

# **Intervenções Vacinais contra o Vírus H5N1: Eficácia, Segurança e Implicações para a Saúde Pública**

*Vaccine Interventions against the H5N1 Virus: Efficacy, Safety, and Implications for Public Health*

*El Intervenciones Vacunales contra el Virus H5N1: Eficacia, Seguridad e Implicaciones para la Salud Pública*

**Gabriel Vitor Romão de Oliveira**

Afiliação: Faculdade de Medicina - USP, São Paulo - SP, Brasil

E-mail institucional: gabriel.oliveira@usp.br

**Gabryel Crispim de Farias Lück**

Afiliação: Faculdade de Medicina - USP, São Paulo - SP, Brasil

E-mail institucional: gabryel.luck@usp.br

## **RESUMO (PORTUGUÊS):**

Esta revisão qualitativa analisa intervenções vacinais contra o vírus H5N1, destacando eficácia e segurança. Vacinas adjuvadas apresentam alta imunogenicidade e potencial para proteção cruzada, sendo promissoras contra variantes do vírus. Contudo, desafios como reatogenicidade — reações adversas locais ou sistêmicas — e escalabilidade para produção em massa persistem. A exclusão de grupos vulneráveis, como gestantes, em ensaios clínicos reduz a aplicabilidade dos resultados a populações diversas. Além disso, questões éticas e epidemiológicas emergem, enfatizando a necessidade de vigilância contínua para monitorar surtos. O estudo sugere que tecnologias inovadoras, como plataformas de mRNA, podem revolucionar o manejo do H5N1, oferecendo respostas rápidas a ameaças pandêmicas. Assim, a combinação de vacinas eficazes, estratégias inclusivas e avanços tecnológicos é essencial para mitigar riscos à saúde pública.

**Palavras-chave:** H5N1, vacinas adjuvadas, imunogenicidade, segurança, saúde pública.

## **ABSTRACT (ENGLISH):**

This qualitative review evaluates vaccine interventions against the H5N1 virus, focusing on efficacy and safety. Adjuvanted vaccines exhibit high immunogenicity and potential for cross-protection against viral variants, making them promising tools. However, challenges include reactogenicity — local or systemic adverse reactions — and scalability for mass production. The exclusion of vulnerable groups, such as pregnant women, from clinical trials limits the findings' applicability to diverse populations. Ethical and epidemiological concerns also arise, underscoring the need for ongoing surveillance to track outbreaks. The study highlights innovative technologies, like mRNA platforms, as future solutions for rapid pandemic response. Combining effective vaccines, inclusive strategies, and technological advances is vital to reduce public health risks.

**Keywords:** H5N1, adjuvanted vaccines, immunogenicity, safety, public health.

## **RESUMEN (ESPAÑOL):**

Esta revisión cualitativa evalúa intervenciones vacunales contra el virus H5N1, centrándose en eficacia y seguridad. Las vacunas adyuvadas muestran alta inmunogenicidad y potencial de protección cruzada contra variantes virales, siendo herramientas prometedoras. Sin embargo, enfrentan desafíos como reatogenicidad — reacciones adversas locales o sistémicas — y escalabilidad para producción masiva. La exclusión de grupos vulnerables, como embarazadas, en ensayos clínicos limita la aplicabilidad de los resultados a poblaciones diversas. También surgen preocupaciones éticas y epidemiológicas, destacando la necesidad de vigilancia continua para monitorear brotes. El estudio señala tecnologías innovadoras, como plataformas de mRNA, como soluciones futuras para respuestas rápidas a pandemias. Combinar vacunas efectivas, estrategias inclusivas y avances tecnológicos es clave para reducir riesgos de salud pública.

**Palabras clave:** H5N1, vacunas adyuvadas, inmunogenicidad, seguridad, salud pública.

## 1. INTRODUÇÃO

O vírus H5N1, causador da gripe aviária, representa uma ameaça significativa à saúde pública global devido à sua alta patogenicidade e capacidade de causar surtos em aves e mamíferos, com potencial de transmissão para humanos (PURCELL *et al.*, 2025; NTAKIYISUMBA *et al.*, 2023). Desde sua primeira detecção em humanos em 1997, o H5N1 tem sido associado a casos esporádicos, mas graves, com taxas de mortalidade elevadas. A Organização Mundial da Saúde (OMS) e outras entidades de saúde têm alertado para o risco de uma pandemia, caso o vírus adquira a capacidade de transmissão sustentada entre humanos. Nesse contexto, a vigilância epidemiológica e a adoção de medidas preventivas, como a vacinação, são essenciais para mitigar os riscos associados a esse patógeno.

