxicidade seria maior na fase folicular do que na fase lútea do ciclo. Em suma, ainda se necessita de mais estudos sobre a influência da flutuação hormonal e sua influência para demonstrar sua relevância no processo de resposta vacinal (FATHI A, et al., 2021).

Os homens e as mulheres por possuírem diferenças nas quantidades de hormônios sexuais esteroidais acabam tendo alteração nas respostas imunes em cada sexo. A testosterona normalmente tem um efeito imunossupressor, enquanto o estrogênio tende a ser imunestimulante. As células T auxiliares (Th) detêm importância na imunidade adaptativa, sendo que o Th1 desencadeia resposta mediadas por células e o Th2, principalmente, respostas humorais. Com isso, mostra que mulheres possui uma resposta aumentada do Th2 e inibe a resposta Th1, por influência da quantidade de estrogênio e progesterona, fazendo que tenham uma resposta imune mais forte em comparação aos homens. Por sua vez, os homens por terem maior quantidade de testosterona, faz com que a resposta Th1 seja aumentada e Th2 diminuída (ROVED J, et al., 2017).

Os receptores de estrogênio (RE) vão regular a resposta das células imunes, pois conduz o desenvolvimento de células dendríticas, que são responsáveis pela apresentação de antígenos e assim iniciar a resposta inata e adaptativa. O estradiol agindo na via RE α faz com que estimule a criação de novas células dendríticas com uma capacidade funcional aumentada, gerando uma resposta mais rápida diante da inflamação (KOVATS S, 2012).

A resposta adaptativa, produção de linfócitos B e atividade das células T CD4+ e CD8+, são mais fortes ou prolongadas nas mulheres do que em homens. Devido a isso, durante o retorno da homeostase, as mulheres tem risco de causar dano tecidual devido a essa exposição aumentada ou prolongada da resposta imune, em contrapartida, os homens durante o retorno da homeostase possuem o risco da permanência do vírus por terem respostas imunes mais baixas (KLEIN SL, 2012).

A influência do gene sexual na resposta imunológica

Estudos observacionais feitos em meninos e meninas pré-púberes, mulheres pós-menopáusicas e homens idosos sugerem que existe mais do que apenas contribuições hormonais na modulação e regulação do sistema imunitário, de modo ao induzir o surgimento da diferença entre as respostas imunes entre ambos (KLEIN SL, et al., 2015).

Vários genes localizados no cromossomo X codificam proteínas do sistema imunológico, como receptores de cadeia G de IL-2, IL-3, IL13, TLR7, TLR8, GATA1, IRAK1; ligantes complementares como CD40 e FOXP3. Como as mulheres possuem em seu código genético dois cromossomos XX, e o homem apenas um X, polimorfismos ou mutações desse cromossomo tem maior impacto imunológico em homens. Como há essa relação, tais variabilidades podem influenciar tanto a resposta imune quanto o desenvolvimento de efeitos adversos colaterais, uma vez que as diferenças nos alelos HLA podem induzir uma maior ou menor resposta de anticorpos à vacina, bem como a quantidade desses em cada vacina viral. Outro fator importante, é a expressão fenotípica celular diferente entre os sexos, células essas que irão interagir com o agente patológico como a proteína SPIKE do SARS-COV-2 e a Angiotensina, que por sua vez, tem sua expressão e atividade dependente do sexo do hospedeiro, parte devido a relações hormonais, mas também parte por fatores genéticos (KLEIN SL, et al., 2015; KLEIN SL, et al., 2010; CORDA V, et al., 2021).

Hormônios fazem parte da regulação genética através de enzimas que controlam a transcrição como recrutamento de metiltransferase e histona aciltransferase. Portanto, a regulação que hormônios provém na epigenética da expressão gênica e a composição do cromossomo X e Y são o que determinam a resposta imune a vacinação. A diferença entre X e Y na imunidade é dada pela quantidade de miRNA que controla a expressão gênica através da repressão da tradução ou degradação do mRNA, enquanto o X possui cerca de 80 miRNA's, o Y contém apenas 2 miRNA's, o que apoia a diferenças imunológicas baseadas no sexo. Em especial, destaca-se o miRNA 18 e 19 codificados pelo cromossomo X, responsáveis por potencializar respostas inflamatórias através de inibidores da sinalização NF-κB (KLEIN SL, et al., 2015).