As vacinas são uma das intervenções mais eficazes em saúde pública, com histórico comprovado de controle e erradicação de doenças infecciosas. No caso do H5N1, o desenvolvimento de vacinas seguras e eficazes é crucial para proteger populações vulneráveis, como trabalhadores avícolas e profissionais de saúde, além de prevenir a disseminação do vírus em caso de surtos (ZHANG *et al.*, 2021; CHANTHAVANICH *et al.*, 2021). Estudos recentes têm demonstrado a eficácia de vacinas adjuvadas e baseadas em novas tecnologias, como vetores virais e DNA, em induzir respostas imunes robustas contra o H5N1. Além disso, a segurança dessas vacinas tem sido amplamente avaliada, com perfis de reatogenicidade aceitáveis e baixos riscos de eventos adversos graves.

Este artigo tem como objetivo analisar as intervenções vacinais contra o vírus H5N1, com foco na eficácia e segurança dessas vacinas, bem como suas implicações para a saúde pública. Através de uma revisão sistemática qualitativa de Randomized Controlled Trials (RCTs) publicados nos últimos cinco anos, buscamos sintetizar as evidências mais recentes sobre o tema, identificando as abordagens mais promissoras e os desafios para sua implementação em larga escala. Os resultados desta análise podem informar estratégias de preparação pandêmica e contribuir para a tomada de decisões em saúde pública.

## 2. METODOLOGIA

Nesta revisão integrativa, a análise crítica dos Estudos Controlados Randomizados (RCTs) sobre intervenções terapêuticas e profiláticas contra o vírus H5N1 foi estruturada para garantir a identificação de estudos relevantes, rigorosos e aplicáveis ao contexto da saúde pública. A

busca foi realizada na base de dados PubMed, selecionada por sua abrangência e confiabilidade na indexação de literatura biomédica. O objetivo foi recuperar RCTs publicados nos últimos cinco anos que investigassem intervenções contra o H5N1 em populações humanas, com foco em vacinas e outras estratégias imunológicas.

A estratégia de busca foi desenvolvida utilizando o termo principal "H5N1" combinado com termos compatíveis e relevantes, como "influenza A", "avian influenza", "vaccine", "adjuvanted vaccine", "immunogenicity", "safety", "efficacy", "randomized controlled trial" e "human". Esses termos foram conectados por operadores booleanos ("AND", "OR") para ampliar a sensibilidade da busca, garantindo a inclusão de estudos que abordassem diferentes abordagens, como vacinas adjuvadas, baseadas em cultura de células ou vetores virais. A busca foi realizada em inglês, considerando que a maioria dos RCTs indexados no PubMed utiliza esse idioma.

Para refinar os resultados, foram aplicados os seguintes filtros no PubMed: (1) "in the last 5 years", limitando a busca a publicações de 2020 a 2025, a fim de capturar evidências recentes e relevantes para o contexto atual da epidemiologia do H5N1; (2) "Abstract", assegurando que apenas artigos com resumos disponíveis fossem incluídos, facilitando a triagem inicial; (3) "Randomized Controlled Trial", restringindo os resultados a estudos com desenho experimental rigoroso; (4) "Humans", excluindo estudos em modelos animais ou *in vitro*; e (5) "Exclude preprints", eliminando publicações não revisadas por pares para garantir a qualidade científica. Esses filtros foram selecionados para alinhar a busca com o objetivo de analisar evidências clínicas robustas em humanos.

Os critérios de inclusão foram definidos para selecionar RCTs que: (1) investigassem intervenções terapêuticas ou profiláticas contra o H5N1, incluindo vacinas ou adjuvantes; (2) apresentassem dados sobre imunogenicidade, segurança ou eficácia; (3) fossem conduzidos em populações humanas, independentemente da faixa etária; e (4) fossem publicados em periódicos revisados por pares. Os critérios de exclusão compreenderam: (1) estudos não randomizados ou observacionais; (2) artigos sem dados primários, como revisões narrativas; (3) estudos focados exclusivamente em modelos animais ou aspectos não clínicos do H5N1; e (4) publicações sem resumo ou texto completo disponível.

Após a execução da busca, os resultados foram exportados para um software de gerenciamento bibliográfico para remoção de duplicatas. A triagem inicial foi realizada por

meio da leitura dos títulos e resumos, identificando estudos que atendiam aos critérios de inclusão. Posteriormente, os artigos selecionados passaram por uma análise de texto completo para confirmar sua relevância e qualidade metodológica. Dados extraídos incluíram informações sobre o desenho do estudo, população, intervenção, desfechos (imunogenicidade, segurança, eficácia) e limitações. A avaliação da qualidade dos estudos foi baseada em critérios como randomização adequada, cegamento e tamanho da amostra, embora uma análise formal de risco de viés não tenha sido conduzida.

A análise dos estudos selecionados foi realizada de forma qualitativa, comparando os achados em termos de consistência interna (validade dos resultados dentro de cada estudo) e externa (generalização para diferentes populações e contextos). Limitações metodológicas, como tamanho amostral reduzido ou heterogeneidade das cepas testadas, e questões éticas, como conflitos de interesse ou inclusão de populações vulneráveis, foram consideradas para contextualizar as inferências. Essa abordagem garantiu uma avaliação crítica e holística, focada na aplicabilidade dos resultados para o manejo do H5N1 em cenários de saúde pública.

### 3. DISCUSSÕES

A análise crítica dos estudos apresentados revela avanços significativos na imunização, mas também expõe limitações que devem ser consideradas para sua aplicabilidade em saúde pública. Os estudos abordam uma gama de abordagens, incluindo vacinas adjuvadas com AS03, MF59 e Matrix M, vacinas baseadas em cultura de células, vacinas de adenovírus replicante e o uso de imiquimod tópico, oferecendo percepções sobre a eficácia, segurança e mecanismos imunológicos subjacentes.

Wimmers *et al.* (2021) demonstram que a vacina H5N1 adjuvada com AS03 induz remodelação epigenômica persistente em monócitos e células dendríticas mieloides, associada a maior resistência a vírus não relacionados, como Zika e Dengue. Esse achado sugere que adjuvantes podem ampliar a proteção por meio de mecanismos imunes inatos, um aspecto promissor para vacinas de amplo espectro.

Da mesma forma, Zhou *et al.* (2021) mostram que a vacina adjuvada com Matrix M elicita anticorpos neutralizantes e inibidores de neuraminidase, correlacionados com proteção *in vivo* em modelos murinos, enquanto Chanthavanich *et al.* (2021) confirmam respostas robustas contra cepas heterólogas em crianças com uma vacina adjuvada com MF59. Esses resultados

indicam alta imunogenicidade, especialmente com adjuvantes, mas levantam questões sobre a consistência entre populações.

A consistência interna dos estudos é geralmente sólida, com desenhos randomizados e observador-cegos em muitos casos, como em Kim *et al.* (2021), que avalia diferentes formulações de uma vacina H5N1 adjuvada com AS03 em crianças de 6 a 35 meses. A formulação de 1,9 µg HA/AS03B foi identificada como a mais equilibrada em termos de imunogenicidade e reatogenicidade, com títulos de anticorpos persistindo por 12 meses.

Contudo, diferenças nas respostas imunes entre adultos e crianças, como observado entre Zhou *et al.* (2021) e Chanthavanich *et al.* (2021), podem refletir variações na maturidade do sistema imunológico ou na dose de adjuvante, exigindo maior investigação. A consistência externa é mais desafiadora devido à heterogeneidade das populações e contextos. Matsuda *et al.* (2021) exploram uma vacina de adenovírus replicante administrada por vias não tradicionais, mostrando durabilidade de anticorpos por 26 semanas, mas a aplicabilidade em larga escala é limitada por questões logísticas, como a necessidade de administração especializada.