Como já descrito, os genes tem papel importante perante a patologia prevenida com as vacinas e sistema imune. Uma simples polimorfia de um nucleotídeo do gene associado com moléculas de antígenos leucocitários humanos (HLA), citocinas e receptores de citocinas influenciam na resposta humoral das vacinas da influenza. Por exemplo, os polimorfismos no gene das transmembranas IFN - indutível proteína 3 (IFITM3) são associados com o aumento do risco de contração da infecção do vírus influenza e estudos recentes relacionam as etnias asiáticos e caucasianos especificamente a este fato. Ainda esse gene que é induzido pelas IFN'S mediam respostas antivirais e também podem modular a imunidade adaptativa por meio de proteger a memória citotóxica residual da população de celular T (DHAKAL S e KLEIN SL, 2019).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nessa revisão pode-se observar que as mulheres apresentam uma resposta imunológica, e isso deve não apenas a contribuição genética do cromossomo X, mas também aos hormônios sexuais que modulam e regulam o sistema imune. Todas essas variabilidades podem influenciar na resposta vacinal, de modo que as mulheres apresentam uma resposta imunológica à vacina mais significativa, como maior produção de anticorpos, além de uma maior predominância das reações adversas vacinais.

REFERÊNCIAS

1. ANGSANTIKUL P, et al. Toxoid Vaccination Against Bacterial Infection Using Cell Membrane-Coated Nanoparticles. *Bioconjugate Chemistry*, 2021; 3(29): 604 – 612.
2. APS L, et al. Eventos adversos de vacinas e as consequências da não vacinação: uma análise crítica. *Rev Saude Publica*, 2018; (52): 40.
3. AVILA AV, et al. Linfocitos B, estrógenos y progesterona. *Revista Bioquímica y Patología Clínica*, 2021; 83(2): 36–43.
4. BOUSADA GM, PEREIRA EL. Produção de vacinas virais parte 1: engenharia de bioprocessos. *Revista da universidade Vale do Rio Verde*, 2017; 15(1): 309-332.