As vacinas adjuvadas demonstram alta imunogenicidade e potencial para proteção cruzada, um fator crítico dada a variabilidade genética do H5N1. Endo *et al.* (2020) e Howard *et al.* (2024) reforçam a segurança das formulações adjuvadas, embora a reatogenicidade, como febre relatada em até 60,5% dos participantes em Kim *et al.* (2021), possa afetar a aceitabilidade. O estudo de El Sahly *et al.* (2021) é notável por demonstrar que o imiquimod tópico não melhora as respostas sorológicas, sugerindo que nem todas as estratégias adjuvantes são viáveis. Para a saúde pública, o balanceamento entre eficácia e tolerabilidade é essencial, especialmente em cenários de pandemia, onde a escalabilidade e o custo das vacinas são críticos.

As limitações metodológicas são evidentes. O tamanho reduzido das amostras, como os 185 participantes em Kim *et al.* (2021), limita a detecção de eventos adversos raros, enquanto o desenho não randomizado e não controlado da fase III em Endo *et al.* (2020) introduz risco de viés, possivelmente justificado pela necessidade de avaliar a vacina em um contexto mais realista, mas comprometendo a robustez dos resultados. A variabilidade nas cepas testadas, como as cinco cepas heterólogas em Chanthavanich *et al.* (2021), reflete a diversidade do H5N1, mas a proteção cruzada permanece incerta contra variantes emergentes. Para mitigar essas limitações, estudos futuros poderiam aumentar o tamanho das amostras, incorporar controles mais rigorosos e testar uma gama mais ampla de cepas.

Do ponto de vista ético, a inclusão de crianças pequenas, como em Kim *et al.* (2021), levanta preocupações sobre consentimento informado e exposição a riscos sem benefícios diretos em um contexto não pandêmico. Os autores justificam essa inclusão pela necessidade de dados em populações vulneráveis, mas a comunicação clara dos riscos aos responsáveis é crucial. Além disso, conflitos de interesse, como a ligação de autores com a GSK em Wimmers *et al.* (2021), podem influenciar a interpretação dos resultados. A divulgação transparente e a revisão independente dos dados são medidas essenciais para mitigar esse risco.

As inferências válidas sobre eficácia e segurança apontam que vacinas adjuvadas com AS03, MF59 e Matrix M são altamente imunogênicas, com potencial para proteção cruzada, sendo seguras, mas com reatogenicidade variável. A durabilidade das respostas, observada por até 12 meses em Kim *et al.* (2021) e 26 semanas em Matsuda *et al.* (2021), é um ponto forte, mas a escalabilidade e a aceitabilidade pública permanecem desafios. Para o futuro, a identificação de correlatos de proteção, como os títulos de anticorpos neutralizantes e inibidores de neuraminidase em Zhou *et al.* (2021), pode orientar o desenvolvimento de vacinas mais precisas. Avanços em plataformas como mRNA, que oferecem flexibilidade contra variantes, poderiam complementar as abordagens testadas, enquanto estratégias para reduzir a reatogenicidade sem comprometer a eficácia são prioritárias.

A eficácia das vacinas H5N1 é consistentemente reforçada. A análise crítica mostrou que vacinas adjuvadas induzem respostas robustas, incluindo proteção cruzada contra cepas heterólogas, como observado em Chanthavanich *et al.* (2021) e Zhou *et al.* (2021). Zhang *et al.* (2021) corroboram esses achados, demonstrando que duas doses de vacina H5N1 adjuvada com emulsão óleo-em-água (OE) de 7,5 µg elicitam taxas de seroconversão e seroproteção significativamente maiores em idosos, embora ligeiramente inferiores às de adultos jovens, possivelmente devido à imunossenescência. Essa convergência sugere que vacinas adjuvadas são eficazes em uma ampla gama de grupos etários, mas a dose e o tipo de adjuvante devem ser otimizados para populações vulneráveis. A baixa seroprevalência de infecções humanas pelo H5N1, relatada por Chen *et al.* (2020) como variando de 0 a 1,9%, reforça a importância de vacinas profiláticas, especialmente para populações expostas, como trabalhadores avícolas, onde a seroprevalência é ligeiramente mais alta para o clado 0.

A segurança das vacinas também é um ponto de convergência. A análise crítica destacou que, embora as vacinas adjuvadas sejam seguras, a reatogenicidade, como febre em até 60,5%

dos participantes em Kim *et al.* (2021), é uma preocupação. Zhang *et al.* (2021) relatam que a vacina OE-adjuvada de 7,5 µg é bem tolerada em idosos, com eventos adversos comuns, como dor no local da injeção (32%), mas sem eventos graves. Essa consistência sugere que os perfis de segurança são aceitáveis, mas a reatogenicidade requer monitoramento, especialmente em crianças e idosos. Purcell *et al.* (2025) introduzem uma preocupação adicional ao relatar altas taxas de mortalidade em gestantes infectadas pelo H5N1 (90% para mães e 86,7% para fetos), destacando a necessidade de incluir esse grupo em ensaios vacinais. A exclusão de gestantes dos RCTs, conforme observado na análise crítica, limita a generalização dos dados de segurança, e a inclusão precoce, como sugerido por Purcell *et al.* (2025), é essencial para avaliar o risco-benefício.

Os estudos epidemiológicos e de risco ocupacional complementam a análise crítica ao contextualizar o risco de surtos zoonóticos. Ntakiyisumba *et al.* (2023) mostram que aves selvagens, especialmente Anseriformes, são reservatórios críticos do H5N1 na Coreia do Sul, com prevalência de 1,57% e seroprevalência de 15,91%. Isso reforça a necessidade de vigilância integrada, mencionada na análise crítica, para monitorar a interface entre aves selvagens, aves domésticas e humanos. Tian *et al.* (2022) destacam que profissionais de saúde expostos ao H5N1 têm maior risco de infecção, mas medidas como máscaras N95 são altamente protetoras. Essas medidas poderiam ser combinadas com vacinação para proteger grupos de alto risco, alinhando-se com a necessidade de estratégias escaláveis identificada nos RCTs.

Os estudos de Olbei *et al.* (2021), Yuan *et al.* (2021) e Cheng *et al.* (2021) ampliam as considerações imunológicas e psicossociais. Olbei *et al.* (2021) indicam que o H5N1 induz respostas de citocinas distintas, como IL-2 e IL-10, em comparação com o SARS-CoV-2, o que pode explicar diferenças na gravidade clínica. Isso complementa os achados epigenômicos de Wimmers *et al.* (2021), que sugerem que adjuvantes amplificam respostas inatas, potencialmente explicando a proteção cruzada observada. Yuan *et al.* (2021) reportam uma prevalência de 22,6% de TEPT após pandemias, incluindo H5N1, sugerindo que os impactos psicossociais devem ser integrados ao planejamento de respostas pandêmicas. Cheng *et al.* (2021) indicam que o H5N1, como outros vírus que se ligam à ACE2, está associado a maior risco de lesão cardíaca (37% em pacientes críticos), um aspecto não abordado nos RCTs, mas que reforça a necessidade de monitorar complicações sistêmicas em infecções graves.

As inferências válidas sobre eficácia e segurança indicam que vacinas adjuvadas são altamente imunogênicas e seguras em diversas populações, com potencial para proteção cruzada, mas a reatogenicidade e a exclusão de grupos como gestantes requerem atenção. A baixa seroprevalência humana e a alta prevalência em aves selvagens destacam a importância de vacinas profiláticas e vigilância integrada. As perspectivas futuras incluem o desenvolvimento de vacinas com menor reatogenicidade, possivelmente usando plataformas de mRNA, e a inclusão de gestantes em ensaios clínicos para ampliar a aplicabilidade. A validação de correlatos de proteção, como os identificados por Zhou *et al.* (2021), e a integração de medidas psicossociais e de proteção ocupacional são cruciais para estratégias pandêmicas eficazes.

Em conclusão, a integração dos RCTs e dos novos estudos reforça que as vacinas adjuvadas contra o H5N1 são uma ferramenta poderosa, mas desafios como reatogenicidade, escalabilidade e inclusão de populações vulneráveis persistem. A combinação de vacinação, vigilância epidemiológica e medidas protetoras é essencial para mitigar o risco pandêmico do H5N1, enquanto avanços tecnológicos e abordagens holísticas podem otimizar o manejo futuro.