5. BRASIL. Secretaria de Vigilância em Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Protocolo de vigilância epidemiológica e Sanitária de eventos adversos pós-vacinação. 2020. Disponível em: https://bvsm.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_vigilancia_epidemiologica_eventos_vacinacao_4ed.pdf. Acessado em: 23 de setembro de 2022.
6. BRASIL. Situação epidemiológica dos eventos adversos pós-vacinação contra a covid-19. 2021. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/edicoes/2021/boletim_epidemiologico_svs_9-1.pdf. Acessado em: 23 de setembro de 2022.
7. CHAGAS SR, et al. Vacinas e suas reações adversas: revisão. PUBVET, 2019; 13(8): 1-14.
8. CLEM AS. Fundamentals of vaccine immunology. J Glob Infect Dis, 2011; 3(1):73-8.
9. CORDA V, et al. COVID-19 vaccine: the gender disparity. Journal of Perinatal Medicine, 2021; 49(6): 723–724.
10. DHAKAL S, KLEIN SL. Host Factors Impact Vaccine Efficacy: Implications for Seasonal and Universal Influenza Vaccine Programs. American Society for Microbiology, Journal of Virology, 2019; 93(21): e00797-19.
11. DREHMER MN, et al. BAFF Expression is Modulated by Female Hormones in Human Immune Cells. Biochem Genet, 2016; 54(5): 722-30.
12. ENGLER RJ, et al. Walter Reed Health Care System Influenza Vaccine Consortium Half-vs full-dose trivalent inactivated influenza vaccine (2004-2005): Age, dose, and sex effects on immune responses. Arch Intern Med, 2008; 168(22): 2405-14.
13. FATHI A, et al. Sex Differences in Immunity: Implications for the Development of Novel Vaccines Against Emerging Pathogens. Frontiers in Immunology, 2021; 11(601170).
14. HIMMELSTEIN MS, SANCHEZ DT. Masculinity impediments: Internalized masculinity contributes to healthcare avoidance in men and women. Journal of health psychology, 2016; 21 (7): 1283-1292.
15. JENSEN A, et al. COVID-19 vaccines: Considering sex differences in efficacy and safety. Contemporary Clinical Trials, 2022; 115(106700).
16. JIA S, et al. Precision immunization: a new trend in human vaccination. Human Vaccines & immunotherapeutics, 2020; 16(3): 513–522.
17. KLEIN SL, et al. Sex-based differences in immune function and responses to vaccination. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, 2015; 109(1): 9-15
18. KLEIN SL, et al. The Xs and Y of immune responses to viral vaccines. The Lancet infectious diseases, 2010; 10(5): 338-349.
19. KLEIN SL, FLANAGAN KL. Sex differences in immune responses. Nature Reviews Immunology, 2016; 16 (10): 626-638.
20. KLEIN SL. Sex influences immune responses to viruses, and efficacy of prophylaxis and therapeutic treatments for viral diseases. Bioessays, 2012; 34(12): 1050 – 1059.
21. KOVATS S. Estrogen receptors regulate an inflammatory pathway of dendritic cell differentiation: mechanisms and implications for immunity. Horm Behav, 2012; 62(3): 254 –262.
22. LIMA SMRR. Considerações sobre hormônios e sexo. Arq Med Hosp Fac Cienc Med Santa Casa, 2021. São Paulo; 66:e015.
23. MAYER RL, IMPENS F. Immunopeptidomics for next-generation bacterial vaccine development. Trends in microbiology, 2021; 29(11): 1034-1045
24. MENNI C, et al. Vaccine side-effects and SARS-CoV-2 infection after vaccination in users of the COVID Symptom Study app in the UK: a prospective observational study. The Lancet Infectious Diseases, 2021; 21(7): 939-949.
25. MORILLA JL, et al. A importância do conhecimento sobre as vacinas e o impacto na cobertura vacinal. Revista de atenção à saúde, 2021; 19 (67): 175-188.
26. MOURA ADA, et al. Avaliação da Vigilância dos Eventos Adversos Pós-Vacinação em um estado do nordeste brasileiro. Brazilian Journal of Health Review, 2020. 3(6): 16978-16793
27. ROVED J, et al. Sex differences in immune responses: Hormonal effects, antagonistic selection, and evolutionary consequences. elsevier, 2017; 88: 95–105.
28. RUGGIERI A, et al. The influence of sex and gender on immunity, infection and vaccination. Ann Ist Super Sanità, 2016; 52(2): 198-204
29. SALEH A, et al. Vaccine development thought history. Cureus, 2021; 13 (7): e16635.
30. SATO A, et al. Uso de registro informatizado de imunização na vigilância de eventos adversos pós-vacina. Revista de Saúde Pública, 2018; 52(4).
31. SHIMABUKURO TT, et al. Reports of anaphylaxis after receipt of mRNA COVID-19 vaccines in the US, 2021; 325(11): 1101-1102.
32. SILVA ALD, et al. Vacinas: da criação revolucionária ao polêmico movimento de rejeição. Rev. Saúde Col. UEFS, 2021; 11(2): e5724.
33. TAN IJ, et al. Hormonal Modulation of the Immune System – A Spotlight on the Role of Progestogens. Autoimmunity reviews, 2015; 14: 536-42.
34. VASCONCELOS MMR, et al. Análise das ocorrências de eventos adversos pós-vacinação. Glob Acad Nurs, 2020; 1(3): e48.
35. VILANOVA M. Vacinas e imunidade, prevenção de doenças infecciosas. Revista de ciência elementar, 2020; 8(2): 21-25.