#### 4. CONCLUSÃO

A análise dos estudos sobre intervenções contra o vírus H5N1 revela um panorama promissor, mas complexo, para o desenvolvimento e implementação de estratégias de imunização em saúde pública. As vacinas adjuvadas, utilizando componentes como AS03, MF59 e Matrix M, demonstram notável capacidade de induzir respostas imunes robustas e duráveis, com potencial para conferir proteção cruzada contra cepas heterólogas, um aspecto crucial diante da variabilidade genética do vírus. Essa eficácia é observada em diversas faixas etárias, desde crianças pequenas até idosos, embora ajustes na dose e no tipo de adjuvante sejam necessários para otimizar respostas em grupos com sistemas imunológicos menos responsivos, como os idosos, ou em desenvolvimento, como as crianças. Além disso, abordagens inovadoras, como vacinas baseadas em adenovírus replicante administradas por vias não tradicionais, sugerem caminhos alternativos para ampliar a imunidade, embora enfrentem barreiras logísticas que limitam sua escalabilidade.

No entanto, a segurança das vacinas adjuvadas, embora geralmente aceitável, apresenta desafios significativos. A reatogenicidade, manifestada por eventos adversos como febre e dor

local, varia conforme a formulação e a população, exigindo um equilíbrio cuidadoso entre imunogenicidade e tolerabilidade. A exclusão de grupos vulneráveis, como gestantes, dos ensaios clínicos destaca uma lacuna crítica, especialmente considerando os altos riscos de mortalidade associados à infecção por H5N1 nesse grupo. A baixa seroprevalência de infecções humanas, contrastada com a alta prevalência em aves selvagens, sublinha a importância de vacinas profiláticas para populações expostas, como trabalhadores avícolas, e reforça a necessidade de vigilância integrada na interface entre humanos, aves domésticas e selvagens.

As limitações metodológicas, incluindo amostras pequenas e desenhos não randomizados em alguns estudos, juntamente com preocupações éticas relacionadas ao consentimento informado em populações pediátricas, apontam para a necessidade de abordagens mais robustas e inclusivas em ensaios futuros. A variabilidade das cepas testadas também sugere que a proteção cruzada, embora promissora, pode não ser universal contra variantes emergentes, exigindo monitoramento contínuo da evolução viral. Além disso, os impactos psicossociais, como o risco de transtorno de estresse pós-traumático, e as complicações sistêmicas, como lesões cardíacas em infecções graves, indicam que as estratégias de manejo devem ir além da imunização, integrando apoio psicossocial e monitoramento clínico.

Olhando para o futuro, o desenvolvimento de vacinas com menor reatogenicidade, possivelmente por meio de plataformas de mRNA que oferecem maior flexibilidade contra variantes, é uma prioridade. A inclusão precoce de gestantes e outros grupos vulneráveis em ensaios clínicos é essencial para garantir a equidade e a eficácia das intervenções. A validação de correlatos de proteção, como títulos de anticorpos neutralizantes e inibidores de neuraminidase, pode orientar a criação de vacinas mais precisas, enquanto a integração de medidas protetoras, como equipamentos de proteção individual para profissionais de saúde, fortalece a resposta pandêmica. Em última análise, a combinação de vacinação eficaz, vigilância epidemiológica rigorosa e abordagens holísticas que considerem os aspectos imunológicos, psicossociais e ocupacionais será fundamental para mitigar o risco pandêmico do H5N1 e preparar a saúde pública para futuros desafios.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- CHANTHAVANICH, P. *et al.* Antibody responses against heterologous A/H5N1 strains for an MF59-adjuvanted cell culture-derived A/H5N1 (aH5N1c) influenza vaccine in healthy pediatric subjects. *Vaccine*, v. 39, n. 47, p. 6930-6935, 2021. DOI: 10.1016/j.vaccine.2021.10.010.
- CHEN, X. *et al.* Serological evidence of human infections with highly pathogenic avian influenza A(H5N1) virus: a systematic review and meta-analysis. *BMC Medicine*, v. 18, n. 1, 377, 2020. DOI: 10.1186/s12916-020-01836-y.
- CHENG, M. P. *et al.* Acute cardiac injury in coronavirus disease 2019 and other viral infections—a systematic review and meta-analysis. *Critical Care Medicine*, v. 49, n. 9, p. 1558-1566, 2021. DOI: 10.1097/CCM.0000000000005026.
- EL SAHLY, H. M. *et al.* Topical imiquimod does not provide an adjuvant effect when administered with inactivated influenza A/H5N1 vaccine in healthy young adults. *Journal of Infectious Diseases*, v. 224, n. 10, p. 1712-1719, 2021. DOI: 10.1093/infdis/jiab206.
- ENDO, M. *et al.* Clinical phase II and III studies of an AS03-adjuvanted H5N1 influenza vaccine produced in an EB66® cell culture platform. *Influenza and Other Respiratory Viruses*, v. 14, n. 5, p. 551-563, 2020. DOI: 10.1111/irv.12755.
- HOWARD, L. M. *et al.* Metabolomic signatures differentiate immune responses in avian influenza vaccine recipients. *Journal of Infectious Diseases*, v. 230, n. 3, p. 716-725, 2024. DOI: 10.1093/infdis/jiad611.
- KIM, J. H. *et al.* Immunogenicity and safety of AS03-adjuvanted H5N1 influenza vaccine in children 6-35 months of age: results from a phase 2, randomized, observer-blind, multicenter, dose-ranging study. *Pediatric Infectious Disease Journal*, v. 40, n. 9, p. e333-e339, 2021. DOI: 10.1097/INF.0000000000003247.
- MATSUDA, K. *et al.* A replication-competent adenovirus-vectored influenza vaccine induces durable systemic and mucosal immunity. *Journal of Clinical Investigation*, v. 131, n. 5, e140794, 2021. DOI: 10.1172/JCI140794.
- NTAKIYISUMBA, E. *et al.* Prevalence, seroprevalence and risk factors of avian influenza in wild bird populations in Korea: a systematic review and meta-analysis. *Viruses*, v. 15, n. 2, 472, 2023. DOI: 10.3390/v15020472.
- OLBEI, M. *et al.* SARS-CoV-2 causes a different cytokine response compared to other cytokine storm-causing respiratory viruses in severely ill patients. *Frontiers in Immunology*, v. 12, 629193, 2021. DOI: 10.3389/fimmu.2021.629193.
- PURCELL, R. *et al.* Systematic review of avian influenza virus infection and outcomes during pregnancy. *Emerging Infectious Diseases*, v. 31, n. 1, p. 50-56, 2025. DOI: 10.3201/eid3101.241343.
- TIAN, C. *et al.* Risk factors and protective measures for healthcare worker infection during highly infectious viral respiratory epidemics: a systematic review and meta-analysis. *Infection Control & Hospital Epidemiology*, v. 43, n. 5, p. 639-650, 2022. DOI: 10.1017/ice.2021.18.
- WIMMERS, F. *et al.* The single-cell epigenomic and transcriptional landscape of immunity to influenza vaccination. *Cell*, v. 184, n. 15, p. 3915-3935.e21, 2021. DOI: 10.1016/j.cell.2021.05.039.
- YUAN, K. *et al.* Prevalence of posttraumatic stress disorder after infectious disease pandemics in the twenty-first century, including COVID-19: a meta-analysis and systematic review. *Molecular Psychiatry*, v. 26, n. 9, p. 4982-4998, 2021. DOI: 10.1038/s41380-021-01036-x.

- ZHANG, K. *et al.* Immunogenicity of H5N1 influenza vaccines in elderly adults: a systematic review and meta-analysis. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, v. 17, n. 2, p. 475-484, 2021. DOI: 10.1080/21645515.2020.1777822.
- ZHOU, F. *et al.* Matrix M adjuvanted H5N1 vaccine elicits broadly neutralizing antibodies and neuraminidase inhibiting antibodies in humans that correlate with in vivo protection. *Frontiers in Immunology*, v. 12, 747774, 2021. DOI: 10.3389/fimmu.2021.747774.